

C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ 、 $-C(O)OR^{1B}$ 、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-C(O)NR^{1A}R^{2A}$ であり；

R^{1A} および R^{2A} が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 G^{1A} または C_1-C_6 アルキルであり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^ZA$ 、 $-SR^ZA$ 、 $-S(O)_2R^ZA$ 、 $-C(O)R^ZA$ 、 $-C(O)OR^ZA$ 、 $-C(O)N(R^ZA)_2$ 、 $-N(R^ZA)_2$ 、 $-N(R^ZA)C(O)R^ZB$ 、 $-N(R^ZA)S(O)_2R^ZB$ 、 $-N(R^ZA)C(O)OR^ZB$ 、 $-N(R^ZA)C(O)N(R^ZA)_2$ 、 $-CN$ 、および G^{1A} からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；または R^{1A} および R^{2A} が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、4-6 員環ヘテロ環を形成し、4-6 員環ヘテロ環が、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR^j$ および $N(R^j)_2$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

10

R^ZA が、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 G^{1A} または $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-G^{1A}$ であり；

R^ZB が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 G^{1A} または $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-G^{1A}$ であり；

R^{1B} が、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^3 および R^{14} が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ または $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ であり；

20

R^4 が、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^5 が、水素、 $-C(O)R^i$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ および G^{2A} からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；または

R^4 および R^5 が、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは 4-6 員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび 4-6 員環ヘテロ環が、それぞれ、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^p 基で置換されていてもよく；

30

G^{2A} が、それぞれの出現において、独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれが、独立して非置換であり、または独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されており；

R^p および R^q が、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^h$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ 、または G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^h$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、および G^A からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

40

R^h が、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それ

50

ぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；

R^i が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^7 が、水素、ハロゲン、 $-OR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-G^{3A}$ であり；

R^8 が、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^9 、 R^{10} および R^{13} が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $-OR^j$ 、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^{11} および R^{12} が、それぞれ独立して水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

G^{1A} 、 G^{3A} および G^A が、それぞれの出現において、それぞれ独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれが、独立して非置換であり、または独立して選択される1、2または3個の R^s 基で置換されており；

R^s が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)R^k$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OC(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-SR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-S(O)_2R^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)R^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)OR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、または $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-CN$ であり；

R^j が、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^k が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである）

を有する化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項2】

式(I-a)

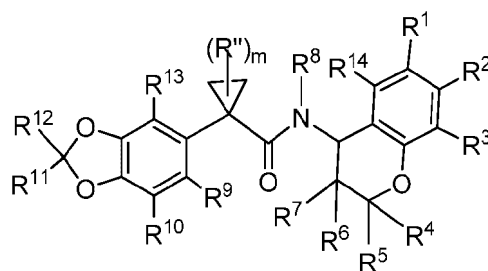
10

20

30

40

【化 2】



(I-a)

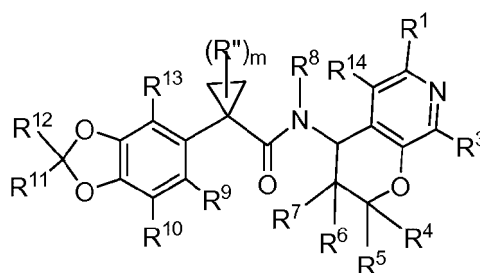
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 m および R'' が、請求項1に記載されている通りである)
を有する、請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 3】

式 (I-b)

【化 3】



(I-b)

20

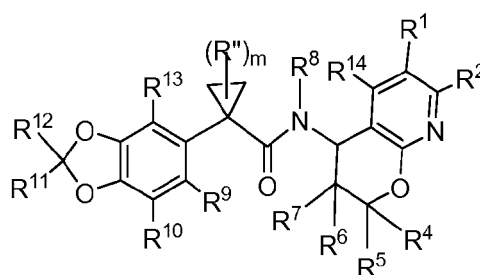
(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 m および R'' が、請求項1に記載されている通りである)
を有する、請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 4】

式 (I-c)

30

【化 4】



(I-c)

40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 m および R'' が、請求項1に記載されている通りである)
を有する、請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 5】

R^8 が水素である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 6】

R^8 が水素であり；

m が0である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

50

【請求項 7】

R^8 が水素であり；
 m が 0 であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} が、それぞれ独立して水素またはハロゲンである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 8】

R^8 が水素であり；
 m が 0 であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} が水素である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

10

【請求項 9】

R^8 が水素であり；
 m が 0 であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} が、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；
 R^{11} および R^{12} が水素であり、または R^{11} および R^{12} がハロゲンである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 10】

R^8 が水素であり；
 m が 0 であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} が水素であり；
 R^{11} および R^{12} がハロゲンである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

20

【請求項 11】

R^8 が水素であり；
 m が 0 であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} が水素であり；
 R^{11} および R^{12} がハロゲンであり；
 R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} が、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} が、水素または C_1-C_3 アルキルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

30

【請求項 12】

R^8 が水素であり；
 m が 0 であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} が水素であり；
 R^{11} および R^{12} がハロゲンであり；
 R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} が、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^2 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} が、水素、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルが、 $-OR^Z$ 、 $-C(O)OH$ および G^{1A} からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく； R^{1B} が、水素または C_1-C_3 アルキルである、請求項 1、2 および 4 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

40

【請求項 13】

R^8 が水素であり；
 m が 0 であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} が水素であり；
 R^{11} および R^{12} がハロゲンであり；

50

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} が、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} が、水素または C_1-C_3 アルキルであり； R^3 が、水素またはハロゲンである、請求項 1、2 および 3 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 14】

R^8 が水素であり；
 m が 0 であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} が水素であり；
 R^{11} および R^{12} がハロゲンであり；
 R^{14} が、水素またはハロゲンである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

10

【請求項 15】

R^4 が、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^5 が、水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり；
 R^6 が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 が、水素または C_1-C_3 アルキルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 16】

R^4 および R^5 が、これらが結合する炭素原子と一緒に、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは 4-6 員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび 4-6 員環ヘテロ環が、それぞれ、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^P 基で置換されていてもよく；
 R^6 が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 が、水素または C_1-C_3 アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

20

【請求項 17】

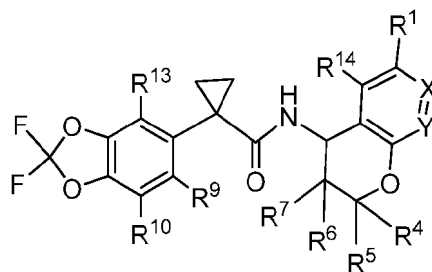
R^4 が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^6 が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 が $-(C_1-C_6 \text{ アルキレンル})-G^{3A}$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

30

【請求項 18】

式 (I-d)

【化 5】



(I-d)

40

(式中、

X が CR^2 であり、 Y が CR^3 であり；または

X が N であり、 Y が CR^3 であり；または

X が CR^2 であり、 Y が N であり；

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ 、 $-C(O)OR^{1B}$ 、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-C(O)N$

50

$R^1 A R^2 A$ であり；

$R^1 A$ および $R^2 A$ が、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $G^1 A$ または $C_1 - C_6$ アルキルであり； $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ、 $-OR^Z A$ 、 $-SR^Z A$ 、 $-S(O)_2 R^Z A$ 、 $-C(O) R^Z A$ 、 $-C(O) OR^Z A$ 、 $-C(O) N(R^Z A)_2$ 、 $-N(R^Z A)_2$ 、 $-N(R^Z A) C(O) R^Z B$ 、 $-N(R^Z A) S(O)_2 R^Z B$ 、 $-N(R^Z A) C(O) OR^Z B$ 、 $-N(R^Z A) C(O) N(R^Z A)_2$ 、 $-CN$ 、および $G^1 A$ からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；または $R^1 A$ および $R^2 A$ が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、4-6 員環ヘテロ環を形成し、4-6 員環ヘテロ環が、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-OR^j$ および $N(R^j)_2$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

10

$R^Z A$ が、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $G^1 A$ または $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - G^1 A$ であり；

$R^Z B$ が、それぞれの出現において、独立して $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $G^1 A$ または $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - G^1 A$ であり；

$R^1 B$ が、水素、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^3 および $R^1 4$ が、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

R^4 が、水素、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^5 が、水素、 $-C(O) R^i$ 、 $-C(O) OH$ 、 $-C(O) N(R^h)_2$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $G^2 A$ であり； $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルが、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O) N(R^h)_2$ 、 $-C(O) R^h$ 、 $-C(O) OR^h$ 、 $-C(O) N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h) C(O) R^i$ 、 $-N(R^h) S(O)_2 R^i$ 、 $-N(R^h) C(O) O(R^i)$ 、 $-N(R^h) C(O) N(R^h)_2$ 、および $G^2 A$ からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；または

20

R^4 および R^5 が、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは 4-6 員環ヘテロ環を形成し； $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび 4-6 員環ヘテロ環が、それぞれ、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^p 基で置換されていてもよく；

30

$G^2 A$ が、それぞれの出現において、独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれは、独立して非置換であり、または独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されており；

R^p および R^q が、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O) R^i$ 、 $-OC(O) N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2 R^h$ 、 $-S(O)_2 N(R^h)_2$ 、 $-C(O) R^h$ 、 $-C(O) OR^h$ 、 $-C(O) N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h) C(O) R^i$ 、 $-N(R^h) S(O)_2 R^i$ 、 $-N(R^h) C(O) O(R^i)$ 、 $-N(R^h) C(O) N(R^h)_2$ 、または G^A であり、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルが、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O) R^i$ 、 $-OC(O) N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2 R^h$ 、 $-S(O)_2 N(R^h)_2$ 、 $-C(O) R^h$ 、 $-C(O) OR^h$ 、 $-C(O) N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h) C(O) R^i$ 、 $-N(R^h) S(O)_2 R^i$ 、 $-N(R^h) C(O) O(R^i)$ 、 $-N(R^h) C(O) N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、および G^A からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

40

R^h が、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは G^A であり、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルが、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O) N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O) OR^j$ 、 $-C(O) N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；

50

R^i が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^7 が、水素、ハロゲン、 $-OR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-G^3A$ であり；

R^9 、 R^{10} および R^{13} が、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

G^{1A} 、 G^{3A} および G^A が、それぞれの出現において、それぞれ独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれは、独立して非置換であり、または独立して選択される 1、2 または 3 個の R^s 基で置換されており；

R^s が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)R^k$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OC(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-SR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-S(O)_2R^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)R^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)OR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、または $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-CN$ であり、 R^j が、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり；

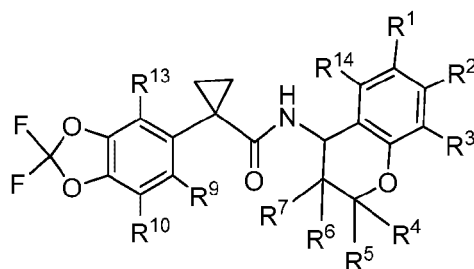
R^k が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである)

を有する、請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 19】

式 (I-e)

【化 6】



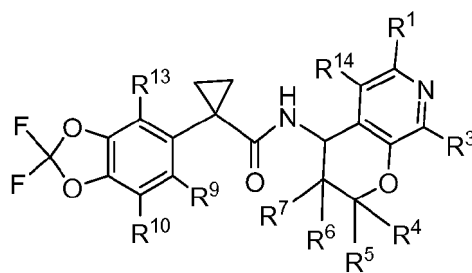
(I-e)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} および R^{14} が、請求項 18 に記載されている通りである)

を有する、請求項 18 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 20】

式 (I-f)
【化7】



(I-f)

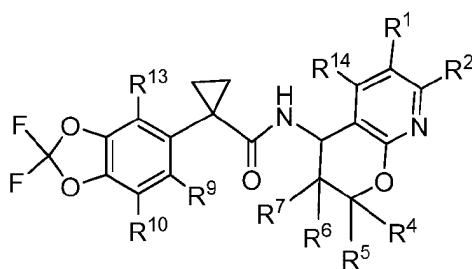
10

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} および R^{14} が、請求項18に記載されている通りである)

を有する、請求項18に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項21】

式 (I-g)
【化8】



(I-g)

20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} および R^{14} が、請求項18に記載されている通りである)

を有する、請求項18に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項22】

30

R^9 、 R^{10} および R^{13} が水素である、請求項18から21のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項23】

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} が、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} が、水素または C_1-C_3 アルキルである、請求項22に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項24】

R^4 が、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^5 が、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

40

R^6 が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 が、水素または C_1-C_3 アルキルである、請求項23に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項25】

R^4 が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 が G^{2A} であり、 G^{2A} がフェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4-6員環ヘテロ環または5-6員環ヘテロアリールであり；このそれぞれが、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよく；

R^6 が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 が、水素または C_1-C_3 アルキルである、請求項23に記載の化合物または医薬と

50

して許容できるこの塩。

【請求項 2 6】

$G^2 A$ が、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルである、請求項 2 5 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 2 7】

$G^2 A$ が、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり；各 R^q が、独立して、

1 個の $-OH$ で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキル；

ハロゲン；

$C_1 - C_6$ ハロアルキル；

$-OR^h$ (式中、 R^h が、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである)；

$-C(O)R^h$ (式中、 R^h が G^A であり； G^A が 4 - 6 員環ヘテロ環である)；

$-C(O)OR^h$ (式中、 R^h が、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである)；

$-C(O)N(R^h)_2$ (式中、 R^h が、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルが、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい)；または

$-SO_2R^h$ (式中、 R^h が、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである)である、請求項 2 5 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 2 8】

$G^2 A$ が、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；各 R^q が、独立して、

1 個の $-OH$ で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキル；

ハロゲン；

$C_1 - C_6$ ハロアルキル；

$-OR^h$ (式中、 R^h が、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである)；

$-C(O)R^h$ (式中、 R^h が G^A であり； G^A が 4 - 6 員環ヘテロ環である)；

$-C(O)OR^h$ (式中、 R^h が、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである)；

$-C(O)N(R^h)_2$ (式中、 R^h が、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルが、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい)；または

$-SO_2R^h$ (式中、 R^h が、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである)である、請求項 2 5 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 2 9】

$G^2 A$ がシクロプロピルまたはシクロヘキシルであり、このそれぞれが、1 個の R^q で置換されていてもよく、 R^q が、

$-OR^h$ (式中、 R^h が $C_1 - C_3$ アルキルである)であり、または

$-C(O)OR^h$ (式中、 R^h が、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである)である、請求項 2 5 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 3 0】

$G^2 A$ が、1 個の R^q で置換されているシクロヘキシルであり；

R^q が $-C(O)OR^h$ であり、 R^h が、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項 2 5 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 3 1】

$G^2 A$ が、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい 4 - 6 員環ヘテロ環である、請求項 2 5 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 3 2】

$G^2 A$ が、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい 5 - 6 員環ヘテロアリールである、請求項 2 5 に記載の化合物または医薬として許容できるこ

10

20

30

40

50

の塩。

【請求項 3 3】

R^4 および R^5 が、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは 4 - 6 員環ヘテロ環を形成し； $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび 4 - 6 員環ヘテロ環が、それぞれ、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^P 基で置換されていてもよく；

R^6 および R^7 が、それぞれ独立して水素または $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項 2 3 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 3 4】

R^4 および R^5 が、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、各 R^P が、独立して、

1 または 2 個の -OH 基で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキル；

-C(O) R^h （式中、 R^h が $C_1 - C_6$ アルキルである）；

-C(O)OR ^{h} （式中、 R^h が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは -CH₂-フェニルである）；または

-SO₂ R^h （式中、 R^h が、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである）である、請求項 3 3 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 3 5】

R^4 および R^5 が、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい 4 - 6 員環ヘテロ環を形成し、各 R^P が、独立して、

1 または 2 個の -OH 基で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキル；

-C(O) R^h （式中、 R^h が $C_1 - C_6$ アルキルである）；

-C(O)OR ^{h} （式中、 R^h が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは -CH₂-フェニルである）；または

-SO₂ R^h （式中、 R^h が、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである）である、請求項 3 3 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 3 6】

R^4 が、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 が、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^6 が、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 が -($C_1 - C_6$ アルキレニル) -G^{3A} である、請求項 2 3 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

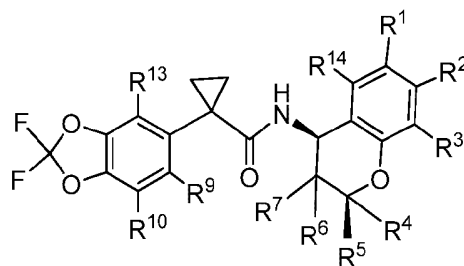
【請求項 3 7】

R^7 が、-(CH₂) -G^{3A} であり、G^{3A} が、1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり；各 R^s が、独立して、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは -OR^j であり、 R^j が、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項 3 6 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 3 8】

式 (I-h)

【化 9】



(I-h)

(式中、

10

20

30

40

50

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} が、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} が、水素、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； C_1-C_3 アルキルが、 $-OR^ZA$ 、 $-C(O)OH$ および G^{1A} からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく； G^{1A} が、1、2 または 3 個の R^S 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^S が、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OCH_3$ であり； R^ZA が、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり；

10

R^{1B} が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^3 および R^{14} が、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

R^4 が、水素、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 が G^{2A} であり；

G^{2A} が、 C_3-C_6 シクロアルキル、4-6 員環ヘテロ環、フェニルまたは 5-6 員環ヘテロアリールであり、このそれぞれが、独立して非置換であり、または独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されており；

R^q が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ または G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；

20

R^h が、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；

30

R^i が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；

R^6 が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

40

R^7 が、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^9 、 R^{10} および R^{13} が、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

G^A が、それぞれの出現において、独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれが、独立して非置換であり、または独立して選択される 1、2 または 3 個の R^S 基で置換されており； R^S が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)R^k$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-N(R^j)C(O)$

50

$\text{O}(\text{R}^k)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{O}\text{R}^j$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{OC}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{SR}^j$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^j$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^j$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{N}(\text{R}^j)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^k)$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$ 、または $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレニル})-\text{CN}$ であり；

10

R^j が、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^k が、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである）

を有する、請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項39】

G^{2A} が、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、アゼチジニルまたはテトラヒドロフラニルであり、このそれぞれが、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよい、請求項38に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

20

【請求項40】

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-\text{OR}^{1A}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-\text{OR}^{1A}$ であり； R^{1A} が、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは R^{1A} が、 C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルが、1個の $-\text{OR}^{ZA}$ で置換されていてもよく、 R^{ZA} が C_1-C_3 アルキルである、請求項38に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項41】

R^4 が水素であり；

R^6 が水素であり；

30

R^7 が水素である、請求項40に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項42】

G^{2A} が、1、2または3個の R^q 基で置換されているフェニルであり；

R^q 基の1つが $\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ であり、 R^h が、水素または C_1-C_6 アルキルであり；

または R^q 基の1つが $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{R}^h)$ であり、 R^h がシクロペンチルであり、

または R^h が1または2個の $-\text{OH}$ 基で置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

他の任意の R^q 基が、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲンおよび C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から独立して選択される、請求項41に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

40

【請求項43】

G^{2A} がフェニルまたはシクロヘキシルであり；このそれぞれが、1個の $\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ で置換されており、 R^h が、水素または C_1-C_3 アルキルである、請求項41に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項44】

G^{2A} が、1個の $\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ で置換されているフェニルであり、 R^h が水素である、請求項41に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項45】

G^{2A} が、1個の $\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ で置換されているシクロヘキシルであり、 R^h が水素である、請求項41に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項46】

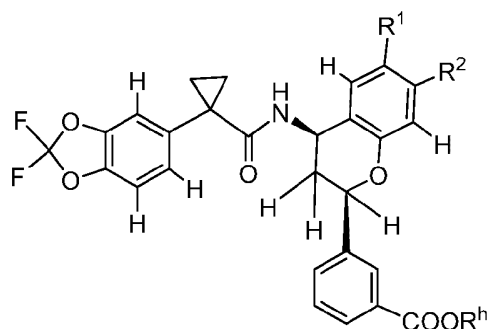
50

R^3 、 R^{14} 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} が水素である、請求項 38 から 45 のいずれか一項に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 47】

式 (I-i)

【化 10】



10

(I-i)

(式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} が、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルが、1 個の $-OR^{ZA}$ で置換されていてもよく、および R^{ZA} が C_1-C_3 アルキルであり；

20

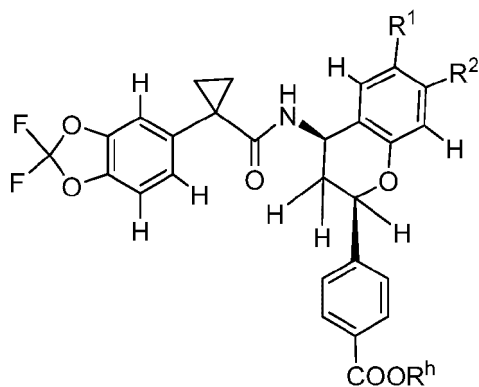
R^h が、水素または C_1-C_3 アルキルである)

を有する化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 48】

式 (I-j)

【化 11】



30

(I-j)

(式中、

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキルであり、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} が C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} が、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルが、1 個の $-OR^{ZA}$ で置換されていてもよく、 R^{ZA} が C_1-C_3 アルキルであり；

40

R^h が、水素または C_1-C_3 アルキルである)

を有する化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 49】

R^1 が、水素、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} が C_1-C_3 アル

50

キルであり；

R^hが水素である、請求項47に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項50】

化合物が、

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸；

3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸；

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2S, 4S)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド；

メチル3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート；

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート；

メチル3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート；

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート；

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸；

3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸；

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート；

メチル3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート；

3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸；

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸；

3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸；

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキ

10

20

30

40

50

ソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

メチル3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

10

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4S)-7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

20

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

エチルrel-3-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル] ベンゾエート;

エチルrel-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル] ベンゾエート;

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロヘキサンカルボン酸;

30

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル] 安息香酸;

rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル] 安息香酸;

40

メチルrac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル] ベンゾエート;

rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル] 安息香酸;

rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ

50

－2H－ピラノ [2, 3-b] ピリジン－2－イル] 安息香酸；

rac－メチル3－[(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－3, 4-ジヒドロ－2H－ピラノ [2, 3-b] ピリジン－2－イル] ベンゾエート；

rac－メチル3－[(2R, 4S)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－3, 4-ジヒドロ－2H－ピラノ [2, 3-b] ピリジン－2－イル] ベンゾエート；

3－[(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7-メトキシ－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－2－イル] シクロヘキサノカルボン酸；

10

3－[(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7-フルオロ－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－2－イル] シクロヘキサノカルボン酸；

メチル3－[4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7-メトキシ－3, 4-ジヒドロ－2H－ピラノ [2, 3-b] ピリジン－2－イル] ベンゾエート；

3－[(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7-フルオロ－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－2－イル] 安息香酸；

メチル3－[(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7-フルオロ－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－2－イル] ベンゾエート；

20

rac－N－[(2R, 4R)－2-シクロプロピル－7-メトキシ－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－4－イル]－1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロパンカルボキサミド；

rac－N－[(2R, 4S)－2-シクロプロピル－7-メトキシ－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－4－イル]－1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロパンカルボキサミド；

4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－7-カルボン酸；

30

3－({3－[(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7-メチル－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－2－イル]ベンゾイル}アミノ)－1-メチルシクロペンタンカルボン酸；

(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－2－(3-メトキシフェニル)－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－6-カルボン酸；

メチル4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－7-カルボキシレート；

40

メチル(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－2－(3-メトキシシクロヘキシル)－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－6-カルボキシレート；

メチル(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－2－(3-メトキシフェニル)－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－6-カルボキシレート；

3－[(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2-ジフルオロ－1, 3-ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7-メチル－3, 4-ジヒドロ－2H－クロメン－2－イル]－N－[(2R)－2, 3-ジヒドロキシプロピル]

50

ベンズアミド；

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2R, 4R) -2- (3- { [(3R) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] カルボニル } フェニル) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド；

3- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -N- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ベンズアミド；

3- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ベンズアミド；

10

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2R, 4R) -2- (3- { [3- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニル } フェニル) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド；

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2R, 4R) -2- (3- { [2- (ヒドロキシメチル) モルホリン-4-イル] カルボニル } フェニル) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロ

20

3- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -N- [(1-ヒドロキシシクロブチル) メチル] ベンズアミド；

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2R, 4R) -2- (3- { [3- (ヒドロキシメチル) -3-メチルアゼチジン-1-イル] カルボニル } フェニル) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド；

N- (7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド；

30

rac-1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2R, 4R) -7-メトキシ-2- (ピリジン-3-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド；

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- { (2R) -2- [3- (ヒドロキシメチル) フェニル] -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド；

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- (7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド；

40

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- (7-メトキシ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド；

N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド；

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド；

N- [2- (4-クロロフェニル) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメ

50

ン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

N- [2- (2-クロロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロ 10
パンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- (2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N- [2- (4-クロロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロ 20
プロパンカルボキサミド;

N- [2- (3-クロロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [2- (4-フルオロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [3- (3, 4-ジメトキシベンジル) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

