

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-520785

(P2011-520785A)

(43) 公表日 平成23年7月21日 (2011.7.21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 229/58 (2006.01)	C O 7 C 229/58 C S P	4 C O 3 7
C07C 233/81 (2006.01)	C O 7 C 233/81	4 C O 5 5
C07C 311/29 (2006.01)	C O 7 C 311/29	4 C O 8 6
C07C 323/56 (2006.01)	C O 7 C 323/56	4 C 2 0 6
C07C 237/40 (2006.01)	C O 7 C 237/40	4 H O 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 148 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-504523 (P2011-504523)
 (86) (22) 出願日 平成21年4月16日 (2009.4.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年12月17日 (2010.12.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2009/000966
 (87) 国際公開番号 W02009/127822
 (87) 国際公開日 平成21年10月22日 (2009.10.22)
 (31) 優先権主張番号 61/071, 176
 (32) 優先日 平成20年4月16日 (2008.4.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

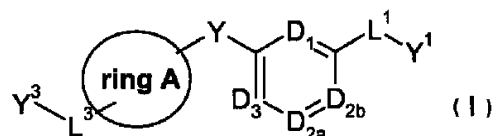
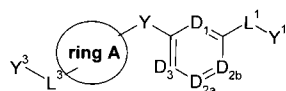
(71) 出願人 510060523
 バイオリボックス エービー
 B I O L I P O X A B
 スウェーデン国 ウプサラ 05 エスー
 751, ビーオー ボックス 303
 P O B o x 303, S-751 0
 5 U p p s a l a, S w e d e n
 (74) 代理人 100087468
 弁理士 村瀬 一美
 (72) 発明者 ニルソン, ピーター
 スウェーデン国 ウプサラ 05 エスー
 751, ビーオー ボックス 303,
 オレキシオ エービー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤としての使用のためのビスアリール化合物

(57) 【要約】

ロイコトリエン C_4 シンターゼの阻害が望ましい及び／又は必要である疾患の治療において、特に呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用である、式 I

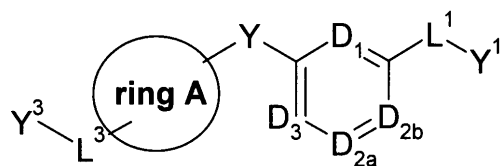


[式中、環A、D₁、D_{2a}、D_{2b}、D₃、L¹、Y¹、L³及びY³は説明の中で与えられる意味を有する] の化合物、及び医薬的に許容されるその塩が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ロイコトリエン C_4 の合成の阻害が望ましい及び／又は必要である疾患の治療における使用のための、式 I :



I

10

[式中、

D_{2a} 及び D_{2b} のいずれか一方は D_2 を表し、他方は $-C(-L^2-Y^2)=$ を表し；

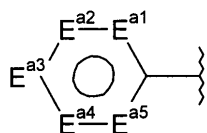
Y は、 $-O-$ 又は $-S(O)_m-$ を表し；

D_1 、 D_2 及び D_3 の各々は、それぞれ $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$ 及び $-C(R^{1c})=$ を表すか、又は D_1 、 D_2 及び D_3 の各々は、選択的に且つ独立して $-N=$ を表し；

環 A は、

環 I)

20

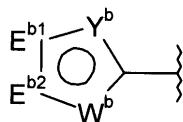


E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} の各々は、それぞれ $-C(H)=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$ 及び $-C(H)=$ を表すか、又は E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} の各々は、選択的に且つ独立して $-N=$ を表し；

R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} の 1 つは、必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、その他は、独立して水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は X^1 から選択される置換基を表す；

30

環 I I)



E^{b1} 及び E^{b2} は、それぞれ $-C(R^{3a})=$ 及び $-C(R^{3b})=$ を表し；

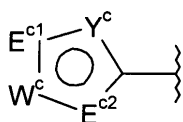
Y^b は、 $-C(R^{3c})=$ 又は $-N=$ を表し；

W^b は、 $-N(R^{3d})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を表し；

40

R^{3a} 、 R^{3b} 及び、存在する場合は、 R^{3c} 及び R^{3d} の 1 つは、必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、残りの R^{3a} 、 R^{3b} 及び (存在する場合は) R^{3c} 置換基は、独立して水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は X^2 から選択される置換基を表し、そして残りの R^{3d} 置換基 (存在する場合は) は、水素、又は R^{z1} から選択される置換基を表す；又は

環 I I I)



E^{c1} 及び E^{c2} の各々は、それぞれ $-C(R^{4a})=$ 及び $-C(R^{4b})=$ を表し；

Y^c は、 $-C(R^{4c})=$ 又は $-N=$ を表し；

W^c は、 $-N(R^{4d})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を表し；

R^{4a} 、 R^{4b} 及び、存在する場合は、 R^{4c} 及び R^{4d} の 1 つは、必要な $-L^3-Y$ 10
 ^{3} 基を表し、残りの R^{4a} 、 R^{4b} 及び（存在する場合は） R^{4c} 置換基は、独立して水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は X^3 から選択される置換基を表し、そして残りの R^{4d} 置換基（存在する場合は）は、水素、又は R^{z2} から選択される置換基を表す；

を表し、
 R^{z1} 及び R^{z2} は、独立して Z^{1a} から選択される基を表し；

R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} は、独立して、水素、又は Z^{2a} から選択される基、又はハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$ 若しくは $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$ を表し； 20

X^1 、 X^2 及び X^3 は、独立して、 Z^{2a} から選択される基、又はハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$ 若しくは $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$ を表し；

Z^{1a} 及び Z^{2a} は、独立して $-R^{5a}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5c}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$ 、 $-S(O)_mR^{5j}$ 又は $-S(O)_2N(R^{6h})R^{7h}$ を表し； 30

$R^{5b} \sim R^{5h}$ 、 R^{5j} 、 R^{5k} 、 R^{5n} 、 $R^{6a} \sim R^{6i}$ 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7d} 及び $R^{7f} \sim R^{7i}$ は、独立して H 又は R^{5a} を表すか；又は

R^{6a} と R^{7a} 、 R^{6b} と R^{7b} 、 R^{6d} と R^{7d} 、 R^{6f} と R^{7f} 、 R^{6g} と R^{7g} 、 R^{6h} と R^{7h} 又は R^{6i} と R^{7i} の対のいずれかは、共に連結して、それらが結合している原子と共に 3～6 員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子（窒素又は酸素など）を含み、また前記環は、場合により F、Cl、 $=O$ 、 $-OR^{5h}$ 及び R^{5a} から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

R^{5i} 、 R^{5m} 及び R^{5p} は、独立して R^{5a} を表し；

R^{5a} は、場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $=O$ 、 $-OR^{8a}$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-S(O)_nR^{8d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8e})R^{8f}$ 及び $OS(O)_2N(R^{8g})R^{8h}$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表し； 40

n は 0、1 又は 2 を表し；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 及び R^{8g} は、独立して H 又は、場合によりハロ、 $=O$ 、 $-OR^{11a}$ 、 $-N(R^{12a})R^{12b}$ 及び $-S(O)_2-M^1$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表し；

R^{8c} 、 R^{8f} 及び R^{8h} は、独立して H、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 又は、場合により F、Cl、 $=O$ 、 $-OR^{13a}$ 、 $-N(R^{14a})R^{14b}$ 及び $-S(O)_2-M^2$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキ 50

ルを表すか；又は

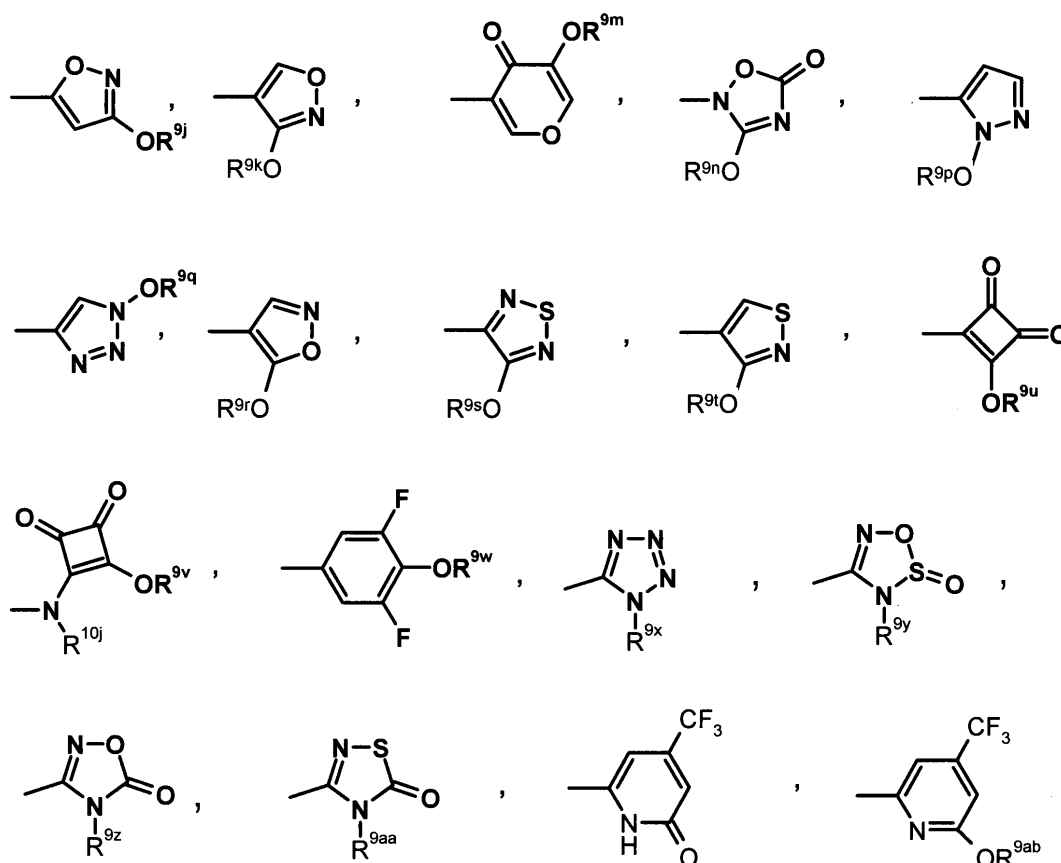
R^{8b} と R^{8c} 、 R^{8e} と R^{8f} 又は R^{8g} と R^{8h} は、共に連結して、それらが結合している原子と共に3～6員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子（窒素又は酸素など）を含み、また前記環は、場合により、F、Cl、=O及び、場合により=O及びフルオロから選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される1又はそれ以上の置換基によって置換され；

M^1 及び M^2 は、独立して $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 又は $-N(R^{15a})R^{15b}$ を表し；

R^{11a} 及び R^{13a} は、独立してH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 又は $-CHF_2$ を表し；

R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15a} 及び R^{15b} は、独立してH、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ を表し；

Y^1 及び Y^{1a} は、独立して、 $-N(H)SO_2R^{9a}$ 、 $-C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ 又は以下の基：



のいずれか1つを表し；

R^{9a} は、場合により G^1 及び／又は Z^1 から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$ アルキル、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し；

$R^{9b} \sim R^{9z}$ 、 R^{9aa} 、 R^{9ab} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 及び R^{10j} は、独立して、その両方が場合により G^1 及び／又は Z^1 から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基を表すか；又は

10

20

30

40

50

$R^{9b} \sim R^{9z}$ 、 R^{9aa} 、 R^{9ab} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 及び R^{10j} は、独立して水素を表すか；又は

R^{9f} と R^{10f} 、 R^{9g} と R^{10g} 及び R^{9i} と R^{10i} のいずれかの対は、共に連結して、それらが結合している原子と共に 3～6 員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子（窒素又は酸素など）を含み、また前記環は、場合により F、Cl、=O、 $-OR^{5h}$ 及び R^{5a} から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

Y^2 及び Y^3 は、独立して、その両方の基が場合により A から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基を表し；

A は、

I) その両方が場合により B から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

II) その両方が場合により G^1 及び／又は Z^1 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基；又は

III) G^1 基を表し；

G^1 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^1 - R^{16a}$ を表し；
[式中、 A^1 は、単結合又は $-C(O)A^2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_rA^3-$ 、 $-N(R^{17a})A^4-$ 若しくは $-OA^5-$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^2 は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{17b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^3 は、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{17c})-$ を表し；

A^4 及び A^5 は、独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{17d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_r-$ 又は $-S(O)_rN(R^{17e})-$ を表す]

Z^1 は、=O、=S、 $=NOR^{16b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{17f})R^{16c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

B は、

I) その両方が場合により G^2 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

II) その両方が場合により G^2 及び／又は Z^2 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基；又は

III) G^2 基を表し；

G^2 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^6 - R^{18a}$ を表し；
[式中、 A^6 は、単結合又は $-C(O)A^7-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_rA^8-$ 、 $-N(R^{19a})A^9-$ 若しくは $-OA^{10}-$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^7 は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{19b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^8 は、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{19c})-$ を表し；

A^9 及び A^{10} は、独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{19d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_r-$ 又は $-S(O)_rN(R^{19e})-$ を表す]

Z^2 は、=O、=S、 $=NOR^{18b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{19f})R^{18c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{19c} 、 R^{19d} 、 R^{19e} 及び R^{19f} は、独立して、

i) 水素；

ii) その両方が場合により G^3 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

iii) その両方が場合により G^3 及び／又は Z^3 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基から選択されるか；又は

10

20

30

40

50

$R^{16a} \sim R^{16c}$ と $R^{17a} \sim R^{17f}$ 、及び／又は $R^{18a} \sim R^{18c}$ と $R^{19a} \sim R^{19f}$ のいずれかの対は、共に連結して、それらの原子又は他の関連する原子と共に、場合により 1～3 個のヘテロ原子及び／又は 1～3 の二重結合を含む、さらなる 3～8 員環を形成してもよく、前記環は、場合により G^3 及び／又は Z^3 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

G^3 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONNO_2$ 又は $-A^{11}-R^{20a}$ を表し；

[式中、 A^{11} は、単結合又は $-C(O)A^{12}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_rA^{13}-$ 、 $-N(R^{21a})A^{14}-$ 若しくは $-OA^{15}-$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^{12} は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{21b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^{13} は、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{21c})-$ を表し；

A^{14} 及び A^{15} は、独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{21d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_r-$ 又は $-S(O)_rN(R^{21e})-$ を表す]

Z^3 は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{20b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{21f})R^{20c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

各々の r は、独立して、ここで使用される各々の場合に、1 又は 2 を表し；

R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} 及び R^{21f} は、独立して、

i) 水素；

ii) その両方の基が、場合によりハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{22a})R^{23a}$ 、 $-OR^{22b}$ 及び $=O$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 6$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基；並びに

iii) その両方が、場合によりハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル（場合により $=O$ 、フルオロ及びクロロから選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）、 $-N(R^{22c})R^{23b}$ 及び $-OR^{22d}$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基から選択されるか、又は

$R^{20a} \sim R^{20c}$ と $R^{21a} \sim R^{21f}$ のいずれかの対は、共に連結して、それらの原子又は他の関連する原子と共に、場合により 1～3 個のヘテロ原子及び／又は 1 若しくは 2 の二重結合を含む、さらなる 3～8 員環を形成してもよく、前記環は、場合によりハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{22e})R^{23c}$ 、 $-OR^{22f}$ 及び $=O$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

L^1 及び L^{1a} は、独立して、単結合又は、炭素原子のいずれか 1 個が Q によって置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキレンを表し；

Q は、 $-C(R^{y1})(R^{y2})-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-O-$ を表し；

R^{y1} 及び R^{y2} は、独立して H 、 F 又は X^4 を表すか；又は

R^{y1} と R^{y2} は、共に連結して 3～6 員環を形成してもよく、前記環は、場合によりヘテロ原子を含み、また前記環は、場合により F 、 Cl 、 $=O$ 及び X^5 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

L^2 及び L^3 は、独立して、単結合又は $-(CH_2)_p-C(R^{y3})(R^{y4})-(CH_2)_q-A^{16}-$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}-$ 、 $-(CH_2)_p-S-$ 、 $-(CH_2)_p-SC(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)A^{21}-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2A^{18}-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^w)A^{19}-$ 若しくは $-(CH_2)_p-OA^{20}-$ から選択されるスペーサー基を表し；

[式中、 A^{16} は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^w)-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_m-$ を表し；

A^{17} 、 A^{18} 及び A^{21} は、独立して、単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-(O)-$ 、 $-N(R^w)-$ 又は $-N(R^w)SO_2-$ を表し；

A^{19} 及び A^{20} は、独立して、単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)N(R^w)-$ 、 $-C(O)O-$ 、-

S (O)₂ - 又は - S (O)₂ N (R^w) - を表す]

p 及び q は、独立して 0、1 又は 2 を表し；

m は 0、1 又は 2 を表し；

R^{y3} 及び R^{y4} は、独立して H、F 又は X⁶ を表すか；又は

R^{y3} と R^{y4} は、共に連結して 3～6 員環を形成してもよく、前記環は、場合によりヘテロ原子を含み、また前記環は、場合により F、Cl、=O 及び X⁷ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

R^w は、H 又は X⁸ を表し；

X⁴～X⁸ は、独立して、C₁～₆ アルキル（場合によりハロ、-CN、-N(R^{24a})R^{25a}、-OR^{24b}、=O、アリール及びヘテロアリール（最後の 2 つの基は、場合によりハロ、C₁～₄ アルキル（場合によりフルオロ、クロロ及び=O から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）、-N(R^{24c})R^{25b} 及び OR^{24d} から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）、アリール又はヘテロアリール（最後の 2 つの基は、場合によりハロ、C₁～₄ アルキル（場合によりフルオロ、クロロ及び=O から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）、-N(R^{26a})R^{26b}、-OR^{26c} 及び -C(O)R^{26d} から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）を表し；

R^{22a}、R^{22b}、R^{22c}、R^{22d}、R^{22e}、R^{22f}、R^{23a}、R^{23b}、R^{23c}、R^{24a}、R^{24b}、R^{24c}、R^{24d}、R^{25a}、R^{25b}、R^{26a}、R^{26b}、R^{26c} 及び R^{26d} は、独立して、水素及び C₁～₄ アルキル（後者の基は、場合によりフルオロ、クロロ及び=O から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）から選択される]

の化合物、又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2】

D₁、D₂ 及び D₃ が、それぞれ -C(R^{1a})=、-C(R^{1b})= 及び -C(R^{1c})= を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A が環 (I) を表す、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

E^{a1} 及び E^{a5} が独立して -C(H)= を表し、そして E^{a2}、E^{a3} 及び E^{a4} が、それぞれ -C(R^{2b})=、-C(R^{2c})= 及び -C(R^{2d})= を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{2b} 又は R^{2c} の一方が必要な -L³-Y³ 基を表し、他方がハロ、水素又は -L^{1a}-Y^{1a} を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{2d} が水素を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

L¹ 及び L^{1a} が、独立して単結合又は C₁～₄ アルキレンを表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Y¹ 及び Y^{1a} が、独立して -C(O)OR^{9b} を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{9b} が C₁～₆ アルキル又は H を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

A が、I) G¹ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって場合により置換された C₁～₈ アルキル；又は II) G¹ を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合

10

20

30

40

50

物。

【請求項 1 1】

G^1 が、ハロ（例えばフルオロ又はクロロ）、シアノ、 $-NO_2$ 又は $-A^1-R^{16a}$ を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

A^1 が、単結合、 $-C(O)A^2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2A^3-$ 、 $-N(R^{17a})A^4-$ 又は $-OA^5-$ を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

L^2 及び L^3 が、独立して $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2A^{18}-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^w)A^{19}-$ 及び $-(CH_2)_p-O-$ から選択されるスペーサー基を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

A^{17} が $-N(R^w)SO_2-$ を表し、 A^{18} が $-N(R^w)-$ を表し、及び／又は A^{19} が単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-S(O)_2-$ 若しくは $-C(O)N(R^w)-$ を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^w が水素又は X^8 を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

X^8 が、場合によりハロ及び $-C(O)R^{26d}$ [式中、 R^{26d} は $C_1 \sim 4$ アルキルを表す] から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_1 \sim 4$ アルキル又はアリールを表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

Y^2 及び Y^3 が、独立して、場合により置換されたフェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル及び／又はベンゾジオキサニル基を表す、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 8】

Y^2 及び Y^3 が、独立して、場合により置換されたピリジル、ベンゾフラニル、イソキノリニル及び／又はフェニルを表す、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

任意選択の置換基が、ハロ；シアノ； $-NO_2$ ；場合により 1 又はそれ以上のハロ基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル；場合により $C_1 \sim 3$ アルキル及び $=O$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル； $-OR^{26}$ ； $-SR^{26}$ ； $-C(O)R^{26}$ ； $-C(O)OR^{26}$ ； $-N(R^{26})R^{27}$ ；並びに $-S(O)_2R^{28}$ から選択され、 R^{26} 及び R^{27} が、独立して、H、場合により 1 又はそれ以上のハロ基で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、又は場合により 1 又はそれ以上のハロ若しくは $C_1 \sim 3$ アルキル基によって置換されたアリール（前記アルキル基は、場合により 1 又はそれ以上のハロ原子によって置換されている）；そして R^{28} が、アリール又は、特に $C_1 \sim 6$ アルキルを表す、請求項 1 7 又は 1 8 に記載の化合物。

40

【請求項 2 0】

ロイコトリエン C_4 の合成の障害が望ましい及び／又は必要である疾患の治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項で定義される式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩の使用。

【請求項 2 1】

50

D_{2a} が D_2 を表し； D_{2b} が $-C(-L^2 - Y^2) =$ を表し； D_1 、 D_2 及び D_3 が、それぞれ $-C(R^{1a}) =$ 、 $-C(R^{1b}) =$ 及び $-C(R^{1c}) =$ を表し；環 A が環 (I) を表し； E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} が、それぞれ $-C(H) =$ 、 $-C(R^{2b}) =$ 、 $-C(R^{2c}) =$ 、 $-C(R^{2d}) =$ 及び $-C(H) =$ を表し； R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{2d} がすべて水素を表し；

(I) R^{2c} が必要な $-L^3 - Y^3$ 基を表し、 $-L^1 - Y^1$ が $-C(O)OR^{9b}$ を表し； L^2 が $-N(H)S(O)_2-$ を表し； L^3 が $-(CH_2)_pN(R^w)-A^{19}-$ を表し；

(1) A^{19} が $-S(O)_2-$ を表し； p が 0 を表す場合、以下のときには Y^2 及び Y^3 の両方が 4-メチルフェニルを表すことはない；

(A) Y が $-O-$ を表し、そして R^{9b} が H を表す；

(B) Y が $-O-$ を表し、 R^{9b} がメチルを表し、そして (両方の場合に)：

(i) R^w が H 又は n -ヘキシルを表し、そして R^{2b} が H を表す；

(ii) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が $-OR^{5h}$ を表し、そして R^{5h} が n -ペンチル、イソブチル、 n -プロピル、エチル又はメチルを表す；

(iii) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が $-N(R^{6b})R^{7b}$ を表し、 R^{6b} 又は R^{7b} の一方が H を表し、そして他方がメチル、エチル、 n -プロピル及び n -ブチルを表す；

(iv) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が Z^{2a} を表し、 Z^{2a} が R^{5a} を表し、そして R^{5a} がメチル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH=CH_2$ 、エチル又は n -プロピルを表す；

(v) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 がフルオロ、クロロ又はシアノを表す；

(C) R^w が H を表し、 R^{2b} が $-L^{1a} - Y^{1a}$ を表し、 $-L^{1a} - Y^{1a}$ が $-C(O)OR^{9b}$ を表し、そして：

(i) 両方の R^{9b} 置換基が水素を表す；

(ii) 両方の R^{9b} 置換基がメチルを表す；

(D) Y が $-S-$ を表し、そして R^{9b} 、 R^w 及び R^{2b} がすべて H を表す；

(E) Y が $-S-$ を表し、 R^{9b} がメチルを表し、そして R^w 及び R^{2b} が H を表す；

(F) Y が $-O-$ を表し、 R^{9b} がメチルを表し、 R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が Z^{2a} を表し、そして Z^{2a} が $-C(O)NH_2$ を表す；

(2) p が 1 を表し、 Y が $-O-$ を表し、 R^{2b} 及び R^w の両方が H を表す場合、以下のときには Y^2 は 4-メチルフェニルを表さない；

(A) R^{9b} が H を表すか；又は

(B) R^{9b} がメチルを表し、そして (両方の場合に)：

(i) A^{19} が $-S(O)_2-$ を表し、そして Y^3 が 4-メチルフェニル、4-アセチルフェニル (すなわち 4- $(C(O)CH_3)$ フェニル) 又は 4-ニトロフェニルを表す；

(ii) A^{19} が $-C(O)-$ を表し、そして Y^3 が 4-ピリジルを表す；

(II) L^1 が単結合を表し、 Y^1 が $-C(O)OR^{9b}$ を表し、 R^{9b} が H を表し；

(A) L^2 及び L^3 の両方が $-C(O)N(H)-$ を表し、 R^{2c} が必要な $-L^3 - Y^3$ 基を表し、 R^{2b} が $-L^1 - Y^{1a}$ を表し、 $-L^{1a} - Y^{1a}$ が $-COOH$ を表す場合、

(i) Y が $-S(O)_2-$ を表すときには、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには、4-メトキシフェニル、3-ニトロ-4-アミノフェニル又は 3-ニトロ-4-ヒドロキシフェニルを表さない；

(ii) Y が $-O-$ を表すときには、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには、4-メトキシフェニル、4-プロモフェニル、3-ニトロ-4-アミノフェニル、3-ニトロ-4-ヒドロキシフェニル又は 2-カルボキシフェニルを表さない；

10

20

30

40

50

(B) L^2 及び L^3 の両方が $-C(O)N(H)-$ を表し、 R^{2b} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 R^{2c} が $-L^1-Y^{1a}$ を表し、 $-L^1a-Y^{1a}$ が $-COOH$ を表す場合、 Y が $-O-$ 又は $-S(O)_2$ を表すときには、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには 4-メトキシフェニルを表さない；

(C) L^2 及び L^3 の両方が $-N(H)C(O)-$ を表し、 R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 R^{2b} が $-L^1-Y^{1a}$ を表し、 $-L^1a-Y^{1a}$ が $-COOH$ を表す場合、 Y が $-O-$ を表すときには、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには 4-ニトロフェニルを表さない；

(III) R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 R^{2b} が $-L^1-Y^{1a}$ を表し、 $-L^1-Y^1$ 及び $-L^1a-Y^{1a}$ の両方が $-S(O)_3H$ を表し、そして L^2 及び L^3 の両方が $-OS(O)_2-$ を表し、 Y が $-S(O)_2-$ を表し；

(A) Y^2 及び Y^3 が、両方ともにはフェニルを表さず、その各々が 4 位で A によって置換されており、 A が G^1 を表し、 G^1 が $-A^1-R^{16a}$ を表し、 A^1 が $-N(H)S(O)_2-$ を表し、そして R^{16a} が 3-ニトロフェニル又は 3-アミノフェニルのいずれかを表す；

(B) Y^2 及び Y^3 が、両方ともには 4-ニトロフェニルを表さない；

(IV) R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 $-L^1-Y^1$ が $-C(O)OH$ を表し； L^2 が $-O-CH_2-$ を表し、 L^3 が $-(CH_2)_2N(R^w)-CH_2-$ を表し、 R^w が $=O$ 及び $-O-tert$ -ブチルによって置換されたメチルを表し、 Y が $-S(O)_2-$ を表す場合、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには非置換フェニル基を表さない；

(V) Y が $-O-$ を表し、 R^{2b} が $-L^1a-Y^{1a}$ を表し、 $-L^1-Y^1$ 及び $-L^1a-Y^{1a}$ が $-COOH$ を表し、 R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 L^2 及び L^3 の両方が $-N(H)S(O)_2-$ を表す場合；

(i) Y^2 及び Y^3 は、両方ともには、4-ニトロフェニル、4-(メタンスルホニル)フェニル(すなわち 4- $(-S(O)_2CH_3)$ フェニル)、4-シアノフェニル、4-(アセトアミド)フェニル、4-アセチルフェニル(すなわち 4- $C(O)CH_3$)フェニル)又は 4-メトキシフェニルを表さない；

(VI) Y が $-O-$ を表し、 R^{2b} が水素を表し、 $-L^1-Y^1$ が $-COOH$ を表し、 R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 L^2 が $-N(H)S(O)_2-$ を表し；

(i) L^3 が $-CH_2-N(H)S(O)_2-$ を表す場合、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには、4-ニトロフェニル、4-カルボキシフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、4-(メタンスルホニル)フェニル、4-(アセトアミド)フェニル(すなわち 4- $(-N(H)C(O)CH_3)$ 又は 2, 5-ジメトキシフェニルを表さない；

(ii) L^3 が $-CH_2-N(H)S(O)_2-$ を表す場合、 Y^3 が 4-(アセトアミド)フェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、4-カルボキシフェニル、4-シアノフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、2-(エトキシカルボニル)フェニル(すなわち 2- $COOCH_3$)フェニル)、4-メトキシフェニル、5-プロモ-6-クロロ-ピリド-3-イル又は 4-(メタンスルホニル)フェニルを表すときには、 Y^2 は 4-ニトロフェニルを表さない；

(iii) L^3 が $-N(H)S(O)_2-$ を表す場合、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには 4-ニトロフェニルを表さない；

(VII) Y が $-O-$ を表し、 R^{2c} が水素を表し、 $-L^1-Y^1$ が $-COOH$ を表し、 R^{2b} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し；

(i) L^2 が $-N(H)S(O)_2-$ を表し、 Y^2 が 4-カルボキシフェニルを表す場合；

(a) L^3 が $-CH_2-N(H)-C(O)-CH_2-$ を表すときには、 Y^3 は非置換フェニルを表さない；

(b) L^3 が $-CH_2-N(H)-C(O)-$ を表すときには、 Y^3 は非置換 2-フラニルを表さない；

(ii) L^2 が $-N(H)C(O)-CH_2-$ を表し、 L^3 が $-CH_2-N(H)-$

10

20

30

40

50

C (O) - CH₂ - を表す場合、Y² 及び Y³ は、両方ともには非置換フェニルを表さない、
請求項 1 から 19 のいずれか一項で定義される式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 22】

薬剤としての使用のための、

D_{2a} が D₂ を表し；D_{2b} が -C (-L² - Y²) = を表し；D₁、D₂ 及び D₃ が、それぞれ -C (R^{1a}) =、-C (R^{1b}) = 及び -C (R^{1c}) = を表し；環 A が環 (I) を表し；E^{a1}、E^{a2}、E^{a3}、E^{a4} 及び E^{a5} が、それぞれ -C (H) =、-C (R^{2b}) =、-C (R^{2c}) =、-C (R^{2d}) = 及び -C (H) = を表し；R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 及び R^{2d} がすべて水素を表し；

(I) R^{2c} が必要な -L³ - Y³ 基を表し、-L¹ - Y¹ が -C (O) OR^{9b} を表し；L² が -N (H) S (O)₂ - を表し；L³ が - (CH₂)_p N (R^w) - A¹⁹ - を表し；

(1) A¹⁹ が -S (O)₂ - を表し；p が 0 を表す場合、以下のときには Y² 及び Y³ は、両方ともには 4-メチルフェニルを表さない；

(A) Y が -O- を表し、そして R^{9b} が H を表す；

(i) R^w が H 又は n-ヘキシルを表し、そして R^{2b} が H を表す；

(ii) R^w が H を表し、R^{2b} が X¹ を表し、X¹ が -OR^{5h} を表し、そして R^{5h} が n-ペンチル、イソブチル、n-プロピル、エチル又はメチルを表す；

(iii) R^w が H を表し、R^{2b} が X¹ を表し、X¹ が -N (R^{6b}) R^{7b} を表し、R^{6b} 又は R^{7b} の一方が H を表し、そして他方がメチル、エチル、n-プロピル及び n-ブチルを表す；

(iv) R^w が H を表し、R^{2b} が X¹ を表し、X¹ が Z^{2a} を表し、Z^{2a} が R^{5a} を表し、そして R^{5a} がメチル、-CF₃、-CH₂OH、-CH=CH₂、エチル又は n-プロピルを表す；

(v) R^w が H を表し、R^{2b} が X¹ を表し、X¹ がフルオロ、クロロ又はシアノを表す；

(B) Y が -O- を表し、R^{9b} がメチルを表し、そして R^w 及び R^{2b} が H を表す；

(C) R^w が H を表し、R^{2b} が -L^{1a} - Y^{1a} を表し、-L^{1a} - Y^{1a} が -C (O) OR^{9b} を表し、そして両方の R^{9b} 置換基が水素を表す；

(D) Y が -S- を表し、そして R^{9b}、R^w 及び R^{2b} がすべて H を表す；

(2) p が 1 を表し、Y が -O- を表し、R^{2b} 及び R^w の両方が H を表す場合、以下のときには Y² は 4-メチルフェニルを表さない；

(A) R^{9b} が H を表し、

(i) A¹⁹ が -S (O)₂ - を表し、そして Y³ が 4-メチルフェニル、4-アセチルフェニル（すなわち 4- (C (O) CH₃) フェニル）又は 4-ニトロフェニルを表す；

(ii) A¹⁹ が -C (O) - を表し、そして Y³ が 4-ピリジルを表す；

(V) Y が -O- を表し、R^{2b} が -L^{1a} - Y^{1a} を表し、-L¹ - Y¹ 及び -L^{1a} - Y^{1a} が -COOH を表し、R^{2c} が必要な -L³ - Y³ 基を表し、L² 及び L³ の両方が -N (H) S (O)₂ - を表す場合；

(i) Y² 及び Y³ は、両方ともには、4-ニトロフェニル、4- (メタンスルホン) フェニル（すなわち 4- (-S (O)₂ CH₃) フェニル）、4-シアノフェニル、4- (アセトアミド) フェニル、4-アセチルフェニル（すなわち 4- C (O) CH₃ フェニル）又は 4-メトキシフェニルを表さない；

(VI) Y が -O- を表し、R^{2b} が水素を表し、-L¹ - Y¹ が -COOH を表し、R^{2c} が必要な -L³ - Y³ 基を表し、L² が -N (H) S (O)₂ - を表し；

(i) L³ が -CH₂ - N (H) S (O)₂ - を表す場合、Y² 及び Y³ は、両方と

10

20

30

40

50

もには、4-ニトロフェニル、4-カルボキシフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、4-(メタンスルホニル)フェニル、4-(アセトアミド)フェニル(すなわち4-($-N(H)C(O)CH_3$)又は2,5-ジメトキシフェニルを表さない；

(i i) L^3 が $-CH_2-N(H)S(O)_2-$ を表す場合、 Y^3 が4-(アセトアミド)フェニル、2,5-ジメトキシフェニル、4-カルボキシフェニル、4-シアノフェニル、2,4-ジニトロフェニル、2-(エトキシカルボニル)フェニル(すなわち2- $COOCH_3$)フェニル)、4-メトキシフェニル、5-ブロモ-6-クロロ-ピリド-3-イル又は4-(メタンスルホニル)フェニルを表すときには、 Y^2 は4-ニトロフェニルを表さない；

(i i i) L^3 が $-N(H)S(O)_2-$ を表す場合、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともに10
は4-ニトロフェニルを表さない；

(V I I) Y が $-O-$ を表し、 R^{2c} が水素を表し、 $-L^1-Y^1$ が $-COOH$ を表し、 R^{2b} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し；

(i) L^2 が $-N(H)S(O)_2-$ を表し、 Y^2 が4-カルボキシフェニルを表す場合；

(a) L^3 が $-CH_2-N(H)-C(O)-CH_2-$ を表すときには、 Y^3 は非置換フェニルを表さない；

(b) L^3 が $-CH_2-N(H)-C(O)-$ を表すときには、 Y^3 は非置換2-フラニルを表さない；

(i i) L^2 が $-N(H)C(O)-CH_2-$ を表し、 L^3 が $-CH_2-N(H)-C(O)-CH_2-$ を表す場合、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともに非置換フェニルを表さない、20

請求項1から19のいずれか一項で定義される式Iの化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項23】

L^2 及び L^3 が、独立して、単結合又は $-(CH_2)_p-C(R^{y3})(R^{y4})-(CH_2)_q-A^{16}-$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}-$ 、 $-(CH_2)_p-S-$ 、 $-(CH_2)_p-SC(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2A^{18}-$ 若しくは $-(CH_2)_p-OA^{20}-$ から選択されるスペーサー基を表す、請求項21又は22に記載の化合物。30

【請求項24】

A^{19} が、単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)N(R^w)-$ 、 $-C(O)O-$ 又は $-S(O)_2N(R^w)-$ を表す、請求項21から23のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項25】

医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合した、請求項22で定義される式Iの化合物又は医薬的に許容されるその塩を含有する医薬製剤。

【請求項26】

疾患が、呼吸器疾患、炎症である及び／又は炎症成分を有する、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物又は20に記載の使用。40

【請求項27】

疾患が、アレルギー疾患、喘息、小児期喘鳴、慢性閉塞性肺疾患、気管支肺形成異常、嚢胞性線維症、間質性肺疾患、耳鼻咽喉疾患、眼疾患、皮膚疾患、リウマチ性疾患、血管炎、心臓血管疾患、胃腸疾患、泌尿器疾患、中枢神経系の疾患、内分泌疾患、蕁麻疹、アナフィラキシー、血管性水腫、クワシオルコルの浮腫、月経困難症、熱傷誘導性酸化的損傷、多発性外傷、疼痛、有毒油症候群、内毒素性ショック、敗血症、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症、鎌状赤血球貧血、好酸球増多症候群又は悪性疾患である、請求項26に記載の化合物又は使用。

【請求項28】

疾患が、アレルギー疾患、喘息、鼻炎、結膜炎、COPD、嚢胞性線維症、皮膚炎、蕁

麻疹、好酸球性胃腸疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチ、変形性関節症又は疼痛である、請求項 27 に記載の化合物又は使用。

【請求項 29】

ロイコトリエン C_4 の合成の阻害が望ましい及び／又は必要である疾患の治療の方法であって、請求項 1 から 19 のいずれか一項で定義される式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩の治療有効量を、そのような状態に罹患している又は罹患しやすい患者に投与することを含む方法。

【請求項 30】

(A) 請求項 1 から 19 又は請求項 21 から 24 のいずれか一項で定義される式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩；及び

(B) 呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用な別の治療薬を含有し、成分 (A) 及び (B) の各々が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して製剤される組合せ製品。

【請求項 31】

請求項 1 から 19 又は請求項 21 から 24 のいずれか一項で定義される式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩、呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用な別の治療薬、並びに医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体を含有する医薬製剤を含む、請求項 30 に記載の組合せ製品。

【請求項 32】

以下の成分：

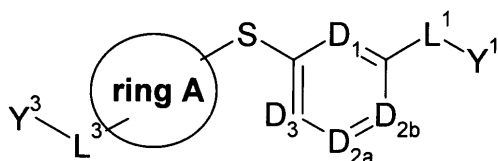
(a) 医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、請求項 1 ～ 19 又は請求項 21 ～ 24 のいずれか一項で定義される式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩を含有する医薬製剤、並びに

(b) 医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用な別の治療薬を含有する医薬製剤を含み、成分 (a) と (b) が各々他方との併用等に適する形態で提供されるパーツのキットを含む、請求項 30 に記載の組合せ製品。

【請求項 33】

請求項 1 で定義される式 I の化合物の製造のための方法であって、

(i) Y が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表す式 I の化合物に関しては、式 I I：

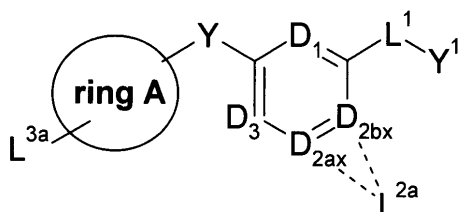


II

[式中、環 A、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^1 、 Y^1 、 L^3 及び Y^3 は請求項 1 で定義したとおりである]

の化合物の酸化；

(ii) L^2 及び／又は L^3 が $-(CH_2)_p-N(R^w)A^{19}-$ [式中、 p は 0 を表し、そして R^w は H を表す] を表す式 I の化合物に関しては、式 I I I：



III

[式中、 D_{2ax} 及び D_{2bx} の一方は D_2 を表し、他方は $-C(-L^{2a})=$ を表し、 L^{2a} は $-NH_2$ 又は $-L^2-Y^2$ を表し、 L^{3a} は $-NH_2$ 又は $-L^3-Y^3$ を表し、但し、 L^{2a} 及び L^{3a} の少なくとも 1 つは $-NH_2$ を表し、そして環 A、Y、 D_1 、D

10

20

30

40

50

$_2$ 、 D_3 、 L^1 及び Y^1 は請求項 1 で定義したとおりである]
の化合物又はその保護された誘導体と、

(A) A^{19} が $-C(O)N(R^w)-$ [式中、 R^w は H を表す] を表す場合は：

(a) 式 I V :



の化合物と；又は

(b) CO (又は CO の適切な供給源である試薬 (例えば $Mo(CO)_6$ 若しくは $Co_2(CO)_8$)) 又はホスゲン若しくはトリホスゲンなどの試薬と、式 V :



10

[式中、両方の場合に、 Y^a は、請求項 1 で定義した Y^2 又は Y^3 (適宜に／必要に応じ
て) を表す]

の化合物の存在下での反応；

(B) A^{19} が $-S(O)_2N(R^w)-$ を表す場合は、式 V A :



[式中、 Y^a は請求項 1 で定義したとおりである]

の化合物との反応；

(C) A^{19} が単結合を表す場合は、式 V I :



20

[式中、 L^a は適切な脱離基を表し、そして Y^a は前記で定義したとおりである]

の化合物との反応；

(D) A^{19} が $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 又は $-C(O)O-$ を表す場合は、式 V I I :

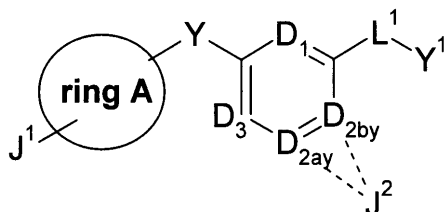


[式中、 A^{19} は $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 又は $-C(O)O-$ を表し、そして Y^a 及び L^a は前記
で定義したとおりである]

30

の化合物との反応；

(i i i) L^2 及び L^3 の一方が $-N(R^w)C(O)N(R^w)-$ を表し、そして他
方が $-NH_2$ (又はその保護された誘導体) 又は $-N(R^w)C(O)N(R^w)-$ を表
す [式中、 R^w は H を表す (すべての場合に)] 式 I の化合物に関しては、式 V I I I :



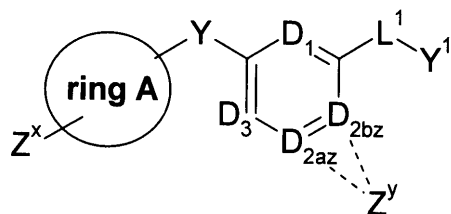
VIII

40

[式中、 D_{2ay} 及び D_{2by} の一方は D_2 を表し、他方は $-C(-J^2)=$ を表し、 J^1
又は J^2 の一方は $-N=C=O$ を表し、他方は $-L^2-Y^2$ 又は $-L^3-Y^3$ (適宜に
)、 $-NH_2$ (若しくはその保護された誘導体) 又は $-N=C=O$ (適宜に) を表し、そ
して環 A、Y、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 L^1 及び Y^1 は請求項 1 で定義したとおりである]

の化合物との反応；

(i v) 式 I X :

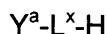


IX

[式中、 D_{2az} 及び D_{2bz} の一方は D_2 を表し、他方は $-C(-Z^y)=$ を表し、 Z^x 及び Z^y は、独立して適切な脱離基を表し、そして環 A、Y、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 L^1 及び Y^1 は請求項 1 で定義したとおりである]

の化合物と、式 X :

10



X

[式中、 L^x は L^2 又は L^3 (適宜に／必要に応じて) を表し、そして Y^a は請求項 1 で定義したとおりである]

の 1 つの (又は 2 つの別々の) 化合物 (適宜に／必要に応じて) との反応 ;

(v) 水素を表さない R^w 基が存在する (又は窒素若しくは酸素などのヘテロ原子に結合した、水素を表さない R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 若しくは R^{26} 基が存在する場合の) 式 I の化合物に関しては、水素を表すそのような基が存在する式 I の対応する化合物と、式 XI :

20



XI

[式中、 R^{wy} は、水素を表さない、請求項 1 で定義されるいずれかの R^w (適宜に) を表し (又は R^w は、水素を表さない $R^5 \sim R^{19}$ 基を表す)、そして L^b は適切な脱離基を表す]

の化合物との反応 ;

(vi) 水素を表さない R^w 基、アリール基又はヘテロアリール基が存在する (又は窒素若しくは酸素などのヘテロ原子に結合した、水素を表さない R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 若しくは R^{26} 基、アリール基又はヘテロアリール基が存在する場合の) 式 I の化合物に関しては、水素を表すそのような基が存在する式 I の対応する化合物と、式 XII :

30



XII

[式中、 R^{wy} は、水素、アリール基、若しくはヘテロアリール基を表さない、請求項 1 で定義されるいずれかの R^w (適宜に) を表し (又は R^w は、水素を表さない $R^5 \sim R^{19}$ 基、アリール基若しくはヘテロアリール基を表す)、そして L^c は適切な脱離基を表す]

の化合物との反応 ;

40

(vii) 飽和アルキル基だけを含む式 I の化合物に関しては、不飽和を含む式 I の対応する化合物の還元 ;

(viii) Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 又は $-B(OR^{9h})_2$ [式中、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 及び R^{9h} は水素を表す] を表す式 I の化合物に関しては、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 又は R^{9h} (適宜に) が H を表さない式 I の対応する化合物の加水分解、又は、Y が $-P(O)(OR^{9d})_2$ 又は $S(O)_3R^{9c}$ [式中、 R^{9c} 及び R^{9d} は H を表す] を表す式 I の化合物に関しては、Y が $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ (適宜に) のいずれかを表す式 I の対応する化合物の加水分解 ;

50

(ix) Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 又は $-B(OR^{9h})_2$ を表し、そして $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び R^{9h} が H を表さない式 I の化合物に関しては、式 XIII I I I :



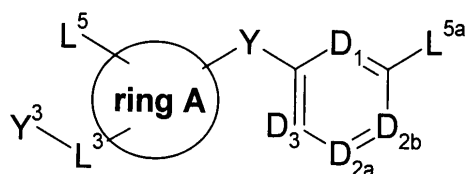
XIII

[式中、 R^{9za} は、H を表さない $R^{9b} \sim R^{9e}$ 又は R^{9h} (適宜に) を表す] の適切なアルコールの存在下での、

(A) $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び R^{9h} が H を表す式 I の対応する化合物のエステル化 (又は同様のもの) ; 又は

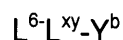
(B) $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び R^{9h} が H を表さない (そして製造される式 I の化合物において同じ価の対応する $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び R^{9h} 基を表さない) 式 I の対応する化合物のエステル交換 (又は同様のもの) ;

(x) Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ [式中、 $R^{9b} \sim R^{9i}$ 、 R^{10f} 、 R^{10g} 及び R^{10i} は H 以外を表す] を表し、そして L^1 及び／又は、存在する場合は、 L^{1a} が、前記で定義したとおりであるが、但し、環 A 又は $D_1 \sim D_3$ を含む環に結合している炭素原子が $-O-$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキレンを表さない、式 I の化合物に関しては、式 XIV :



XIV

[式中、 L^5 及び L^{5a} の少なくとも 1 つは適切なアルカリ金属基、 $-Mg-$ ハロゲン化物、亜鉛ベース基又は適切な脱離基を表し、そして環 A、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^3 及び Y^3 は請求項 1 で定義したとおりである] の化合物と、式 XV :



XV

[式中、 L^{xy} は L^1 又は L^{1a} (適宜に) を表し、 Y^b は $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ [式中、 $R^{9b} \sim R^{9i}$ 、 R^{10f} 、 R^{10g} 及び R^{10i} は H 以外である] を表し、そして L^6 は適切な脱離基を表す] の化合物との反応 ;

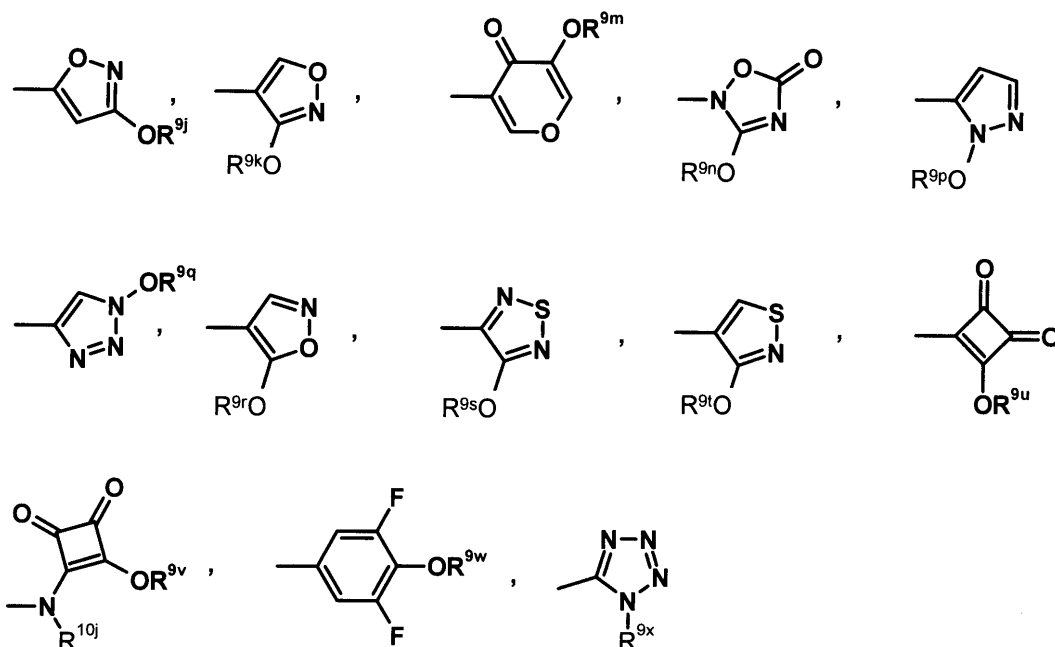
(xi) L^1 及び／又は、存在する場合は、 L^{1a} が単結合を表し、そして Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が、 $-B(OR^{9h})_2$ [式中、 R^{9h} は H を表す] ; $-S(O)_3R^{9c}$; 又は以下の基 :

10

20

30

40



10

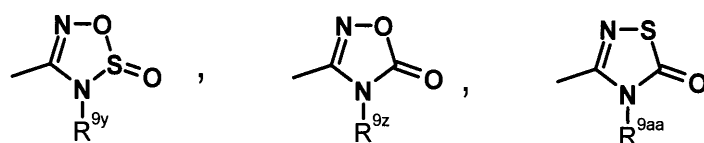
[式中、 R^{9j} 、 R^{9k} 、 R^{9m} 、 R^{9n} 、 R^{9p} 、 R^{9r} 、 R^{9s} 、 R^{9t} 、 R^{9u} 、 R^{9v} 、 R^{10j} 及び R^{9x} は水素を表し、そして R^{9w} は請求項 1 で定義したとおりである]

20

のいずれか 1 つを表す式 I の化合物は、国際公開公報第 WO 2006/077366 号に記載されている手順に従って製造し得る；

(x i a) L^1 及び／又は、存在する場合は、 L^{1a} が非置換 5-テトラゾリル基を表す式 I の化合物に関しては、式 I の化合物に対応するが、関連する L^1 及び／又は L^{1a} 基が $-C \equiv N$ を表す化合物の、 NaN_3 等の存在下での反応；

(x i i) L^1 及び／又は、存在する場合は、 L^{1a} が単結合を表し、そして Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が以下の基：



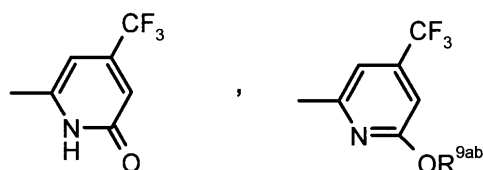
30

[式中、 R^{9y} 、 R^{9z} 及び R^{9aa} は H を表す]

のいずれか 1 つを表す式 I の化合物に関しては、式 I の化合物に対応するが、 Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-CN$ を表す化合物と、ヒドロキシルアミンとの反応、そして次に $SOCl_2$ 、 $R^j-OC(O)Cl$ [式中、 R^j は $C_1 \sim 6$ アルキル基を表す] 又はチオカルボニルジイミダゾールとの反応；

(x i i i) L^1 及び／又は、存在する場合は、 L^{1a} が単結合を表し、そして Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が以下の基：

40



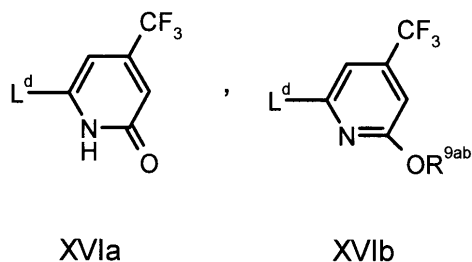
[式中、 R^{9ab} は請求項 1 で定義したとおりである]

のいずれか 1 つを表す式 I の化合物に関しては、式 X I V [式中、 L^5 及び L^{5a} の少なくとも 1 つはアルカリ金属基、 $-Mg-$ ハロゲン化物、亜鉛ベース基又は脱離基、又はそ

50

の保護された誘導体を表し、他方は $-L^1-Y^1$ 又は $-L^{1a}-Y^{1a}$ （適宜に）を表してもよく、そして環A、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^3 及び Y^3 は請求項1で定義したとおりである]

の化合物と、式XVIa又はXVIb：



10

[式中、 R^{ab} は請求項1で定義したとおりであり、そして L^d は（適宜に）アルカリ金属基、 $-Mg-$ ハロゲン化物、亜鉛ベース基又は脱離基、又はその保護された誘導体を表す]

の化合物との反応；

(xiv) L^1 及び／又は、存在する場合は、 L^{1a} が単結合を表し、そして Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ [式中、 R^{9b} はHを表す]を表す式Iの化合物に関しては、前記で定義したとおりであるが、 L^5 及び／又は L^{5a} （適宜に）が、

20

(I) アルカリ金属；又は

(II) $-Mg-$ ハロゲン化物

のいずれかを表す式XIIIの化合物と二酸化炭素との反応、続いて当業者に公知の標準条件下での酸性化；

(xv) L^1 及び／又は、存在する場合は、 L^{1a} が単結合を表し、そして Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ を表す式Iの化合物に関しては、前記で定義したとおりであるが、 L^5 及び／又は L^{5a} （適宜に）が適切な脱離基である式XIIIの対応する化合物とCO（又はCOの適切な供給源である試薬）との、式XVI

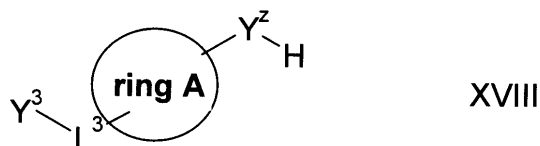
30



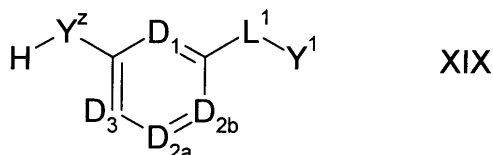
[式中、 R^{9b} は前記で定義したとおりである]

の化合物の存在下での反応；

(xvi) Yが $-O-$ 又は $-S-$ を表す式Iの化合物に関しては、式XVIIII又はXIX：

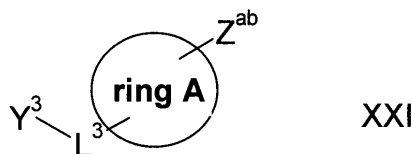
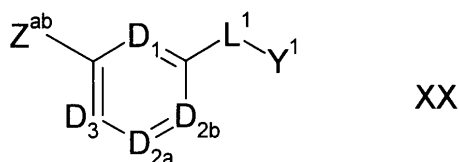


40



の化合物のいずれかと、それぞれ式XX又はXXI：

50



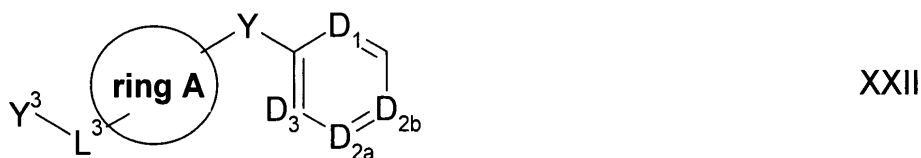
10

〔式中（すべての場合に）、 Y^z は $-O-$ 又は $-S-$ を表し、 Z^{ab} は適切な脱離基を表し、そして環 A、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^1 、 Y^1 、 L^3 及び Y^3 は請求項 1 で定義したとおりである〕

の化合物との反応；

（xvii） L^1 又は、存在する場合は、 L^{1a} が $C_1 \sim 6$ アルキレンを表し、そして Y^1 及び、存在する場合は、 Y^{1a} が好ましくは $-C(O)OR^{9b}$ 〔式中、 R^{9b} は水素以外である〕を表す式 I の化合物に関しては、式 XXII：

20



〔式中、環 A、Y、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^3 及び Y^3 は請求項 1 で定義したとおりである〕

の化合物と、式 XXIII：

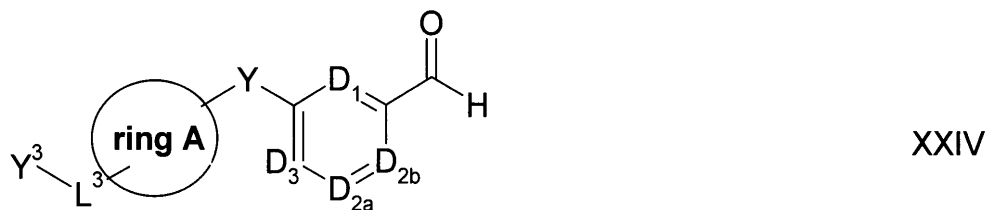


〔式中、 L^{aa} は $C_1 \sim 6$ アルキレンを表し、 Y^{aa} は請求項 1 で定義した Y^1 （又は Y^{1a} ）を表し、そして Z^{aa} は脱離基を表す〕

30

の化合物との反応；

（xviii） L^1 が $-CH=CH-$ を表す式 I の化合物に関しては、式 XXIV：



40

〔式中、環 A、Y、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^3 及び Y^3 は請求項 1 で定義したとおりである〕

の化合物と、式 XXV：



の化合物若しくは同様のものの、又は式 XXVI：

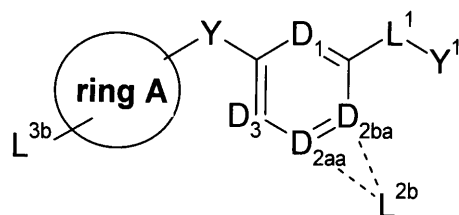


〔式中（両方の場合に）、 Y^1 は請求項 1 で定義したとおりである〕

の化合物との反応；

50

(xix) L^2 及び／又は L^3 が $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}-$ [式中、 A^{17} は $-N(R^w)-$ 又は $-N(R^w)SO_2-$ を表す] を表す式 I の化合物に関しては、式 XXVII :

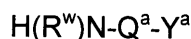


XXVII

10

[式中、 D_{2aa} 及び D_{2ba} の一方は D_2 を表し、他方は $-C(-L^{2b})=$ を表し、 L^{2b} は $-(CH_2)_p-C(O)OH$ 又は $-L^2-Y^2$ を表し、 L^{3b} は $-(CH_2)_p-C(O)OH$ 又は $-L^3-Y^3$ を表し、但し、 L^{2b} 及び L^{3b} の少なくとも1つは $-(CH_2)_p-C(O)OH$ を表し、そして環A、Y、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 L^1 及び Y^1 は請求項1で定義したとおりである]

の対応する化合物又はその保護された誘導体と、式 XXVIII :