N- (3-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) -1- (2, 2- 30
ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N- [(4R) -2, 2-ジエチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N- [(4R) -2, 2-ビス(フルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N- [(4R) -7-クロロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シ 40
クロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(4R) -8-フルオロ-2, 2-ビス(フルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(4R) -3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 1'-シクロペンタン] -4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(4R) -7-フルオロ-2, 2-ビス(フルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

10

20

30

40

50

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2 S, 4 R) -2- (フルオロメチル) -2-メチル-7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2 R, 4 R) -2- (ジフルオロメチル) -2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2 S, 4 R) -2- (ジフルオロメチル) -2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

N- [(2 S, 4 R) -7-クロロ-2- (ジフルオロメチル) -2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

10

N- [(2 R, 4 R) -7-クロロ-2- (ジフルオロメチル) -2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2 S, 4 R) -2-メチル-2- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(4 R) -7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

20

N- [(4 R) -7-クロロ-2, 2-ビス (フルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(4 S) -6-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(4 S) -6-フルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 1'-シクロブタン] -4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

30

N- [(4 R) -8-クロロ-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [3- (3, 4-ジメトキシベンジル) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

tert-ブチル 4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1'-H-スピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- (7-フルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン] -4-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

40

メチル 3- [(2 R, 4 R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) -7- (2-メトキシエトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

メチル 3- [(2 R, 4 R) -7- (ベンジルオキシ) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

3- [(2 R, 4 R) -7- (カルボキシメトキシ) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ

50

)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(2-メトキシエトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-7-(ベンジルオキシ)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{1'-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

ベンジル4'- ({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロ-1H-スピロ [アゼチジン-3, 2'-クロメン]-1-カルボキシレート;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7-フルオロ-1'- (メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

N-(1'-アセチル-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル)-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(7'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 2'-クロメン]-4'-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7'-フルオロ-1'- (メチルスルホニル)-3', 4'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 2'-クロメン]-4'-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

N-(1'-アセチル-7'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 2'-クロメン]-4'-イル)-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(2-フルオロエトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1'- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロヘキサノカルボン酸;

メチル4-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

4-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

メチルrac-3-[(2R, 4R)-7-クロロ-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート;

10

20

30

40

50

メチル *rac*-3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート ;

rac-3-[(2R, 4R)-7-クロロ-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] 安息香酸 ;

tert-ブチル 3-[4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] アゼチジン-1-カルボキシレート ;

N-[2-(アゼチジン-3-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{7-メトキシ-2-[1-(メチルスルホニル) アゼチジン-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド ;

メチル *rac*-3-[(2R, 4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート ;

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸 ;

メチル 4-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート ;

4-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸 ;

4-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸 ;

メチル 4-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート ;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(7-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7-(ジフルオロメトキシ)-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド ;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7-メトキシ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド ;

メチル 4-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート ;

4-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸 ;

10

20

30

40

50

4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 1'-シクロブタン] -3'-カルボン酸;

エチル rac- (2R, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキシレート;

メチル rac- (2R, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキシレート;

エチル rel-2- [(2S, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート;

2- [(4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸;

rac- (2R, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボン酸;

エチル rel-2- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート;

2- [(4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸;

メチル 4- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -2-フルオロベンゾエート;

メチル 4- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -3-フルオロベンゾエート;

4- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -2-フルオロ安息香酸;

エチル rel-2- [(2S, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート;

エチル rel-2- [(2R, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート;

エチル rel-2- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート;

rel-2- [(2S, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸;

rel-2- [(2R, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸;

rel-2- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ

10

20

30

40

50

－2 H－クロメン－2－イル]－1， 3－チアゾール－4－カルボン酸；

4－[(2 R, 4 R)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7－メトキシ－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]－3－フルオロ安息香酸；

メチル rac－3－[(2 R, 4 R)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7－メトキシ－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]ビスクロ[1. 1. 1]ペンタン－1－カルボキシレート；

rac－3－[(2 R, 4 R)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7－メトキシ－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]ビスクロ[1. 1. 1]ペンタン－1－カルボン酸；

10

エチル rac－6－[(2 R, 4 S)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]ピリジン－3－カルボキシレート；

エチル rac－6－[(2 R, 4 R)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]ピリジン－3－カルボキシレート；

エチル 3－[4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]シクロブタンカルボキシレート；

20

3－[4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]シクロブタンカルボン酸；

rac－6－[(2 R, 4 S)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]ピリジン－3－カルボン酸；

rac－6－[(2 R, 4 R)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]ピリジン－3－カルボン酸；

30

エチル rel－2－[(2 R, 4 R)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7－メトキシ－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]－1, 3－チアゾール－4－カルボキシレート；

rel－2－[(2 R, 4 R)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7－メトキシ－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸；

エチル rel－2－[(2 S, 4 S)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7－メトキシ－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]－1, 3－チアゾール－4－カルボキシレート；

40

rel－2－[(2 S, 4 S)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7－メトキシ－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]－1, 3－チアゾール－4－カルボン酸；

メチル rel－6－[(2 R, 4 S)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7－メトキシ－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]ピリジン－3－カルボキシレート；

メチル rel－6－[(2 S, 4 R)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7－メトキシ－3, 4－ジヒドロ－2 H－クロメン－2－イル]ピリジン－3－カルボキシレート；

50

メチル *rel*-6-[(2*S*, 4*S*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボキシレート;

メチル *rel*-6-[(2*R*, 4*R*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボキシレート;

エチル *rac*-(2*R*, 4*R*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-カルボキシレート;

rac-(2*R*, 4*R*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-カルボン酸;

rel-6-[(2*R*, 4*R*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボン酸;

rac-(2*R*, 4*R*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-*N*-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-*N*-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2*R*, 4*R*)-*N*-ベンジル-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-*N*-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2*R*, 4*R*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-*N*-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-7-メトキシ-*N*-メチル-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-*N*-[(2*R*, 4*R*)-2-{ [4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

rac-(2*R*, 4*R*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-*N*-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2*R*, 4*R*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-*N*-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2*R*, 4*R*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-*N*-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2*H*-チオピラン-4-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2*R*, 4*R*)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-*N*-[3-(トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-*N*-{ (2*R*, 4*R*)-2-[(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) カルボニル] -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキ

10

20

30

40

50

サミド；

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-7-メトキシ-2-(1, 4-オキサゼパン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド；

rac-(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-N-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-7-メトキシ-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド；

10

rac-(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-[2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル) エチル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル) エチル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

20

rac-(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシフェニル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

30

rac-(2R, 4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-N-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-N-ベンジル-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-7-メトキシ-N-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

40

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{ (2R, 4S)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド；

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4S)-2-{ [4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル}-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド；

50

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

10

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

20

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{(2R, 4S)-2-[(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル}シクロプロパンカルボキサミド;

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4S)-7-メトキシ-2-(1, 4-オキサゼパン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-N-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

30

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4S)-7-メトキシ-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-[2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

40

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

50

rac-1- { [(2R, 4S)-4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-3-カルボン酸;

4- [(2R, 4R)-4- ({ [1- (6-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

メチル4- ((2R, 4R)-4- (1- (6-ブロモ-2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド) -7-メトキシクロマン-2-イル) ベンゾエート; および

4- [(2R, 4R)-4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -N- (メチルスルホニル) ベンズアミド

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項51】

請求項1に記載の式(I)の化合物または医薬として許容できるこの塩の治療有効量を、医薬として許容できる担体と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項52】

請求項1に記載の式(I)の化合物または医薬として許容できるこの塩の治療有効量を含む、対象における嚢胞性線維症を処置するための医薬組成物。

【請求項53】

請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩、および1つ以上の追加の治療剤を含む、医薬組成物。

【請求項54】

追加の治療剤が、CFTR修飾因子およびCFTR増幅因子からなる群から選択される、請求項53に記載の医薬組成物。

【請求項55】

追加の治療剤がCFTR修飾因子である、請求項53に記載の医薬組成物。

【請求項56】

請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩、1つの増強剤および1つ以上の中和剤を含む、医薬組成物。

【請求項57】

請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩、および1つ以上の追加の治療剤を含む、対象における嚢胞性線維症を処置するための医薬組成物。

【請求項58】

対象における嚢胞性線維症を処置するための方法において使用するための医薬組成物であって、当該組成物は、請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩を含み、および当該方法は、請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩、および1つ以上の追加の治療剤を投与するステップを含む、医薬組成物。

【請求項59】

追加の治療剤が、CFTR修飾因子およびCFTR増幅因子からなる群から選択される、請求項57または58に記載の医薬組成物。

【請求項60】

追加の治療剤が、CFTR修飾因子である、請求項57または58に記載の医薬組成物。

【請求項61】

請求項1に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩、1つの増強剤および1つ以上の中和剤を含む、対象における嚢胞性線維症を処置するための医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 6 2】

対象における嚢胞性線維症を処置するための方法において使用するための医薬組成物であって、当該組成物は、請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩を含み、および当該方法は、請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩、1 つの増強剤および 1 つ以上の中和剤を投与するステップを含む、医薬組成物。

【請求項 6 3】

R^1 が、水素、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} が $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^h が水素である、請求項 4 8 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 6 4】

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 6 5】

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 6 6】

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 6 7】

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 6 8】

rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]安息香酸または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 6 9】

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 7 0】

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸または医薬として許容できるこの塩。

【請求項 7 1】

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-3-フルオロ安息香酸または医薬として許容できるこの塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) タンパク質の修飾因子である置換クロマン化合物に関し、これは、CFTR によって媒介および調節される疾患および状態の処置に有用である。さらに、本発明は、本発明の化合物を含有する組成物お

10

20

30

40

50

よびこれらの調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

嚢胞性線維症（CF）は、白色人種において最も一般的な常染色体性劣性遺伝疾患の1つであり、第7番染色体に位置する嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）遺伝子の機能喪失変異によって引き起こされる（<http://www.cff.org/AboutCF/>；Rowe S. Mら（2005年）；N Eng J Med.（352）、1992-2001頁）。米国および欧州で生まれた乳児のそれぞれ約1：3500および1：3000は、CFに罹患し、世界中で約75,000例、米国ではこのうち約30,000例が生じている。CFは毎年約1,000例が新たに診断されており、患者の75%超は、年齢2歳までに診断されている。CF人口のほぼ半数は、現在年齢18歳以上である。CFTRタンパク質（Gregory, R. J. ら（1990年）、Nature 347：382-386頁；Rich, D. P. ら（1990年）、Nature 347：358-362頁；Riordan, J. R. ら（1989年）、Science 245：1066-1073頁）は、分泌および吸収上皮細胞を含む多彩な細胞型に発現するcAMP/ATP-媒介イオンチャネルである。CFTRにより、細胞膜を通過する塩素および炭酸水素アニオン流、電気的中性の維持および上皮膜を通した浸透圧が制御される（Quinton, P. M.（1990年）、FASEB J. 4：2709-2727頁）。CFTRは、他のイオンチャネルおよびタンパク質の活性の制御にも関与する（Guggino, W. B. ら（2006年）、Nat Revs Molecular Cell Biology 7、426-436頁）。

10

20

【0003】

CFTR機能における異常により、粘液脱水、炎症、再発性細菌感染症および肺の不可逆的損傷につながる気道表面液の不均衡が生じ、これにより、感染患者は早期死亡に至る。CF患者は、呼吸器疾患以外に、胃腸障害および膵機能不全に悩まされている。嚢胞性線維症を有する男性の大多数（95%）は、精管が変化すること；欠損、萎縮性の変化または線維性の変化によって引き起こされる無精子症のため、生殖能力がない。生殖能力は、嚢胞性線維症を有する女性でも、頸管粘液の異常のため低下する。

【0004】

F508del変異は、CFTRにおいて同定された多形現象約1900例のうち最も一般的であり、小胞体（ER）においてCFTRのプロセッシングの欠陥を引き起こす（<http://www.cft2.org/index.php>）。CF患者の約90%は、F508del変異（位置508におけるフェニルアラニンの欠損）のコピーを少なくとも1つ保有し、患者の50%～60%は、この変異のホモ接合型である。CFTRのプロセッシングの欠陥は、CFTRの早期分解を引き起こし、これにより、膜におけるタンパク質の輸送が減少する、またはなくなる。CF疾患を引き起こす同定された変異は100例を超えているので、これらは表現型の結果に従って分類されており、合成、成熟、制御、コンダクタンス、量に応じた減少数、安定性の分類に応じた減少数に分けられる。

30

【0005】

現在のCF薬物を発見しようとする試みは、CFTRを調節する2つの分類の化合物を開発することに焦点を合わせている。一方の分類は、中和剤と呼ばれ、変異CFTRタンパク質のフォールディング欠陥の克服を支援して、成熟を促進し、細胞表面発現をさらに増大する。もう一方の分類の化合物は、増強剤と呼ばれ、膜表面においてチャネルが開く確率を高めることにより、タンパク質の制御不全および／またはコンダクタンスの修正を支援する。

40

【0006】

さらに、適正なタンパク質フォールディングを促進するCFTRタンパク質変異の調節はCFに有効であるが、CFTRにより媒介される他の疾患も生じる。例えば、シェーグレン症候群（SS）は、口内乾燥（口渇）および乾性角結膜炎（KCS、ドライアイ）の

50

症状を引き起こす自己免疫性疾患であり、体中の水分生成腺の異常調節に起因し得る。慢性の閉塞性肺疾患（COLD）または慢性閉塞性気道疾患（COAD）は、気道における進行性で不可逆的な気流の制限であり、粘液分泌過多および粘膜絨毛の分泌低下を含めたいくつかの生理学的異常によるものである。CFTR増強剤によりアニオン分泌が増加すると、角膜水化の進行およびCOADにおける粘膜絨毛の分泌低下の修正で、これらのシェーグレン症候群との表現型合併症を修正したことが示唆される（Bhowmik Aら（2009年）第103（4）巻、496－502頁；Sloane Pら PLOS One（2012年）第7（6）巻、239809（1－13頁））。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

【0007】

【非特許文献1】<http://www.cff.org/AboutCF/>

【非特許文献2】Rowe S. Mら（2005年）；N Eng J Med.（352）、1992－2001頁

【非特許文献3】Gregory, R. J. ら（1990年）、Nature 347：382－386頁

【非特許文献4】Rich, D. P. ら（1990年）、Nature 347：358－362頁

【非特許文献5】Riordan, J. R. ら（1989年）、Science 245：1066－1073頁

20

【非特許文献6】Quinton, P. M.（1990年）、FASEB J. 4：2709－2727頁

【非特許文献7】Guggino, W. B. ら（2006年）、Nat Revs Molecular Cell Biology 7、426－436頁

【非特許文献8】<http://www.cftr2.org/index.php>

【非特許文献9】Bhowmik Aら（2009年）第103（4）巻、496－502頁

【非特許文献10】Sloane Pら PLOS One（2012年）第7（6）巻、239809（1－13頁）

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、CFTRを調節できる新規な化合物の必要性が存在する。詳細には、本発明は、嚢胞性線維症を処置するためのCFTR修飾因子として作用し得る化合物について開示する。本発明は、これらの化合物を調製するための方法、これらの化合物を含む医薬組成物、および本発明の化合物を投与することにより嚢胞性線維症を処置するための方法も提供する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

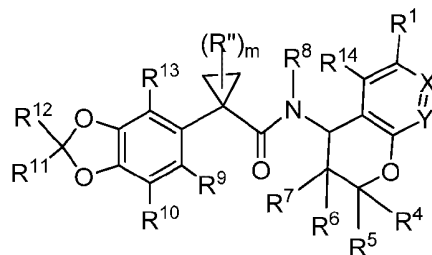
（発明の要旨）

40

一態様において、本発明は、式（I）

【0010】

【化 1】



(I)

10

(式中：

Xは CR^2 であり、Yは CR^3 であり；またはXはNであり、Yは CR^3 であり；またはXは CR^2 であり、YはNであり；

mは、0、1、2または3であり；

R^{''}は、シクロプロピル環上の任意の置換基であり、それぞれの出現において、それぞれ独立してハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；R¹およびR²は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ 、 $-C(O)OR^{1B}$ 、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-C(O)NR^{1A}R^{2A}$ であり；

20

R^{1A}およびR^{2A}は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 G^{1A} または C_1-C_6 アルキルであり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^{ZA}$ 、 $-SR^{ZA}$ 、 $-S(O)_2R^{ZA}$ 、 $-C(O)R^{ZA}$ 、 $-C(O)OR^{ZA}$ 、 $-C(O)N(R^{ZA})_2$ 、 $-N(R^{ZA})_2$ 、 $-N(R^{ZA})C(O)R^{ZB}$ 、 $-N(R^{ZA})S(O)_2R^{ZB}$ 、 $-N(R^{ZA})C(O)OR^{ZB}$ 、 $-N(R^{ZA})C(O)N(R^{ZA})_2$ 、 $-CN$ 、および G^{1A} からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；またはR^{1A}およびR^{2A}は、これらが結合する窒素原子と一緒に、4-6員環ヘテロ環を形成し、4-6員環ヘテロ環は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR^j$ および $N(R^j)_2$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく；

30

R^{ZA}は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 G^{1A} または $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-G^{1A}$ であり；R^{ZB}は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 G^{1A} または $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-G^{1A}$ であり；R^{1B}は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；R³およびR¹⁴は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ または $-O-(C_1-C_6$ アルキル)であり；R⁴は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；R⁵は、水素、 $-C(O)R^i$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ および G^{2A} からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；または

40

R⁴およびR⁵は、これらが結合する炭素原子と一緒に、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは4-6員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび4-6員環ヘテロ環は、それぞれ、独立して選択される1、2または3個のR^p基で置換されていてもよく；

50

$G^2 A$ は、それぞれの出現において、独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれは、独立して非置換であり、または独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されており；

R^p および R^q は、それぞれの出現において、それぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^h$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ 、または G^A であり、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^h$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、および G^A からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

10

R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは G^A であり、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；

20

R^i は、それぞれの出現において、独立して $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは G^A であり、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；

R^6 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-OR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - G^3 A$ であり；

30

R^8 は、水素、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $-OR^j$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して水素、 $C_1 - C_3$ アルキルまたはハロゲンであり；

$G^1 A$ 、 $G^3 A$ および G^A は、それぞれの出現において、それぞれ独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれが、独立して非置換であり、または独立して選択される 1、2 または 3 個の R^s 基で置換されており；

R^s は、それぞれの出現において、独立して $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)R^k$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - OR^j$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - OC(O)R^k$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - SR^j$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - S(O)_2R^j$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - C(O)R^j$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - C(O)OR^j$ 、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - C(O)N(R^j)_2$

40

50

、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、または $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-CN$ であり；

R^j は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^k は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである）

の化合物または医薬として許容できるこの塩を提供する。

10

【0011】

本発明の別の態様は、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩および医薬担体を含む医薬組成物に関する。そのような組成物は、本発明の方法に従って、典型的には、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子活性に関連した状態および障害を処置または予防するための治療レジメンの一部として投与できる。詳細な態様において、医薬組成物は、本発明の化合物と組み合わせた使用に適している1つ以上のさらなる治療的活性成分を、さらに含み得る。より詳細な態様において、さらなる治療的活性成分は、嚢胞性線維症を処置するための作用剤である。

【0012】

さらに、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、本明細書で開示されている医薬組成物および処置方法に有用であり、調製および使用される際に医薬として許容できる。

20

【0013】

さらに、本発明の別の態様は、変異CFTRタンパク質のフォールディング欠陥を正して成熟を促進し、これにより細胞表面発現をより高くする方法に関する。方法は、哺乳動物における嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子活性に関連した状態および障害を処置または予防するために有用である。より詳細には、この方法は、嚢胞性線維症、シェーグレン症候群、膵機能不全、慢性閉塞性肺疾患または慢性閉塞性気道疾患に関連した状態および障害を、処置または予防するために有用である。したがって、本発明の化合物および組成物は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子調節性疾患を処置または予防するために医薬として有用である。

30

【0014】

化合物、化合物または医薬として許容できるこれらの塩を含む組成物、化合物を作るための方法、ならびに、化合物を投与することにより状態および障害を処置または予防するための方法は、本明細書でさらに説明される。

【0015】

詳細な態様において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、嚢胞性線維症の処置において使用するために提供される。詳細な態様において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、クラスI、II、III、IV、Vおよび／またはVIの変異によって引き起こされる嚢胞性線維症の処置において使用するために提供される。

40

【0016】

本発明は、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩、および薬における使用に適切な医薬担体を含む医薬組成物も示す。詳細な態様において、医薬組成物は、嚢胞性線維症の処置に使用するためのものである。

【0017】

代替実施形態において、本発明のある化合物は、中和剤活性を有する。

【0018】

別の詳細な態様において、本発明のある化合物は、薬物-薬物相互作用ポテンシャルの低下を示唆するCYP3A4発現への影響をわずかにしか呈さないだけでなく、改善し

50

た効力を有し、したがって、複数の治療法の下で患者に有利になり得る。

【0019】

本発明のこれらの、および他の目的は、以下の段落に記載されている。これらの目的は、本発明の範囲を狭めるとみなすべきではない。

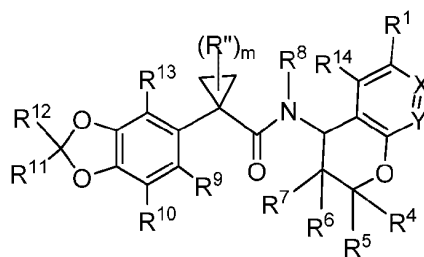
【発明を実施するための形態】

【0020】

式 (I)

【0021】

【化2】



(I)

(式中、 R^1 、 X 、 Y 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 m および R'' は、本発明の課題を解決するための手段において上記で定義され、発明を実施するための形態において下記で定義されている)

の化合物が本明細書に記載されている。さらに、そのような化合物を含む組成物、ならびに、そのような化合物および組成物を使用して、状態および障害を処置するための方法も含まれる。

【0022】

本明細書に含まれる化合物は、あらゆる置換基において、または本明細書の式において1回超出現する1つ以上の可変項目を含有し得る。それぞれの出現における可変項目の定義は、別の出現におけるこの定義から独立している。さらなる置換基の組合せは、安定な化合物を生じる組合せの場合のみ許容される。安定な化合物は、反応混合物から単離できる化合物である。

【0023】

定義

本明細書および意図されている特許請求の範囲において使用されている単数形の「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈により明確に指示されない限り、複数の指示対象を含むことが注記される。したがって、例えば、「化合物(a compound)」への言及は、単一の化合物、ならびに1つ以上の同一であるまたは異なる化合物を含み、「任意選択的に、ある医薬として許容できる担体」への言及は、単一の任意の医薬として許容できる担体、ならびに1つ以上の医薬として許容できる担体などを指す。

【0024】

本明細書および付記されている特許請求の範囲に使用されている以下の用語は、逆の明記がない限り、指示されている意味を有する：

本明細書で使用されている「アルケニル」という用語は、2から10個の炭素を含有し、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖を意味する。「 C_2-C_6 アルケニル」という用語は、2~6個の炭素原子を含有するアルケニル基を意味する。 C_2-C_6 アルケニルの非限定的な例は、ブター1,3-ジエニル、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニルおよび5-ヘキセニルを含む。

【0025】

本明細書で使用されている「アルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水

10

20

30

40

50

素鎖基を意味する。いくつかの例において、アルキル部分における炭素原子の数は、接頭辞「 $C_x - C_y$ 」により指示され、式中、置換基における炭素原子の数は、 x が最小であり、 y が最大である。したがって、例えば、「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、1 から 6 個の炭素原子を含有するアルキル置換基を意味し、「 $C_1 - C_3$ アルキル」は、1 から 3 個の炭素原子を含有するアルキル置換基を指す。 $C_1 - C_6$ アルキルの代表的な例は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 n -ヘキシル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1-エチルプロピル、および 1, 2, 2-トリメチルプロピルを含むが、これらに限定されない。

10

【0026】

「アルキレン」または「アルキレニル」という用語は、例えば、1 から 10 個の炭素原子もしくは 1 から 6 個の炭素原子 ($C_1 - C_6$ アルキレニル)、または 1 から 4 個の炭素原子もしくは 1 から 3 個の炭素原子 ($C_1 - C_3$ アルキレニル)、または 2 から 6 個の炭素原子 ($C_2 - C_6$ アルキレニル) の、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素鎖に由来する二価基を意味する。 $C_1 - C_6$ アルキレニルの例は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C((CH_3)_2)-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C((CH_3)_2)-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ を含むが、これらに限定されない。

20

【0027】

本明細書で使用されている「 $C_2 - C_6$ アルキニル」という用語は、2 から 6 個の炭素原子を含有し、少なくとも 1 個の炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。 $C_2 - C_6$ アルキニルの代表的な例は、アセチレニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ペンチニルおよび 1-ブチニルを含むが、これらに限定されない。

【0028】

本明細書で使用されている「アリール」という用語は、フェニルまたは二環式アリールを意味する。二環式アリールは、ナフチル、または単環式シクロアルキルに縮合したフェニル、または単環式シクロアルケニルに縮合したフェニルである。アリール基の非限定的な例は、ジヒドロインデニル、インデニル、ナフチル、ジヒドロナフタレニルおよびテトラヒドロナフタレニルを含む。フェニルおよび二環式アリール（模範的な環を含む）は、別段指示がない限り、置換されていてよい。フェニルおよび二環式アリールは、二環式環系内に含有されている任意の炭素原子を介して、親分子部分に結合している。

30

【0029】

本明細書で使用されている「シクロアルキル」という用語は、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキルである基を指す。単環式シクロアルキルは、3 から 8 個の炭素原子、0 個のヘテロ原子および 0 個の二重結合を含有する炭素環式環系である。単環式シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環に縮合した単環式シクロアルキルである。単環式および二環式シクロアルキル基は、1 または 2 個のアルキレン架橋をさらに含有し得、それぞれが 1、2、3 または 4 個分の長さの炭素原子からなり、各架橋が、環系の隣接していない 2 個の炭素原子をつなげる。架橋環系の非限定的な例は、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプチル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビスクロ [2. 2. 2] オクチル、ビスクロ [1. 1. 1] ペンチル、ビスクロ [3. 2. 2] ノニル、ビスクロ [3. 3. 1] ノニル、ビスクロ [4. 2. 1] ノニル、トリシクロ [3. 3. 1. 0^{3, 7}] ノニル（オクタヒドロ-2, 5-メタノペンタレンまたはノルアダマンチル）およびトリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカン（アダマンチル）を含む。模範的な環を含む単環式および二環式シクロアルキルは、別段指示がない限り、置換されていてよい。単環式シクロアルキルおよび二環式シクロアル

40

50

キルは、環系内に含有されている置換可能な任意の炭素原子を介して、親分子部分に結合している。

【0030】

本明細書で使用されている「C₃－C₆シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを意味し、このそれぞれが、別段指示がない限り、置換されていてよい。

【0031】

本明細書で使用されている「シクロアルケニル」という用語は、単環式または二環式炭化水素環基を指す。単環式シクロアルケニルは、4、5、6、7または8個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する。4員環系は、1個の二重結合を有し、5または6員環系は、1または2個の二重結合を有し、7または8員環系は、1、2または3個の二重結合を有する。単環式シクロアルケニル基の代表的な例は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルを含むが、これらに限定されない。二環式シクロアルケニルは、単環式シクロアルキル基に縮合した単環式シクロアルケニル、または単環式シクロアルケニル基に縮合した単環式シクロアルケニルである。単環式および二環式シクロアルケニル環は、1または2個のアルキレン架橋を含有し得、それぞれが1、2または3個の炭素原子からなり、それぞれが環系の隣接していない2個の炭素原子をつなげる。二環式シクロアルケニル基の代表的な例は、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3aH-インデン、オクタヒドロナフタレニルおよび1, 6-ジヒドロ-ペンタレンを含むが、これらに限定されない。模範的な環を含む単環式および二環式シクロアルケニルは、別段指示がない限り、置換されていてよい。単環式シクロアルケニルおよび二環式シクロアルケニルは、環系内に含有されている置換可能な任意の原子を介して、親分子部分に結合している。

【0032】

本明細書で使用されている「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、Cl、Br、IおよびFを意味する。

【0033】

本明細書で使用されている「ハロアルキル」という用語は、1、2、3、4、5または6個の水素原子が、ハロゲンで置き換えられている、本明細書で定義されているアルキル基を意味する。「C₁－C₆ハロアルキル」という用語は、1、2、3、4、5または6個の水素原子が、ハロゲンで置き換えられている、本明細書で定義されているC₁－C₆アルキル基を意味する。「C₁－C₃ハロアルキル」という用語は、1、2、3、4または5個の水素原子が、ハロゲンで置き換えられている、本明細書で定義されているC₁－C₃アルキル基を意味する。C₁－C₆ハロアルキルの代表的な例は、クロロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2-クロロ-3-フルオロペンチル、トリフルオロブチルおよびトリフルオロプロピルを含むが、これらに限定されない。

【0034】

本明細書で使用されている「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」という用語は、単環式ヘテロ環および二環式ヘテロ環の基を意味する。単環式ヘテロ環は、少なくとも1個の炭素原子が、O、NおよびSからなる群から独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられている3、4、5、6、7または8員環の炭素環式環である。3または4員環は、0または1個の二重結合、ならびに、O、NおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する。5員環は、0または1個の二重結合、ならびに、O、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する。5員環のヘテロ環式環の例は、環に：1個のO；1個のS；1個のN；2個のN；3個のN；1個のSおよび1個のN；1個のSおよび2個のN；1個のOおよび1個のN；または1個のOおよび2個のNを含有するものを含む。5員環のヘテロ環式基の非限定的な例は、1, 3-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル

、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリニル、イソオキサゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、チアゾリニルおよびチアゾリジニルを含む。6員環は、0、1または2個の二重結合、ならびに、O、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する。6員環のヘテロ環式環の例は、環に：1個のO；2個のO；1個のS；2個のS；1個のN；2個のN；3個のN；1個のS、1個のOおよび1個のN；1個のSおよび1個のN；1個のSおよび2個のN；1個のSおよび1個のO；1個のSおよび2個のO；1個のOおよび1個のN；ならびに1個のOおよび2個のNを含有するものを含む。6員環のヘテロ環式基の例は、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ジオキサニル、1, 4-ジチアニル、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオピラニル、チオモルホリニル、チオキサニルおよびトリチアニルを含む。7および8員環は、0、1、2または3個の二重結合、ならびに、O、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する。単環式ヘテロ環の代表的な例は、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-ジオキサソラニル、1, 3-ジチオラニル、1, 3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、チオピラニル、およびトリチアニルを含むが、これらに限定されない。二環式ヘテロ環は、フェニル基に縮合した単環式ヘテロ環、または単環式シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロ環、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式ヘテロ環、または単環式ヘテロ環に縮合した単環式ヘテロ環である。二環式ヘテロ環の代表的な例は、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル、2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イル、ヘキサヒドロピラノ[3, 4-b][1, 4]オキサジン-1(5H)-イルを含むが、これらに限定されない。単環式ヘテロ環および二環式ヘテロ環は、1または2個のアルキレン架橋をさらに含有し得、それぞれが、わずか4個の炭素原子からなり、それぞれが、環系の隣接していない2個の原子をつなげる。そのような架橋ヘテロ環の例は、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル(2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イルを含む)、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクター-8-イル、オクタヒドロ-2, 5-エポキシペンタレン、ヘキサヒドロ-2H-2, 5-メタノシクロペンタ[b]フラン、ヘキサヒドロ-1H-1, 4-メタノシクロペンタ[c]フラン、アザーアダマンタン(1-アザトリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカン)、およびオキサーアダマンタン(2-オキサトリシクロ[3. 3. 1. 1^{3, 7}]デカン)を含むが、これらに限定されない。模範的な環を含む単環式および二環式ヘテロ環は、別段指示がない限り、置換されていてよい。単環式および二環式ヘテロ環は、環系内に含有される任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して、親分子部分に連結する。ヘテロ環式環における窒素および硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化され得(例えば1, 1-ジオキシドテトラヒドロチエニル、1, 1-ジオキシド-1, 2-チアゾリジニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル)、窒素原子は、任意選択的に四級化され得る。

【0035】

本明細書で使用されている「4-6員環ヘテロ環」または「4-6員環ヘテロ環式」という用語は、本明細書において上記で定義されている4、5または6員環の単環式ヘテロ環を意味する。4-6員環ヘテロ環の例は、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルおよ

10

20

30

40

50

びモルホリニルを含む。模範的な環を含む4-6員環ヘテロ環は、別段の指示がない限り、置換されていてもよい。

【0036】

本明細書で使用されている「5-6員環ヘテロ環」または「5-6員環ヘテロ環式」という用語は、本明細書において上記で定義されている5または6員環の単環式ヘテロ環を意味する。5-6員環ヘテロ環の例は、1, 3-ジオキサニル、ピロリジニル、1, 2-チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルおよびモルホリニルを含む。模範的な環を含む5-6員環ヘテロ環は、別段の指示がない限り、置換されていてもよい。

【0037】

本明細書で使用されている「ヘテロアリアル」という用語は、単環式ヘテロアリアルおよび二環式ヘテロアリアルを意味する。単環式ヘテロアリアルは、5または6員環である。5員環は、2個の二重結合を含有する。5員環は、OまたはSから選択される1個のヘテロ原子；または1, 2, 3もしくは4個の窒素原子、ならびに任意選択的に、1個の酸素もしくは1個の硫黄原子を含有し得る。6員環は、3個の二重結合および1, 2, 3または4個の窒素原子を含有する。単環式ヘテロアリアルの代表的な例は、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、1, 3-オキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、1, 3-チアゾリル、チエニル、トリアゾリルおよびトリアジニルを含むが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリアルは、フェニルに縮合した単環式ヘテロアリアル、または単環式シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロアリアル、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式ヘテロアリアル、または単環式ヘテロアリアルに縮合した単環式ヘテロアリアル、または単環式ヘテロ環に縮合した単環式ヘテロアリアルからなる。二環式ヘテロアリアルの代表的な例は、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、フタラジニル、2, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5(4H)-イル、6, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジーン-5(4H)-イル、6, 7-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピリドイミダゾリル、キノリニル、2, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル、および5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-イルを含むが、これらに限定されない。模範的な環を含む単環式および二環式ヘテロアリアルは、別段指示がない限り、置換されていてもよい。単環式および二環式ヘテロアリアルは、環系内に含有される置換可能な任意の炭素原子または置換可能な任意の窒素原子を介して、親分子部分に連結する。ヘテロアリアル環における窒素原子は、任意選択的に酸化され得、任意選択的に四級化され得る。

【0038】

本明細書で使用されている「5-6員環ヘテロアリアル」という用語は、上に記載した5または6員環の単環式ヘテロアリアルを意味する。5-6員環のヘテロアリアルの例は、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3-チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびピラジニルを含む。模範的な環を含む5-6員環のヘテロアリアルは、別段の指示がない限り、置換されていてもよい。

【0039】

本明細書で使用されている「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素および硫黄を意味する。

【0040】

本明細書で使用されている「オキソ」という用語は、=O基を意味する。

【0041】

「放射標識」という用語は、少なくとも1個の原子が放射性原子または放射性同位体である本発明の化合物を指し、放射性原子または同位体は、自発的にガンマ線またはエネルギー粒子、例えばアルファ粒子もしくはベータ粒子、または陽電子を放射する。そのような放射性原子の例は、 ^3H （三重水素）、 ^{14}C 、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{123}I および ^{125}I を含むが、これらに限定されない。

【0042】

ある部分が「置換されている」と記載されている場合、非水素基は、この部分の置換可能な任意の原子の水素基の代わりになる。したがって、例えば、置換されているヘテロ環部分は、少なくとも1個の非水素基が、ヘテロ環における水素基の代わりになるヘテロ環部分である。ある部分において1つ超の置換が存在する場合、各非水素基は（特に指定がない限り）同一であり得るまたは異なり得ることは、認識されるべきである。

10

【0043】

ある部分が、「置換されていてもよい」と記載されている場合、この部分は、（1）置換されていなくても（2）置換されていてもよい。ある部分が、特定の数までの非水素基で置換されていてもよいと記載されている場合、この部分は（1）置換されていなくても；（2）特定の数までのこの非水素基、またはこの部分における最大数までの置換可能な位置のいずれか少ない方により、置換されていてもよい。したがって、例えば、ある部分が、3個までの非水素基で置換されていてもよいヘテロアリアルと記載されている場合、その結果、3つ未満の置換可能な位置を有する任意のヘテロアリアルは、置換可能な位置を有するヘテロアリアルと同じ数までのみの非水素基により置換されていてもよいと考えられる。例示すると、テトラゾリル（置換可能な位置を1つのみ有する。）は、1個までの非水素基で置換されていてもよいと考えられる。さらに例示すると、アミノ窒素が、2個までの非水素基で置換されていてもよいと記載されている場合、その結果、1個目のアミノ窒素は、2個までの非水素基で置換されていてもよく、一方、2個目のアミノ窒素は、1個のみまでの非水素基で置換されていてもよいと考えられる。

20

【0044】

別段指示がない限り、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキルおよび $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルという用語は、さらに置換されない。

【0045】

「処置する」、「処置すること」および「処置」という用語は、疾患および／またはこれに付随する症状を軽減または無効化する方法を指す。

30

【0046】

「予防する」、「予防すること」および「予防」という用語は、疾患および／もしくはこれに付随する症状の発症を予防する、または対象を疾患に罹らせない方法を指す。本明細書で使用されている、「予防する」、「予防すること」および「予防」は、疾患および／またはこれに付随する症状の発症の遅延、ならびに、対象が疾患に罹る危険性の低下も含む。

【0047】

「治療有効量」という語句は、単体で、または、1つ以上の追加の治療剤または、特定の対象もしくは対象人口における処置と共に投与される際に、処置される状態または障害の1つ以上の症状の発現を予防するのに、またはある程度緩和するのに十分な、化合物または医薬として許容できるこの塩の量を意味する。例えば、ヒトまたは他の哺乳動物において、治療有効量は、研究室もしくは臨床状況で実験的に判定してよく、または米国食品医薬品局または同等の外国当局のガイドラインにより、特定の疾患および処置される対象に必要とされる量であってよい。

40

【0048】

「対象」という用語は、本明細書では、霊長類（例えばヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスを含むが、これらに限定されない哺乳動物のような動物を指すように定義されている。好ましい実施形態において、対象はヒトである。

50

【0049】

「1つ以上の」という用語は、1つから4つを指す。一実施形態において、これは1つまたは3つを指す。別の実施形態において、これは1つから3つを指す。さらなる実施形態において、これは、1つから2つを指す。さらに他の実施形態において、これは2つを指す。さらに他のさらなる実施形態において、これは1つを指す。

【0050】

本明細書で使用されている、「クラスI変異」は、タンパク質の合成を妨害する変異を指す。これらは、mRNAにおける翻訳を停止する早期のシグナル（停止コドン）誘導を引き起こす。欠失CFTRタンパク質は不安定であり、急速に分解され、その結果、正味の影響は、タンパク質が頂端膜に存在しないことである。詳細には、クラスI変異は、p. Gly542X (G542X)、W1282X、c. 489+1G>T (621+1G>T) または c. 579+1G>T (711+1G>T) 変異を指す。より詳細には、クラスI変異は、G542X；またはW1282X変異を指す。

10

【0051】

本明細書で使用されている、「クラスII変異」は、タンパク質の成熟に影響を与える変異を指す。これらは、正しくフォールディングができない、および／または頂端膜におけるその機能部位に輸送できないCFTRタンパク質の生成を引き起こす。詳細には、クラスII変異は、p. Phe508del (F508del)、p. Ile507del または p. Asn1303Lys (N1303K) 変異を指す。より詳細には、クラスII変異は、F508del または N1303K 変異を指す。

20

【0052】

本明細書で使用されている、「クラスIII変異」は、CFTRチャネルの制御を変化させる変異を指す。変異CFTRタンパク質は、原形質膜に適切に輸送され、局在化されるが活性化できず、または塩素チャンネルとして機能できない。詳細には、クラスIII変異は、p. Gly551Asp (G551D)、G551S、R553G；G1349D；S1251N、G178R、S549N変異を指す。より詳細には、クラスIII変異は、G551D、R553G、G1349D、S1251N、G178RまたはS549N変異を指す。

【0053】

本明細書で使用されている、「クラスIV変異」は、塩化物コンダクタンスに影響を与える変異を指す。CFTRタンパク質は、細胞膜に正しく輸送されるが、塩化物の流れを減少させ、または「ゲーティング欠陥」（大半は、膜貫通ドメイン内に局在するミスセンス変異である。）を生じる。詳細には、クラスIV変異は、p. Arg117His (R117H)、R347Pまたはp. Arg334Trp (R334W) 変異を指す。

30

【0054】

本明細書で使用されている、「クラスV変異」は、頂端膜において、通常通りに機能するCFTRのレベルを低下させ、または「コンダクタンス欠陥」（例えば、部分的に異常なスプライシング変異または非効率的な輸送ミスセンス変異 (trafficking missense mutation)）を引き起こす変異を指す。詳細には、クラスV変異は、c. 1210-12T [5] (5T対立遺伝子)、c. S3140-26A>G (3272-26A>G)、c. 3850-2477C>T (3849+10kbC>T) 変異を指す。

40

【0055】

本明細書で使用されている、「クラスVI変異」は、存在するCFTRの安定性を低下させる変異、または他のチャネルの制御に影響を与える変異を指し、CFTRタンパク質の内在的な不安定性を引き起こす。事実、CFTRタンパク質に機能はあるが、細胞表面において不安定であり、急速に除去され、細胞機構によって分解される。詳細には、クラスVI変異は、レスキューされたF508del、120del23、N287Y、4326del1TCまたは4279insA変異を指す。より詳細には、クラスVI変異は、レスキューされたF508del変異を指す。

50

【0056】

化合物

本発明の化合物は、上に記載した一般式（I）を有する。

【0057】

可変基の詳細な値は、以下の通りである。そのような値は、他の任意の値、定義、特許請求の範囲または本明細書で以前に、または以下に定義されている実施形態に対して適切な場合に使用できる。

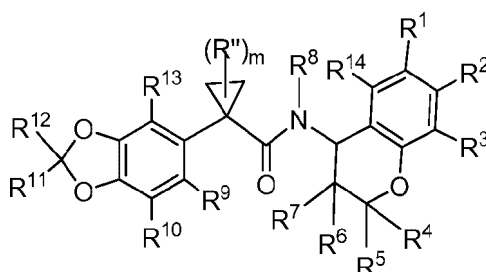
【0058】

式（I）のある実施形態において、Xは CR^2 であり、Yは CR^3 である。したがって、式（I-a）

10

【0059】

【化3】



(I-a)

20

（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 m および R'' は、発明の概要および本明細書の以下の実施形態で定義されている通りである）

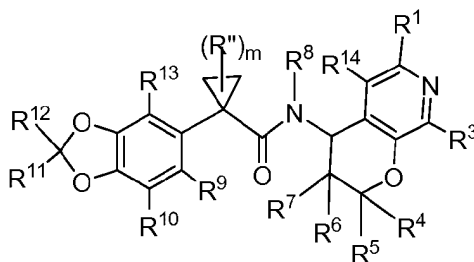
の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、本明細書に含まれる。

【0060】

式（I）のある実施形態において、XはNであり、Yは CR^3 である。したがって、式（I-b）

【0061】

【化4】



(I-b)

30

（式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 m および R'' は、発明の概要および本明細書の以下の実施形態で定義されている通りである）

40

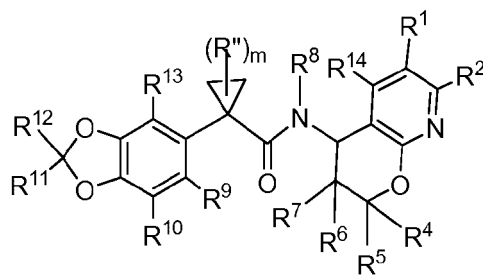
の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、本明細書に含まれる。

【0062】

式（I）のある実施形態において、Xは CR^2 であり、YはNである。したがって、式（I-c）

【0063】

【化 5】



(I-c)

10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 m および R'' は、発明の概要および本明細書の以下の実施形態で定義されている通りである)

の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、本明細書に含まれる。

【0064】

ある実施形態において、 m は、0、1、2または3である。

【0065】

ある実施形態において、 m は0である。

【0066】

ある実施形態において、 m は2である。

20

【0067】

ある実施形態において、 R'' は、存在する場合、ハロゲンである。そのような実施形態の一部において、 R'' はFである。

【0068】

ある実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ 、 $-C(O)OR^{1B}$ 、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-C(O)NR^{1A}R^{2A}$ である。

【0069】

ある実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ である。そのような実施形態の一部において、 R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである。

30

【0070】

ある実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ である。そのような実施形態の一部において、 R^{1A} は C_1-C_3 アルキルである。

【0071】

ある実施形態において、 R^1 は、水素、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ である。そのような実施形態の一部において、 R^{1A} は C_1-C_3 アルキルである。

【0072】

ある実施形態において、 R^1 は、水素、 CH_3 または $-OCH_3$ である。

40

【0073】

ある実施形態において、 R^1 は水素である。

【0074】

ある実施形態において、 R^1 はハロゲンである。そのような実施形態の一部において、 R^1 は、FまたはClである。そのような実施形態の一部において、 R^1 はFである。

【0075】

ある実施形態において、 R^1 は $-OR^{1A}$ である。そのような実施形態の一部において、 R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^{1A} は C_1-C_3 アルキルである。そのような実施形態の一部に

50

において、 R^{1A} は CH_3 である。

【0076】

ある実施形態において、 R^1 は $C_1 - C_6$ アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^1 は $C_1 - C_3$ アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^1 は CH_3 である。

【0077】

ある実施形態において、 R^1 は $-C(O)OR^{1B}$ である。そのような実施形態の一部において、 R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^{1B} は、水素または CH_3 である。そのような実施形態の一部において、 R^{1B} は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^{1B} は CH_3 である。

10

【0078】

ある実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ である。そのような実施形態の一部において、 R^{1A} は、水素、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、式中、 $C_1 - C_3$ アルキルは、 $-OR^{ZA}$ 、 $-C(O)OH$ および G^{1A} からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよく； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである。そのような実施形態の一部において、 G^{1A} は、1、2または3個の R^S 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^S は、独立して、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OCH_3$ である。そのような実施形態の一部において、 G^{1A} は、非置換フェニルである。そのような実施形態の一部において、 R^{ZA} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルである。

20

【0079】

ある実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $-OR^{1A}$ である。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは、 Br 、 F または Cl である。そのような実施形態の一部において、 R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、 $C_1 - C_3$ アルキルは、1個の $-OR^{ZA}$ で置換されていてもよく、 R^{ZA} は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0080】

ある実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲンまたは $-OR^{1A}$ であり、 R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_1 - C_3$ ハロアルキルである。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは、 F または Cl である。

30

【0081】

ある実施形態において、 R^2 は、水素、 F 、 CF_3 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2F$ または $-OCH_2CH_2OCH_3$ である。

【0082】

ある実施形態において、 R^2 は水素である。

【0083】

ある実施形態において、 R^2 はハロゲンである。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは、 F 、 Cl または Br である。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは、 F または Cl である。

40

【0084】

ある実施形態において、 R^2 は $C_1 - C_6$ ハロアルキルである。ある実施形態において、 R^2 は $C_1 - C_3$ ハロアルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^2 は CF_3 である。

【0085】

ある実施形態において、 R^2 は $C_1 - C_6$ アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^2 は $C_1 - C_3$ アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^2 は CH_3 である。

【0086】

ある実施形態において、 R^2 は $-OR^{1A}$ である。

50

【0087】

ある実施形態において、 R^2 は $-OR^1A$ であり、 R^1A は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、 $-OR^ZA$ 、 $-C(O)OH$ および G^1A からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい。そのような実施形態の一部において、 G^1A は、1、2または3個の R^S 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^S は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OCH_3$ である。そのような実施形態の一部において、 G^1A は非置換フェニルである。そのような実施形態の一部において、 R^ZA は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^ZA は C_1-C_3 アルキルである。

10

【0088】

ある実施形態において、 R^2 は $-OR^1A$ であり、 R^1A は $-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ または C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1個の $-OCH_3$ で置換されていてもよい。

【0089】

ある実施形態において、 R^3 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ または $-O-(C_1-C_6$ アルキル) である。

【0090】

ある実施形態において、 R^3 は、水素またはハロゲンである。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは、 F または Cl である。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは F である。

20

【0091】

ある実施形態において、 R^3 は水素である。

【0092】

ある実施形態において、 R^3 はハロゲンである。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは、 F または Cl である。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは F である。

【0093】

ある実施形態において、 R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； R^5 は、水素、 $-C(O)R^i$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^2A である。

30

【0094】

ある実施形態において、 R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^2A である。そのような実施形態の一部において、 G^2A は、フェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4-6員環ヘテロ環または5-6員環ヘテロアリアルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、アゼチジニル、テトラヒドロフランまたはピリジニルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A は、フェニルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A はフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A は単環式シクロアルキルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A は、シクロプロピル、シクロブチル、ビスクロ[1.1.1]ペンチルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A は C_3-C_6 シクロアルキルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A は、シクロプロピルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A はシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A は5-6員環ヘテロアリアルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A は、チアゾリルまたはピリジニルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A はピリジニルである。そのような実施形態の一部において、 G^2A は、4-6員環ヘテロ環である。そのような実施形態の一部において、 G^2A は、アゼチジニルまたはテト

40

50

ラヒドロフラニルである。

【0095】

ある実施形態において、 R^4 は、水素、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； R^5 は、水素、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0096】

ある実施形態において、 R^4 は、水素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3 または CH_2CH_3 であり； R^5 は、水素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_3 または CH_2CH_3 である。

【0097】

ある実施形態において、 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^5 は、水素 または $C_1 - C_3$ アルキルである。 10

【0098】

ある実施形態において、 R^4 は水素であり； R^5 は水素である。

【0099】

ある実施形態において、 R^4 は、水素、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^5 は G^{2A} である。

【0100】

ある実施形態において、 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^5 は G^{2A} である。

【0101】

ある実施形態において、 R^4 は水素であり、 R^5 は G^{2A} である。 20

【0102】

ある実施形態において、 G^{2A} の例は、フェニル、単環式シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、ビスクロ [1. 1. 1] ペンチルもしくはシクロヘキシル）、4-6員環ヘテロ環（例えば、アゼチジニルもしくはテトラヒドロフラニル（tetrahydrofuran-yl））または5-6員環ヘテロアリール（例えば、チアゾリルもしくはピリジニル）を含む。