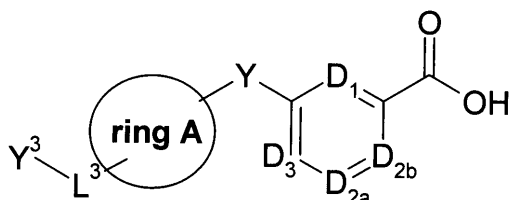
XXVIII

[式中、 Q^a は直接結合又は $-S(O)_2-$ を表し、そして R^w 及び Y^a は請求項1で定義したとおりである]

20

の化合物との反応；

(xx) L^1-Y^1 が $-C(O)N(H)SO_2R^{9a}$ を表す式 I の化合物に関しては、式 XXIX :



XXIX

30

[式中、A、Y、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^3 及び Y^3 は請求項1で定義したとおりである]

の対応する化合物と、式 XXX :



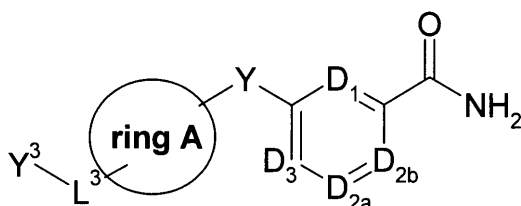
XXX

[式中、 R^{9a} は請求項1で定義したとおりである]

の化合物との反応、又は式 XXIX の化合物のカルボン酸基の対応する塩化アシルへの変換、続いてその塩化アシルと式 XXX の化合物との反応；

(xxi) L^1-Y^1 が $-C(O)N(H)SO_2R^{9a}$ を表す式 I の化合物に関しては、式 XXXI :

40



XXXI

[式中、A、Y、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^3 及び Y^3 は請求項1で定義したとおりである]

50

の対応する化合物と、式 XXX I I :

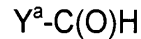


XXXII

[式中、 R^{9a} は請求項 1 で定義したとおりである]

の化合物との反応;

(xxii) L^2 又は L^3 が $-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-$ を表す式 I の化合物に関しては、前記で定義した式 III の化合物の、式 XXX I I I :



XXXIII

[式中、 Y^a は前記方法 (ii) で定義したとおりである]

の化合物による還元的アミノ化

を含む方法。

【請求項 34】

請求項 25 で定義される医薬製剤の製造のための方法であって、請求項 22 から 24 のいずれか一項で定義される式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩を、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合することを含む方法。

【請求項 35】

請求項 30 から 32 のいずれか一項で定義される組合せ製品の製造のための方法であって、請求項 1 から 19 又は請求項 21 から 24 のいずれか一項で定義される式 I の化合物又は医薬的に許容されるその塩を、呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用な別の治療薬、及び少なくとも 1 つの医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ロイコトリエン C_4 などのロイコトリエン類の生成の阻害剤として有用である、新規の医薬的に有用な化合物に関する。前記化合物は、呼吸器疾患及び／又は炎症性疾患の治療において潜在的に有用である。本発明はまた、薬剤としてのそのような化合物の使用、それらを含む医薬組成物、及びそれらの生成のための合成経路に関する。

【背景技術】

【0002】

アラキドン酸は身体において必須の脂肪酸であり、細胞膜中に貯蔵されている。それらは、例えば炎症の場合、メディエーターに変換され得、そのうちの一部は有益な特性を有し、また別の一部は有害であることが知られている。そのようなメディエーターは、ロイコトリエン類 (5 位の炭素への分子酸素の挿入を触媒することによって働く、5-リポキシゲナーゼ (5-LO) の作用によって形成される) 及びプロスタグランジン類 (シクロオキシゲナーゼ (COX) の作用によって形成される) を含む。これらの代謝産物の作用並びにそれらを形成する生物学的プロセスを阻害する薬剤の開発に向けて多大の努力が為されてきた。

【0003】

ロイコトリエン類の中で、ロイコトリエン (LT) B_4 は強力な前炎症性メディエーターであることが公知であり、一方システイン含有ロイコトリエン C_4 、 D_4 及び E_4 (CysLT) は、主として非常に強い気管支収縮剤であり、従って喘息の病理生物学に関係づけられてきた。また、CysLT が炎症機構において役割を果たすことも示唆されてきた。CysLT の生物学的活性は、CysLT₁ 及び CysLT₂ と称される 2 つの受容体を介して媒介されるが、付加的な CysLT 受容体の存在も提案されている。ロイコトリエン受容体アンタゴニスト (LTRA) が喘息の治療のために開発されたが、それらはしばしば CysLT₁ に対して高度に選択的である。両方の CysLT 受容体の活性を低下させることができれば、喘息の良好な管理、そしておそらく COPD の良好な管理も

10

20

30

40

50

達成され得るとの仮説を立てることができる。これは非選択的なLTBAを開発することによって実現され得るが、またCysLTの合成に関与するタンパク質、例えば酵素の活性を阻害することによっても達成でき、5-LO, 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) 及びロイコトリエンC₄シンターゼが挙げられる。しかし、5-LO又はFLAP阻害剤は同時にLTB₄の形成も低下させる。喘息におけるロイコトリエン類に関する総説については、H. -E Claesson and S. -E. Dahlén J. Internal Med. 245, 205 (1999) 参照。

【0004】

本質的に炎症性である又は炎症性成分を有する多くの疾患／障害が存在する。炎症状態の既存治療に関連する主要な問題の1つは、効果の欠如及び／又は副作用（実際の又は認識されているもの）の発生率である。

10

【0005】

喘息は先進工業国の成人人口の6%～8%が罹患する慢性炎症性疾患である。小児では、発生率はさらに高く、ほとんどの国で10%に近い。喘息は、15歳以下の小児の入院の最も一般的な原因である。

【0006】

喘息の治療レジメンは状態の重症度に基づく。軽度の症例は未治療のままであるか、又は吸入β-アゴニストで治療されるだけである。より重症の喘息を有する患者は、典型的には抗炎症性化合物を用いて定期的に治療される。

20

【0007】

喘息のかなりの過少治療が存在し、これは、少なくとも一部には既存の維持療法（主として吸入コルチコステロイド類）に関して認識されている危険性に起因する。これらには、不要な罹病及び死亡を生じさせる、小児における成長遅滞及び骨塩量の低下の危険性が含まれる。ステロイド類に代わるものとして、LTBAが開発された。これらの薬剤は経口的に投与し得るが、吸入ステロイドよりもかなり有効性が低く、通常、気道炎症を十分に抑制しない。

【0008】

この要因が組み合わさって、すべての喘息患者の少なくとも50%は不十分にしか治療されていないという事態を招いている。

【0009】

過少治療の同様のパターンがアレルギー疾患に関しても存在し、多くの一般的な状態を治療するために薬剤が利用可能であるが、明らかな副作用に鑑みて十分には使用されていない。鼻炎、結膜炎及び皮膚炎はアレルギー要素を有し得るが、基礎となるアレルギーが存在しない場合でも生じることがある。実際に、このクラスの非アレルギー状態は多くの症例で治療が困難である。

30

【0010】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、世界の人口の6%～8%が罹患する一般的な疾患である。この疾患は潜在的に致死的であり、この状態からの罹病率及び死亡率はかなりの割合にのぼる。現在、COPDの経過を変えることができる公知の薬理的治療法は存在しない。

40

【0011】

挙げられる他の炎症性疾患としては以下を含む：

(a) 肺線維症（これはCOPDほど一般的ではないが、極めて予後不良の重篤な疾患である。治癒的な治療法は存在しない）；

(b) 炎症性腸疾患（高い罹病率を有する疾患の群。目下のところ、そのような疾患についての対症療法だけが利用可能である）；及び

(c) 関節リウマチ及び変形性関節症（関節の一般的な身体障害性炎症性疾患。現在、治癒的な治療法は存在せず、ある程度有効な対症療法だけがそのような状態の管理に利用できる）。

【0012】

50

炎症はまた、痛みの一般的な原因でもある。炎症性疼痛は、感染、手術又は他の外傷などの多くの理由から起こり得る。さらに、いくつかの悪性疾患は、患者の総体的な症状を増悪する炎症成分を有することが公知である。

【0013】

そこで、呼吸器及び／又は炎症性疾患のための新しい及び／又は代替的な治療は、前述した患者群のすべてにとって有益である。特に、実際の又は認識されている副作用を伴わずに、炎症性疾患、中でも喘息及びCOPDを治療することができる有効な抗炎症薬に対する現実的な、実質上満たされていない臨床的需要がある。

【0014】

本明細書における、明らかに先行して公表された資料の列挙又は考察は、必ずしもその資料が技術水準の一部である又は通常の一般的知識であることの承認と解釈されるべきではない。国際公開公報第WO2007/113337号は、HIV gp41の6ヘリックス束の形成を測定するために用いられる、蛍光ベースの試験系を開示する。様々なビアリール化合物がそのような試験の対象であった。

10

【0015】

様々な化合物が開示されており、中でも特にD. E. Fjareによる学術論文、Macromolecules 1993, 26, 5143-5148、ロシアの学術論文、Vysokomolekulyarnye Soedineniya, Seiya A 1987, 29(11), 2333-9、ロシア特許第SU759548号、同第SU749859号及び同第SU759548号、並びにインドの学術論文、E-journal of Chemistry 2004, 1(5), 243-250において開示されている。しかし、これらの資料のいずれに開示されている化合物も、薬剤として有用であり得るとの開示はない。

20

【0016】

国際公開公報第WO2005/075410号は、薬剤としての使用のための様々な化合物を開示する。しかし、この資料は、各々の芳香環が別の芳香族基でさらに置換されている（直接又はリンカー基を介して）ビアリール環系を開示していない。

【0017】

米国特許出願第US2005/0014169号及び国際公開公報第WO2004/076640号はどちらも、ヌクレアーゼ阻害剤として働き得る様々なビアリール化合物を開示しており、後者の資料はさらに、その中で開示される化合物が癌の治療において有用であり得ると述べている。しかし、どちらの資料にも、その中で開示される化合物が炎症の治療において有用であり得るとの言及はない。

30

【0018】

国際公開公報第WO2006/125593号及び欧州特許出願第EP 1 113 000号はどちらも、炎症の治療において潜在的に使用し得る化合物を開示する。しかし、前者の資料は主として、芳香族基でさらに置換されていないビアリール環系に関するものであり、また後者は主として、シクロアルキルアミド部分を含むが、カルボン酸基を含まないビアリール化合物又はそのアイソスター（同配体）に関する。

【0019】

国際公開公報第WO2007/113254号、同第WO2005/053609号、同第WO01/066098号、同第WO2006/104957号、同第WO2006/055625号、同第WO2005/042520号及び同第WO01/023347号並びに米国特許出願第US6,251,917号、同第US2004/0229891号、同第US2004/0082641号、同第US2005/0277640号及び同第US2007/0066660号はすべて、様々なビアリール化合物を開示する。しかし、これらの資料のいずれもが、その中で開示される化合物がLTC₄シンターゼの阻害剤として有用であり得、従って炎症の治療において使用し得ることには言及していない。

40

【0020】

米国特許出願第US2004/0209882号は、病態生理学的状態を治療する上で

50

有用であり得る、様々な方法及びトリアジン化合物の組成物を開示する。しかし、この資料において、その芳香族基の各々が別の芳香族基でさらに置換されている、酸素原子で連結された2つの芳香族基についての具体的な開示はない。

【0021】

日本特許出願第JP3056431号は、炎症性疾患（例えば関節炎）を治療する上で有用であり得る、炭素、酸素又は硫黄原子によって連結された2つのフェニル基を含む化合物を開示する。しかし、この資料において、各々の芳香族基が別の芳香族基でさらに置換されている、酸素又は硫黄原子で連結された2つの芳香族基についての具体的な開示はない。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【0022】

【特許文献1】国際公開公報第WO2007/113337号

【特許文献2】ロシア特許第SU759548号

【特許文献3】ロシア特許第SU749859号

【特許文献4】ロシア特許第SU759548号

【特許文献5】国際公開公報第WO2005/075410号

【特許文献6】米国特許出願第US2005/0014169号

【特許文献7】国際公開公報第WO2004/076640号

【特許文献8】国際公開公報第WO2006/125593号

20

【特許文献9】欧州特許出願第EP 1 113 000号

【特許文献10】国際公開公報第WO2007/113254号

【特許文献11】国際公開公報第WO2005/053609号

【特許文献12】国際公開公報第WO01/066098号

【特許文献13】国際公開公報第WO2006/104957号

【特許文献14】国際公開公報第WO2006/055625号

【特許文献15】国際公開公報第WO2005/042520号

【特許文献16】国際公開公報第WO01/023347号

【特許文献17】米国特許出願第US6, 251, 917号

【特許文献18】米国特許出願第US2004/0229891号

30

【特許文献19】米国特許出願第US2004/0082641号

【特許文献20】米国特許出願第US2005/0277640号

【特許文献21】米国特許出願第US2007/0066660号

【特許文献21】米国特許出願第US2004/0209882号

【特許文献21】日本特許出願第JP3056431号

【非特許文献】

【0023】

【非特許文献1】H. -E Claesson and S. -E. Dahlen J. Internal Med. 245, 205 (1999)

【非特許文献2】D. E. Fjareによる学術論文、Macromolecules 1993, 26, 5143-5148

40

【非特許文献3】ロシアの学術論文、Vysokomolekulyarnye Soedineniya, Seiya A 1987, 29 (11), 2333-9

【非特許文献4】インドの学術論文、E-journal of Chemistry 2004, 1 (5), 243-250

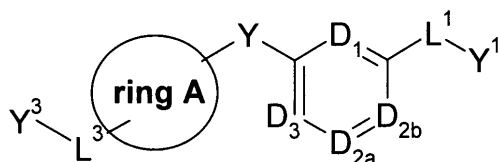
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0024】

本発明によれば、ロイコトリエンC₄の合成の阻害が望ましい及び／又は必要である疾患の治療における使用のための、式I：

50



I

[式中、

D_{2a} 及び D_{2b} のいずれか一方は D_2 を表し、他方は $-C(-L^2-Y^2)=$ を表し；

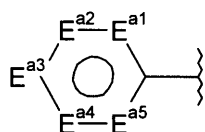
Y は、 $-O-$ 又は $-S(O)_m-$ を表し；

10

D_1 、 D_2 及び D_3 の各々は、それぞれ $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$ 及び $-C(R^{1c})=$ を表すか、又は D_1 、 D_2 及び D_3 の各々は、選択的に且つ独立して $-N=$ を表し；

環 A は、

環 I)

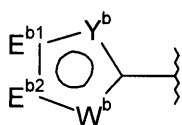


20

E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} の各々は、それぞれ $-C(H)=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$ 及び $-C(H)=$ を表すか、又は E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} の各々は、選択的に且つ独立して $-N=$ を表し；

R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} の 1 つは、必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、その他は、独立して水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は X^1 から選択される置換基を表す；

環 I I)



30

E^{b1} 及び E^{b2} は、それぞれ $-C(R^{3a})=$ 及び $-C(R^{3b})=$ を表し；

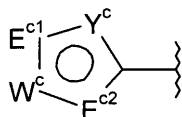
Y^b は、 $-C(R^{3c})=$ 又は $-N=$ を表し；

W^b は、 $-N(R^{3d})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を表し；

R^{3a} 、 R^{3b} 及び、存在する場合は、 R^{3c} 及び R^{3d} の 1 つは、必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、残りの R^{3a} 、 R^{3b} 及び (存在する場合は) R^{3c} 置換基は、水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は X^2 から選択される置換基を表し、そして残りの R^{3d} 置換基 (存在する場合は) は、水素、又は R^{z1} から選択される置換基を表す；又は

40

環 I I I)



E^{c1} 及び E^{c2} の各々は、それぞれ $-C(R^{4a})=$ 及び $-C(R^{4b})=$ を表し；

Y^c は、 $-C(R^{4c})=$ 又は $-N=$ を表し；

W^c は、 $-N(R^{4d})-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を表し；

50

R^{4a} 、 R^{4b} 及び、存在する場合は、 R^{4c} 及び R^{4d} の 1 つは、必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、残りの R^{4a} 、 R^{4b} 及び（存在する場合は） R^{4c} 置換基は、水素、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 、又は X^3 から選択される置換基を表し、そして残りの R^{4d} 置換基（存在する場合は）は、水素、又は R^{z2} から選択される置換基を表す；
を表し、

R^{z1} 及び R^{z2} は、独立して Z^{1a} から選択される基を表し；

R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} は、独立して、水素、又は Z^{2a} から選択される基、又はハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$ 若しくは $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$ を表し；

X^1 、 X^2 及び X^3 は、独立して、 Z^{2a} から選択される基、又はハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$ 若しくは $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$ を表し；

Z^{1a} 及び Z^{2a} は、独立して $-R^{5a}$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5c}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$ 、 $-S(O)_mR^{5j}$ 又は $-S(O)_2N(R^{6h})R^{7h}$ を表し；

$R^{5b} \sim R^{5h}$ 、 R^{5j} 、 R^{5k} 、 R^{5n} 、 $R^{6a} \sim R^{6i}$ 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7d} 及び $R^{7f} \sim R^{7i}$ は、独立して、本明細書で使用される各々の場合に、 H 又は R^{5a} を表すか；又は

R^{6a} と R^{7a} 、 R^{6b} と R^{7b} 、 R^{6d} と R^{7d} 、 R^{6f} と R^{7f} 、 R^{6g} と R^{7g} 、 R^{6h} と R^{7h} 又は R^{6i} と R^{7i} の対のいずれかは、共に連結して、それらが結合している原子と共に 3～6 員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子（窒素又は酸素など）を含み、また前記環は、場合により F 、 Cl 、 $=O$ 、 $-OR^{5h}$ 及び R^{5a} から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

R^{5i} 、 R^{5m} 及び R^{5p} は、独立して R^{5a} を表し；

R^{5a} は、本明細書中で使用される各々の場合に、場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $=O$ 、 $-OR^{8a}$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-S(O)_nR^{8d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8e})R^{8f}$ 及び／又は $-OS(O)_2N(R^{8g})R^{8h}$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表し；

n は 0、1 又は 2 を表し；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 及び R^{8g} は、独立して H 又は、場合によりハロ、 $=O$ 、 $-OR^{11a}$ 、 $-N(R^{12a})R^{12b}$ 及び／又は $-S(O)_2-M^1$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表し；

R^{8c} 、 R^{8f} 及び R^{8h} は、独立して H 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 又は、場合により F 、 Cl 、 $=O$ 、 $-OR^{13a}$ 、 $-N(R^{14a})R^{14b}$ 及び／又は $-S(O)_2-M^2$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルを表すか；又は

R^{8b} と R^{8c} 、 R^{8e} と R^{8f} 又は R^{8g} と R^{8h} は、共に連結して、それらが結合している原子と共に 3～6 員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子（窒素又は酸素など）を含み、また前記環は、場合により、 F 、 Cl 、 $=O$ 及び／又は、場合により $=O$ 及びフルオロから選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_{1 \sim 3}$ アルキルから選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換され；

M^1 及び M^2 は、独立して $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 又は $-N(R^{15a})$

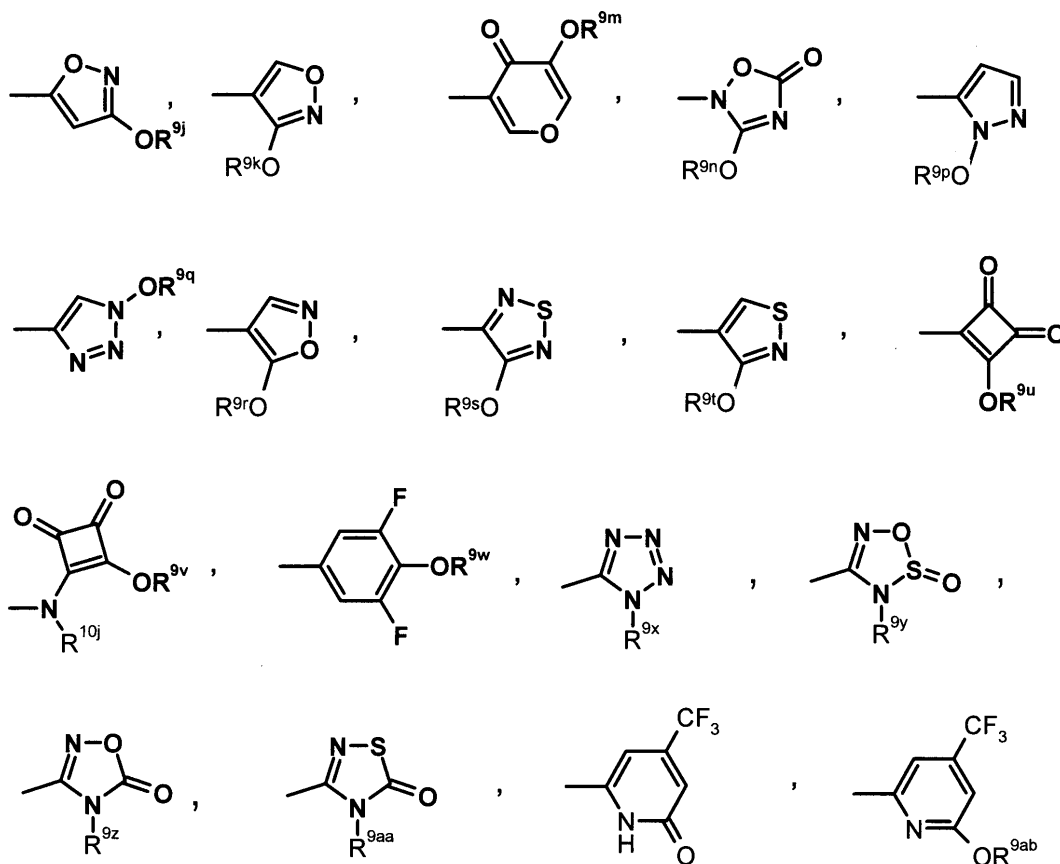
R^{15b} を表し；

R^{11a} 及び R^{13a} は、独立してH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 又は $-CHF_2$ を表し；

R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15a} 及び R^{15b} は、独立してH、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ を表し；

Y^1 及び Y^{1a} は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、 $-N(H)S(O)_2R^{9a}$ 、 $-C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ 又は以下の基：

10



20

30

のいずれか1つを表し；

R^{9a} は、本明細書中で使用される各々の場合に、場合により G^1 及び／又は Z^1 から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$ アルキル、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し；

$R^{9b} \sim R^{9z}$ 、 R^{9aa} 、 R^{9ab} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 及び R^{10j} は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、その両方が場合により G^1 及び／又は Z^1 から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基を表すか；又は

40

$R^{9b} \sim R^{9z}$ 、 R^{9aa} 、 R^{9ab} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10i} 及び R^{10j} は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、水素を表すか；又は

R^{9f} と R^{10f} 、 R^{9g} と R^{10g} 及び R^{9i} と R^{10i} のいずれかの対は、共に連結して、それらが結合している原子と共に3～6員環を形成してもよく、前記環は、場合により、これらの置換基が必然的に結合している窒素原子に加えてさらなるヘテロ原子（窒素又は酸素など）を含み、また前記環は、場合によりF、Cl、 $=O$ 、 $-OR^{5h}$ 及び／又は R^{5a} から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されており；

Y^2 及び Y^3 は、独立して、その両方の基が場合によりAから選択される1又はそれ以

50

上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基を表し；

A は、本明細書中で使用される各々の場合に、

I) その両方が場合により B から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

II) その両方が場合により G^1 及び／又は Z^1 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基；又は

III) G^1 基

を表し；

G^1 は、本明細書中で使用される各々の場合に、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONNO_2$ 又は $-A^1-R^{16a}$ を表し；

[式中、 A^1 は、単結合又は $-C(O)A^2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_rA^3-$ 、 $-N(R^{17a})A^4-$ 若しくは $-OA^5-$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^2 は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{17b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^3 は、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{17c})-$ を表し；

A^4 及び A^5 は、独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{17d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_r-$ 又は $-S(O)_rN(R^{17e})-$ を表す]

Z^1 は、本明細書中で使用される各々の場合に、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{16b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{17f})R^{16c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

B は、本明細書中で使用される各々の場合に、

I) その両方が場合により G^2 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

II) その両方が場合により G^2 及び／又は Z^2 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基；又は

III) G^2 基

を表し；

G^2 は、本明細書中で使用される各々の場合に、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONNO_2$ 又は A^6-R^{18a} を表し；

[式中、 A^6 は、単結合又は $-C(O)A^7-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_rA^8-$ 、 $-N(R^{19a})A^9-$ 若しくは $-OA^{10}-$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^7 は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{19b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^8 は、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{19c})-$ を表し；

A^9 及び A^{10} は、独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{19d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_r-$ 又は $-S(O)_rN(R^{19e})-$ を表す]

Z^2 は、本明細書中で使用される各々の場合に、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{18b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{19f})R^{18c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 、 R^{17f} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 、 R^{19c} 、 R^{19d} 、 R^{19e} 及び R^{19f} は、独立して、

i) 水素；

ii) その両方が場合により G^3 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；

iii) その両方が場合により G^3 及び／又は Z^3 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基から選択されるか；又は

$R^{16a} \sim R^{16c}$ と $R^{17a} \sim R^{17f}$ 、及び／又は $R^{18a} \sim R^{18c}$ と $R^{19a} \sim R^{19f}$ のいずれかの対は、例えば同じ原子上又は隣接原子上に存在する場合、共に連結して、それらの原子又は他の関連する原子と共に、場合により 1～3 個のヘテロ原子及び／又は 1～3 の二重結合を含む、さらなる 3～8 員環を形成してもよく、前記環は、場合により G^3 及び／又は Z^3 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

10

20

30

40

50

G^3 は、本明細書中で使用される各々の場合に、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 又は $-A^{11}-R^{20a}$ を表し；

[式中、 A^{11} は、単結合又は $-C(O)A^{12}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_rA^{13}-$ 、 $-N(R^{21a})A^{14}-$ 若しくは $-OA^{15}-$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^{12} は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^{21b})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

A^{13} は、単結合、 $-O-$ 又は $-N(R^{21c})-$ を表し；

A^{14} 及び A^{15} は、独立して、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{21d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_r-$ 又は $-S(O)_rN(R^{21e})-$ を表す]

Z^3 は、本明細書中で使用される各々の場合に、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{20b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{21f})R^{20c}$ 、 $=NCN$ 又は $=C(H)NO_2$ を表し；

各々の r は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、1 又は 2 を表し；

R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} 及び R^{21f} は、独立して、

i) 水素；

ii) その両方の基が、場合によりハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{22a})R^{23a}$ 、 $-OR^{22b}$ 及び $=O$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_1 \sim 6$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基；並びに

iii) その両方が、場合によりハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル（場合により $=O$ 、フルオロ及びクロロから選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている）、 $-N(R^{22c})R^{23b}$ 及び OR^{22d} から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基から選択されるか、又は

$R^{20a} \sim R^{20c}$ と $R^{21a} \sim R^{21f}$ のいずれかの対は、例えば同じ原子上又は隣接原子上に存在する場合、共に連結して、それらの原子又は他の関連する原子と共に、場合により 1～3 個のヘテロ原子及び／又は 1 若しくは 2 の二重結合を含む、さらなる 3～8 員環を形成してもよく、前記環は、場合によりハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(R^{22e})R^{23c}$ 、 $-OR^{22f}$ 及び $=O$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

L^1 及び L^{1a} は、独立して、単結合又は、炭素原子のいずれか 1 個が Q によって置換されてもよい $C_1 \sim 6$ アルキレンを表し；

Q は、 $-C(R^{y1})(R^{y2})-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-O-$ を表し；

R^{y1} 及び R^{y2} は、独立して H 、 F 又は X^4 を表すか；又は

R^{y1} と R^{y2} は、共に連結して 3～6 員環を形成してもよく、前記環は、場合によりヘテロ原子を含み、また前記環は、場合により F 、 Cl 、 $=O$ 及び X^5 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されており；

L^2 及び L^3 は、独立して、単結合又は $-(CH_2)_p-C(R^{y3})(R^{y4})-(CH_2)_q-A^{16}-$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}-$ 、 $-(CH_2)_p-S-$ 、 $-(CH_2)_p-SC(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)A^{21}-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2A^{18}-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^w)A^{19}-$ 若しくは $-(CH_2)_p-OA^{20}-$ から選択されるスペーサー基を表し；

[式中、 A^{16} は、単結合、 $-O-$ 、 $-N(R^w)-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_m-$ を表し；

A^{17} 、 A^{18} 及び A^{21} は、独立して、単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-(O)-$ 、 $-N(R^w)-$ 又は $-N(R^w)SO_2-$ を表し；

A^{19} 及び A^{20} は、独立して、単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)N(R^w)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^w)-$ を表す]

p 及び q は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、0、1 又は 2 を表し；

m は、本明細書中で使用される各々の場合に、0、1 又は 2 を表し；

R^{y3} 及び R^{y4} は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、 H 、 F 又は X

10

20

30

40

50

⁶を表すか；又は

R^{y3}とR^{y4}は、共に連結して3～6員環を形成してもよく、前記環は、場合によりヘテロ原子を含み、また前記環は、場合によりF、Cl、=O及びX⁷から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されており；

R^wは、本明細書中で使用される各々の場合に、H又はX⁸を表し；

X⁴～X⁸は、独立して、C₁～₆アルキル（場合によりハロ、-CN、-N(R^{24a})R^{25a}、-OR^{24b}、=O、アリール及びヘテロアリール（最後の2つの基は、場合によりハロ、C₁～₄アルキル（場合によりフルオロ、クロロ及び=Oから選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されている）、-N(R^{24c})R^{25b}及びOR^{24d}から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されている）から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されている）、アリール又はヘテロアリール（最後の2つの基は、場合によりハロ、C₁～₄アルキル（場合によりフルオロ、クロロ及び=Oから選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されている）、-N(R^{26a})R^{26b}、-OR^{26c}及び-C(O)R^{26d}から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されている）を表し；

R^{22a}、R^{22b}、R^{22c}、R^{22d}、R^{22e}、R^{22f}、R^{23a}、R^{23b}、R^{23c}、R^{24a}、R^{24b}、R^{24c}、R^{24d}、R^{25a}、R^{25b}、R^{26a}、R^{26b}、R^{26c}及びR^{26d}は、独立して、水素及びC₁～₄アルキル（後者の基は、場合によりフルオロ、クロロ及び／又は=Oから選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されている）から選択される]

の化合物、又は医薬的に許容されるその塩が提供され、前記化合物及び塩は、本明細書中以下では「本発明の化合物」と称される。

【0025】

医薬的に許容される塩は酸付加塩及び塩基付加塩を含む。そのような塩は、従来的手段によって、例えば、場合により溶媒中で又はその塩が不溶性である媒質中で、式Iの化合物の遊離酸又は遊離塩基形態を1又はそれ以上の当量の適切な酸又は塩基と反応させ、続いて標準的な技術を使用して（例えば減圧、凍結乾燥又はろ過によって）前記溶媒又は前記媒質を除去することによって形成され得る。塩はまた、塩の形態の本発明の化合物の対イオンを、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して、別の対イオンと交換することによっても調製され得る。

【0026】

本発明の化合物は二重結合を含んでもよく、従って各々個々の二重結合についてE（*entgegen*：反対側）及びZ（*zusammen*：同じ側）幾何異性体として存在し得る。すべてのそのような異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

【0027】

本発明の化合物はまた、互変異性を示してもよい。すべての互変異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

【0028】

本発明の化合物はまた、1又はそれ以上の不斉炭素原子を含んでもよく、従って光学異性及び／又はジアステレオ異性を示し得る。ジアステレオ異性体は、従来技術、例えばクロマトグラフィー又は分別結晶化を使用して分離し得る。様々な立体異性体は、従来技術、例えば分別結晶化又はHPLC技術を使用して化合物のラセミ混合物又は他の混合物の分離によって単離し得る。あるいは、所望の光学異性体は、ラセミ化若しくはエピマー化を引き起こさない条件下での適切な光学的に活性な出発物質の反応によって（すなわち「キラルプール」法）、後程適切な段階で除去できる「キラル補助基」と適切な出発物質との反応によって、例えばホモキラル酸での誘導体化（すなわち動力学的分割を含む分割）と、それに続くクロマトグラフィーなどの従来手段によるジアステレオマー誘導体の分離によって、又はすべて当業者に公知の条件下で適切なキラル試薬若しくはキラル触媒との反応によって生成し得る。すべての立体異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

【0029】

特に指定のない限り、本明細書で定義される C_{1-q} アルキル基及び C_{1-q} アルキレン基 (q は範囲の上限である) は直鎖であってもよく、又は十分な数 (すなわち、適宜に、少なくとも2若しくは3) の炭素原子が存在する場合は、分枝状及び／又は環状 (従って、アルキルの場合は C_{3-q} シクロアルキル基を形成し、アルキレンの場合は C_{3-q} シクロアルキレン基を形成する) であってもよい。さらに、十分な数 (すなわち少なくとも4) の炭素原子が存在する場合は、そのような基は部分的に環状であってもよい。さらに、特に指定のない限り、そのようなアルキル基はまた飽和であってもよく、又は十分な数 (すなわち少なくとも2) の炭素原子が存在する場合は、特に指定のない限り、不飽和であってもよい (例えば、アルキルの場合は C_{2-q} アルケニル若しくは C_{2-q} アルキニル基を形成し、アルキレンの場合は C_{2-q} アルケニレン若しくは C_{2-q} アルキニレン基を形成する)。アルキレン基の場合は、それらが非環式及び／又は直鎖状であることが好ましいが、飽和又は不飽和であってもよい。

10

【0030】

「ハロ」という用語は、本明細書で使用される場合、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む。

【0031】

挙げることができるヘテロシクロアルキル基は、環系内の原子の少なくとも1個 (例えば1~4個) が炭素以外 (すなわちヘテロ原子) であり、環系内の原子の総数が3~12個 (例えば5~10個) である非芳香族単環式及び二環式ヘテロシクロアルキル基 (それらの基はさらに架橋されてもよい) を含む。さらに、そのようなヘテロシクロアルキル基は、飽和であってもよく、又は1又はそれ以上の二重結合及び／若しくは三重結合を含み、例えば C_{2-q} ヘテロシクロアルケニル (q は範囲の上限である) 若しくは C_{7-q} ヘテロシクロアルキニル基を形成する不飽和であってもよい。挙げることができる C_{2-q} ヘテロシクロアルキル基は、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピロリル (2, 5-ジヒドロピロリルを含む)、ジオキサニル (1, 3-ジオキサニルを含む)、ジオキサニル (1, 3-ジオキサニル及び1, 4-ジオキサニルを含む)、ジチアニル (1, 4-ジチアニルを含む)、ジチオラニル (1, 3-ジチオラニルを含む)、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、6-オキサビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、オキセタニル、オキシラニル、ペペラジニル、ペペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホラニル、3-スルホレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル (1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジニル及び1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルなど)、チエタニル、チイラニル、チオラニル、チオモルホリニル、トリチアニル (1, 3, 5-トリチアニルを含む)、トロパニル等を含む。ヘテロシクロアルキル基上の置換基は、適切な場合は、ヘテロ原子を含む環系内の任意の原子上に位置してもよい。さらに、置換基が別の環状化合物である場合、環状化合物は、ヘテロシクロアルキル基上の単一原子を介して結合し、いわゆる「スピロ」化合物を形成してもよい。ヘテロシクロアルキル基の結合点は、(適切な場合は) ヘテロ原子 (窒素原子など) を含む環系内の任意の原子、又は環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介してもよい。ヘテロシクロアルキル基はまた、N-又はS-酸化形態であってもよい。

20

30

40

【0032】

誤解を避けるため、「二環式」という用語は (例えばヘテロシクロアルキル基に関して使用される場合)、二環系の2番目の環が1番目の環の2つの隣接原子の間で形成される基を指す。「架橋」という用語は (例えばヘテロシクロアルキル基に関して使用される場合)、2つの非隣接原子がアルキレン鎖又はヘテロアルキレン鎖 (適宜に) のいずれかによって連結される単環式基又は二環式基を指す。

50

【0033】

挙げることができるアリール基は、 $C_{6\sim 14}$ ($C_{6\sim 13}$ (例えば $C_{6\sim 10}$) など) アリール基を含む。そのような基は、単環式又は二環式であってもよく、 $6\sim 14$ 個の環炭素原子を有し、その少なくとも1つの環は芳香族である。 $C_{6\sim 14}$ アリール基は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル及びフルオレニルなどの、フェニル、ナフチル等を含む。アリール基の結合点は、環系の任意の原子を介してもよい。しかし、アリール基が二環式又は三環式である場合、それらは、好ましくは芳香環を介して分子の残りの部分に連結される。

【0034】

挙げることができるヘテロアリール基は、 $5\sim 14$ (例えば10) 員を有するものを含む。そのような基は、単環式、二環式又は三環式であってもよく、但し、環の少なくとも1つは芳香族であり、環系内の原子の少なくとも1個 (例えば1~4個) は炭素以外 (すなわちヘテロ原子) である。挙げることができるヘテロアリール基は、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセピニル、ベンゾジオキサソリル (1, 3-ベンゾジオキサソリルを含む)、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル (2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾリルを含む)、ベンゾオキサジニル (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジニルを含む)、ベンゾオキサゾリル、ベンゾモルホリニル、ベンゾセレナジアゾリル (2, 1, 3-ベンゾセレナジアゾリルを含む)、ベンゾチアジアゾリル (2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリルを含む)、ベンゾチエニル、カルバゾリル、クロマニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジル (イミダゾ [4, 5-b] ピリジル、イミダゾ [5, 4-b] ピリジル及びイミダゾ [1, 2-a] ピリジルを含む)、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアジオリル、イソチオクロマニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル (1, 6-ナフチリジニル又は、好ましくは1, 5-ナフチリジニル及び1, 8-ナフチリジニルを含む)、オキサジアゾリル (1, 3, 4-オキサジアゾリルを含む)、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニルを含む)、テトラヒドロキノリニル (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニルを含む)、テトラゾリル、チアジアゾリル (1, 3, 4-チアジアゾリルを含む)、チアゾリル、オキサゾロピリジル (オキサゾロ [4, 5-b] ピリジル、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジル及び、特にオキサゾロ [4, 5-c] ピリジル及びオキサゾロ [5, 4-c] ピリジルを含む)、チアゾロピリジル (チアゾロ [4, 5-b] ピリジル、チアゾロ [5, 4-b] ピリジル及び、特にチアゾロ [4, 5-c] ピリジル及びチアゾロ [5, 4-c] ピリジルを含む)、チオクロマニル、チエニル、トリアゾリル (1, 2, 3-トリアゾリル及び1, 2, 4-トリアゾリルを含む) 等を含む。ヘテロアリール基上の置換基は、適切な場合は、ヘテロ原子を含む環系内の任意の原子上に位置してもよい。ヘテロアリール基の結合点は、(適切な場合は) ヘテロ原子 (窒素原子など) を含む環系内の任意の原子、又は環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介してもよい。しかし、ヘテロアリール基が多環式である場合、それらは、好ましくは芳香環を介して分子の残りの部分に連結される。ヘテロアリール基はまた、N-又はS-酸化形態であってもよい。

【0035】

挙げることができるヘテロ原子は、リン、ケイ素、ホウ素、テルル、セレン及び、好ましくは酸素、窒素及び硫黄を含む。

【0036】

誤解を避けるため、本発明の化合物における2又はそれ以上の置換基が同一であり得る場合、それぞれの置換基の実際の同一性はいかなる意味においても相互依存しない。例え

10

20

30

40

50

ば、 X^1 及び X^2 の両方が R^{5a} 、すなわち場合により前記で定義したように置換された $C_1 \sim 6$ アルキル基を表す状況では、問題のアルキル基は同じであっても又は異なってもよい。同様に、基が本明細書中で定義される 2 以上の置換基によって置換されている場合、それらの個々の置換基の同一性は相互依存しているとはみなされない。例えば、 $-R^{3a}$ 及び $-C(O)R^{3b}$ を表す 2 つの X^1 置換基が存在し、 R^{3b} が R^{3a} を表す場合、2 つの R^{3a} 基の同一性は相互依存しているとはみなされない。同様に、 Y^2 又は Y^3 が、例えば $C_1 \sim 8$ アルキルに加え G^1 によって置換されたアリール基を示す場合（後者の基は G^1 によって置換されている）、2 つの G^1 基の同一性は相互依存しているとはみなされない。

【0037】

疑わしさを避けるため、「 $R^{5a} \sim R^{5h}$ 」などの用語を本明細書で使用する場合、これが R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4g} 及び R^{4h} を包括的に意味することは当業者に了解される。

【0038】

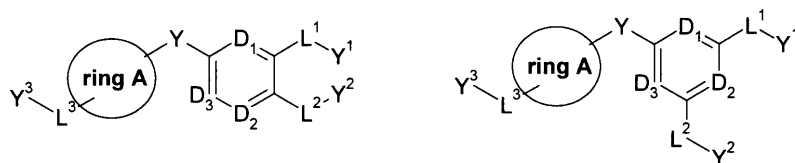
疑わしさを避けるため、本明細書で「 R^5 基」という用語に言及する場合は、 $R^{5a} \sim R^{5k}$ 、 R^{5m} 、 R^{5n} 又は R^{5p} のいずれか 1 つを意味する。

【0039】

疑わしさを避けるため、本明細書中で「 $R^{16a} \sim R^{16c}$ と $R^{17a} \sim R^{17f} \dots$ のいずれかの対は共に連結して $\dots$ してもよい」と述べる場合は、 R^{16a} 、 R^{16b} 又は R^{16c} のいずれか 1 つが R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 又は R^{17f} のいずれか 1 つと連結して、前記で定義した環を形成してもよいことを意味する。例えば、 R^{16a} と R^{17b} （すなわち G^1 基が存在し、 G^1 が $-A^1-R^{16a}$ を表し、 A^1 が $-C(O)A^2$ を表し、そして A^2 が $-N(R^{17b})-$ を表す場合）又は R^{16c} と R^{17f} が共に連結し、それらが必然的に結合している窒素原子と共に前記で定義した環を形成してもよい。

【0040】

疑わしさを避けるため、本発明の化合物は、式 I の以下の化合物：



のいずれかに関する。

【0041】

当業者は、式 I の化合物中に必須の「 $-L^3-Y^3$ 」基が存在することを考慮して、環 A が環 I) を表す場合、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 及び $-C(R^{2d})=[$ 式中、関連する R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} 基のいずれか 1 つは必須の $-L^3-Y^3$ 基を表す] の少なくとも 1 つが存在しなければならないことを認識する。

【0042】

L^1 又は L^{1a} が、炭素原子のいずれか 1 個が Q で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキレンを表す場合、 $C_1 \sim 6$ アルキレン基は Q によって中断されていることが好ましい。すなわちそれは、例えば C_{q1} (アルキレン) $-Q-C_{q2}$ (アルキレン) [式中、 $q1$ と $q2$ の合計は 6 に等しく、但し、 $q1$ 又は $q2$ はどちらも 0 を表さない] を表し得る。

【0043】

挙げることができる本発明の化合物は、

各々の r が、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、2 を表し；

L^2 及び L^3 が、独立して、単結合又は $-(CH_2)_p-C(R^{y3})(R^{y4})-(CH_2)_q-A^{16}-$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}-$ 、 $-(CH_2)_p-S-$ 、 $-$

10

20

30

40

50

$(\text{CH}_2)_p - \text{SC}(\text{R}^{\text{y}3}) (\text{R}^{\text{y}4}) -$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{S}(\text{O})_2 \text{A}^{18} -$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{N}(\text{R}^{\text{w}}) \text{A}^{19} -$ 若しくは $-(\text{CH}_2)_p - \text{OA}^{20} -$ [式中、整数は本明細書中で定義したとおりである] から選択されるスペーサー基を表すものを含む。

【0044】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、

D_{2a} が D_2 を表し； D_{2b} が $-\text{C}(-\text{L}^2 - \text{Y}^2) =$ を表し； D_1 、 D_2 及び D_3 が、それぞれ $-\text{C}(\text{R}^{1a}) =$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{1b}) =$ 及び $-\text{C}(\text{R}^{1c}) =$ を表し；環 A が環 (I) を表し； E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} が、それぞれ $-\text{C}(\text{H}) =$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{2b}) =$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{2c}) =$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{2d}) =$ 及び $-\text{C}(\text{H}) =$ を表し； R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{2d} がすべて水素を表し； R^{2c} が必要な $-\text{L}^3 - \text{Y}^3$ 基を表し； L^1 が単結合を表し； Y^1 が $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$ を表し； R^{9b} がメチル又は、好ましくは水素を表し； L^2 が $-\text{N}(\text{H}) - \text{A}^{19}$ を表し； L^3 が $-\text{N}(\text{R}^{\text{w}}) - \text{A}^{19} -$ を表し； A^{19} が (各々の場合に) $-\text{S}(\text{O})_2 -$ を表す場合、 Y^2 及び Y^3 は、 Y が $-\text{O}-$ を表し、 R^{w} が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が $-\text{OR}^{5h}$ を表し、そして R^{5h} が n -ブチルを表すときには、両方が 4-メチルフェニルを表すわけではないものを含む。

【0045】

挙げることができる本発明の化合物は、例えば、

D_{2a} が D_2 を表し；
 D_{2b} が $-\text{C}(-\text{L}^2 - \text{Y}^2) =$ を表し；
 D_1 、 D_2 及び D_3 が、それぞれ $-\text{C}(\text{R}^{1a}) =$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{1b}) =$ 及び $-\text{C}(\text{R}^{1c}) =$ を表し；
 環 A が環 (I) を表し；
 E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} が、それぞれ $-\text{C}(\text{H}) =$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{2b}) =$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{2c}) =$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{2d}) =$ 及び $-\text{C}(\text{H}) =$ を表し；
 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{2d} が独立して水素を表し；
 R^{2b} 及び R^{2c} の 1 つが必要な $-\text{L}^3 - \text{Y}^3$ 基を表し；
 R^{2c} が必要な $-\text{L}^3 - \text{Y}^3$ 基を表す場合、 R^{2b} は $-\text{L}^{1a} - \text{Y}^{1a}$ 又は、好ましくは水素又は X^1 から選択される置換基を表し；
 R^{2b} が必要な $-\text{L}^3 - \text{Y}^3$ 基を表す場合、 R^{2c} は $-\text{L}^{1a} - \text{Y}^{1a}$ を表し；
 X^1 が、 Z^{2a} 、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6b})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{OR}^{5h}$ を表し；
 Z^{2a} が $-\text{R}^{5a}$ 又は $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{7a}$ を表し；
 R^{5a} が、場合によりハロ (例えばフルオロ) 又は、好ましくは $-\text{OR}^{8a}$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルを表し；
 L^1 及び L^{1a} が、独立して単結合を表し；及び／又は
 Y^1 及び Y^{1a} が、独立して $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$ (式中、 R^{9b} は好ましくは水素である)、又は $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9c}$ (式中、 R^{9c} は好ましくは水素である) を表す場合、好ましくは：

L^2 及び L^3 は、独立して単結合又は $-(\text{CH}_2)_p - \text{C}(\text{R}^{\text{y}3}) (\text{R}^{\text{y}4}) - (\text{CH}_2)_q - \text{A}^{16} -$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{C}(\text{O})\text{A}^{17} -$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{S} -$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{SC}(\text{R}^{\text{y}3}) (\text{R}^{\text{y}4}) -$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{S}(\text{O})_2 \text{A}^{18} -$ 若しくは $-(\text{CH}_2)_p - \text{OA}^{20} -$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^{19} は (例えば Y が $-\text{S}-$ 又は、好ましくは $-\text{O}-$ を表すときには)、単結合、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{y}3}) (\text{R}^{\text{y}4}) -$ 、 $-\text{C}(\text{O}) -$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^{\text{y}3}) (\text{R}^{\text{y}4}) -$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{w}}) -$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O} -$ 又は $-\text{S}(\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^{\text{w}}) -$ 、を表し；

Y^2 及び Y^3 は、独立して (例えばそれらの両方ではない)、例えば $\text{C}_{1\sim8}$ アルキル (例えばメチル) によってパラ位置で置換されたフェニルを表さず；

A は、I) その両方が場合により B から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；II) その両方が場合により G^1 及び／又

10

20

30

40

50

は Z^1 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル基；又は $I I I$) G^1 基を表し；

A^1 は、 $-C(O)A^2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2A^3-$ 、 $-N(R^{17a})A^4-$ 又は $-OA^5-$ から選択されるスペーサー基を表し；

R^{16a} は、i) 水素；ii) その両方が場合により G^3 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；iii) その両方が場合により G^3 及び／又は Z^3 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されたヘテロシクロアルキル基を表し；

A^{17} は（例えば p が 0 を表すとき及び／又は Y が $-O-$ 若しくは $-S(O)_2-$ を表すときには）、単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^w)SO_2-$ を表し；

Y^2 及び Y^3 は、独立して（例えばそれらの両方ではない）、A によって置換されたフェニルを表さず；

A は、I) その両方が場合により B から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；又は II) その両方が場合により G^1 及び／又は Z^1 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、 $C_{1\sim 8}$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基を表し；

G^1 は、本明細書中で使用される各々の場合に、シアノ、 $-N_3$ 又は $-ONNO_2$ を表し（あるいは、そしてより好ましくは、 G^1 は、本明細書中で使用される各々の場合に、ハロ又はシアノを表し）；

A^1 は、単結合又は $-C(O)A^2-$ 、 $-S-$ 若しくは $-S(O)_2A^3-$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^4 及び A^5 は、独立して $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{17d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{17e})-$ を表し；

Y^2 及び Y^3 は、独立して（例えばそれらの両方ではない）、 G^1 によって置換されたフェニルを表さず、 G^1 は、好ましくはハロ（例えばブromo）、 $-NO_2$ 又は $-A^1-R^{16a}$ を表し、 A^1 は $-N(R^{17a})A^4-$ 又は $-OA^5-$ を表し〔式中、 A^4 及び A^5 は、好ましくは単結合を表す〕； R^{16a} は、水素又は $C_{1\sim 8}$ アルキル（例えばメチル）を表し；及び／又は R^{17a} は水素を表し；

A^{19} は（例えば p が 0 を表すときには）、単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)N(R^w)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^w)-$ を表し；

A^{19} が $-C(O)-$ を表すときには（例えば p が 0 を表すときには）、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには、例えば A によってパラ位置で置換されたフェニルを表さず〔式中、A は G^1 を表し、そして G^1 は $-NO_2$ を表す〕；

G^1 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 、 $-ONNO_2$ 又は $-A^1-R^{16a}$ を表し；

R^{5a} 又は $R^{8a\sim 8h}$ が、場合により置換された $C_{1\sim 6}$ アルキルを表すときには、好ましくは、それらは、アルキル基の末端位置において $=O$ 及び OR^{8a} の両方又は $=O$ 及び OR^{13a} の両方（適宜に）で置換されていることはない（従って、例えば $-C(O)OR^{8a}$ 又は $-C(O)OR^{13a}$ 基を形成する）

ものを含む。

【0046】

挙げることができる本発明の化合物は、例えば、

D_{2a} が D_2 を表し；

D_{2b} が $-C(-L^2-Y^2)=$ を表し；

D_1 、 D_2 及び D_3 が、それぞれ $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$ 及び $-C(R^{1c})=$ を表し；

環 A が環 (I) を表し；

E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} が、それぞれ $-C(H)=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$ 及び $-C(H)=$ を表し；

10

20

30

40

50

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{2d} が独立して水素を表し；

R^{2b} 及び R^{2c} の一方（例えば R^{2c} ）が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、他方（例えば R^{2b} ）が $-L^{1a}-Y^{1a}$ を表し；

$-L^1-Y^1$ 及び $-L^{1a}-Y^{1a}$ の両方が $-S(O)_3H$ を表す場合、好ましくは、 A^{19} は（例えば p が 0 を表すときには）単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)N(R^w)-$ 、 $-C(O)O-$ 又は $S(O)_2N(R^w)-$ を表し；

Y^2 及び Y^3 は、両方ともには、パラ位置で置換されたフェニルを表さず；

A は、I) その両方が場合により B から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された、アリール基又はヘテロアリール基；II) その両方が場合により G^1 及び／又は Z^1 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_1 \sim 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基を表し；

G^1 は、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 又は $-ONNO_2$ （好ましくはハロ又はシアノ）を表し；

A^1 は、単結合又は $-C(O)A^{2-}$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2A^3-$ 若しくは $-N(R^{17a})A^4-$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^5 は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{17d})-$ 、 $-C(O)O-$ 又は $S(O)_2N(R^{17e})-$ を表し；

R^{16a} は、i) 水素；又は ii) その両方が場合により G^3 及び／又は Z^3 から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_1 \sim 8$ アルキル又はヘテロシクロアルキル基を表し；

G^3 は、本明細書中で使用される各々の場合に、ハロ、シアノ、 $-N_3$ 又は $-ONNO_2$ （好ましくはハロ又はシアノ）を表し；

A^{11} は、単結合又は $-C(O)A^{12-}$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2A^{13-}$ 若しくは $-OA^{15-}$ から選択されるスペーサー基を表し；

A^{14} は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{21d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-S(O)_2N(R^{21e})-$ を表すものを含む。

【0047】

挙げることができる本発明の化合物は、例えば、 D_1 、 D_2 及び D_3 が、それぞれ $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$ 及び $-C(R^{1c})=$ を表し；環 A が環 (I) を表し；そして E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} が、それぞれ $-C(H)=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$ 及び $-C(H)=$ を表す場合、

Y^2 及び Y^3 の両方がヘテロアリール（例えば 4～10 員ヘテロアリール）基を表すときには、 L^1 及び、存在する場合は、 L^{1a} は、独立して単結合、炭素原子のいずれか 1 つが Q によって中断されている $C_1 \sim 6$ アルキレン、又は炭素原子のいずれか 1 つが $-C(O)-$ 又は $-C(R^{y1})(R^{y2})-$ で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキレンを表し；

Y^2 及び Y^3 の両方がヘテロアリール基を表すときには、 L^2 及び L^3 は、両方ともには単結合を表さない。

【0048】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、 D_1 、 D_2 及び D_3 が、それぞれ $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$ 及び $-C(R^{1c})=$ を表し；環 A が環 (I) を表し；そして E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} が、それぞれ $-C(H)=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$ 及び $-C(H)=$ を表す場合、

L^1 は、単結合、炭素原子のいずれか 1 つが Q によって中断されている $C_1 \sim 6$ アルキレン、又は炭素原子のいずれか 1 つが $-C(O)-$ 又は $-C(R^{y1})(R^{y2})-$ で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキレンを表し；

R^{5a} は、本明細書中で使用される各々の場合に、場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^{8a}$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-S(O)_nR^{8d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8e})R^{8f}$ 又は $-OS(O)_2N(R^{8g})R^{8h}$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表し；

10

20

30

40

50

R^{5a} は、本明細書中で使用される各々の場合に、場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $=O$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-S(O)_nR^{8d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8e})R^{8f}$ 又は $-OS(O)_2N(R^{8g})R^{8h}$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $C_{1\sim6}$ アルキルを表し；

L^2 及び L^3 (例えばその一方) は、独立して、 $-(CH_2)_p-C(R^{y3})(R^{y4})-(CH_2)_q-A^{16}-$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}-$ 、 $-(CH_2)_p-S-$ 、 $-(CH_2)_p-SC(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2A^{18}-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^w)A^{19}-$ 又は $-(CH_2)_p-OA^{20}-$ から選択されるスパーサー基を表し；

Y^2 及び Y^3 (例えばその一方) は、場合により本明細書中で定義されるように置換されたアリール基を表すものを含む。

10

【0049】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、 D_1 、 D_2 及び D_3 が、それぞれ $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$ 及び $-C(R^{1c})=$ を表し；環 A が環 (I) を表し；そして E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} が、それぞれ $-C(H)=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$ 及び $-C(H)=$ を表す場合、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 又は、存在する場合、 X^1 が $-N(R^{5d})C(O)R^{6c}$ を表し、そして R^{6c} が R^{5a} を表すときには、 R^{5a} は、場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $=O$ 、 $-OR^{8a}$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-S(O)_nR^{8d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8e})R^{8f}$ 又は $-OS(O)_2N(R^{8g})R^{8h}$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された直鎖又は分枝状 $C_{1\sim6}$ アルキル基を表し；

20

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、独立して、 Z^{2a} から選択される基、又はハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{6b})R^{7b}$ 、 $-N(R^{5e})C(O)N(R^{6d})R^{7d}$ 、 $-N(R^{5f})C(O)OR^{6e}$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5g})S(O)_2N(R^{6f})R^{7f}$ 、 $-OR^{5h}$ 、 $-OC(O)N(R^{6g})R^{7g}$ 、 $-OS(O)_2R^{5i}$ 、 $-N(R^{5k})S(O)_2R^{5m}$ 、 $-OC(O)R^{5n}$ 、 $-OC(O)OR^{5p}$ 若しくは $-OS(O)_2N(R^{6i})R^{7i}$ を表すものを含む。

30

【0050】

挙げることができる本発明のなおさらなる化合物は、

例えば、環 A が環 (I) を表し； L^2 又は L^3 が $-N(R^w)A^{19}-$ を表し； A^{19} が単結合を表し；及び／又は R^w が H を表す場合、

Y^2 又は Y^3 (適宜に) は、ベンズイミダゾリル (イミダゾリル部分を介して L^2 又は L^3 基に結合しているものなど、例えばベンズイミダゾリル-2-イル) 基を表さず；

Y^2 又は Y^3 がヘテロアリールを表すときには、好ましくは、1、3 又は 4 個の窒素ヘテロ原子、1 又は 2 個の酸素ヘテロ原子及び／又は 1 個の硫黄原子から成る 1～4 個のヘテロ原子を含む、単環式ヘテロアリール基又は二環式ヘテロアリール基を表し、例えば二環式ヘテロアリール基は、1 個の窒素、酸素又は硫黄ヘテロ原子 (そのすべてが場合により A から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている) を含んでもよく；

40

Y^2 又は Y^3 が多環式 (例えば二環式) ヘテロアリール基を表すときには、好ましくは、ヘテロ原子を含む環を介して L^2 又は L^3 基に結合しておらず；

Y^2 及び／又は Y^3 (適宜に) は、アリール又は 5 若しくは 6 員単環式環 (そのすべてが場合により A から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されている) を表すものを含む。

【0051】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、Y が $-O-$ を表す場合、環 A 及び／又は $D_1\sim D_3$ を含有する環はトリアジニル環を表さないものを含む。すなわち環 A は、 E^{a1} 、 E^{a3} 及び E^{a5} がすべて $-N=$ を表す及び／又は D_1 、 D_{2b} 及び D_3 がすべて $-N=$ を表すわけではない環 (I) を表さない。

50

【0052】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、Yが $-S(O)_2-$ を表し、そして L^2 又は L^3 のいずれかが $-C(O)N(H)-$ を表す場合、 Y^2 又は Y^3 （適宜に）は、三環式ヘテロアリール基（例えばジベンゾチオフェン）を表さないものを含む。

【0053】

挙げることができる本発明のさらなる化合物は、例えば、 X^1 、 X^2 、 R^{Z1} 、 X^3 又は R^{Z2} 置換基が存在する場合、

X^1 、 X^2 、 R^{Z1} 、 X^3 又は R^{Z2} は、 $-C(O)N(R^{6a})R^{7a}$ [式中、 R^{6a} 及び R^{7a} は R^{5a} を表し、そして R^{5a} は末端が $=O$ 基で置換された $C_{1\sim6}$ アルキル（例えばエチル）を表す（従ってアルデヒドを形成する）]を表さず；

10

例えば、 R^{6a} 及び／又は R^{7a} が R^{5a} を表すときには、 R^{5a} は、場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^{8a}$ 、 $-N(R^{8b})R^{8c}$ 、 $-S(O)_nR^{8d}$ 、 $-S(O)_2N(R^{8e})R^{8f}$ 又は $-OS(O)_2N(R^{8g})R^{8h}$ から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換された $C_{1\sim6}$ アルキルを表すものを含む。

【0054】

本発明の好ましい化合物は、

D_1 、 D_2 及び D_3 の1つ（例えば D_1 、 D_2 （例えば D_{2a} ）若しくは D_3 ）が $-N=$ を表すか、又は D_1 、 D_2 及び D_3 のいずれもが $-N=$ を表さず；