【0103】

ある実施形態において、 G^{2A} の例は、フェニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロヘキシル）、4-6員環ヘテロ環（例えば、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル）または5-6員環ヘテロアリール（例えば、ピリジニル）を含む。 30

【0104】

ある実施形態において、 G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、ビスクロ [1. 1. 1] ペンチル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、チアゾリルまたはピリジニルである。

【0105】

ある実施形態において、 G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニルまたはピリジニルである。

【0106】

ある実施形態において、 G^{2A} はフェニルである。 40

【0107】

ある実施形態において、 G^{2A} は単環式シクロアルキルである。

【0108】

ある実施形態において、 G^{2A} は $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。

【0109】

ある実施形態において、 G^{2A} は4-6員環ヘテロ環である。

【0110】

ある実施形態において、 G^{2A} は5-6員環ヘテロアリールである。

【0111】

ある実施形態において、 G^{2A} は、フェニルまたはシクロヘキシルである。 50

【0112】

ある実施形態において、 G^{2A} は、シクロプロピルまたはシクロヘキシルである。

【0113】

ある実施形態において、 G^{2A} はシクロヘキシルである。

【0114】

特定の例を含む各 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されている。

【0115】

ある実施形態において、特定の例を含む G^{2A} は非置換である。

【0116】

ある実施形態において、特定の例を含む G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されている。

【0117】

ある実施形態において、特定の例を含む G^{2A} は、1個の R^q 基で置換されている。

【0118】

ある実施形態において、 R^q は、存在する場合は、
 1個の-OH基で置換されている、 C_1-C_6 アルキル；
 ハロゲン；
 C_1-C_6 ハロアルキル；
 $-OR^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである）；
 $-C(O)R^h$ （式中、 R^h は G^A であり； G^A は、置換されている、4-6員環ヘテロ環である）；
 $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである）；
 $-C(O)N(R^h)_2$ （式中、 R^h は、それぞれの出現において独立して、水素、置換されている、シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、-OHおよび置換されている、シクロアルキルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されている）；
 $-C(O)N(R^h)S(O)_2R^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである）；または
 $-SO_2R^h$ （式中、 R^h は、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである）である。

【0119】

ある実施形態において、 R^q は、存在する場合は、
 1個の-OH基で置換されている、 C_1-C_6 アルキル；
 ハロゲン、
 C_1-C_6 ハロアルキル；
 $-OR^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである）、
 $-C(O)R^h$ （式中、 R^h は G^A であり； G^A は、置換されている、4-6員環ヘテロ環である）；
 $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである）；
 $-C(O)N(R^h)_2$ （式中、 R^h は、それぞれの出現において独立して、水素、置換されている、シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、1または2個の-OH基で置換されている）；または
 $-SO_2R^h$ （式中、 R^h は、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである）である。

【0120】

ある実施形態において、 R^q は、存在する場合は、 $-OR^h$ であり、 R^h は C_1-C_3 アルキルであり、または R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または C_1-C_6

10

20

30

40

50

アルキルである。

【0121】

ある実施形態において、 R^q の1つは $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルであり、または R^q の1つは $-C(O)N(H)(R^h)$ であり、 R^h はシクロペンチルであり、または R^h は、1または2個の $-OH$ 基で置換されている C_1-C_6 アルキルであり；他の任意の R^q 基は、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲンおよび C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から独立して選択される。

【0122】

ある実施形態において、 R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

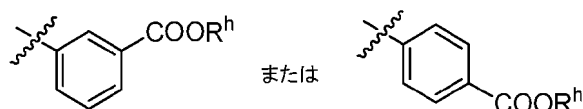
10

【0123】

ある実施形態において、 G^{2A} は

【0124】

【化6】



であり； R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

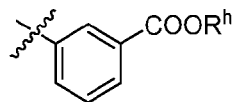
20

【0125】

ある実施形態において、 G^{2A} は

【0126】

【化7】



であり； R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

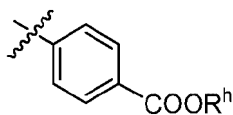
30

【0127】

ある実施形態において、 G^{2A} は

【0128】

【化8】



であり； R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである。そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

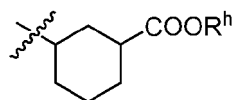
40

【0129】

ある実施形態において、 G^{2A} は

【0130】

【化9】



であり； R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである。そのような実施形態の一部にお

50

いて、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0131】

ある実施形態において、 R^4 は、水素、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； R^5 は $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)R^i$ または $-C(O)N(R^h)_2$ である。そのような実施形態の一部において、 R^i は、置換されていてもよい単環式ヘテロ環である。そのような実施形態の一部において、 R^h の 1 つは、水素または 1 または 2 個の $-OH$ で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであり、他の R^h は、置換されていてもよい単環式ヘテロ環、置換されていてもよいアリール、または $-OH$ および置換されていてもよいフェニルからなる群から独立して選択される、1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルである。

10

【0132】

ある実施形態において、 R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは 4 - 6 員環ヘテロ環を形成する。

【0133】

ある実施形態において、 R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、4 - 6 員環ヘテロ環を形成する。そのような実施形態の一部において、4 - 6 員環ヘテロ環は、アゼチジニルまたはピペリジニルである。

【0134】

ある実施形態において、 R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、1 または 2 個の R^p 基で置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する。

20

【0135】

ある実施形態において、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、非置換シクロブチルまたは非置換シクロペンチルである。

【0136】

ある実施形態において、 R^4 および R^5 、ならびにこれらが結合している炭素原子により形成される 4 - 6 員環ヘテロ環は、1 または 2 個の R^p 基で置換されていてもよい。

【0137】

ある実施形態において、 R^p は、存在する場合、それぞれが独立して、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキル； $-C(O)R^h$ （式中、 R^h は $C_1 - C_6$ アルキルである）； $C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-CH_2$ -フェニルである）；または $-SO_2R^h$ （式中、 R^h は、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである）である。

30

【0138】

ある実施形態において、 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0139】

ある実施形態において、 R^6 は水素であり、 R^7 は水素である。

40

【0140】

ある実施形態において、 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^7 は $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - G^{3A}$ である。そのような実施形態の一部において、 R^7 は $-(CH_2) - G^{3A}$ である。

【0141】

ある実施形態において、 G^{3A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルである。そのような実施形態の一部において、各 R^s は、独立して $C_1 - C_3$ アルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $-OR^j$ であり、 R^j は水素または $C_1 - C_3$ アルキルである。そのような実施形態の一部において、各 R^s は、独立して $-OR^j$ であり、 R^j は $C_1 - C_3$ アルキルである。

50

【0142】

ある実施形態において、 R^8 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである。

【0143】

ある実施形態において、 R^8 は水素である。

【0144】

ある実施形態において、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $-OR^j$ 、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである。

【0145】

ある実施形態において、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである。 10

【0146】

ある実施形態において、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である。

【0147】

ある実施形態において、 R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンである。

【0148】

ある実施形態において、 R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである。そのような実施形態の一部において、ハロゲンはFである。

【0149】

ある実施形態において、 R^{11} および R^{12} は水素であり、または R^{11} および R^{12} はハロゲンである。そのような実施形態の一部において、ハロゲンはFである。 20

【0150】

ある実施形態において、 R^{11} および R^{12} は水素である。

【0151】

ある実施形態において、 R^{11} および R^{12} はハロゲンである。

【0152】

ある実施形態において、 R^{11} および R^{12} はFである。

【0153】

ある実施形態において、 R^{14} は、水素またはハロゲンである。 30

【0154】

ある実施形態において、 R^{14} は水素である。

【0155】

置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、mおよび R'' の様々な実施形態が、上で論じられている。これらの置換基の実施形態を組み合わせ、本発明の様々な実施形態を形成することができる。上で論じられている置換基の実施形態を組み合わせることにより形成される、本化合物のすべての実施形態は、出願者の発明の範囲内にあり、本化合物の一部の例示的な実施形態は以下に示される。

【0156】

一実施形態において、本発明は、式(I)、(Ia)、(I-b)または(I-c)の化合物であって、 R^8 は水素であり；mは0である化合物を対象とする。 40

【0157】

一実施形態において、本発明は、式(I)、(Ia)、(I-b)または(I-c)の化合物であって、 R^8 は水素であり；mは0であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0158】

一実施形態において、本発明は、式(I)、(Ia)、(I-b)または(I-c)の化合物であって、 R^8 は水素であり；mは0であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。 50

【0159】

一実施形態において、本発明は、式 (I)、(I a)、(I - b) または (I - c) の化合物であって、 R^8 は水素であり； m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり； R^{11} および R^{12} は水素であり、または R^{11} および R^{12} はハロゲンである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは F である。

【0160】

一実施形態において、本発明は、式 (I)、(I a)、(I - b) または (I - c) の化合物であって、 R^8 は水素であり； m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、 R^{11} および R^{12} はハロゲンである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、 R^{11} および R^{12} は F である。

10

【0161】

一実施形態において、本発明は、式 (I)、(I a)、(I - b) または (I - c) の化合物であって、 R^8 は水素であり； m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、 R^{11} および R^{12} は F である。

20

【0162】

一実施形態において、本発明は、式 (I)、(I a) または (I - c) の化合物であって、式中、

R^8 は水素であり；

m は 0 であり；

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^{11} および R^{12} はハロゲンであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、水素、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、 $C_1 - C_3$ アルキルは、 $-OR^{ZA}$ 、 $-C(O)OH$ および G^{1A} からなる群から選択される、1 個の置換基で置換されていてもよく； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

30

【0163】

そのような実施形態の一部において、 G^{1A} は、1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^s は、独立して、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OCH_3$ である。そのような実施形態の一部において、 G^{1A} は非置換フェニルである。そのような実施形態の一部において、 R^{ZA} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルである。

40

【0164】

一実施形態において、本発明は、式 (I)、(I a) または (I - b) の化合物であって、

R^8 は水素であり；

m は 0 であり；

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^{11} および R^{12} はハロゲンであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

50

R³ は、水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0165】

一実施形態において、本発明は、式 (I)、(I a)、(I - b) または (I - c) の化合物であって、

R⁸ は水素であり；

m は 0 であり；

R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；

R¹¹ および R¹² はハロゲンであり；

R¹⁴ は、水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0166】

一実施形態において、本発明は、式 (I)、(I a)、(I - b) または (I - c) の化合物であって、

R⁴ は、水素、C₁ - C₆ ハロアルキルまたは C₁ - C₆ アルキルであり；

R⁵ は、水素、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキルまたは G^{2A} であり；

R⁶ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁷ は、水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

【0167】

そのような実施形態の一部において、G^{2A} は、フェニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、5 - 6 員環ヘテロアリールまたは 4 - 6 員環ヘテロ環である。そのような実施形態の一部において、G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、テトラヒドロピラニルまたはアゼチジニルである。そのような実施形態の一部において、G^{2A} は、フェニルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、G^{2A} はフェニルである。そのような実施形態の一部において、G^{2A} はシクロヘキシルである。各 G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい。

【0168】

一実施形態において、本発明は、式 (I) または (I a) の化合物であって、

R⁴ および R⁵ は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、C₃ - C₆ シクロアルキルまたは 4 - 6 員環ヘテロ環を形成し；C₃ - C₆ シクロアルキルおよび 4 - 6 員環ヘテロ環は、それぞれ、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^p 基で置換されていてもよく；

R⁶ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁷ は、水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

【0169】

そのような実施形態の一部において、R^p は、存在する場合、それぞれ独立して、1 または 2 個の -OH 基で置換されていてもよい、C₁ - C₆ アルキル；

-C(O)R^h (式中、R^h は C₁ - C₆ アルキルである)；

-C(O)OR^h (式中、R^h は、水素、C₁ - C₆ アルキルまたは -CH₂ - フェニルである)；または

-SO₂R^h (式中、R^h は、C₁ - C₆ ハロアルキルまたは C₁ - C₆ アルキルである)である。

【0170】

一実施形態において、本発明は、式 (I) または (I - a) の化合物であって、

R⁴ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁵ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁶ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁷ は - (C₁ - C₆ アルキレニル) - G^{3A} である化合物を対象とする。

【0171】

そのような実施形態の一部において、R⁷ は - (CH₂) - G^{3A} である。そのような実施形態の一部において、G^{3A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^s 基で置

10

20

30

40

50

換されていてもよいフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{3A} は、1、2または3個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^s は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OR^j$ であり、 R^j は C_1-C_3 アルキルである。

【0172】

一実施形態において、本発明は、式（I）の化合物であって、
 R^8 は水素であり；
 m は0であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり；
 R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^{14} および R^3 は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

10

【0173】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、5-6員環ヘテロアリールまたは4-6員環ヘテロ環である。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、テトラヒドロピラニルまたはアゼチジニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はシクロヘキシルである。各 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよい。

20

【0174】

一実施形態において、本発明は、式（I）の化合物であって、
 R^8 は水素であり；
 m は0であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり；
 R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは4-6員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび4-6員環ヘテロ環は、それぞれ、独立して選択される1、2または3個の R^p 基で置換されていてもよく；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^{14} および R^3 は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

30

【0175】

そのような実施形態の一部において、 R^p は、存在する場合、それぞれ独立して、1または2個の $-OH$ 基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；
 $-C(O)R^h$ （式中、 R^h は C_1-C_6 アルキルである）；
 $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素、 C_1-C_6 アルキルまたは $-CH_2$ -フェニルである）；または
 $-SO_2R^h$ （式中、 R^h は、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである）である。

40

【0176】

一実施形態において、本発明は式（I）の化合物であって、
 R^8 は水素であり；
 m は0であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

50

R^{11} および R^{12} はハロゲンであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-G^{3A}$ であり；
 R^{14} および R^3 は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0177】

そのような実施形態の一部において、 R^7 は $-(CH_2)-G^{3A}$ である。そのような実施形態の一部において、 G^{3A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{3A} は、1

10

、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^s は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OR^j$ であり、 R^j は C_1-C_3 アルキルである。

【0178】

一実施形態において、本発明は、式 (I-a) の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は 0 である化合物を対象とする。

【0179】

一実施形態において、本発明は、式 (I-a) の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

20

【0180】

一実施形態において、本発明は、式 (I-a) の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。

【0181】

一実施形態において、本発明は、式 (I-a) の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；
 R^{11} および R^{12} は水素であり、または R^{11} および R^{12} はハロゲンである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは F である。

【0182】

一実施形態において、本発明は、式 (I-a) の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、 R^{11} および R^{12} はハロゲンである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、 R^{11} および R^{12} は F である。

30

【0183】

一実施形態において、本発明は、式 (I-a) の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、 R^{11} および R^{12} は F である。

40

【0184】

一実施形態において、本発明は、式 (I-a) の化合物であって、式中、
 R^8 は水素であり；

m は 0 であり、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、

R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ ま

50

たは $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、水素、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、 $-OR^{ZA}$ 、 $-C(O)OH$ および G^{1A} からなる群から選択される、1個の置換基で置換されていてもよく； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0185】

そのような実施形態の一部において、 G^{1A} は、1、2または3個の R^S 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^S は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OCH_3$ である。そのような実施形態の一部において、 G^{1A} は非置換フェニルである。そのような実施形態の一部において、 R^{ZA} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルである。

10

【0186】

一実施形態において、本発明は、式(I-a)の化合物であって、

R^8 は水素であり；

m は0であり、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、

R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^3 は、水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

20

【0187】

一実施形態において、本発明は、式(I-a)の化合物であって、

R^8 は水素であり；

m は0であり、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、

R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、

R^{14} は、水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0188】

一実施形態において、本発明は、式(I-a)の化合物であって、

R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

30

R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0189】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、5-6員環ヘテロアリールまたは4-6員環ヘテロ環である。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、テトラヒドロピラニルまたはアゼチジニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はシクロヘキシルである。各 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよい。

40

【0190】

一実施形態において、本発明は、式(I-a)の化合物であって、

R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは4-6員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび4-6員環ヘテロ環は、それぞれ、独立して選択される1、2または3個の R^p 基で置換されていてもよく；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

50

【0191】

そのような実施形態の一部において、 R^p は、存在する場合、それぞれ独立して、1または2個の-OH基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；
 $-C(O)R^h$ （式中、 R^h は C_1-C_6 アルキルである）；
 $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素、 C_1-C_6 アルキルまたは $-CH_2-$ フェニルである）；または
 $-SO_2R^h$ （式中、 R^h は、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである）である。

【0192】

一実施形態において、本発明は、式（I-a）の化合物であって、
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は $-(C_1-C_6\text{アルキレニル})-G^{3A}$ である化合物を対象とする。

10

【0193】

そのような実施形態の一部において、 R^7 は $-(CH_2)-G^{3A}$ である。そのような実施形態の一部において、 G^{3A} は、独立して選択される1、2または3個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{3A} は、1、2または3個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^s は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OR^j$ であり、 R^j は
 C_1-C_3 アルキルである。

20

【0194】

一実施形態において、本発明は、式（I-a）の化合物であって、
 R^8 は水素であり；
 m は0であり、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、
 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、
 R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^{14} および R^3 は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

30

【0195】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、5-6員環ヘテロアリアルまたは4-6員環ヘテロ環である。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、テトラヒドロピラニルまたはアゼチジニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はシクロヘキシルである。各 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよい。

40

【0196】

一実施形態において、本発明は、式（I-a）の化合物であって、
 R^8 は水素であり；
 m は0であり、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、
 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、
 R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒に、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは4-6員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび4-6員環ヘテロ環は、それぞれ、独立して選択される1、2または3個の R^p 基で置換されていてもよ

50

く；

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^{14} および R^3 は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0197】

そのような実施形態の一部において、 R^p は、存在する場合、それぞれ独立して、

1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキル；

$-C(O)R^h$ (式中、 R^h は $C_1 - C_6$ アルキルである)；

$-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-CH_2-$ フェニルである)；または

$-SO_2R^h$ (式中、 R^h は、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである)である。

【0198】

一実施形態において、本発明は式 (I-a) の化合物であって、

R^8 は水素であり；

m は 0 であり、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、

R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は $-(C_1 - C_6 \text{ アルキレニル}) - G^{3A}$ であり；

R^{14} および R^3 は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0199】

そのような実施形態の一部において、 R^7 は $-(CH_2) - G^{3A}$ である。そのような実施形態の一部において、 G^{3A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{3A} は、1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^s は、独立して、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OR^j$ であり、 R^j は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0200】

一実施形態において、本発明は、式 (I-b) の化合物であって、 R^8 は水素であり；

m は 0 である化合物を対象とする。

【0201】

一実施形態において、本発明は、式 (I-b) の化合物であって、 R^8 は水素であり；

m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0202】

一実施形態において、本発明は、式 (I-b) の化合物であって、 R^8 は水素であり；

m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。

【0203】

一実施形態において、本発明は、式 (I-b) の化合物であって、 R^8 は水素であり；

m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり； R^{11} および R^{12} は水素であり、または R^{11} および R^{12} はハロゲンである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、ハロゲンは F である。

【0204】

一実施形態において、本発明は、式 (I-b) の化合物であって、 R^8 は水素であり；

m は 0 であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、 R^{11} および R^{12} はハロゲンである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、 R^{11} および R^{12} は F である。

【0205】

一実施形態において、本発明は、式（I-b）の化合物であって、 R^8 は水素であり； m は0であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、 R^{11} および R^{12} はFである。

【0206】

一実施形態において、本発明は、式（I-b）の化合物であって、
 R^8 は水素であり；
 m は0であり、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、
 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^3 は、水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0207】

一実施形態において、本発明は、式（I-b）の化合物であって、
 R^8 は水素であり；
 m は0であり、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、
 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、
 R^{14} は、水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0208】

一実施形態において、本発明は、式（I-b）の化合物であって、
 R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0209】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、5-6員環ヘテロアリールまたは4-6員環ヘテロ環である。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、テトラヒドロピラニルまたはアゼチジニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はシクロヘキシルである。各 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよい。

【0210】

一実施形態において、本発明は、式（I-b）の化合物であって、
 R^8 は水素であり；
 m は0であり、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、
 R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^{14} および R^3 は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0211】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、5-6員環ヘテロアリールまたは4-6員環ヘテロ環である。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、テトラヒドロピラニルまたはアゼチジニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はシクロヘキシルである。各 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよい。

【0212】

10

一実施形態において、本発明は、式(I-b)の化合物であって、
 R^8 は水素であり；
 m は0であり、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、
 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1個の R^q で置換されているフェニルであり； R^q は
 $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^{14} および R^3 は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；
 R^1 は水素である化合物を対象とする。

20

【0213】

そのような実施形態の一部において、 R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

【0214】

一実施形態において、本発明は、式(I-c)の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は0である化合物を対象とする。

【0215】

30

一実施形態において、本発明は、式(I-c)の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は0であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0216】

一実施形態において、本発明は、式(I-c)の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は0であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。

【0217】

一実施形態において、本発明は、式(I-c)の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は0であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；
 R^{11} および R^{12} は水素であり、または R^{11} および R^{12} はハロゲンである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、ハロゲンはFである。

40

【0218】

一実施形態において、本発明は、式(I-c)の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は0であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、 R^{11} および R^{12} はハロゲンである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、 R^{11} および R^{12} はFである。

【0219】

一実施形態において、本発明は、式(I-c)の化合物であって、 R^8 は水素であり；
 m は0であり、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、-O

50

R^{1A} または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。そのような実施形態の一部において、 R^{11} および R^{12} は F である。

【0220】

一実施形態において、本発明は、式 (I-c) の化合物であって、

R^8 は水素であり；

m は 0 であり；

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^{11} および R^{12} はハロゲンであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、水素、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、 $-OR^Z$ 、 $-C(O)OH$ および G^{1A} からなる群から選択される、1 個の置換基で置換されていてもよく； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0221】

そのような実施形態の一部において、 G^{1A} は、1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^s は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OCH_3$ である。そのような実施形態の一部において、 G^{1A} は非置換フェニルである。そのような実施形態の一部において、 R^Z は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルである。

【0222】

一実施形態において、本発明は、式 (I-c) の化合物であって、

R^8 は水素であり；

m は 0 であり、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、

R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、

R^{14} は、水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0223】

一実施形態において、本発明は、式 (I-c) の化合物であって、

R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0224】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、5-6 員環ヘテロアリールまたは 4-6 員環ヘテロ環である。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、テトラヒドロピラニルまたはアゼチジニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はシクロヘキシルである。各 G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい。

【0225】

一実施形態において、本発明は、式 (I-c) の化合物であって、

R^8 は水素であり；

m は 0 であり、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり、

10

20

30

40

50

R^{11} および R^{12} はハロゲンであり、
 R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^{14} は、水素またはハロゲンである化合物を対象とする。

【0226】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、5-6員環ヘテロアリールまたは4-6員環ヘテロ環である。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、テトラヒドロピラニルまたはアゼチジニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、フェニルまたはシクロヘキシルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はフェニルである。そのような実施形態の一部において、 G^{2A} はシクロヘキシルである。各 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよい。

【0227】

一実施形態において、本発明は、式 (I-c) の化合物であって、
 R^8 は水素であり；
 m は0であり；
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^{11} および R^{12} はハロゲンであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1個の R^q で置換されているフェニルであり； R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^{14} は、水素またはハロゲンであり；
 R^1 は水素であり；
 R^2 は、水素、ハロゲンまたは $-OR^{1A}$ であり、 R^{1A} は C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_3 ハロアルキルである化合物を対象とする。

【0228】

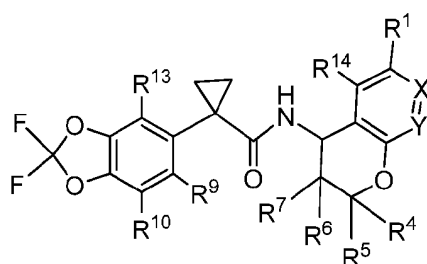
そのような実施形態の一部において、 R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

【0229】

一実施形態は、式 (I-d)

【0230】

【化10】



(I-d)

(式中、
 X は CR^2 であり、 Y は CR^3 であり；または
 X は N であり、 Y は CR^3 であり；または

Xは CR^2 であり、YはNであり；

R^1 および R^2 は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ 、 $-C(O)OR^{1B}$ 、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-C(O)NR^{1A}R^{2A}$ であり；

R^{1A} および R^{2A} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 G^{1A} または C_1-C_6 アルキルであり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^{ZA}$ 、 $-SR^{ZA}$ 、 $-S(O)_2R^{ZA}$ 、 $-C(O)R^{ZA}$ 、 $-C(O)OR^{ZA}$ 、 $-C(O)N(R^{ZA})_2$ 、 $-N(R^{ZA})_2$ 、 $-N(R^{ZA})C(O)R^{ZB}$ 、 $-N(R^{ZA})S(O)_2R^{ZB}$ 、 $-N(R^{ZA})C(O)OR^{ZB}$ 、 $-N(R^{ZA})C(O)N(R^{ZA})_2$ 、 $-CN$ 、および G^{1A} からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；または R^{1A} および R^{2A} は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、4-6員環ヘテロ環を形成し、4-6員環ヘテロ環は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR^j$ および $N(R^j)_2$ からなる群から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく；

10

R^{ZA} は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 G^{1A} または $-(C_1-C_6\text{アルキレンル})-G^{1A}$ であり；

R^{ZB} は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 G^{1A} または $-(C_1-C_6\text{アルキレンル})-G^{1A}$ であり；

R^{1B} は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

20

R^3 および R^{14} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^5 は、水素、 $-C(O)R^i$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ および G^{2A} からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；または

R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは4-6員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび4-6員環ヘテロ環は、それぞれ、独立して選択される1、2または3個の R^p 基で置換されていてもよく；

30

G^{2A} は、それぞれの出現において、独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれは、独立して非置換であり、または独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されており；

R^p および R^q は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ 、または G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく、

40

R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それ

50

ぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；

R^i は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-OR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-G^{3A}$ であり；

R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

G^{1A} 、 G^{3A} および G^A は、それぞれの出現において、それぞれ独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれは、独立して非置換であり、または独立して選択される1、2または3個の R^s 基で置換されており；

R^s は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)R^k$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OC(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-SR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-S(O)_2R^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)R^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)OR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、または $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-CN$ であり、

R^j は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^k は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである）

の化合物を対象とする。

【0231】

一実施形態において、本発明は、式(I-d)の化合物であって、式中、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。

【0232】

一実施形態において、本発明は、式(I-d)の化合物であって、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0233】

一実施形態において、本発明は、式(I-d)の化合物であって、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり； R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ ま

10

20

30

40

50

たは $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0234】

一実施形態において、本発明は、式(I-d)の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

10

【0235】

そのような実施形態の一部において、 R^4 は、水素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_3 または CH_2CH_3 であり； R^5 は、水素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_3 または CH_2CH_3 である。

【0236】

一実施形態において、本発明は、式(I-d)の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} はフェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4-6員環ヘテロ環または5-6員環ヘテロアリールであり；このそれぞれは、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよく；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

20

【0237】

一実施形態において、本発明は、式(I-d)の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

30

【0238】

一実施形態において、本発明は、式(I-d)の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり；各 R^q は、独立して
 1個の $-OH$ で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；
 ハロゲン；

40

50

$C_1 - C_6$ ハロアルキル；
 $-OR^h$ （式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである）；
 $-C(O)R^h$ （式中、 R^h は G^A であり； G^A は 4 - 6 員環ヘテロ環である）；
 $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである）；
 $-C(O)N(R^h)_2$ （式中、 R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい）；または
 $-SO_2R^h$ （式中、 R^h は、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである）であり；

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

10

【0239】

一実施形態において、本発明は、式（I-d）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり； R^q の 1 つは $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^q の 1 つは $-C(O)N(H)(R^h)$ であり、 R^h はシクロペンチルであり、または R^h は、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；他の任意の R^q 基は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロゲンおよび $C_1 - C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

20

【0240】

一実施形態において、本発明は、式（I-d）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1 個の R^q で置換されているフェニルであり； R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

30

【0241】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

40

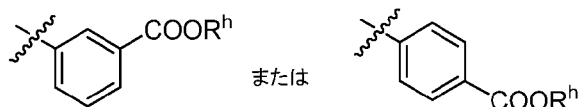
【0242】

一実施形態において、本発明は、式（I-d）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0243】

50

【化 1 1】



であり；式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0 2 4 4】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

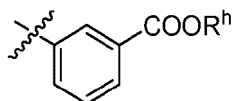
10

【0 2 4 5】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であり、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0 2 4 6】

【化 1 2】



であり；式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0 2 4 7】

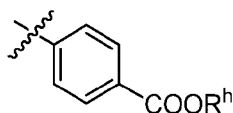
そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0 2 4 8】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0 2 4 9】

【化 1 3】



であり；式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0 2 5 0】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0 2 5 1】

20

30

40

50

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は C_3-C_6 シクロアルキルであり、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよく；各 R^q は、独立して
 1 個の $-OH$ で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；
 ハロゲン；
 C_1-C_6 ハロアルキル；
 $-OR^h$ (式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである)；
 $-C(O)R^h$ (式中、 R^h は G^A であり； G^A は 4-6 員環ヘテロ環である)；
 $-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである)；
 $-C(O)N(R^h)_2$ (式中、 R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい)；または
 $-SO_2R^h$ (式中、 R^h は C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである) であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

10

20

【0252】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、シクロプロピルまたはシクロヘキシルであり、このそれぞれは、1 個の R^q で置換されていてもよく； R^q は
 $-OR^h$ (式中、 R^h は C_1-C_3 アルキルである) であり、または
 $-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである) であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

30

【0253】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1 個の R^q で置換されているシクロヘキシルであり；
 R^q は $-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである) であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

40

【0254】

そのような実施形態の一部において、 R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は C_1-C

50

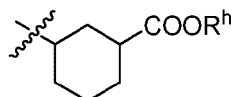
C₃ アルキルである。

【0255】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
 R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；
 R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
 R⁴ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
 R⁵ は、G^{2A} であり、G^{2A} は

【0256】

【化14】



であり；R^h は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
 R⁶ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
 R⁷ は、水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

【0257】

そのような実施形態の一部において、R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、R^h は C₁ - C₃ アルキルである。

【0258】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
 R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；
 R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
 R⁴ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
 R⁵ は、G^{2A} であり、G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい 4 - 6 員環ヘテロ環であり；
 R⁶ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
 R⁷ は、水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

【0259】

そのような実施形態の一部において、G^{2A} は、テトラヒドロフラニルまたはアゼチニルであり、このそれぞれは、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい。

【0260】

そのような実施形態の一部において、G^{2A} は、テトラヒドロフラニルまたはアゼチニルであり、このそれぞれは、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよく；各 R^q は、独立して

1 個の -OH で置換されていてもよい、C₁ - C₆ アルキル；
 ハロゲン；

C₁ - C₆ ハロアルキル；

-OR^h (式中、R^h は、水素または C₁ - C₃ アルキルである)；

-C(O)R^h (式中、R^h は G^A であり；G^A は 4 - 6 員環ヘテロ環である)；

-C(O)OR^h (式中、R^h は、水素または C₁ - C₆ アルキルである)；

-C(O)N(R^h)₂ (式中、R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ ハロアルキルまたは C₁ - C₆ アルキルであり；C₁ - C₆ ハロアルキルおよび C₁ - C₆ アルキルは、それぞれ、1 または 2 個の -OH 基で置換されていてもよい)；または

-SO₂R^h (式中、R^h は、C₁ - C₆ ハロアルキルまたは C₁ - C₆ アルキルである

)である。

【0261】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい 5-6 員環ヘテロアリールであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

10

【0262】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよいピリジニルである。

【0263】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは 4-6 員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび 4-6 員環ヘテロ環は、それぞれ、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^p 基で置換されていてもよく；
 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

20

【0264】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、1 または 2 個の R^p 基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキルを形成し；
 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

30

【0265】

そのような実施形態の一部において、形成された C_3-C_6 シクロアルキルは、シクロブチルまたはシクロペンチルであり、このそれぞれは、1 または 2 個の R^p 基で置換されていてもよい。そのような実施形態の一部において、形成された C_3-C_6 シクロアルキルは、非置換シクロブチルまたは非置換シクロペンチルである。

40

【0266】

そのような実施形態の一部において、各 R^p は、独立して、
 1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；
 $-C(O)R^h$ (式中、 R^h は C_1-C_6 アルキルである)；
 $-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素、 C_1-C_6 アルキルまたは $-CH_2$ -フェニルである)；または
 $-SO_2R^h$ (式中、 R^h は C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである)である。

50

【0267】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；
R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は、C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
R⁴ および R⁵ は、これらが結合する炭素原子と一緒に、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい 4 - 6 員環ヘテロ環を形成し；
R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

10

【0268】

そのような実施形態の一部において、形成された 4 - 6 員環ヘテロ環は、アゼチジニル、ピペリジニルであり、このそれぞれは、独立して選択される 1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい。

【0269】

そのような実施形態の一部において、各 R^P は、独立して、
1 または 2 個の -OH 基で置換されていてもよい、C₁ - C₆ アルキル；
-C(O)R^h (式中、R^h は C₁ - C₆ アルキルである)；
-C(O)OR^h (式中、R^h は、水素、C₁ - C₆ アルキルまたは -CH₂ - フェニルである)；または
-SO₂R^h (式中、R^h は、C₁ - C₆ ハロアルキルまたは C₁ - C₆ アルキルである)である。

20

【0270】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；
R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は、C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
R⁴、水素または C₁ - C₃ アルキル；ならびに
R⁵ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
R⁶ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
R⁷ は -(C₁ - C₆ アルキレニル) - G^{3A} である化合物を対象とする。

30

【0271】

一実施形態において、本発明は、式 (I-d) の化合物であって、
R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；
R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は、C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
R⁴、水素または C₁ - C₃ アルキル；ならびに
R⁵ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
R⁶ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
R⁷ は -(CH₂) - G^{3A} であり、G^{3A} は、1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり；各 R^s は、独立して、C₁ - C₃ アルキル、ハロゲン、C₁ - C₃ ハロアルキルまたは -OR^j であり、R^j は、水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

40

【0272】

そのような実施形態の一部において、各 R^s は、独立して -OR^j であり、R^j は C₁ - C₃ アルキルである。

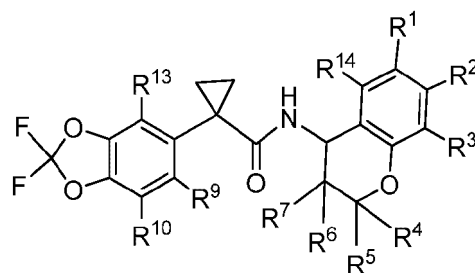
【0273】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、

50

【0274】

【化15】



(I-e)

10

式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹³ および R¹⁴ は、式 (I-d) に記載されている通りである化合物を対象とする。

【0275】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素である化合物を対象とする。

【0276】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は、C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

20

【0277】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、

R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；

R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

【0278】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、

R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；

R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁴ は、水素、C₁ - C₆ ハロアルキルまたは C₁ - C₆ アルキルであり；

R⁵ は、水素、C₁ - C₆ ハロアルキルまたは C₁ - C₆ アルキルであり；

R⁶ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁷ は、水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

30

【0279】

そのような実施形態の一部において、R⁴ は、水素、CH₂F、CHF₂、CH₃ または CH₂CH₃ であり；R⁵ は、水素、CH₂F、CHF₂、CH₃ または CH₂CH₃ である。

40

【0280】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、

R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；

R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁴ は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R⁵ は、G^{2A} であり、G^{2A} はフェニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、4 - 6 員環ヘテロ環または 5 - 6 員環ヘテロアリールであり；G^{2A} のそれぞれは、独立して選択される

50

1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよく；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0281】

一実施形態において、本発明は、式(I-e)の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0282】

一実施形態において、本発明は、式(I-e)の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり；各 R^q は、独立して

1個の $-OH$ で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；

ハロゲン；

C_1-C_6 ハロアルキル；

$-OR^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである）；

$-C(O)R^h$ （式中、 R^h は G^A であり； G^A は4-6員環ヘテロ環である）；

$-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである）；

$-C(O)N(R^h)_2$ （式中、 R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、1または2個の $-OH$ 基で置換されていてもよい）；または

$-SO_2R^h$ （式中、 R^h は、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである）であり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0283】

一実施形態において、本発明は、式(I-e)の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり； R^q の1つは $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルであり、または R^q の1つは $-C(O)N(H)(R^h)$ であり、 R^h はシクロペンチルであり、または R^h は、1または2個の $-OH$ 基で置換されている C_1-C_6 アルキルであり；他の任意の R^q 基は、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲンおよび C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0284】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1 個の R^q で置換されているフェニルであり； R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり； 10

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0285】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0286】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

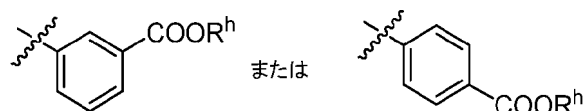
R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり； 20

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0287】

【化16】



30

であり；式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0288】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0289】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であり、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

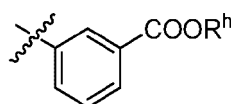
R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり； 40

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0290】

【化17】



であり；式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

50

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0291】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0292】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

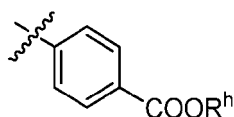
R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0293】

【化18】



であり；式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0294】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0295】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよく；各 R^q は、独立して

1 個の $-OH$ で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキル；

ハロゲン；

$C_1 - C_6$ ハロアルキル；

$-OR^h$ (式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである)；

$-C(O)R^h$ (式中、 R^h は G^A であり； G^A は 4 - 6 員環ヘテロ環である)；

$-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである)；

$-C(O)N(R^h)_2$ (式中、 R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい)；または

$-SO_2R^h$ (式中、 R^h は $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである) であり；

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0296】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、シクロプロピルまたはシクロヘキシルであり、このそれぞれは、1 個の R^q で置換されていてもよく； R^q は

$-OR^h$ （式中、 R^h は C_1-C_3 アルキルである）であり、または R^q は

$-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである）であり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

10

【0297】

一実施形態において、本発明は、式（I-e）の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1 個の R^q で置換されているシクロヘキシルであり；

R^q は $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである）であり；

20

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0298】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

【0299】

一実施形態において、本発明は、式（I-e）の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

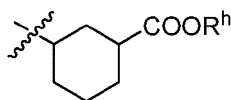
30

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0300】

【化19】



であり； R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

40

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0301】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

【0302】

一実施形態において、本発明は、式（I-e）の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アル

50

キルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換
 されていてもよい4-6員環ヘテロ環であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0303】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、テトラヒドロフラニルまたはアゼチジ
 ニルであり、このそれぞれは、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換され
 ていてもよい。

10

【0304】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、テトラヒドロフラニルまたはアゼチジ
 ニルであり、このそれぞれは、1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよく；各 R^q
 R^q は、独立して

1個の-OHで置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；

ハロゲン；

C_1-C_6 ハロアルキル；

-OR^h（式中、R^hは、水素または C_1-C_3 アルキルである）；

-C(O)R^h（式中、R^hは G^A であり； G^A は4-6員環ヘテロ環である）；

-C(O)OR^h（式中、R^hは、水素または C_1-C_6 アルキルである）；

20

-C(O)N(R^h)₂（式中、R^hは、それぞれの出現において、独立して水素、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； C_1 - C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、1または2個の-OH基で
 置換されていてもよい）；または

-SO₂R^h（式中、R^hは、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである
 ）である。

【0305】

一実施形態において、本発明は、式(I-e)の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、-OR^{1A}ま
 たは-C(O)OR^{1B}であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アル
 キルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

30

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換
 されていてもよい5-6員環ヘテロアリールであり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0306】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個
 の R^q 基で置換されていてもよいピリジニルである。

40

【0307】

一実施形態において、本発明は、式(I-e)の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、-OR^{1A}ま
 たは-C(O)OR^{1B}であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アル
 キルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキ
 ルまたは4-6員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび4-6員環ヘテ
 ロ環は、それぞれ、独立して選択される1、2または3個の R^p 基で置換されていてもよ
 く；

50

R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

【0308】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、
 R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；
 R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は、C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
 R⁴ および R⁵ は、これらが結合する炭素原子と一緒に、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい C₃ - C₆ シクロアルキルを形成し；
 R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

10

【0309】

そのような実施形態の一部において、形成された C₃ - C₆ シクロアルキルは、シクロブチルまたはシクロペンチルであり、このそれぞれは、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい。そのような実施形態の一部において、形成された C₃ - C₆ シクロアルキルは、非置換シクロブチルまたは非置換シクロペンチルである。

【0310】

そのような実施形態の一部において、各 R^P は、独立して、
 1 または 2 個の -OH 基で置換されていてもよい、C₁ - C₆ アルキル；
 -C(O)R^h (式中、R^h は C₁ - C₆ アルキルである)；
 -C(O)OR^h (式中、R^h は、水素、C₁ - C₆ アルキルまたは -CH₂-フェニルである)；または
 -SO₂R^h (式中、R^h は C₁ - C₆ ハロアルキルまたは C₁ - C₆ アルキルである)である。

20

【0311】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、
 R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；
 R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル、-OR^{1A} または -C(O)OR^{1B} であり；R^{1A} は、C₁ - C₃ ハロアルキルまたは C₁ - C₃ アルキルであり；R^{1B} は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり；
 R⁴ および R⁵ は、これらが結合する炭素原子と一緒に、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい 4 - 6 員環ヘテロ環を形成し；
 R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して水素または C₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

30

【0312】

そのような実施形態の一部において、形成された 4 - 6 員環ヘテロ環は、アゼチジニルまたはピペリジニルであり、このそれぞれは、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい。

【0313】

そのような実施形態の一部において、各 R^P は、独立して、
 1 または 2 個の -OH 基で置換されていてもよい、C₁ - C₆ アルキル；
 -C(O)R^h (式中、R^h は C₁ - C₆ アルキルである)；
 -C(O)OR^h (式中、R^h は、水素、C₁ - C₆ アルキルまたは -CH₂-フェニルである)；または
 -SO₂R^h (式中、R^h は、C₁ - C₆ ハロアルキルまたは C₁ - C₆ アルキルである)である。

40

【0314】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、
 R⁹、R¹⁰ および R¹³ は水素であり；

50

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 、水素または C_1-C_3 アルキル；ならびに

R^5 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-G^{3A}$ である化合物を対象とする。

【0315】

一実施形態において、本発明は、式 (I-e) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 、水素または C_1-C_3 アルキル；ならびに

R^5 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；および

R^7 は $-(CH_2)-G^{3A}$ であり、 G^{3A} は、1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり；各 R^s は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは $-OR^j$ であり、 R^j は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0316】

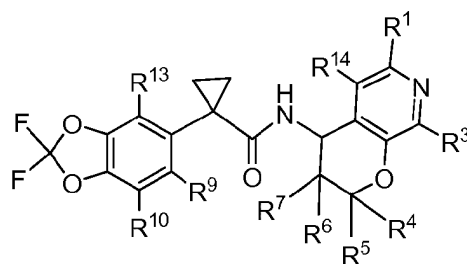
そのような実施形態の一部において、各 R^s は、独立して $-OR^j$ であり、 R^j は C_1-C_3 アルキルである。

【0317】

一実施形態は、式 (I-f) の化合物であって、

【0318】

【化20】



(I-f)

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} および R^{14} は、式 (I-d) に記載されている通りである化合物を対象とする。

【0319】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、式中、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。

【0320】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0321】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ ま

たは $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0322】

一実施形態において、本発明は、式(I-f)の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

10

【0323】

そのような実施形態の一部において、 R^4 は、水素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_3 または CH_2CH_3 であり； R^5 は、水素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_3 または CH_2CH_3 である。

【0324】

一実施形態において、本発明は、式(I-f)の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} はフェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4-6員環ヘテロ環または5-6員環ヘテロアリールであり；このそれぞれは、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよく；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

20

【0325】

一実施形態において、本発明は、式(I-f)の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

30

【0326】

一実施形態において、本発明は、式(I-f)の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり；各 R^q は、独立して
 1個の $-OH$ で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；
 ハロゲン；

40

50

$C_1 - C_6$ ハロアルキル；
 $-OR^h$ （式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである）；
 $-C(O)R^h$ （式中、 R^h は G^A であり； G^A は 4 - 6 員環ヘテロ環である）；
 $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである）；
 $-C(O)N(R^h)_2$ （式中、 R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい）；または
 $-SO_2R^h$ （式中、 R^h は、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである）であり；

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

10

【0327】

一実施形態において、本発明は、式（I - f）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり； R^q の 1 つは $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^q の 1 つは $-C(O)N(H)(R^h)$ であり、 R^h はシクロペンチルであり、または R^h は、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；他の任意の R^q 基は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロゲンおよび $C_1 - C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

20

【0328】

一実施形態において、本発明は、式（I - f）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1 個の R^q で置換されているフェニルであり； R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

30

【0329】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

40

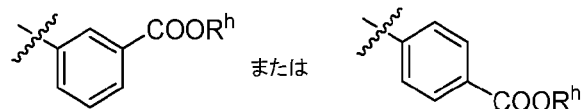
【0330】

一実施形態において、本発明は、式（I - f）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0331】

50

【化 2 1】



であり；式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0 3 3 2】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。 10

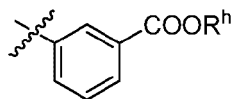
【0 3 3 3】

一実施形態において、本発明は、式 (I - f) の化合物であり、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0 3 3 4】

20

【化 2 2】



であり；式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0 3 3 5】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。 30

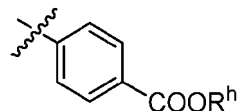
【0 3 3 6】

一実施形態において、本発明は、式 (I - f) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0 3 3 7】

【化 2 3】

40



であり；式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0 3 3 8】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。 50

【0339】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は C_3-C_6 シクロアルキルであり、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよく；各 R^q は、独立して
 1 個の $-OH$ で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；
 ハロゲン；
 C_1-C_6 ハロアルキル；
 $-OR^h$ (式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである)；
 $-C(O)R^h$ (式中、 R^h は G^A であり； G^A は 4-6 員環ヘテロ環である)；
 $-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである)；
 $-C(O)N(R^h)_2$ (式中、 R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい)；または
 $-SO_2R^h$ (式中、 R^h は C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである) であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0340】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、シクロプロピルまたはシクロヘキシルであり、このそれぞれは、1 個の R^q で置換されていてもよく； R^q は
 OR^h (式中、 R^h は C_1-C_3 アルキルである) であり、または
 R^q は、 $-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである) であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0341】

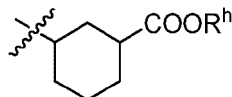
一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1 個の R^q で置換されているシクロヘキシルであり；
 R^q は $-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである) であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0342】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0343】

【化24】



10

であり； R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0344】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

【0345】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい 4-6 員環ヘテロ環であり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

20

【0346】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、テトラヒドロフラニルまたはアゼチジニルであり；このそれぞれは、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい。

30

【0347】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、テトラヒドロフラニルまたはアゼチジニルであり、このそれぞれは、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよく；各 R^q は、独立して

1 個の $-OH$ で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；
 ハロゲン；

C_1-C_6 ハロアルキル；

40

$-OR^h$ (式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである)；

$-C(O)R^h$ (式中、 R^h は G^A であり； G^A は 4-6 員環ヘテロ環である)；

$-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである)；

$-C(O)N(R^h)_2$ (式中、 R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい)；または

$-SO_2R^h$ (式中、 R^h は、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである)である。

【0348】

50

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよい 5-6 員環ヘテロアリールであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

10

【0349】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよいピリジニルである。

【0350】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは 4-6 員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび 4-6 員環ヘテロ環は、それぞれ、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^p 基で置換されていてもよく；
 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

20

【0351】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、1 または 2 個の R^p 基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキルを形成し；
 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

30

【0352】

そのような実施形態の一部において、形成された C_3-C_6 シクロアルキルは、シクロブチルまたはシクロペンチルであり、このそれぞれは、1 または 2 個の R^p 基で置換されていてもよい。そのような実施形態の一部において、形成された C_3-C_6 シクロアルキルは、非置換シクロブチルまたは非置換シクロペンチルである。

40

【0353】

そのような実施形態の一部において、各 R^p は、独立して、
 1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；
 $-C(O)R^h$ (式中、 R^h は C_1-C_6 アルキルである)；
 $-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素、 C_1-C_6 アルキルまたは $-CH_2$ -フェニルである)；または
 $-SO_2R^h$ (式中、 R^h は C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである)である。

【0354】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、

50

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、独立して選択される 1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい 4-6 員環ヘテロ環を形成し；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0355】

そのような実施形態の一部において、形成された 4-6 員環ヘテロ環は、アゼチジニルまたはピペリジニルであり、このそれぞれは、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい。

10

【0356】

そのような実施形態の一部において、各 R^P は、独立して、

1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル；

$-C(O)R^h$ （式中、 R^h は C_1-C_6 アルキルである）；

$-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素、 C_1-C_6 アルキルまたは $-CH_2$ -フェニルである）；または

$-SO_2R^h$ （式中、 R^h は、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである）である。

20

【0357】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 、水素または C_1-C_3 アルキル；ならびに

R^5 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-G^{3A}$ である化合物を対象とする。

30

【0358】

一実施形態において、本発明は、式 (I-f) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 、水素または C_1-C_3 アルキル；ならびに

R^5 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は $-(CH_2)-G^{3A}$ であり、 G^{3A} は、1、2 または 3 個の R^S 基で置換されていてもよいフェニルであり；各 R^S は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは $-OR^j$ であり、 R^j は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

40

【0359】

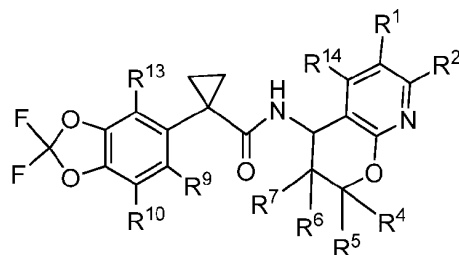
そのような実施形態の一部において、各 R^S は、独立して $-OR^j$ であり、 R^j は C_1-C_3 アルキルである。

【0360】

一実施形態は、式 (I-g) の化合物であって、

【0361】

【化 2 5】



(I-g)

式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} および R^{14} は、式 (I-d) に記載されている通りである化合物を対象とする。 10