D_1 、 D_2 及び D_3 は、それぞれ $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$ 及び $-C(R^{1c})=$ を表し；

20

R^{1a} 及び R^{1c} は、独立して水素を表し；

R^{1b} は、水素又は本明細書中で定義される置換基（例えばフルオロなどのハロ）を表し；

環Aが環(I)を表す場合、 E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} のうちの2つ（例えば E^{a1} 及び E^{a2} ）、好ましくは1つ（例えば E^{a1} 又は E^{a2} ）は $-N=$ 基を表すか、又は、例えばより好ましくは、 E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} のいずれもが $-N=$ 基を表さず；

E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} は、それぞれ $-C(H)=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$ 及び $-C(H)=$ を表し；

30

R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} の1つだけ（例えば R^{2b} ）は $-L^{1a}-Y^{1a}$ を表してもよく；

R^{2b} 、 R^{2c} 及び R^{2d} の1つが $-L^{1a}-Y^{1a}$ を表す場合、 Y^{1a} は、好ましくは5-テトラゾリル又は、より好ましくは $-COOR^{9b}$ [式中、 R^{9b} は、好ましくは $C_{1\sim4}$ アルキル若しくはHである]であり；

R^{3c} 及び R^{3d} は、独立してF、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 又は、より好ましくは水素を表し；

例えば環Aが環(II)を表す場合、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は、置換基 X^2 又は、より好ましくはH又は $-L^{1a}-Y^{1a}$ を表し、他方は必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し；

R^{4b} 及び R^{4c} は、独立してF、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 又は、より好ましくは水素を表し；

40

例えば、環Aが環(III)を表す場合、 R^{4a} 及び、存在する場合は、 R^{4d} の一方は、置換基 X^3 又は、より好ましくはH又は $-L^{1a}-Y^{1a}$ を表し、他方は必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 又は R^{4d} （例えば R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 又は R^{4d} ）のいずれか1つが $-L^{1a}-Y^{1a}$ を表す場合、 Y^{1a} は、好ましくは5-テトラゾリル基又は $-COOR^{9b}$ [式中、 R^{9b} は、好ましくは $C_{1\sim4}$ アルキル若しくはHである]であり；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} （そのような R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} 基が置換基、すなわち水素以外の基を表す場合）、 X^1 、 X^2 及び X^3 は、独立して、 Z^{2a} から選択される基

50

、又はハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6b})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5d})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{5h}$ 若しくは $-\text{N}(\text{R}^{5k})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5m}$ を表し（より好ましくは、そのような R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} 基は、独立して水素、又は Z^{2a} から選択される置換基、又はハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6b})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5d})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{OR}^{5h}$ 若しくは $-\text{N}(\text{R}^{5k})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5m}$ を表し、そして各々の X^1 、 X^2 及び X^3 は、独立して、 Z^{2a} から選択される基、又はハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6b})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5d})\text{C}(\text{O})\text{R}^{6c}$ 、 $-\text{OR}^{5h}$ 若しくは $-\text{N}(\text{R}^{5k})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5m}$ を表す）；

Z^{1a} 及び Z^{2a} は、独立して $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})\text{R}^{7a}$ 又は、好ましくは R^{5a} を表し；

R^{6a} と R^{7a} 、 R^{6b} と R^{7b} 、 R^{6d} と R^{7d} 、 R^{6f} と R^{7f} 、 R^{6g} と R^{7g} 、 R^{6h} と R^{7h} 又は R^{6i} と R^{7i} の対のいずれかが共に連結している場合、それらは、場合により F 、 $-\text{OCH}_3$ 又は、好ましくは $=\text{O}$ 又は R^{5a} によって置換された 5 又は 6 員環を形成し、前記環は、場合により酸素又は窒素ヘテロ原子（前記窒素ヘテロ原子は、場合により、例えばメチル基で置換されてもよく、従って例えば $\text{N}(\text{H})-$ 又は $\text{N}(\text{CH}_3)-$ を形成する）を含み；

R^{5c} 及び R^{5j} は、独立して R^{5a} を表し；

R^{5a} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 及び R^{8g} が、場合により 1 又はそれ以上のハロ置換基によって置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルを表す場合、それらのハロ置換基は、好ましくは F 又は Cl （特にフルオロ）であり；

R^{5a} は、場合により Cl 、 $-\text{N}_3$ 、好ましくは $=\text{O}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8b})\text{R}^{8c}$ 及び、より好ましくは F 及び $-\text{OR}^{8a}$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された $\text{C}_{1\sim6}$ （例えば $\text{C}_{1\sim4}$ ）アルキルを表し；

m 及び n は、独立して 2 を表し；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 及び R^{8g} のいずれか 1 つが、ハロによって置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルを表す場合、好ましいハロ基はフルオロ及びクロロ（特にフルオロ）であり；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 及び R^{8g} は、独立して H 、又は場合により 1 又はそれ以上のフルオロ原子によって置換された $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルを表し；

R^{8c} 、 R^{8f} 及び R^{8h} は、独立して H 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 又は場合により 1 又はそれ以上のフルオロ原子によって置換された $\text{C}_{1\sim3}$ アルキルを表すか、又は関連する対（すなわち R^{8b} と R^{8c} 、 R^{8e} と R^{8f} 若しくは R^{8g} と R^{8h} ）は、本明細書中で定義されるように共に連結しており；

R^{8b} と R^{8c} 、 R^{8e} と R^{8f} 又は R^{8g} と R^{8h} が共に連結している場合、それらは、場合により F 、 $=\text{O}$ 又は $-\text{CH}_3$ から選択される 1 又はそれ以上（例えば 1 又は 2）の置換基によって置換された 5 又は 6 員環を形成し；

M^1 及び M^2 は、独立して $-\text{N}(\text{R}^{15a})\text{R}^{15b}$ 又は、好ましくは $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CF}_3$ を表し；

R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{15a} 及び R^{15b} は、独立して $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ （ R^{11a} 及び R^{13a} の場合）又は、好ましくは H 又は $-\text{CH}_3$ を表し；

Y^1 及び Y^{1a} は、独立して $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{9a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10i})\text{R}^{9i}$ 又は 5-テトラゾリルを表し；

Y^1 及び $\diagup$ 又は Y^1 が $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9d})_2$ を表す場合、好ましくは、一方の R^{9d} 基は水素を表し、他方は本明細書中で定義されるアルキル基を表す（従って $-\text{P}(\text{O})(\text{O-アルキル})(\text{OH})$ 基を形成する）か、又は、より好ましくは両方の R^{9d} 基は水素を表す（従って $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 基を形成する）；

R^{9f} と R^{10f} 、 R^{9g} と R^{10g} 及び R^{9i} と R^{10i} のいずれかの対が、共に連結して、前記で定義した 3～6 員環を形成する場合、その環は、場合により Cl 及び、好ましくは F 、 $=\text{O}$ 及び $\diagup$ 又は R^{5a} から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換

10

20

30

40

50

されており；

$R^9 a$ は、場合により 1 又はそれ以上のハロ（例えばフルオロ）原子によって置換された $C_1 \sim 4$ （例えば $C_1 \sim 3$ ）アルキルを表すか、又は $D_2 a$ が D_2 であり且つ $-N=$ を表す場合は、1 又はそれ以上のハロ（例えばフルオロ若しくはクロロ）原子によって置換されたアリール基（例えばフェニル）を表し；

$R^9 b \sim R^9 z$ 、 $R^9 a a$ 、 $R^a b$ 、 $R^{10 f}$ 、 $R^{10 g}$ 、 $R^{10 i}$ 及び $R^{10 j}$ は、独立して、水素又は場合により 1 又はそれ以上のハロ（例えばフルオロ）原子によって置換された $C_1 \sim 6$ （例えば $C_1 \sim 4$ ）アルキルを表し；

$R^9 b$ は H を表し；

$R^{10 i}$ は H を表し；

10

$R^9 i$ は、水素又は $C_1 \sim 3$ アルキル（メチル、エチル及びイソプロピルなど）を表し；

A は、場合により B によって置換されたアリール（例えばフェニル）；場合により G^1 及び／若しくは Z^1 によって置換された $C_1 \sim 8$ アルキル；又は G^1 を表し；

G^1 は、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 又は、好ましくはハロ、シアノ又は $-A^1 - R^{16 a}$ を表し；

A^2 は、単結合又は $-O-$ を表し；

A^4 は、 $-C(O)N(R^{17 d})-$ 、 $-C(O)O-$ 又は、より好ましくは単結合又は $-C(O)-$ を表し；

A^5 は、 $-C(O)-$ 又は、好ましくは単結合を表し；

20

Z^1 は、 $=S$ 、 $=NCN$ 、好ましくは $=NOR^{16 b}$ 又は、より好ましくは $=O$ を表し；

B は、ヘテロアリール（例えばオキサゾリル、チアゾリル、チエニル若しくはピリジル）又は、より好ましくは場合により G^2 によって置換されたアリール（例えばフェニル）；場合により G^2 及び／若しくは Z^2 によって置換された $C_1 \sim 6$ アルキルを表すか；又は、好ましくは、B は G^2 を表し；

G^2 は、シアノ、好ましくは $-NO_2$ 又は、より好ましくはハロ又は $-A^6 - R^{18 a}$ を表し（あるいは、 G^2 は、シアノ又は、好ましくはハロ又は $-A^6 - R^{18 a}$ を表し）；

A^6 は、単結合、 $-N(R^{19 a})A^9-$ 又は $-OA^{10}-$ を表し；

30

A^9 は、 $-C(O)N(R^{19 d})-$ 、 $-C(O)O-$ 又は、より好ましくは単結合又は $-C(O)-$ を表し；

A^{10} は単結合を表し；

Z^2 は、 $=S$ 、 $=NCN$ 、好ましくは $=NOR^{18 b}$ 又は、より好ましくは $=O$ を表し；

$R^{16 a}$ 、 $R^{16 b}$ 、 $R^{16 c}$ 、 $R^{17 a}$ 、 $R^{17 b}$ 、 $R^{17 c}$ 、 $R^{17 d}$ 、 $R^{17 e}$ 、 $R^{17 f}$ 、 $R^{18 a}$ 、 $R^{18 b}$ 、 $R^{18 c}$ 、 $R^{19 a}$ 、 $R^{19 b}$ 、 $R^{19 c}$ 、 $R^{19 d}$ 、 $R^{19 e}$ 及び $R^{19 f}$ は、独立して、水素、アリール（例えばフェニル）又はヘテロアリール（最後の 2 つの基は場合により G^3 によって置換されている）又は $C_1 \sim 8$ （例えば $C_1 \sim 6$ ）アルキル（場合により G^3 及び／若しくは Z^3 によって置換された）から選択されるか、又は関連する対が前記で定義したように共に連結しており；

40

$R^{16 a} \sim R^{16 c}$ と $R^{17 a} \sim R^{17 f}$ 又は $R^{18 a} \sim R^{18 c}$ と $R^{19 a} \sim R^{19 f}$ のいずれかの対が共に連結している場合、それらは、場合により G^3 及び／又は Z^3 から選択される 1 又はそれ以上（例えば 1 又は 2）の置換基によって置換された、5 又は 6 員環を形成し；

G^3 は、ハロ又は $-A^{11} - R^{20 a}$ を表し；

A^{11} は、単結合又は $-O-$ を表し；

A^{12} は、単結合又は、好ましくは $-N(R^{21 b})-$ を表し；

A^{13} は、単結合又は、好ましくは $-N(R^{21 c})-$ を表し；

A^{14} 及び A^{15} は、独立して単結合、 $-C(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表し；

50

Z^3 は、 $=S$ 、 $=NOR^{20b}$ 又は、好ましくは $=O$ を表し；

R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、 R^{21a} 、 R^{21b} 、 R^{21c} 、 R^{21d} 、 R^{21e} 及び R^{21f} は、独立して、H、場合により1又はそれ以上のハロ（例えばフルオロ）原子によって置換された $C_1 \sim 3$ （例えば $C_1 \sim 2$ ）アルキル（例えばメチル）、又は場合により置換されたアリール（例えばフェニル）から選択されるか、又は関連する対が本明細書中で定義されるように共に連結しており；

$R^{20a} \sim R^{20c}$ と $R^{21a} \sim R^{21f}$ のいずれかの対が共に連結している場合、それらは、場合によりハロ（例えばフルオロ）及び $C_1 \sim 2$ アルキル（例えばメチル）から選択される1又はそれ以上（例えば1又は2）の置換基によって置換された、5又は6員環を形成し；

R^{y1} 及び R^{y2} は、独立して水素若しくはメチルを表すか、又は、それらは共に連結して3員シクロプロピル基を形成し；

Q は、 $-C(R^{y1})(R^{y2})-$ 又は $-C(O)-$ を表し；

L^2 及び L^3 は、独立して $-(CH_2)_p-C(R^{y3})(R^{y4})-(CH_2)_q-A^{16}-$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)A^{17}-$ 、 $-(CH_2)_p-S-$ 、 $-SC(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_2A^{18}-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^w)A^{19}-$ 又は $-(CH_2)_p-O-$ を表し；

A^{16} は、単結合又は、好ましくは $-C(O)-$ を表し；

A^{18} は、 $-N(R^w)-$ 又は単結合を表し；

A^{19} は、単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-C(O)N(R^w)-$ を表し；

A^{20} は、単結合又は $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ を表し；

R^{y3} 及び R^{y4} は、独立してH若しくは X^6 を表すか、又は共に連結して3員シクロプロピル基を形成し；

$X^4 \sim X^8$ は、独立して $C_1 \sim 6$ （例えば $C_1 \sim 4$ ）アルキル（場合によりフルオロによって置換された）又は場合によりハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $-C(O)R^{26d}$ から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されたアリール（例えばフェニル）を表し；

R^{22a} 、 R^{22b} 、 R^{22c} 、 R^{22d} 、 R^{22e} 、 R^{22f} 、 R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23c} 、 R^{24a} 、 R^{24b} 、 R^{24c} 、 R^{24d} 、 R^{25a} 及び R^{25b} は、独立して水素又は場合により $=O$ 若しくは、より好ましくは1又はそれ以上のフルオロ原子によって置換された $C_1 \sim 2$ アルキルを表し；

R^{26a} 、 R^{26b} 、 R^{26c} 及び R^{26d} は、独立して水素又は、場合により1又はそれ以上のフルオロ原子によって置換された $C_1 \sim 4$ アルキルを表すものを含む。

【0055】

本発明のより好ましい化合物は、

環Aが、1個の $-N=$ 基が存在する環(I)を表す場合、 E^{a1} 、 E^{a3} 又は E^{a5} はそのような基を表し；

環Aが環(II)を表す場合、 W^b は、 $-N(R^{3d})-$ を表してもよく（従ってピロリル若しくはイミダゾリル環を形成する）、又はより好ましくは、 Y^b が $-C(R^{3c})=$ を表す場合、 W^b は、好ましくは $-O-$ 又は、特に $-S-$ を表し（従ってフラニル若しくは、特にチエニル環を形成する）、又は Y^b が $-N=$ を表す場合、 W^b は、好ましくは $-O-$ 又は $S-$ を表し（従って、例えばオキサゾリル若しくはチアゾリル環を形成する）；

R^{3c} 及び R^{3d} は、独立してHを表し；

環Aが環(III)を表す場合、 W^c は、好ましくは $-N(R^{4d})-$ を表し；

R^{4d} はHを表し；

X^1 、 X^2 及び X^3 は、独立してハロ（例えばクロロ若しくは、特にフルオロ）、 $-C$

10

20

30

40

50

N、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{5h}$ 又は Z^{2a} を表し；

R^{5h} は R^{5a} を表し；

Z^{2a} は $-\text{R}^{5a}$ を表し；

R^{5a} は、場合により 1 又はそれ以上のハロ（例えばフルオロ）によって置換された $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル（メチル、エチル及びイソプロピルなど）を表し、従って、例えばジフルオロメチル又はトリフルオロメチル基を形成し；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 R^{8g} 及び R^{8h} は、独立して H 又は場合により 1 又はそれ以上のフルオロ原子によって置換された $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルを表す

ものを含む。

10

【0056】

環 A が表し得る好ましい環は、イミダゾリル（例えば 2-イミダゾリル）、好ましくはフラニル（例えば 2-フラニル）、チエニル（例えば 2-チエニル）、オキサゾリル（例えば 2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば 2-チアゾリル）、ピリジル（例えば 2-若しくは 4-ピリジル）、ピロリル（例えば 3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば 4-イミダゾリル）又は、より好ましくはフェニルを含む。あるいは、A が表し得る他の好ましい環は、フラニル（例えば 2-フラニル）、チエニル（例えば 2-チエニル）、イミダゾリル（例えば 2-イミダゾリル）、オキサゾリル（例えば 2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば 2-チアゾリル）又は、好ましくはピリジル（例えば 3-ピリジル）又はフェニルを含む。

20

【0057】

$\text{D}_1 \sim \text{D}_3$ を含有する環が表し得る好ましい環は、2-、3-若しくは 4-ピリジル又は、好ましくはフェニルを含む。

【0058】

Y^2 及び Y^3 が独立して表し得る好ましいアリール及びヘテロアリール基は、場合により置換された（すなわち A によって）フェニル、ナフチル、ピロリル、フラニル、チエニル（例えば 2-チエニル若しくは 3-チエニル）、イミダゾリル（例えば 2-イミダゾリル若しくは 4-イミダゾリル）、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジル（例えば 2-ピリジル、3-ピリジル若しくは 4-ピリジル）、インダゾリル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、キノリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、ベンゾチエニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリル、及び／又はベンゾジオキサニル基を含む。好ましい値（values）は、ピリジル（例えば 3-ピリジル）、ベンゾフラニル（例えば 5-ベンゾフラニル）、イソキノリニル（部分的に飽和であってもよく、例えば 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、例えば 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルを形成してもよい）及び、特にフェニルを含む。あるいは、 Y^2 及び Y^3 が独立して表し得る他の好ましいアリール及びヘテロアリール基は、場合により置換されたチエニル（例えば 2-チエニル）、オキサゾリル（例えば 2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば 2-チアゾリル）又は、より好ましくはフェニルを含む。

30

40

【0059】

Y^2 及び Y^3 基上の好ましい選択的置換基は、

$-\text{NO}_2$ ；又は、より好ましくは

ハロ（例えばフルオロ、クロロ若しくはブロモ）；

シアノ；

$\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル〔前記アルキル基は、環状、部分環状、不飽和又は、好ましくは直鎖又は分枝状（例えば $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル（プロピル（例えば n-プロピル及びイソプロピル）、エチル又は、好ましくはブチル（例えば t-ブチル若しくは n-ブチル）又はメチル

50

など))であってもよく、それらのすべてが、場合により1又はそれ以上のハロ(例えばフルオロ)基で置換されている(従って、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル又は、好ましくはトリフルオロメチルを形成する)];

好ましくは窒素原子及び、場合によりさらなる窒素又は酸素原子を含み、従って、例えばモルホリニル(例えば4-モルホリニル)、ピペラジニル(例えば4-ピペラジニル)又はピペリジニル(例えば1-ピペリジニル及び4-ピペリジニル)又はピロリジニル(例えば1-ピロリジニル)を形成する、5又は6員ヘテロシクロアルキル基などの、ヘテロシクロアルキル[前記ヘテロシクロアルキル基は、場合により $C_1 \sim 3$ アルキル(例えばメチル)及び=Oから選択される1又はそれ以上(例えば1又は2)の置換基によって置換されている];

- OR^{2 6};
- SR^{2 6};
- C(O)R^{2 6};
- C(O)OR^{2 6};
- N(R^{2 6})R^{2 7};並びに
- S(O)₂R^{2 8}

[式中、R^{2 6}及びR^{2 7}は、独立して、本明細書中で使用される各々の場合に、H、場合により1又はそれ以上のハロ(例えばフルオロ)基によって置換された(従って、例えばトリフルオロメチル基を形成する) $C_1 \sim 5$ (例えば $C_1 \sim 4$)アルキル(例えばエチル、n-プロピル、シクロペンチル又は、好ましくはブチル(例えばt-ブチル若しくは、好ましくはn-ブチル)、シクロプロピル、メチル又はイソプロピル)などの $C_1 \sim 6$ アルキル、又は場合により1又はそれ以上のハロ又は $C_1 \sim 3$ (例えば $C_1 \sim 2$)アルキル基(前記アルキル基は、場合により1又はそれ以上のハロ(例えばフルオロ)原子によって置換されている)によって置換されたアリール(例えばフェニル)を表し;そしてR^{2 8}は、好ましくはアリール又は、特に、例えばR^{2 6}及びR^{2 7}に関して定義した $C_1 \sim 6$ アルキルを表す]

を含む。

【0060】

本発明の特に好ましい化合物は、

D_{2 b}又は、好ましくはD_{2 a}がD₂を表し、他方(すなわち好ましくはD_{2 b})は-C(L²-Y²)=を表し;

D₁及びD₃は、それぞれ-C(R^{1 a})=及び-C(R^{1 c})=を表し;

D₂は、-C(R^{1 b})=又は-N=を表し;

R^{1 a}、R^{1 b}又はR^{1 c}が水素以外の置換基を表す場合、その置換基は、好ましくは-OR^{5 h}、-N(R^{6 b})R^{7 b}、-CN又は、より好ましくはZ^{2 a}(例えば、場合により1又はそれ以上のフルオロ原子によって置換された $C_1 \sim 3$ アルキルなどの、R^{5 a})、又はハロ(例えばフルオロ)であり;

R^{1 a}、R^{1 b}及びR^{1 c}は、独立して水素又は本明細書中で定義される置換基(特にハロ、例えばフルオロ)を表し;

R^{1 a}、R^{1 b}及びR^{1 c}のいずれか1つ(例えばR^{1 c}又は、好ましくはR^{1 b})は、水素又は本明細書中で定義される置換基(特にハロ、例えばフルオロ)を表し、そしてその他は水素を表し(最も好ましくはR^{1 a}、R^{1 b}及びR^{1 c}は独立して水素を表し);

環Aは、前記で定義した環I)を表し;

E^{a 1}は、-C(H)=又は-N=を表し;

E^{a 2}は、-C(R^{2 c})=又は-N=を表し;

E^{a 3}及びE^{a 4}は、それぞれ-C(R^{2 b})=及び-C(R^{2 d})=を表し;

E^{a 5}は、-C(H)=を表し;

E^{a 1}、E^{a 2}、E^{a 3}、E^{a 4}及びE^{a 5}の1つだけは、-N=を表してもよく(又はこれらの各々は、それぞれ-C(R^{2 a})=、-C(R^{2 b})=、-C(R^{2 c})=、

—C(R^{2d})=及び—C(R^{2e})=を表す)；

R^{2b}又はR^{2c}(好ましくはR^{2c})の一方は必要な—L³—Y³基を表し、他方はX¹から選択される置換基又は、好ましくは水素又は—L^{1a}—Y^{1a}を表し；

R^{2a}とR^{2e}は独立して水素を表し；

R^{2d}は水素を表し；

X¹、X²及びX³は、独立して—OR^{5h}、Z^{2a}又は、最も好ましくはハロ(例えばクロロ若しくは、特にフルオロ)を表し(例えばX¹はフルオロを表し)；

L¹及びL^{1a}は、独立して単結合又はC₁～₄(例えばC₁～₃)アルキレン(例えばメチレン若しくはエチレン)を表し、前記アルキレン基は場合により不飽和であり(従って、例えば—CH₂=CH₂—を形成する)；

L¹は、単結合又は、炭素原子のいずれか1つが—C(O)—によって置換されてもよい、C₁～₄アルキレン(例えばメチレン、エチレン若しくはエテニレン)を表し；

L^{1a}は単結合を表し；

Y¹及びY^{1a}は、独立して5-テトラゾリル(例えば非置換5-テトラゾリル)又は、好ましくは—C(O)OR^{9b}又は—N(H)SO₂R^{9a}を表し；

R^{9a}は、場合により1又はそれ以上(例えば2)のハロ(例えばフルオロ又はクロロ)原子によって置換されたアリール基を表し；

R^{9b}は、水素又はC₁～₆(例えばC₁～₄)アルキル(ブチル、例えばt-ブチル若しくはメチルなど)を表し；

Y²及びY³は、独立して、その両方が場合によりAから選択される1又はそれ以上(例えば1～3)の置換基によって置換された、アリール(例えばフェニル)又はヘテロアリール(例えば、好ましくは硫黄又は、特に窒素又は酸素から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、従って、例えばピリジル、ベンゾフラニル又は完全若しくは部分的芳香族イソキノリニルを形成する、単環式5若しくは6員又は二環式9若しくは10員ヘテロアリール基)を表し；

Aは、I)場合によりG¹から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換されたC₁～₈(例えばC₁～₆)アルキル(例えばn-ブチル、t-ブチル若しくはメチル)；又はII)G¹を表し；

G¹は、—NO₂又は、より好ましくはハロ(例えばフルオロ若しくはクロロ)、シアノ又は—A¹—R^{16a}を表し；

A¹は、単結合、—C(O)A²—、—S—、—S(O)₂A³—、—N(R^{17a})A⁴—又は—OA⁵—を表し；

A²、A³、A⁴及びA⁵は、独立して単結合を表し；

R^{16a}は、水素又は場合によりG³から選択される1又はそれ以上の基によって置換されたC₁～₈アルキル(C₁～₆アルキル若しくはC₃～₅シクロアルキルなど、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、ブチル、イソプロピル、エチル若しくはメチル)を表し；

R^{17a}は、水素又は、好ましくはC₁～₆(例えばC₁～₃)アルキル(メチルなど)を表し；

G³はハロ(例えばフルオロ)を表し；

L²及びL³は、独立して、—(CH₂)_p—C(O)A¹⁷—、—(CH₂)_p—S(O)₂A¹⁸—、—(CH₂)_p—N(R^w)A¹⁹—及び—(CH₂)_p—OA²⁰—(例えば—(CH₂)_p—O—)から選択されるスペーサー基を表し；

pは0又は1を表し；

L²又はL³が—(CH₂)_p—S(O)₂A¹⁸—、—(CH₂)_p—N(R^w)A¹⁹—又は—(CH₂)_p—O—を表す場合、pは、好ましくは0を表し；

L²又はL³が—(CH₂)_p—C(O)A¹⁷—を表す場合、pは、0又は1を表してもよく；

A¹⁷は、—N(R^w)—又は、好ましくは—N(R^w)SO₂—を表し；

A¹⁸は—N(R^w)—を表し；

10

20

30

40

50

A^{19} は、単結合、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-S(O)_2-$ 又は $-C(O)N(R^w)-$ を表し；

A^{20} は単結合を表し；

R^w は、水素又は X^8 を表し；

A^{17} が $-N(R^w)SO_2-$ を表す場合、 R^w は水素を表し；

A^{19} が $-C(O)N(R^w)-$ を表す場合、 R^w は水素を表し；

R^{y3} 及び R^{y4} は、独立して水素を表し；

X^8 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル（例えばブチル若しくはメチル）又は場合によりハロ（例えばクロロ若しくは、好ましくはフルオロ）及び $-C(O)R^{26d}$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換されたアリール（例えばフェニル）を表し（従って、例えばハロフェニル又はシクロプロピルカルボニルフェニル基を形成する）；

R^{26d} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル（例えばシクロプロピルなどの環状 $C_3 \sim 4$ アルキル）を表すものを含む。

【0061】

好ましい Y^2 及び Y^3 基は、それらがアリール基を表す場合は、2, 5-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-メトキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、4-イソプロピルフェニル、2-メトキシ-4, 5-ジフルオロフェニル、2-メトキシ-4, 5-ジクロロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシ-5-クロロフェニル及び、より好ましくは非置換フェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3-クロロフェニル、2-フルオロ-5-クロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-2, 5-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、4-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、4-n-ブトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、4-(シクロペンチルオキシ)フェニル、4-n-ブチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2-クロロ-5-ニトロフェニル、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル、4-(シクロプロパンカルボニル)フェニル、4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル、2-ヒドロキシ-5-クロロフェニル、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-メチルフェニル、4-(メタンスルホニル)フェニル、2-メチル-3-フルオロフェニル、2-メチル-3-クロロフェニル、2-ヒドロキシ-3, 5-ジクロロフェニル、並びに；それらが単環式ヘテロアリール基を表す場合は、2-クロロピリド-3-イル、2, 5-ジクロロピリド-3-イル及び、より好ましくは6-トリフルオロメチルピリド-3-イル及び2-メチル-6-トリフルオロメチルピリド-3-イル；それらが二環式ヘテロアリール基を表す場合は、5-ベンゾフラニル及びテトラヒドロイソキノリニル（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）を含む。

【0062】

Y^2 及び Y^3 基上の好ましい置換基は、イソプロピル及び、好ましくはハロ（例えばフルオロ又はクロロ）、 $-NO_2$ 、シアノ、メチル、ブチル（例えばn-ブチル又はt-ブチル）、トリフルオロメチル（ $-CF_3$ ）、ヒドロキシ（ $-OH$ ）、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロペンチルオキシ、 $-C(O)-$ シクロプロピル、トリフルオロメチルチオ（ $-SCF_3$ ）、ジメチルアミノ（ $-N(CH_3)_2$ ）及びメタンスルホニル（ $-SO_2CH_3$ ）を含む。

【0063】

挙げることができる特定の L^2 及び L^3 基は、 $-N(H)-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(n\text{-ブチル})-$ 、 $-N(\text{フェニル})-$ （例えば $-N(4\text{-シクロプロピルカルボニルフェニル})-$ ）、 $-N(H)-CH_2-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-N(\text{フェニル})-C(O)-$ （例えば $-N(4\text{-フルオロフェニル})-C(O)-$ ）、 $-N(H)S(O)_2-$ 、 $-N(CH_3)S(O)_2-$ 、 $-N(H)C(O)CH_2-$ 、 $-N(H)-C(O)-N(H)-$ 、 $-S(O)_2-N(H)-$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2-$ 、 $-CH_2-C(O)N(H)S(O)_2-$ 及び $-O-$ を含む。

【0064】

本発明の特に好ましい化合物は、以下で述べる実施例の化合物を含む。

10

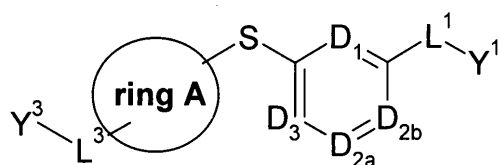
【0065】

本発明の化合物は、例えば以下で述べるような、当業者に周知の技術に従って生成し得る。

【0066】

本発明のさらなる態様によれば、以下を含む、式 I の化合物の製造のための方法が提供される：

(i) Y が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表す式 I の化合物に関しては、式 I I：



II

20

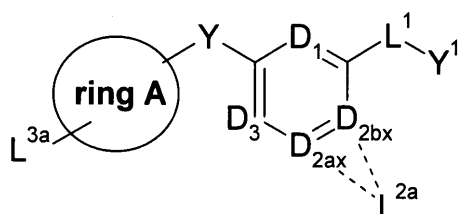
[式中、環 A、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^1 、 Y^1 、 L^3 及び Y^3 は前記で定義したとおりである]

の化合物の、適切な酸化剤、例えばメタクロロ過安息香酸、 $KMnO_4$ 、 t -ブチルアンモニウム過ヨウ素酸塩及び／又はペルオキシ硫酸カリウム（例えば Oxone（登録商標））の存在下での酸化。Y が $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を表す式 I のいずれかの化合物を与える選択的酸化を提供するために、当業者は、時間の長さ（及び酸化剤の当量数）又は特定の酸化剤の使用がより良好な選択性を提供し得ることを認識する。例えば、Y が $-S(O)-$ を表す式 I の化合物の形成のためには、選択酸化剤は、好ましくは t -ブチルアンモニウム過ヨウ素酸塩（及び好ましくは 1 当量又はわずかに過剰の量を使用する）である。そのような反応は、ジクロロメタンなどの適切な溶媒の存在下に、及び場合により 5, 10, 15, 20-テトラフェニル-21H, 23H-ポルフィン塩化鉄 (I I I) などの触媒の存在下に、不活性雰囲気下で実施し得る。Y が $-S(O)_2-$ を表す式 I の化合物の形成のためには、選択酸化剤は、好ましくはペルオキシ硫酸カリウム（例えば Oxone（登録商標））であり、その反応は、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒の存在下で実施し得る；

30

(i i) L^2 及び／又は L^3 が $-(CH_2)_p-N(R^w)A^{19}-$ [式中、 p は 0 を表し、そして R^w は H を表す] を表す式 I の化合物に関しては、式 I I I：

40



III

[式中、 D_{2ax} 及び D_{2bx} の一方は D_2 を表し、他方は $-C(-L^{2a})=$ を表し (

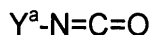
50

すなわち L^{2a} 置換基は D_{2ax} 又は D_{2bx} のいずれか 1 つに結合している)、 L^{2a} は $-NH_2$ 又は $-L^2-Y^2$ を表し、 L^{3a} は $-NH_2$ 又は $-L^3-Y^3$ を表し、但し、 L^{2a} 及び L^{3a} の少なくとも 1 つは $-NH_2$ を表し、そして環 A、Y、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 L^1 及び Y^1 は前記で定義したとおりである]

の化合物又はその保護された誘導体 (例えばアミノ保護誘導体) と、

(A) A^{19} が $-C(O)N(R^w)-$ [式中、 R^w は H を表す] を表す場合は：

(a) 式 I V：



IV

10

の化合物と；又は

(b) CO (又は CO の適切な供給源である試薬 (例えば $Mo(CO)_6$ 若しくは $Co_2(CO)_8$)) 又はホスゲン若しくはトリホスゲンなどの試薬との、式 V：



V

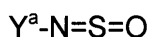
[式中、両方の場合に、 Y^a は、前記で定義した Y^2 又は Y^3 (適宜に／必要に応じて) を表す]

20

の化合物の存在下での反応。例えば、上記 (a) の場合は、適切な溶媒 (例えば THF、ジオキサン又はジエチルエーテル) の存在下に、当業者に公知の反応条件下で (例えば室温で)。(b) の場合は、適切な条件は当業者に公知であり、例えば反応は、適切な触媒系 (例えばパラジウム触媒) の存在下に、好ましくは加圧下で及び／又はマイクロ波照射条件下で実施し得る。当業者は、そのようにして形成される化合物が、沈殿又は結晶化 (例えば n -ヘキサンからの) によって単離し、再結晶化技術 (例えば適切な溶媒、例えば THF、ヘキサン (例えば n -ヘキサン)、メタノール、ジオキサン、水又はそれらの混合物からの) によって精製し得ることを認識する。当業者は、 $-L^2-Y^2$ が $-C(O)N(H)-Y^2$ を表し、 $-L^3-Y^3$ が $-C(O)N(H)-Y^3$ を表し、そして Y^2 と Y^3 が異なる式 I の化合物の製造のためには、式 I V 又は V (適宜に) の 2 つの異なる化合物を連続的な反応段階において使用する必要があることを認識する。そのような化合物の製造のためには、 L^{2a} 及び L^{3a} の両方が $-NH_2$ を表す式 I I I の化合物から出発して、次にモノ保護 (単一アミノ基において) とそれに続く脱保護が必要であり得るか、又は反応を 2 当量未満の式 I V 又は V (適宜に) の化合物で実施し得る；

30

(B) A^{19} が $-S(O)_2N(R^w)-$ を表す場合は、式 V A：



VA

40

[式中、 Y^a は前記で定義したとおりである]

の化合物との、例えば、上記製造ステップ (i i) (A) (a) に関して前述した反応条件下、続いて標準的な酸化反応条件下での反応 (例えば、適切な溶媒、例えば *Journal of Organic Chemistry*, (1988) 53 (13), 3012-16 に記載されているジクロロメタン、又は例えば *Journal of Organic Chemistry*, (1979), 44 (13), 2055-61 に記載されている $KMnO_4$ の存在下に、酸化試薬、例えばメタクロロ過安息香酸の存在下での反応)。当業者はまた、式 V A の化合物が、例えば前記で定義した式 V の対応する化合物及び SO_2 (若しくはその適切な供給源) 又は $SOCl_2$ から製造する必要があることを認識する；

(C) A^{19} が単結合を表す場合は、式 V I：

50

Y^a-L^a

VI

[式中、 L^a は、適切な脱離基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、スルホン酸基（例えば $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-OS(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2PhMe$ 若しくはノナフレート）又は $-B(OH)_2$ （又はその保護された誘導体、例えばアルキル保護誘導体、従って、例えば 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基を形成する）を表し、そして Y^a は前記で定義したとおりである]

の化合物との、例えば、場合により適切な金属触媒（又はその塩若しくは錯体）、例えば Cu 、 $Cu(OAc)_2$ 、 CuI （又は CuI / ジアミン錯体）、臭化トリス（トリフェニルホスフィン）銅、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 又は $NiCl_2$ 及び任意の添加剤、例えば Ph_3P 、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、キサントホス、 NaI 又は 18-クラウン-6-ベンゼンなどの適切なクラウンエーテルの存在下に、適切な塩基、例えば NaH 、 Et_3N 、ピリジン、 N, N' -ジメチルエチレンジアミン、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 $t-BuONa$ 又は $t-BuOK$ （又はそれらの混合物、場合により $4 \text{ \AA}$ 分子ふるいの存在下で）の存在下に、適切な溶媒（例えばジクロロメタン、ジオキサン、トルエン、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコール、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン又はそれらの混合物）中で、又は試薬自体が溶媒として作用し得る場合（例えば Y^a がフェニルを表し、そして L^a がブロモを表す、すなわちブロモベンゼンの場合）は、付加的な溶媒の不在下での反応。この反応は、室温又はそれ以上（例えば使用される溶媒系の還流温度などの高温）で、又はマイクロ波照射を使用して実施してもよい。

(D) A^{1-9} が $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 又は $-C(O)O-$ を表す場合は、式 VII I :

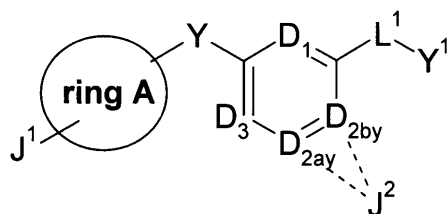
 $Y^a-A^{19a}-L^a$

VII

[式中、 A^{1-9} は $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 、 $-C(O)-C(R^{y3})(R^{y4})-$ 又は $-C(O)O-$ を表し、そして Y^a 及び L^a は前記で定義したとおりであり、 L^a は、好ましくはブロモ又はクロロである]

の化合物との、当業者に公知の反応条件下での反応。前記反応は、ほぼ室温又はそれ以上（例えば $40 \sim 180^\circ C$ まで）で、場合により適切な塩基（例えば水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピロリジノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、水酸化ナトリウム、 N -エチルジイソプロピルアミン、 N -(メチルポリスチレン)-4-(メチルアミノ)ピリジン、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム $tert$ -ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン又はそれらの混合物) 及び適切な溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサン又はトリエチルアミン）の存在下で実施し得る；

(iii) L^2 及び L^3 の一方が $-N(R^w)C(O)N(R^w)-$ を表し、そして他方が $-NH_2$ （又はその保護された誘導体）を表す [式中、 R^w は H を表す（すべての場合に）] 式 I の化合物に関しては、式 VII I I :

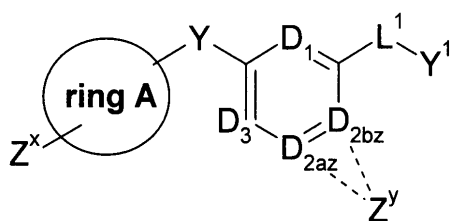


VIII

[式中、 D_{2ay} 及び D_{2by} の一方は D_2 を表し、他方は $-C(-J^2)=$ を表し (すなわち J^2 置換基は D_{2ax} 及び D_{2bx} のいずれか 1 つに結合している)、 J^1 又は J^2 の一方は $-N=C=O$ を表し、他方は $-L^2-Y^2$ 又は $-L^3-Y^3$ (適宜に)、 $-NH_2$ (若しくはその保護された誘導体) 又は $-N=C=O$ (適宜に) を表し、そして環 A、Y、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 L^1 及び Y^1 は前記で定義したとおりである]

の化合物と、前記で定義した V の化合物との、当業者に公知の反応条件、例えば上記製造ステップ (ii) (A) (b) に関して前述した反応条件下での反応;

(iv) 式 IX:



IX

[式中、 D_{2az} 及び D_{2bz} の一方は D_2 を表し、他方は $-C(-Z^y)=$ を表し (すなわち Z^y 置換基は D_{2az} 及び D_{2bz} のいずれか 1 つに結合している)、 Z^x 及び Z^y は、独立して適切な脱離基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、スルホン酸基 (例えば $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-OS(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2PhMe$ 若しくはノナフレート) 又は $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^{wx})_2$ 、 $-Sn(R^{wx})_2$ 又はジアゾニウム塩 [式中、各々の R^{wx} は、独立して $C_{1\sim6}$ アルキル基を表すか、又は $-B(OR^{wx})_2$ の場合は、それぞれの R^{wx} 基は共に連結して、4~6 員環式基 (例えば 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基) を形成してもよい] を表し、そして環 A、Y、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 L^1 及び Y^1 は前記で定義したとおりである]

の化合物と、式 X:

Y^a-L^x-H

X

[式中、 L^x は L^2 又は L^3 (適宜に/必要に応じて) を表し、そして Y^a は前記で定義したとおりである]

の 1 つの (又は 2 つの別々の) 化合物 (適宜に/必要に応じて) との、当業者に公知の適切な反応条件、例えば上記製造ステップ (ii) (B) 又は (ii) (C) に関して前述した反応条件、又は (例えば L^x が $-S(O)_2A^{18}-$ を表し、 A^{18} が $-N(R^w)-$ を表す場合) Tetrahedron Letters, (2006), 47 (28), 4973-4978 に記載されているようなウルマン反応条件下での反応。当業者は、 L^2 と L^3 が異なる式 I の化合物を必要とする場合は、式 X の異なる化合物との反応 (例えば L^x が $-N(R^w)A^{19}-$ を表す式 X の化合物との最初の反応、続いて L^x が $-OA^{20}-$ を表す式 X のもう 1 つの別の化合物との反応) を必要とし得ることを認識する;

(v) 水素を表さない R^w 基が存在する (又は窒素若しくは酸素などのヘテロ原子に結合した、水素を表さない R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} 、 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{72} 、 R^{73} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} 、 R^{77} 、 R^{78} 、 R^{79} 、 R^{80} 、 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} 、 R^{84} 、 R^{85} 、 R^{86} 、 R^{87} 、 R^{88} 、 R^{89} 、 R^{90} 、 R^{91} 、 R^{92} 、 R^{93} 、 R^{94} 、 R^{95} 、 R^{96} 、 R^{97} 、 R^{98} 、 R^{99} 、 R^{100} 、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 、 R^{104} 、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、 R^{108} 、 R^{109} 、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{112} 、 R^{113} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} 、 R^{117} 、 R^{118} 、 R^{119} 、 R^{120} 、 R^{121} 、 R^{122} 、 R^{123} 、 R^{124} 、 R^{125} 、 R^{126} 、 R^{127} 、 R^{128} 、 R^{129} 、 R^{130} 、 R^{131} 、 R^{132} 、 R^{133} 、 R^{134} 、 R^{135} 、 R^{136} 、 R^{137} 、 R^{138} 、 R^{139} 、 R^{140} 、 R^{141} 、 R^{142} 、 R^{143} 、 R^{144} 、 R^{145} 、 R^{146} 、 R^{147} 、 R^{148} 、 R^{149} 、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{152} 、 R^{153} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} 、 R^{157} 、 R^{158} 、 R^{159} 、 R^{160} 、 R^{161} 、 R^{162} 、 R^{163} 、 R^{164} 、 R^{165} 、 R^{166} 、 R^{167} 、 R^{168} 、 R^{169} 、 R^{170} 、 R^{171} 、 R^{172} 、 R^{173} 、 R^{174} 、 R^{175} 、 R^{176} 、 R^{177} 、 R^{178} 、 R^{179} 、 R^{180} 、 R^{181} 、 R^{182} 、 R^{183} 、 R^{184} 、 R^{185} 、 R^{186} 、 R^{187} 、 R^{188} 、 R^{189} 、 R^{190} 、 R^{191} 、 R^{192} 、 R^{193} 、 R^{194} 、 R^{195} 、 R^{196} 、 R^{197} 、 R^{198} 、 R^{199} 、 R^{200} 、 R^{201} 、 R^{202} 、 R^{203} 、 R^{204} 、 R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 、 R^{208} 、 R^{209} 、 R^{210} 、 R^{211} 、 R^{212} 、 R^{213} 、 R^{214} 、 R^{215} 、 R^{216} 、 R^{217} 、 R^{218} 、 R^{219} 、 R^{220} 、 R^{221} 、 R^{222} 、 R^{223} 、 R^{224} 、 R^{225} 、 R^{226} 、 R^{227} 、 R^{228} 、 R^{229} 、 R^{230} 、 R^{231} 、 R^{232} 、 R^{233} 、 R^{234} 、 R^{235} 、 R^{236} 、 R^{237} 、 R^{238} 、 R^{239} 、 R^{240} 、 R^{241} 、 R^{242} 、 R^{243} 、 R^{244} 、 R^{245} 、 R^{246} 、 R^{247} 、 R^{248} 、 R^{249} 、 R^{250} 、 R^{251} 、 R^{252} 、 R^{253} 、 R^{254} 、 R^{255} 、 R^{256} 、 R^{257} 、 R^{258} 、 R^{259} 、 R^{260} 、 R^{261} 、 R^{262} 、 R^{263} 、 R^{264} 、 R^{265} 、 R^{266} 、 R^{267} 、 R^{268} 、 R^{269} 、 R^{270} 、 R^{271} 、 R^{272} 、 R^{273} 、 R^{274} 、 R^{275} 、 R^{276} 、 R^{277} 、 R^{278} 、 R^{279} 、 R^{280} 、 R^{281} 、 R^{282} 、 R^{283} 、 R^{284} 、 R^{285} 、 R^{286} 、 R^{287} 、 R^{288} 、 R^{289} 、 R^{290} 、 R^{291} 、 R^{292} 、 R^{293} 、 R^{294} 、 R^{295} 、 R^{296} 、 R^{297} 、 R^{298} 、 R^{299} 、 R^{300} 、 R^{301} 、 R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、 R^{308} 、 R^{309} 、 R^{310} 、 R^{311} 、 R^{312} 、 R^{313} 、 R^{314} 、 R^{315} 、 R^{316} 、 R^{317} 、 R^{318} 、 R^{319} 、 R^{320} 、 R^{321} 、 R^{322} 、 R^{323} 、 R^{324} 、 R^{325} 、 R^{326} 、 R^{327} 、 R^{328} 、 R^{329} 、 R^{330} 、 R^{331} 、 R^{332} 、 R^{333} 、 R^{334} 、 R^{335} 、 R^{336} 、 R^{337} 、 R^{338} 、 R^{339} 、 R^{340} 、 R^{341} 、 R^{342} 、 R^{343} 、 R^{344} 、 R^{345} 、 R^{346} 、 R^{347} 、 R^{348} 、 R^{349} 、 R^{350} 、 R^{351} 、 R^{352} 、 R^{353} 、 R^{354} 、 R^{355} 、 R^{356} 、 R^{357} 、 R^{358} 、 R^{359} 、 R^{360} 、 R^{361} 、 R^{362} 、 R^{363} 、 R^{364} 、 R^{365} 、 R^{366} 、 R^{367} 、 R^{368} 、 R^{369} 、 R^{370} 、 R^{371} 、 R^{372} 、 R^{373} 、 R^{374} 、 R^{375} 、 R^{376} 、 R^{377} 、 R^{378} 、 R^{379} 、 R^{380} 、 R^{381} 、 R^{382} 、 R^{383} 、 R^{384} 、 R^{385} 、 R^{386} 、 R^{387} 、 R^{388} 、 R^{389} 、 R^{390} 、 R^{391} 、 R^{392} 、 R^{393} 、 R^{394} 、 R^{395} 、 R^{396} 、 R^{397} 、 R^{398} 、 R^{399} 、 R^{400} 、 R^{401} 、 R^{402} 、 R^{403} 、 R^{404} 、 R^{405} 、 R^{406} 、 R^{407} 、 R^{408} 、 R^{409} 、 R^{410} 、 R^{411} 、 R^{412} 、 R^{413} 、 R^{414} 、 R^{415} 、 R^{416} 、 R^{417} 、 R^{418} 、 R^{419} 、 R^{420} 、 R^{421} 、 R^{422} 、 R^{423} 、 R^{424} 、 R^{425} 、 R^{426} 、 R^{427} 、 R^{428} 、 R^{429} 、 R^{430} 、 R^{431} 、 R^{432} 、 R^{433} 、 R^{434} 、 R^{435} 、 R^{436} 、 R^{437} 、 R^{438} 、 R^{439} 、 R^{440} 、 R^{441} 、 R^{442} 、 R^{443} 、 R^{444} 、 R^{445} 、 R^{446} 、 R^{447} 、 R^{448} 、 R^{449} 、 R^{450} 、 R^{451} 、 R^{452} 、 R^{453} 、 R^{454} 、 R^{455} 、 R^{456} 、 R^{457} 、 R^{458} 、 R^{459} 、 R^{460} 、 R^{461} 、 R^{462} 、 R^{463} 、 R^{464} 、 R^{465} 、 R^{466} 、 R^{467} 、 R^{468} 、 R^{469} 、 R^{470} 、 R^{471} 、 R^{472} 、 R^{473} 、 R^{474} 、 R^{475} 、 R^{476} 、 R^{477} 、 R^{478} 、 R^{479} 、 R^{480} 、 R^{481} 、 R^{482} 、 R^{483} 、 R^{484} 、 R^{485} 、 R^{486} 、 R^{487} 、 R^{488} 、 R^{489} 、 R^{490} 、 R^{491} 、 R^{492} 、 R^{493} 、 R^{494} 、 R^{495} 、 R^{496} 、 R^{497} 、 R^{498} 、 R^{499} 、 R^{500} 、 R^{501} 、 R^{502} 、 R^{503} 、 R^{504} 、 R^{505} 、 R^{506} 、 R^{507} 、 R^{508} 、 R^{509} 、 R^{510} 、 R^{511} 、 R^{512} 、 R^{513} 、 R^{514} 、 R^{515} 、 R^{516} 、 R^{517} 、 R^{518} 、 R^{519} 、 R^{520} 、 R^{521} 、 R^{522} 、 R^{523} 、 R^{524} 、 R^{525} 、 R^{526} 、 R^{527} 、 R^{528} 、 R^{529} 、 R^{530} 、 R^{531} 、 R^{532} 、 R^{533} 、 R^{534} 、 R^{535} 、 R^{536} 、 R^{537} 、 R^{538} 、 R^{539} 、 R^{540} 、 R^{541} 、 R^{542} 、 R^{543} 、 R^{544} 、 R^{545} 、 R^{546} 、 R^{547} 、 R^{548} 、 R^{549} 、 R^{550} 、 R^{551} 、 R^{552} 、 R^{553} 、 R^{554} 、 R^{555} 、 R^{556} 、 R^{557} 、 R^{558} 、 R^{559} 、 R^{560} 、 R^{561} 、 R^{562} 、 R^{563} 、 R^{564} 、 R^{565} 、 R^{566} 、 R^{567} 、 R^{568} 、 R^{569} 、 R^{570} 、 R^{571} 、 R^{572} 、 R^{573} 、 R^{574} 、 R^{575} 、 R^{576} 、 R^{577} 、 R^{578} 、 R^{579} 、 R^{580} 、 R^{581} 、 R^{582} 、 R^{583} 、 R^{584} 、 R^{585} 、 R^{586} 、 R^{587} 、 R^{588} 、 R^{589} 、 R^{590} 、 R^{591} 、 R^{592} 、 R^{593} 、 R^{594} 、 R^{595} 、 R^{596} 、 R^{597} 、 R^{598} 、 R^{599} 、 R^{600} 、 R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 、 R^{604} 、 R^{605} 、 R^{606} 、 R^{607} 、 R^{608} 、 R^{609} 、 R^{610} 、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、 R^{615} 、 R^{616} 、 R^{617} 、 R^{618} 、 R^{619} 、 R^{620} 、 R^{621} 、 R^{622} 、 R^{623} 、 R^{624} 、 R^{625} 、 R^{626} 、 R^{627} 、 R^{628} 、 R^{629} 、 R^{630} 、 R^{631} 、 R^{632} 、 R^{633} 、 R^{634} 、 R^{635} 、 R^{636} 、 R^{637} 、 R^{638} 、 R^{639} 、 R^{640} 、 R^{641} 、 R^{642} 、 R^{643} 、 R^{644} 、 R^{645} 、 R^{646} 、 R^{647} 、 R^{648} 、 R^{649} 、 R^{650} 、 R^{651} 、 R^{652} 、 R^{653} 、 R^{654} 、 R^{655} 、 R^{656} 、 R^{657} 、 R^{658} 、 R^{659} 、 R^{660} 、 R^{661} 、 R^{662} 、 R^{663} 、 R^{664} 、 R^{665} 、 R^{666} 、 R^{667} 、 R^{668} 、 R^{669} 、 R^{670} 、 R^{671} 、 R^{672} 、 R^{673} 、 R^{674} 、 R^{675} 、 R^{676} 、 R^{677} 、 R^{678} 、 R^{679} 、 R^{680} 、 R^{681} 、 R^{682} 、 R^{683} 、 R^{684} 、 R^{685} 、 R^{686} 、 R^{687} 、 R^{688} 、 R^{689} 、 R^{690} 、 R^{691} 、 R^{692} 、 R^{693} 、 R^{694} 、 R^{695} 、 R^{696} 、 R^{697} 、 R^{698} 、 R^{699} 、 R^{700} 、 R^{701} 、 R^{702} 、 R^{703} 、 R^{704} 、 R^{705} 、 R^{706} 、 R^{707} 、 R^{708} 、 R^{709} 、 R^{710} 、 R^{711} 、 R^{712} 、 R^{713} 、 R^{714} 、 R^{715} 、 R^{716} 、 R^{717} 、 R^{718} 、 R^{719} 、 R^{720} 、 R^{721} 、 R^{722} 、 R^{723} 、 R^{724} 、 R^{725} 、 R^{726} 、 R^{727} 、 R^{728} 、 R^{729} 、 R^{730} 、 R^{731} 、 R^{732} 、 R^{733} 、 R^{734} 、 R^{735} 、 R^{736} 、 R^{737} 、 R^{738} 、 R^{739} 、 R^{740} 、 R^{741} 、 R^{742} 、 R^{743} 、 R^{744} 、 R^{745} 、 R^{746} 、 R^{747} 、 R^{748} 、 R^{749} 、 R^{750} 、 R^{751} 、 R^{752} 、 R^{753} 、 R^{754} 、 R^{755} 、 R^{756} 、 R^{757} 、 R^{758} 、 R^{759} 、 R^{760} 、 R^{761} 、 R^{762} 、 R^{763} 、 R^{764} 、 R^{765} 、 R^{766} 、 R^{767} 、 R^{768} 、 R^{769} 、 R^{770} 、 R^{771} 、 R^{772} 、 R^{773} 、 R^{774} 、 R^{775} 、 R^{776} 、 R^{777} 、 R^{778} 、 R^{779} 、 R^{780} 、 R^{781} 、 R^{782} 、 R^{783} 、 R^{784} 、 R^{785} 、 R^{786} 、 R^{787} 、 R^{788} 、 R^{789} 、 R^{790} 、 R^{791} 、 R^{792} 、 R^{793} 、 R^{794} 、 R^{795} 、 R^{796} 、 R^{797} 、 R^{798} 、 R^{799} 、 R^{800} 、 R^{801} 、 R^{802} 、 R^{803} 、 R^{804} 、 R^{805} 、 R^{806} 、 R^{807} 、 R^{808} 、 R^{809} 、 R^{810} 、 R^{811} 、 R^{812} 、 R^{813} 、 R^{814} 、 R^{815} 、 R^{816} 、 R^{817} 、 R^{818} 、 R^{819} 、 R^{820} 、 R^{821} 、 R^{822} 、 R^{823} 、 R^{824} 、 R^{825} 、 R^{826} 、 R^{827} 、 R^{828} 、 R^{829} 、 R^{830} 、 R^{831} 、 R^{832} 、 R^{833} 、 R^{834} 、 R^{835} 、 R^{836} 、 R^{837} 、 R^{838} 、 R^{839} 、 R^{840} 、 R^{841} 、 R^{842} 、 R^{843} 、 R^{844} 、 R^{845} 、 R^{846} 、 R^{847} 、 R^{848} 、 R^{849} 、 R^{850} 、 R^{851} 、 R^{852} 、 R^{853} 、 R^{854} 、 R^{855} 、 R^{856} 、 R^{857} 、 R^{858} 、 R^{859} 、 R^{860} 、 R^{861} 、 R^{862} 、 R^{863} 、 R^{864} 、 R^{865} 、 R^{866} 、 R^{867} 、 R^{868} 、 R^{869} 、 R^{870} 、 R^{871} 、 R^{872} 、 R^{873} 、 R^{874} 、 R^{875} 、 R^{876} 、 R^{877} 、 R^{878} 、 R^{879} 、 R^{880} 、 R^{881} 、 R^{882} 、 R^{883} 、 R^{884} 、 R^{885} 、 R^{886} 、 R^{887} 、 R^{888} 、 R^{889} 、 R^{890} 、 R^{891} 、 R^{892} 、 R^{893} 、 R^{894} 、 R^{895} 、 R^{896} 、 R^{897} 、 R^{898} 、 R^{899} 、 R^{900} 、 R^{901} 、 R^{902} 、 R^{903} 、 R^{904} 、 R^{905} 、 R^{906} 、 R^{907} 、 R^{908} 、 R^{909} 、 R^{910} 、 R^{911} 、 R^{912} 、 R^{913} 、 R^{914} 、 R^{915} 、 R^{916} 、 R^{917} 、 R^{918} 、 R^{919} 、 R^{920} 、 R^{921} 、 R^{922} 、 R^{923} 、 R^{924} 、 R^{925} 、 R^{926} 、 R^{927} 、 R^{928} 、 R^{929} 、 R^{930} 、 R^{931} 、 R^{932} 、 R^{933} 、 R^{934} 、 R^{935} 、 R^{936} 、 R^{937} 、 R^{938} 、 R^{939} 、 R^{940} 、 R^{941} 、 R^{942} 、 R^{943} 、 R^{944} 、 R^{945} 、 R^{946} 、 R^{947} 、 R^{948} 、 R^{949} 、 R^{950} 、 R^{951} 、 R^{952} 、 R^{953} 、 R^{954} 、 R^{955} 、 R^{956} 、 R^{957} 、 R^{958} 、 R^{959} 、 R^{960} 、 R^{961} 、 R^{962} 、 R^{963} 、 R^{964} 、 R^{965} 、 R^{966} 、 R^{967} 、 R^{968} 、

³、 R^{24} 、 R^{25} 若しくは R^{26} 基が存在する場合の) 式 I の化合物は、水素を表さないそのような基が存在する式 I の対応する化合物と、式 XI :



XI

[式中、 R^{wy} は、水素を表さない、前記で定義したいずれかの R^w (適宜に) を表し (又は R^w は、水素を表さない $R^5 \sim R^{19}$ 基を表す)、そして L^b は適切な脱離基、例えば L^a に関して前記で定義したもの又は $-Sn$ (アルキル)₃ (例えば $-SnMe_3$ 又は $-SnBu_3$) 又は当業者に公知の同様の基を表す]

の化合物との、当業者に公知の適切な反応条件、例えば上記製造ステップ (ii) (C) に関して述べた反応条件下での反応によって製造し得る。当業者は、様々な基 (例えば第一級アミノ基) がモノ保護され、その後式 XI の化合物との反応後に脱保護される必要があり得ることを認識する;

(vi) 水素を表さない R^w 基、アリール基又はヘテロアリール基が存在する (又は窒素若しくは酸素などのヘテロ原子に結合した、水素を表さない R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 若しくは R^{26} 基、アリール基又はヘテロアリール基が存在する場合の) 式 I の化合物は、水素を表すそのような基が存在する式 I の対応する化合物と、式 XII :



XII

[式中、 R^{wy} は、水素を表さない、前記で定義されるいずれかの R^w (適宜に) を表し (又は R^w は、水素を表さない $C_{1 \sim 6}$ アルキル (場合によりハロ、 $-CN$ 、 $-N(R^{24a})$ R^{25a} 、 $-OR^{24b}$ 、 $=O$ から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換された)、アリール基又はヘテロアリール基を表す (又は R^w は、水素を表さない $R^5 \sim R^{19}$ 基、アリール基若しくはヘテロアリール基を表す)、そして L^c は適切な脱離基、例えばクロロ、ブロモ、ヨード、スルホン酸基 (例えば $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-OS(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2PhMe$ 若しくはノナフレート) 又は当業者に公知の同様の基を表す]

の化合物との、当業者に公知の適切な反応条件下での反応によって製造し得る。前記反応は、ほぼ室温又はそれ以上 (例えば $40 \sim 180^\circ C$ まで) で、場合により適切な塩基 (例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピロリジノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン、N-エチルジイソプロピルアミン又はそれらの混合物) 及び適切な溶媒 (例えばテトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサン又はトリエチルアミン) の存在下で実施し得る;

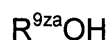
(vii) 飽和アルキル基だけを含む式 I の化合物に関しては、二重又は三重結合などの不飽和を含む式 I の対応する化合物の、適切な還元条件の存在下での、例えば接触 (例えば Pd を使用する) 水素化による還元;

(viii) Y^1 及び/又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 又は $-B(OR^{9h})_2$ [式中、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 及び R^{9h} は水素を表す] を表す式 I の化合物に関しては (又は、例えば Y^1 及び/又は Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ 、他のカルボン酸又はエステル保護誘導体 (例えばアミド誘導体) を表す化合物の場合は)、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 又は R^{9h} (適宜に) が H を表さない式 I の対応する化合物の加水分解、又は、Y が $-P(O)(OR^{9d})$

$_2$ 又は $S(O)_3 R^{9c}$ [式中、 R^{9c} 及び R^{9d} は H を表す] を表す式 I の化合物に関しては、Y が $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 又は $-S(O)_2 N(R^{10i})R^{9i}$ (適宜に) を表す式 I の対応する化合物の加水分解。すべて標準条件下で、例えば場合により (付加的な) 有機溶媒 (ジオキサンなど) の存在下に塩基の水溶液 (例えば 2 M NaOH 水溶液) の存在下で、反応混合物を室温又は、好ましくは高温で、加水分解が完了するまでの期間 (例えば 5 時間) 攪拌し得る；

(ix) Y^1 及び / 又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3 R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 又は $-B(OR^{9h})_2$ を表し、そして $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び R^{9h} (すなわち酸素原子に結合している R^9 基) が H を表さない式 I の化合物に関しては、式 XIII I I I :

10



XIII

[式中、 R^{9za} は、H を表さない $R^{9b} \sim R^{9e}$ 又は R^{9h} (適宜に) を表す] の適切なアルコールの存在下に標準条件下で、例えばさらに酸 (例えば濃硫酸) の存在下に高温、例えば式 XIII I I I のアルコールの還流温度で、

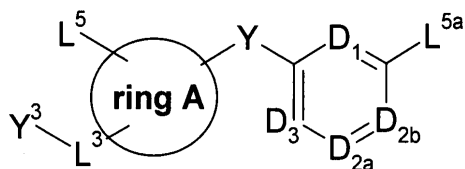
(A) $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び R^{9h} が H を表す式 I の対応する化合物のエステル化 (又は同様のもの) ; 又は

20

(B) $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び R^{9h} が H を表さない (そして製造される式 I の化合物において同じ価の対応する $R^{9b} \sim R^{9e}$ 及び R^{9h} 基を表さない) 式 I の対応する化合物のエステル交換 (又は同様のもの) ;

(x) Y^1 及び / 又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3 R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 又は $-S(O)_2 N(R^{10i})R^{9i}$ [式中、 $R^{9b} \sim R^{9i}$ 、 R^{10f} 、 R^{10g} 及び R^{10i} は H 以外を表す] を表し、そして L^1 及び / 又は、存在する場合は、 L^{1a} が、前記で定義したとおりであるが、但し、環 A 又は $D_1 \sim D_3$ を含む環に結合している炭素原子が $-O-$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキレンを表さない、式 I の化合物に関しては、式 XIV :

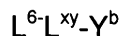
30



XIV

[式中、 L^5 及び L^{5a} の少なくとも 1 つは適切なアルカリ金属基 (例えばナトリウム、カリウム又は、特にリチウム)、 $-Mg-$ ハロゲン化物、亜鉛ベース基又は適切な脱離基、例えばハロ又は $-B(OH)_2$ 又はその保護された誘導体 (例えばアルキル保護誘導体、従って、例えば 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基を形成する) を表し、他方は $-L^1-Y^1$ 又は $-L^{1a}-Y^{1a}$ (適宜に) を表してもよく、そして環 A、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^3 及び Y^3 は前記で定義したとおりである (当業者は、 L^5 及び / 又は L^{5a} がアルカリ金属 (例えばリチウム)、 $-Mg-$ ハロゲン化物又は亜鉛ベース基を表す式 XIV の化合物が、 L^5 及び / 又は L^{5a} がハロを表す式 XIV の対応する化合物から、例えばグリニャール反応条件、ハロゲン-リチウム交換反応条件 [最後の 2 つはそのあとに金属交換反応が続いてもよく、前記反応条件はすべて当業者に公知である] などの条件下で製造し得ることを認識する)] の化合物と、式 XV :

40

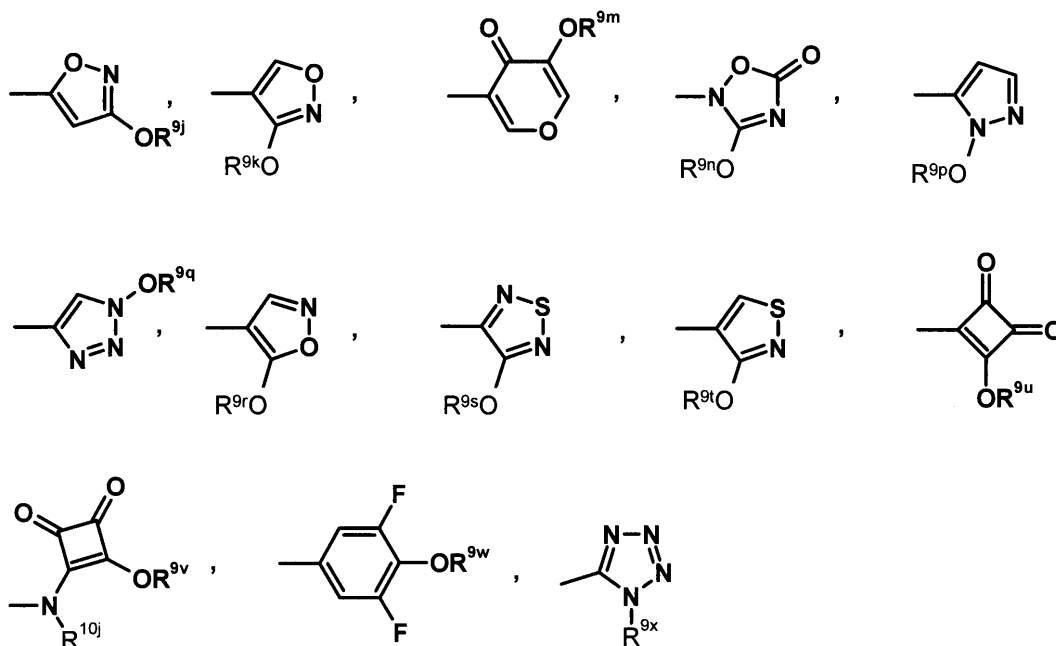


XV

[式中、 L^{xy} は L^1 又は L^{1a} (適宜に)を表し、 Y^b は $-C(O)OR^{9b}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9d})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9e})N(R^{10f})R^{9f}$ 、 $-P(O)(N(R^{10g})R^{9g})_2$ 、 $-B(OR^{9h})_2$ 又は $-S(O)_2N(R^{10i})R^{9i}$ [式中、 $R^{9b} \sim R^{9i}$ 、 R^{10f} 、 R^{10g} 及び R^{10i} はH以外である]を表し、そして L^6 は、当業者に公知の適切な脱離基、例えば Y^b が $-C(O)OR^{9b}$ 又は $-S(O)_3R^{9c}$ を表す場合は、ハロ(特にクロロ又はブロモ)、又は例えば Y^b が $-B(OR^{9h})_2$ を表す場合は、 $C_1 \sim 3$ アルコキシを表す]

の化合物との反応。例えば、 L^1 が単結合を表し、そして Y^1 が $-C(O)OR^{9b}$ を表す式Iの化合物に関しては、式XVの化合物は $C1-C(O)OR^{9b}$ であり得る。この反応は標準反応条件下で、例えば極性非プロトン性溶媒(例えばTHF又はジエチルエーテル)の存在下で実施し得る。当業者は、 L^5 が $-B(OH)_2$ を表す式XIVの化合物が、同時に式Iの化合物であることを認識する;

(xi) L^1 及び/又は、存在する場合は、 L^{1a} が単結合を表し、そして Y^1 及び/又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $B(OR^{9h})_2$ [式中、 R^{9h} はHを表す]; $-S(O)_3R^{9c}$; 又は以下の基:



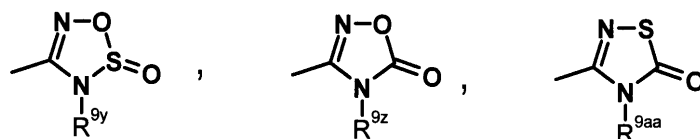
[式中、 R^{9j} 、 R^{9k} 、 R^{9m} 、 R^{9n} 、 R^{9p} 、 R^{9r} 、 R^{9s} 、 R^{9t} 、 R^{9u} 、 R^{9v} 、 R^{10j} 及び R^{9x} は水素を表し、そして R^{9w} は前記で定義したとおりである]

のいずれか1つを表す式Iの化合物は、国際公開公報第WO2006/077366号に記載されている手順に従って製造し得る;

(xia) L^1 及び/又は、存在する場合は、 L^{1a} が非置換5-テトラゾリル基を表す式Iの化合物に関しては、国際公開公報第WO2006/077366号に記載されている手順に従った反応、例えば、式Iの化合物に対応するが、関連する L^1 及び/又は L^{1a} 基が $-C \equiv N$ を表す化合物の、変換を生じさせる適切な試薬、例えば NaN_3 等の存在下で、場合により塩基(例えばアミン塩基、例えば1-メチルピロリジン-2-オン等)及び添加剤(例えば本明細書で述べるもの、例えばトリメチルアンモニウム塩酸塩)の存在下で、例えば高温、例えば 80°C 以上、例えば 100°C 以上、例えば約 150°C での反応;

(xii) L^1 及び/又は、存在する場合は、 L^{1a} が単結合を表し、そして Y^1 及び

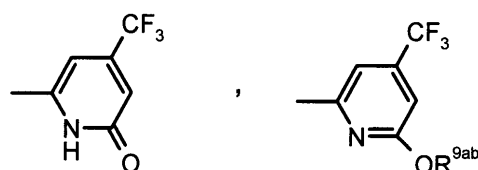
／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が以下の基：



[式中、 R^{9y} 、 R^{9z} 及び R^{9aa} はHを表す]

のいずれか1つを表す式Iの化合物は、式Iの化合物に対応するが、 Y^{1a} 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-CN$ を表す化合物と、ヒドロキシルアミンとの反応（従って対応するヒドロキシアミジノ化合物を形成する）、そして次に $SOCl_2$ 、 $R^j-OC(O)Cl$ （例えば熱の存在下で；式中、 R^j は $C_1 \sim 6$ アルキル基を表す）又はチオカルボニルジイミダゾール（例えば $BF_3 \cdot OEt_2$ などのルイス酸の存在下で）との、それぞれ、例えばNaganawa et al., Bioorg. Med. Chem., (2006), 14, 7121に記載されているような反応条件下での反応によって製造し得る；

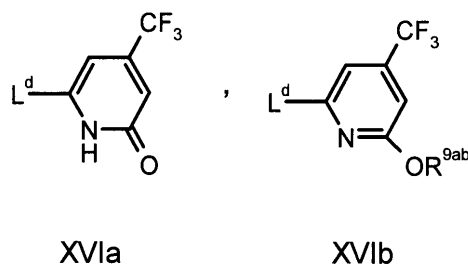
(xiii) L^1 及び／又は、存在する場合は、 L^{1a} が単結合を表し、そして Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が以下の基：



[式中、 R^{9ab} は前記で定義したとおりである]

のいずれか1つを表す式Iの化合物は、式XIV [式中、 L^5 及び L^{5a} の少なくとも1つはアルカリ金属基（例えばナトリウム、カリウム又は、特にリチウム）、 $-Mg-$ ハロゲン化物、亜鉛ベース基又は脱離基、例えばハロ若しくは $-B(OH)_2$ 、又はその保護された誘導体（例えばアルキル保護誘導体、従って、例えば4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基を形成する）を表し、他方は $-L^1-Y^1$ 又は $-L^{1a}-Y^{1a}$ （適宜に）を表してもよく、そして環A、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^3 及び Y^3 は前記で定義したとおりである（当業者は、 L^5 及び／又は L^{5a} がアルカリ金属（例えばリチウム）、 $-Mg-$ ハロゲン化物又は亜鉛ベース基を表す式XIVの化合物が、 L^5 及び／又は L^{5a} がハロを表す式XIVの対応する化合物から、例えばグリニャール反応条件、ハロゲン-リチウム交換反応条件 [最後の2つはそのあとに金属交換反応が続いてもよく、前記反応条件はすべて当業者に公知である] などの条件下で製造し得ることを認識する)]

の化合物と、式XVIa又はXVIb：



[式中、 R^{9ab} は前記で定義したとおりであり、そして L^d は（適宜に）適切なアルカリ金属基（例えばナトリウム、カリウム又は、特にリチウム）、 $-Mg-$ ハロゲン化物、亜鉛ベース基又は脱離基、例えばハロ若しくは $-B(OH)_2$ 、又はその保護された誘導体（例えばアルキル保護誘導体、従って、例えば4,4,5,5-テトラメチル-1,3

， 2-ジオキサボロラン-2-イル基を形成する）を表す]

の化合物との反応によって製造し得る（当業者は、 L^d がアルカリ金属（例えばリチウム）、 $-Mg-$ ハロゲン化物又は亜鉛ベース基を表す式 X V I a 又は X V I b の化合物が、 L^d がハロを表す式 X V I a 又は X V I b の対応する化合物から、例えばグリニャール反応条件、ハロゲン-リチウム交換反応条件[最後の 2 つはそのあとに金属交換反応が続いてもよく、前記反応条件はすべて当業者に公知である]などの条件下で製造し得ることを認識する）。前記反応は、標準条件下で、例えば適切な溶媒（例えば T H F、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド）の存在下で、及び、適切な場合は、適切な触媒（例えば $Pd(OAc)_2$ ）及び塩基（例えば K_2CO_3 ）の存在下で実施し得る。当業者は、 L^5 が $-B(OH)_2$ を表す式 X I V の化合物が、同時に式 I の化合物であることを認識する；

(x i v) L^1 及び／又は、存在する場合は、 L^{1a} が単結合を表し、そして Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ [式中、 R^{9b} は H を表す]を表す式 I の化合物に関しては、前記で定義したとおりであるが、 L^5 及び／又は L^{5a} （適宜に）が、

(I) アルカリ金属（例えば上記製造ステップ (i x) に関して定義したものなど）；又は

(I I) $-Mg-$ ハロゲン化物

のいずれかを表す式 X I V の化合物と二酸化炭素との反応、続いて当業者に公知の標準条件下での、例えば塩酸水溶液の存在下での、酸性化；

(x v) L^1 及び／又は、存在する場合は、 L^{1a} が単結合を表し、そして Y^1 及び／又は、存在する場合は、 Y^{1a} が $-C(O)OR^{9b}$ を表す式 I の化合物に関しては、前記で定義したとおりであるが、 L^5 及び／又は L^{5a} （適宜に）が当業者に公知の適切な脱離基（例えばスルホン酸基（例えばトリフラート）又は、好ましくはハロ（例えばブromo若しくはヨード）基）である式 X I V の対応する化合物と、CO（又はCOの適切な供給源である試薬（例えば $Mo(CO)_6$ 若しくは $Co_2(CO)_8$ ））との、式 X V I I

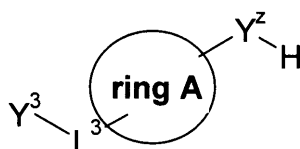
$R^{9b}OH$

XVII

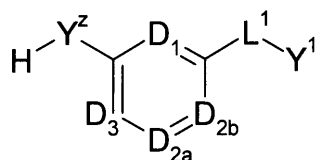
[式中、 R^{9b} は前記で定義したとおりである]

の化合物及び適切な触媒系（例えばパラジウム触媒、例えば $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 等）の存在下に、当業者に公知の条件下での反応；

(x v i) Y が $-O-$ 又は $-S-$ を表す式 I の化合物に関しては、式 X V I I I 又は X I X：

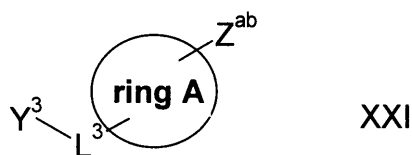
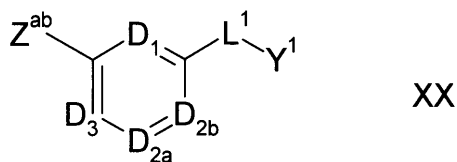


XVIII



XIX

の化合物のいずれかと、それぞれ式 XX 又は XXI :



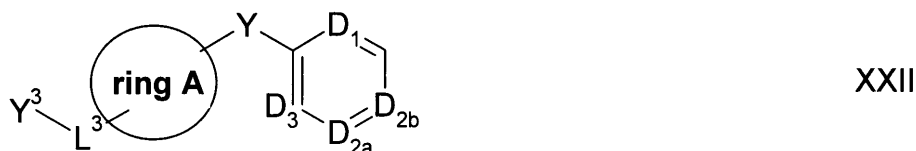
10

[式中(すべての場合に)、 Y^z は $-O-$ 又は $-S-$ を表し、 Z^{ab} は適切な脱離基、例えば Z^x に関して前記で定義したもの又は、より好ましくはフルオロを表し、そして環 A、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^1 、 Y^1 、 L^3 及び Y^3 は前記で定義したとおりである]

の化合物との、標準的な芳香族求核置換反応条件下、例えば適切な塩基及び溶媒(例えば上記製造ステップ(i i)(D)で定義したもの)の存在下での反応;

(xvii) L^1 又は、存在する場合は、 L^{1a} が $C_1 \sim 6$ アルキレンを表し、そして Y^1 及び、存在する場合は、 Y^{1a} が好ましくは $-C(O)OR^{9b}$ [式中、 R^{9b} は水素以外である]を表す式 I の化合物に関しては、式 XXII :

20



[式中、環 A、Y、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^3 及び Y^3 は前記で定義したとおりである]

30

の化合物と、式 XXIII :

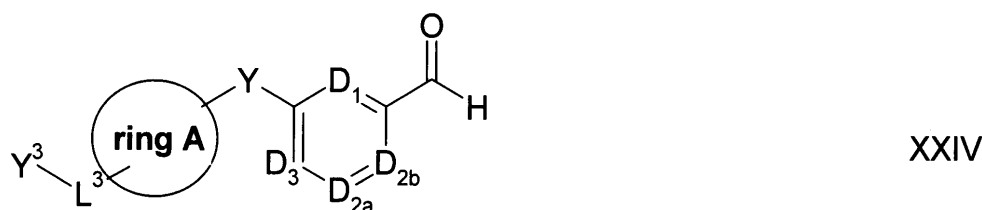


[式中、 L^{aa} は $C_1 \sim 6$ アルキレンを表し、 Y^{aa} は前記で定義した Y^1 (又は Y^{1a}) を表すが、好ましくは $-C(O)OR^{9b}$ [式中、 R^{9b} は水素以外である]を表し、 Z^{aa} は適切な脱離基、例えば Z^x に関して前記で定義したもの及び、好ましくはブロモを表す]

の化合物との、標準的な芳香族求電子置換反応条件下、例えば適切な塩基及び溶媒、例えば製造ステップ(i i)(C)に関して前記で言及したもの)の存在下での、又は場合によりフリーデル・クラフツ条件下に $AlCl_3$ などのルイス酸の存在下での反応;

40

(xviii) L^1 が $-CH=CH-$ を表す式 I の化合物に関しては、式 XXIV :



50

[式中、環 A、Y、D₁、D_{2a}、D_{2b}、D₃、L³ 及び Y³ は前記で定義したとおりである]

の化合物と、式 XXV :



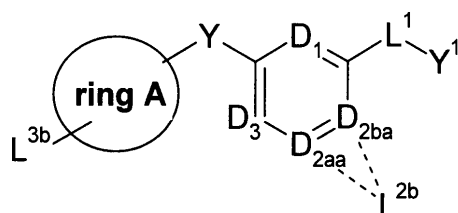
の化合物若しくは同様のものの、又は式 XXVI :



[式中 (両方の場合に)、Y¹ は前記で定義したとおりである (そして好ましくは -C(O)OR^{9b} [式中、R^{9b} は、好ましくは水素以外である] を表す)]

の化合物との、適宜にホーナー・ワッツワース・エモンズ反応条件又はウィッティッヒ反応条件下での反応;

(xix) L² 及び/又は L³ が -(CH₂)_p-C(O)A¹⁷- [式中、A¹⁷ は -N(R^w)-又は -N(R^w)SO₂-を表す] を表す式 I の化合物に関しては、式 XXVII :



XXVII

[式中、D_{2aa} 及び D_{2ba} の一方は D₂ を表し、他方は -C(-L^{2b})= を表し (すなわち、L^{2b} 置換基は D_{2aa} 又は D_{2ba} のいずれか 1 つに結合している)、L^{2b} は -(CH₂)_p-C(O)OH 又は -L²-Y² を表し、L^{3b} は -(CH₂)_p-C(O)OH 又は -L³-Y³ を表し、但し、L^{2b} 及び L^{3b} の少なくとも 1 つは -(CH₂)_p-C(O)OH を表し、そして環 A、Y、D₁、D₂、D₃、L¹ 及び Y¹ は前記で定義したとおりである]

の対応する化合物又はその保護された誘導体 (例えばアミノ保護誘導体) と、式 XXVIII :



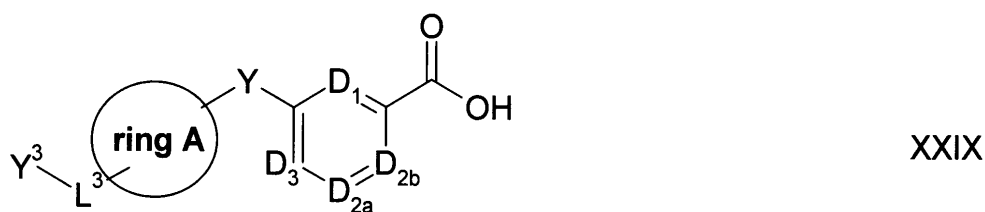
[式中、Q^a は直接結合又は -S(O)₂- を表し、そして R^w 及び Y^a は前記で定義したとおりである]

の化合物との、標準的なカップリング反応条件下、例えば適切なカップリング試薬 (例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (又はその塩酸塩)、N, N'-ジスクシンイミジルカルボネート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロカルボネート、1-シクロヘキシルカルボジイミド-3-プロピルオキシメチルポリスチレン、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート及び/又は O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオ

ロボレート)の存在下での、場合により適切な塩基(例えば水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、水酸化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド及び/又はリチウムジイソプロピルアミド(又はその変異体)、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサン又はトリエチルアミン)並びにさらなる添加剤(例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物)の存在下での反応。あるいは、式XXVIIの化合物のカルボン酸基を標準条件下で対応する塩化アシルに変換してもよく(例えばSOCl₂又は塩化オキサリルの存在下で)、次にその塩化アシルを、例えば上述したのと同様の条件下で、式XXVIIIの化合物と反応させる;

10

(xx)L¹-Y¹が-C(O)N(H)SO₂R^{9a}を表す式Iの化合物に関しては、式XXIX:



[式中、環A、Y、D₁、D_{2a}、D_{2b}、D₃、L³及びY³は前記で定義したとおりである]

20

の対応する化合物と、式XXX:



[式中、R^{9a}は前記で定義したとおりである]

の化合物との、標準的なカップリング反応条件下、例えば適切なカップリング試薬(例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(又はその塩酸塩)、N, N'-ジスクシンイミジルカルボネート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロカルボネート、1-シクロヘキシルカルボジイミド-3-プロピルオキシメチルポリスチレン、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート及び/又はO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)の存在下での、場合により適切な塩基(例えば水素化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、水酸化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド及び/又はリチウムジイソプロピルアミド(又はその変異体)、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサン又はトリエチルアミン)並びにさらなる添加剤(例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物)の存在下での反応。あるいは、式XXIXの化合物のカルボン酸基を標準条件下で対応する塩化アシルに変換してもよく(例えばSOCl₂又は塩化オキサリルの存在下で)、次にその塩化アシルを、例えば上述したのと同様の条件下で、式XXXの化合物と反応させる;

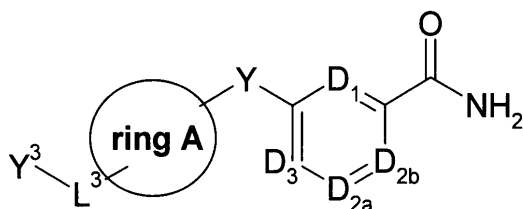
30

40

(xxi)L¹-Y¹が-C(O)N(H)SO₂R^{9a}を表す式Iの化合物に関して

50

は、式 XXXI :



XXXI

[式中、環 A、Y、D₁、D_{2a}、D_{2b}、D₃、L³ 及び Y³ は前記で定義したとおりである]

の対応する化合物と、式 XXXII :

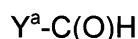


XXXII

[式中、R^{9a} は前記で定義したとおりである]

の化合物との、当業者に公知の反応条件下での反応。この反応は、ほぼ室温又はそれ以上（例えば 40～180℃まで）で、場合により適切な塩基（例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ピロリジノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリメチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデクーフーエン、N-エチルジイソプロピルアミン又はそれらの混合物）及び適切な溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサン又はトリエチルアミン）の存在下で実施し得る；

(xxii) L² 又は L³ が -N(H)-CH₂- を表す式 I の化合物に関しては、前記で定義した式 III の化合物の、式 XXXIII :



XXXIII

[式中、Y^a は前記で定義したとおりである]

の化合物による、標準条件下での、例えば化学選択的還元剤、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム若しくはシアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下での、又は縮合とそれに続く還元を含む二段階プロセスとしての[この場合、還元段階はより強い還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム若しくは LiAlH₄ の存在下で実施し得る]、還元的アミノ化。

【0067】

Y が -S(O)- 又は -S(O)₂- を表す式 III、VII、IX 及び XIV の化合物は、それぞれ、Y が -S- (-S(O)- 又は -S(O)₂- の製造のため) 又は -S(O)- (-S(O)₂- の製造のため) を表す式 III、VII、IX 及び XIV の対応する化合物の、例えば式 I の化合物の製造に関して前記で述べた（製造ステップ(i)）条件下での酸化によって製造し得る。

【0068】

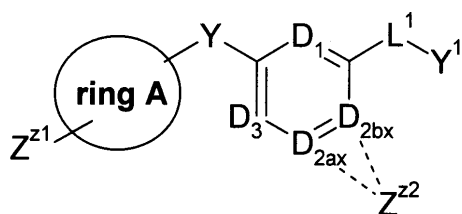
Y が -O- 又は -S- (又はその保護された、例えばモノ保護された誘導体) を表す式 III の化合物は、式 XXXIV :

10

20

30

40



XXXIV

[式中、 D_{2ax} 及び D_{2bx} の一方は D_2 を表し、他方は $-C(-Z^{z2})=$ を表し (すなわち Z^{z2} 置換基は D_{2ax} 又は D_{2bx} のいずれか 1 つに結合している)、 Z^{z1} は $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^3-Y^3$ 又は保護された $-NH_2$ 基を表し、 Z^{z2} は $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-L^2-Y^2$ 又は保護された $-NH_2$ 基を表し、但し、 Z^{z1} 及び Z^{z2} の少なくとも 1 つは $-N_3$ 又は $-NO_2$ を表す]

の化合物又はその保護された誘導体 (例えばアミノ保護誘導体) の、当業者に公知の標準反応条件下で、適切な還元剤の存在下での還元によって、例えば接触水素化による (例えば水素の供給源中、パラジウム触媒の存在下で) 又は適切な還元剤 (例えばトリアルキルシラン、例えばトリエチルシラン) を使用することによる還元によって製造し得る。

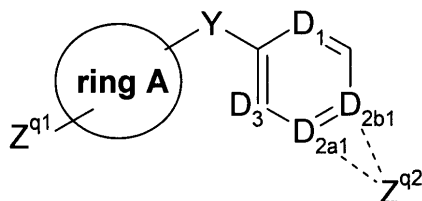
【0069】

L^{2a} 及び L^{3a} の両方が $-NH_2$ (又はその保護された誘導体) を表す式 I I I の化合物はまた、前記で定義した式 I X の化合物の、アンモニア又は、好ましくはその保護された誘導体 (例えばベンジルアミン若しくは $Ph_2C=NH$) との、例えば式 I の化合物の製造に関して前記で述べた (前記製造ステップ (i v)) ような条件下での反応によっても製造し得る。

【0070】

L^1 が単結合を表し、そして Y^1 が $-C(O)OR^{9b}$ を表す式 I I I 又は I X の化合物は、

(I) 式 XXXV :



XXXV

[式中、 Z^{q1} 及び Z^{q2} は、それぞれ Z^x 及び Z^y (式 I X の化合物の製造の場合) 又は L^{3a} 及び L^{3b} (式 I I I の化合物の製造の場合) を表し、 D_{2a1} 及び D_{2b1} は、それぞれ D_{2ax} 及び D_{2bx} (式 I I I の化合物の製造の場合) 又は D_{2az} 及び D_{2bz} (式 I X の化合物の製造の場合) を表し、そして環 A、Y、 D_1 、 D_{2ax} 、 D_{2bx} 、 D_{2az} 、 D_{2bz} 、 D_3 、 L^{3a} 、 L^{3b} 、 Z^x 及び Z^y は前記で定義したとおりである]

の化合物の、ルイス酸の存在下での適切な試薬、例えばホスゲン又はトリホスゲンとの反応、続いて前記で定義した式 X V I I の化合物の存在下での、従って加水分解又は加アルコール分解反応ステップを受ける反応；

(I I) R^{9b} が水素を表すそのような化合物に関しては、前記で定義した式 XXXV の化合物の、例えば適切な試薬、例えば $P(O)Cl_3$ 及び DMF の存在下でのホルミル化、続いて標準条件下での酸化；

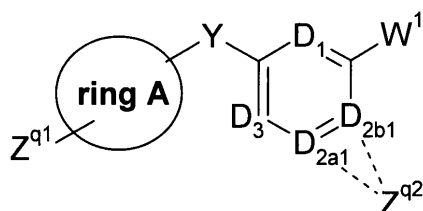
(I I I) 式 XXXVI :

10

20

30

40



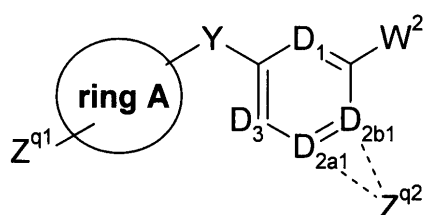
XXXVI

10

[式中、 W^1 は適切な脱離基、例えば前記 Z^x 及び Z^y によって定義されるものを表し；そして環 A、Y、 D_1 、 D_{2a1} 、 D_{2b1} 、 D_3 、 Z^{q1} 及び Z^{q2} は前記で定義したとおりである]

の化合物と、CO（又はCOの適切な供給源である試薬（例えば $Mo(CO)_6$ 若しくは $Co_2(CO)_8$ ））との反応、続いて前記で定義した式XVIIの化合物の存在下で、当業者に公知の反応条件、例えば式Iの化合物の製造に関して前記で述べた（前記製造ステップ(ii)(A)(b)又は(ii)(C)）反応条件下での反応、例えば適切な貴金属（例えばパラジウム）触媒の存在下で実施されるカルボニル化ステップ；

(IV) 式XXXVII：



XXXVII

20

[式中、 W^2 は適切な基、例えば適切なアルカリ金属基（例えばナトリウム、カリウム又は、特にリチウム）、 $-Mg-$ ハロゲン化物又は亜鉛ベース基を表し、そして環 A、Y、 D_1 、 D_{2a1} 、 D_{2b1} 、 D_3 、 Z^{q1} 及び Z^{q2} は前記で定義したとおりである]

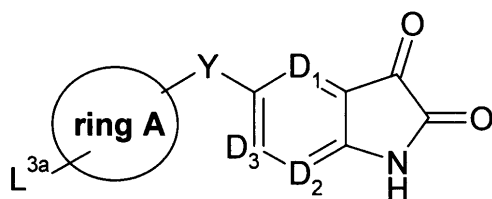
の化合物と、例えば CO_2 （製造される化合物中の R^{9b} が水素を表す場合）との、又は式XIV[式中、 L^{xy} は単結合を表し、 Y^b は $-C(O)OR^{9b}$ [式中、 R^{9b} は水素以外である]を表し、そして L^6 は適切な脱離基、例えばクロロ若しくはブromo若しくは C_{1-14} （例えば C_{1-6} （例えば C_{1-3} ）アルコキシ基）を表す]の化合物との、当業者に公知の反応条件下での反応。当業者は、この反応段階が式XXXVIIの化合物の製造（以下で述べる）の直後に（すなわち同じ反応ポット内で）実施し得ることを認識する；

30

によって製造し得る。

【0071】

D_{2ax} が D_{2a} を表し、 D_{2bx} が $-C(-L^{2a})=$ を表し、 L^{2a} が $-NH_2$ を表し、 L^1 が単結合を表し、そして Y^1 が $-C(O)OH$ を表す式IIIの化合物は、選択的に、式XXXVIII：



XXXVIII

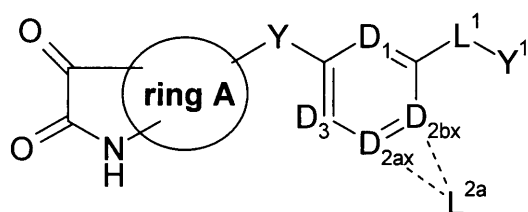
40

[式中、 L^{3a} 、 D_1 、 D_2 、 D_3 、Y及び環Aは前記で定義したとおりである]

の化合物の、酸化反応条件、例えばSheibley, F. E. and McNulty, J. S. J. Org. Chem., 1956; 21, 171-173に記載されている条件下で、例えば、好ましくはアルカリ溶液中の H_2O_2 の存在下での反応によって製造し得る。同様に、 L^3 が、存在する $-L^{1a}-Y^{1a}$ 基[$-C(O)OH$ を表す]に対し

50

て α である $-\text{NH}_2$ 基を表す式 I I I の化合物は、式 X X X I X :



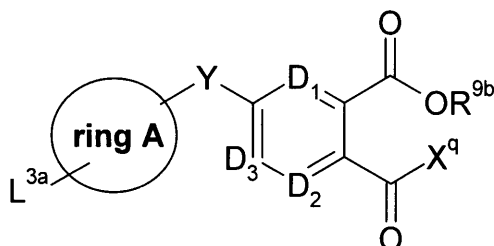
XXXIX

[式中、環 A、 D_1 、 $\text{D}_{2\text{ax}}$ 、 $\text{D}_{2\text{bx}}$ 、 D_3 、 $\text{L}^{2\text{a}}$ 、Y、 L^1 及び Y^1 は前記で定義したとおりである]

の化合物との反応によって製造し得る。

【0072】

あるいはさらに、 $\text{D}_{2\text{ax}}$ が $\text{D}_{2\text{a}}$ を表し、 $\text{D}_{2\text{bx}}$ が $-\text{C}(-\text{L}^{2\text{a}})=$ を表し、 $\text{L}^{2\text{a}}$ が $-\text{NH}_2$ を表し、 L^1 が単結合を表し、そして Y^1 が $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{b}}$ を表す式 I I I の化合物は、式 X L :



XL

[式中、 X^9 は $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{N}_3$ を表し、そして $\text{L}^{3\text{a}}$ 、 D_1 、 D_2 、 D_3 、Y 及び環 A は前記で定義したとおりである]

の化合物の、標準反応条件下、例えば：

(i) X^9 が $-\text{OH}$ を表す場合は、 HN_3 (NaN_3 を H_2SO_4 などの強酸と接触させることによって形成し得る) の存在下に、シュミット反応条件又はその変形の存在下で。変形は、カルバメート中間体の形成を生じさせ得る、アルコール (例えば *tert*-ブタノール；それにより式 X L の *t*-Boc 保護誘導体を形成する) の存在下でのジフェニルホスホリルアジド ($(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$) との反応を含む；

(ii) X^9 が $-\text{NH}_2$ を表す場合は、例えば、カルバメート中間体の形成を生じさせ得る、 NaOBr (NaOH と Br_2 を接触させることによって形成し得る) の存在下に、ホフマン転位反応条件下で；

(iii) X^9 が $-\text{N}_3$ を表す場合は (この化合物自体は、標準的なジアゾ化反応条件下、例えば NaNO_2 及び H_2SO_4 又は HCl などの強酸の存在下で、対応するアシルヒドラジドから製造し得る)、イソシアネート (又はアルコールで処理する場合はカルバメート) 中間体の形成を生じさせ得る、クルチウス転位反応条件下で；

の反応によって製造でき、前記すべての後に、必要な場合は (例えば遊離アミンの形成を所望する場合は)、例えば、低級アルキルカルバメート (例えばメチル若しくはエチルカルバメート) が中間体として形成されるときには水及び塩基 (例えば前記製造ステップ (i) に関して前記で述べたもの) の存在下で、又は、例えば *tert*-ブチルカルバメートが中間体として形成されるときには酸性条件下で、又はベンジルカルバメート中間体が形成されるときには水素化反応条件 (例えば Pd などの貴金属触媒の存在下での接触水素化反応条件) 下で、加水分解を実施してもよい。同様の反応物及び反応条件を、環 A が $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{b}}$ 基で置換されている式 I I I の化合物の製造のために使用してもよい。

【0073】

式 V I I I の化合物は、 $\text{L}^{2\text{a}}$ 又は $\text{L}^{3\text{a}}$ (適宜に) が $-\text{NH}_2$ を表す式 I I の対応する化合物の、ホスゲン又はトリホスゲンとの、例えば適切な塩基 (例えば式 I の化合物の

製造に関して前記で定義したもの（例えばトリエチルアミン）の存在下での反応によって製造し得る。式 V I I I の化合物がそれに従って合成される場合、式 I の化合物の合成においてさらに使用されるときには（前記製造ステップ（i i）参照）、単離及び／又は精製される必要はない。

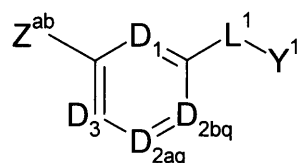
【0074】

Z^x 及び Z^y がスルホン酸基を表す式 I X の化合物は、 Z^x 及び Z^y 基がヒドロキシ基を表す対応する化合物から、ヒドロキシ基のスルホン酸基への変換のための適切な試薬（例えば塩化トシル、塩化メシル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等）を用いて、当業者に公知の条件下で、例えば適切な塩基及び溶媒（例えば製造ステップ（i）に関して前記で述べたもの、例えばトルエン中の K_3PO_4 の水溶液）の存在下に、好ましくは室温又はそれ以下で（例えば約 $10^\circ C$ で）製造し得る。

10

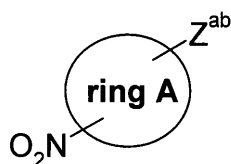
【0075】

Z^{z1} 及び Z^{z2} の一方が $-NO_2$ を表し、他方が $-L^2-Y^2$ 又は $-L^3-Y^3$ （適宜に）を表す式 X X X I V の化合物は、前記で定義した式 X V I I I 又は X I X の化合物と、それぞれ、式 X L I 又は X L I I の化合物：



XLI

20



XLII

〔式中、 D_{2aq} 及び D_{2bq} の一方（好ましくは D_{2aq} ）は D_2 を表し、他方（好ましくは D_{2bq} ）は $-C(-NO_2)=$ を表し、そして Z^{ab} 、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 L^1 、 Y^1 及び環 A は前記で定義したとおりである〕

30

の化合物との、標準的な芳香族求核置換反応条件下、例えば式 I の化合物の製造に関して前記で述べた（製造ステップ（xiv））条件下での反応によって製造し得る。当業者は、ニトロ基の存在が、例えば Z^{ab} 基に対してパラ位にある場合、その電子求引能力によってこの反応段階を促進することを認識する。

【0076】

式 X X X V I I の化合物はいくつかの方法で製造し得る。例えば、 W^2 がリチウムなどのアルカリ金属を表す式 X X X V I I の化合物は、式 X X X V の対応する化合物（特に、 Z^{q1} 及び／又は Z^{q2} がクロロ又はスルホン酸基又は、特に保護された $-NH_2$ 基〔この場合、保護基は、好ましくはリチウム化指向性基、例えばアミド基、例えばピバロイルアミド基、若しくはスルホンアミド基、例えばアリールスルホンアミド基、例えばフェニルスルホンアミドである〕を表すもの）から、有機リチウム塩基、例えば $n-BuLi$ 、 $s-BuLi$ 、 $t-BuLi$ 、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン（前記有機リチウム塩基は、場合により添加剤（例えばリチウム配位剤、例えばエーテル（例えばジメトキシエタン）又はアミン（例えばテトラメチルエチレンジアミン（TMEDA）、（-）スパルテイン若しくは 1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン（DMPU）等）を伴う）との、例えば適切な溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒（例えばテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル）の存在下で、不活性雰囲気下に周囲温度以下（例えば $0^\circ C \sim -78^\circ C$ ）での反応によって製造し得る。あるいは、式 X X X V I I のそのような化合物は、 W^1 がクロロ、プロモ又はヨードを表す式 X X X V I の化合物の、前述したような反応条件下での

40

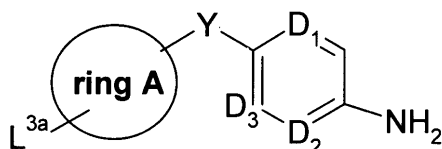
50

、有機リチウム塩基、例えば t -又は n -ブチルリチウムの存在下でのハロゲン-リチウム反応によって製造し得る。 W^2 が $-Mg-$ ハロゲン化物を表す式 $XXXVI$ の化合物は、 W^1 がハロ（例えばブromo）を表す式 $XXXV$ の対応する化合物から、例えば、場合により当業者に公知の標準的なグリニャール条件下に触媒（例えば $FeCl_3$ ）の存在下で製造し得る。当業者はまた、グリニャール試薬のマグネシウム又はリチウム化種のリチウムを異なる金属に交換して（すなわち金属交換反応を実施してもよい）、例えば W^2 が亜鉛ベース基を表す式 $XXXVI$ の化合物を形成してもよい（例えば $ZnCl_2$ を使用して）ことを認識する。

【0077】

式 $XXXVI$ 及び $XXXIX$ の化合物は、それぞれ、式 $XLIII$:

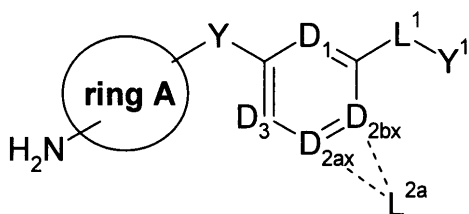
10



XLIII

〔式中、 L^{3a} 、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 Y 及び環 A は前記で定義したとおりである〕
の化合物、又は式 $XLIV$:

20



XLIV

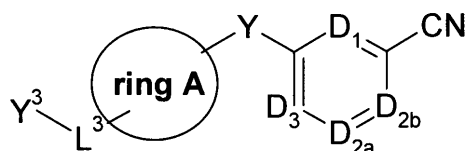
〔式中、環 A 、 D_1 、 D_{2ax} 、 D_{2bx} 、 D_3 、 L^{2a} 、 Y 、 L^1 及び Y^1 は前記で定義したとおりである〕

の化合物の、抱水クロラル、塩酸ヒドロキシルアミン、硫酸ナトリウム及び塩酸との反応、それに続いて、例えば本明細書中で参照した *Sheibley et al.* の学術論本に記載されている、濃硫酸の存在下での反応によって製造し得る。

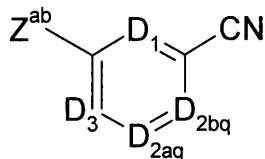
30

【0078】

$-L^1-Y^1$ が $-C(O)OH$ を表す式 $XXIX$ 又は XLI の化合物、及び $-C(O)OH$ を表す $-L^{1a}-Y^{1a}$ が存在する式 $XLIII$ の化合物は、それぞれ、式 XLV 、 $XLVI$ 又は $XLVII$:

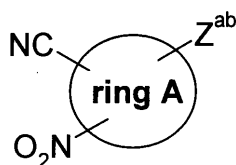


XLV



XLVI

10



XLVII

[式中、 Z^{ab} は前記で定義したとおりであるが、好ましくはフルオロ又はブロモを表し、そして環 A、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_{2aq} 、 D_{2bq} 及び D_3 は前記で定義したとおりである]

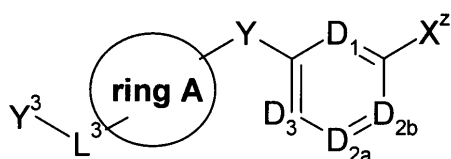
20

の化合物の、標準反応条件下での加水分解によって製造し得る。

【0079】

式 XLV、XLVI 及び XLVII の化合物は、それぞれ、式 XLVIII、XLIX 又は L :

[

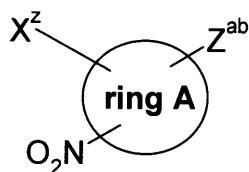


XLVIII

30



XLIX



L

40

式中、 X^Z はフルオロ又はブロモを表し、そして環 A、 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_{2aq} 、 D_{2bq} 及び D_3 は前記で定義したとおりである]

の対応する化合物の、標準条件下での、例えば X^Z がフルオロを表す場合は、標準的な芳香族求核置換反応条件下にシアニドイオンの適切な供給源（例えば KCN）の存在下での、又は X^Z がブロモを表す場合は、パラジウム触媒シアノ化反応条件下での反応によって製造し得る。

50

【0080】

式 I I、I V、V、V I、V I I、X、X I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I a、X V I b、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I I、X X I X、X X X、X X X I、X X X I I、X X X I I I、X X X V、X X X V I、X L、X L I I、X L I V、X L V I I I、X L I X 及び L の化合物は、市販されているか、文献において公知であるか、又は標準的な技術に従い、適切な試薬及び反応条件を使用して入手可能な出発物質から、本明細書で述べる方法から類推して若しくは従来の合成手順によって入手し得る。これに関して、当業者は、中でも特に、「Comprehensive Organic Synthesis」by B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, 1991 を参照し得る。さらに、本明細書で述べる化合物はまた、国際公開公報第 WO 2006/077366 号に記載されている合成経路及び技術に従って製造し得る。

10

【0081】

本発明の最終化合物又は関連中間体における置換基 D_1 、 D_{2a} 、 D_{2b} 、 D_3 、 L^1 、 Y^1 、 L^3 及び Y^3 （並びに L^2 及び Y^2 ）は、当業者に周知の方法によって前述した方法の間又は方法の後に、1 又はそれ以上の回数、修飾されてもよい。そのような方法の例としては、置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、エーテル化、ハロゲン化又はニトロ化を含む。そのような反応は、対称又は非対称の本発明の最終化合物又は中間体の形成を生じさせ得る。前駆体基は、連続する反応の間の任意の時点で、異なるそのような基に又は式 I で定義した基に変化させることができる。例えば、 Y^1 （又は、存在する場合は、 Y^{1a} ）が $-C(O)OR^{9b}$ [式中、 R^{9b} は、最初は水素を表さない（従って少なくとも 1 個のエステル官能基を提供する）] を表す場合、当業者は、合成の間の任意の段階（例えば最終段階）で、関連する R^{9b} 含有基が加水分解されてカルボン酸官能基（すなわち R^{9b} が水素を表す基）を形成し得ることを認識する。これに関して、当業者はまた、「Comprehensive Organic Functional Group Transformations」by A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn and C. W. Rees, Pergamon Press, 1995 を参照し得る。他の特定変換段階は、ニトロ基のアミノ基への還元、ニトリル基のカルボン酸基への加水分解、及び、例えばシアニドイオンの供給源（例えば KCN）を試薬として使用することによりフルオロ又はブロモフェニル基をシアノフェニル基に変換する、標準的な芳香族求核置換反応（あるいは、この場合は、パラジウム触媒シアノ化反応条件も使用し得る）を含む。

20

30

【0082】

さらに、当業者は、 $D_1 \sim D_3$ を含む環並びに A 環が複素環であってもよいことを認識し、前記部分は、標準的な複素環化学テキスト（例えば「Heterocyclic Chemistry」by J. A. Joule, K. Mills and G. F. Smith, 3rd edition, published by Chapman & Hall, 「Comprehensive Heterocyclic Chemistry II」by A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996 又は「Science of Synthesis」, Volumes 9-17 (Heteroarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006) を参照して製造し得る。従って、複素環を含有する化合物に関して本明細書で開示される反応はまた、複素環に対する前駆体であり、その前駆体が合成のより後の段階で複素環に変換され得る化合物に関しても実施し得る。

40

【0083】

本発明の化合物は、従来の技術（例えば再結晶化）を使用してそれらの反応混合物から単離し得る。

【0084】

50

前記及び以下で述べる方法において、中間体化合物の官能基は保護基によって保護される必要があり得ることは当業者に認識される。

【0085】

官能基の保護及び脱保護は、前述したスキームにおける反応の前又は後に実施し得る。

【0086】

保護基は、当業者に周知の技術に従って及び以下で述べるように除去し得る。例えば、本明細書で述べる保護された化合物／中間体は、標準的な脱保護技術を使用して非保護化合物に化学的に変換され得る。「保護基」により、我々はまた、保護することを所望する実際の基に対する前駆体である適切な代替基も包含する。例えば、「標準的な」アミノ保護基の代わりに、ニトロ又はアジド基を、アミノ保護基として有効に機能を果たすように使用してもよく、それらの基は、後で（保護基として働くという目的を果たした後）、例えば本明細書で述べる標準的な還元条件下で、アミノ基に変換し得る。挙げることができる保護基としては、ヒドロキシ基及び α -カルボキシ基の両方を保護する役割を果たし得る（すなわち、例えば中間体（I）の形成において以下で述べるように、2つの官能基の間に環状部分が形成されるように）、ラクトン保護基（又はその誘導体）を含む。

10

【0087】

関与する化学の種類によって、保護基の必要性及び種類並びに合成を達成するための順序が決定される。

【0088】

保護基の使用は、「Protective Groups in Organic Synthesis」, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999) の中で詳細に説明されている。

20

【0089】

医療及び医薬用途

本発明の化合物は、それらが薬理学的活性を有するので、有用である。そのような化合物は、従って、薬剤として適応される。

【0090】

本発明の一部の化合物はこれまでに薬剤として開示されたことがなく、また別の一部の化合物はそれら自体が新規である。

30

【0091】

従って、本発明のさらなる実施形態では、前記で定義したとおりであるが、但し：

D_{2a} が D_2 を表し； D_{2b} が $-C(-L^2-Y^2)=$ を表し； D_1 、 D_2 及び D_3 が、それぞれ $-C(R^{1a})=$ 、 $-C(R^{1b})=$ 及び $-C(R^{1c})=$ を表し；環 A が環 (I) を表し； E^{a1} 、 E^{a2} 、 E^{a3} 、 E^{a4} 及び E^{a5} が、それぞれ $-C(H)=$ 、 $-C(R^{2b})=$ 、 $-C(R^{2c})=$ 、 $-C(R^{2d})=$ 及び $-C(H)=$ を表し； R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{2d} がすべて水素を表し：

(I) R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 $-L^1-Y^1$ が $-C(O)OR^{9b}$ を表し； L^2 が $-N(H)S(O)_2-$ を表し； L^3 が $-(CH_2)_pN(R^w)-A^{19}-$ を表し；

40

(1) A^{19} が $-S(O)_2-$ を表し；p が 0 を表す場合、以下のときには Y^2 及び Y^3 は、両方ともには 4-メチルフェニルを表さない：

(A) Y が $-O-$ を表し、そして R^{9b} が H を表す；

(B) Y が $-O-$ を表し、 R^{9b} がメチルを表し、そして（両方の場合に）：

(i) R^w が H 又は n-ヘキシルを表し、そして R^{2b} が H を表す；

(ii) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が $-OR^{5h}$ を表し、そして R^{5h} が n-ペンチル、イソブチル、n-プロピル、エチル又はメチルを表す；

(iii) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が $-N(R^{6b})R^{7b}$ を表し、 R^{6b} 又は R^{7b} の一方が H を表し、そして他方がメチル、エチル、n-プロピル及び n-ブチルを表す；

50

(i v) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が Z^{2a} を表し、 Z^{2a} が R^{5a} を表し、そして R^{5a} がメチル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH=CH_2$ 、エチル又は n -プロピルを表す；

(v) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 がフルオロ、クロロ又はシアノを表す；

(C) R^w が H を表し、 R^{2b} が $-L^{1a}-Y^{1a}$ を表し、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ が $-C(O)OR^{9b}$ を表し、そして：

(i) 両方の R^{9b} 置換基が水素を表す；

(ii) 両方の R^{9b} 置換基がメチルを表す；

(D) Y が $-S-$ を表し、そして R^{9b} 、 R^w 及び R^{2b} がすべて H を表す；

(E) Y が $-S-$ を表し、 R^{9b} がメチルを表し、そして R^w 及び R^{2b} が H を表す；

(F) Y が $-O-$ を表し、 R^{9b} がメチルを表し、 R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が Z^{2a} を表し、そして Z^{2a} が $-C(O)NH_2$ を表す；

(2) p が 1 を表し、Y が $-O-$ を表し、 R^{2b} 及び R^w の両方が H を表す場合、以下のときには Y^2 は 4-メチルフェニルを表さない：

(A) R^{9b} が H を表すか；又は

(B) R^{9b} がメチルを表し、そして（両方の場合に）：

(i) A^{19} が $-S(O)_2-$ を表し、そして Y^3 が 4-メチルフェニル、4-アセチルフェニル（すなわち 4- $(C(O)CH_3)$ フェニル）又は 4-ニトロフェニルを表す；

(ii) A^{19} が $-C(O)-$ を表し、そして Y^3 が 4-ピリジルを表す；

(III) L^1 が単結合を表し、 Y^1 が $-C(O)OR^{9b}$ を表し、 R^{9b} が H を表し；

(A) L^2 及び L^3 の両方が $-C(O)N(H)-$ を表し、 R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 R^{2b} が $-L^1-Y^{1a}$ を表し、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ が $-COOH$ を表す場合、

(i) Y が $-S(O)_2-$ を表すときには、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには、4-メトキシフェニル、3-ニトロ-4-アミノフェニル又は 3-ニトロ-4-ヒドロキシフェニルを表さず；

(ii) Y が $-O-$ を表すときには、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには、4-メトキシフェニル、4-ブロモフェニル、3-ニトロ-4-アミノフェニル、3-ニトロ-4-ヒドロキシフェニル又は 2-カルボキシフェニルを表さず；

(B) L^2 及び L^3 の両方が $-C(O)N(H)-$ を表し、 R^{2b} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 R^{2c} が $-L^1-Y^{1a}$ を表し、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ が $-COOH$ を表す場合、Y が $-O-$ 又は $-S(O)_2$ を表すときには、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには 4-メトキシフェニルを表さない；

(C) L^2 及び L^3 の両方が $-N(H)C(O)-$ を表し、 R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 R^{2b} が $-L^1-Y^{1a}$ を表し、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ が $-COOH$ を表す場合、Y が $-O-$ を表すときには、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには 4-ニトロフェニルを表さない；

(III) R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 R^{2b} が $-L^1-Y^{1a}$ を表し、 $-L^1-Y^1$ 及び $-L^{1a}-Y^{1a}$ の両方が $-S(O)_3H$ を表し、そして L^2 及び L^3 の両方が $-OS(O)_2-$ を表し、Y が $-S(O)_2-$ を表し；

(A) Y^2 及び Y^3 が、両方ともにはフェニルを表さず、その各々が 4 位で A によって置換されており、A が G^1 を表し、 G^1 が $-A^1-R^{16a}$ を表し、 A^1 が $-N(H)S(O)_2-$ を表し、そして R^{16a} が 3-ニトロフェニル又は 3-アミノフェニルのいずれかを表す；

(B) Y^2 及び Y^3 が、両方ともには 4-ニトロフェニルを表さない；

(IV) R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 $-L^1-Y^1$ が $-C(O)OH$ を表し； L^2 が $-O-CH_2-$ を表し、 L^3 が $-(CH_2)_2N(R^w)-CH_2-$ を表し、R

10

20

30

40

50

^w が =O 及び O - t e r t - ブチルによって置換されたメチルを表し、Y が - S (O)₂ - を表す場合、Y² 及び Y³ は、両方ともには非置換フェニル基を表さない；

(V) Y が - O - を表し、R^{2 b} が - L^{1 a} - Y^{1 a} を表し、- L¹ - Y¹ 及び - L^{1 a} - Y^{1 a} が - C O O H を表し、R^{2 c} が必要な - L³ - Y³ 基を表し、L² 及び L³ の両方が - N (H) S (O)₂ - を表す場合：

(i) Y² 及び Y³ は、両方ともには、4 - ニトロフェニル、4 - (メタンスルホニル) フェニル (すなわち 4 - (- S (O)₂ C H₃) フェニル)、4 - シアノフェニル、4 - (アセトアミド) フェニル、4 - アセチルフェニル (すなわち 4 - C (O) C H₃) フェニル) 又は 4 - メトキシフェニルを表さない；

(V I) Y が - O - を表し、R^{2 b} が水素を表し、- L¹ - Y¹ が - C O O H を表し、R^{2 c} が必要な - L³ - Y³ 基を表し、L² が - N (H) S (O)₂ - を表し；

10

(i) L³ が - C H₂ - N (H) S (O)₂ - を表す場合、Y² 及び Y³ は、両方ともには、4 - ニトロフェニル、4 - カルボキシフェニル、4 - シアノフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - (メタンスルホニル) フェニル、4 - (アセトアミド) フェニル (すなわち 4 - (- N (H) C (O) C H₃) 又は 2, 5 - ジメトキシフェニルを表さない；

(i i) L³ が - C H₂ - N (H) S (O)₂ - を表す場合、Y³ が 4 - (アセトアミド) フェニル、2, 5 - ジメトキシフェニル、4 - カルボキシフェニル、4 - シアノフェニル、2, 4 - ジニトロフェニル、2 - (エトキシカルボニル) フェニル (すなわち 2 - C O O C H₃) フェニル)、4 - メトキシフェニル、5 - プロモ - 6 - クロロ - ピリド - 3 - イル又は 4 - (メタンスルホニル) フェニルを表すときには、Y² は 4 - ニトロフェニルを表さない；

20

(i i i) L³ が - N (H) S (O)₂ - を表す場合、Y² 及び Y³ は、両方ともには 4 - ニトロフェニルを表さない；

(V I I) Y が - O - を表し、R^{2 c} が水素を表し、- L¹ - Y¹ が - C O O H を表し、R^{2 b} が必要な - L³ - Y³ 基を表し；