【0362】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。

【0363】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0364】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり； R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。 20

【0365】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり； R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり； R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； R^5 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり； R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり； R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。 30

【0366】

そのような実施形態の一部において、 R^4 は、水素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_3 または CH_2CH_3 であり； R^5 は、水素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_3 または CH_2CH_3 である。

【0367】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり； R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり； R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり； R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} はフェニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4-6員環ヘテロ環または5-6員環ヘテロアリールであり；このそれぞれは、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよく； R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり； 40 50

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0368】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり；

10

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0369】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり；各 R^q は、独立して

20

1 個の $-OH$ で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキル；

ハロゲン；

$C_1 - C_6$ ハロアルキル；

$-OR^h$ (式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである)；

$-C(O)R^h$ (式中、 R^h は G^A であり； G^A は 4 - 6 員環ヘテロ環である)；

$-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである)；

$-C(O)N(R^h)_2$ (式中、 R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい)；または

30

$-SO_2R^h$ (式中、 R^h は、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである) であり；

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0370】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

40

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよいフェニルであり； R^q の 1 つは $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^q の 1 つは $-C(O)N(H)(R^h)$ であり、 R^h はシクロペンチルであり、または R^h は、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；他の任意の R^q 基は、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロゲンおよび $C_1 - C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

50

【0371】

一実施形態において、本発明は、式（I-g）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1 個の R^q で置換されているフェニルであり； R^q は $-C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

10

【0372】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

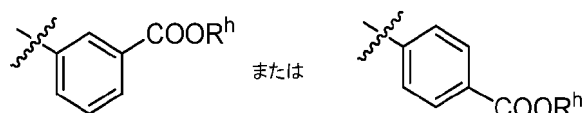
【0373】

一実施形態において、本発明は、式（I-g）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

20

【0374】

【化26】



であり；式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

30

【0375】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

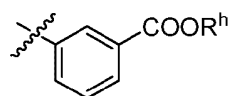
【0376】

一実施形態において、本発明は、式（I-g）の化合物であり、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

40

【0377】

【化27】



であり；式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

50

【0378】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

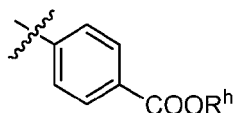
【0379】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

10

【0380】

【化28】



であり；式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

20

【0381】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0382】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されていてもよく；各 R^q は、独立して
 1 個の $-OH$ で置換されていてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキル；
 ハロゲン；
 $C_1 - C_6$ ハロアルキル；
 $-OR^h$ (式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである)；
 $-C(O)R^h$ (式中、 R^h は G^A であり； G^A は 4 - 6 員環ヘテロ環である)；
 $-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである)；
 $-C(O)N(R^h)_2$ (式中、 R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい)；または
 $-SO_2R^h$ (式中、 R^h は $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである) であり；
 R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；
 R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

30

40

【0383】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ ま

50

たは $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、シクロプロピルまたはシクロヘキシルであり、このそれぞれは、1個の R^q で置換されていてもよく； R^q は $-OR^h$ （式中、 R^h は C_1-C_3 アルキルである）であり、または R^q は、 $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルである）であり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0384】

一実施形態において、本発明は、式（I-g）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、1個の R^q で置換されているシクロヘキシルであり；

R^q は $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである）であり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0385】

一実施形態において、本発明は、式（I-g）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

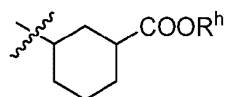
R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は

【0386】

【化29】



であり； R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0387】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

【0388】

一実施形態において、本発明は、式（I-g）の化合物であって、
 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよい4-6員環ヘテロ環であり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0389】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、テトラヒドロフラニルまたはアゼチジニルであり、このそれぞれは、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されている。

【0390】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、テトラヒドロフラニルまたはアゼチジニルであり、このそれぞれは、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されている；各 R^q は、独立して

1 個の $-OH$ で置換されている； $C_1 - C_6$ アルキル；

10

ハロゲン；

$C_1 - C_6$ ハロアルキル；

$-OR^h$ (式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである)；

$-C(O)R^h$ (式中、 R^h は G^A であり； G^A は 4-6 員環ヘテロ環である)；

$-C(O)OR^h$ (式中、 R^h は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである)；

$-C(O)N(R^h)_2$ (式中、 R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり； $C_1 - C_6$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されている)；または

$-SO_2R^h$ (式中、 R^h は、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_6$ アルキルである)である。

20

【0391】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^4 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^5 は、 G^{2A} であり、 G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されている；

30

R^6 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0392】

そのような実施形態の一部において、 G^{2A} は、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されている；

【0393】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 $C_1 - C_3$ ハロアルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり； R^{1B} は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

40

R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは 4-6 員環ヘテロ環を形成し； $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび 4-6 員環ヘテロ環は、それぞれ、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^p 基で置換されている；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素または $C_1 - C_3$ アルキルである化合物を対象とする。

【0394】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

50

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり； R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキルを形成し； R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0395】

そのような実施形態の一部において、形成された C_3-C_6 シクロアルキルは、シクロブチルまたはシクロペンチルであり、このそれぞれは、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい。そのような実施形態の一部において、形成された C_3-C_6 シクロアルキルは、非置換シクロブチルまたは非置換シクロペンチルである。

10

【0396】

そのような実施形態の一部において、各 R^P は、独立して、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル； $-C(O)R^h$ （式中、 R^h は C_1-C_6 アルキルである）； $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素、 C_1-C_6 アルキルまたは $-CH_2$ -フェニルである）；または $-SO_2R^h$ （式中、 R^h は C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである）である。

20

【0397】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり； R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり； R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい 4-6 員環ヘテロ環を形成し； R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

30

【0398】

そのような実施形態の一部において、形成された 4-6 員環ヘテロ環は、アゼチジニルまたはピペリジニルであり、このそれぞれは、1 または 2 個の R^P 基で置換されていてもよい。

【0399】

そのような実施形態の一部において、各 R^P は、独立して、1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル； $-C(O)R^h$ （式中、 R^h は C_1-C_6 アルキルである）； $-C(O)OR^h$ （式中、 R^h は、水素、 C_1-C_6 アルキルまたは $-CH_2$ -フェニルである）；または $-SO_2R^h$ （式中、 R^h は、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルである）である。

40

【0400】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり； R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり； R^4 、水素または C_1-C_3 アルキル；ならびに R^5 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

50

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-G^{3A}$ である化合物を対象とする。

【0401】

一実施形態において、本発明は、式 (I-g) の化合物であって、

R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 、水素または C_1-C_3 アルキル；ならびに

R^5 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；および

R^7 は $-(CH_2)-G^{3A}$ であり、 G^{3A} は、1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり；各 R^s は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは $-OR^j$ であり、 R^j は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

10

【0402】

そのような実施形態の一部において、各 R^s は、独立して $-OR^j$ であり、 R^j は C_1-C_3 アルキルである。

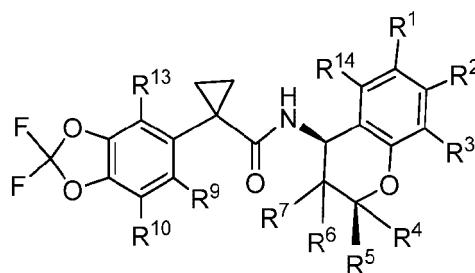
【0403】

本明細書に記載されている化合物は、1つ以上の非対称的に置換されている原子を含有し得、したがって、個別の立体異性体（鏡像異性体およびジアステレオ異性体を含む）またはそれらの混合物として存在し得る。例えば、ある実施形態は、式 (I-h)

20

【0404】

【化30】



30

(I-h)

(式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ または $-C(O)OR^{1B}$ であり； R^{1A} は、水素、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり； C_1-C_3 アルキルは、 $-OR^{ZA}$ 、 $-C(O)OH$ および G^{1A} からなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよく； G^{1A} は、1、2 または 3 個の R^s 基で置換されていてもよいフェニルであり、各 R^s は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、ハロゲンまたは $-OCH_3$ であり； R^{ZA} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり；

40

R^{1B} は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^3 および R^{14} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

R^4 は、水素、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり；

R^5 は G^{2A} であり；

G^{2A} は、 C_3-C_6 シクロアルキル、4-6員環ヘテロ環、フェニルまたは5-6員環ヘテロアリールであり、このそれぞれは、独立して非置換であり、または独立して選択さ

50

れる1、2または3個の R^q 基で置換されており；

R^q は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ または G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；

10

R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；

R^i は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；

20

R^6 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^7 は、水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素またはハロゲンであり；

G^A は、それぞれの出現において、独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれは、独立して非置換であり、または独立して選択される1、2または3個の R^s 基で置換されており；

R^s は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)R^k$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OC(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-SR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-S(O)_2R^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)R^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)OR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、または $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-CN$ であり、

30

R^j は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^k は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである）

の化合物を対象とする。

40

50

【0405】

一実施形態において、本発明は、式（I-h）の化合物であって、 R^3 、 R^{14} 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。

【0406】

一実施形態において、本発明は、式（I-h）の化合物であって、 G^{2A} は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、アゼチジニルまたはテトラヒドロフラニルであり；このそれぞれは、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよい化合物を対象とする。

【0407】

一実施形態において、本発明は、式（I-h）の化合物を対象とし、 G^{2A} はフェニル、ピリジニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピリジニル、アゼチジニルまたはテトラヒドロフラニルであり；このそれぞれは、独立して選択される1、2または3個の R^q 基で置換されていてもよく； R^3 、 R^{14} 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である。

10

【0408】

一実施形態において、本発明は、式（I-h）の化合物であって、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ A であり； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり； R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ A であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1個の $-OR^Z$ A で置換されていてもよく、 R^Z A は C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

20

【0409】

一実施形態において、本発明は、式（I-h）の化合物であって、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ A であり； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり； R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ A であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1個の $-OR^Z$ A で置換されていてもよく、 R^Z A は C_1-C_3 アルキルであり； R^3 、 R^{14} 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。

30

【0410】

一実施形態において、本発明は、式（I-h）の化合物であって、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ A であり； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり； R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ A であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1個の $-OR^Z$ A で置換されていてもよく、 R^Z A は C_1-C_3 アルキルであり； R^4 は水素であり； R^6 は水素であり； R^7 は水素である化合物を対象とする。

40

【0411】

一実施形態において、本発明は、式（I-h）の化合物であって、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ A であり； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり； R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ A であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1個の $-OR^Z$ A で置換されていてもよく、 R^Z A は C_1-C_3 アルキルであり；

50

R^4 は水素であり；
 R^6 は水素であり；
 R^7 は水素であり；
 R^3 、 R^{14} 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。

【0412】

一実施形態において、本発明は、式 (I-h) の化合物であって、
 R^1 は、水素、 CH_3 または $-OCH_3$ であり；
 R^2 は、水素、 F 、 CF_3 または $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2F$ または $-OCH_2CH_2OCH_3$ であり；
 R^4 は水素であり；
 R^6 は水素であり；
 R^7 は水素であり；
 R^3 、 R^{14} 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素である化合物を対象とする。

10

【0413】

一実施形態において、本発明は、式 (I-h) の化合物であって、
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり；
 R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1 個の $-OR^{ZA}$ で置換されていてもよく、 R^{ZA} は C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は水素であり；
 R^6 は水素であり；
 R^7 は水素であり；
 G^{2A} は、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されているフェニルであり； R^q 基の 1 つは $C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルであり；または R^q 基の 1 つは、 $-C(O)N(H)(R^h)$ であり、 R^h はシクロペンチルであり、または R^h は 1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されている C_1-C_6 アルキルであり；他の任意の R^q 基は、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲンおよび C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から独立して選択される化合物を対象とする。

20

30

【0414】

一実施形態において、本発明は、式 (I-h) の化合物であって、
 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり；
 R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1 個の $-OR^{ZA}$ で置換されていてもよく、 R^{ZA} は C_1-C_3 アルキルであり；
 R^4 は水素であり；
 R^6 は水素であり；
 R^7 は水素であり；
 R^3 、 R^{14} 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；
 G^{2A} は、1、2 または 3 個の R^q 基で置換されているフェニルであり； R^q 基の 1 つは $C(O)OR^h$ であり、 R^h は、水素または C_1-C_6 アルキルであり；または R^q 基の 1 つは、 $-C(O)N(H)(R^h)$ であり、 R^h はシクロペンチルであり、または R^h は 1 または 2 個の $-OH$ 基で置換されている C_1-C_6 アルキルであり；他の任意の R^q 基は、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲンおよび C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から独立して選択される化合物を対象とする。

40

【0415】

一実施形態において、本発明は、式 (I-h) の化合物であって、

50

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ ^A であり； R^1 ^A は C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ ^A であり； R^1 ^A は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1 個の $-OR^Z$ ^A で置換されていてもよく、 R^Z ^A は C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は水素であり；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

G^2 ^A は、フェニルまたはシクロヘキシルであり；このそれぞれは、1 個の $C(O)OR^h$ で置換されており、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

10

【0416】

一実施形態において、本発明は、式 (I-h) の化合物であって、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ ^A であり； R^1 ^A は C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ ^A であり； R^1 ^A は、 C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1 個の $-OR^Z$ ^A で置換されていてもよく、 R^Z ^A は C_1-C_3 アルキルであり；

20

R^4 は水素であり；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

R^3 、 R^{14} 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

G^2 ^A は、フェニルまたはシクロヘキシルであり；このそれぞれは、1 個の $C(O)OR^h$ で置換されており、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0417】

一実施形態において、本発明は、式 (I-h) の化合物であって、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ ^A であり； R^1 ^A は C_1-C_3 アルキルであり；

30

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ ^A であり； R^1 ^A は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1 個の $-OR^Z$ ^A で置換されていてもよく、 R^Z ^A は C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は水素であり；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

G^2 ^A は、1 個の $C(O)OR^h$ で置換されているフェニルであり、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

40

【0418】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

【0419】

一実施形態において、本発明は、式 (I-h) の化合物であって、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ ^A であり； R^1 ^A は C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^1$ ^A であり； R^1 ^A は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1 個の $-OR^Z$ ^A で置換されていてもよく、 R^Z ^A は C_1-C_3 アルキル

50

であり；

R^4 は水素であり；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

R^3 、 R^{14} 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

G^{2A} は、1 個の $C(O)OR^h$ で置換されているフェニルであり、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

【0420】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

10

【0421】

一実施形態において、本発明は、式 (I-h) の化合物であって、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1 個の $-OR^{ZA}$ で置換されていてもよく、 R^{ZA} は C_1-C_3 アルキルであり；

R^4 は水素であり；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

G^{2A} は、1 個の $C(O)OR^h$ で置換されているシクロヘキシルであり、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

20

【0422】

そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

【0423】

一実施形態において、本発明は、式 (I-h) の化合物であって、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であり； R^{1A} は C_1-C_3 ハロアルキルまたは C_1-C_3 アルキルであり、 C_1-C_3 アルキルは、1 個の $-OR^{ZA}$ で置換されていてもよく、 R^{ZA} は C_1-C_3 アルキルであり；

30

R^4 は水素であり；

R^6 は水素であり；

R^7 は水素であり；

R^3 、 R^{14} 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} は水素であり；

G^{2A} は、1 個の $C(O)OR^h$ で置換されているシクロヘキシルであり、 R^h は、水素または C_1-C_3 アルキルである化合物を対象とする。

40

【0424】

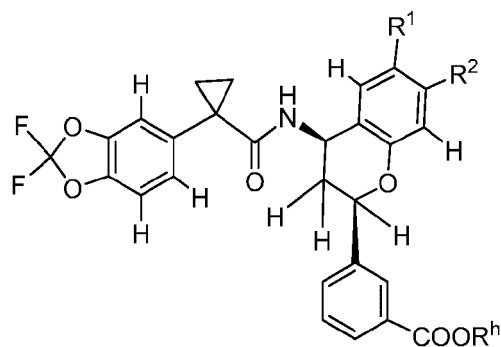
そのような実施形態の一部において、 R^h は水素である。そのような実施形態の一部において、 R^h は C_1-C_3 アルキルである。

【0425】

一実施形態は、式 (I-i)

【0426】

【化 3 1】



(I-i)

10

の化合物であって、

R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₃ ハロアルキル、C₁ - C₃ アルキルまたは -OR^{1A} であって；R^{1A} はC₁ - C₃ アルキルであり；

R² は、水素、ハロゲン、C₁ - C₃ ハロアルキル、C₁ - C₃ アルキルまたは -OR^{1A} であって；R^{1A} は、C₁ - C₃ ハロアルキルまたはC₁ - C₃ アルキルであって、C₁ - C₃ アルキルは、1 個の -OR^{ZA} で置換されていてもよく、R^{ZA} はC₁ - C₃ アルキルであり；

R^h は、水素またはC₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

20

【0427】

一実施形態において、本発明は、式 (I - i) の化合物であって、

R¹ は、水素、C₁ - C₃ アルキルまたは -OR^{1A} であって；R^{1A} はC₁ - C₃ アルキルであり；

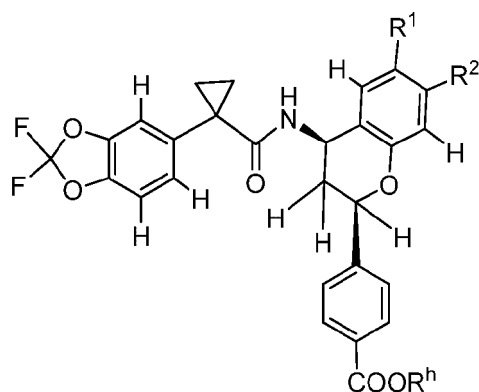
R^h は水素である化合物を対象とする。

【0428】

一実施形態は、式 (I - j)

【0429】

【化 3 2】



(I-j)

30

の化合物であって、

R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₃ ハロアルキル、C₁ - C₃ アルキルまたは -OR^{1A} であって；R^{1A} はC₁ - C₃ アルキルであり；

R² は、水素、ハロゲン、C₁ - C₃ ハロアルキル、C₁ - C₃ アルキルまたは -OR^{1A} であって；R^{1A} はC₁ - C₃ ハロアルキルまたはC₁ - C₃ アルキルであって、C₁ - C₃ アルキルは、1 個の -OR^{ZA} で置換されていてもよく、R^{ZA} はC₁ - C₃ アルキルであり；

R^h は、水素またはC₁ - C₃ アルキルである化合物を対象とする。

【0430】

40

50

一実施形態において、本発明は、式 (I-j) の化合物であって、
 R^1 は、水素、 C_1-C_3 アルキルまたは $-OR^{1A}$ であって； R^{1A} は C_1-C_3 アルキルであり；
 R^h は水素である化合物を対象とする。

【0431】

一実施形態は、式 (I) の化合物であって、
 X は CR^2 であり、 Y は CR^3 であり；または
 X は N であり、 Y は CR^3 であり；または
 X は CR^2 であり、 Y は N であり；
 m は、0、1、2 または 3 であり；
 R'' は、シクロプロピル環上の任意の置換基であり、それぞれの出現において、それぞれ独立してハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^{1A}$ 、 $-C(O)OR^{1B}$ 、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-C(O)NR^{1A}R^{2A}$ であり；
 R^{1A} および R^{2A} は、それぞれの出現において、それぞれ独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 G^{1A} または C_1-C_6 アルキルであり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^{ZA}$ 、 $-SR^{ZA}$ 、 $-S(O)_2R^{ZA}$ 、 $-C(O)R^{ZA}$ 、 $-C(O)OR^{ZA}$ 、 $-C(O)N(R^{ZA})_2$ 、 $-N(R^{ZA})_2$ 、 $-N(R^{ZA})C(O)R^{ZB}$ 、 $-N(R^{ZA})S(O)_2R^{ZB}$ 、 $-N(R^{ZA})C(O)OR^{ZB}$ 、 $-N(R^{ZA})C(O)N(R^{ZA})_2$ 、 $-CN$ 、および G^{1A} からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；または R^{1A} および R^{2A} は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、4-6 員環ヘテロ環を形成し、4-6 員環ヘテロ環は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-OR^j$ および $N(R^j)_2$ からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；
 R^{ZA} は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 G^{1A} または $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-G^{1A}$ であり；
 R^{ZB} は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 G^{1A} または $-(C_1-C_6 \text{ アルキレニル})-G^{1A}$ であり；
 R^{1B} は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^3 および R^{14} は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ または $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ であり；
 R^4 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；
 R^5 は、水素、 $-C(O)R^i$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^{2A} であり； C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルが、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ および G^{2A} からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく；または
 R^4 および R^5 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは 4-6 員環ヘテロ環を形成し； C_3-C_6 シクロアルキルおよび 4-6 員環ヘテロ環は、それぞれ、独立して選択される 1、2 または 3 個の R^p 基で置換されていてもよく；
 G^{2A} は、それぞれの出現において、独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれが、独立して非置換であり、または独立して選択される 1、2 または 3 個の R^q 基で置換されており；
 R^p および R^q は、それぞれの出現において、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R$

R^i 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ 、または G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^h$ 、 $-OC(O)R^i$ 、 $-OC(O)N(R^h)_2$ 、 $-SR^h$ 、 $-S(O)_2R^h$ 、 $-S(O)_2N(R^h)_2$ 、 $-C(O)R^h$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)C(O)R^i$ 、 $-N(R^h)S(O)_2R^i$ 、 $-N(R^h)C(O)O(R^i)$ 、 $-N(R^h)C(O)N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく、

10

R^h は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；

R^i は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキルまたは G^A であり、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 アルキルは、それぞれ、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-CN$ および G^A からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよく；

20

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-OR^j$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-G^{3A}$ であり；

R^8 は、水素、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^9 、 R^{10} および R^{13} は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $-OR^j$ 、 C_1-C_6 ハロアルキルまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

G^{1A} 、 G^{3A} および G^A は、それぞれの出現において、それぞれ独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールであり、このそれぞれは、独立して非置換であり、または独立して選択される1、2または3個の R^s 基で置換されており；

30

R^s は、それぞれの出現において、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロゲン、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 NO_2 、 $-OR^j$ 、 $-OC(O)R^k$ 、 $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-SR^j$ 、 $-S(O)_2R^j$ 、 $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-C(O)OR^j$ 、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OC(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-OC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-SR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-S(O)_2R^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-S(O)_2N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)R^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)OR^j$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)_2$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)S(O)_2R^k$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、または $-(C_1-C_6$ アルキレニル) $-CN$ であり；

40

R^j は、それぞれの出現において、独立して水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6

50

ハロアルキルであり；

R^k は、それぞれの出現において、独立して C₁ - C₆ アルキルまたは C₁ - C₆ ハロアルキルである化合物を対象とする。

【0432】

模範的な式 (I) の化合物は：

3 - [(2 R, 4 R) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸；

3 - [(2 R, 4 S) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸；

10

1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - [(2 R, 4 R) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキサミド；

1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - [(2 S, 4 S) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキサミド；

メチル 3 - [(2 R, 4 S) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] ベンゾエート；

20

メチル 3 - [(2 R, 4 R) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] ベンゾエート；

メチル 3 - [(2 R, 4 S) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] ベンゾエート；

メチル 3 - [(2 R, 4 R) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] ベンゾエート；

3 - [(2 R, 4 R) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸；

30

3 - [(2 R, 4 S) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸；

メチル 3 - [(2 R, 4 R) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] ベンゾエート；

メチル 3 - [(2 R, 4 S) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] ベンゾエート；

40

3 - [(2 R, 4 S) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸；

3 - [(2 R, 4 R) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸；

3 - [(2 R, 4 S) - 4 - ({ [1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル] 安息香酸；

50

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸;

メチル3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート;

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート;

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸;

10

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート;

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4S)-7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

20

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸;

エチルrel-3-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ベンゾエート;

エチルrel-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ベンゾエート;

30

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]シクロヘキサンカルボン酸;

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸;

rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]安息香酸;

rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]安息香酸;

40

メチルrac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート;

rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]安息香酸;

rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベン

50

ゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] 安息香酸;

rac-メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート;

rac-メチル3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート;

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロヘキサンカルボン酸;

10

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロヘキサンカルボン酸;

メチル3-[4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート;

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

20

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

rac-N-[(2R, 4R)-2-シクロプロピル-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

rac-N-[(2R, 4S)-2-シクロプロピル-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-カルボン酸;

30

3-({[3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾイル} アミノ) -1-メチルシクロペンタンカルボン酸;

(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -2-(3-メトキシフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボン酸;

メチル4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-カルボキシレート;

40

メチル(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -2-(3-メトキシシクロヘキシル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボキシレート;

メチル(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -2-(3-メトキシフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボキシレート;

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メチル-3, 4-ジヒ

50

ドロ-2H-クロメン-2-イル] -N- [(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル] ベンズアミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2R, 4R)-2-(3-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] カルボニル} フェニル)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ベンズアミド;

10

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ベンズアミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2R, 4R)-2-(3-{[3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} フェニル)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2R, 4R)-2-(3-{[2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-イル] カルボニル} フェニル)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

20

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -N- [(1-ヒドロキシシクロブチル) メチル] ベンズアミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2R, 4R)-2-(3-{[3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル] カルボニル} フェニル)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

30

N-(7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(2R, 4R)-7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N-{(2R)-2-[3-(ヒドロキシメチル) フェニル]-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N-(7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