(i) L² が - N (H) S (O)₂ - を表し、Y² が 4 - カルボキシフェニルを表す場合：

(a) L³ が - C H₂ - N (H) - C (O) - C H₂ - を表すときには、Y³ は非置換フェニルを表さない；

(b) L³ が - C H₂ - N (H) - C (O) - を表すときには、Y³ は非置換 2 - フラニルを表さない；

30

(i i) L² が - N (H) C (O) - C H₂ - を表し、L³ が - C H₂ - N (H) - C (O) - C H₂ - を表す場合、Y² 及び Y³ は、両方ともには非置換フェニルを表さない、

本発明の化合物が提供される。

【0092】

本発明のさらなる態様によれば、薬剤としての使用のための、前記で定義したとおりであるが、但し、

D_{2 a} が D₂ を表し；D_{2 b} が - C (- L² - Y²) = を表し；D₁、D₂ 及び D₃ が、それぞれ - C (R^{1 a}) =、- C (R^{1 b}) = 及び - C (R^{1 c}) = を表し；環 A が環 (I) を表し；E^{a 1}、E^{a 2}、E^{a 3}、E^{a 4} 及び E^{a 5} が、それぞれ - C (H) =、- C (R^{2 b}) =、- C (R^{2 c}) =、- C (R^{2 d}) = 及び - C (H) = を表し；R^{1 a}、R^{1 b}、R^{1 c} 及び R^{2 d} がすべて水素を表し；

40

(I) R^{2 c} が必要な - L³ - Y³ 基を表し、- L¹ - Y¹ が - C (O) O R^{9 b} を表し；L² が - N (H) S (O)₂ - を表し；L³ が - (C H₂)_p N (R^w) - A^{1 9} - を表し；

(1) A^{1 9} が - S (O)₂ - を表し；p が 0 を表す場合、以下のときには Y² 及び Y³ は、両方ともには 4 - メチルフェニルを表さない；

(A) Y が - O - を表し、そして R^{9 b} が H を表す；

(i) R^w が H 又は n - ヘキシルを表し、そして R^{2 b} が H を表す；

50

(i i) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が $-OR^{5h}$ を表し、そして R^{5h} が n-ペンチル、イソブチル、n-プロピル、エチル又はメチルを表す；

(i i i) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が $-N(R^{6b})R^{7b}$ を表し、 R^{6b} 又は R^{7b} の一方が H を表し、そして他方がメチル、エチル、n-プロピル及び／又は n-ブチルを表す；

(i v) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 が Z^{2a} を表し、 Z^{2a} が R^{5a} を表し、そして R^{5a} がメチル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH=CH_2$ 、エチル又は n-プロピルを表す；

(v) R^w が H を表し、 R^{2b} が X^1 を表し、 X^1 がフルオロ、クロロ又はシアノを表す；

(B) Y が $-O-$ を表し、 R^{9b} がメチルを表し、そして R^w 及び R^{2b} が H を表す；

(C) R^w が H を表し、 R^{2b} が $-L^{1a}-Y^{1a}$ を表し、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ が $-C(O)OR^{9b}$ を表し、そして両方の R^{9b} 置換基が水素を表す；

(D) Y が $-S-$ を表し、そして R^{9b} 、 R^w 及び R^{2b} がすべて H を表す；

(2) p が 1 を表し、Y が $-O-$ を表し、 R^{2b} 及び R^w の両方が H を表す場合、以下のときには Y^2 は 4-メチルフェニルを表さない；

(A) R^{9b} が H を表し；

(i) A^{19} が $-S(O)_2-$ を表し、そして Y^3 が 4-メチルフェニル、4-アセチルフェニル（すなわち 4- $(C(O)CH_3)$ フェニル）又は 4-ニトロフェニルを表す；

(i i) A^{19} が $-C(O)-$ を表し、そして Y^3 が 4-ピリジルを表す；

(V) Y が $-O-$ を表し、 R^{2b} が $-L^{1a}-Y^{1a}$ を表し、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ 及び $-L^{1a}-Y^{1a}$ が $-COOH$ を表し、 R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 L^2 及び L^3 の両方が $-N(H)S(O)_2-$ を表す場合；

(i) Y^2 及び Y^3 は、両方ともには、4-ニトロフェニル、4-(メタンスルホニル)フェニル（すなわち 4- $(-S(O)_2CH_3)$ フェニル）、4-シアノフェニル、4-(アセトアミド)フェニル、4-アセチルフェニル（すなわち 4- $C(O)CH_3$ フェニル）又は 4-メトキシフェニルを表さない；

(V I) Y が $-O-$ を表し、 R^{2b} が水素を表し、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ が $-COOH$ を表し、 R^{2c} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し、 L^2 が $-N(H)S(O)_2-$ を表し；

(i) L^3 が $-CH_2-N(H)S(O)_2-$ を表す場合、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには、4-ニトロフェニル、4-カルボキシフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、4-(メタンスルホニル)フェニル、4-(アセトアミド)フェニル（すなわち 4- $(-N(H)C(O)CH_3)$ ）又は 2, 5-ジメトキシフェニルを表さない；

(i i) L^3 が $-CH_2-N(H)S(O)_2-$ を表す場合、 Y^3 が 4-(アセトアミド)フェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、4-カルボキシフェニル、4-シアノフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、2-(エトキシカルボニル)フェニル（すなわち 2- $COOCH_3$ ）フェニル、4-メトキシフェニル、5-ブロモ-6-クロロ-ピリド-3-イル又は 4-(メタンスルホニル)フェニルを表すときには、 Y^2 は 4-ニトロフェニルを表さない；

(i i i) L^3 が $-N(H)S(O)_2-$ を表す場合、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには 4-ニトロフェニルを表さない；

(V I I) Y が $-O-$ を表し、 R^{2c} が水素を表し、 $-L^{1a}-Y^{1a}$ が $-COOH$ を表し、 R^{2b} が必要な $-L^3-Y^3$ 基を表し；

(i) L^2 が $-N(H)S(O)_2-$ を表し、 Y^2 が 4-カルボキシフェニルを表す場合；

(a) L^3 が $-CH_2-N(H)-C(O)-CH_2-$ を表すときには、 Y^3 は非置換フェニルを表さない；

(b) L^3 が $-CH_2-N(H)-C(O)-$ を表すときには、 Y^3 は非置換 2-

10

20

30

40

50

フラニルを表さない；

(i i) L^2 が $-N(H)C(O)-CH_2-$ を表し、 L^3 が $-CH_2-N(H)-C(O)-CH_2-$ を表す場合、 Y^2 及び Y^3 は、両方ともには非置換フェニルを表さない、

本発明の化合物が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0093】

本発明の化合物は、それ自体が薬理的活性を有し得るが、一部には、そのような活性を有さないことがあるが、非経口的又は経口的に投与することができ、その後体内で代謝されて本発明の化合物を形成する、本発明の化合物のいくつかの医薬的に許容される（例えば「保護された」）誘導体が存在し得る又は製造し得る。そのような化合物（多少の薬理的活性を有し得るが、但しそのような活性は、それらが代謝される「活性」化合物のものよりも評価可能な程度に低い）は、従って、本発明の化合物の「プロドラッグ」と表し得る。

10

【0094】

「本発明の化合物のプロドラッグ」により、経口又は非経口投与後、あらかじめ定められた時間（例えば約1時間）内に、実験的に検出可能な量で本発明の化合物を形成する化合物を包含する。本発明の化合物のすべてのプロドラッグは、本発明の範囲に包含される。

【0095】

20

さらに、本発明の一部の化合物（ Y^1 （又は、存在する場合は、 Y^{1a} ）が $-C(O)OR^{9b}$ [R^{9b} は水素以外であり、従ってエステル基を形成する] を表す式 I の化合物を含むが、これらに限定されない）は、それ自体全く又はごくわずかしき薬理的活性を有さないことがあり得るが、非経口的又は経口的に投与することができ、その後体内で代謝されて、それ自体薬理的活性を有する本発明の化合物（ Y^1 （又は、存在する場合は、 Y^{1a} ）が $-C(O)OR^{9b}$ [R^{9b} は水素を表す] を表す、式 I の対応する化合物を含むが、これらに限定されない）を形成し得る。そのような化合物（多少の薬理的活性を有し得るが、その活性は、それらが代謝される「活性」化合物のものよりも評価可能な程度に低い化合物も含む）もまた、「プロドラッグ」と表し得る。

【0096】

30

従って、本発明の化合物は、それらが薬理的活性を有するので、及び／又は経口又は非経口投与後に体内で代謝されて薬理的活性を有する化合物を形成するので、有用である。

【0097】

本発明の化合物は、例えば以下で述べる試験において示され得るように、ロイコトリエン（ LT ） C_4 シンターゼを阻害することができ、従って、例えば $LT C_4$ 、 $LT D_4$ 若しくは $LT E_4$ の形成が阻害される若しくは低減されることが必要とされる、又は $Cys-LT$ 受容体（例えば $Cys-LT_1$ 若しくは $Cys-LT_2$ ）の活性化が阻害される若しくは減衰されることが必要とされる状態の治療において有用であり得る。本発明の化合物はまた、 $MGST-I$ 、 $MGST-II$ 及び／又は $MGST-III$ などのミクロソームグルタチオン S -トランスフェラーゼ（ $MGST$ ）も阻害することができ、それにより、 $LT D_4$ 、 $LT E_4$ 又は、特に $LT C_4$ の形成を阻害又は低減し得る。

40

【0098】

本発明の化合物はまた、例えば *Mol. Pharmacol.*, 41, 873-879 (1992) に記載されているような試験において示され得るように、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質（ $FLAP$ ）の活性も阻害し得る。従って、本発明の化合物はまた、 $LT B_4$ の形成を阻害又は低減するうえでも有用であり得る。

【0099】

本発明の化合物は、従って、ロイコトリエン（ $LT C_4$ など）の産生（すなわち合成及び／又は生合成）の阻害から利益を享受し得る疾患、例えば呼吸器疾患及び／又は炎症の

50

治療において有用であると期待される。

【0100】

「炎症」という用語は、前記で言及したような、身体外傷、感染、慢性疾患によって誘発され得る局所性又は全身性防御応答、及び／又は外部刺激に対する化学的及び／又は生理的反応(例えばアレルギー反応の一部として)によって特徴づけられるあらゆる状態を包含することが当業者に了解される。有害物質及び損傷組織の双方を破壊する、希釈する又は隔離する働きをし得るそのような応答は、例えば発熱、腫脹、疼痛、発赤、血管拡張及び／又は血流増加、白血球による罹患領域への浸潤、機能喪失及び／又は炎症状態に関連することが公知の何らかの他の症状によって示され得る。

【0101】

「炎症」という用語は、従ってまた、あらゆる炎症性疾患、障害又は状態それ自体、それに付随する炎症成分を有するあらゆる状態、及び／又は、中でも特に急性、慢性、潰瘍性、特異性、アレルギー性及び壊死性炎症、並びに当業者に公知の他の形態の炎症を含む、症状としての炎症によって特徴づけられるあらゆる状態を包含することが了解される。従ってこの用語はまた、本発明の目的に関して、炎症性疼痛、一般的に疼痛及び／又は発熱を包含する。

【0102】

状態がそれに付随する炎症成分を有する場合、又は状態が症状としての炎症によって特徴づけられる場合、当業者は、本発明の化合物が炎症症状及び／又はその状態に付随する炎症の治療において有用であり得ることを認識する。

【0103】

従って、本発明の化合物は、アレルギー疾患、喘息、小児期喘鳴、慢性閉塞性肺疾患、気管支肺形成異常、嚢胞性線維症、間質性肺疾患(例えばサルコイドーシス、肺線維症、強皮症性肺疾患及び肺炎における通常の間質性肺疾患)、耳鼻咽喉疾患(例えば鼻炎、鼻ポリポーシス及び中耳炎)、眼疾患(例えば結膜炎及び巨大乳頭性結膜炎)、皮膚疾患(例えば乾癬、皮膚炎及び湿疹)、リウマチ性疾患(例えば関節リウマチ、関節症、乾癬性関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症)、血管炎(例えばヘノッホ・シェーンライン紫斑病、レフラー症候群及び川崎病)、心臓血管疾患(例えばアテローム性動脈硬化症)、胃腸疾患(例えば消化器系における好酸球性疾患、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、結腸炎、腹腔及び胃の出血)、泌尿器疾患(例えば糸球体腎炎、間質性膀胱炎、腎炎、ネフロパシー、ネフローゼ症候群、肝腎症候群及び腎毒性)、中枢神経系の疾患(例えば脳虚血、脊髄損傷、片頭痛、多発性硬化症及び睡眠呼吸障害)、内分泌疾患(例えば自己免疫性甲状腺炎、糖尿病関連性炎症)、蕁麻疹、アナフィラキシー、血管性水腫、クワシオルコルの浮腫、月経困難症、熱傷誘導性酸化的損傷、多発性外傷、疼痛、有毒油症候群、内毒素性ショック、敗血症、細菌感染症(例えばヘリコバクターピロリ、緑膿菌又は志賀赤痢菌による)、真菌感染症(例えば陰門膺カンジダ症)、ウイルス感染症(例えば肝炎、髄膜炎、パラインフルエンザ及び呼吸器合胞体(RS)ウイルス)、鎌状赤血球貧血、好酸球增多症候群並びに悪性疾患(例えばホジキンリンパ腫、白血病(例えば好酸球性白血病及び慢性骨髄性白血病)、肥満細胞症、真性赤血球増加症及び卵巣癌)の治療において有用であり得る。特に、本発明の化合物は、アレルギー疾患、喘息、鼻炎、結膜炎、COPD、嚢胞性線維症、皮膚炎、蕁麻疹、好酸球性胃腸疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチ、変形性関節症及び疼痛を治療するうえで有用であり得る。

【0104】

本発明の化合物は、前記状態の治療的及び／又は予防的治療の両方において適応される。

【0105】

本発明のさらなる態様によれば、LT₄シンターゼに関連する及び／又はLT₄シンターゼの阻害によって調節され得る疾患の治療の方法、及び／又はLT₄の合成の阻害が望ましい及び／又は必要である疾患(例えば呼吸器疾患及び／又は炎症)の治療の方法が提供され、その方法は、前記で定義された本発明の化合物の治療有効量を、そのよう

10

20

30

40

50

な状態に罹患している又は罹患しやすい患者に投与することを含む。

【0106】

「患者」は、哺乳動物(ヒトを含む)患者を包含する。

【0107】

「有効量」という用語は、治療された患者に治療効果をもたらす化合物の量を指す。効果は、客観的(すなわち何らかの試験又はマーカーによって測定可能)又は主観的(すなわち被験者が効果の徴候を示す又は効果を実感する)であり得る。

【0108】

本発明の化合物は、通常、経口、静脈内、皮下、口腔、経直腸、経皮、経鼻、経気管、経気管支、舌下経路で、何らかの他の非経口経路によって又は吸入によって、医薬的に許容される投与形態で投与される。

【0109】

本発明の化合物は単独で投与し得るが、好ましくは、経口投与のための錠剤、カプセル剤又はエリキシル、直腸投与のための坐薬、非経口又は筋肉内投与のための滅菌溶液又は懸濁液等を含む、公知の医薬製剤として投与される。

【0110】

そのような製剤は、標準的な及び／又は認められている医薬実務に従って調製され得る。

【0111】

本発明のさらなる態様によれば、従って、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、前記で定義した(しかしいくつかの但し書きを伴う)本発明の化合物を含有する医薬製剤が提供される。

【0112】

本発明の化合物(すなわち有効成分)の効力及び物理的特性に依存して、挙げることができる医薬製剤(例えば好ましい医薬製剤)は、有効成分が少なくとも1重量%(又は少なくとも10重量%、少なくとも30重量%又は少なくとも50重量%)存在するものを含む。すなわち、医薬組成物の有効成分対その他の成分(すなわちアジュバント、希釈剤および担体の添加量)の比率は、重量比で少なくとも1:99(又は少なくとも10:90、少なくとも30:70又は少なくとも50:50)である。

【0113】

本発明はさらに、前記で定義した医薬製剤の製造のための方法を提供し、その方法は、前記で定義した(しかしいくつかの但し書きを伴う)本発明の化合物又は医薬的に許容されるその塩を、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせることを含む。

【0114】

本発明の化合物はまた、呼吸器疾患の治療において有用な他の治療薬(例えばトロンボキサン受容体(TP)アンタゴニスト、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト(LTRA)、糖質コルチコイド、抗ヒスタミン薬、βアドレナリン作動薬、抗コリン作用薬及びPD₄阻害剤及び／若しくは呼吸器疾患の治療において有用な他の治療薬)、並びに／又は炎症及び炎症成分を有する疾患の治療において有用な他の治療薬(例えばNSAID、コキシブ、コルチコステロイド類、鎮痛薬、5-リポキシゲナーゼの阻害剤、FLAP(5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質)の阻害剤、免疫抑制剤及びスルファサラジンと関連化合物及び／若しくは炎症の治療において有用な他の治療薬)と組み合わせてもよい。

【0115】

本発明のさらなる態様によれば、

(A) 前記で定義した本発明の化合物；及び

(B) 呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用なもう1つ別の治療薬

を含有し、成分(A)及び(B)の各々が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して製剤される組合せ製品(combination product)が提

10

20

30

40

50

供される。

【0116】

そのような組合せ製品は、他の治療薬と併用した本発明の化合物の投与を提供し、従って、製剤の少なくとも1つが本発明の化合物を含有し、そして少なくとも1つがその他の治療薬を含有する別々の製剤として提供され得るか、又は複合製剤として提供（すなわち製剤）され得る（すなわち本発明の化合物とその他の治療薬を含有する単一製剤として提供され得る）。

【0117】

従って、

（1）前記で定義した本発明の化合物、呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用なもう1つ別の治療薬、及び医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体を含有する医薬製剤；並びに

（2）以下の成分：

（a）医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、前記で定義した本発明の化合物を含有する医薬製剤；及び

（b）医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合して、呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用なもう1つ別の治療薬を含有する医薬製剤

を含み、成分（a）及び（b）が、各々、他方との併用投与に適する形態で提供される、パーツのキット

がさらに提供される。

【0118】

本発明はさらに、前記で定義した組合せ製品の製造のための方法を提供し、その方法は、前記で定義した本発明の化合物又は医薬的に許容されるその塩を、呼吸器疾患及び／又は炎症の治療において有用なその他の治療薬、及び少なくとも1つの医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせることを含む。

【0119】

「組み合わせる」により、2つの成分を互いとの併用投与に適するようにすることを意味する。

【0120】

従って、前記で定義したパーツのキットの製造のための方法に関して、2つの成分を互いに「組み合わせる」ことにより、パーツのキットの2つの成分が、

（i）後で、併用療法において互いに併用使用されるために一緒にされる、別々の製剤（すなわち互いに独立して）として提供され得るか；又は

（ii）併用療法において互いに併用使用されるために、「組合せパック」の別々の成分として一緒に包装され、提供されてもよい；

ことを包含する。

【0121】

本発明の化合物は様々な用量で投与され得る。経口、肺及び局所用量は、1日当たり約0.01mg/kg体重（mg/kg/日）～約100mg/kg/日、好ましくは約0.01～約10mg/kg/日、より好ましくは約0.1～約5.0mg/kg/日の範囲であり得る。例えば経口投与に関しては、組成物は、典型的には約0.01mg～約500mg、好ましくは約1mg～約100mgの有効成分を含有する。静脈内経路では、最も好ましい用量は、一定速度での注入の間、約0.001～約10mg/kg/時の範囲である。好都合には、化合物は単回1日用量で投与されてもよく、又は総1日用量を1日2回、3回又は4回の分割量で投与してもよい。

【0122】

いかなる場合も、医師又は当業者は、投与経路、治療される状態の種類と重症度、並びに治療される特定の患者の種、年齢、体重、性別、腎機能、肝機能及び応答によって異なり得る、個々の患者に最も適した実際の用量を決定することができる。前記用量は平均的な症例の例であり、言うまでもなく、より高い又は低い用量範囲が有用である個々の場合

が有り得、それらも本発明の範囲内である。

【0123】

本発明の化合物は、 $LT C_4$ シンターゼの有効な阻害剤であるという利点を有し得る。

【0124】

本発明の化合物はまた、それらが、前述した適応症において使用されるか否かにかかわらず、先行技術において公知の化合物よりも有効であり、より毒性が低く、作用時間がより長く、より強力で、副作用がより少なく、より容易に吸収され、及び／又はより良好な薬物動態プロファイル（例えばより高い経口バイオアベイラビリティ及び／又はより低いクリアランス）を有し得る、及び／又は先行技術において公知の化合物に比べて他の有用な薬理学的、物理的又は化学的性質を有し得るという利点を備え得る。

10

【実施例】

【0125】

生物学的試験

インビトロアッセイ

アッセイにおいて、 $LT C_4$ シンターゼは、基質である $LT A_4$ メチルエステルが対応する $LT C_4$ メチルエステルに変換される反応を触媒する。組換えヒト $LT C_4$ シンターゼをメタノール資化酵母 (*P i c c i a p a s t o r a l i s*) において発現させ、精製した酵素を 25 mM *T r i s* 緩衝液 pH 7. 8 に溶解し、 $-80^{\circ}C$ で保存する。アッセイは、5 mM グルタチオン (GSH) を添加したリン酸緩衝食塩水 (PBS) pH 7. 4 中で実施する。アセトニトリル/MeOH/酢酸 (50/50/1) の添加によって反応を終了させる。アッセイは、96 穴プレートにおいて室温で実施する。形成された $LT C_4$ メチルエステルの分析は、逆相 HPLC (*O n y x M o n o l i t h i c C 1 8* カラムを使用する *W a t e r s 2 7 9 5*) を用いて実施する。移動相は、 NH_3 で pH 5. 6 に調整した 1% 酢酸を含むアセトニトリル/MeOH/ H_2O (32. 5/30/37. 5) から成り、*W a t e r s 2 4 8 7* UV 検出器を用いて 280 nm で吸光度を測定する。

20

【0126】

以下のものを各々のウェルに順番に添加し：

1. アッセイ緩衝液である、5 mM GSH を含む PBS 50 μ l。
2. DMSO 中の阻害剤 0. 5 μ l (最終濃度 1 nM ~ 10 μ M)。
3. PBS 中の $LT C_4$ シンターゼ 2 μ l。この溶液中の総タンパク質濃度は 0. 025 mg/ml である。室温で 10 分間のプレートのインキュベーション。
4. $LT A_4$ メチルエステル 1 ~ 1. 5 μ l (最終濃度 10 μ M)。室温で 1 分間のプレートのインキュベーション。
5. 停止溶液 50 μ l。

30

インキュベーション混合物 80 μ l を HPLC で分析する。

【0127】

あるいは、 $LT C_4$ の HTRF 検出が使用できる：

このアッセイでは、 $LT C_4$ シンターゼは、 $LT A_4$ 基質が $LT C_4$ に変換される反応を触媒する。組換えヒト $LT C_4$ シンターゼを *P i c c i a p a s t o r a l i s* において発現させ、精製した酵素を、0. 1 mM グルタチオン (GSH) を添加した 25 mM *T r i s* 緩衝液 pH 7. 8 に溶解し、 $-80^{\circ}C$ で保存する。アッセイは、384 穴プレートにおいてリン酸緩衝食塩水 (PBS) pH 7. 4 及び 5 mM GSH 中で実施する。

40

【0128】

以下のものを各々のウェルに順番に添加する：

1. 5 mM GSH を含む PBS 中の $LT C_4$ シンターゼ 48 μ l。この溶液中の総タンパク質濃度は 0. 5 μ g/ml である。
2. DMSO 中の阻害剤 1 μ l (最終濃度 10 μ M)。
3. 室温で 10 分間のプレートのインキュベーション。
4. $LT A_4$ 1 μ l (最終濃度 2. 5 μ M)。

50

5. 室温で5分間のプレートのインキュベーション。

6. インキュベーション混合物10 μ lを、ホモジニアス時間分解蛍光（HTRF）検を用いて分析する。

【0129】

実施例

本発明を以下の実施例によって説明するが、その中で以下の略語を使用し得る：

aq	水性	
BINAP	2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
ブライン	NaClの飽和水溶液	10
conc	濃縮	
DCM	ジクロロメタン	
DMAP	4-N, N-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
EDCl	（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
eq	当量	
MeOH	メタノール	
NMR	核磁気共鳴	20
Pd-C	活性炭担持パラジウム（10%）	
Pd ₂ dba ₃	トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）	
rt	室温	
rx	温度	
sat	飽和	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
キサントロス	9, 9-ジメチル-4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサント	30

ン

【0130】

実施例の中の化合物の合成において特定される化学物質は、例えばSigma-Aldrich Fine Chemicals又はAcros Int. から商業的に入手可能であった。

【0131】

化合物I～VII

6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-4H-ベンゾ[d][1, 3]ジオキシン-4-オン（I）

無水トリフルオロ酢酸（41.6 g、198 mmol）及びアセトン（19.2 g、330 mmol）を、0℃で2, 5-ジヒドロキシ安息香酸（10.17 g、66 mmol）及びトリフルオロ酢酸（82 mL）の攪拌混合物に添加した。混合物を緩やかにrtに至らせ、14時間後に1/3の容量に濃縮した。EtOAc（15 mL）及びNaHCO₃（飽和、150 mL）を添加し、混合物を2時間攪拌した。層を分離し、aq相をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮して、クロマトグラフィー及び結晶化によって精製し、表題化合物を得た。収量：4.33 g（33%）。

40

【0132】

メチル5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート（II）

5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸（2.0 g、10.8 mmol）、K₂CO₃（2.87 g、16.21 mmol）、（CH₃）₂SO₄（1.771 g、14.04 mmol）及びアセトン（20 mL）の混合物をrxで2時間加熱し、rtで2日間攪拌した

50

。NH₄OHでクエンチングし、抽出によって後処理して(EtOAc)、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。収量：1.06g(50%)。

【0133】

メチル5-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]ジオキシン-6-イルオキシ)-2-ニトロベンゾエート(III)

K₂CO₃(1.335g、7.53mmol)、I(487mg、2.51mmol)、II(500mg、2.51mmol)、18-クラウン-6(132.7mg、0.502mmol)及びDMFの混合物をrtで4時間撹拌した。混合物を1/3の容量に濃縮し、EtOAc(60mL)で希釈して、抽出によって後処理し(NaHCO₃(飽和)、HCl(0.1M))、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、表題化合物IIIを得た。収量：840mg(90%)。

【0134】

メチル2-ヒドロキシ-5-(3-メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート(IV)

III(200mg、0.54mmol)、NaOMe(87.5mg、1.62mmol)及びMeOH(15mL)の混合物をrtで1時間撹拌した。抽出によって後処理し(水、HCl(1M)、EtOAc)、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮し、表題化合物IVを得た。収量：180mg(96%)。

【0135】

メチル5-(3-(メトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)フェノキシ)-2-ニトロベンゾエート(V)

ピリジン(86μL、1.06mmol)を、IV(180mg、0.52mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(179.4mg、0.636mmol)及びCH₂Cl₂の混合物に緩やかに添加した。0℃に冷却した後、水を滴下し、その後混合物を撹拌しながら20分間でrtに至らせた。EtOAc(20mL)を添加し、混合物をHCl(0.1M)でクエンチングした。抽出によって後処理し(ブライン、NaHCO₃(飽和))、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて表題化合物Vを得た。収量：226mg(80%)。

【0136】

メチル5-(3-(メトキシカルボニル)-4-(アリールアミノ)フェノキシ)-2-ニトロベンゾエート(VI)

V(192mg、0.4mmol)、適切なアリールアミン(1.2当量、0.48mmol)、Cs₂CO₃(183mg、0.56mmol)、BINAP(18.7mg、0.03mmol)、Pd(OAc)₂(4.5mg、0.02mmol)及びトルエン(3mL)の混合物を100℃で7時間及びrtで12時間撹拌した。混合物をセライトでろ過し、濃縮して、クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物VIを得た。

【0137】

メチル5-(3-(メトキシカルボニル)-4-(アリールアミノ)フェノキシ)-2-アミノベンゾエート(VII)

VI(0.32mmol)、Pd-C(20mg)、EtOAc(10mL)及びEtOH(10mL)の混合物を周囲温度及び周囲圧で40分間水素化した。混合物をセライトでろ過し、固形物をEtOAcで洗浄した。合わせたろ液を濃縮して、表題化合物VIIを99%の収率で得た。

【実施例1】

【0138】

実施例1：1~1：8(手順A)

【0139】

VII(0.32mmol)、適切な臭化アリール(0.38mmol)、Cs₂CO₃(146mg、0.448mmol)、BINAP(15mg、0.024mmol)

、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.6 mg、0.016 mmol) 及びトルエン (3 mL) の混合物を 100°C で7時間及び rt で14時間撹拌した。混合物をセライトでろ過し、固形物を EtOAc で洗浄した。合わせたろ液を濃縮して、エステル VII を表1に示す収率で得た。

【0140】

適切な溶媒 (MeOH 、 EtOH 又はジオキサン (10 mL)) 中のエステル VII (0.18 mmol)、 NaOH (72 mg、1.8 mmol) 及び水 (2.5 mL) の混合物を rx で1時間半加熱した。冷却して濃縮した後、ブラインを添加した。1M HCl で $\text{pH} \sim 2 \sim 5$ に酸性化し、 EtOAc で抽出して、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、表題化合物 IXa 及び IXb を表1に示す収率で得た。

10

【0141】

実施例1：9

表題化合物を VII (0.21 mmol) 及び4-ブトキシベンゼンスルホンクロリドから手順Yに従って製造し、続いて前述したように加水分解した。表1参照。

【実施例2】

【0142】

実施例2：1～2：9 (手順B)

【0143】

ステップ1：メチル2-アセトアミド-5-ヒドロキシベンゾエート

20

2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸 (9.5 g、0.06 mol) 及び無水酢酸 (57.1 g、0.56 mol) を 140°C で40分間撹拌した。混合物をろ過し、濃縮した。ナトリウムメトキシド (3.5 g、0.065 mol) 及び MeOH (150 mL) を添加し、混合物を rt で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、水 (200 mL) を添加して、混合物を2時間撹拌した。固形物を収集して、副題の化合物を得た。収量：7.9 g (69%)。

【0144】

ステップ2：メチル2-アセトアミド-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート

30

II (2.0 g、10.0 mmol)、メチル2-アセトアミド-5-ヒドロキシベンゾエート (2.1 g、10.0 mmol)、 K_2CO_3 (5.34 g、30.12 mmol)、18-クラウン-6 (0.54 g、2.01 mmol) 及び DMF (30 mL) の混合物を rt で3時間撹拌した。濃縮し、抽出によって後処理して (EtOAc 、 NaHCO_3 (5%)、 HCl (0.1M)、水、ブライン)、クロマトグラフィーにかけ、副題化合物を得た。収量：2.87 g (73%)。

【0145】

メチル2-アミノ-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート

エチル2-アセトアミド-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート (1.45 g、3.74 mmol)、 HCl (6M、60 mL) 及び MeOH (60 mL) の混合物を rx で50分間加熱した。濃縮し、抽出によって後処理して (EtOAc 、 NaHCO_3 (5%)、水、ブライン)、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、副題化合物を得た。収量：1.17 g (90%)。

40

【0146】

ステップ3：メチル2-アリールアミド-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート

メチル2-アミノ-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート (1.15 g、3.33 mmol)、適切な塩化アロイル (4.99 mmol) 及びトルエンの混合物を rx で1時間加熱した。冷却後、 MeOH (5 mL) を添加し、5分後に混合物を濃縮して、 EtOAc を添加した。抽出によって後処理し (NaHCO_3 (5%)、 HCl (0.1M)、水、ブライン)、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、副題化合物を得た。収量：1.17 g (90%)。

50

3 (5%)、水、ブライン)、乾燥して(Na_2SO_4)、濃縮し、EtOHから再結晶化して、副題化合物を得た。

【0147】

ステップ4: メチル2-アミノ-5-(4-アリールアミド-3-(メトキシカルボニル)フェノキシ)ベンゾエート(X)

メチル2-アリールアミド-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート(3.33mmol)、Pd-C、EtOH(20mL)及びEtOAc(20mL)の混合物を、TLCによって判定される完全な変換が達成されるまで、周囲温度及び周囲圧で水素化した。混合物をセライトでろ過し、固形物をEtOAcで洗浄した。合わせたろ液を濃縮して、副題化合物を得た。

10

【0148】

あるいは、塩化アンモニウム(40mL、飽和)及び鉄粉(346mg)を、メチル2-アリールアミド-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート(0.49mmol)、イソプロパノール(40mL)及びTHF(1mL)の混合物に添加した。混合物をrxで2時間加熱した。抽出によって後処理し(水、EtOAc)、抽出物を乾燥して、濃縮し、化合物Xを得た。

【0149】

ステップ5: 実施例2: 1~2: 9

適切な酸塩化物(0.353mmol)、X(0.320mmol)及びトルエンの混合物をrxで30分間加熱した。冷却後、MeOH(5mL)を添加し、混合物を攪拌して過剰の酸塩化物を分解した。濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、表2に示す収率でジエステルXIを得た。XI(0.22mmol)、NaOH(40mg、1.0mmol)、水(4mL)、EtOH(15mL)及びジオキサン(15mL)の混合物を65℃で30分間加熱した。酸性化し、濃縮して、再結晶化した後、表題化合物XIIを得た。収率を表2に示す。

20

【実施例3】

【0150】

実施例3: 1及び3: 2

【0151】

2-アリールアミド-5-(3-(カルボキシ-4-ニトロフェノキシ)安息香酸

30

表題化合物を、5-(4-アミノ-3-(メトキシカルボニル)-フェノキシ)-2-ニトロ安息香酸(手順B、ステップ2参照)及び適切な酸塩化物から手順B、ステップに従って得た。収率を表3に示す。

【0152】

手順C

ジエチル5,5'-オキシビス(2-アミノベンゾエート)(XIII)

ステップ1: 4-(4-{[(2E)-2-(ヒドロキシイミノ)エタノイル]オキシ}フェノキシ)フェニル(2E)-(ヒドロキシイミノ)アセテート

4,4'-オキシジアニリン(20g、0.1mol)、水(120mL)及びHCl(濃縮、17mL)の混合物を、抱水クロラル(36g、0.22mol)、 Na_2SO_4 (520g)及び水(480mL)の混合物に添加した。水(200mL)中の塩酸ヒドロキシルアミン(44g)の溶液を添加した。混合物を~1時間にわたってrxで加熱し、30分間その温度に維持した。混合物を40℃に冷却した。固形物をろ過によって収集し、冷水で洗浄して、乾燥し、副題化合物(30g)を得て、それを、さらに精製することなく使用した。

40

【0153】

ステップ2: 5-[(2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロインドール-5-イル)オキシ]インドール-2,3-ジオン

4-(4-{[(2E)-2-(ヒドロキシイミノ)エタノイル]オキシ}フェノキシ)フェニル(2E)-(ヒドロキシイミノ)アセテート(30g)を、温度を50℃以下

50

に保持しながら冷硫酸（120 mL、100%）に少しずつ添加した。温度を80℃に上昇させ、混合物を30分間その温度に保持した。混合物を冷却し、水を添加した。固形物を収集し、冷水で洗浄して、乾燥し、副題化合物（24 g）を得て、それを、さらに精製することなく使用した。

【0154】

ステップ3：2-アミノ-5-（4-アミノ-3-カルボキシフェノキシ）安息香酸過酸化水素（6%、350 mL）を、5-〔（2,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロインドール-5-イル）オキシ〕インドール-2,3-ジオン（24 g）とNaOH（10%、500 mL）の混合物に添加した。混合物を、時折攪拌しながらrtで30分間放置した。pHをHCl（濃縮）で〜3に調整した。固形物を収集し、冷水で洗浄して、乾燥し、副題化合物（10 g）を得て、それを、さらに精製することなく使用した。

10

【0155】

ステップ4：ジエチル5,5'-オキシビス（2-アミノベンゾエート）（XIII）硫酸（濃縮、6.81 g、0.069 mol）を、EtOH（100 mL）中の2-アミノ-5-（4-アミノ-3-カルボキシフェノキシ）安息香酸（8 g、0.0278 mol）の溶液に添加し、混合物を80℃で48時間加熱した。混合物をrtに冷却し、固体NaHCO₃で中和した。溶媒を減圧下で除去した。水（250 mL）を添加し、pHを〜8に調整した。固形物を収集し、冷水で洗浄して、乾燥し、表題化合物を得た。収量：8 g（84%）。

20

【実施例4】

【0156】

実施例4：1〜4：4

【0157】

ステップ1：ピリジン（0.46 g、5.8 mmol）を、THF（10 mL）中のXIII（0.5 g、1.45 mmol）に添加した。混合物を0℃に冷却し、適切な酸塩化物（3.625 mmol）を加えた。混合物をrtで8時間攪拌し、EtOAcで希釈して、HCl（1.5 M）、NaHCO₃（10%）、水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、ろ過して、濃縮し、エステルXIVを得て、それを、さらに精製することなく使用した。収率を表4に示す。

30

【0158】

ステップ2：LiOHxH₂O（104 mg、2.48 mmol）を、H₂O（10 mL）及びTHF（10 mL）中のXIV（0.827 mmol）に添加した。混合物をrtで24時間攪拌し、EtOAcで希釈して、aq層を分離した。aq層をHCl（1.5 M）で酸性化し（pH〜4）、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物をH₂O、ブラインで洗浄し、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮した。クロロホルムで粉碎し、ろ過した後、表題化合物XVを表4に示す収率で得た。

【実施例5】

【0159】

実施例5：1〜5：3（手順D）

【0160】

ステップ1：2-アミノ-5-（4-ベンズアミド-3-カルボキシフェノキシ）安息香酸（XVI）

40

ピリジン（2.29 g、29 mmol）を、THF（50 mL）中のXIII（5 g、14.5 mmol）に添加した。混合物を0℃に冷却し、塩化ベンゾイル（2.23 g、15.97 mmol）を加えた。混合物をrtで8時間攪拌し、EtOAcで希釈して、HCl（1.5 M）、NaHCO₃（10%）、H₂O及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、ろ過して、濃縮した。クロロホルム（30 mL）を残留物に添加し、ドライ塩酸（g）を混合物に通した。固形物を収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、副題化合物XVIを得た。収量：2.2 g。

【0161】

50

ステップ2：化合物XV I I I

ピリジン（0.25 g、3.12 mmol）を、THF（10 mL）中のXV I（0.70 g、1.56 mmol）に添加した。混合物を0℃に冷却し、適切な酸塩化物（1.87 mmol）を加えた。混合物をrtで8時間攪拌し、EtOAcで希釈して、HCl（1.5 M）、NaHCO₃（10%）、H₂O及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、ろ過して、濃縮し、エステルXV I Iを得た。手順Cに従って加水分解して、表題化合物XV I I Iを得た。表5参照。

【実施例6】

【0162】

実施例6：1～6：7（手順E）

10

【0163】

ステップ1：メチル2-（5-フルオロ-2-ニトロフェニル）アセテート

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（10.0 g、70 mmol）、クロロ酢酸メチル（6.8 mL、80 mmol）及びDMF（350 mL）の混合物を、-5℃でDMF（175 mL）中のカリウムt-ブトキシド（20 g）に緩やかに添加した。5分後に温度をrtに至らせ、混合物を酸性化した（KHSO₄、1 M）。抽出によって後処理し（EtOAc、トルエン、ブライン）、乾燥して、濃縮し、副題化合物を含有する物質を得て、それを、さらに精製することなく使用した。

【0164】

ステップ2：メチル2-アセトアミド-5-（4-ニトロ-3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）フェノキシ）ベンゾエート

20

2-アセトアミド-5-ヒドロキシ安息香酸（0.30 g、1.41 mmol）、K₂CO₃（0.58 g、4.2 mmol）、18-クラウン-6（1 mg、4 μmol）及びDMSO（2 mL）を、ステップ1からの物質の1/3に添加した。rtで72時間後、混合物をEtOAcで希釈し、酸性化した（KHSO₄、1 M）。有機相を水とブラインで洗浄し、乾燥して、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量：0.42 g。

【0165】

ステップ3：メチル2-アミノ-5-（3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-ニトロフェノキシ）ベンゾエート

30

メチル2-アセトアミド-5-（4-アミノ-3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）フェノキシ）ベンゾエート（0.41 g）、MeOH（12 mL）、HCl（1 mL、濃縮）及び水（1 mL）の混合物をrxで2時間加熱した。抽出によって後処理し（EtOAc、NaHCO₃（aq）、ブライン）、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、副題化合物を得た。収量：0.36 g（100%）。

【0166】

ステップ4：メチル2-アリールアミド-5-（3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-ニトロフェノキシ）ベンゾエート

メチル2-アミノ-5-（3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-ニトロフェノキシ）ベンゾエート（0.36 g、1.0 mmol）、適切な酸塩化物（1.1 mmol）、TEA（0.15 mL、1.1 mmol）及びDCMの混合物を、TLCによって判定される完全な変換が達成されるまでrtで攪拌した。濃縮し、抽出によって後処理して（EtOAc、NaOH（2 M）、HCl（2 M）、NaHCO₃（飽和）、ブライン）、乾燥し、濃縮して、クロマトグラフィーによって精製し、副題化合物を得た。

40

【0167】

ステップ5：メチル5-（4-アミノ-3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）フェノキシ）-2-アリールアミドベンゾエート（X I X）

メチル2-アリールアミド-5-（3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-ニトロフェノキシ）ベンゾエート（0.24 g、0.46 mmol）、Pd-C（0.10 g）及びEtOAc（5 mL）の混合物を周囲温度及び周囲圧で3時間半水素化した。N

50

Na_2SO_4 を添加し、攪拌後、混合物をセライトでろ過した。濃縮によって副題化合物を得た。

【0168】

ステップ6：2-アリールアミド-5-(4-アリールアミド-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)安息香酸(XXI)

適切な酸塩化物(0.31mmol)、化合物XIX(0.14g、0.29mmol)、TEA及びDCM(4mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。MeOH(0.5mL)を添加した。抽出によって後処理し(CH_2Cl_2 、HCl(濃縮)、 H_2O 、ブライン、 NaHCO_3 (飽和))、乾燥して(Na_2SO_4)、クロマトグラフィーによって精製し、メチル2-アリールアミド-5-(4-アリールアミド-3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)ベンゾエートXXを表6に示す収率で得た。手順Aに従って加水分解して、表題化合物(XXI)を得た。表6参照。

10

【実施例7】

【0169】

実施例7：1~7：2(手順F)

【0170】

ステップ1：メチル2-アミノ-5-ヒドロキシベンゾエート

H_2SO_4 (100mL、100%)を、MeOH(2L)中の2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸(100g、0.653mol)に添加し、混合物を還流で48時間加熱した。混合物を冷却し、固体 NaHCO_3 で中和して、濃縮した。水(1.5L)を添加し、pHを固体 NaHCO_3 で~8に調整した。固形物を収集し、冷水で洗浄して、乾燥し、副題化合物を得た。収量：94g(86%)。

20

【0171】

ステップ2：メチル5-ヒドロキシ-2-[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンゾエート

塩化ベンゼンスルホニル(104.3g、0.591mol)を、0℃でピリジン(400mL)中のメチル2-アミノ-5-ヒドロキシベンゾエート(94g、0.563mol)に添加し、混合物をrtで5時間攪拌した。水を添加して、未反応の塩化ベンゼンスルホニルを分解し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物をHCl(1.5M)、水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過して、濃縮した。残留物をDCM/ヘキサンから結晶化して、副題化合物を得た。収量：136g(78%)。

30

【0172】

ステップ3：5-{3-(メトキシカルボニル)-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ニトロ安息香酸

5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸(81.9g、0.442mol)及び K_2CO_3 (183.2g、1.32mol)を、DMF(700mL)中のメチル5-ヒドロキシ-2-[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンゾエート(136g、0.442mol)に添加し、混合物を120℃で24時間加熱した。混合物をrtに冷却し、水でクエンチングした。pHをHCl(1.5M)で~5に調整し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥して(Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量：132g(63%)。

40

【0173】

ステップ4：2-アミノ-5-{3-(メトキシカルボニル)-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]フェノキシ}安息香酸(XXII)

5-{3-(メトキシカルボニル)-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-ニトロ安息香酸(122g、0.259mol)、10%Pd-C(12g)及びMeOHの混合物を3気圧で16時間水素化した。混合物をセライトでろ過し、固形物をMeOHで洗浄した。ろ液を濃縮して、副題化合物を得た。収量：105g(92%)

50

）。

【0174】

実施例7：1

2-（4-ブチルベンズアミド）-5-（3-（メトキシカルボニル）-4-（フェニルスルホンアミド）フェノキシ）安息香酸

TEA（2.26 mmol、314 μ L）、続いて4-ブチルベンゾイルクロリド（1.13 mmol、212 μ L）を、THF（40 mL）中のXXII（500 mg、1.13 mmol）に添加した。混合物をrtで一晩攪拌し、溶媒の大部分を蒸発させた。残留物をHCl（2 M）とEtOAcとの間に分配した。有機相を水とブラインで洗浄し、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮した。残留物をEtOAcから結晶化して、表題化合物を得た。収量：380 mg（56%）。表7参照。

10

【0175】

実施例7：2

2-（4-ブチルベンズアミド）-5-（3-（カルボキシ）-4-（フェニルスルホンアミド）フェノキシ）安息香酸

2-（4-ブチルベンズアミド）-5-（3-（メトキシカルボニル）-4-（フェニルスルホンアミド）フェノキシ）安息香酸（128 mg、0.212 mmol）、EtOH（15 mL）及びNaOH（水6 mL中に、85 mg、2.12 mmol）の混合物を85℃で30分間攪拌した。EtOHの大部分を蒸発させ、混合物をHCl（2 M）でpH～3に酸性化した。固形物を収集し、水で洗浄して、乾燥し、表題化合物を得た。収量：108 mg（収率86%）。表7参照。

20

【実施例8】

【0176】

実施例8：1、8：3～8：6、8：9、8：13～8：14（手順G）

【0177】

ステップ1：メチル5-（4-ニトロフェノキシ）-2-アセトアミドベンゾエート

メチル2-アセトアミド-5-ヒドロキシベンゾエート（2.372 g、11.34 mmol）、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（1.560 g、11.34 mmol）、K₂CO₃（4.694 g、34.01 mmol）、18-クラウン-6（599 mg、2.27 mmol）及びDMF（60 mL）の混合物をrtで3時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc（70 mL）を添加して、混合物をろ過した。抽出によって後処理し（NaHCO₃（飽和）、HCl（0.1 M）、水、ブライン）、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、副題化合物を得た。収量：2.68 g（72%）。

30

【0178】

ステップ2：メチル5-（4-ニトロフェノキシ）-2-アミノベンゾエート

メチル5-（4-ニトロフェノキシ）-2-アセトアミドベンゾエート（2.68 g、8.11 mmol）、MeOH（200 mL）及びHCl（100 mL、8 M）の混合物をrxで1時間加熱した。pHをNaHCO₃で～6に調整し、混合物を濃縮した。抽出によって後処理し（EtOAc、水、ブライン）、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、副題化合物を得た。収量：2.24 g（96%）。

40

【0179】

ステップ3：メチル5-（4-ニトロフェノキシ）-2-（アリアルアミド）ベンゾエート

メチル5-（4-ニトロフェノキシ）-2-アミノベンゾエート（2.19 g、7.60 mmol）、適切な塩化アロイル（8.36 mmol）及びトルエン（45 mL）の混合物をrxで30分間加熱した。MeOH（0.5 mL）を添加し、数分後に固形物を収集した。EtOAcからの再結晶化によって副題化合物を得た。

【0180】

ステップ4：メチル5-（4-アミノフェノキシ）-2-（アリアルアミド）ベンゾエート

50

副題化合物を、X I Xの製造、ステップ5に従い、メチル5-（4-ニトロフェノキシ）-2-（アリアルアミド）ベンゾエートの水素化によって得た。

【0181】

ステップ5：実施例8：1、8：3～8：6、8：9、8：13～8：14

表題化合物を、メチル5-（4-アミノフェノキシ）-2-（アリアルアミド）ベンゾエート及び適切な酸塩化物から前記ステップ3に従って製造し、続いて手順Aに従って加水分解した。表8参照。

【0182】

実施例8：15

表題化合物を、メチル5-（4-アミノフェノキシ）-2-（アリアルアミド）ベンゾエートから、還元的アミノ化及び手順A Eに従った加水分解によって製造した。

10

【0183】

実施例8：7～8：8、8：10～8：12（手順H）

ステップ1：メチル5-（4-アミノフェノキシ）-2-ニトロベンゾエート

I I（2.0 g、10.04 mmol）、p-アミノフェノール硫酸塩（2.08 g、10.04 mmol）、 K_2CO_3 （6.93 g、50.20 mmol）、18-クラウン-6（0.053 g、0.20 mmol）及びDMF（40 mL）の混合物を55℃で24時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAcを添加した。混合物をろ過し、洗浄して（水、ブライン）、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮した。クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量：3.0 g（99%）。

20

【0184】

ステップ2：メチル5-（4-アリアルアミドフェノキシ）-2-ニトロベンゾエート

メチル5-（4-アミノフェノキシ）-2-ニトロベンゾエート（2.00 g、6.94 mmol）、適切な酸塩化物（7.63 mmol）及びトルエン（30 mL）の混合物をrxで90分間加熱した。MeOH（20 mL）を添加し、数分後に混合物を濃縮して、適切な溶媒から再結晶化し、副題化合物を得た。

【0185】

ステップ3：メチル2-アミノ-5-（4-アリアルアミドフェノキシ）ベンゾエート

副題化合物を、X I Xの製造、ステップ5に従い、メチル5-（4-アリアルアミドフェノキシ）-2-ニトロベンゾエートの水素化によって得た。

30

【0186】

ステップ4：実施例8：7～8：8、8：10～8：12

メチル2-アミノ-5-（4-アリアルアミドフェノキシ）ベンゾエート（0.41 mmol）、適切な酸塩化物（0.46 mmol）、トルエン（3 mL）及び CH_3CN （3 mL）をrxで90分間加熱した。MeOH（20 mL）を添加し、数分後に混合物を濃縮して、残留物を適切な溶媒から結晶化し、メチル2-アリアルアミド-5-（4-アリアルアミドフェノキシ）ベンゾエートを得た。手順Aに従って加水分解して、表題化合物を得た。表8参照。

【実施例9】

【0187】

実施例9：1～9：5

40

【0188】

表題化合物を、手順Hに従って4-（メチルアミノ）フェノールから製造した。表9参照。

【実施例10】

【0189】

実施例10：1～10：6（手順J）

【0190】

ステップ1：メチル5-（3-アミノフェノキシ）-2-ニトロベンゾエート

I I（3.14 g、15.0 mmol）、3-アミノフェノール（1.54 g、15.

50

0 mmol)、 K_2CO_3 (7.90 g、45.0 mmol)、18-クラウン-6 (0.39 g、1.47 mmol) 及び DMF (40 mL) の混合物を 55℃ で 2 時間撹拌した。濃縮し、抽出によって後処理して (EtOAc、水、ブライン)、乾燥し (Na_2SO_4)、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。収量：3.70 g (80%)。

【0191】

ステップ 2：メチル 5- [3- (アロイルアミノ) フェノキシ] -2-ニトロベンゾエート

メチル 5- (3-アミノフェノキシ) -2-ニトロベンゾエート (1.0 g、3.47 mmol)、適切な酸塩化物 (4.79 mmol) 及びトルエン (45 mL) の混合物を還流で 30 分間加熱した。MeOH (0.5 mL) を添加し、数分後に混合物を濃縮した。クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。

10

【0192】

ステップ 3：メチル 5- [3- (アロイルアミノ) フェノキシ] -2-アミノベンゾエート

副題化合物を、XIX の製造、ステップ 5 に従い、水素化によって製造した。

【0193】

ステップ 4：5- [3- (アロイルアミノ) フェノキシ] -2-アロイルアミノベンゾエート

メチル 5- [3- (アロイルアミノ) フェノキシ] -2-アミノベンゾエート (0.348 mmol)、適切な酸塩化物 (0.530 mmol) 及びトルエン (45 mL) の混合物を還流で 1 時間加熱した。MeOH (0.5 mL) を添加し、数分後に混合物を濃縮した。クロマトグラフィーによって精製して、メチル 5- [3- (アロイルアミノ) フェノキシ] -2-アロイルアミノベンゾエートを得た。手順 A に従って加水分解して、表題化合物を得た。表 10 参照。

20

【実施例 11】

【0194】

実施例 11：3~11：7、11：13~11：22 (手順 K)

【0195】

ステップ 1：メチル 5- (4- (メチルアミノ) フェノキシ) -2-ニトロベンゾエート

30

II (3.0 g、15 mmol)、4- (メチルアミノ) フェノール (3.32 g、15 mmol)、 K_2CO_3 (10.35 g、75 mmol)、18-クラウン-6 (3.96 g、15 mmol) 及び DMF (20 mL) の混合物を rt で 2 時間撹拌した。濃縮し、抽出によって後処理して (EtOAc、水、ブライン)、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、副題化合物を得た。収量：2.5 g (55%)。

【0196】

ステップ 2：メチル 5- (4- (N-メチルアリールスルホンアミド) フェノキシ) -2-ニトロベンゾエート

メチル 5- (4- (メチルアミノ) フェノキシ) -2-ニトロベンゾエート (0.35 g、1.13 mmol)、適切な塩化スルホニル (1.27 mmol)、DMAP (32 mg、0.26 mmol)、TEA (176 mL、1.27 mmol) 及び DCM (5 mL) の混合物を rt で 45 分間撹拌した。EtOH (0.5 mL) を添加し、10 分後に混合物を濃縮した。抽出によって後処理し (DCM、クエン酸 (10%)、ブライン)、乾燥して (Na_2SO_4)、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。

40

【0197】

ステップ 3：メチル 2-アミノ-5- (4- (N-メチルアリールスルホンアミド) フェノキシ) ベンゾエート

副題化合物を、XIX の製造、ステップ 5 に従い、水素化によって製造した。

【0198】

50

ステップ4：実施例11：3～11：7、11：13～11：22

表題化合物を、メチル2-アミノ-5-(4-(N-メチルアリールスルホンアミド)フェノキシ)ベンゾエート及び適切な酸塩化物から手順H、ステップ2に従って製造し、続いて手順Aに従って加水分解した。表11参照。

【0199】

実施例11：12

2-(2,3-ジクロロベンジルアミノ)-5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]}フェノキシ}安息香酸

表題化合物を、メチル2-アミノ-5-(4-(N-メチルアリールスルホンアミド)フェノキシ)ベンゾエート及び2,3-ジクロロベンズアルデヒドから、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元的アミノ化、それに続く手順AEに従った加水分解によって製造した。表11参照。

【0200】

実施例11：1～11：2、11：8（手順L）

表題化合物を、メチル5-(4-アミノフェノキシ)-2-(アリールアミド)ベンゾエート（手順G、ステップ4参照）及び適切な塩化スルホニルから手順K、ステップ2に従って製造し、続いて手順Aに従って加水分解した。表11参照。

【0201】

実施例11：9～11：11（手順M）

ステップ1：メチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシベンゾエート

メチル2-アミノ-5-ヒドロキシベンゾエート（6.0g、35.9mmol）、Boc無水物（9.4g、43mmol）及びEtOH（300mL）の混合物を35℃で3日間攪拌した。濃縮し、EtOHから再結晶化して、副題化合物を得た。収量：4.74g（49%）。

【0202】

ステップ2：メチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート

メチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシベンゾエート（4.30g、16mmol）、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（2.40g、17mmol）、K₂CO₃（11g、80mmol）、18-クラウン-6（300mg、1.13mmol）及びDMF（100mL）の混合物をrtで20時間攪拌した。抽出によって後処理し（EtOAc、水）、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、EtOAcから結晶化して、副題化合物を得た。収量：4.8g（78%）。

【0203】

ステップ3：メチル2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-5-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート

メチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート（3.6g、9.3mmol）、NaH（80%）（834mg、27.8mmol）、CH₃I（2.9mL、46.3mmol）及びDMFの混合物を、TLCによって判定される完全な変換が達成されるまでrtで攪拌した。抽出によって後処理し（EtOAc、水、NaHCO₃（飽和）、クエン酸（10%）、ブライン）、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。収量：1g（42%）。

【0204】

ステップ4：メチル5-(4-アミノフェノキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)ベンゾエート

副題化合物を、メチル2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-5-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート（660mg、1.64mmol）から、XIXの製造、ステップ5に従った水素化によって得た。収量：420mg（69%）。

10

20

30

40

50

【0205】

ステップ5：メチル2-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-5-（4-（アリアルスルホンアミド）フェノキシ）ベンゾエート

副題化合物を、手順K、ステップ2に従ってメチル5-（4-アミノフェノキシ）-2-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）ベンゾエート及び適切な塩化スルホンルから得た。

【0206】

ステップ6：メチル2-（メチルアミノ）-5-（4-（アリアルスルホンアミド）フェノキシ）ベンゾエート

メチル2-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-5-（4-（アリアルスルホンアミド）フェノキシ）ベンゾエート（250mg、0.427mmol）、TFA（2mL）及びDCM（4mL）の混合物をrtで30分間攪拌した。抽出によって後処理し（DCM、水、NaHCO₃（飽和））、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、副題化合物を得た。

10

【0207】

ステップ7：実施例11：9～11：11

表題化合物を、メチル2-（メチルアミノ）-5-（4-（フェニルスルホンアミド）フェノキシ）ベンゾエート及び適切な酸塩化物から手順H、ステップ2に従って製造し、続いて手順Aに従って加水分解した。表11参照。

【実施例12】

20

【0208】

実施例12：1（手順N）

2-（3,4-ジフルオロフェニルアミノ）-5-（4-（4-フルオロフェニルアミノ）フェノキシ）安息香酸

【0209】

ステップ1：4-（ベンジルオキシ）-N-（4-フルオロフェニル）アニリン

4-ベンジルオキシアニリン塩酸塩（400mg、1.7mmol）、4-フルオロプロモベンゼン（350mg、2.0mmol）、Pd(OAc)₂（7.06mg、0.03mmol）、BINAP（42.3mg、0.068mmol）、Cs₂CO₃（1.66g、5.10mmol）及びトルエン（10mL）の混合物を、封管中、110℃で2時間攪拌した。混合物を希釈し（EtOAc）、ろ過して、濃縮した。クロマトグラフィーによって精製し、副題化合物を得た。収量：400mg（80%）。

30

【0210】

ステップ2：4-（4-フルオロフェニルアミノ）フェノール

4-（ベンジルオキシ）-N-（4-フルオロフェニル）アニリン（400mg、1.36mmol）、Pd-C（30mg）、EtOAc（20mL）及びEtOH（20mL）の混合物を周囲温度及び周囲圧で1時間水素化した。さらなるPd-C（100mg）を添加し、水素化を2時間継続した。混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、副題化合物を得た。収量：220mg（80%）。

【0211】

40

ステップ3：メチル5-（4-（4-フルオロフェニルアミノ）フェノキシ）-2-ニトロベンゾエート

II（186mg、0.93mmol）、4-（4-フルオロフェニルアミノ）フェノール（191mg、0.93mmol）、K₂CO₃（385mg、2.8mmol）、18-クラウン-6（50mg、0.19mmol）及びDMF（10mL）の混合物をrtで4時間攪拌した。抽出によって後処理し（EtOAc、NaHCO₃（飽和）、水、HCl（0.1M）、ブライン）、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。収量：334mg（94%）。

【0212】

ステップ4：メチル2-アミノ-5-（4-（4-フルオロフェニルアミノ）フェノキシ

50

シ) ベンゾエート

副題化合物を、メチル 5-(4-(4-フルオロフェニルアミノ)フェノキシ)-2-ニトロベンゾエート (300 mg、0.90 mmol) から、XIX の製造、ステップ 5 に従った水素化によって得た。収量：260 mg (73%)。

【0213】

ステップ 5：2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-(4-(4-フルオロフェニルアミノ)フェノキシ)安息香酸

メチル 2-アミノ-5-(4-(4-フルオロフェニルアミノ)フェノキシ)ベンゾエート (110 mg、0.32 mmol)、4-ブromo-1,2-ジフルオロベンゼン (0.38 mmol)、Pd(OAc)₂ (3.6 mg、0.016 mmol)、BINAP (15 mg、0.024 mmol)、Cs₂CO₃ (145 mg、0.44 mmol) 及びトルエン (3 mL) の混合物を 100℃で 24 時間加熱した。EtOAc で希釈し、セライトでろ過して、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、メチル 2-(アリアルアミノ)-5-(4-(4-フルオロフェニルアミノ)フェノキシ)ベンゾエートを得、それを手順 A に従って加水分解した。表 12 参照。

【0214】

実施例 12：4~12：5 (手順 O)

ステップ 1：メチル 5-(4-アミノフェノキシ)-2-アミノベンゾエート

副題化合物を、メチル 5-(4-アミノフェノキシ)-2-ニトロベンゾエート (3.00 g、10.41 mmol、手順 H、ステップ 1 参照) から、XIX の製造、ステップ 5 に従った水素化によって得た。収量：2.633 g (98%)。

【0215】

ステップ 2：表題化合物を、メチル 5-(4-アミノフェノキシ)-2-アミノベンゾエート (0.20 g、0.77 mmol) 及び適切な臭化アリアル (1.85 mmol) から手順 A に従って製造し、続いて手順 A に従って加水分解した。表 12 参照。

【0216】

実施例 12：2~12：3 (手順 P)

メチル 5-(4-(4-フルオロフェニルアミノ)フェノキシ)-2-(4-ブチルベンズアミド)ベンゾエート及びメチル 5-(4-(N-4-フルオロフェニル)-4-ブチルベンズアミド)フェノキシ)-2-(4-ブチルベンズアミド)ベンゾエートの混合物を、手順 H、ステップ 2 に従ってメチル 5-(4-アミノフェノキシ)-2-(アリアルアミド)ベンゾエート (手順 G、ステップ 4 参照) 及び 4-ブチルベンゾイルクロリドの混合物として得た。クロマトグラフィーによって分離し、続いて手順 A に従って加水分解して、表題化合物を得た。表 12 参照。

【実施例 13】

【0217】

実施例 13：1~13：3 (手順 Q)

【0218】

ステップ 1：ジエチル 5,5'-チオビス (2-ニトロベンゾエート)

エチル 5-クロロ-2-ニトロベンゾエート (5.75 g、25 mmol)、エチルキサンチン酸カリウム (4.0 g、25 mmol) 及び EtOH の混合物を rx で 40 時間加熱した。濃縮し、EtOAc を添加して、ろ過し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。収量：2.80 g。

【0219】

ステップ 2：ジエチル 5,5'-チオビス (2-アミノベンゾエート)

ジエチル 5,5'-チオビス (2-ニトロベンゾエート) (1.39 g、3.30 mmol)、EtOH (40 mL)、鉄粉 (1.84 g、33 mmol)、FeCl₃ (0.535 g、3.3 mmol) 及び水 (20 mL) の混合物を 105℃で 4 時間攪拌した。セライトでろ過し、濃縮して、抽出によって後処理し (EtOAc、ブライン)、乾燥して (Na₂SO₄)、濃縮し、結晶化して、副題化合物を得た。収量：780 mg (66

10

20

30

40

50

%)。

【0220】

ステップ3：5, 5'-チオビス(2-アリールアミド)安息香酸

適切な酸塩化物を、シリンジを介してトルエン(10mL)中のジエチル5, 5'-チオビス(2-アミノベンゾエート)(780mg、2.16mmol)に添加した。混合物を室温で24時間攪拌し、NaHCO₃(10%)でクエンチングした。濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、ジエチル5, 5'-チオビス(2-アリールアミド)ベンゾエートを得た。手順Aに従って加水分解して、表題化合物を得た。表13参照。

【実施例14】

【0221】

10

実施例14：1(手順R)

2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-クロロフェニルアミノ)フェニルスルファニル]安息香酸

【0222】

ステップ1：メチル5-クロロ-2-ニトロベンゾエート

硫酸ジメチル(15mL、150mmol)を、アセトン中の5-クロロ-2-ニトロ安息香酸(20g、100mmol)、Na₂CO₃(15.9g、150mmol)の混合物に滴下した。混合物をrxで3時間加熱し、冷却して、ろ過し、濃縮した。抽出によって後処理し(EtOAc、水、ブライン)、乾燥して(Na₂SO₄)、溶液を得、少量の石油エーテルを添加して、冷所で放置した後、前記溶液から副題化合物を固形物として得た。収量：16.9g(78%)。

20

【0223】

ステップ2：メチル2-ニトロ-5-(4-ニトロフェニルチオ)ベンゾエート

メチル5-クロロ-2-ニトロベンゾエート(5.0g、23.2mmol)、4-ニトロチオフェノール(3.96g、25.5mmol)、K₂CO₃(9.60g、69.6mmol)、18-クラウン-6(55mg、0.21mmol)及びDMF(40mL)の混合物をrtで24時間攪拌した。水(400mL)で希釈し、抽出によって後処理して(EtOAc、水、ブライン)、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、副題化合物を得た。収量：5.17g(67%)。

【0224】

30

ステップ3：メチル2-アミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)ベンゾエート

副題化合物を、手順Q、ステップ2に従ってメチル2-ニトロ-5-(4-ニトロフェニルチオ)ベンゾエートから製造した。収率：(98%)。

【0225】

ステップ4：2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-クロロフェニルアミノ)フェニルスルファニル]安息香酸

メチル2-アミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)ベンゾエート(500mg、1.82mmol)、1-プロモ-4-クロロベンゼン(4.37mmol)、Pd₂dba₃(60mg、0.065mmol)、BINAP(61mg、0.098mmol)、Cs₂CO₃(1.7g、5.2mmol)及びトルエンの混合物を110℃で24時間攪拌した。混合物を冷却し、DCMで希釈して、セライトでろ過した。ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、メチル2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-クロロフェニルアミノ)フェニルスルファニル]ベンゾエートを得た(表14参照)。手順Aに従って加水分解して、表題化合物を得た。表14参照。

40

【0226】

実施例14：2(手順S)

2-(3, 4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(3, 4-ジフルオロフェニルアミノ)フェニルスルファニル]安息香酸

メチル2-アミノ-5-(4-アミノフェニルチオ)ベンゾエート(500mg、1.82mmol、手順R、ステップ3参照)、3, 4-ジフルオロフェニルボロン酸(5.