40

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N-(7-メトキシ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

50

N- [2- (4-クロロフェニル) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

N- [2- (2-クロロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- (2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N- [2- (4-クロロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

N- [2- (3-クロロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [2- (4-フルオロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [3- (3, 4-ジメトキシベンジル) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

N- (3-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N- [(4R) -2, 2-ジエチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N- [(4R) -2, 2-ビス(フルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N- [(4R) -7-クロロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(4R) -8-フルオロ-2, 2-ビス(フルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(4R) -3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 1'-シクロペンタン] -4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [(4R) -7-フルオロ-2, 2-ビス(フルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメ

10

20

30

40

50

ン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2S, 4R)-2-(フルオロメチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-2-(ジフルオロメチル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2S, 4R)-2-(ジフルオロメチル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

10

N-[(2S, 4R)-7-クロロ-2-(ジフルオロメチル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

N-[(2R, 4R)-7-クロロ-2-(ジフルオロメチル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2S, 4R)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(4R)-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

20

N-[(4R)-7-クロロ-2, 2-ビス(フルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(4S)-6-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(4S)-6-フルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ[クロメン-2, 1'-シクロブタン]-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

30

N-[(4R)-8-クロロ-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[3-(3, 4-ジメトキシベンジル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

tert-ブチル-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1'-H-スピロ[クロメン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート;

40

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(7-フルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ[クロメン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

メチル-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(2-メトキシエトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

メチル-3-[(2R, 4R)-7-(ベンジルオキシ)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

3-[(2R, 4R)-7-(カルボキシメトキシ)-4-({[1-(2, 2-ジフ

50

ルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)
)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキ
ソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(2-メトキシエトキ
シ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-7-(ベンジルオキシ)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオ
ロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-
3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{1'-
[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ
[クロメン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

10

ベンジル4'- ({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-
イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロ
-1H-スピロ [アゼチジン-3, 2'-クロメン]-1-カルボキシレート;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7-フル
オロ-1'- (メチルスルホニル)-3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 4'-
ピペリジン]-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

N-(1'-アセチル-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 4'-
ピペリジン]-4-イル)-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール
-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

20

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(7'-
フルオロ-3', 4'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 2'-クロメン]-4'-イ
ル) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7'-
フルオロ-1'- (メチルスルホニル)-3', 4'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3,
2'-クロメン]-4'-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

N-(1'-アセチル-7'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3
, 2'-クロメン]-4'-イル)-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキ
ソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキ
ソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(2-フルオロエトキ
シ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

30

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1'-
(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ
スピロ [クロメン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル] シクロプロパンカルボキサミ
ド;

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキ
ソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(トリフルオロメチル
)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキ
ソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(トリフルオロメチル
)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロヘキササンカルボン酸;

40

メチル4-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾ
ジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3,
4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

4-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキ
ソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジ
ヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

メチルrac-3-[(2R, 4R)-7-クロロ-4-({ [1-(2, 2-ジフル
オロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)

50

ー3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート;
 メチル rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-フルオ
 ロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート
 ;

rac-3-[(2R, 4R)-7-クロロ-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] 安息香酸;

tert-ブチル 3-[4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジ
 ヒドロ-2H-クロメン-2-イル] アゼチジン-1-カルボキシレート;

10

N-[2-(アゼチジン-3-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{7-メトキシ-2-[1-(メチルスルホニル) アゼチジン-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

メチル rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-フルオ
 ロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート
 ;

20

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

メチル 4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

30

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

メチル 4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(7-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7-(ジフルオロメトキシ)-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

40

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7-メトキシ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

メチル 4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート;

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-ヒドロキシ-3, 4-

50

ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸；

4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロスピロ [クロメン-2, 1'-シクロブタン] -3'-カルボン酸；

エチル rac- (2R, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキシレート；

メチル rac- (2R, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキシレート；

10

エチル rel-2- [(2S, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート；

2- [(4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸；

rac- (2R, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボン酸；

エチル rel-2- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート；

20

2- [(4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-5-カルボン酸；

メチル 4- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -2-フルオロベンゾエート；

メチル 4- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -3-フルオロベンゾエート；

30

4- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -2-フルオロ安息香酸；

エチル rel-2- [(2S, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート；

エチル rel-2- [(2R, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート；

40

エチル rel-2- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート；

rel-2- [(2S, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸；

rel-2- [(2R, 4S) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸；

rel-2- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベン

50

ゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸;

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -3-フルオロ安息香酸;

メチル rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート;

rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボン酸;

10

エチル rac-6-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボキシレート;

エチル rac-6-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボキシレート;

エチル 3-[4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロブタンカルボキシレート;

20

3-[4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロブタンカルボン酸;

rac-6-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボン酸;

rac-6-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボン酸;

30

エチル rel-2-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート;

rel-2-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸;

エチル rel-2-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート;

40

rel-2-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸;

メチル rel-6-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボキシレート;

メチル rel-6-[(2S, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ

50

シー 3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボキシレート;
 メチル *rel*-6-[(2*S*, 4*S*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ
 シー 3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボキシレート;
 メチル *rel*-6-[(2*R*, 4*R*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ
 シー 3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボキシレート;
 エチル *rac*-(2*R*, 4*R*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3
 , 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキシレート;
rac-(2*R*, 4*R*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-
 ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボン酸;
rel-6-[(2*R*, 4*R*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3
 , 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボン酸;
rac-(2*R*, 4*R*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシエ
 チル)-7-メトキシ-N-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボ
 キサミド;
rac-(2*R*, 4*R*)-N-ベンジル-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-
 ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボ
 キサミド;
rac-(2*R*, 4*R*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシ
 2-フェニルエチル)-7-メトキシ-N-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン
 -2-カルボキサミド;
rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-
 [(2*R*, 4*R*)-2-{ [4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カル
 ボニル}-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパ
 ンカルボキサミド;
rac-(2*R*, 4*R*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(1-ヒドロキシ
 2-メチルプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン
 -2-カルボキサミド;
rac-(2*R*, 4*R*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシ
 1-フェニルエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボ
 キサミド;
rac-(2*R*, 4*R*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(1, 1-ジオキシ
 ドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2
 H-クロメン-2-カルボキサミド;
rac-(2*R*, 4*R*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-N-[3
 -(トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン
 -2-カルボキサミド;
rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-
 {(2*R*, 4*R*)-2-[(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) カルボニル]-

10

20

30

40

50

7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-7-メトキシ-2-(1, 4-オキサゼパン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

rac-(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-N-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-7-メトキシ-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド;

rac-(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-[2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル) エチル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル) エチル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシフェニル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-N-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-N-ベンジル-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-(2R, 4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-7-メトキシ-N-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド;

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-{ (2R, 4S)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド;

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-[(2R, 4S)-2-{ [4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル}-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパ

10

20

30

40

50

ンカルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

10

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

20

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{(2R, 4S)-2-[(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル}シクロプロパンカルボキサミド；

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4S)-7-メトキシ-2-(1, 4-オキサゼパン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-N-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

30

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4S)-7-メトキシ-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-[2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

40

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2

50

H-クロメン-2-カルボキサミド；

rac-1- { [(2R, 4S)-4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] カルボニル} ピロリジン-3-カルボン酸；

4- [(2R, 4R)-4- ({ [1- (6-ブロモ-2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸；

メチル4- ((2R, 4R)-4- (1- (6-ブロモ-2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド) -7-メトキシクロマン-2-イル) ベンズエート；および

4- [(2R, 4R)-4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -N- (メチルスルホニル) ベンズアミド

を含むが、これらに限定されない。

【0433】

化合物の名称は、Advanced Chemical DevelopmentによるName 2012命名アルゴリズムまたはCHEMDRAW (登録商標) ULTRA v. 12. 0. 2. 1076の一部としてのStruct=Name命名アルゴリズムを使用することにより割り当てられている。

【0434】

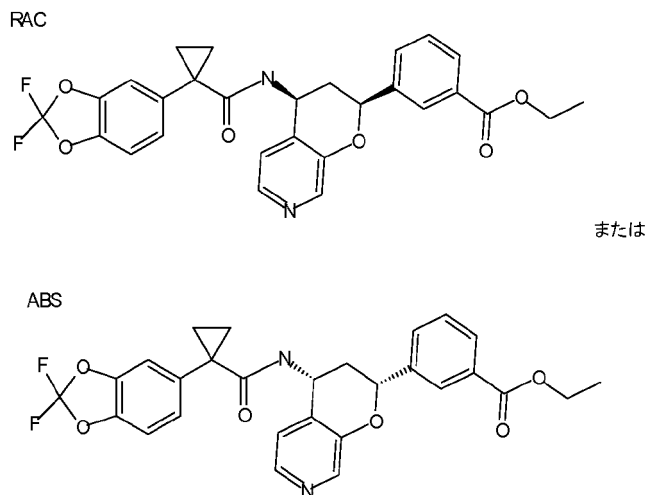
本発明の化合物は、不斉またはキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。これらの立体異性体は、キラル炭素原子の周囲の置換基の立体配置に応じて「R」または「S」である。本明細書で使用される「R」および「S」という用語は、Pure Appl. Chem.、1976年、45:13-30頁におけるIUPAC 1974 Recommendations for Section E、Fundamental Stereochemistryで定義されている立体配置である。本発明は、様々な立体異性体およびこれらの混合物を想定しており、これらは、本発明の範囲内に明確に含まれる。立体異性体は、鏡像異性体およびジアステレオ異性体、ならびに鏡像異性体またはジアステレオ異性体の混合物を含む。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉もしくはキラル中心を含有する市販の出発原料から合成的に、またはラセミ混合物の調製に続いての、当業者に周知の分割方法によって調製できる。これらの分割方法は、(1) Furniss、Hannaford、SmithおよびTatchell、「Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry」、第5版(1989年)、Longman Scientific & Technical、Essex CM20 2JE、Englandに記載されているキラル補助剤への鏡像異性体の混合物の結合、生じたジアステレオ異性体の混合物の、再結晶化もしくはクロマトグラフィーによる分離、ならびに、任意で、光学的に純粋な生成物の助剤からの光学的遊離、または(2) キラルクロマトグラフカラム上における、光学的鏡像異性体の混合物の直接分離、または(3) 分別再結晶法により例示されている。

【0435】

相対配置であるが絶対配置ではない、これらの配置が公知のキラル中心は、自由裁量で標識してよく、正式名称は、rel-が接頭辞として付けられている(相対の場合)。例えば、エチルrel-3- [(2S, 4S)-4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] ベンズエートは、

【0436】

【化 3 3】



10

を意味する。

【0 4 3 7】

ある名称は、比が約 1 : 1 の 2 つの鏡像異性体のラセミ混合物を指し示す *r a c* が接頭辞として付けられている（ラセミ体の場合）。

【0 4 3 8】

20

本発明の化合物は、*c i s* または *t r a n s* 異性体として存在してよく、環上の置換基は、置換基が、互いに環の同一側に（*c i s*）、または、互いに環の反対側に（*t r a n s*）存在する手段で結合し得る。例えば、シクロブタンは、*c i s* または *t r a n s* 形状で存在してよく、単一の異性体または *c i s* および *t r a n s* 異性体の混合物として存在してよい。本発明の化合物の個々の *c i s* または *t r a n s* 異性体は、選択的な有機変換を使用して、市販の出発原料から合成的に調製できる、または、*c i s* および *t r a n s* 異性体の混合物を精製することにより、単一の異性体形態で調製できる。そのような方法は、当業者に周知であり、再結晶化またはクロマトグラフィーによる異性体の分離を含み得る。

【0 4 3 9】

30

本発明の化合物が、互変異性型ならびに幾何異性体を所有し得、これらも、本発明の態様を構成することは理解されるべきである。

【0 4 4 0】

本開示は、医薬として許容できる同位体標識した式（I）のあらゆる化合物を含み、1 個以上の原子は、同一の原子数を有するが、本質的に優勢な原子質量または質量数と、原子質量または質量数が異なる原子で置き換えられる。本開示の化合物に包含されるのに適している同位体の例は、 ^2H および ^3H のような水素、 ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C のような炭素、 ^{36}Cl のような塩素、 ^{18}F のようなフッ素、 ^{123}I および ^{125}I のようなヨウ素、 ^{13}N および ^{15}N のような窒素、 ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O のような酸素、 ^{32}P のようなリンならびに ^{35}S のような硫黄の同位体を含む。同位体標識した式（I）のある化合物、例えば、放射性同位体を組み込むものは、薬物および／または基質組織分布の研究に有用である。放射性同位体三重水素、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C は、組み込みやすさ、および検出手段の容易さという観点において、この目的に特に有用である。重水素、すなわち ^2H のようなより重い同位体を用いた置換は、代謝安定性を高め、例えば、インビボでの半減期を増加させ、または投与必要量を減少させ、ひいては一部の状況で好ましくなり得ることによる、ある治療上の利点が見られる。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N のような陽電子放射同位体を用いた置換は、基質受容体占有率の試験を行うための、陽電子放出断層法（PET）の研究で有用になり得る。同位体標識した式（I）の化合物は、一般的に、当業者に公知の従来技術または旧来用いられていた標識していない試薬の代わりに、適切な同位体標識した試薬を使用した、添

40

50

付の実施例に記載されているものに類似したプロセスにより調製され得る。

【0441】

したがって、本明細書内の式の図は、考えられる互変異性体、幾何学的異性体または立体異性体のうち1つのみを表し得る。本発明は、互変異性体、幾何学的異性体または立体異性体のいずれか、およびこれらの混合物を包含し、これらは、式の図内に用いられている互変異性体、幾何学的異性体または立体異性体のいずれか1つのみに限定されないことは理解されるべきである。

【0442】

式(I)の化合物は、医薬として許容できる塩の形態で使用され得る。「医薬として許容できる塩」という語句は、適切な医学的判断の範囲内にあり、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触させる用途に適しており、妥当な利益／危険性比で釣り合う塩を意味する。

【0443】

医薬として許容できる塩は、S. M. Bergeら、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66:1-19頁に記載されている。

【0444】

式(I)の化合物は、塩基もしくは酸性官能基またはその両方を含有し得、望ましい場合は、適切な酸または塩基を使用することにより医薬として許容できる塩に変換できる。塩は、本発明の化合物の最終単離および精製中に、インサイチュで調製できる。

【0445】

酸付加塩の例は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イソチオン酸塩）、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩（palmitoate）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩を含むが、これらに限定されない。また、塩基性の窒素含有基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなどの、これらに限定されないような低級ハロゲン化アルキル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルのような硫酸ジアルキル；塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルなどであるが、これらに限定されないような長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジルおよびフェネチルのようなハロゲン化アリールアルキルなどのような作用剤で四級化され得る。水もしくは油溶性または分散性生成物は、このようにして得られる。医薬として許容できる酸付加塩を形成するために用いられ得る酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸のような無機酸ならびに酢酸、フマル酸、マレイン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸のような有機酸である。

【0446】

塩基付加塩は、本発明の化合物の最終単離および精製中に、カルボン酸含有部分を、医薬として許容できる金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩などであるが、これらに限定されないような適切な塩基またはアンモニアまたは有機第一級、第二級もしくは第三級アミンと反応させることにより、インサイチュで調製できる。医薬として許容できる塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩などであるが、これらに限定されないようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属系カチオンならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミンなどを含む、非毒性第四級アンモニアおよびアミンカチオンなどを含むが、これらに限定されない。塩基付加塩を形成するために有用な有機アミンの他の例は

、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなどを含む。

【0447】

本明細書で使用される「医薬として許容できるプロドラッグ」または「プロドラッグ」という用語は、適切な医学的判断の範囲内にあり、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触させる用途に適しており、妥当な利益／危険性比で釣り合いがとれ、意図された用途に有効な本発明の化合物のプロドラッグを表す。

【0448】

本発明は、合成手段により形成される、またはプロドラッグのインビボ生体内変化により形成される、式（I）の化合物を想定する。

10

【0449】

本明細書に記載されている化合物は、非溶媒和形態ならびに半水和物のような水和物形態を含む溶媒和形態で存在できる。一般に、とりわけ水およびエタノールのような医薬として許容できる溶媒との溶媒和形態は、本発明の目的に関して、非溶媒和形態に相当する。

【0450】

一般的合成

一般式（I）の化合物および特定の例を含む、様々な実施形態における本明細書に記載されている化合物は、当業界で公知の方法論により、例えば、スキーム1～9で描写されている反応スキームにより、調製できる。以下のスキームに使用される変数 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R'' 、 G^2 、 A 、 X 、 Y および m は、特に注記がなければ、発明の概要および発明を実施するための形態のセクションに記載されている通りの意味を有する。

20

【0451】

スキームおよび特定の例の説明に使用される略語は、以下の意味を有する： n -BuLi は n -ブチリチウム、DMF は N, N-ジメチルホルムアミド、DMSO はジメチルスルホキシド、dppf は 1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、HPLC は高速液体クロマトグラフィー、LC/MS は液体クロマトグラフィー／質量分析、Prep HPLC は分取高速液体クロマトグラフィー、MeOH はメタノール、MTBE はメチル tert-ブチルエーテル、NMR は核磁気共鳴、SFC は超臨界流体クロマトグラフィー、TFA はトリフルオロ酢酸および THF はテトラヒドロフラン。

30

【0452】

一般式（I）の化合物は、スキーム1に記載されている一般的な手順を利用して調製できる。式（1）の酸は、DMFであるが、これに限定されないような溶媒中の 1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンであるが、これに限定されないような塩基の存在下で、室温にて式（2）のアミンと反応させて、一般式（I）のアミドを得ることができる。

【0453】

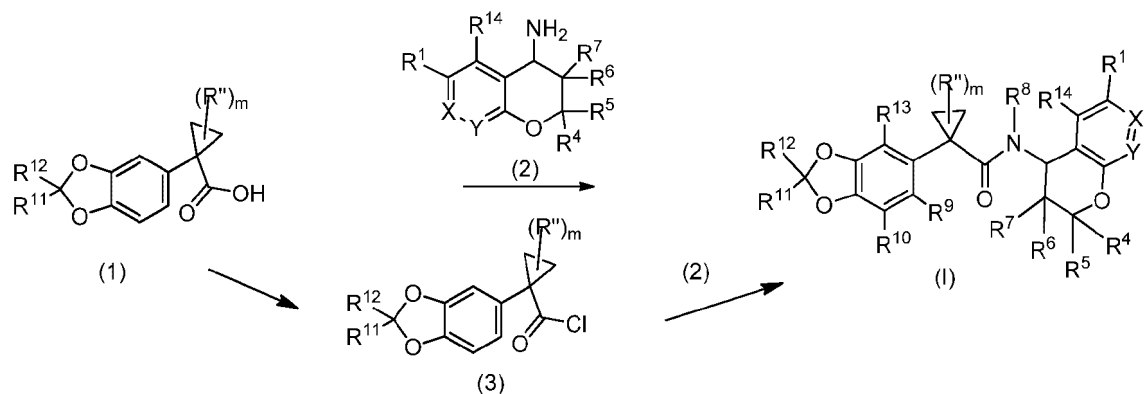
40

あるいは、一般式（I）の化合物は、（a）ジクロロメタンであるがこれに限定されないような溶媒中の触媒量の DMF の存在下で、室温にて塩化オキサリルを用いて酸（1）を処理して、対応する酸塩化物（3）を得ること、ならびに、（b）ジクロロメタンであるが、これに限定されないような溶媒中の、トリエチルアミンであるがこれに限定されないような塩基の存在下で、室温にて酸塩化物（3）をアミン（2）と反応させることにより調製できる。

【0454】

【化 3 4】

スキーム 1



10

【0 4 5 5】

式(2)の必要なアミンは、スキーム2-5で例示されているように、当業者により選択されるいくつかの方法のいずれか、および合成中間体により調製され得る。一般式(2)のラセミアミンは、スキーム2で示されている対応するクロマノンから調製され得る。クロマノン(4)は、メトキシアミンのようなヒドロキシルアミンまたはアルコキシアミンで処理して、式(5)のオキシムを得ることができる。(5)のオキシム基は、水素、および炭素上白金またはラネーニッケルまたは酸化白金(IV)であるが、これらに限定されな

20

【0 4 5 6】

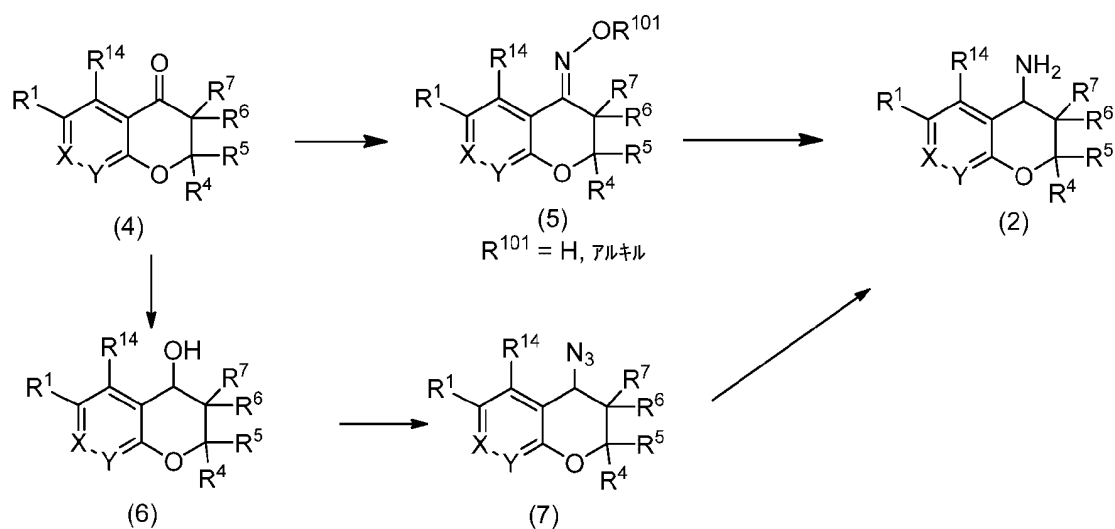
あるいは、クロマノン(4)は、水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されないような還元剤で処理して、アルコール(6)を得ることができる。アルコール(6)は、メタンスルホン酸無水物であるが、これに限定されないようなスルホニル化剤を用いて活性化し、続いてテトラブチルアンモニウムアジドであるが、これに限定されないような求核性アジド源に取って代えることにより、一般式(7)のアジドへと変換できる。あるいは、アルコール(6)は、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンであるが、これに限定されないような塩基の存在下で、ジフェニルホスホリルアジドで処理して、アジド(7)を得ることができる。アミン(2)は、トリフェニルホスフィンであるが、これに限定されないようなホスフィン剤と、THFであるが、これに限定されないような適切な水混和性有機共溶媒を用いて処理することによる、アジド(7)の還元により調製され得る。

30

【0 4 5 7】

【化 3 5】

スキーム 2



10

【0 4 5 8】

キラルアミンは、スキーム 3 および 4 で概説されている合成方法を使用して調製され得る。式 (8)、(15) および (16) のキラルアミンは、スキーム 1 で概説されている合成方法を使用して、本明細書に記載されている標的化合物に変換され得る。

20

【0 4 5 9】

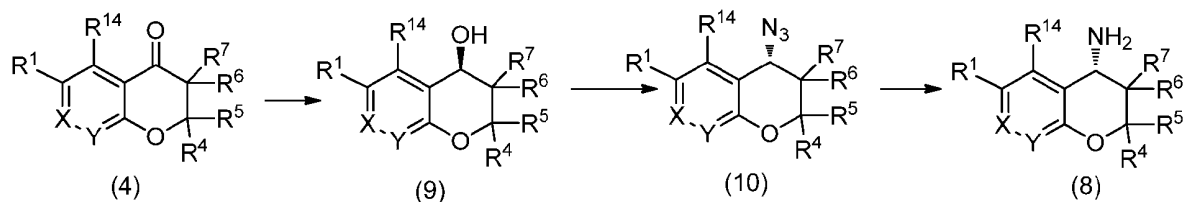
クロマノン (4) は、当業者に知られているキラル水素化物源 (Corey, E. J. ら、J. Org. Chem. 1988 年、53、2861 頁; Kawanami, S. ら、Tetrahedron 2003 年、59、8411 頁; Corey, E. J. ら、Tetrahedron Asymm. 2002 年、13、1347 頁) で処理して、一般式 (9) のキラルアルコールが得られる。アルコール (9) は、スキーム 2 に記載されている試薬および反応条件を用いることにより、式 (10) のアジドに、続いて、アミン (8) に変換され得る。

【0 4 6 0】

30

【化 3 6】

スキーム 3



【0 4 6 1】

あるいは、キラルアミンの塩酸塩は、Ellman および共働者により記載されている (Tanuwidjaja, J.; Ellman, J. A. ら、J. Org. Chem. 2007 年、72、626)、スキーム 4 に例示されている一般的な手順に従って調製できる。クロマノン (4) は、チタン (IV) エトキシドのようなルイス酸の存在下で、tert-ブタンスルフィニアミドのようなキラルスルフィニアミドと縮合して、N-スルフィニルイミン中間体 (11) および (12) を得ることができる。(11) および (12) のジアステレオ異性体混合物は、クロマトグラフィーにより分離され得る。その後、それぞれの N-スルフィニルイミン中間体 (11) および (12) に、水素化ホウ素ナトリウムのような試薬を用いて還元を施して、一般式 (13) および (14) のスルフィニアミドを得ることができる。HCl または塩化アセチルおよびメタノールを用いた、スルフィニアミド (13) および (14) の処理により、アミン (15) および (16) の塩