50

46 mmol)、Cu(OAc)₂ (670 mg、3.64 mmol)、ピリジン (297 μL、3.64 mmol)、TEA (507 μL、3.64 mmol) 及び DCM (25 mL) の混合物を rt で 5 日間撹拌した。混合物をろ過し、濃縮して、クロマトグラフィーによって精製し、メチル 2- (3, 4-ジフルオロフェニルアミノ) -5- [4- (3, 4-ジフルオロフェニルアミノ) フェニルスルファニル] ベンゾエートを得た。手順 A に従って加水分解して、表題化合物を得た。表 14 参照。

【0227】

実施例 14 : 3 ~ 14 : 4 (手順 T)

メチル 2-アミノ-5- (4-アミノフェニルチオ) ベンゾエート (700 mg、2.55 mmol、手順 R、ステップ 3 参照)、適切な塩化スルホニル (7.65 mmol) 及びトルエン (15 mL) の混合物を 90 °C で 5 時間加熱した。混合物を MeOH で希釈し、濃縮して、クロマトグラフィーによって精製し、メチル 2- (アリールスルホンアミド) -5- (4- (4-アリールスルホンアミド) フェニルチオ) ベンゾエートを得た。手順 A に従って加水分解して、表題化合物を得た。表 14 参照。

【0228】

実施例 14 : 5 ~ 14 : 6 (手順 U)

メチル 2-アミノ-5- (4-アミノフェニルチオ) ベンゾエート (手順 R、ステップ 3 参照) から製造した 2-アミノ-5- (4-アミノフェニルチオ) 安息香酸 (150 mg、0.57 mmol)、適切なアリールイソシアネート (1.27 mmol) 及びジオキサン (10 mL) の混合物を rt で 3 時間撹拌した。水を添加し、固形物を収集して、クロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た。表 14 参照。

【実施例 15】

【0229】

実施例 15 : 1 ~ 15 : 3 (手順 V)

【0230】

ジエチル 5, 5'-チオビス (2- (アリールアミド) ベンゾエート) (0.4 mmol、手順 Q 参照)、tert-ブチルアンモニウム過ヨウ素酸塩 (192 mg、0.44 mmol、5, 10, 15, 20-テトラフェニル-21H, 23H-ポルフィン塩化鉄 (III) (5.6 mg、8 μmol) 及び DCM (8 mL) の混合物を 0 °C で 30 分間及び rt で 6 日間撹拌した。混合物を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、ジエチル 5, 5'-スルフィニルビス (2- (アリールアミド) ベンゾエート) を得た。手順 A に従って加水分解して、表題化合物を得た。表 15 参照。

【実施例 16】

【0231】

実施例 16 : 1 ~ 16 : 2 (手順 W)

【0232】

水 (10 mL) 中のオキソン (820 mg、1.34 mmol) を、0 °C で THF (20 mL) 中のジエチル 5, 5'-チオビス (2- (アリールアミド) ベンゾエート) (0.267 mmol、手順 Q 参照) に添加した。混合物を 0 °C で 30 分間及び rt で 5 日間撹拌した。抽出によって後処理し (水、DCM、ブライン)、乾燥して (Na₂SO₄)、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、ジエチル 5, 5'-スルホニルビス (2- (アリールアミド) ベンゾエート) を得た。手順 A に従って加水分解して、表題化合物を得た。表 16 参照。

【実施例 17】

【0233】

実施例 17 : 1 ~ 17 : 5 (手順 X)

【0234】

ステップ 1 : メチル 2- (5- (4-アミノフェノキシ) -2-ニトロフェニル) アセテート

メチル 2- (5-フルオロ-2-ニトロフェニル) アセテート (0.5 g、2.35 mmol)

mol、X I Xの合成、ステップ1参照)、p-アミノフェノール・H₂SO₄ (0.4 g、2.5 mmol)、K₂CO₃ (1.0 g、7.2 mmol)、18-クラウン-6 (1 mg、4 μmol) 及びDMF (15 mL) をrtで4時間及び45℃で24時間攪拌した。抽出によって後処理し(CH₂Cl₂、水、ブライン)、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。収量：50 mg (22%)。

【0235】

ステップ2：メチル2-(5-(4-アリールアミドフェノキシ)-2-ニトロフェニル)アセテート

副題化合物を、メチル2-(5-(4-アミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル)アセテート及び適切な酸塩化物から手順E、ステップ4に従って製造した。

10

【0236】

ステップ3：メチル2-(2-アミノ-5-(4-アリールアミドフェノキシ)フェニル)アセテート

副題化合物を、メチル2-(5-(4-アリールアミドフェノキシ)-2-ニトロフェニル)アセテートから手順Q、ステップ2に従って製造した。

【0237】

ステップ4：

表題化合物を、メチル2-(2-アミノ-5-(4-アリールアミドフェノキシ)フェニル)アセテート及び適切な酸塩化物から手順E、ステップ4に従って製造し、続いて手順Aに従って加水分解した。表17参照。

20

【0238】

実施例17：6~17：7 (手順Y)

メチル2-(2-アミノ-5-(4-アリールアミドフェノキシ)フェニル)アセテート (0.36 mmol、手順X、ステップ3参照)、適切な塩化スルホニル (0.40 mmol)、DMAP (82 mg、0.67 mmol) 及びピリジン (2.5 mL) の混合物をrtで数日間攪拌した。濃縮し、抽出によって後処理して(EtOAc、水、ブライン)、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、続いて手順Aに従って加水分解して、表題化合物を得た。表17参照。

【実施例18】

30

【0239】

実施例18：1~18：6 (手順Z)

【0240】

ステップ1：メチル3-ヒドロキシ-5-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート

メチル3,5-ジヒドロキシベンゾエート (3.0 g、17.84 mmol)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (2.517 g、17.84 mmol)、K₂CO₃ (2.171 g、19.62 mmol)、18-クラウン-6 (94 mg、0.357 mmol) 及びDMF (10 mL) の混合物をrtで一晩攪拌した。濃縮し、抽出によって後処理して(EtOAc、NaHCO₃ (飽和)、HCl (0.1 M)、ブライン)、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、副題化合物を得た。収量：1.34 g (26%)。

40

【0241】

ステップ2：3-(4-ニトロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)安息香酸

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (916 μL、5.52 mmol) を、メチル3-ヒドロキシ-5-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾエート (1.33 g、4.60 mmol)、ピリジン (749 μL、9.2 mmol)、DCM (50 mL) 及びジオキサン (12 mL) の混合物に0℃で滴下し、混合物をrtで45分間攪拌した。HCl (0.1 M、150 mL) を添加した。抽出によって後処理し(NaHCO₃、ブライン)、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。

50

収量：1.51 g (78%)。

【0242】

ステップ3：メチル3-（アリアルアミノ）-5-（4-ニトロフェノキシ）ベンゾエート及びメチル3-（（アリアル）（メチル）アミノ）-5-（4-ニトロフェノキシ）ベンゾエート

副題化合物を、それぞれ、3-（4-ニトロフェノキシ）-5-（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）安息香酸及び3,4-ジフルオロアニリン又は3,4-ジフルオロ-N-メチルアニリンから、中間体VIの合成に従って製造した。

【0243】

ステップ4：メチル3-（4-アミノフェノキシ）-5-（アリアルアミノ）ベンゾエート及びメチル3-（4-アミノフェノキシ）-5-（（アリアル）（メチル）アミノ）ベンゾエート

副題化合物を、それぞれ、メチル3-（アリアルアミノ）-5-（4-ニトロフェノキシ）ベンゾエート及びメチル3-（（アリアル）（メチル）アミノ）-5-（4-ニトロフェノキシ）ベンゾエートから、XIXの合成、ステップ5に従って製造した。

【0244】

ステップ5：実施例18：1～18：6

表題化合物を、メチル3-（4-アミノフェノキシ）-5-（アリアルアミノ）ベンゾエート又はメチル3-（4-アミノフェノキシ）-5-（（アリアル）（メチル）アミノ）ベンゾエート及びi)手順Yに従って適切な塩化スルホニルから（実施例18：1及び18：4）；ii)手順Aに従って適切な臭化アリアルから（実施例18：2及び18：3）；又はiii)手順Bに従って適切な酸塩化物から（実施例18：5及び18：6）製造し、続いて手順Aに従って加水分解した。表18参照。

【実施例19】

【0245】

実施例19：1～19：3（手順AA）

【0246】

ステップ1：N-（アリアル）-3-メトキシベンゼンスルホンアミド

3-メトキシベンゼンスルホニルクロリド（2.06 g、10 mmol）、適切なアニリン（10 mmol）及びピリジン（20 mL）の混合物をrtで18時間攪拌した。水（200 mL）を添加した。抽出によって後処理し（EtOAc、HCl（0.1 M）、水、ブライン）、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。

【0247】

ステップ2：N-（アリアル）-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

BBr₃（DCM中1.0 M、12.7 mL）を、0℃でDCM中のN-（アリアル）-3-メトキシベンゼンスルホンアミド（6.33 mmol）に滴下した。混合物をrtで6時間攪拌した。抽出によって後処理し（DCM、水、ブライン）、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、副題化合物を得た。

【0248】

ステップ3：メチル5-（3-（N-（アリアル）スルファモイル）フェノキシ）-2-ニトロベンゾエート

II（891 mg、4.47 mmol）、N-（アリアル）-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド（4.54 mmol）、K₂CO₃（1.85 g、13.41 mmol）、18-クラウン-6（35 mg、0.132 mmol）及びDMF（20 mL）の混合物をrtで4時間攪拌し、水に注ぎ入れた。抽出によって後処理し（EtOAc、ブライン）、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。

【0249】

ステップ4：メチル2-アミノ-5-（3-（N-（アリアル）スルファモイル）フェ

10

20

30

40

50

ノキシ) ベンゾエート

副題化合物を、Xの合成、ステップ4に従い、メチル5-(3-(N-(アリール)スルファモイル)フェノキシ)-2-ニトロベンゾエートの水素化によって得た。

【0250】

ステップ5：メチル2-(アリールスルホンアミド)-5-(3-(N-(アリール)スルファモイル)フェノキシ)ベンゾエート及びメチル2-(アリールアミド)-5-(3-(N-(アリール)スルファモイル)フェノキシ)ベンゾエート

(i) メチル2-(アリールスルホンアミド)-5-(3-(N-(アリール)スルファモイル)フェノキシ)ベンゾエートを、エチル2-アミノ-5-(3-(N-(アリール)スルファモイル)フェノキシ)ベンゾエート及び適切な塩化スルホニルから手順Yに従って製造した。

10

(ii) メチル2-アミノ-5-(3-(N-(アリール)スルファモイル)フェノキシ)ベンゾエート(1当量)、適切な酸塩化物(1.8当量)、DMAP(0.2当量)及びピリジン(10mL)の混合物を室温で24時間攪拌した。抽出によって後処理し(EtOAc、HCl(0.1M、150mL)、水、ブライン)、乾燥して(Na_2SO_4)、濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、メチル2-(アリールアミド)-5-(3-(N-(アリール)スルファモイル)フェノキシ)ベンゾエートを得た。

【0251】

ステップ6：表題化合物を、手順Aに従った加水分解により、ステップ5のエステルから製造した。表19参照。

20

【実施例20】

【0252】

実施例20：1~20：9(手順AB)

【0253】

ステップ1：tert-ブチル5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート

5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸(10g、54mmol)、Boc無水物(17.6g、82mmol)、DMAP(2g、16mmol)及びtert-ブタノールの混合物を50℃で2日間攪拌し、EtOAcで希釈した。抽出によって後処理し(クエン酸(10%)、 NaHCO_3 (2M))、乾燥して(Na_2SO_4)、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。収量：6.5g(50%)。

30

【0254】

ステップ2：tert-ブチル5-(3-(メトキシカルボニル)フェノキシ)-2-ニトロベンゾエート

tert-ブチル5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート(5.5g、22.8mmol)、メチル3-ヒドロキシベンゾエート(3.65g、24mmol)、 K_2CO_3 (15.7g、114mmol)、18-クラウン-6(300mg、1.14mmol)及びDMF(100mL)の混合物をrtで20時間攪拌し、EtOAcで希釈した。抽出によって後処理し(水、 NaHCO_3 (飽和)、ブライン)、乾燥して(Na_2SO_4)、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。収量：8.5g(98%)。

40

【0255】

ステップ3：tert-ブチル2-アミノ-5-(3-(メトキシカルボニル)フェノキシ)ベンゾエート

副題化合物を、VIIの製造に従い、tert-ブチル5-(3-(メトキシカルボニル)フェノキシ)-2-ニトロベンゾエートの水素化によって得た。収率：58%。

【0256】

ステップ4：

(i) tert-ブチル2-(アリールスルホニルアミノ)-5-(3-メトキシカルボニル-フェノキシ)ベンゾエートを、tert-ブチル2-アミノ-5-(3-(メトキシカルボニル)フェノキシ)ベンゾエート及び適切な塩化スルホニルから手順Yに従っ

50

て製造した。

(i i) *tert*-ブチル 2-アミノ-5-(3-(メトキシカルボニル)フェノキシ)ベンゾエート (1 g、2.9 mmol)、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (630 mg、3.3 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.32 g、4.1 mmol)、 Pd_2dba_3 (53 mg、0.06 mmol)、キサントホス (50 mg、0.087 mmol) 及びトルエンの混合物を 110℃で 2 日間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、濃縮した。クロマトグラフィーによって精製し、*tert*-ブチル 2-(アリアルアミノ)-5-(3-メトキシカルボニル)フェノキシ)ベンゾエートを得た。

【0257】

ステップ 5：3-(3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-(アリアルスルホンアミド)フェノキシ)安息香酸及び 3-(3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-(アリアルアミノ)フェノキシ)安息香酸

副題化合物を、手順 A に従ってステップ 4 からのエステルの加水分解によって製造した。

【0258】

ステップ 6：*tert*-ブチル 2-(アリアルスルホンアミド)-5-(3-(アリアルスルホニルカルバモイル)フェノキシ)ベンゾエート及び *tert*-ブチル 2-(アリアルアミノ)-5-(3-(アリアルスルホニルカルバモイル)フェノキシ)ベンゾエート

3-(3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-(アリアルスルホンアミド)フェノキシ)安息香酸又は 3-(3-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-(アリアルアミノ)フェノキシ)安息香酸 (1 当量)、アリアルスルホンアミド (1.1 当量)、EDC1 (1.5 当量)、DMAP (1.5 当量) 及び DCM (10 mL) の混合物を rt で 20 時間攪拌した。抽出によって後処理し (クエン酸 (10%)、 NaHCO_3 (飽和))、乾燥して (Na_2SO_4)、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。

【0259】

ステップ 7：2-(アリアルスルホンアミド)-5-(3-(アリアルスルホニルカルバモイル)フェノキシ)安息香酸及び 2-(アリアルアミノ)-5-(3-(アリアルスルホニルカルバモイル)フェノキシ)安息香酸

tert-ブチル 2-(アリアルスルホンアミド)-5-(3-(アリアルスルホニルカルバモイル)フェノキシ)ベンゾエート又は *tert*-ブチル 2-(アリアルアミノ)-5-(3-(アリアルスルホニルカルバモイル)フェノキシ)ベンゾエート (1 当量)、 Et_3SiH (2.5 当量)、TFA (2 mL) 及び DCM (4 mL) の混合物を rt で 20 時間攪拌した。混合物を濃縮し、DCM で処理した。固形物を収集して、表題化合物を得た。表 20 参照。

【実施例 21】

【0260】

実施例 21：1～21：4 (手順 AC)

【0261】

ステップ 1：メチル 2-(アリアルスルホニルアミノ)-5-{4-アリアルアミドフェノキシ}ベンゾエート

適切な塩化スルホニル (68.7 mg、0.30 mmol) を、メチル 2-アミノ-5-(4-アリアルアミドフェノキシ)ベンゾエート (0.247 mmol、手順 H、ステップ 3 参照)、DMAP (10 mg、0.08 mmol) 及びピリジン (3 mL) の混合物に 0℃で添加し、混合物を rt で 2 時間攪拌した。抽出によって後処理し (EtOAc 、 NaHCO_3 (飽和)、水、ブライン)、乾燥して (Na_2SO_4)、濃縮し、副題化合物を得た。

【0262】

ステップ 2：2-(アリアルスルホニルアミノ)-5-{4-アリアルアミドフェノキ

10

20

30

40

50

シ} 安息香酸

2-(アリールスルホニルアミノ)-5-{4-アリールアミドフェノキシ}安息香酸メチルエステル(0.157 mmol)、NaOH(44 mg、1.1 mmol)、EtOH(5 mL)及び水(2 mL)の混合物をrxで1時間加熱した。冷却して濃縮した後、ブラインを添加した。HCl(1 M)でpH~2~5に酸性化し、EtOAcで抽出して、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、EtOH/水から再結晶化し、表題化合物を得た。表21参照。

【実施例22】

【0263】

実施例22: 1~22: 4 (手順AD)

10

【0264】

ステップ1: (E)-3-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アクリル酸エチルエステル

5-フルオロ-2-ニトロベンズアルデヒド(5.00 g、29.6 mmol)、(トリフェニル-λ-5-ホスファニリデン)酢酸エチルエステル(22.3 g、64.9 mmol)及びベンゼン(150 mL)の混合物をrxで6時間撹拌した。濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。収量: 4.0 g(55%)。

【0265】

ステップ2: (E)-3-[5-(4-アセチルアミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル]アクリル酸エチルエステル

20

(E)-3-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アクリル酸エチルエステル(2.40 g、10.0 mmol)、N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド(1.60 g、11.0 mmol)、K₂CO₃(1.65 g、12.0 mmol)、18-クラウン-6(78.9 mg、0.3 mmol)及びDMF(60 mL)の混合物を50℃で6時間撹拌した。濃縮し、抽出によって後処理して(EtOAc、水、ブライン)、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、副題化合物を得た。収量: 2.5 g(66%)。

【0266】

ステップ3: (E)-3-[5-(4-アミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル]アクリル酸メチルエステル塩酸塩

30

(E)-3-[5-(4-アセチルアミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル]アクリル酸エチルエステル(2.22 g、6.0 mmol)、MeOH(70 mL)、HCl(3 mL、濃縮)及び水(9 mL)をrxで4時間加熱した。rtに冷却した後、EtOAcを添加した。固形物を収集して、副題化合物を得た。収量: 1.5 g(71%)。

【0267】

ステップ4: (E)-3-[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル]アクリル酸メチルエステル

(E)-3-[5-(4-アミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル]アクリル酸メチルエステル塩酸塩(0.70 g、2.0 mmol)、塩化ベンゾイル(0.28 g、2.0 mmol)、TEA(0.59 mL、4.2 mmol)及びCH₂Cl₂の混合物をrtで24時間撹拌した。濃縮し、抽出によって後処理して(EtOAc、水、ブライン)、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、副題化合物を得た。収量: 0.60 g(72%)。

40

【0268】

ステップ5: (E)-3-[2-アミノ-5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)フェニル]アクリル酸メチルエステル

NH₄Cl(1 mL、飽和)及び鉄粉(280 mg、5.0 mmol)を、イソプロパノール(20 mL)中の(E)-3-[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル]アクリル酸メチルエステル(0.42 g、1.0 mmol)に添加し、rxで6時間加熱した。ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、副題化合物を得

50

た。収量：0.26 g (66%)。

【0269】

ステップ6：実施例22：1

(E)-3-[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アクリル酸

表題化合物を、手順ACに従って(E)-3-[2-アミノ-5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)フェニル]アクリル酸メチルエステル及び4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリドから製造した。表22参照。

【0270】

実施例22：3

(E)-3-[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ)フェニル]アクリル酸

表題化合物を、XXIの合成に従って(E)-3-[2-アミノ-5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)フェニル]アクリル酸メチルエステル及び4-イソプロポキシベンゾイルクロリドから製造した。表22参照。

【0271】

実施例22：2

3-[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]プロピオン酸

(E)-3-[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アクリル酸メチルエステル(120 mg、0.2 mmol)、Pd-C(50 mg)及びEtOAc(20 mL)の混合物を周囲温度及び周囲圧で6時間水素化した。混合物をセライトでろ過し、濃縮して、クロマトグラフィーによって精製し、3-[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]プロピオン酸メチルエステルを得た。収量：100 mg (83%)。手順AC、ステップ2に従って加水分解して、表題化合物を得た。表22参照。

【0272】

実施例22：4

5-[4-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-3-((E)-2-カルボキシビニル)フェノキシ]-2-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ)安息香酸

表題化合物を、ステップ2のN-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドの代わりにメチル2-アセトアミド-5-ヒドロキシベンゾエートを使用し、ステップ4の塩化ベンゼンスルホニルの代わりに4-イソプロポキシベンゼンスルホニルクロリドを使用して、実施例22：1に従って製造した。表22参照。

【実施例23】

【0273】

実施例23：1~23：5(手順AE)

【0274】

ステップ1：(3-ヒドロキシフェニル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

3-アミノフェノール(5.02 g、56 mmol)、Boc無水物(12.0 g、55 mmol)及びEtOH(100 mL)の混合物をrtで3日間撹拌した。濃縮し、抽出によって後処理して(EtOAc、水、ブライン)、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、結晶化し、副題化合物を得た。収量：7.9 g (82%)。

【0275】

ステップ2：5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルエステル

II(1.99 g、10.0 mmol)、(3-ヒドロキシフェニル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.09 g、10.0 mmol)、 K_2CO_3 (1.70 g、1.2 mmol)、18-クラウン-6(0.53 g、0.02 mmol)及びDMF(7

10

20

30

40

50

0 mL) の混合物を r t で 3 日間攪拌した。濃縮し、抽出によって後処理して (E t O A c、水、ブライン)、乾燥し (N a₂ S O₄)、濃縮して、結晶化し、副題化合物を得た。収量：3. 0 0 g (77%)。

【0276】

ステップ3：2-アミノ-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)安息香酸メチルエステル

5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)-2-ニトロ安息香酸メチルエステルを手順AD、ステップ5に従って還元して、副題化合物を得た。収率：93%。

【0277】

ステップ4：2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)安息香酸メチルエステル

副題化合物を、2-アミノ-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)安息香酸メチルエステル及び4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリドから手順AC、ステップ1に従って製造した。収率：96%。

【0278】

ステップ5：5-(3-アミノフェノキシ)-2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)安息香酸メチルエステル

2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)安息香酸メチルエステル(0.80g、1.7mmol)、TFA(1.5mL)及びDCMの混合物を r t で2時間攪拌した。抽出によって後処理し(DCM、NaHCO₃(飽和)、H₂O、ブライン)、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮し、副題化合物を得た。収量：0.65g(98%)。

【0279】

ステップ6：2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(アリールメチルアミノ)フェノキシ]安息香酸メチル(実施例23：1~23：5)

5-(3-アミノフェノキシ)-2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)安息香酸メチルエステル(150mg、0.32mmol)、適切なアルデヒド(0.62mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(271mg、1.28mol)及びDCM(10mL)の混合物を r t で3日間攪拌した。抽出によって後処理し(DCM、H₂O、ブライン)、乾燥して(Na₂SO₄)、クロマトグラフィーにかけ、2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(アリールメチルアミノ)フェノキシ]安息香酸メチルエステルを得た。手順AC、ステップ2に従って加水分解して、表題化合物を得た。表23参照。

【実施例24】

【0280】

実施例24：1~24：3(手順AF)

【0281】

ステップ1：4-ベンジルオキシ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)アニリン

4-ベンジルオキシアニリン塩酸塩(3.40g、14.4mmol)、3,4-ジフルオロプロモベンゼン(1.35mL、12.0mmol)、Pd(OAc)₂(54mg、0.24mmol)、BINAP(299mg、0.48mmol)、Cs₂CO₃(11.7g、3.60mmol)及びトルエン(50mL)の混合物を、封管中、110℃で12時間攪拌した。混合物を希釈し(EtOAc)、ろ過して、濃縮した。クロマトグラフィーによって精製し、副題化合物を得た。収量：2.73g(73%)。

【0282】

ステップ2：(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル-(3,4-ジフルオロフェニル)アミン

DMF(50mL)中の4-ベンジルオキシ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)アニリン(1.24g、3.97mmol)を、DMF(50mL)中のNaH(166m

10

20

30

40

50

g、4.16 mmol、鉱油中60%)の懸濁液に添加した。ヨウ化ブチル(4.76 mL、4.16 mmol)を添加し、混合物をrtで20分間攪拌した。抽出によって後処理(EtOAc、H₂O、ブライン)、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮し、副題化合物を得た。収量:1.45 g (99%)。

【0283】

ステップ3: 4-[ブチル(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノール

(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル-(3, 4-ジフルオロフェニル)アミン(1.45 g、3.95 mmol)、Pd-C(600 mg)、EtOAc(50 mL)及びEtOH(50 mL)の混合物を周囲温度及び周囲圧で30分間水素化した。ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、副題化合物を得た。収量:1.03 g (94%)。

10

【0284】

ステップ4: 5-{4-[ブチル(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノキシ}-2-ニトロ安息香酸メチルエステル

副題化合物を、手順N、ステップ3に従って4-[ブチル(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノール及びメチル5-フルオロ-2-ニトロベンゾエートから定量的収率で製造した。

【0285】

ステップ5: 2-アミノ-5-{4-[ブチル(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノキシ}安息香酸メチルエステル

副題化合物を、5-{4-[ブチル(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノキシ}-2-ニトロ安息香酸メチルエステルから、Xの合成、ステップ4に従って製造した。

20

【0286】

ステップ6: 5-{4-[ブチル-(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノキシ}-2-(アリールアミノ)安息香酸(実施例24:1~24:2)

表題化合物を、2-アミノ-5-{4-[ブチル(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノキシ}安息香酸メチルエステル及び適切な臭化アリールから手順AF、ステップ1に従って製造し、続いて手順Aに従って加水分解した。

【0287】

実施例24:3

30

2-[ブチル(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]-5-[3-カルボキシ-4-(3, 4-ジフルオロフェニルアミノ)フェノキシ]安息香酸

化合物VIを手順AF、ステップ2に従ってN-ブチル化して、メチル5-(4-ニトロ-3-(メトキシカルボニル)フェノキシ)-2-(N-ブチル-N-(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ)ベンゾエートを得た。前記ステップ5に従って水素化し、続いて、4-ブロモ-1, 2-ジフルオロベンゼンを使用して手順AG(実施例25:7)に従ってアリール化し、続いて手順Aに従って加水分解して、表題化合物を得た。表24参照。

【実施例25】

【0288】

40

実施例25:1~25:7(手順AG)

【0289】

ステップ1: N-(アリール)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

適切なアニリン(10.0 mmol)、4-メトキシベンゼンスルホンクロリド(2.06 g、10.0 mmol)及びピリジン(10 mL)の混合物をrtで12時間攪拌した。抽出によって後処理(EtOAc、0.5M HCl(aq))、水、ブライン)、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮し、副題化合物を得た。

【0290】

ステップ2: N-(アリール)-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

DCM(18.8 mL、1M)中のBBr₃を、-10°CでDCM(20 mL)中のN

50

ー（アリール）ー４ーメトキシベンゼンスルホンアミド（ 9.37 mmol ）に緩やかに添加した。混合物を rt で 24 時間攪拌し、DCM で希釈した。抽出によって後処理し（DCM、 NaHCO_3 （10%）、水、ブライン）、乾燥して（ Na_2SO_4 ）、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。

【0291】

ステップ 3：5－〔４－（アリールスルファモイル）フェノキシ〕ー２ーニトロ安息香酸メチルエステル

副題化合物を、N－（アリール）ー４ーヒドロキシベンゼンスルホンアミド及び I I から、手順 G、ステップ 1 に従って製造した。

【0292】

ステップ 4：２ーアミノー５－〔４－（アリールスルファモイル）フェノキシ〕安息香酸メチルエステル

H_2O （ 5 mL ）中の $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ （ 0.82 g 、 3.0 mmol ）、続いて鉄粉（ 1.7 g 、 30 mmol ）を、 EtOH （ 50 mL ）中の 5－〔４－（アリールスルファモイル）フェノキシ〕ー２ーニトロ安息香酸メチルエステル（ 3.0 mmol ）に添加した。混合物を rx で 1 時間半加熱した。ろ過し、濃縮して、抽出によって後処理し（ EtOAc 、水、ブライン）、乾燥して（ Na_2SO_4 ）、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。

【0293】

ステップ 5：２ーアミノー５－〔４－（アリールスルファモイル）フェノキシ〕安息香酸

副題化合物を、手順 AC、ステップ 2 に従って ２ーアミノー５－〔４－（アリールスルファモイル）フェノキシ〕安息香酸メチルエステルの加水分解によって製造した。

【0294】

ステップ 6：5－〔４－（４ークロロフェニルスルファモイル）フェノキシ〕ー２－〔３－（４ートリフルオロメチルフェニルウレイド〕安息香酸（実施例 25：1）

２ーアミノー５－（４－（N－（４ークロロフェニル）スルファモイル）フェノキシ）安息香酸（ 1.0 mmol ）、１ーイソシアナトー４ートリフルオロメチルベンゼン（ 0.17 mL 、 1.2 mmol ）及びジオキサン（ 10 mL ）の混合物を rt で 18 時間攪拌した。濃縮し、アセトニトリルから再結晶化して、表題化合物を得た。表 25 参照。

【0295】

実施例 25：2～25：3

表題化合物を、２ーアミノー５－〔４－（アリールスルファモイル）フェノキシ〕安息香酸メチルエステルから製造した ２－（アリールスルホンイルアミノ）ー５－〔４－（アリールスルファモイル）フェノキシ〕安息香酸及び ４ーブトキシベンゼンスルホンイルクロリドから手順 AC、ステップ 1 に従って製造し、続いて手順 AC、ステップ 2 に従って加水分解した。表 25 参照。

【0296】

実施例 25：4～25：6

２ーアミノー５－〔４－（アリールスルファモイル）フェノキシ〕安息香酸メチルエステル（ 1.0 mmol ）、適切な酸塩化物（ 1.2 mmol ）、DMA P（ 24 mg 、 0.2 mmol ）及びピリジン（ 5 mL ）の混合物を rt で 3 日間攪拌した。濃縮し、抽出によって後処理して（ EtOAc 、 HCl （ 0.5 M ）、水、ブライン）、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、２－（アロイルアミノ）ー５－〔４－（アリールスルファモイル）フェノキシ〕安息香酸メチルエステルを得て、それを手順 AC、ステップ 2 に従って加水分解して、表題化合物を得た。表 25 参照。

【0297】

５－〔４－（４ークロロフェニルスルファモイル）フェノキシ〕ー２－（３，４ージフルオロフェニルアミノ）安息香酸（実施例 25：7）

２ーアミノー５－〔（４ークロロフェニルスルファモイル）フェノキシ〕安息香酸メチ

10

20

30

40

50

ルエステル (0.56 mmol)、4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン (1.1 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg、0.011 mmol)、キサントホス (10 mg、0.017 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.365 g、1.12 mmol) 及びトルエン (5 mL) を、封管中、110℃で26時間撹拌した。混合物を希釈し (CH_2Cl_2)、ろ過して、濃縮した。クロマトグラフィーによって精製し、5-[4-(4-クロロフェニルスルファモイル)フェノキシ]-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸メチルエステルを得た。収量：0.23 g (76%)。手順AC、ステップ2に従って加水分解して、表題化合物を得た。表25参照。

【実施例26】

【0298】

10

実施例26：1～26：5 (手順AH)

【0299】

表題化合物を、ステップ2のメチル3-ヒドロキシベンゾエートの代わりに (3-ヒドロキシフェニル) 酢酸メチルエステルを使用して、手順ABに従って製造した。(実施例27：3は実施例27：4のtert-ブチルエステルである。) 表26参照。

【実施例27】

【0300】

実施例27：1～27：5 (手順AI)

【0301】

20

実施例27：1～27：2、27：5

表題化合物を、2-アミノ-5-{4-[ブチル(アリール)アミノ]フェノキシ}安息香酸(手順A、ステップ1～5参照)及び適切な塩化スルホンルから手順ACに従って製造した。表27参照。

【0302】

実施例27：3～27：4

表題化合物を、2-アミノ-5-[4-(アリールアミノ)フェノキシ]安息香酸メチルエステル(手順M、ステップ1～4に従い、ステップ1において適切な臭化アリールを使用して製造した)及び適切な塩化スルホンルから製造し、続いて手順ACに従って加水分解した。表27参照。

【実施例28】

30

【0303】

実施例28：1～28：5 (手順AJ)

【0304】

実施例28：1、28：4～28：5

ステップ1：5-(3-ヒドロキシフェノキシ)-2-ニトロ安息香酸tert-ブチルエステル

5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸tert-ブチルエステル (3.95 g、16.1 mmol)、レゾルシノール (8.87 g、80.5 mmol)、 K_2CO_3 (11.1 g、80.5 mmol) 及びDMF (200 mL) の混合物をrtで24時間撹拌した。濃縮し、抽出によって後処理して (EtOAc、水、ブライン)、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、クロマトグラフィーにかけ、副題化合物を得た。収量：4.40 g (82%)。

40

【0305】

ステップ2：5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]-2-ニトロ安息香酸tert-ブチルエステル

DCM中の5-(3-ヒドロキシフェノキシ)-2-ニトロ安息香酸tert-ブチルエステル (1.38 g、4.17 mmol)、3,4-ジフルオロフェニル硼酸 (1.64 g、10.4 mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.84 g、4.60 mmol)、TEA (2.9 mL、20.8 mmol)、ピリジン (1.7 mL、20.8 mmol)、分子ふるい (3 Å、2 g) の混合物をrtで24時間撹拌した。ろ過し、濃縮して、ク

50

ロマトグラフィーにかけ、副題化合物を得た。収量：1.12 g (61%)。

【0306】

ステップ3：2-アミノ-5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]安息香酸tert-ブチルエステル

5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]-2-ニトロ安息香酸tert-ブチルエステルを手順E、ステップ5に従って水素化して、副題化合物を得た。収率：92%。

【0307】

ステップ4：表題化合物を、2-アミノ-5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]安息香酸tert-ブチルエステル及び適切な塩化スルホニルから製造し、続いて手順ACに従って加水分解した。表28参照。

10

【0308】

実施例28：2

2-(4-シクロペンチルオキシベンゾイルアミノ)-5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]安息香酸

塩化オキサリル(0.30 mL、3.4 mmol)を、トルエン(3 mL)中の4-シクロペンチルオキシ安息香酸(1.39 g、0.67 mmol)に添加した。反応混合物をrtで24時間攪拌し、濃縮して、4-シクロペンチルオキシベンゾイルクロリドを得た。ピリジン(3 mL)中の2-アミノ-5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]安息香酸tert-ブチルエステル(139 mg、0.34 mmol)、続いてDMA P(9 mg、0.07 mmol)を添加し、混合物をrtで24時間攪拌した。濃縮し、抽出によって後処理して(EtOAc、NaHCO₃(飽和)、クエン酸(10%)、水、ブライン)、乾燥し(Na₂SO₄)、クロマトグラフィーにかけて、2-(4-シクロペンチルオキシベンゾイルアミノ)-5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]安息香酸tert-ブチルエステルを得た。収量：155 mg (77%)。手順ACに従って加水分解して、表題化合物を得た。表28参照。

20

【0309】

実施例28：3

5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸

30

表題化合物を、2-アミノ-5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]安息香酸tert-ブチルエステル及び3,4-ジフルオロフェニルブロミドから、手順AF、ステップ1に従って78%の収率で製造し、続いて手順に従って加水分解した。表28参照。

【実施例29】

【0310】

実施例29：1~29：3(手順AK)

【0311】

表題化合物を、2-(アリールスルホニルアミノ)-5-(3-アミノフェノキシ)安息香酸メチルエステル(手順AE、ステップ1~5参照)及び適切な酸塩化物から手順E、ステップ6に従って製造した。表29参照。

40

【実施例30】

【0312】

実施例30：1~30：3(手順AL)

【0313】

ステップ1：5-(4-アミノフェノキシ)-2-アミノ安息香酸

副題化合物を、手順Aに従ってメチル5-(4-アミノフェノキシ)-2-アミノベンゾエート(手順O、ステップ1参照)から製造した。

【0314】

実施例30：1~30：2

50

ステップ2：適切なイソシアネート（0.9 mmol）を、ジオキサン中の5-（4-アミノフェノキシ）-2-アミノ安息香酸（100 mg、0.41 mmol）に滴下した。TLCによって判定される、さらなる変換が達成されなくなるまで混合物を攪拌した。水を添加し、混合物を冷却した。固形物を収集し、適切な溶媒から再結晶化して、表題化合物を得た。表30参照。

【0315】

実施例30：3

2-（4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ）-5-〔4-（4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ）フェノキシ〕安息香酸

4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド（1.46 mmol）を、5-（4-アミノフェノキシ）-2-アミノ安息香酸（150 mg、0.61 mmol）、 Na_2CO_3 （194 mg、1.83 mmol）及び水（3 mL）の高温混合物に少しずつ添加した。混合物を90℃で1時間半攪拌し、冷却して、HCl（1 M）でpH～2に酸性化した。抽出によって後処理し（EtOAc、水、ブライン）、乾燥して（ Na_2SO_4 ）、濃縮し、クロマトグラフィーにかけて、表題化合物を得た。表30参照。

【実施例31】

【0316】

実施例31：1～31：2（手順AM）

【0317】

表31に提示する阻害剤の生成のための手順AM

表題化合物を、化合物XIII、適切なアルデヒド（4当量）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（8当量）から、手順AEに従って製造した。表31参照。

【実施例32】

【0318】

実施例32：3

4-ブトキシ-N-〔4-〔4-（3,4-ジフルオロフェニルアミノ）フェノキシ〕-2-（テトラゾール-5-イル）フェニル〕ベンゼンスルホンアミド

【0319】

ステップ1：tert-ブチル4-ヒドロキシフェニルカルバメート

Boc無水物（26.1 g、0.12 mol）を、EtOH（300 mL）中の4-アミノフェノール（10.9 g、0.10 mol）に添加した。混合物をrtで2時間攪拌し、濃縮した。t-BuOMe／石油エーテルから再結晶化したt-BuOMeを添加して、副題化合物を沈殿させた。収量：12 g（57％）。

【0320】

ステップ2：tert-ブチル4-（3-シアノ-4-ニトロフェノキシ）フェニルカルバメート

tert-ブチル4-ヒドロキシフェニルカルバメート（2.36 g、11.30 mmol）、5-クロロ-2-ニトロベンズニトリル（2.06 g、11.30 mmol）、 K_2CO_3 （4.68 g、33.90 mmol）、18-クラウン-6（0.06 g、0.23 mmol）及びDMF（40 mL）の混合物をrtで1時間攪拌した。濃縮し、抽出によって後処理して（EtOAc、水、ブライン）、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、クロマトグラフィーにかけて、副題化合物を得た。収量：3.33 g（83％）。

【0321】

ステップ3：5-（4-アミノフェノキシ）-2-ニトロベンズニトリル

tert-ブチル4-（3-シアノ-4-ニトロフェノキシ）フェニルカルバメート（1.659 g、4.67 mmol）及びHCl（MeOH中1 M、80 mL）の混合物をrtで1時間半攪拌した。濃縮し、抽出によって後処理して（EtOAc、 NaHCO_3 （飽和）、水、ブライン）、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、副題化合物を得た。収量：1.137 g（95％）。

【0322】

10

20

30

40

50

ステップ4：5-（4-（3，4-ジフルオロフェニルアミノ）フェノキシ）-2-ニトロベンゾニトリル

副題化合物を、5-（4-アミノフェノキシ）-2-ニトロベンゾニトリル（1.13 g、4.43 mmol）及び4-ブロモ-1，2-ジフルオロベンゼン（0.60 mL、5.31 mmol）から、手順A、ステップ1に従って製造した。収量：6.84 g（51%）。

【0323】

ステップ5：2-アミノ-5-（4-（3，4-ジフルオロフェニルアミノ）フェノキシ）ベンゾニトリル

副題化合物を、5-（4-（3，4-ジフルオロフェニルアミノ）フェノキシ）-2-ニトロベンゾニトリル（814 mg、2.22 mmol）から、化合物VIIの製造に従って水素化し、クロマトグラフィーによって精製して、製造した。収量：302 mg（40%）。

【0324】

ステップ6：4-ブトキシ-N-（2-シアノ-4-（4-（3，4-ジフルオロフェニルアミノ）フェノキシ）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

副題化合物を、2-アミノ-5-（4-（3，4-ジフルオロフェニルアミノ）フェノキシ）ベンゾニトリル（134 mg、0.40 mmol）及び4-ブトキシベンゼンスルホンクロリド（67.84 μ L、0.42 mmol）から、手順Yに従って及び再結晶化によって精製して製造した。収量：191 mg（87%）。

【0325】

ステップ7：4-ブトキシ-N-〔4-〔4-（3，4-ジフルオロフェニルアミノ）フェノキシ〕-2-（テトラゾール-5-イル）フェニル〕ベンゼンスルホンアミド

4-ブトキシ-N-（2-シアノ-4-（4-（3，4-ジフルオロフェニルアミノ）フェノキシ）フェニル）ベンゼンスルホンアミド（100 mg、0.18 mmol）、NaN₃（35.5 mg、0.55 mmol）、トリエチルアンモニウム塩酸塩（75.71 mg、0.55 mmol）及び1-メチルピロリジン-2-オン（4 mL）の混合物を150℃で2時間撹拌した。冷塩酸（0.1 M）を添加し、混合物を濃縮した。抽出によって後処理し（EtOAc、NaHCO₃（飽和）、水、ブライン）、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、副題化合物を得た。表32参照。

【0326】

実施例32：1～2

ステップ1：tert-ブチル4-（4-アミノ-3-シアノフェノキシ）フェニルカルバメート

副題化合物を、tert-ブチル4-（3-シアノ-4-ニトロフェノキシ）フェニルカルバメート（2.168 g、6.10 mmol）から、実施例32：3の製造、ステップ5に従って製造した。収量：1.02 g（51%）。

【0327】

ステップ2：tert-ブチル4-（3-シアノ-4-（4-イソプロピルフェニルスルホンアミド）フェノキシ）フェニルカルバメート

副題化合物を、手順Yに従ってtert-ブチル4-（4-アミノ-3-シアノフェノキシ）フェニルカルバメート（1.0 g、3.07 mmol）及び4-イソプロピルベンゼンスルホンクロリド（0.74 g、3.4 mmol）から製造した。収量：1.172 g（78%）。

【0328】

ステップ3：N-（4-（4-アミノフェノキシ）-2-シアノフェニル）-4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド

TFA（5 mL）を、DCM（5 mL）中のtert-ブチル4-（3-シアノ-4-（4-イソプロピルフェニルスルホンアミド）フェノキシ）フェニルカルバメート（0.99 g、1.95 mmol）に0℃で滴下した。30分後に混合物を濃縮した。抽出によ

10

20

30

40

50

って後処理し (EtOAc、KHC₃O₃ (飽和)、水、ブライン)、乾燥して (Na₂SO₄)、濃縮し、副題化合物を得た。収量：0.814 g (100%)。

【0329】

ステップ4：表題化合物を、手順E、ステップ4に従って、N-(4-(4-アミノフェノキシ)-2-シアノフェニル)-4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド及び適切な酸塩化物から、手順E、ステップ4及び7に従って製造した。表32参照。

【実施例33】

【0330】

実施例33：1

2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ]安息香酸

10

【0331】

ステップ1：メチル2-アミノ-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)ベンゾエート

メチル2-アセトアミド-5-ヒドロキシベンゾエート (3.14 g、15 mmol) 及び2-クロロ-5-ニトロピリジン (2.38 g、15 mmol) から、手順G、ステップ1に従ってメチル2-アセトアミド-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)ベンゾエートを収量：4.14 g (88%) で得て、続いて手順G、ステップ2に従って副題化合物を製造した。収率：46%。

【0332】

20

ステップ2：メチル2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)ベンゾエート

メチル2-アミノ-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)ベンゾエート (1.0 g、3.46 mmol)、4-ブromo-1,2-ジフルオロベンゼン (469 µL、4.15 mmol)、Pd(OAc)₂ (38 mg、0.73 mmol)、キサントホス (150 mg、0.26 mmol)、Cs₂CO₃ (1.58 g、4.84 mmol) 及びトルエン (20 mL) の混合物を105℃で18時間加熱した。混合物をセライトでろ過し、固形物をEtOAcで洗浄した。合わせたろ液を濃縮して副題化合物を得、それを、さらに精製することなく使用した。収量：1.38 g。

【0333】

30

ステップ3：メチル5-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)ベンゾエート

副題化合物を、メチル2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-(5-ニトロピリジン-2-イルオキシ)ベンゾエートから手順B、ステップ4に従って製造した。収率：98%。

【0334】

ステップ4：2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ]安息香酸

表題化合物を、メチル5-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)ベンゾエート及び4-ブromo-1,2-ジフルオロベンゼンから手順Aに従って製造した。表33参照。

40

【0335】

実施例33：2

ステップ1：メチル5-(6-アミノピリジン-3-イルオキシ)-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)ベンゾエート

副題化合物を、実施例33：1、ステップ1～4に従って5-クロロ-2-ニトロピリジンから製造した。

【0336】

ステップ2：5-(6-(3-クロロ-2-メチルフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イルオキシ)-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸

50

メチル 5- (6-アミノピリジン-3-イルオキシ) -2- (3, 4-ジフルオロフェニルアミノ) ベンゾエート (120 mg、0.32 mmol)、3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンクロリド (79 mg、0.35 mmol) 及びピリジン (3 mL) の混合物を rt で一晩攪拌した。混合物を酸性化し、EtOAc で抽出した。抽出物を濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、メチル 5- (6- (3-クロロ-2-メチルフェニルスルホンアミド) ピリジン-3-イルオキシ) -2- (3, 4-ジフルオロフェニルアミノ) ベンゾエート (137 mg、76%) を得た。手順 A に従って加水分解して、副題化合物を得た。

【0337】

メチル 5- (4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ) -2-ニトロベンゾエート

10

メチル 5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート (11.0 g、55 mmol)、4-ブロモ-3-フルオロフェノール (9.55 g、50 mmol)、 K_2CO_3 (20.7 g、150 mmol)、18-クラウン-6 (300 mg) 及び DMF (100 mL) の混合物を rt で 20 時間攪拌した。混合物を水 (1 L) で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を水とブラインで洗浄し、濃縮した。残留物を水で処理し、固形物を収集した。EtOH から再結晶化して、副題化合物を得た。収率：84%。

【実施例 34】

【0338】

実施例 34：7 ~ 34：10 (手順 AN)

【0339】

20

ステップ 1：メチル 5- (3-フルオロ-4- (アリアルアミノ) フェノキシ) -2-ニトロベンゾエート

副題化合物を、実施例 14：1 の合成のための手順 R に従って、メチル 5- (4-ブロモ-3-フルオロフェノキシ) -2-ニトロベンゾエート及び適切なアリアルアミンから製造した。

【0340】

ステップ 2：メチル 5- (3-フルオロ-4- (アリアル) (メチル) アミノ) フェノキシ) -2-ニトロベンゾエート

副題化合物を、手順 M、ステップ 3 に従ってメチル 5- (3-フルオロ-4- (アリアルアミノ) フェノキシ) -2-ニトロベンゾエートから製造した。

30

【0341】

ステップ 3：メチル 2-アミノ-5- (3-フルオロ-4- (アリアル) (メチル) アミノ) フェノキシ) ベンゾエート

副題化合物を、手順 Q、ステップ 2 に従ってメチル 5- (3-フルオロ-4- (アリアル) (メチル) アミノ) フェノキシ) -2-ニトロベンゾエートから製造した。

【0342】

ステップ 4：メチル 2- (アリアルアミノ) -5- (3-フルオロ-4- (アリアル) (メチル) アミノ) フェノキシ) ベンゾエート

副題化合物を、手順 A (実施例 1：1 ~ 1：8) に従ってメチル 2-アミノ-5- (3-フルオロ-4- (アリアル) (メチル) アミノ) フェノキシ) ベンゾエート及び適切な臭化アリアルから製造した (表 34 参照)。

40

【0343】

あるいは、副題化合物を、手順 B、ステップ 3 に従ってメチル 2-アミノ-5- (3-フルオロ-4- (アリアル) (メチル) アミノ) フェノキシ) ベンゾエート及び適切な酸塩化物から製造した (表 34 参照)。

【0344】

ステップ 5：2- (アリアルアミノ) -5- (3-フルオロ-4- (アリアル) (メチル) アミノ) フェノキシ) ベンゾエート

表題化合物を、メチル 2- (アリアルアミノ) -5- (3-フルオロ-4- (アリアル) (メチル) アミノ) フェノキシ) ベンゾエートから手順 A に従って加水分解して製造

50

した。表 3 4 参照。

【0 3 4 5】

実施例 3 4 : 1 ~ 3 4 : 6 (手順 A O)

表題化合物を、ステップ 2 を省いて手順 A N に従って製造した。表 3 4 参照。

【実施例 3 5】

【0 3 4 6】

実施例 3 5 : 1

2 - (2, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 5 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) フェニルスルファニル] 安息香酸

表題化合物を、手順 H に従って、ステップ 1 ではメチル 5 - クロロ - 2 - ニトロベンゾエート及び 4 - アミノベンゼンチオール、並びにステップ 2 では 2, 4 - ジクロロベンゾイルクロリドから製造し、続いて手順 A に従って加水分解した。表 3 5 参照。

10

【0 3 4 7】

実施例 3 5 : 2

2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - 5 - [4 - (4 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) フェニルスルファニル] 安息香酸

表題化合物を、メチル 5 - クロロ - 2 - ニトロベンゾエート、4 - アミノベンゼンチオール及び 4 - トリフルオロメチルベンゾイルクロリドから手順 H、ステップ 1、2 及び 3 に従い、続いて手順 A C、ステップ 1 に従って 4 - クロロ - 2 - フルオロベンゼンスルホニルクロリドと反応させ、E t O H / E t O A c からの再結晶化によって精製して、手順 A に従って加水分解して製造した。表 3 5 参照。

20

【実施例 3 6】

【0 3 4 8】

実施例 3 6 : 1 ~ 3 6 : 5

【0 3 4 9】

2 - アミノ - 5 - {3 - (メトキシカルボニル) - 4 - [(フェニルスルホニル) アミノ] フェノキシ} 安息香酸 (2 5 0 m g、0. 5 6 5 m m o l、手順 F、ステップ 4) を、5 0 °C で H₂O (5 m L) 中の Na₂CO₃ (1 4 7 m g、1. 3 8 m m o l) に少しずつ添加した。適切な塩化スルホニル (0. 6 8 m m o l) を少しずつ添加し、混合物を 7 0 °C で 3 0 分間及び 8 5 °C で 3 0 分間攪拌した。r t に冷却した後、混合物を H C l で酸性化した。固形物を収集し、H C l と水で洗浄した。得られたエステルを手順 A に従って加水分解した。表 3 6 参照。

30

【実施例 3 7】

【0 3 5 0】

実施例 3 7 : 1 ~ 3 7 : 6

【0 3 5 1】

ステップ 1 : メチル 5 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) フェノキシ) - 2 - ニトロベンゾエート

副題化合物を、手順 A E、ステップ 1 及び手順 H、ステップ 1 に従って 4 - (メチルアミノ) フェノールから製造した。

40

【0 3 5 2】

ステップ 2 : メチル 2 - アミノ - 5 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) フェノキシ) ベンゾエート

副題化合物を、手順 B、ステップ 4 に従ってメチル 5 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) フェノキシ) - 2 - ニトロベンゾエートから製造した。収率 : ~ 1 0 0 %。

【0 3 5 3】

ステップ 3 : メチル 5 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) フェノキシ) - 2 - (4 - クロロフェニルアミノ) ベンゾエート

副題化合物を、手順 A に従ってメチル 2 - アミノ - 5 - (4 - (t e r t - ブトキシカ

50

ルボニル（メチル）アミノ）フェノキシ）ベンゾエート及び1-ブロモ-4-クロロベンゼンから製造した。収率：77%。

【0354】

ステップ4：メチル2-（4-クロロフェニルアミノ）-5-（4-（メチルアミノ）フェノキシ）ベンゾエート

TFA（20 mL）を、DCM中のメチル5-（4-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）フェノキシ）-2-（4-クロロフェニルアミノ）ベンゾエート（4.73 g、9.794 mmol）にrtで滴下した。40分後に混合物を濃縮した。抽出によって後処理し（DCM、NaHCO₃（飽和）、水、ブライン）、乾燥して（Na₂SO₄）、濃縮し、副題化合物を得て、それを、さらに精製することなく使用した。収量：3.49 g（93%）。

10

【0355】

ステップ5：表題化合物を、メチル2-（4-クロロフェニルアミノ）-5-（4-（メチルアミノ）フェノキシ）ベンゾエート及び適切な塩化スルホニルから、実施例33：2の製造、ステップ2に従って製造し、続いて手順Aに従って加水分解した。表37参照。

【0356】

【表 1】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル VIII	酸 IX
1:1	5-(3-カルボキシ-4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニルアミノ)フェニルオキシ)-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸	2-ブロモ-1-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼン	80	69
1:2	3,3'-オキシビス[6-(4-フルオロフェニルアミノ)安息香酸]	1-ブロモ-4-フルオロベンゼン	61	69
1:3	3,3'-オキシビス[6-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸]	4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン	78	89
1:4	5-[3-カルボキシ-4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェニルオキシ]-2-(ベンゾフラン-5-イルアミノ)安息香酸	5-ブロモベンゾフラン	21	81
1:5	5-[3-カルボキシ-4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェニルオキシ]-2-(6-トリフルオロメチルピリジン-3-イルアミノ)安息香酸	5-ブロモ-2-トリフルオロメチルピリジン	90	45
1:6	5-[3-カルボキシ-4-(4-ニトロフェニルアミノ)フェニルオキシ]-2-(4-フルオロフェニルアミノ)ベンゼンカルボン酸	1-ブロモ-4-ニトロベンゼン	74	34
1:7	5-[3-カルボキシ-4-(4-シクロプロパンカルボニルフェニルアミノ)フェニルオキシ]-2-(4-フルオロフェニルアミノ)ベンゼンカルボン酸	(4-ブロモフェニル)(シクロプロピル)メタノン	67	26
1:8	5-[3-カルボキシ-4-(3,4-ジフルオロベンズアミド)フェニルオキシ]-2-(3,4-ジクロロベンズアミド)安息香酸	4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン	55	75
1:9	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[4-(2-カルボキシ)(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェノキシ]安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド	80	32

10

20

30

40

【 0 3 5 7 】

【表 2】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル XI	酸 XII
2:1	5-[3-カルボキシ-4-(4-(トリフルオロメチルチオ)ベン ズアミド)フェニルオキシ]-2-(3-クロロベンズアミド) 安息香酸	4-(トリフルオロメチルチオ)ベン ゾイルクロリド	73	82
2:2	5-[3-カルボキシ-4-(3-クロロ-6-フルオロベンズアミ ド)フェニルオキシ]-2-(3-クロロベンズアミド)安息香 酸	5-クロロ-2-フルオロベンゾイル クロリド	76	69
2:3	5-[3-カルボキシ-4-(4-ニトロベンズアミド)フェニルオ キシ]-2-(3-クロロベンズアミド)安息香酸	4-ニトロベンゾイルクロリド	92	66
2:4	5-[3-カルボキシ-4-(3-ニトロ-6-クロロベンズアミド) フェニルオキシ]-2-(3-クロロベンズアミド)安息香酸	2-クロロ-5-ニトロベンゾイルク ロリド	90	72
2:5	5-[3-カルボキシ-4-(4-クロロ-6-クロロベンズアミド) フェニルオキシ]-2-(4-ブチルベンズアミド)安息香酸	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド	92	51
2:6	5-[3-カルボキシ-4-(3-クロロ-5-クロロベンズアミド) フェニルオキシ]-2-(4-ブチルベンズアミド)安息香酸	3,5-ジクロロベンゾイルクロリド	71	73
2:7	5-[3-カルボキシ-4-(3-クロロ-4-フルオロベンズアミ ド)フェニルオキシ]-2-(4-ブチルベンズアミド)安息香 酸	3-クロロ-4-フルオロベンゾイル クロリド	91	72
2:8	5-[3-カルボキシ-4-(2-クロロ-4-フルオロベンズアミ ド)フェニルオキシ]-2-(4-ブチルベンズアミド)安息香 酸	2-クロロ-4-フルオロベンゾイル クロリド	73	81
2:9	5-[3-カルボキシ-4-(4-シアノベンズアミド)フェニルオ キシ]-2-(3-クロロベンズアミド)安息香酸	4-シアノベンゾイルクロリド	87	33

10

20

30

【 0 3 5 8 】

【表 3】

No.	中間体の化学名	出発物質	基質	収率 (%)	
				エステル	酸
3:1	2-ベンズアミド-5-(3-カルボキシ-4-ニトロフェノキシ)安息香酸	5-(4-アミノ-3-(メトキシカルボニル)フェノキシ)-2-ニトロ安息香酸	塩化ベンゾイル	77	62
3:2	2-ニトロ-5-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-3-カルボキシフェノキシ]安息香酸	5-(4-アミノ-3-(メトキシカルボニル)フェノキシ)-2-ニトロ安息香酸	4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド	92	47

10

【0359】

【表 4】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
4:1	5-[3-カルボキシ-4-(4-ブチルベンズアミド)フェニルオキシ]-2-(4-ブチルベンズアミド)安息香酸	4-ブチルベンゾイルクロリド	57	58
4:2	5-[3-カルボキシ-4-ベンズアミドフェニルオキシ]-2-ベンズアミド安息香酸	塩化ベンゾイル	38	55
4:3	5-[3-カルボキシ-4-(4-ニトロベンズアミド)フェニルオキシ]-2-(4-ニトロベンズアミド)安息香酸	4-ニトロベンゾイルクロリド	59	62
4:4	5-[3-カルボキシ-4-(3-クロロベンズアミド)フェニルオキシ]-2-(3-クロロベンズアミド)安息香酸	3-クロロベンゾイルクロリド	61	60

20

30

【0360】

【表 5】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル XVII	酸 XVIII
5:1	5-[3-カルボキシ-4-(4-ブチルベンズアミド)フェニルオキシ]-2-ベンズアミド安息香酸	4-ブチルベンゾイルクロリド	58	58
5:2	5-[3-カルボキシ-4-(4-ニトロベンズアミド)フェニルオキシ]-2-ベンズアミド安息香酸	4-ニトロベンゾイルクロリド	54	66
5:3	5-[3-カルボキシ-4-(3-クロロベンズアミド)フェニルオキシ]-2-ベンズアミド安息香酸	3-クロロベンゾイルクロリド	55	71

40

【0361】

【表 6】

No.	化学名	出発物質	基質	収率(%)	
				エステル XX	酸 XXI
6:1	2-(4-ブチルベンゾイルアミノ)- 5-[3-カルボキシメチル-4-(2,4- ジクロロベンゾイルアミノ)フェ ノキシ]安息香酸	メチル 5-(4-アミノ-3-(2-メト キシ-2-オキソエチル)フェノ キシ)-2-(4-ブチルベンズアミ ド)ベンゾエート	2,4-ジクロロベン ゾイルクロリ ド	53	45
6:2	5-[3-カルボキシメチル-4-(5-ク ロロ-2-ヒドロキシベンゾイル アミノ)フェノキシ]-2-(2-フル オロ-4-トリフルオロメチルベ ンゾイルアミノ)安息香酸	メチル 5-(4-アミノ-3-(2-メト キシ-2-オキソエチル)フェノ キシ)-2-(2-フルオロ-4-(トリ フルオロメチル)ベンズアミ ド)ベンゾエート	4-クロロ-2-(クロ ロカルボニル)フ ェニルアセター ト	25	33
6:3	5-[3-カルボキシメチル-4-(5-ク ロロ-2-ヒドロキシベンゾイル アミノ)フェノキシ]-2-(4-イソ プロポキシベンゾイルアミノ) 安息香酸	メチル 5-(4-アミノ-3-(2-メト キシ-2-オキソエチル)フェノ キシ)-2-(4-イソプロポキシベ ンズアミド)ベンゾエート	4-クロロ-2-(クロ ロカルボニル)フ ェニルアセター ト	9	56
6:4	5-[3-カルボキシメチル-4-(3-ク ロロベンゾイルアミノ)フェノ キシ]-2-(2-フルオロ-4-トリフ ルオロメチルベンゾイルアミ ノ)安息香酸	メチル 5-(4-アミノ-3-(2-メト キシ-2-オキソエチル)フェノ キシ)-2-(2-フルオロ-4-トリ フルオロメチルベンズアミ ド)ベンゾエート	3-クロロベンゾ イルクロリド	70	70
6:5	5-[3-カルボキシメチル-4-(4-ク ロロ-2,5-ジフルオロベンゾイ ルアミノ)フェニノキシ]-2-(2- フルオロ-4-トリフルオロメチ ルベンゾイルアミノ)安息香酸	メチル 5-(4-アミノ-3-(2-メト キシ-2-オキソエチル)フェノ キシ)-2-(2-フルオロ-4-トリ フルオロメチルベンズアミ ド)ベンゾエート	4-クロロ-2,5-ジ フルオロベンゾ イルクロリド	54	22
6:6	5-[3-カルボキシメチル-4-(2,4- ジクロロベンゾイルアミノ)フェ ノキシ]-2-(4-イソプロポキシ ベンゾイルアミノ)安息香酸	メチル 5-(4-アミノ-3-(2-メト キシ-2-オキソエチル)フェノ キシ)-2-(4-イソプロポキシベ ンズアミド)ベンゾエート	2,4-ジクロロベ ンゾイルクロリ ド	66	60
6:7	5-[3-カルボキシメチル-4-(3-ク ロロ-2-エトキシ-5-トリフルオ ロメチルベンゾイルアミノ)フェ ノキシ]-2-(4-イソプロポキシ ベンゾイルアミノ)安息香酸	メチル 5-(4-アミノ-3-(2-メト キシ-2-オキソエチル)フェノ キシ)-2-(4-イソプロポキシベ ンズアミド)ベンゾエート	3-クロロ-2-フル オロ-5-トリフル オロメチルベン ゾイルクロリド	61	29

【表 7】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			単酸	二酸
7:1	2-(4-ブチルベンズアミド)-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-(フェニルスルホンアミド)フェノキシ)安息香酸	4-ブチルベンゾイルクロリド	56	-
7:2	2-(4-ブチルベンズアミド)-5-(3-カルボキシ)-4-(フェニルスルホンアミド)フェノキシ)安息香酸	2-(4-ブチルベンズアミド)-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-(フェニルスルホンアミド)フェノキシ)安息香酸	-	86

【 0 3 6 3 】

【表 8】

No	化学名	基質	方法	収率 (%)	
				エステル	酸
8:1	5-(4-(4- <i>tert</i> -ブチルベンズアミド)フェノキシ)-2-(2,4-ジクロロベンズアミド)安息香酸	4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルクロリド	G	55	78
8:2	2-(2,4-ジクロロベンズアミド)-5-(4-ニトロフェノキシ)安息香酸	モノアリール化中間体			
8:3	5-[4-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)安息香酸	4-クロロ-2-(クロロカルボニル)フェニルアセテート	G	67	74
8:4	5-[4-(4-(ブチル)ベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)安息香酸	4-ブチルベンゾイルクロリド	G	82	34
8:5	5-[4-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル)アミノ)フェノキシ]-2-(4-(トリフルオロメチル)ニコチノイル)安息香酸	2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチノイルクロリド	G	76	58
8:6	5-[4-(4-ジメチルアミノベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)安息香酸ヒドロクロリド	4-(ジメチルアミノ)ベンゾイルクロリド	G	50	74
8:7	5-[(4-(2-(4-クロロフェニル)アセチルアミノ)フェノキシ)]-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)安息香酸	2-(4-クロロフェニル)アセチルクロリド	H	70	91
8:8	5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-ブチルベンゾイルアミノ)安息香酸	4-ブチルベンゾイルクロリド	H	70	86
8:9	2-(4-ブチルベンゾイルアミノ)-5-[4-(3,5-ジメトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]安息香酸	4-(3,5-ジメトキシベンゾイル)クロリド	G	40	66
8:10	5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)安息香酸	4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド	H	79	78
8:11	5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-エトキシベンゾイルアミノ)安息香酸	4-エトキシベンゾイルクロリド	H	89	73
8:12	2-ベンゾイルアミノ-5-[4-(4-ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]安息香酸	塩化ベンゾイル	H	74	66
8:13	2-ベンゾイルアミノ-5-[4-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]安息香酸	塩化ベンゾイル	G	80	83
8:14	5-[4-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-[(2-メチル-6-トリフルオロメチルピリジン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸	2-メチル-6-トリフルオロメチルニコチノイルクロリド	G	69	89

10

20

30

40

8:15	5-[4-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(2-クロロベンゾイリノ)安息香酸	2-クロロベンゾイルクロリド	H	74	82
8:16	5-[4-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-[(2-クロロピリジン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸	2-クロロニコチノイルクロリド	H	40	50
8:17	5-[4-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-[(2,5-ジクロロピリジン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸	2,5-ジクロロニコチノイルクロリド	H	74	52
8:18	5-[4-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-[(ピリジン-2-カルボニル)アミノ]安息香酸	ピコリノイルクロリド	H	95	70
8:19	5-[4-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(4-クロロ-2-メトキシベンゾイルアミノ)安息香酸	4-クロロ-2-メトキシベンゾイルクロリド	H	82	60
8:20	5-[4-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-[(2,6-ジクロロピリジン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸	2,5-ジクロロニコチノイルクロリド	H	85	80
8:21	5-[4-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(2-クロロベンゾイリノ)安息香酸	2-クロロベンゾイルクロリド	H	74	82

10

20

【0364】

【表9】

No	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
9:1	5-(4-((<i>N</i> -メチル)-4-ブチルベンズアミド)フェノキシ)-2-(4-ブチルベンズアミド)安息香酸	4-ブチルベンゾイルクロリド	93	71
9:2	5-(4-((<i>N</i> -メチル)-4- <i>tert</i> -ブチルベンズアミド)フェノキシ)-2-(4-メトキシベンズアミド)安息香酸	4-メトキシベンゾイルクロリド	95	65
9:3	5-(4-((<i>N</i> -メチル)-4- <i>tert</i> -ブチルベンズアミド)フェノキシ)-2-(2,4-ジクロロベンズアミド)安息香酸	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド	76	70
9:4	5-(4-((<i>N</i> -メチル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド)フェノキシ)-2-(4-イソプロポキシベンズアミド)安息香酸	4-イソプロポキシベンゾイルクロリド	50	48
9:5	5-(4-((<i>N</i> -メチル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド)フェノキシ)-2-(2,4-ジクロロベンズアミド)安息香酸	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド	92	31

30

40

【0365】

【表 10】

No	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
10:1	5-[(3-(4-(1-ブチル)ベンゾイルアミノ)フェノキシ)]-2-(2,6-ジフルオロベンゾイルアミノ)安息香酸	2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド	60	63
10:2	5-[(3-(4-(1-ブチル)ベンゾイルアミノ)フェノキシ)]-2-(4-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)安息香酸	4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド	60	62
10:3	5-[(3-(4-(1-ブチル)ベンゾイルアミノ)フェノキシ)]-2-(2-メトキシベンゾイルアミノ)安息香酸	2-メトキシベンゾイルクロリド	85	53
10:4	5-[3-(4-(1-ブチル)ベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)安息香酸	2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド	50	72
10:5	2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-5-[3-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フチルベンゾイルアミノ]フェノキシ安息香酸	2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド	69	50
10:6	2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-5-[3-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フチルベンゾイルアミノ]フェノキシ安息香酸	2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド	79	80

10

20

【0366】

【表 1 1】

No	化学名	方法	基質	収率 (%)	
				エステル	酸
11:1	5-[4-(4-ブチルベンゼンスルホニルアミノ)フェノキシ]-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)安息香酸	L	4-ブチルベンゼン-1-スルホニルクロリド	30	65
11:2	5-[4-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ)フェノキシ]-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)安息香酸	L	2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼン-1-スルホニルクロリド	24	49
11:3	5-[4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ]-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)安息香酸	K	4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド	83	47
11:4	2-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-5-[4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ]安息香酸	K	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド	70	24
11:5	5-[4-[(4-ブチルベンゼンスルホニル)-メチルアミノ]フェノキシ]-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)安息香酸	K	4-メチルベンゾイルクロリド	85	80
11:6	5-[4-[(4-ブチルベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ]-2-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ)安息香酸	K	4-イソプロポキシベンゾイルクロリド	88	64
11:7	5-[4-[(4-ブチルベンゼンスルホニル)-メチルアミノ]フェノキシ]-2-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)安息香酸	K	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド	66	42
11:8	2-(4-ブチルベンゾイルアミノ)-5-[4-(4-メタンスルホニルベンゼンスルホニルアミノ)フェノキシ]安息香酸	L	4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド	46	44
11:9	2-(ベンゾイルメチルアミノ)-5-[4-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェノキシ]安息香酸	M	塩化ベンゾイル	82	35
11:10	5-[4-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェノキシ]-2-[(2,3-ジクロロベンゾイル)メチルアミノ]安息香酸	M	2,3-ジクロロベンゾイルクロリド	91	46
11:11	5-[4-(3-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニルアミノ)フェノキシ]-2-[(4-イソプロポキシベンゾイル)メチルアミノ]安息香酸	M	3-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロリド	37 ビススルホニル	65
11:12	2-(2,3-ジクロロベンジルアミノ)-5-[4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ]安息香酸	K	2,3-ジクロロベンズアルデヒド	25	44

10

20

30

40

11:13	2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	K	4-クロロベンゾイルクロリド	91	74
11:14	2-(3-クロロベンゾイルアミノ)-5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	K	3-クロロベンゾイルクロリド	87	51
11:15	2-(2,5-ジクロロベンゾイルアミノ)-5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	K	2,5-ジクロロベンゾイルクロリド	86	66
11:16	2-(2,6-ジフルオロベンゾイルアミノ)-5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	K	2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド	82	69
11:17	2-(4-クロロ-2-メトキシベンゾイルアミノ)-5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	K	4-クロロ-2-メトキシベンゾイルクロリド	94	28
11:18	5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ}-2-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)安息香酸	K	2-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド	68	75
11:19	5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ}-2-(2-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)安息香酸	K	2-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド	87	96
11:20	2-[(2-クロロピリジン-3-カルボニル)アミノ]-5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	K	2-クロロニコチノイルクロリド	87	100
11:21	2-[(2,5-ジクロロピリジン-3-カルボニル)アミノ]-5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	K	2,5-ジクロロニコチノイルクロリド	62	95
11:22	2-(2-クロロベンゾイルアミノ)-5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	K	2-クロロベンゾイルクロリド	97	59

10

20

30

【表 1 2】

No.	化学名	基質	方法	収率(%)	
				エステル	酸
12:1	2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-(4-(4-フルオロフェニルアミノ)フェノキシ)安息香酸	4-ブromo-1,2-ジフルオロベンゼン	N	45	85
12:2	5-(4-(4-フルオロフェニルアミノ)フェノキシ)-2-(4-ブチルベンズアミド)安息香酸	4-ブチルベンゾイルクロリド	P	23	87
12:3	5-(4-((N-4-フルオロフェニル)4-ブチルベンズアミド)フェノキシ)-2-(4-ブチルベンズアミド)安息香酸	4-ブチルベンゾイルクロリド	P	*	*
12:4	5-[4-[ビス-(4-シクロプロパンカルボニルフェニル)アミノ]フェノキシ]-2-(4-シクロプロパンカルボニルフェニルアミノ)安息香酸	(4-ブromoフェニル)(シクロプロピル)メタノン	O	30	79
12:5	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-クロロフェニルアミノ)フェノキシ]安息香酸	1-ブromo-4-クロロベンゼン	O	47	67

* 12:2 の合成から単離された副産物

【 0 3 6 8 】

【表 1 3】

No.	化学名	基質	収率(%)	
			エステル	酸
13:1	2-(4-ブチルベンズアミド)-5-((4-(4-ブチルベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルホニル)安息香酸	4-ブチルベンゾイルクロリド	48	31
13:2	2-(3-クロロベンズアミド)-5-((4-(3-クロロベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルファニル)安息香酸	3-クロロベンゾイルクロリド	38	80
13:3	2-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-5-((4-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルファニル)安息香酸	4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド	60	73

【 0 3 6 9 】

10

20

30

【表 1 4】

No.	化学名	基質/手順	収率 (%)	
			エステル	酸
14:1	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-クロロフェニルアミノ)フェニルスルファニル]安息香酸	1-ブロモ-4-クロロベンゼン/R	46	14
14:2	2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェニルスルファニル]安息香酸	3,4-ジフルオロフェニルボロン酸/S	15	43
14:3	2-(4-ブチルベンゼンスルホニルアミノ)-5-[4-(4-ブチルベンゼンスルホニルアミノ)フェニルスルファニル]安息香酸	4-ブチルベンゼン-1-スルホニルクロリド/T	3	32
14:4	2-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)-5-[4-(4-クロロベンゼンスルホニルアミノ)フェニルスルファニル]安息香酸	4-クロロベンゼン-1-スルホニルクロリド/T	30	57
14:5	2-[3-(4-クロロフェニル)ウレイド]-5-[4-[3-(4-クロロフェニル)ウレイド]フェニルスルファニル]安息香酸	1-クロロ-4-イソシアナトベンゼン/U	-	18
14:6	2-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]-5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェニルスルファニル]安息香酸	1-イソシアナト-4-トリフルオロメチルベンゼン/U	-	39

【 0 3 7 0 】

【表 1 5】

No	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
15:1	5-(4-(4-ブチルベンズアミド)-3-カルボキシフェニルスルフィニル)-2-(4-ブチルベンズアミド)安息香酸	2-(4-ブチルベンズアミド)-5-((4-(4-ブチルベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルファニル)ベンゾエート	43	50
15:2	2-(3-クロロベンズアミド)-5-(4-(3-クロロベンズアミド)-3-カルボキシフェニルスルフィニル)安息香酸	エチル 2-(3-クロロベンズアミド)-5-((4-(3-クロロベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルファニル)ベンゾエート	53	42
15:3	2-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-5-((4-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルフィニル)安息香酸	エチル 2-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-5-((4-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルファニル)ベンゾエート	67	92

【 0 3 7 1 】

【表 16】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
16:1	2-(3-クロロベンズアミド)-5-(4-(3-クロロベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルホン)安息香酸	エチル 2-(3-クロロベンズアミド)-5-((4-(3-クロロベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルファニル)ベンゾエート	72	73
16:2	2-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-5-((4-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルホン)安息香酸	エチル 2-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-5-((4-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-3-カルボキシフェニル)スルファニル)ベンゾエート	47	30

10

【0372】

【表 17】

No.	化学名	基質/手順	収率 (%)	
			エステル	酸
17:1	{2-(3-クロロベンゾイルアミノ)-5-[4-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フェニル}酢酸	3-クロロベンゾイルクロリド/X	72	71
17:2	[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(2,3-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]酢酸	2,3-ジクロロベンゾイルクロリド/X	55	59
17:3	[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ)フェニル]酢酸	4-イソプロポキシベンゾイルクロリド/X	70	70
17:4	{2-(4-ブチルベンゾイルアミノ)-5-[4-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フェニル}酢酸	4-ブチルベンゾイルクロリド/X	31	29
17:5	[5-[4-(4-ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]酢酸	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド/X	58	27
17:6	[5-[4-(4-ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-スルホン)フェニル]酢酸	2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-スルホンクロリド/Y	58	53
17:7	[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-ブトキシベンゼン)スルホン)フェニル]酢酸	4-ブトキシベンゼン-1-スルホンクロリド/Y	60	10

20

30

40

【0373】

【表 18】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
18:1	3-[4-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)フェノキシ]-5-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチルアミノ]安息香酸	2,3-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロリド	66	69
18:2	3-[4-(4-クロロフェニルアミノ)フェノキシ]-5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸	1-ブromo-4-クロロベンゼン	43	84
18:3	3-[4-(4-シクロプロパンカルボニルフェニルアミノ)フェノキシ]-5-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチルアミノ]安息香酸	(4-ブromoフェニル)-(シクロプロピル)メタノン	40	56
18:4	3-[4-(3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニルアミノ)フェノキシ]-5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸	3-クロロ-2-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド	95	65
18:5	3-[4-(3-クロロベンゾイルアミノ)フェノキシ]-5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸	3-クロロベンゾイルクロリド	63	49
18:6	3-[4-(3-クロロベンゾイルアミノ)フェノキシ]-5-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチルアミノ]安息香酸	3-クロロベンゾイルクロリド	76	86

【0374】

【表 19】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
19:1	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(4-クロロフェニルスルファモイル)フェノキシ]安息香酸	4-ブトキシベンゼン-1-スルホニルクロリド	64	33
19:2	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(3,4-ジフルオロフェニルスルファモイル)フェノキシ]安息香酸	4-ブトキシベンゼン-1-スルホニルクロリド	64	89
19:3	2-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-5-[3-(3,4-ジフルオロフェニルスルファモイル)フェノキシ]安息香酸	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド	41	80

【0375】

【表 20】

No.	化学名	基質	収率(%)	
			エステル	酸
20:1	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルアミノカルボニル)フェノキシ]安息香酸	3-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	83	65
20:2	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[3-(3,4-ジフルオロベンゼンスルホニルアミノカルボニル)フェノキシ]安息香酸	3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	83	91
20:3	5-[3-(3-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルアミノカルボニル)フェノキシ]-2-(4-クロロフェニルアミノ)安息香酸	3-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	76	84
20:4	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノカルボニル)フェノキシ]安息香酸 t-ブチルエステル	4-フルオロベンゼンスルホンアミド	85	-
20:5	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(3,4-ジフルオロベンゼンスルホニルアミノカルボニル)フェノキシ]安息香酸	3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	96	77
20:6	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[3-(3,4-ジフルオロベンゼンスルホニルアミノカルボニル)フェノキシ]安息香酸 t-ブチルエステル	3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	83	-
20:7	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノカルボニル)フェノキシ]安息香酸	4-フルオロベンゼンスルホンアミド	85	67
20:8	5-[3-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノカルボニル)フェノキシ]-2-(4-クロロフェニルアミノ)安息香酸	4-フルオロベンゼンスルホンアミド	89	79
20:9	5-[3-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノカルボニル)フェノキシ]-2-(4-クロロフェニルアミノ)安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホンアミド	86	84

10

20

30

【0376】

【表 2 1】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
21:1	2-(3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-5-{4-[(2-メチル-6-トリフルオロメチルピリジン-3-カルボニル)アミノ]フェノキシ}安息香酸	3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド	63	92
21:2	2-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-{4-[(2-メチル-6-トリフルオロメチルピリジン-3-カルボニル)アミノ]フェノキシ}安息香酸	3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルクロリド	60	90
21:3	5-{4-[(4- <i>t</i> -ブチルベンゾイル)メチルアミノ]フェノキシ}-2-(4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド)安息香酸	4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド	91*	51*
21:4	5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド	72	91

*4-(メチルアミノ)フェノールはステップ 1 にて使用された。

【 0 3 7 7 】

【表 2 2】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
22:1	(<i>E</i>)-3-[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アクリル酸	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド	61	54
22:2	3-[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]プロピオン酸	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド	83	85
22:3	(<i>E</i>)-3-[5-(4-ベンゾイルアミノフェノキシ)-2-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ)フェニル]アクリル酸	4-イソプロポキシベンゾイルクロリド	62	84
22:4	5-[4-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-3-((<i>E</i>)-2-カルボキシビニル)フェノキシ]-2-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ)安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド	62	31

【 0 3 7 8 】

【表 2 3】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
23:1	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(2,3-ジフルオロベンジルアミノ)フェノキシ]安息香酸	2,3-ジフルオロベンズアルデヒド	71	71
23:2	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(2,3-ジメトキシベンジルアミノ)フェノキシ]安息香酸	2,3-ジメトキシベンズアルデヒド	97	36
23:3	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(2,3-ジクロロベンジルアミノ)フェノキシ]安息香酸	2,3-ジクロロベンズアルデヒド	93	35
23:4	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(3-クロロ-2-フルオロベンジルアミノ)フェノキシ]安息香酸	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド	69	86
23:5	5-[3-(3-クロロ-2-フルオロベンジルアミノ)フェノキシ]-2-(2,4-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)安息香酸	3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド	90	54

10

20

【 0 3 7 9 】

【表 2 4】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
24:1	5-[4-[n-ブチル-(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノキシ]-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸	4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン	74	80
24:2	5-[4-[n-ブチル-(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノキシ]-2-(4-クロロフェニルアミノ)安息香酸	1-ブロモ-4-クロロベンゼン	59	85
24:3	2-[ブチル-(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-5-[3-カルボキシ-4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェノキシ]安息香酸	4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン	69	36

30

【 0 3 8 0 】

【表 2 5】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
25:1	5-[4-(4-クロロフェニルスルファモイル)フェノキシ]-2-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]安息香酸	1-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン	-	44
25:2	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[4-(4-クロロフェニルスルファモイル)フェノキシ]安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド	70	92
25:3	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[4-(3,4-ジフルオロフェニルスルファモイル)フェノキシ]安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド	71	88
25:4	2-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-5-[4-(3,4-ジフルオロフェニルスルファモイル)フェノキシ]安息香酸	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド	30	92
25:5	2-(2,3-ジクロロベンゾイルアミノ)-5-[4-(3,4-ジフルオロフェニルスルファモイル)フェノキシ]安息香酸	2,3-ジクロロベンゾイルクロリド	30	90
25:6	5-[4-(3,4-ジフルオロフェニルスルファモイル)フェノキシ]-2-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ)安息香酸	4-イソプロポキシベンゾイルクロリド	43	63
25:7	5-[4-(4-クロロフェニルスルファモイル)フェノキシ]-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸	4-ブromo-1,2-ジフルオロベンゼン	76	53

10

20

【 0 3 8 1】

【表 2 6】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
26:1	5-{3-[2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}-2-(4-クロロフェニルアミノ)安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホンアミド	41	29
26:2	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-{3-[2-(3,4-ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}安息香酸	3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	54	59
26:3	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-{3-[2-(3,4-ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}安息香酸 tert-ブチルエステル	3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	36	-
26:4	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-{3-[2-(3,4-ジフルオロベンゼンスルホニルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}安息香酸	3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	36	43
26:5	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-{3-[2-(3-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-2-オキソエチル]フェノキシ}安息香酸	3-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	98	35

30

40

【 0 3 8 2】

50

【表 2 7】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
27:1	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[4-[ブチル(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノキシ]安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド	90	13
27:2	5-[4-[ブチル-(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノキシ]-2-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルアミノ)安息香酸	3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド	85	30
27:3	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェノキシ]安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド	63	62
27:4	5-[4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェノキシ]-2-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)安息香酸	4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド	60	58
27:5	5-[4-[ブチル(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]フェノキシ]-2-(4-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)安息香酸	4-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド	82	87

10

20

【 0 3 8 3 】

【表 2 8】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
28:1	2-(4-ブトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド	84	47
28:2	2-(4-シクロペンチルオキシベンゾイルアミノ)-5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]安息香酸	4-(シクロペンチルオキシ)ベンゾイルクロリド	77	64
28:3	5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸	4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン	78	66
28:4	2-(2,4-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]安息香酸	2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド	55	80
28:5	5-[3-(3,4-ジフルオロフェノキシ)フェノキシ]-2-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)安息香酸	4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド	79	53

30

40

【 0 3 8 4 】

【表 29】

No.	化学名	基質	収率(%)	
			エステル	酸
29:1	2-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゼンスルホニルアミノ)-5-[3-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]安息香酸	4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルクロリド	95	71
29:2	5-[3-(4-ブトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(2,4-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)安息香酸	4-ブトキシベンゾイルクロリド	96	66
29:3	5-[3-(4- <i>tert</i> -ブトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]-2-(2,4-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)安息香酸	4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイルクロリド	93	61

10

【0385】

【表 30】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
30:1	2-[3-(3-クロロフェニル)ウレイド]-5-[4-[3-(3-クロロフェニル)ウレイド]フェノキシ]安息香酸	1-クロロ-3-イソシアナトベンゼン	-	14
30:2	2-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]-5-[4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェノキシ]安息香酸	1-トリフルオロメチル-4-イソシアナトベンゼン	-	25
30:3	2-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ)-5-[4-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェノキシ]安息香酸	4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド	-	18

20

30

【0386】

【表 31】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
31:1	5-(3-カルボキシ-4-(3,4-ジフルオロベンジルアミノ)フェノキシ)-2-(3,4-ジフルオロベンジルアミノ)安息香酸	3,4-ジフルオロベンズアルデヒド	86	78
31:2	5-(3-カルボキシ-4-(2,3-ジフルオロベンジルアミノ)フェノキシ)-2-(2,3-ジフルオロベンジルアミノ)安息香酸	2,3-ジフルオロベンズアルデヒド	85	60

40

【0387】

【表 3 2】

No.	化学名	基質	収率(%)	
			ステップ 4 又は 6	テトラゾール
32:1	2,4-ジクロロ-N-{4-[4-(4-イソプロピルベンゼンスルホニルアミノ)-3-テトラゾール-5-イル]フェノキシ}フェニルベンズアミド	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド (ステップ 4)	52	25
32:2	4-イソプロポキシ-N-{4-[4-(4-イソプロピルベンゼンスルホニルアミノ)-3-(テトラゾール-5-イル)フェノキシ]フェニル}ベンズアミド	4-イソプロポキシベンゾイルクロリド(ステップ 4)	47	60
32:3	4-ブトキシ-N-[4-[4-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)フェノキシ]-2-(テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド	4-ブトキシベンゼンスルホニルクロリド (ステップ 6)	87	72

10

【 0 3 8 8 】

20

【表 3 3】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	加水分解
33:1	2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-5-[5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ]安息香酸	4-ブromo-1,2-ジフルオロベンゼン	51	41
33:2	5[6-(3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニルアミノ)ピリジン-3-イルオキシ]-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)安息香酸	3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロリド	76	65

30

【 0 3 8 9 】

【表 3 4】

No	化学名	方法	基質	収率 (%)	
				エステル	酸
34:1	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-[4-(4-クロロフェニルアミノ)-3-フルオロフェノキシ]安息香酸	AO	1-ブロモ-4-クロロベンゼン	62	85
34:2	5-[4-(4-クロロフェニルアミノ)-3-フルオロフェノキシ]-2-(2,6-ジフルオロベンゾイルアミノ)安息香酸	AO	2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド	75	55
34:3	5-[4-(4-クロロフェニルアミノ)-3-フルオロフェノキシ]-2-(4,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニルアミノ)安息香酸	AO	1-ブロモ-4,5-ジフルオロ-2-メトキシベンゼン	75	87
34:4	2-(4-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ)-5-[4-(4-クロロフェニルアミノ)-3-フルオロフェノキシ]安息香酸	AO	1-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンゼン	90	42
34:5	5-[4-(4-クロロフェニルアミノ)-3-フルオロフェノキシ]-2-(2-トリフルオロメチルフェニルアミノ)安息香酸	AO	1-ブロモ-2-トリフルオロメチルベンゼン	80	45
34:6	2-(2,6-ジフルオロベンゾイルアミノ)-5-[3-フルオロ-4-(2-メトキシフェニルアミノ)-フェノキシ]安息香酸	AO	2,6-ジフルオロベンゾイルクロリド	83	91
34:7	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-{3-フルオロ-4-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	AN	1-ブロモ-4-クロロベンゼン	51	90
34:8	2-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-5-{3-フルオロ-4-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	AN	1-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロベンゼン	52	68
34:9	2-(2-クロロフェニルアミノ)-5-{3-フルオロ-4-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	AN	1-ブロモ-2-クロロベンゼン	74	53
34:10	2-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-5-{3-フルオロ-4-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	AN	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド	88	54

【 0 3 9 0 】

【表 3 5】

No.	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	加水分解
35:1	2-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-5-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェニルスルファニル]安息香酸	2,4-ジクロロベンゾイルクロリド	93	68
35:2	2-(4-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-5-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェニルスルファニル]安息香酸	4-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド	83	56

【 0 3 9 1 】

【表 3 6】

No	化学名	基質	収率(%)	
			エステル	酸
36:1	2-(4-ブチルフェニルスルホンアミド)-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-(フェニルスルホンアミド)フェノキシ)安息香酸	4-ブチルベンゼンスルホンクロリド	86	-
36:2	2-(4-ブチルフェニルスルホンアミド)-5-(3-カルボキシ-4-(フェニルスルホンアミド)フェノキシ)安息香酸	4-ブチルベンゼンスルホンクロリド	86	74
36:3	5-(3-カルボキシ-4-(4-(トリフルオロメトキシ)-フェニルスルホンアミド)フェノキシ)-2-(フェニルスルホンアミド)安息香酸	4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンクロリド	53	97
36:4	5-(3-カルボキシ-4-(4-メトキシフェニルスルホンアミド)フェノキシ)-2-(フェニルスルホンアミド)安息香酸	4-メトキシベンゼンスルホンクロリド	84	95
36:5	2-(4-ブトキシフェニルスルホンアミド)-5-(3-(メトキシカルボニル)-4-(フェニルスルホンアミド)フェノキシ)安息香酸	4-ブトキシベンゼンスルホンクロリド	59	96

10

20

【 0 3 9 2】

【表 3 7】

No	化学名	基質	収率 (%)	
			エステル	酸
37:1	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-{4-[(4-メトキシベンゼンスルホン)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	4-メトキシベンゼンスルホンクロリド	97	56
37:2	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-{4-[(2-フルオロベンゼンスルホン)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	2-フルオロベンゼンスルホンクロリド	98	52
37:3	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-{4-[(2,5-ジクロロベンゼンスルホン)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	2,5-ジクロロベンゼンスルホンクロリド	97	49
37:4	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-{4-[(3-メトキシベンゼンスルホン)メチルアミノ]フェノキシ}安息香酸	3-メトキシベンゼンスルホンクロリド	80	45
37:5	2-(4-クロロフェニルアミノ)-5-{4-[メチル(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホン)アミノ]フェノキシ}安息香酸	4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンクロリド	96	34
37:6	5-{4-[(5-クロロ-2-メトキシベンゼンスルホン)メチルアミノ]フェノキシ}-2-(4-クロロフェニルアミノ)安息香酸	5-クロロ-2-メトキシベンゼンスルホンクロリド	95	29

30

40

【 0 3 9 3】

【表 3 8】

分光器のデータ

Ex.	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 200 又は 400 MHz), δ:
1:1	13.6-12.8 (2H, br s) 9.68 (1H, s) 9.3 (1H, br s) 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz) 7.67 (1H, s) 7.50-7.48 (2H, m) 7.38-7.17 (7H, m) 7.06-7.02 (1H, m)
1:2	9.4-9.2 (2H, br s) 7.47-7.39 (2H, m) 7.32-7.08 (12H, m)
1:3	9.4-9.2 (2H, br s) 7.49-7.43 (2H, m) 7.41-7.24 (6H, m) 7.19 (2H, dd, J=9.2 及び 2.6 Hz) 7.11-6.98 (2H, m)
1:4	9.5-9.2 (2H, br s) 7.98 (1H, d, J=1.8 Hz) 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz) 7.52 (1H, d, J=1.8 Hz) 7.48-7.39 (2H, m) 7.37-7.08 (7H, m) 7.06-6.95 (1H, m) 6.90 (1H, d, J=1.8 Hz)
1:5	8.47-8.37 (1H, m) 7.71-7.47 (4H, m) 7.39 (1H, d, J=8.8 Hz) 7.33-7.08 (5H, m) 6.97-6.85 (1H, m)
1:6	9.6-9.5 (1H, br s) 9.5-9.4 (1H, br s) 8.23-8.09 (2H, m) 7.65-7.46 (3H, m) 7.42-7.12 (9H, m)
1:7	9.79-9.12 (2H, br s) 8.01-7.90 (2H, m) 7.53-7.41 (3H, m) 7.31-7.06 (9H, m) 2.87-2.71 (1H, m) 1.03-0.89 (4H, m)
1:8	13.5-13.2 (2H, br s) 9.4-9.3 (1H, br s) 9.3-9.2 (1H, br s) 7.51-7.40 (4H, m) 7.39-7.35 (1H, m) 7.34-7.25 (2H, m) 7.2-7.12 (4H, m) 7.09-6.98 (1H, m)
1:9	9.4-9.2 (1H, br s) 7.72-7.58 (2H, m) 7.54-7.94 (11H, m) 4.00 (2H, t, J=6.5 Hz) 1.75-1.57 (2H, m) 1.47-1.32 (2H, m) 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz)
2:1	14.5-13.2 (2H, br s) 11.96 (1H, s) 11.92 (1H, s) 8.64-8.57 (2H, m) 8.06-8.02 (2H, m) 7.93-7.86 (4H, m) 7.72-7.57 (4H, m) 7.45-7.39 (2H, m)
2:2	14.4-13.4 (2H, br s) 11.93 (1H, s) 11.75 (1H, d, J=5.4 Hz) 8.62-8.57 (2H, m) 7.94-7.87 (3H, m) 7.75-7.40 (8H, m)
2:3	14.4-13.5 (2H, br s) 12.08 (1H, s) 11.96 (1H, s) 8.62-8.56 (2H, m) 8.44-8.39 (2H, m) 8.18-8.14 (2H, m) 7.94-7.87 (2H, m) 7.73-7.57 (4H, m) 7.46-7.40 (2H, m)
2:4	14.2-13.4 (2H, br s) 11.95 (1H, s) 11.39 (1H, s) 8.62-8.54 (2H, m) 8.38-8.31 (2 H, m) 7.95-7.87 (3H, m) 7.74-7.54 (4H, m) 7.48-7.39 (2H, m)
2:5	14.50-12.99 (2H, br s) 11.94 (1H, s) 11.39 (1H, s) 8.71 (1H, d, J=9.6 Hz) 8.48 (1H, d, J=9.6 Hz) 7.90-7.69 (4H, m) 7.63-7.53 (3H, m) 7.47-7.34 (4H, m) 2.66 (2H, t, J=8.0 Hz) 1.67-1.48 (2H, m) 1.41-1.19 (2H, m) 0.89 (3H, t, J=7.4 Hz)
2:6	14.53-13.19 (2H, br s) 11.94 (1H, s) 11.84 (1H, s) 8.72 (1H, d, J=9.3 Hz) 8.47 (1H, d, J=9.3 Hz) 7.96-7.80 (5H, m) 7.63-7.54 (2H, m) 7.48-7.33 (4H, m) 2.65 (2H, t, J=7.4 Hz) 1.67-1.47 (2H, m) 1.40-1.19 (2H, m) 0.88 (3H, t, J=7.4 Hz)
2:7	14.73-13.01 (2H, br s) 11.94 (1H, s) 11.84 (1H, s) 8.71 (1H, d, J=9.3 Hz) 8.53 (1H, d, J=9.3 Hz) 8.10 (1H, dd, J=7.3 及び 2.0 Hz) 7.99-7.89 (1H, m) 7.88-7.81 (2H, m) 7.71-7.54 (3H, m) 7.47-7.33 (4H, m) 2.65 (2H, t, J=7.3 Hz) 1.66-1.48 (2H, m) 1.40-1.19 (2H, m) 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz)
2:8	14.41-13.11 (2H, br s) 11.94 (1H, s) 11.39 (1H, s) 8.71 (1H, d, J=9.3 Hz) 8.51 (1H, d, J=9.3 Hz) 7.90-7.73 (3H, m) 7.67-7.52 (3H, m) 7.47-7.32 (5H, m) 2.65 (2H, t, J=7.7 Hz) 1.66-1.48 (2H, m) 1.40-1.20 (2H, m) 0.89 (3H, t, J=7.1 Hz)
2:9	11.99 (1H, s) 11.93 (1H, s) 8.61-8.56 (2H, m) 8.09-8.06 (4H, m) 7.94-7.86 (2H, m) 7.70-7.57 (4H, m) 7.46-7.40 (2H, m)

10

20

30

40

3:1	14.2-13.7 (1H, br s) 12.23 (1H, s) 8.80 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 8.09 (1H, $J=8.8$ Hz) 7.98 (2H, d, $J=7.2$ Hz) 7.80-7.77 (1H, m) 7.67-7.55 (4H, m) 7.30-7.23 (2H, m)
3:2	14.79-13.02 (2H, br s) 12.34 (1H, s) 8.73 (1H, d, $J=8.9$ Hz) 8.22-7.93 (5H, m) 7.79 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.58 (1H, dd, $J=8.9$ 及び 2.9 Hz) 7.31-7.20 (2H, m)
4:1	12.1 (2H, s) 8.73 (2H, d, $J=9.1$ Hz) 7.87 (4H, d, $J=8.2$ Hz) 7.62 (2H, d, $J=3.0$ Hz) 7.45-7.38 (6H, m) 2.67 (4H, t, $J=7.6$ Hz) 1.64-1.54 (4H, m) 1.37-1.28 (4H, m) 0.91 (6H, t, $J=7.3$ Hz)
4:2	12.2 (2H, s) 8.72 (2H, d, $J=9.1$ Hz) 7.97 (4H, d, $J=7.1$ Hz) 7.67-7.56 (8H, m) 7.45-7.37 (2H, m)
4:3	12.1 (2H, s) 8.61 (2H, d, $J=9.1$ Hz) 8.43 (4H, d, $J=8.8$ Hz) 8.18 (4H, d, $J=8.8$ Hz) 7.63 (2H, d, $J=3.0$ Hz) 7.45 (2H dd, $J=9.1$ 及び 3.0 Hz)
4:4	12.0 (2H, s) 8.68 (2H, d, $J=9.1$ Hz) 8.01-8.05 (2H, m) 7.97 (2H, d, $J=7.8$ Hz) 7.81-7.78 (2H, m) 7.73-7.65 (4H, m) 7.51 (2H, dd, $J=9.11$ 及び 3.0 Hz)
5:1	12.6-12.4 (2H, m) 8.73 (2H, dd, $J=3.2$ 及び 9.0 Hz) 7.98 (2H, d, $J=7.1$ Hz) 7.88 (2H, d, $J=8.0$ Hz) 7.65-7.54 (5H, m) 7.43-7.35 (4H, m) 2.67 (2H, t, $J=7.5$ Hz) 1.63-1.55 (2H, m) 1.37-1.28 (2H, m) 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
5:2	12.9 (1H, br s) 12.4 (1H, br s) 8.72 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 8.62 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 8.42 (2H, d, $J=8.7$ Hz) 8.20 (2H, d, $J=8.9$ Hz) 8.00-7.95 (2H, m) 7.67-7.55 (5H, m) 7.44-7.35 (2H, m)
5:3	14.0 (1H, br s) 12.02-11.95 (2H, m) 8.72 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 8.61 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 7.99-7.89 (4H, m) 7.75-7.71 (1H, m) 7.68-7.57 (6H, m), 7.48-7.41 (2H, m)
6:1	12.6-12.2 (2H, br s) 11.99 (1H, s) 10.09 (1H, s) 8.73 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 7.93-7.82 (2H, m) 7.79-7.74 (1H, m) 7.65-7.57 (3H, m) 7.50-7.37 (4H, m) 7.07-6.96 (2H, m) 3.69 (2H, s) 2.68 (2H, t, $J=7.5$ Hz) 1.69-1.52 (2H, m) 1.43-1.23 (2H, m) 0.91 (3H, d, $J=7.3$ Hz)
6:2	12.6-12.3 (2H, br s) 12.1-12.0 (1H, br s) 11.8-12.0 (1H, br s) 10.4-10.2 (1H, br s) 8.64 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 8.17-8.06 (1H, m) 8.02-7.91 (2H, m) 7.85-7.76 (1H, m) 7.67 (1H, d, $J=8.5$ Hz) 7.60 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.52-7.39 (2H, m) 7.13-6.98 (3H, m) 3.66 (2H, s)
6:3	12.7-12.2 (2H, br s) 12.2-11.8 (2H, br s) 10.3-10.2 (1H, br s) 8.72 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 7.98 (1H, d, $J=2.6$ Hz) 7.94-7.85 (2H, m) 7.67 (1H, d, $J=8.7$ Hz) 7.61 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.48 (1H, dd, $J=8.7$ 及び 2.6 Hz) 7.41 (1H, dd, $J=9.1$, 2.9 Hz) 7.14-6.97 (5H, m) 4.75 (1H, セブテット, $J=6.0$ Hz) 3.66 (2H, s) 1.31 (6H, d, $J=6.0$ Hz)
6:4	11.90 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 10.08 (1H, s) 8.67 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 8.10 (1H, m) 7.99-7.74 (4H, m) 7.69-7.49 (3H, m) 7.46-7.36 (2H, m) 7.08-6.95 (2H, m) 3.63 (2H, s)
6:5	11.90 (1H, d, $J=3.6$ Hz) 10.03 (1H, s) 8.64 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 8.18-8.07 (1H, m) 8.02-7.69 (4H, m) 7.64-7.57 (1H, m) 7.54-7.38 (2H, m) 7.11-6.96 (2H, m) 3.66 (2H, s)
6:6	11.98 (1H, s) 10.09 (1H, s) 8.73 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 7.95-7.85 (2H, m) 7.76 (1H, d, $J=1.5$ Hz) 7.66-7.55 (3H, m) 7.46-7.35 (2H, m) 7.17-6.93 (4H, m) 4.75 (1H, セブテット, $J=5.9$ Hz) 3.67 (2H, s) 1.30 (6H, d, $J=5.9$ Hz)
6:7	12.1-11.9 (1H, br s) 10.10 (1H, s) 8.73 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 8.10 (1H, d, $J=2.0$ Hz) 7.94-7.84 (3H, m) 7.63 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.49 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 7.42 (1H, dd, $J=9.1$ 及び 2.9 Hz) 7.15-6.97 (4H, m) 4.75 (1H, セブテット, $J=6.0$ Hz) 4.19 (2H, q, 7.0 Hz) 3.68 (2H, s) 1.35 (3H, t, 7.0 Hz) 1.31 (6H, d, $J=6.0$ Hz)
7:1	13.97 (br s, 1H) 11.94 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 8.70 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H) 7.75-7.63 (m, 3H) 7.60-7.51 (3H, m) 7.49-7.28 (m, 6H) 3.71 (s, 3H) 2.71-2.61 (m, 2H) 1.65-1.52 (m, 2H) 1.40-1.25 (m, 2H) 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

10

20

30

40

7:2	11.91 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.89-7.83 (2H, m), 7.78-7.73 (2H, m), 7.68-7.61 (1H, m), 7.59-7.50 (4H, m), 7.43-7.32 (4H, m), 7.30-7.24 (1H, m), 2.71-2.63 (2H, m), 1.65-1.52 (2H, m), 1.39-1.25 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
8:1	14.22-13.94 (1H, br s) 10.18 (1H, s) 8.57 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 7.93-7.46 (11H, m) 7.13 (1H, dd, $J=9.0$ 及び 2.9 Hz) 6.99 (2H, m) 1.30 (9H, s)
8:2	11.87 (1H, s) 8.90 (1H, d, $J=8.9$ Hz) 8.63-8.54 (2H, m) 8.16-8.00 (3H, m) 7.98-7.82 (2H, m) 7.56-7.45 (2H, m)
8:3	14.60-12.96 (1H, br s) 12.01 (1H, s) 11.87 (1H, s) 10.46 (1H, s) 8.62 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 8.20-7.93 (5H, m) 7.80-7.69 (2H, m) 7.57 (1H, d, $J=3.3$ Hz) 7.52-7.37 (2H, m) 7.17-6.70 (3H, m)
8:4	14.60-13.00 (1H, br s) 12.01 (1H, s) 10.23 (1H, s) 8.61 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 8.19-8.10 (2H, m) 8.03-7.77 (6H, m) 7.55 (1H, d, $J=3.0$ Hz) 7.44-7.31 (3H, m) 7.14-7.04 (2H, m) 2.66 (2H, t, $J=7.5$ Hz) 1.67-1.49 (2H, m) 1.41-1.19 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
8:5	12.01 (1H, s) 10.67 (1H, s) 8.61 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 8.23-8.10 (3H, m) 8.03-7.94 (2H, m) 7.89 (1H, d, $J=7.9$ Hz) 7.82-7.73 (2H, m) 7.56 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.41 (1H, dd, $J=9.0$ 及び 2.9 Hz) 7.17-7.08 (2H, m) 2.65 (3H, s)
8:6	16.0-15.9 (1H, br s) 9.90 (1H, s) 8.68 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 8.28-8.11 (2H, m) 8.04-7.69 (6H, m) 7.66-7.55 (1H, m) 7.15-6.90 (3H, m) 6.85-6.69 (2H, m) 3.00 (6H, s)
8:7	14.3-13.4 (1H, br s) 11.95 (1H, s) 10.22 (1H, s) 8.56 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 8.13-8.09 (2H, m) 7.97-7.93 (2H, m) 7.63-7.58 (2H, m) 7.50-7.49 (1H, m) 7.39-7.31 (5H, m) 7.03-6.99 (2H, m) 3.62 (2H, s)
8:8	14.1-13.6 (1H, br s) 11.93 (1H, s) 10.28 (1H, s) 8.68 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 8.00-7.74 (6H, m) 7.64-7.46 (4H, m) 7.45-7.31 (3H, m) 7.13-7.00 (2H, m) 2.65 (2H, t, $J=7.6$ Hz) 1.67-1.48 (2H, m) 1.40-1.19 (2H, m) 0.89 (3H, t, $J=7.2$ Hz)
8:9	14.0-13.6 (1H, br s) 11.97 (1H, s) 10.23 (1H, s) 8.71 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 7.92-7.74 (4H, m) 7.56 (1H, d, $J=3.0$ Hz) 7.47-7.35 (3H, m) 7.13-7.05 (2H, m) 7.11 (2H, d, $J=2.2$ Hz) 6.72 (1H, t, $J=2.2$ Hz) 3.83 (6H, s) 2.68 (2H, t, $J=7.5$ Hz) 1.69-1.50 (2H, m) 1.42-1.21 (2H, m) 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz)
8:10	12.00 (1H, s) 10.31 (1H, s) 8.61 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 8.14-8.02 (2H, m) 8.01-7.91 (2H, m) 7.88-7.77 (2H, m) 7.67-7.47 (6H, m) 7.39 (1H, dd, $J=9.1$ 及び 3.0 Hz) 7.17-7.03 (2H, m)
8:11	11.88 (1H, s) 10.28 (1H, s) 8.08 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 8.00-7.73 (6H, m) 7.62-7.44 (4H, m) 7.36 (1H, dd, $J=9.1$ 及び 2.5 Hz) 7.16-6.98 (4H, m) 4.11 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 1.35 (3H, t, $J=6.9$ Hz)
8:12	14.2-13.5 (1H, br s) 11.95 (1H, s) 10.20 (1H, s) 8.67 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 8.00-7.73 (6H, m) 7.69-7.49 (4H, m) 7.42-7.28 (3H, m) 7.12-6.99 (2H, m) 2.71-2.57 (2H, m) 1.67-1.47 (2H, m) 1.40-1.18 (2H, m) 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
8:13	11.94 (1H, s) 10.11 (1H, s) 8.67 (1H, d, $J=9.3$ Hz) 7.96-7.89 (4H, m) 7.81-7.76 (2H, m) 7.64-7.53 (4H, m) 7.37 (1H, dd, $J=9.3$ 及び 2.9 Hz) 7.07-6.99 (4H, m) 4.72 (1H, セブテット, $J=5.9$ Hz) 1.28 (6H, d, $J=5.9$ Hz)

10

20

30

40

8:14	(DMSO-d ₆ + CF ₃ COOH) 11.26 (1H, s) 11.12 (1H, s) 8.30 (1H, d, J=8.8 Hz) 8.23 (1H, d, J=7.8 Hz) 7.96-7.86 (3H, m) 7.84-7.74 (2H, m) 7.46 (1H, d, J=2.9 Hz) 7.35 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.9 Hz) 7.11-6.97 (4H, m) 4.72 (1H, セブテット, J=5.9 Hz) 2.68 (3H, s) 1.28 (6H, d, J=5.9 Hz)
8:15	12.10-11.85 (1H, br s) 8.52-8.48 (1H, m) 8.14-8.09 (2H, m) 7.98-7.93 (2H, m) 7.53 (1H, dd, J=7.8 及び 1.7 Hz) 7.41 (1H, d, J=2.9 Hz) 7.40-7.31 (2H, m) 7.24 (1H, dd, J=8.9 及び 2.9 Hz) 6.88-6.83 (2H, m) 6.60-6.55 (2H, m) 6.43-6.28 (1H, br s) 4.35 (2H, s)
9:1	14.1-13.8 (1H, br s) 11.97 (1H, s) 8.69 (1H, d, J=9.2 Hz) 7.91-7.81 (2H, m) 7.52 (1H, d, J=2.9 Hz) 7.46-7.36 (2H, m) 7.32 (1H, dd, J=8.9 及び 3.1 Hz) 7.24-7.12 (4H, m) 7.10-7.01 (2H, m) 6.99-6.88 (2H, m) 3.36 (3H, s) 2.67 (2H, t, J=7.4 Hz) 2.59-2.50 (2H, m) 1.68-1.11 (8H, m) 0.91 (3H, t, J=7.4 Hz) 0.84 (3H, t, J=7.1 Hz)
9:2	14.2-13.8 (1H, br s) 11.93 (1H, s) 8.68 (1H, d, J=9.1 Hz) 7.98-7.86 (2H, m) 7.55 (1H, d, J=2.9 Hz) 7.34-7.04 (9H, m) 7.00-6.89 (2H, m) 3.85 (3H, s) 3.36 (3H, s) 1.22 (9H, s)
9:3	11.46 (1H, s) 8.45 (1H, d, J=8.9 Hz) 7.81 (1H, d, J=1.9 Hz) 7.73 (1H, d, J=8.4 Hz) 7.60 (1H, dd, J=8.4 及び 1.9 Hz) 7.51 (1H, d, J=3.1 Hz) 7.33-7.16 (7H, m) 7.00-6.92 (2H, m) 3.36 (3H, s) 1.22 (9H, s)
9:4	14.2-13.8 (1H, br s) 11.99 (1H, s) 8.68 (1H, d, J=9.1 Hz) 7.94-7.84 (2H, m) 7.73-7.59 (2H, m) 7.58-7.43 (3H, m) 7.36-7.19 (3H, m) 7.15-7.04 (2H, m) 7.00-6.88 (2H, m) 4.75 (1H, セブテット, J=6.1 Hz) 3.39 (3H, s) 1.30 (6H, d, J=6.1 Hz)
9:5	14.2-13.7 (1H, br s) 12.7-12.1 (1H, br s) 8.49 (1H, d, J=9.1 Hz) 7.79 (1H, d, J=2.0 Hz) 7.74-7.43 (7H, m) 7.29-7.18 (3H, m) 6.93 (2H, d, J=8.8 Hz) 3.39 (3H, s)
10:1	11.54 (1H, s) 10.22 (1H, s) 8.49 (1H, d, J=8.8 Hz) 7.85-7.80 (2H, m) 7.70-7.50 (4H, m) 7.45-7.23 (6H, m) 6.79 (1H, dd, J=7.8 及び 2.0 Hz) 2.63 (2H, t, J=7.5 Hz) 1.63-1.48 (2H, m) 1.34-1.23 (2H, m) 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz)
10:2	11.95 (1H, s) 10.21 (1H, s) 8.62 (1H, d, J=8.8 Hz) 8.08-8.04 (2H, m) 7.84-7.80 (2H, m) 7.60-7.53 (5H, m) 7.45-7.28 (4H, m) 6.78 (1H, dd, J=7.8 及び 2.0 Hz) 2.62 (2H, t, J=7.8 Hz) 1.59-1.52 (2H, m) 1.33-1.22 (2H, m) 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz)
10:3	13.8-13.6 (1H, br s) 12.16 (1H, s) 10.22 (1H, s) 8.84 (1H, d, J=8.8 Hz) 7.99 (1H, dd, J=7.8 及び 2.0 Hz) 7.84-7.80 (2H, m) 7.61-7.50 (4H, m) 7.42-7.29 (4H, m) 7.24-7.20 (1H, m) 7.14-7.06 (1H, m) 6.78 (1H, dd, J=7.8 及び 2.0 Hz) 3.99 (3H, s) 2.62 (2H, t, J=7.8 Hz) 1.62-1.48 (2H, m) 1.33-1.19 (2H, m) 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz)
10:4	12.2-11.9 (1H, br s) 10.24 (1H, s) 8.64 (1H, d, J=8.9 Hz) 8.18-8.05 (1H, m) 8.00-7.75 (4H, m) 7.66-7.52 (3H, m) 7.48-7.28 (4H, m) 6.80 (1H, dd, J=8.1 及び 2.1 Hz) 2.65 (2H, t, J=7.6 Hz) 1.66-1.49 (2H, m) 1.40-1.20 (2H, m) 0.89 (3H, t, J=7.1 Hz)
10:5	12.1-11.9 (1H, br s) 10.55 (1H, s) 8.65 (1H, d, J=9.1 Hz) 8.30-8.20 (2H, m) 8.17-8.06 (1H, m) 8.03-7.90 (2H, m) 7.85-7.72 (2H, m) 7.69-7.36 (5H, m) 6.86 (1H, dd, J=8.0 及び 2.2 Hz)
10:6	14.2-13.7 (1H, br s) 12.2-11.9 (1H, br s) 10.54 (1H, s) 8.64 (1H, d, J=9.1 Hz) 8.17-8.05 (3H, m) 8.00-7.75 (4H, m) 7.66-7.58 (2H, m) 7.56-7.50 (1H, m) 7.48-7.35 (2H, m) 6.89-6.81 (1H, m)
11:1	12.04 (1H, s) 10.14 (1H, s) 8.57 (1H, d, J=9.2 Hz) 8.18-8.09 (2H, m) 8.02-7.93 (2H, m) 7.66-7.57 (2H, m) 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz) 7.40-7.27 (3H, m) 7.13-7.04 (2H, m) 6.99-6.90 (2H, m) 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz) 1.62-1.44 (2H, m) 1.35-1.16 (2H, m) 0.86 (3H, t, J=7.2 Hz)

10

20

30

40

11:2	10.71 (1H, s) 8.62 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 8.19-8.10 (4H, m) 7.93-7.87 (3H, m) 7.54 (1H, d, $J=3.0$ Hz) 7.11-7.06 (2H, m) 7.03 (1H, dd, $J=9.0$ 及び 3.0 Hz) 6.91-6.86 (2H, m)
11:3	12.1-12.0 (1H, br s) 8.63 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 8.20-8.11 (2H, m) 8.03-7.95 (2H, m) 7.57 (1H, d, $J=3.0$ Hz) 7.48-7.39 (3H, m) 7.16-6.97 (6H, m) 3.84 (3H, s) 3.09 (3H, s)
11:4	14.1-13.6 (1H, br s) 11.45-11.35 (1H, br s) 8.50 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 7.82 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 7.74 (1H, d, $J=8.2$ Hz) 7.61 (1H, dd, $J=8.2$ 及び 1.8 Hz) 7.52 (1H, d, $J=3.0$ Hz) 7.48-7.38 (3H, m) 7.16-6.96 (6H, m) 3.84 (3H, s) 3.09 (3H, s)
11:5	8.73 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 7.92-7.81 (2H, m) 7.58 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.52-7.29 (7H, m) 7.15-6.91 (4H, m) 3.10 (3H, s) 2.74-2.60 (2H, m) 2.40 (3H, s) 1.64-1.47 (2H, m) 1.37-1.21 (2H, m) 0.87 (3H, t, $J=7.2$ Hz)
11:6	14.4-13.7 (1H, br s) 12.0-11.9 (1H, br s) 8.73 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 7.97-7.83 (2H, m) 7.58 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.50-7.34 (5H, m) 7.19-6.93 (6H, m) 4.75 (1H, セブテット, $J=6.1$ Hz) 3.10 (3H, s) 2.66 (2H, t, $J=7.2$ Hz) 1.67-1.47 (2H, m) 1.36-1.20 (2H, m) 1.31 (6H, d, $J=6.1$ Hz) 0.88 (3H, t, $J=7.1$ Hz)
11:7	11.5-11.4 (1H, br s) 8.50 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 7.82 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 7.74 (1H, d, $J=8.1$ Hz) 7.61 (1H, dd, $J=8.1$ 及び 1.8 Hz) 7.53 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.48-7.35 (5H, m) 7.16-6.94 (4H, m) 3.10 (3H, s) 2.72-2.61 (2H, m) 1.64-1.47 (2H, m) 1.38-1.20 (2H, m) 0.82 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
11:8	12.05 (1H, s) 10.48 (1H, s) 8.68 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 8.20-8.06 (2H, m) 8.04-7.92 (2H, m) 7.92-7.80 (2H, m) 7.52 (1H, d, $J=3.0$ Hz) 7.46-7.35 (2H, m) 7.33 (1H, dd, $J=9.3$ 及び 3.0 Hz) 7.18-7.04 (2H, m) 7.03-6.93 (2H, m) 3.29 (3H, s) 2.67 (2H, t, $J=7.6$ Hz) 1.68-1.50 (2H, m) 1.42-1.21 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.2$ Hz)
11:9	10.2-9.9 (1H, br s) 7.71-7.55 (2H, m) 7.54-6.97 (12H, m) 6.95-6.81 (2H, m) 4.00 (2H, t, $J=6.5$ Hz) 3.25; 3.15 (3H, s) 1.75-1.60 (2H, m) 1.50-1.32 (2H, m) 0.98-0.84 (3H, m)
11:10	10.2-10.0 (1H, br s) 7.80-7.27 (5H, m) 7.26-6.80 (9H, m) 4.00 (2H, t, $J=6.5$ Hz) 3.26; 3.04 (3H, s) 1.78-1.59 (2H, m) 1.51-1.31 (2H, m) 0.99-0.84 (3H, m)
11:11	10.7-10.4 (1H, br s) 7.66 (1H, d, $J=7.2$ Hz) 7.51-7.32 (2H, m) 7.29-6.96 (7H, m) 6.94-6.81 (2H, m) 6.77-6.59 (2H, m) 4.55 (1H, セブテット, $J=6.1$ Hz) 3.22 (3H, s) 2.44 (3H, d, $J=2.4$ Hz) 1.19 (6H, d, $J=6.1$ Hz)
11:12	13.1-12.9 (1H, br s) 8.5-8.1 (1H, br s) 7.62-7.52 (1H, m) 7.49-7.28 (5H, m) 7.20-6.96 (5H, m) 6.89-6.77 (2H, m) 6.61 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 4.60 (2H, s) 3.83 (3H, s) 3.05 (3H, s)
12:1	9.4-9.1 (1H, br s) 8.03 (1H, s) 7.43 (1H, d, $J=2.8$ Hz) 7.40-7.22 (3H, m) 7.19 (1H, dd, $J=9.0$ 及び 2.8 Hz) 7.11-6.98 (7H, m) 6.96-6.88 (2H, m)
12:2	12.8-12.5 (1H, br s) 8.87 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 8.08 (1H, s) 7.91-7.84 (2H, m) 7.54 (1H, d, $J=2.8$ Hz) 7.43-7.33 (2H, m) 7.27 (1H, dd, $J=9.1$ 及び 2.8 Hz) 7.14-6.91 (8H, m) 2.66 (2H, t, $J=7.7$ Hz) 1.67-1.48 (2H, m) 1.41-1.25 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.2$ Hz)
12:3	14.2-14.0 (1H, br s) 8.74 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 7.97-7.86 (2H, m) 7.71-7.64 (1H, m) 7.41-7.05 (13H, m) 6.99-6.86 (2H, m) 2.64 (2H, t, $J=7.7$ Hz) 2.52 (2H, t, DMSO と重複) 1.99-1.38 (4H, m) 1.38-1.11 (4H, m) 0.88 (3H, t, $J=7.4$ Hz) 0.85 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

10

20

30

40

12:4	10.95-9.83 (1H, br s) 8.03-7.91 (6H, m) 7.63 (1H, d, $J=3.0$ Hz) 7.51 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 7.28-6.98 (11H, m) 2.89-2.70 (3H, m) 1.03-0.88 (12H, m)
12:5	9.50-9.20 (1H, br s) 8.19 (1H, s) 7.43 (1H, d, $J=3.0$ Hz) 7.35-7.31 (2H, m) 7.27 (1H, d, $J=9.3$ Hz) 7.22-7.18 (4H, m) 7.15 (1H, dd, $J=9.3$ 及び 3.0 Hz) 7.09-7.05 (2H, m) 6.99-6.90 (4H, m)
13:1	12.5-12.3 (2H, br s) 8.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz) 7.97 (2H, d, $J=2.4$ Hz) 7.89-7.81 (4H, m) 7.62 (2H, dd, $J=8.8$ 及び 2.4 Hz) 7.43-7.34 (4H, m) 2.65 (4H, t, $J=7.7$ Hz) 1.65-1.48 (4H, m) 1.39-1.19 (4H, m) 0.88 (6H, t, $J=7.3$ Hz)
13:2	12.2-12.1 (2H, br s) 8.64 (2H, d, $J=8.5$ Hz) 8.02-7.85 (6H, m) 7.78-7.57 (6H, m)
13:3	12.22 (2H, s) 8.67 (2H, d, $J=8.8$ Hz) 8.19-8.10 (4H, m) 8.03-7.94 (6H, m) 7.70 (2H dd $J=8.8$ 及び 2.3 Hz)
14:1	13.7-12.9 (1H, br s) 9.67-9.57 (1H, br s) 8.46 (1H, s) 7.84 (1H, d, $J=2.3$ Hz) 7.42-7.32 (3H, m) 7.29-7.15 (7H, m) 7.09-6.98 (4H, m)
14:2	13.6-12.9 (1H, br s) 9.65-9.54 (1H, br s) 8.48 (1H, s) 7.86 (1H, d, $J=2.3$ Hz) 7.45-7.29 (3H, m) 7.28-7.14 (4H, m) 7.13-6.96 (4H, m) 6.89-6.79 (1H, m)
14:3	10.31 (1H, s) 7.75 (1H, d, $J=2.3$ Hz) 7.70-7.59 (4H, m) 7.40-7.26 (5H, m) 7.21 (1H, dd, $J=8.6$ 2.3 Hz) 7.10-6.96 (4H, m) 2.65-2.53 (4H, DMSO と重複) 1.60-1.42 (4H, m) 1.35-1.15 (4H, m) 0.86 (6H, t, $J=7.2$ Hz)
14:4	10.41 (1H, s) 7.80-7.7 (5H, m) 7.67-7.50 (4H, m) 7.30 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 7.22 (1H, dd, $J=8.4$ 2.2 Hz) 7.12-6.96 (4H, m)
14:5	12.1-11.5 (1H, br s) 9.78 (1H, s) 9.27 (1H, s) 9.25 (1H, s) 8.25 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.92 (1H, d, $J=2.4$ Hz) 7.56-7.42 (6H, m) 7.39-7.20 (7H, m)
14:6	12.1-11.8 (1H br s) 10.08 (1H, s) 9.70 (1H, s) 9.56 (1H, s) 8.25 (1H, d, $J=8.6$ Hz) 7.96 (1H, d, $J=2.4$ Hz) 7.79-7.46 (10H, m) 7.37 (1H, dd, $J=8.7$ 2.3 Hz) 7.32-7.22 (2H, m)
15:1	12.4-12.2 (2H, br s) 8.81 (2H, d, $J=8.8$ Hz) 8.32 (2H, d, $J=2.2$ Hz) 7.93 (2H, dd, $J=8.8$ 及び 2.2 Hz) 7.84-7.81 (4H, m) 7.39-7.34 (4H, m) 2.63 (4H, t, $J=7.7$ Hz) 1.58-1.52 (4H, m) 1.31-1.24 (4H, m) 0.87 (6H, t, $J=7.3$ Hz)
15:2	12.36 (2H, s) 8.76 (2H, d, $J=8.8$ Hz) 8.35 (2H, d, $J=2.3$ Hz) 8.04-7.86 (6H, m) 7.76-7.55 (4H, m)
15:3	12.35 (2H, s) 8.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz) 8.37 (2H, d, $J=2.2$ Hz) 8.18-8.09 (4H, m) 8.06-7.94 (6H, m)
16:1	12.5-12.4 (2H, br s) 8.85 (2H, d, $J=8.5$ Hz) 8.51 (2H, d, $J=2.5$ Hz) 8.23 (2H, dd, $J=8.8$ 及び 2.2 Hz) 7.99-7.86 (4H, m) 7.80-7.59 (4H, m)
16:2	12.6-12.5 (2H, br s) 8.87 (2H, d, $J=9.0$ Hz) 8.53 (2H, d, $J=2.3$ Hz) 8.27 (2H, dd, $J=9.0$ 及び 2.3 Hz) 8.16-8.12 (4H, m) 8.02-7.97 (4H, m)
17:1	10.66 (1H, s) 10.11 (1H, s) 8.0-7.83 (4H, m) 7.81-7.51 (5H, m) 7.37 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 7.16-7.04 (2H, m) 7.01 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 6.92 (1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.7 Hz) 3.63 (2H, s)
17:2	10.30 (1H, s) 10.2-10.1 (1H, br s) 7.95 (2H, dd, $J=7.8$ 及び 1.8 Hz) 7.86-7.72 (3H, m) 7.62-7.40 (6H, m) 7.11-6.90 (4H, m) 3.67 (2H, s)

10

20

30

40

17:3	10.29 (1H, s) 9.7-9.8 (1H, br s) 8.02-7.76 (6H, m) 7.65-7.35 (4H, m) 7.14-6.97 (5H, m) 6.92 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 4.74 (1H, セブテット, $J=5.9$ Hz) 3.62 (2H, s) 1.29 (6H, d, $J=5.9$ Hz)
17:4	12.5-12.1 (1H, br s) 10.66 (1H, s) 9.90 (1H, s) 7.96-7.82 (4H, m) 7.80-7.70 (3H, m) 7.40 (1H, d, $J=8.7$ Hz) 7.37-7.29 (2H, m) 7.13-7.04 (2H, m) 7.00 (1H, d, $J=2.8$ Hz) 6.93 (1H, dd, $J=8.6$ 及び 2.7 Hz) 3.63 (2H, s) 2.66 (2H, t, $J=6.7$ Hz) 1.67-1.50 (2H, m) 1.42-1.21 (2H, m) 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
17:5	10.25-10.18 (1H, br s) 10.2-9.9 (1H, br s) 8.00-7.72 (5H, m) 7.68-7.52 (2H, m) 7.50-7.29 (3H, m) 7.13-6.87 (4H, m) 3.66 (2H, s) 2.66 (2H, t, $J=7.5$ Hz) 1.67-1.50 (2H, m) 1.42-1.21 (2H, m) 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz)
17:6	10.21 (1H, s) 9.59 (1H, s) 9.2-9.0 (2H, br s) 7.92-7.73 (4H, m) 7.65-7.56 (1H, m) 7.56-7.51 (1H, m) 7.44 (1H, d, $J=8.1$ Hz) 7.39-7.30 (2H, m) 7.07-6.96 (2H, m) 6.92 (1H, d, $J=2.1$ Hz) 6.76-6.64 (2H, m) 4.36-4.27 (2H, m) 3.60 (2H, s) 3.51-3.33 (2H, m) 3.12-3.00 (2H, m) 2.66 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 1.67-1.49 (2H, m) 1.41-1.20 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
17:7	10.28-10.26 (1H, br s) 7.97-7.92 (2H, m) 7.81-7.76 (2H, m) 7.62-7.50 (5H, m) 7.08-7.03 (2H, m) 7.03-6.98 (2H, m) 6.89 (1H, d, $J=2.5$ Hz) 6.71 (1H, dd, $J=8.7$ 及び 2.7 Hz) 6.68-6.63 (1H, m) 4.03 (2H, t, $J=6.5$ Hz) 3.56 (2H, s) 1.74-1.66 (2H, m) 1.47-1.37 (2H, m) 0.92 (3H, t, $J=7.4$ Hz)
18:1	10.8-10.5 (1H, br s) 7.95 (1H, dd, $J=8.1$ 及び 1.8 Hz) 7.90 (1H, dd, $J=8.1$ 及び 1.8 Hz) 7.52 (1H, t, $J=8.1$ Hz) 7.45-7.17 (2H, m) 7.16-7.04 (3H, m) 7.03-6.89 (3H, m) 6.78-6.73 (1H, m), 6.70 (1H, t, $J=1.8$ Hz) 3.20 (3H, s)
18:2	13.1-12.8 (1H, br s) 8.7-8.5 (1H, br s) 8.3-8.2 (1H, br s) 7.42-7.18 (4H, m) 7.17-6.95 (7H, m) 6.93-6.72 (3H, m)
18:3	13.1-12.9 (1H, br s) 8.79 (1H, s) 7.99-7.85 (2H, m) 7.48-7.29 (1H, m) 7.29-7.17 (3H, m) 7.17-7.11 (1H, m) 7.10-6.91 (5H, m) 6.91-6.85 (1H, m) 6.82-6.75 (1H, m) 3.25 (3H, s) 2.86-2.67 (1H, m) 0.92 (4H, d, $J=6.3$ Hz)
18:4	13.5-12.6 (1H, br s) 11.1-10.2 (1H, br s) 8.58 (1H, s) 7.82 (1H, dd, $J=7.8$ 及び 1.5 Hz) 7.69 (1H, dd, $J=7.8$ 及び 1.5 Hz) 7.42-7.21 (3H, m) 7.13-6.93 (5H, m) 6.90-6.69 (3H, m) 2.61 (3H, s)
18:5	13.1-12.9 (1H, br s) 10.40 (1H, s) 8.62 (1H, s) 8.03-7.96 (1H, m) 7.90 (1H, dd, $J=7.8$ 及び 1.8 Hz) 7.85-7.74 (2H, m) 7.66 (1H, dd, $J=7.8$ 及び 1.8 Hz) 7.55 (1H, t, $J=7.8$ Hz) 7.40-7.22 (2H, m) 7.18-6.99 (3H, m) 6.95-6.83 (2H, m) 6.82 (1H, d, $J=1.8$ Hz)
18:6	13.1-12.9 (1H, br s) 10.39 (1H, s) 7.99 (1H, t, $J=2.0$ Hz) 7.90 (1H, dt, $J=7.8$ 及び 2.0 Hz) 7.84-7.74 (2H, m) 7.56 (1H, t, $J=7.8$ Hz) 7.66 (1H, dt, $J=7.8$ 及び 2.0 Hz) 7.47-7.19 (2H, m) 7.17-7.05 (3H, m) 7.02-6.91 (1H, m) 6.88-6.79 (2H, m) 3.25 (3H, s)
19:1	10.85 (1H, br s) 10.38 (1H, s) 7.75-7.65 (2H, m) 7.59-7.38 (4H, m) 7.30-7.19 (4H, m) 7.16-7.09 (1H, m) 7.09-6.95 (4H, m) 3.98 (2H, t, $J=6.4$ Hz) 1.73-1.56 (2H, m) 1.47-1.27 (2H, m) 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
19:2	10.87 (1H, s) 10.46 (1H, s) 7.75-7.64 (2H, m) 7.59-7.39 (4H, m) 7.32-6.94 (7H, m) 6.83-6.72 (1H, m) 3.98 (2H, t, $J=6.3$ Hz) 1.74-1.56 (2H, m) 1.47-1.27 (2H, m) 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
19:3	14.2-13.7 (1H, br s) 11.50 (1H, s) 10.50 (1H, s) 8.53 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 7.81 (1H, d, $J=2.0$ Hz) 7.73 (1H, d, $J=8.2$ Hz) 7.65-7.17 (8H, m) 7.11-6.98 (1H, m) 6.87-6.76 (1H, m)
20:1	10.8-10.6 (1H, br s) 7.95-7.78 (2H, m) 7.73-7.25 (9H, m) 7.24-7.15 (1H, m) 7.11-6.99 (2H, m) 4.02 (2H, t, $J=6.5$ Hz) 1.76-1.60 (2H, m) 1.49-1.31 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.4$ Hz)
20:2	9.44 (1H, s) 8.06-7.92 (1H, m) 7.91-7.79 (1H, m) 7.77-7.58 (2H, m) 7.55-7.16 (10H, m)

10

20

30

40

20:3	13.5-13.2 (1H, br s) 7.96-7.81 (2H, m) 7.68-7.58 (1H, m) 7.54-7.50 (1H, m) 7.49-7.15 (10H, m)
20:4	10.94 (1H, s) 8.14-8.02 (2H, m) 7.75-7.57 (3H, m) 7.56-7.38 (6H, m) 7.34-7.21 (2H, m) 7.13-6.89 (2H, m) 4.01 (2H, d, $J=6.7$ Hz) 1.74-1.60 (2H, m) 1.52-1.30 (2H, m) 1.46 (9H, s) 0.90 (3H, t, $J=7.2$ Hz)
20:5	10.8-10.6 (1H, br s) 8.07-7.91 (1H, m) 7.90-7.78 (1H, m) 7.77-7.19 (10H, m) 7.17-6.98 (2H, m) 4.02 (2H, t, $J=6.4$ Hz) 1.77-1.59 (2H, m) 1.50-1.29 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
26:6	9.12 (1H, s) 8.02-7.87 (1H, m) 7.86-7.74 (1H, m) 7.72-7.56 (2H, m) 7.53-7.12 (10H, m) 1.50 (9H, s)
20:7	10.8-10.6 (1H, br s) 8.16-7.96 (2H, m) 7.77-7.60 (3H, m) 7.59-7.39 (6H, m) 7.37-7.20 (2H, m) 7.16-6.98 (2H, m) 4.02 (2H, t, $J=6.2$ Hz) 1.77-1.58 (2H, m) 1.51-1.32 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
20:8	13.6-13.2 (1H, br s) 9.44 (1H, s) 8.11-7.98 (2H, m) 7.66-7.57 (1H, m) 7.55-7.16 (12H, m)
20:9	13.5-13.2 (1H, br s) 12.6-12.3 (1H, br s) 9.45 (1H, s) 7.96-7.83 (2H, m) 7.65-7.56 (1H, m) 7.55-7.42 (2H, m) 7.41-7.08 (10H, m) 4.06 (2H, t, $J=6.4$ Hz) 1.78-1.63 (2H, m) 1.51-1.35 (2H, m) 0.92 (3H, t, $J=7.4$ Hz)
21:1	(DMSO- d_6 +CF ₃ COOH) 10.6 (1H, br s) 10.7-10.5 (1H, br s) 8.16 (1H, d, $J=7.9$ Hz) 7.94 (1H, dd, $J=6.6$ Hz, $J=1.5$ Hz) 7.86 (1H, d, $J=7.9$ Hz) 7.80-7.67 (3H, m) 7.66-7.54 (1H, m) 7.46 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.37-7.22 (2H, m) 7.10-6.99 (2H, m) 2.62 (3H, s)
21:2	(DMSO- d_6 +CF ₃ COOH) 11.2 (1H, br s) 10.63 (1H, s) 8.16 (1H, d, $J=7.8$ Hz) 7.90-7.66 (5H, m) 7.51-7.37 (2H, m) 7.23 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, $J=2.9$ Hz) 7.08-6.98 (2H, m) 2.61 (3H, s)
21:3	7.72-7.60 (2H, m) 7.44-7.34 (2H, m) 7.32-7.09 (6H, m) 7.07-6.90 (3H, m) 6.87-6.77 (2H, m) 3.78 (3H, s) 3.33 (3H, s) 1.21 (9H, s)
21:4	10.69 (1H, s) 10.28 (1H, s) 7.98-7.88 (2H, m) 7.84-7.73 (2H, m) 7.71-7.62 (2H, m) 7.59-7.46 (4H, m) 7.37-7.22 (2H, m) 7.10-6.95 (4H, m) 4.00 (2H, t, $J=6.5$ Hz) 1.75-1.59 (2H, m) 1.49-1.29 (2H, m) 0.89 (3H, t, $J=7.4$ Hz)
22:1	12.5-12.2 (1H, br s) 10.30 (1H, s) 9.73 (1H, s) 7.95 (2H, dd, $J=8.3$, 1.5 Hz) 7.86-7.77 (2H, m) 7.72 (1H, d, $J=16.0$ Hz) 7.61-7.45 (5H, m) 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz) 7.10-6.97 (4H, m) 6.96-6.82 (2H, m) 6.22 (1H, d, $J=16.0$ Hz) 4.01 (2H, t, $J=6.8$ Hz) 1.78-1.60 (2H, m) 1.52-1.31 (2H, m) 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
22:2	10.28 (1H, s) 9.5-9.3 (1H, br s) 7.99-7.88 (2H, m) 7.83-7.73 (2H, m) 7.64-7.48 (5H, m) 7.11-6.95 (4H, m) 6.88 (1H, d, $J=2.4$ Hz) 6.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 6.67 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz) 4.03 (2H, t, $J=6.8$ Hz) 2.76-2.63 (2H, m) 2.39-2.25 (2H, m) 1.79-1.60 (2H, m) 1.53-1.34 (2H, m) 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
22:3	10.31 (1H, s) 10.06 (1H, s) 8.02-7.91 (4H, m) 7.88-7.78 (2H, m) 7.69-7.47 (5H, m) 7.34 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 7.14-7.00 (5H, m) 6.44 (1H, d, $J=16.0$ Hz) 4.74 (1H, セブテット, $J=5.9$ Hz) 1.30 (6H, d, $J=5.9$ Hz)
22:4	12.5-12.2 (2H, br s) 12.1-11.9 (1H, br s) 9.75 (1H, s) 8.71 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 7.94-7.94 (2H, m) 7.70 (1H, d, $J=16.0$ Hz) 7.57-7.34 (5H, m) 7.14-6.94 (5H, m) 6.87 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 6.27 (1H, d, $J=16.0$ Hz) 4.75 (1H, セブテット, $J=6.0$ Hz) 4.00 (2H, t, $J=6.4$ Hz) 1.77-1.59 (2H, m) 1.51-1.34 (2H, m) 1.30 (6H, d, $J=6.0$ Hz) 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
23:1	11.1-10.7 (1H, br s) 7.73-7.62 (2H, m) 7.50 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 7.36-6.97 (8H, m) 6.59-6.33 (1H, br s) 6.36 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 6.18-6.05 (2H, m) 4.28 (2H, s) 3.99 (2H, t, $J=6.3$ Hz) 1.75-1.57 (2H, m) 1.49-1.28 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
23:2	10.8-10.6 (1H, br s) 7.74-7.61 (2H, m) 7.49 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.33 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.21 (1H, dd, $J=8.8$ 及び 2.9 Hz) 7.10-6.76 (6H, m) 6.35 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 6.16-6.01 (2H, m) 4.17 (2H, s) 4.00 (2H, t, $J=6.3$ Hz) 3.78 (3H, s) 3.67 (3H, s) 1.76-1.58 (2H, m) 1.50-1.28 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
23:3	10.8-10.6 (1H, br s) 7.74-7.62 (2H, m) 7.56-7.46 (2H, m) 7.36-7.18 (4H, m) 7.09-6.98 (3H, m) 6.7-6.5 (1H, br s) 6.32 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 6.15-6.07 (2H, m) 4.31 (2H, s) 4.00 (2H, t, $J=6.3$ Hz) 1.75-1.58 (2H, m) 1.49-1.28 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)

10

20

30

40

23:4	10.72 (1H, s) 7.74-7.63 (2H, m) 7.57-7.38 (2H, m) 7.37-6.96 (7H, m) 6.7-6.3 (1H, br s) 6.37 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 6.19-6.06 (2H, m) 4.29 (2H, s) 3.99 (2H, t, $J=6.3$ Hz) 1.76-1.57 (2H, m) 1.50-1.28 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
23:5	12.9-12.1 (1H, br s) 8.12 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 7.86 (1H, d, $J=2.0$ Hz) 7.64 (1H, dd, $J=8.3$ 及び 2.0 Hz) 7.49-6.97 (7H, m) 6.6-6.3 (1H, br s) 6.35 (1H, dd, $J=7.8$ 及び 1.5 Hz) 6.18-6.06 (2H, m) 4.28 (2H, s)
24:1	9.4-9.3 (1H, br s) 7.50 (1H, d, $J=2.4$ Hz) 7.46-7.15 (5H, m) 7.12-6.93 (5H, m) 6.79-6.63 (1H, m) 6.56-6.39 (1H, m) 3.57 (2H, t, $J=7.3$ Hz) 1.60-1.40 (2H, m) 1.37-1.21 (2H, m) 0.84 (3H, t, $J=7.0$ Hz)
24:2	9.6-9.1 (1H, br s) 7.51 (1H, d, $J=2.4$ Hz) 7.42-7.14 (7H, m) 7.14-7.03 (2H, m) 7.03-6.88 (2H, m) 6.80-6.62 (1H, m) 6.56-6.38 (1H, m) 3.57 (2H, t, $J=7.3$ Hz) 1.59-1.39 (2H, m) 1.39-1.18 (2H, m) 0.84 (3H, t, $J=7.0$ Hz)
24:3	7.66-7.58 (1H, m) 7.49-7.16 (7H, m) 7.15-7.00 (2H, m) 6.47-6.30 (1H, m) 6.20-6.06 (1H, m) 3.47 (2H, t, $J=7.4$ Hz) 1.62-1.43 (2H, m) 1.41-1.20 (2H, m) 0.87 (3H, t, $J=7.4$ Hz)
25:1	13.8-13.5 (1H, br s) 10.38 (2H, s) 10.23 (1H, s) 8.40 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 7.78-7.54 (7H, m) 7.38 (1H, dd, $J=9.2$ 及び 3.1 Hz) 7.33-7.23 (2H, m) 7.13-7.01 (4H, m)
25:2	10.9-10.8 (1H, br s) 10.37 (1H, s) 7.75-7.64 (4H, m) 7.53 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 7.48 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.34 (1H, dd, $J=9.1$ 及び 2.9 Hz) 7.31-7.23 (2H, m) 7.10-6.97 (6H, m) 3.99 (2H, t, $J=6.4$ Hz) 1.74-1.57 (2H, m) 1.48-1.28 (2H, m) 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
25:3	11.0-10.8 (1H, br s) 10.44 (1H, s) 7.75-7.63 (4H, m) 7.53 (1H, d, $J=8.9$ Hz) 7.49 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.39-7.22 (2H, m) 7.13-6.97 (5H, m) 6.89-6.78 (1H, m) 3.99 (2H, t, $J=6.3$ Hz) 1.74-1.57 (2H, m) 1.45-1.28 (2H, m) 0.88 (3H, t, $J=7.4$ Hz)
25:4	14.2-13.4 (1H, br s) 11.50 (1H, s) 10.45 (1H, s) 8.52 (1H, d, $J=8.9$ Hz) 7.83-7.68 (4H, m) 7.64-7.52 (2H, m) 7.46 (1H, dd, $J=8.9$ 及び 3.0 Hz) 7.40-7.24 (1H, m) 7.15-7.02 (3H, m) 6.90-6.80 (1H, m)
25:5	14.2-13.5 (1H, br s) 11.46 (1H, s) 10.45 (1H, s) 8.49 (1H, d, $J=8.9$ Hz) 7.81 (1H, dd, $J=8.0$ 及び 1.6 Hz) 7.77-7.69 (2H, m) 7.68-7.60 (2H, m) 7.56-7.42 (2H, m) 7.40-7.24 (1H, m) 7.16-7.02 (3H, m) 6.90-6.80 (1H, m)
25:6	14.2-13.6 (1H, br s) 11.98 (1H, s) 10.45 (1H, s) 8.74 (1H, d, $J=8.9$ Hz) 7.95-7.82 (2H, m) 7.78-7.62 (3H, m) 7.46 (1H, dd, $J=9.1$ 及び 2.8 Hz) 7.40-7.24 (1H, m) 7.16-7.02 (5H, m) 6.91-6.80 (1H, m) 4.73 (1H, セブテット, $J=5.9$ Hz) 1.28 (6H, d, $J=5.9$ Hz)
25:7	13.6-13.0 (1H, br s) 10.37 (1H, s) 9.6-9.3 (1H, br s) 7.75-7.64 (2H, m) 7.58-7.50 (1H, m) 7.46-7.17 (6H, m) 7.14-6.97 (5H, m)
26:1	9.3-9.6 (1H, br s) 7.85-7.73 (2H, m) 7.49 (1H, d, $J=2.6$ Hz) 7.42-7.02 (9H, m) 6.91-6.74 (3H, m) 4.03 (2H, t, $J=6.4$ Hz) 3.50 (2H, s) 1.77-1.60 (2H, m) 1.51-1.31 (2H, m) 0.91 (3H, t, $J=7.2$ Hz)
26:2	13.5-13.1 (1H, br s) 12.8-12.3 (1H, br s) 9.47-9.37 (1H, br s) 7.97-7.85 (1H, m) 7.83-7.62 (2H, m) 7.49 (1H, d, $J=2.8$ Hz) 7.42-7.12 (7H, m) 6.92-6.76 (3H, m) 3.55 (2H, s)
26:3	12.7-12.3 (1H, br s) 10.08 (1H, s) 7.95-7.83 (1H, m) 7.82-7.57 (4H, m) 7.44 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 7.36 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.34-7.24 (1H, m) 7.21 (1H, dd, $J=9.0$ 及び 2.9 Hz) 7.09-6.99 (2H, m) 6.94 (1H, d, $J=7.7$ Hz) 6.88-6.78 (2H, m) 4.01 (2H, t, $J=6.5$ Hz) 3.56 (2H, s) 1.75-1.60 (2H, m) 1.54-1.29 (2H, m) 1.46 (9H, s) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
26:4	13.2-11.9 (2H, br s) 11.1-10.5 (1H, br s) 7.98-7.84 (1H, m) 7.83-7.62 (4H, m) 7.54 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.39 (1H, d, $J=2.6$ Hz) 7.34-7.20 (2H, m) 7.12-7.00 (2H, m) 6.93 (1H, d, $J=7.7$ Hz) 6.88-6.76 (2H, m) 4.01 (2H, t, $J=6.2$ Hz) 3.57 (2H, s) 1.77-1.59 (2H, m) 1.50-1.29 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
26:5	13.7-12.2 (2H, br s) 11.1-10.6 (1H, br s) 7.99-7.78 (2H, m) 7.75-7.63 (2H, m) 7.53 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 7.48-7.36 (2H, m) 7.33-7.20 (2H, m) 7.10-7.00 (2H, m) 6.93 (1H, d, $J=7.6$ Hz) 6.87-6.78 (2H, m) 4.01 (2H, t, $J=6.3$ Hz) 3.58 (2H, s) 1.77-1.58 (2H, m) 1.50-1.29 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)

10

20

30

40

27:1	7.67-7.58 (2H, m) 7.43 (1H, d, $J=2.8$ Hz) 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.18 (1H, q, $J=9.4$ Hz) 7.08-6.93 (5H, m) 6.91-6.82 (2H, m) 6.78-6.64 (1H, m) 6.52-6.41 (1H, m) 3.95 (2H, t, $J=6.3$ Hz) 3.62-3.50 (2H, m) 1.72-1.56 (2H, m) 1.53-1.19 (6H, m) 0.87 (3H, t, $J=6.9$ Hz) 0.84 (3H, t, $J=6.9$ Hz)
27:2	7.52 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.38 (1H, d, $J=2.8$ Hz) 7.35-7.12 (4H, m) 7.10-7.01 (3H, m) 6.97-6.90 (2H, m) 6.85-6.70 (1H, m) 6.59-6.48 (1H, m) 3.77 (3H, s) 3.72 (3H, s) 3.58 (2H, t, $J=7.3$ Hz) 1.57-1.39 (2H, m) 1.38-1.18 (2H, m) 0.84 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
27:3	8.27 (1H, s) 7.72-7.60 (2H, m) 7.47 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.33 (1H, d, $J=2.8$ Hz) 7.32-6.85 (10H, m) 6.81-6.70 (1H, m) 4.04-3.92 (2H, m) 1.74-1.57 (2H, m) 1.48-1.27 (2H, m) 0.89 (3H, t, $J=7.4$ Hz)
27:4	8.26 (1H, s) 7.72-7.61 (2H, m) 7.45 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.33 (1H, d, $J=2.8$ Hz) 7.32-6.83 (10H, m) 6.81-6.69 (1H, m) 3.77 (3H, s)
27:5	11.4-11.1 (1H, br s) 7.85 (1H, t, $J=8.1$ Hz) 7.72 (1H, dd, $J=10.3, 1.8$ Hz) 7.51-7.38 (3H, m) 7.29-7.13 (2H, m) 7.10-7.02 (2H, m) 7.01-6.91 (2H, m) 6.86-6.71 (1H, m) 6.61-6.50 (1H, m) 3.58 (2H, t, $J=7.3$ Hz) 1.57-1.40 (2H, m) 1.38-1.22 (2H, m) 0.84 (3H, t, $J=7.0$ Hz)
28:1	11.4-10.6 (1H, br s) 7.75-7.61 (2H, m) 7.59-7.17 (6H, m) 7.10-6.97 (2H, m) 6.95-6.83 (1H, m) 6.82-6.60 (3H, m) 4.00 (2H, t, $J=6.5$ Hz) 1.76-1.56 (2H, m) 1.50-1.28 (2H, m) 0.90 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
28:2	14.1-13.7 (1H, br s) 12.1-11.9 (1H, br s) 8.72 (1H, d, $J=9.3$ Hz) 7.96-7.82 (2H, m) 7.63 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.56-7.16 (4H, m) 7.15-7.00 (2H, m) 6.98-6.84 (1H, m) 6.85-6.65 (3H, m) 5.00-4.85 (1H, m) 2.10-1.45 (8H, m)
28:3	13.8-12.5 (1H, br s) 9.9-9.0 (1H, br s) 7.60-7.16 (8H, m) 7.13-7.00 (1H, m) 6.97-6.84 (1H, m) 6.80-6.58 (3H, m)
28:4	8.13 (1H, d, $J=8.6$ Hz) 7.91-7.84 (1H, m) 7.70-7.60 (1H, m) 7.54-7.16 (6H, m) 6.96-6.83 (1H, m) 6.81-6.61 (3H, m)
28:5	11.9-10.9 (1H, br s) 7.76-7.64 (2H, m) 7.57-7.18 (6H, m) 7.10-7.00 (2H, m) 6.95-6.84 (1H, m) 6.81-6.62 (3H, m) 3.79 (3H, s)
29:1	11.0-10.8 (1H, br s) 10.21 (1H, s) 7.88-7.76 (2H, m) 7.75-7.65 (2H, m) 7.61-7.39 (8H, m) 7.37-7.25 (2H, m) 6.70 (1H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz) 1.29 (9H, s) 1.21 (9H, s)
29:2	11.7-11.5 (1H, br s) 10.09 (1H, s) 8.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.90 (1H, d, $J=2.0$ Hz) 7.93-7.83 (2H, m) 7.65 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz) 7.56 (1H, d, $J=7.8$ Hz) 7.50-7.20 (5H, m) 7.07-6.95 (2H, m) 6.69 (1H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz) 4.03 (2H, t, $J=6.3$ Hz) 1.78-1.61 (2H, m) 1.52-1.31 (2H, m) 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz)
29:3	12.4-11.8 (1H, br s) 10.20 (1H, s) 8.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz) 7.90 (1H, d, $J=1.8$ Hz) 7.89-7.80 (2H, m) 7.67 (1H, d, $J=8.8, 1.8$ Hz) 7.63-7.28 (7H, m) 7.25 (1H, dd, $J=8.8$ 及び 2.9 Hz) 6.70 (1H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz) 1.29 (9H, s)
30:1	13.7-13.4 (1H, br s) 10.27 (1H, s) 9.98 (1H, s) 8.89 (1H, s) 8.79 (1H, s) 8.33 (1H, d, $J=9.2$ Hz) 7.79-7.67 (2H, m) 7.54-7.22 (8H, m) 7.10-6.94 (4H, m)
30:2	12.4-12.0 (1H, br s) 9.97 (1H, s) 9.74 (1H, s) 9.46 (1H, s) 8.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 7.92-7.35 (11H, m) 7.09 (1H, dd, $J=9.0$ 及び 2.9 Hz) 7.04-6.90 (2H, m) 5.76 (1H, s)
30:3	16.69-15.40 (1H, br s) 10.25 (1H, s) 7.91-7.75 (4H, m) 7.61-7.43 (4H, m) 7.39-7.31 (2H, m) 7.06-6.91 (3H, m) 6.86-6.76 (2H, m)
31:1	7.51-7.26 (6H, m) 7.25-7.12 (2H, m) 7.05 (2H, dd, $J=9.2$, 及び 2.9 Hz) 6.62 (2H, d, $J=9.2$ Hz) 4.44 (4H, s)
31:2	7.41-7.22 (4H, m) 7.21-7.11 (4H, m) 7.06 (2H, dd, $J=9.1$ 及び 3.1 Hz) 6.69 (2H, d, $J=9.1$ Hz) 4.56 (4H, s)
32:1	10.6 (1H, br s) 10.4-10.3 (1H, br s) 7.78-7.38 (9H, m) 7.34-7.25 (2H, m) 7.16 (1H, dd, $J=9.0$ 及び 2.8 Hz) 7.11-7.00 (2H, m) 2.88 (1H, セブテット, $J=7.0$ Hz) 1.13 (6H, d, $J=7.0$ Hz)

10

20

30

40

32:2	10.4-10.3 (1H, br s) 10.13 (1H, s) 8.00-7.87 (2H, m) 7.86-7.74 (2H, m) 7.60-7.40 (4H, m) 7.38-7.26 (2H, m) 7.18 (1H, dd, $J=9.1$ 及び 2.8 Hz) 7.12-6.97 (4H, m) 4.74 (1H, セブテット, $J=6.1$ Hz) 2.90 (1H, セブテット, $J=7.0$ Hz) 1.30 (6H, d, $J=6.1$ Hz) 1.16 (6H, d, $J=7.0$ Hz)
32:3	10.29 (1H, s) 8.30 (1H, s) 7.53-7.35 (4H, m) 7.33-7.16 (1H, m) 7.15-7.04 (3H, m) 7.02-6.88 (5H, m) 6.83-6.72 (1H, m) 3.96 (2H, t, $J=6.6$ Hz) 1.73-1.55 (2H, m) 1.47-1.26 (2H, m) 0.88 (3H, t, $J=7.4$ Hz)
33:1	9.4-9.2 (1H, br s) 8.27 (1H, s) 7.91 (1H, d, $J=2.8$ Hz) 7.65-7.53 (2H, m) 7.44-7.15 (5H, m) 7.10-7.00 (1H, m) 6.99-6.92 (1H, m) 6.91-6.82 (1H, m) 6.76-6.66 (1H, m)
33:2	9.6-9.2 (1H, br s) 7.95 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 7.87 (1H, d, $J=2.3$ Hz) 7.69 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 7.46-7.25 (5H, m) 7.24-7.19 (1H, m) 7.14 (1H, dd, $J=8.4$ 及び 2.3 Hz) 7.08-6.99 (2H, m) 2.63 (3H, s)
34:1	13.38 (1H, s) 9.40 (1H, s) 7.97 (1H, s) 7.53 (1H, d, $J=2.7$ Hz) 7.44-7.13 (9H, m) 6.98 (1H, dd, $J=12.2$ 及び 2.7 Hz) 6.89-6.73 (3H, m)
34:2	14.1-13.6 (1H, br s) 11.9-11.5 (1H, br s) 8.48 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 8.04 (1H, s) 7.73-7.58 (1H, m) 7.57 (1H, d, $J=3.1$ Hz) 7.41 (1H, dd, $J=9.1$ 及び 3.1 Hz) 7.36-7.17 (5H, m) 7.09 (1H, dd, $J=11.9$ 及び 2.8 Hz) 6.95-6.79 (3H, m)
34:3	13.35 (1H, s) 9.43 (1H, s) 7.97 (1H, s) 7.53 (1H, dd, $J=2.5$ 及び 0.6 Hz) 7.51-7.39 (1H, m) 7.36-7.14 (6H, m) 6.97 (1H, dd $J=12.2$ 及び 2.7 Hz) 6.89-6.71 (3H, m) 3.84 (3H, s)
34:4	13.5-13.1 (1H, br s) 9.46 (1H, s) 7.97 (1H, s) 7.53 (1H, d, $J=2.4$ Hz) 7.39 (1H, d, $J=8.6$ Hz) 7.34-7.10 (6H, m) 6.99 (1H, d, $J=2.2$ Hz) 6.96-6.91 (1H, m) 6.89-6.71 (3H, m) 3.87 (3H, s)
34:5	13.6-13.5 (1H, br s) 9.83 (1H, s) 7.98 (1H, s) 7.74 (1H, d, $J=7.9$ Hz) 7.68-7.53 (3H, m) 7.35-7.14 (6H, m) 7.00 (1H, dd, $J=12.2$ 及び 2.7 Hz) 6.91-6.73 (3H, m)
34:6	14.0-13.7 (1H, br s) 11.55 (1H, s) 8.45 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 7.70-7.54 (1H, m) 7.53 (1H, d, $J=3.0$ Hz) 7.37 (1H, dd, $J=3.0$ 及び 9.0 Hz) 7.34-7.21 (2H, m) 7.14 (1H, t, $J=9.0$ Hz) 7.05 (1H, dd, 12.0 及び 2.6 Hz) 7.00-6.91 (2H, m) 6.88-6.75 (4H, m) 3.80 (3H, s)
34:7	9.8-9.2 (1H, br s) 7.48 (1H, d, $J=2.9$ Hz) 7.40-7.15 (6H, m) 7.09-6.69 (7H, m) 3.67 (3H, s) 3.12 (3H, s)
34:8	9.9-9.3 (1H, br s) 7.59-7.44 (3H, m) 7.29-7.12 (3H, m) 7.09-6.69 (7H, m) 3.67 (3H, s) 3.12 (3H, s)
34:9	13.5-13.3 (1H, br s) 9.7-9.5 (1H, br s) 7.57-7.47 (3H, m) 7.36-7.18 (3H, m) 7.10-6.70 (8H, m) 3.67 (3H, s) 3.12 (3H, s)
34:10	14.0-13.7 (1H, br s) 11.5 (1H, br s) 8.47 (1H, d, $J=9.1$ Hz) 7.80 (1H, d, $J=1.9$ Hz) 7.73 (1H, d, $J=8.3$ Hz) 7.60 (1H, dd, $J=8.3$ 1.9 Hz) 7.51 (1H, d, $J=3.0$ Hz) 7.37 (1H, dd, $J=9.1$ 3.0 Hz) 7.11-6.91 (5H, m) 6.89-6.77 (2H, m) 3.68 (3H, s) 3.14 (3H, s)
35:1	14.2-13.5 (1H, br s) 11.9-11.6 (1H, br s) 10.7-10.5 (1H, br s) 8.49 (1H, d, $J=8.7$ Hz) 8.18-8.07 (2H, m) 7.96-7.77 (6H, m) 8.72 (1H, d, $J=8.7$ Hz) 7.65-7.54 (2H, m) 7.46-7.35 (2H, m)
35:2	10.6-10.5 (1H, br s) 8.17-8.06 (2H, m) 7.96-7.84 (3H, m) 7.84-7.71 (3H, m) 7.64 (1H, dd, $J=8.7$ 及び 1.9 Hz) 7.43 (1H, dd, $J=8.7$ 及び 1.9 Hz) 7.39-7.24 (4H, m)
36:1	10.79 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.72-7.61 (m, 5H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.30-7.21 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.62 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)
36:2	10.79 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 2H), 2.61 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)
36:3	10.85 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.58-7.46 (m, 6H), 7.37 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)

10

20

30

40

36:4	10.80 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.35 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 3.80 (s, 3H)
36:5	10.81 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 4H), 7.35 (d, J= 3 Hz, 1H), 7.32 (d, J= 3 Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 4.00 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H), 0.90 (t, J= 7.4 Hz, 3H)
37:1	13.6-13.1 (1H, br s) 9.6-9.2 (1H, br s) 7.52 (1H, d, J=2.8 Hz) 7.49-7.27 (7H, m) 7.24 (1H, dd, J=9.0 Hz) 7.16-7.05 (4H, m) 7.00-6.91 (2H, m) 3.81 (3H, s) 3.05 (3H, s)
37:2	9.6-9.3 (1H, br s) 7.82-7.66 (1H, m) 7.65-7.53 (1H, m) 7.52-7.10 (11H, m) 6.97-6.82 (2H, m) 3.22 (3H, d, J=1.8 Hz)
37:3	13.5-13.1 (1H, br s) 9.6-9.3 (1H, br s) 7.84-7.64 (3H, m) 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz) 7.39-7.14 (8H, m,) 7.00-6.85 (2H, m) 3.29 (3H, s)
37:4	9.8-9.2 (1H, br s) 7.56-7.46 (2H, m) 7.41-7.21 (7H, m) 7.12-7.04 (3H, m) 6.97-6.89 (3H, m,) 3.75 (3H, s) 3.11 (3H, s)
37:5	13.5-13.1 (1H, br s) 9.6-9.2 (1H, br s) 7.70-7.61 (2H, m) 7.60-7.51 (2H, m) 7.49 (1H, d, J=2.8 Hz) 7.42-7.15 (6H, m) 7.11-7.05 (2H, m) 6.97-6.86 (2H, m) 3.12 (3H, s)
37:6	13.5-13.2 (1H, br s) 9.6-9.3 (1H, br s) 7.70 (1H, dd, J=9.0 Hz) 7.57-7.45 (2H, m) 7.39-7.30 (2H, m) 7.31-7.14 (7H, m,) 6.95-6.87 (2H, m) 3.83 (3H, s) 3.27 (3H, s)

10

20

【実施例 38】

【0394】

以下の化合物を、前述した方法と類似の方法によって製造する。または製造した。：

38：1 N- { 5 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ) フェノキシ] ピリジン - 3 - カルボニル } - 3 , 4 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ；

38：2 N - (5 - { 4 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチルアミノ] フェノキシ } ピリジン - 3 - カルボニル) - 3 , 4 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ； 及び

38：3 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ) - 5 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ) ピリジン - 3 - イルオキシ] 安息香酸。

30

【実施例 39】

【0395】

実施例の表題化合物を、前述した生物学的試験（HPLC法）において試験し、10 μM又はそれ以下の濃度でLTC₄シンターゼの50%阻害を示すことを認めた。例えば、実施例の以下の代表的化合物は以下のIC₅₀値を示した。

【0396】

【表 39】

選択された化合物のデータ

化合物 (表:番号)	IC ₅₀ [nM]
1:2	845
19:1	1160
14:6	449
22:3	5110
28:1	629
29:1	802

40

【実施例 40】

【0397】

実施例の表題化合物を、前述した生物学的インビトロアッセイ（HTRF法）において試験し、LTC₄シンターゼを阻害することを認めた。そこで、アッセイにおける表題化

50

合物の総濃度が 10 μ M である場合（特に指定のない限り）、以下の % 阻害値を得た。

【0398】

【表40】

Ex.	% 阻害	Ex.	%阻害	Ex.	%阻害	Ex.	%阻害
1:1	98	8:17	98	15:1	99	25:7	100
1:2	97	8:18	99	15:2	100	26:1	94 (3 μ M)
1:3	100	8:19	99	15:3	99	26:2	93
1:4	100	8:20	96	16:1	98	26:3	95
1:5	99	8:21	98	16:2	97	26:4	95
1:6	100	9:1	100	17:1	96	26:5	99
1:7	97 (3 μ M)	9:2	96	17:2	99	27:1	100
1:8	99 (3 μ M)	9:3	99	17:3	87	27:2	100
1:9	100	9:4	99	17:4	79	27:3	100
2:1	98	9:5	98	17:5	94	27:4	100
2:2	100	10:1	98	17:6	23	27:5	98
2:3	100	10:2	88	17:7	95	28:1	98
2:4	99	10:3	95	18:1	97	28:2	94
2:5	100	10:4	95	18:2	97	28:3	96
2:6	100	10:5	98	18:3	95	28:4	98
2:7	100	10:6	98	18:4	98	28:5	99
2:8	100	11:1	99	18:5	100	29:1	97
2:9	99	11:2	97	18:6	96	29:2	99
3:1	65	11:3	98	19:1	100	29:3	99
3:2	86	11:4	98	19:2	100	30:1	98
4:1	99	11:5	99	19:3	100	30:2	93
4:2	93	11:6	96	20:1	99	30:3	100
4:3	97	11:7	100	20:2	96	31:1	66
4:4	99	11:8	98	20:3	97	31:2	98
5:1	100	11:9	89	20:4	99	32:1	98
5:2	99	11:10	95	20:5	97	32:2	94
5:3	100	11:11	72	20:6	100	32:3	98
6:1	99	11:12	92	20:7	94	33:1	97
6:2	98	11:13	99	20:8	96	33:2	99
6:3	100	11:14	100	20:9	100	34:1	97
6:4	96	11:15	99	21:1	100	34:2	98
6:5	96	11:16	94	21:2	98	34:3	97
6:6	98	11:17	97	21:3	99	34:4	97
6:7	100	11:18	96	21:4	100	34:5	98
7:1	95	11:19	97	22:1	96	34:6	96
7:2	100	11:20	76	22:2	99	34:7	94
8:1	100	11:21	96	22:3	72	34:8	97
8:2	93	11:22	95	22:4	100	34:9	96
8:3	96	12:1	96	23:1	100	34:10	98
8:4	89	12:2	94	23:2	99	35:1	99
8:5	83 (3 μ M)	12:3	83	23:3	98	35:2	100
8:6	97	12:4	87	23:4	99	36:1	97
8:7	64 (1 μ M)	12:5	96	23:5	98	36:2	100
8:8	89 (3 μ M)	13:1	98	24:1	93	36:3	100
8:9	88	13:2	100	24:2	95	36:4	95
8:10	67	13:3	99	24:3	97	36:5	100
8:11	70 (3 μ M)	14:1	98	25:1	98	37:1	95

10

20

30

40

Ex.	% 阻害	Ex.	%阻害	Ex.	%阻害	Ex.	%阻害
8:12	99	14:2	99	25:2	100	37:2	92
8:13	98	14:3	98	25:3	100	37:3	91
8:14	100	14:4	100	25:4	100	37:4	92
8:15	98	14:5	97	25:5	100	37:5	94
8:16	99	14:6	80 (3 μ M)	25:6	100	37:6	94

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2009/000966
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C311/10 A61K31/33		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/017124 A (CENGENT THERAPEUTICS INC [US]; CHERUVALLATH ZACCHARIA S [US]; SEMPLE J) 16 February 2006 (2006-02-16) example 21 page 55, last paragraph	1-20, 26-28, 30-32, 34, 35
Y	WO 2007/065864 A (NEUROSEARCH AS [DK]; LARSEN JANUS S [DK]; TEUBER LENE [DK]; AHRING PHI) 14 June 2007 (2007-06-14) examples and claims; summary of the invention; page 18, line 8 - line 11 ----- -/--	1-35 1-35
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 January 2010		20/01/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer: Butkowskyj-Walkiw, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/000966

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/002099 A (MILLENNIUM PHARM INC [US]; ZHU BING-YAN [US]; BAUER SHAWN M [US]; JIA) 5 January 2006 (2006-01-05) examples and claims; summary of the invention;	1-35
Y	US 5 668 176 A (BAGLEY SCOTT W [US] ET AL) 16 September 1997 (1997-09-16) examples and claims; summary of the invention;	1-35
Y	WO 95/03044 A (MERCK & CO INC [US]; CHAKRAVARTY PRASUN K [US]; NAYLOR ELIZABETH M [US]) 2 February 1995 (1995-02-02) examples and claims; page 5 - page 69	1-35
Y	US 5 334 598 A (BAGLEY SCOTT W [US] ET AL) 2 August 1994 (1994-08-02) examples and claims; column 1, line 6 - line 29	1-35
P,X	US 2009/069373 A1 (WROBEL JAY E [US] ET AL) 12 March 2009 (2009-03-12) paragraph [0098]; examples 125,126	1-20, 26-28, 30-32, 34,35
P,X	WO 2008/049047 A (WYETH CORP [US]; BERNOTAS RONALD CHARLES [US]; SINGHAUS ROBERT RAY JR) 24 April 2008 (2008-04-24) page 11, line 24 - page 12, line 12; example 232	1-20, 26-28, 30-32, 34,35
P,X	WO 2008/116145 A (ARETE THERAPEUTICS INC [US]; GLESS RICHARD D JR [US]; ANANDAN SAMPATH) 25 September 2008 (2008-09-25) examples 60,71	1-20, 26-28, 30-32, 34,35
P,X	WO 2009/023718 A (METABASIS THERAPEUTICS INC [US]; TIAN FENG [US]; DANG QUN [US]; PRASAD) 19 February 2009 (2009-02-19) examples 96,97	1-20, 26-28, 30-32, 34,35
E	WO 2009/086123 A (WYETH CORP [US]; SINGHAUS ROBERT RAY [US]; BERNOTAS RONALD CHARLES [US]) 9 July 2009 (2009-07-09) example 43	1-20, 26-28, 30-32, 34,35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/000966

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006017124 A	16-02-2006	EP 1786421 A2 JP 2008505916 T	23-05-2007 28-02-2008
WO 2007065864 A	14-06-2007	AT 449077 T AU 2006324046 A1 CA 2632395 A1 EP 1996556 A1 JP 2009518292 T KR 20080077620 A US 2009048321 A1	15-12-2009 14-06-2007 14-06-2007 03-12-2008 07-05-2009 25-08-2008 19-02-2009
WO 2006002099 A	05-01-2006	AU 2005257999 A1 BR PI0512273 A CA 2565437 A1 CN 1968922 A EP 1893572 A2 JP 2008503497 T KR 20070027714 A ZA 200610138 A	05-01-2006 19-02-2008 05-01-2006 23-05-2007 05-03-2008 07-02-2008 09-03-2007 27-12-2007
US 5668176 A	16-09-1997	NONE	
WO 9503044 A	02-02-1995	AU 7334394 A US 5391566 A	20-02-1995 21-02-1995
US 5334598 A	02-08-1994	AU 6520094 A WO 9421255 A1	11-10-1994 29-09-1994
US 2009069373 A1	12-03-2009	NONE	
WO 2008049047 A	24-04-2008	AU 2007311046 A1 CA 2666508 A1 CL 29962007 A1 CN 101541751 A EP 2074098 A2	24-04-2008 24-04-2008 13-06-2008 23-09-2009 01-07-2009
WO 2008116145 A	25-09-2008	US 2009023731 A1	22-01-2009
WO 2009023718 A	19-02-2009	NONE	
WO 2009086123 A	09-07-2009	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 C 235/56	(2006.01)	C 0 7 C 235/56
C 0 7 C 323/37	(2006.01)	C 0 7 C 323/37
C 0 7 C 313/04	(2006.01)	C 0 7 C 313/04
C 0 7 C 309/77	(2006.01)	C 0 7 C 309/77
C 0 7 C 303/36	(2006.01)	C 0 7 C 303/36
C 0 7 C 315/02	(2006.01)	C 0 7 C 315/02
C 0 7 C 231/10	(2006.01)	C 0 7 C 231/10
C 0 7 C 1/34	(2006.01)	C 0 7 C 1/34
C 0 7 C 209/24	(2006.01)	C 0 7 C 209/24
C 0 7 C 1/20	(2006.01)	C 0 7 C 1/20
C 0 7 C 5/02	(2006.01)	C 0 7 C 5/02
C 0 7 C 51/15	(2006.01)	C 0 7 C 51/15
C 0 7 D 307/79	(2006.01)	C 0 7 D 307/79
C 0 7 D 213/74	(2006.01)	C 0 7 D 213/74
C 0 7 D 213/82	(2006.01)	C 0 7 D 213/82
C 0 7 D 213/81	(2006.01)	C 0 7 D 213/81
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/196
A 6 1 K 31/343	(2006.01)	A 6 1 K 31/343
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/455	(2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/195	(2006.01)	A 6 1 K 31/195
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41
C 0 7 D 257/04	(2006.01)	C 0 7 D 257/04
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/00
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 7/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/10
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 27/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/14
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12

B

1 0 1

A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 39/02	(2006.01)	A 6 1 P 39/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 227/18	(2006.01)	C 0 7 C 227/18	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 カツケヴィックス, マーティンス
ラトビア国 エルヴァー 1 0 0 6, リガ, アイズクラウクレス エスティアール. 2 1, ラ
トビアン インスティテュート オブ オーガニック シンセシス

(72)発明者 ペルクマン, ベンジャミン
スウェーデン国 ウプサラ 0 5 エスー 7 5 1, ピーオー ボックス 3 0 3, オレキシオ
エービー

F ターム(参考) 4C037 PA01

4C055	AA01	BA02	BA03	BA05	BA06	BA13	BA39	BA58	BB04	BB11
	CA02	CA03	CA39	CA52	CA58	CB04	CB11	DA01		
4C086	AA01	AA02	AA03	BA06	BC17	BC19	BC62	MA01	MA04	NA14
	ZA02	ZA08	ZA33	ZA34	ZA36	ZA40	ZA55	ZA59	ZA66	ZA68
	ZA81	ZA89	ZA96	ZB11	ZB13	ZB15	ZB26	ZB32	ZB33	ZB35
	ZC03	ZC37								
4C206	AA01	AA02	AA03	FA33	GA07	GA31	GA33	JA13	JA20	JA35
	MA01	MA04	MA13	MA14	NA14	ZA02	ZA08	ZA33	ZA34	ZA36
	ZA40	ZA55	ZA59	ZA66	ZA81	ZA89	ZA96	ZB11	ZB13	ZB15
	ZB26	ZB32	ZB33	ZB35	ZC03	ZC37	ZC41			
4H006	AA01	AA02	AA03	AB20	AC11	AC22	AC52	AC53	AC62	BJ50
	BM10	BM30	BM71	BM72	BP60	BR30	BS30	BU26	BU46	BV74