40

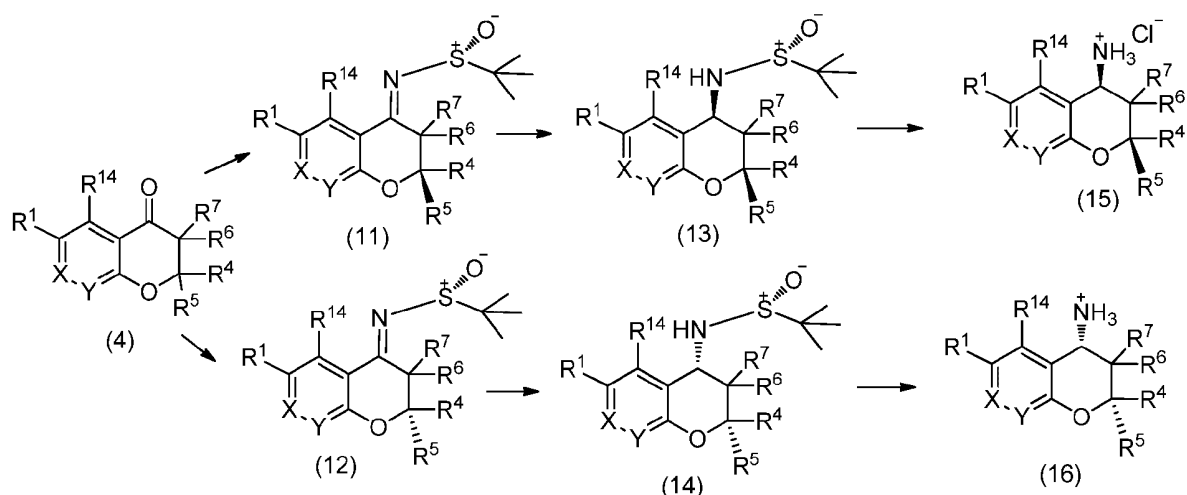
50

酸塩が得られる。

【0462】

【化37】

スキーム 4



10

【0463】

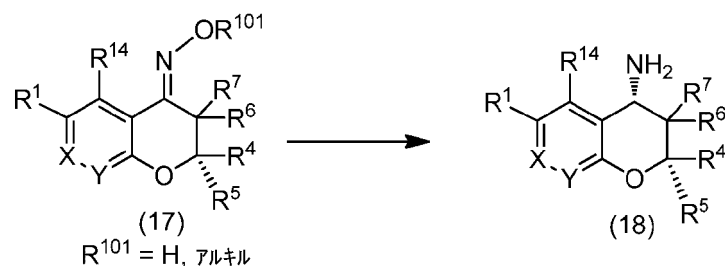
式(17)の、式中、R⁵はG^{2A}であるオキシムの立体選択的水素化分解は、スキーム5に例示されているように、炭素上白金または酸化白金(IV)／酢酸のような還元剤の存在下で達成され得る。還元により、選択的に、式(18)の単一の鏡像異性体を得られる。

20

【0464】

【化38】

スキーム 5



30

【0465】

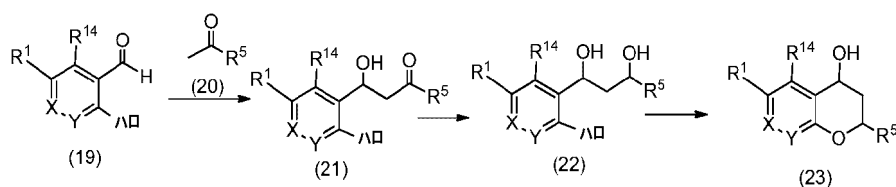
R⁴、R⁶およびR⁷は水素であり、R⁵はアルキルまたはG^{2A}である一般式(6)および(9)のアルコールは、スキーム6に示されているように調製され得る。一般式(20)のエタノンは、約-78℃にて、THFのような溶媒中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドで処理して、続いて、式(19)のアルデヒドを用いて処理して、式(21)のヒドロキシケトンを得ることができる。任意選択的に、ジエチルメトキシボランのような錯化剤の存在下で、水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されないような還元剤を用いた(21)の還元により、式(22)のジオールが得られる。ジオール(22)の環化は、上昇温度(例えば約60℃から約90℃)にて、DBUの存在下で達成され得る。cisおよびtrans異性体は、(23)のカラムクロマトグラフィーにより得られる。

40

【0466】

【化 3 9】

スキーム 6



【0 4 6 7】

R⁴、R⁶ および R⁷ は水素であり、R⁵ はアルキルまたは G^{2A} であるクロマノン (4) は、スキーム 7 に示されているように調製され得る。一般式 (20) のエタノンは、約 -78℃ にて、THF のような溶媒中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドと反応させて、続いて、式 (24) の酸塩化物を用いて処理して、式 (25) の中間体を得ることができる。上昇温度 (例えば約 90℃ から約 120℃) にて、DMF であるが、これに限定されないような溶媒中、炭酸カリウムのような塩基の存在下での (25) の環化により、クロメノン (26) が得られる。クロメノン (26) のクロマノン (26A) への変換は、a) 適切な還元剤を用いて (26) を還元して、対応するクロマノール (23) を得ること、b) ジョーンズ試薬であるが、これに限定されないような酸化剤を用いて、クロマノールを酸化させることにより達成され得る。

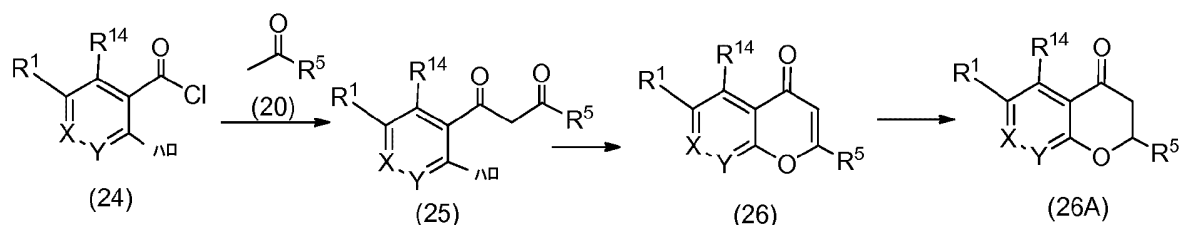
10

【0 4 6 8】

20

【化 4 0】

スキーム 7



【0 4 6 9】

30

R⁴、R⁶ および R⁷ は水素であり、R⁵ はアルキルまたは G^{2A} であるクロマノン (4) は、スキーム 8 で示されているように調製され得る。ヒドロキシエタノン (27) は、水酸化ナトリウムのような塩基の存在下で、アルデヒド (28) で処理して、中間体 (29) を得ることができる。(29) から (26A) への環化は、上昇温度 (例えば約 100℃) で、濃 HCl を用いた処理により達成され得る。

【0 4 7 0】

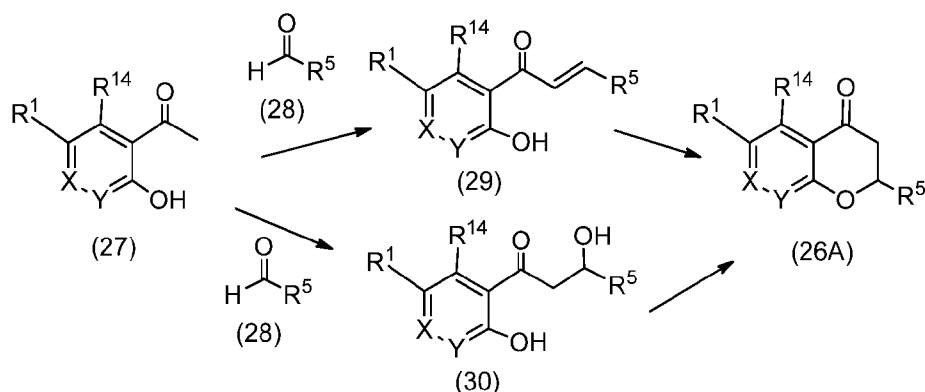
あるいは、クロマノン (26A) は、a) リチウムジイソプロピルアミドおよびアルデヒド (28) を用いて、ヒドロキシエタノン (27) を処理して、中間体 (30) を得ること、b) トリフルオロ酢酸無水物および DBU の存在下で、(30) を環化することから調製され得る。

40

【0 4 7 1】

【化 4 1】

スキーム 8



10

【0 4 7 2】

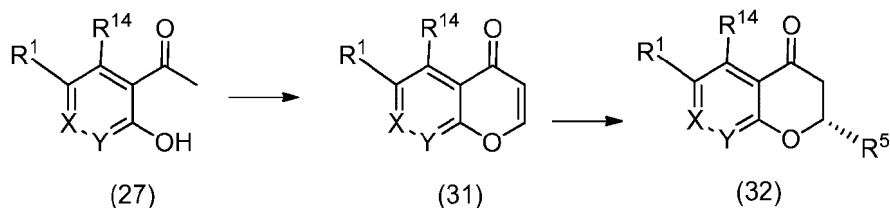
R⁵ は、アリールまたはヘテロアリールであるキラルコルマノン (32) は、スキーム 9 で示されているように調製され得る。ヒドロキシエタノン (27) は、上昇温度 (約 100℃ から約 120℃) にて、またはマイクロ波照射下にて 1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミンで処理して、クロメノン (31) を得ることができる。(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロオキサゾールおよびビス (2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ) パラジウムのような触媒の存在下で、アリールまたはヘテロアリールボロン酸 (またはこれらのエステル) を用いて (31) を処理することにより、キラルクロマノン (32) が得られる。

20

【0 4 7 3】

【化 4 2】

スキーム 9



30

【0 4 7 4】

個別の各ステップの最適な反応条件および反応時間は、用いられる詳細な反応物および使用される反応物に存在する置換基に応じて変化させてよい。他に特に規定がなければ、溶媒、温度および他の反応条件は、当業者により容易に選択できる。特定の手順を合成例セクションで示す。反応は、従来の手段で、例えば、残渣から溶媒を除去し、結晶化、蒸留、抽出、粉碎およびクロマトグラフィーであるが、これらに限定されないような当業界で一般的に公知の方法論に従ってさらに精製することにより、さらに加工してよい。特に記載がなければ、出発原料および試薬は、市販であってもよく、化学の文献に記載されている方法を使用して、市販材料から当業者により調製されていてもよい。

40

【0 4 7 5】

反応条件の適切な操作を含めた日常の実験、合成経路の試薬および順序、反応条件と適合しない恐れのある任意の化学的官能基の保護ならびに方法の反応順序における適切な箇所での脱保護は、本発明の範囲に含まれる。適切な保護基ならびにそのような適切な保護基を使用して、様々な置換基を保護および脱保護するための方法は、当業者によく知られている；その例は、T. Greene および P. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis (第 3 版)、John Wiley & Sons、NY (1999 年) で見出すことができ、これは、その全体を参照により本明細書に組み込む。本発明の化合物の合成は、本明細書において上で、および特定の実

50

施例で記載されている合成スキームに記載されているものに類似した方法により達成できる。

【0476】

出発原料は、市販されていなければ、標準的な有機化学技術、公知の合成に類似した技術、構造的に類似した化合物または上に記載されているスキームに類似した技術もしくは合成例セクションに記載されている手順から選択される手順により調製してよい。

【0477】

化合物の光学活性形態が必要とされる場合、これは、光学活性出発原料（例えば、適切な反応ステップの不斉誘導により調製される。）を使用して本明細書に記載されている手順の1つを実行することにより、または、（クロマトグラフ分離、再結晶化または酵素的分割のような）標準的手順を使用して、化合物もしくは中間体の立体異性体の混合物を分割することにより、得られる。

10

【0478】

同様に、化合物の純粋な幾何学的異性体が必要とされる場合、これは、出発原料として純粋な幾何学的異性体を使用して、上の手順の1つを実行することにより、または、クロマトグラフ分離のような標準的手順を使用して、化合物もしくは中間体の幾何異性体の混合物を分割することにより調製できる。

【0479】

医薬組成物

本発明は、式（I）の化合物または医薬として許容できるこの塩の治療有効量を、これらの医薬として許容できる担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物も提供する。「医薬組成物」という語句は、医学的または獣医学的使用における投与に適している組成物を指す。

20

【0480】

式（I）の化合物を含む医薬組成物は、単体で、または1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて、対象に経口的に、直腸的に、非経口的に、嚢内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤またはドロップ剤により）、口腔内に、または経口もしくは経鼻スプレーとして投与され得る。本明細書で使用されている「非経口的に」という用語は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下および関節内注射および注入を含む投与様式を指す。

【0481】

本明細書で使用されている「医薬として許容できる担体」という用語は、非毒性、不活性の固体、半固体または液体であるフィラー、希釈剤、カプセル化材料または任意の種類の製剤助剤を意味する。医薬として許容できる担体としての役割を果たすことができる材料の一部の例は、ラクトース、グルコースおよびスクロースであるが、これらに限定されないような糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンであるが、これらに限定されないようなデンプン；ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースであるが、これらに限定されないようなセルロースおよびこの誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；滑石；ココアバターおよび坐剤ワックスであるが、これらに限定されないような賦形剤；落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油であるが、これらに限定されないような油；グリコール；例えばプロピレングリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルであるが、これらに限定されないようなエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムであるが、これらに限定されないような緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンガー液；エチルアルコールおよびリン酸塩緩衝液ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムであるが、これらに限定されないようなならびに他の非毒性の相溶性滑沢剤ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香料および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤も、配合者の判断に応じて、組成物に存在してよい。

30

40

【0482】

非経口注入のための医薬組成物は、医薬として許容できる滅菌水溶液または非水溶液、

50

分散体、懸濁液またはエマルション、ならびに、使用直前に、滅菌注入溶液または分散体中で再構成するための滅菌粉末を含む。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例は、水、エタノール、（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールのような）ポリオール、（オリーブ油のような）植物油、（オレイン酸エチルのような）注射可能な有機エステルおよび適切なこれらの混合物を含む。例えば、レシチンのようなコーティング材料を使用することにより、分散体の場合は、必要とされる粒径を維持することにより、および界面活性剤を使用することにより適正な流動性が維持できる。

【0483】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のようなアジュバントも含有し得る。微生物の影響は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸を包含することにより、予防を確実にすることができる。これは、糖、塩化ナトリウムのような等張剤を含むことも望ましいことがある。注入可能な医薬品形態の吸収の延長は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような、吸収を遅延させる作用剤を包含することにより生じる。

【0484】

いくつかの例では、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注入から、薬物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、水溶解度が低い結晶または非晶質材料の液体懸濁剤を使用することにより達成され得る。その結果、薬物の吸収速度は、この溶解速度によって決まり、続いて、結晶の大きさおよび結晶形態によって決まり得る。あるいは、非経口投与される薬物形態の吸収の遅延は、油ビヒクル中の薬物を溶解または懸濁することにより達成され得る。

【0485】

注入可能なデポー製剤形態は、ポリラクチド-ポリグリコール酸のような生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより作られる。薬物対ポリマーの比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度は調整される。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）を含む。注入可能なデポー製剤も、体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルション中に薬物を閉じ込めることにより調製される。

【0486】

注入可能な製剤は、例えば、細菌捕捉フィルタで濾過することにより、または、使用直前に滅菌水もしくは他の注入可能な滅菌媒体に溶解もしくは分散できる滅菌固体組成物の形態で、滅菌剤を組み込むことにより滅菌できる。

【0487】

経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および粒剤を含む。ある実施形態において、固体剤形は、式（I）の化合物の1%から95%（w/w）を含有し得る。ある実施形態において、式（I）の化合物は、5%から70%（w/w）の範囲で、固体剤形として存在し得る。そのような固体剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムのような少なくとも1つの不活性な医薬として許容できる賦形剤または担体、ならびに／またはa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸のようなフィラーまたは増量剤；b) カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアのような結合剤；c) グリセロールのような保湿剤；d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケートおよび炭酸ナトリウムのような崩壊剤；e) パラフィンのような溶解遅延剤；f) 四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤；g) セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートのような湿潤剤；h) カオリンおよびベントナイトクレイのような吸収剤、ならびにi) 滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物のような滑沢剤と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。

【0488】

医薬組成物は単位剤形であってよい。そのような形態では、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に細分される。単位剤形は、包装調製物であってよく、包装は、バイアルまたはアンプル中に包装された錠剤、カプセル剤および散剤のような個別量の調製物を含有する。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤またはロゼンジ剤そのものであってよく、または適切な数のこれらのいずれかの包装形態であってよい。単位用量の調製物の活性成分の量は、詳細な用途および活性成分の効力に応じて、0.1 mg から1000 mg、1 mg から100 mg または1% から95% (w/w) の単位用量で変動してもよく、または調整されてもよい。組成物は、必要に応じて、他の治療剤も含有してよい。

10

【0489】

対象に投与される用量は、用いられる特定の化合物の効き目および対象の状態、ならびに処置される対象の体重または表面積により決定され得る。用量の規模も、特定の対象において特定の化合物を投与することに付随する何らかの有害な副作用の存在、性質および程度により決定されると考えられる。処置される障害の処置または予防において投与される化合物の有効量を測定する場合、医師は、化合物の循環血漿量、化合物の毒性および／または疾患の進展のような要因を評価できる。

【0490】

投与に関して、化合物は、化合物のLD₅₀、化合物の薬物動態学的プロファイル、禁忌である薬物および様々な濃度での化合物の副作用を含み得るが、これらに限定されない、対象の全体的および総合的な健康に適用される要因により決定される量で投与できる。投与は、単回または分割投与により達成できる。

20

【0491】

本発明の医薬的方法に利用される化合物は、1日に約0.001 mg/kg から約100 mg/kg の初回投与量で投与できる。ある実施形態において、一日用量の範囲は、約0.1 mg/kg から約10 mg/kg である。しかし、投与量は、対象の要求、処置される状態の重症度および用いられる化合物に応じて変動し得る。特定の状況に対する適正な投与量の決定は、医師の技量の範囲内である。処理は、化合物の最適な用量未満であるより少ない投与量で開始できる。その後、投与量は、状況下で最適な効果が達成されるまで少量ずつ増加させる。簡便のために、必要に応じて、全一日投与量を分割して、1日の間に少しずつ投与してもよい。

30

【0492】

ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどの担体を使用して、ソフトおよびハード充填ゼラチンカプセル剤中のフィラーとして、類似した種類の固体組成物を用いてもよい。

【0493】

錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤および粒剤の固体剤形は、医薬製剤分野に周知のエンテリックコーティングおよび他のコーティングのようなコーティングおよびシェルを用いて調製できる。これらは、任意選択的に、乳白剤を含有してよく、活性成分（複数可）のみを、またはこれらを優先的に、腸管のある一部で、任意選択的に遅延させる手段で放出する組成物であってもよい。使用できる包埋組成物の例は、ポリマー性物質およびワックスを含む。

40

【0494】

活性化合物は、適切な場合は、1つ以上の上述の担体を用いたマイクロカプセル化形態であってもよい。

【0495】

経口投与の液体剤形は、医薬として許容できるエマルジョン剤、液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。液体剤形は、活性化合物に加えて、例えば、水または他の溶媒のような当業界で一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、

50

プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（詳細には、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにこれらの混合物のような可溶化剤および乳化剤を含有し得る。

【0496】

不活性希釈剤以外に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤のようなアジュバント、甘味剤、香料ならびに芳香剤も含んでよい。

【0497】

懸濁液剤は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカントおよびこれらの混合物のような懸濁剤を含有してよい。

10

【0498】

直腸または腔内投与用の組成物は、好ましくは坐剤であり、これは、化合物を、適切な非刺激性担体、または室温で固体であるが、体温で液体になるので、直腸または腔口で溶融し、活性化合物を放出するココアバター、ポリエチレングリコールもしくは坐剤ワックスのような担体と混合することにより調製できる。

【0499】

化合物は、リポソームの形態でも投与され得る。リポソームは、一般的に、リン脂質または他の脂質物質に由来し得る。リポソームは、水性媒体に分散している単層または複層の水和液晶により形成される。リポソームを形成することが可能な非毒性の、生理学的に許容でき、代謝できる任意の脂質を使用してよい。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、防腐剤、賦形剤などを含有し得る。脂質の例は、天然および合成リン脂質ならびにホスファチジルコリン（レシチン）を含むが、これらに限定されず、別々にまたは一緒に使用される。

20

【0500】

記載されているリポソームを形成する方法は、Prescott編、Methods in Cell Biology、第XIV巻、Academic Press、New York、N. Y.（1976年）、33頁以下の例を参照されたい。

30

【0501】

本明細書に記載されている化合物の局所投与用の剤形は、散剤、噴霧剤、軟膏および吸入剤を含む。活性化合物は、滅菌条件下で、医薬として許容できる担体および任意の要求される防腐剤、必要なことがある緩衝液または高圧ガスと混合できる。眼用製剤、眼軟膏、散剤および溶液も、本発明の範囲内として包含される。

【0502】

使用方法

任意の量および任意の投与経路を使用した化合物および組成物は、嚢胞性線維症、脾機能不全、シェーグレン症候群（SS）、慢性閉塞性肺疾患（COLD）または慢性閉塞性気道疾患（COAD）を処置または予防するために対象に投与できる。

40

【0503】

「投与すること」という用語は、化合物を対象と接触させる方法を指す。したがって、化合物は、注入、すなわち、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、非経口的にまたは腹腔内注入により投与できる。また、本明細書に記載されている化合物は、吸入、例えば、鼻腔内吸入により投与できる。さらに、化合物は、経皮的に、局所的におよび移植により投与できる。ある実施形態において、化合物およびこれらの組成物は、経口的に送達できる。化合物は、直腸内、口腔内、腔内、眼内にも、または吹送によっても送達できる。CFTR調節性障害および状態は、障害または状態の性質に応じて、化合物または医薬として許容できるこれらの塩およびこれらの組成物を使用して、予防的、急性的および慢性的に処置され得る。典型的には、これらの方法のそれぞれにおける宿主または対象はヒ

50

トであるが、他の哺乳動物も、本明細書において上で明記されているように、化合物または医薬として許容できるこれらの塩およびこれらの組成物の投与による利益を得ることができる。

【0504】

本発明の化合物は、C F T Rの修飾因子として有用である。したがって、化合物および組成物は、C F T Rの過剰活性または不活性が関与する疾患、障害または状態の重症度または進展の処置または抑制に特に有用である。したがって、本発明は、対象における嚢胞性線維症、膵機能不全、シェーグレン症候群（S S）、慢性閉塞性肺疾患（C O L D）または慢性閉塞性気道疾患（C O A D）を処置する方法を提供し、この方法は、対象に、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（I-d）、（I-e）、（I-f）、（I-g）、（I-h）、（I-i）または（I-j）の化合物もしくは医薬として許容できるこれらの塩の治療有効量を投与するステップまたは上記のような好ましいこの実施形態を、医薬として許容できる担体の有無を問わず含む。詳細には、この方法は、嚢胞性線維症を処置または予防するためのものである。より詳細な実施形態において、嚢胞性線維症は、クラスI、II、III、IV、Vおよび／またはVI変異によって引き起こされる。

10

【0505】

一実施形態は、薬に使用するための、本発明の化合物もしくは医薬として許容できるこの塩、または本発明の化合物もしくは医薬として許容できるこの塩を含む医薬組成物を対象とする。

20

【0506】

一実施形態は、嚢胞性線維症、膵機能不全、シェーグレン症候群（S S）、慢性閉塞性肺疾患（C O L D）または慢性閉塞性気道疾患（C O A D）の処置に使用するための、式（I）、（I-a）、（I-b）、（I-c）、（I-d）、（I-e）、（I-f）、（I-g）、（I-h）、（I-i）もしくは（I-j）による化合物または医薬として許容できるこの塩、または本発明の化合物もしくは医薬として許容できるこの塩を含む医薬組成物を対象とする。より詳細な実施形態では、嚢胞性線維症は、クラスI、II、III、IV、Vおよび／またはVI変異によって引き起こされる。

【0507】

一実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容できるこの塩、および1つ以上の追加の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、追加の治療剤は、本発明の化合物以外の嚢胞性線維症の処置剤である。より詳細な実施形態において、嚢胞性線維症は、クラスI、II、III、IV、Vおよび／またはVI変異によって引き起こされる。

30

【0508】

本化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、単体の活性剤として投与され得、または、他の化合物を含む1つ以上の追加の治療剤と同時に投与され得、他の化合物は同一のまたは類似した治療活性を実証し、そのような併用投与に関して安全であり効果があると判定されている。本化合物は、対象に同時投与してよい。「同時投与される」という用語は、同一の医薬組成物または別の医薬組成物として組み合わせることによる、2つ以上の異なる治療剤の対象への投与を意味する。したがって、同時投与は、2つ以上の治療剤を含む単一の医薬組成物を同時に投与すること、または2つ以上の異なる組成物を、同一の対象に同時に、もしくは異なる時間に投与することに関与する。

40

【0509】

本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、1つ以上の追加の治療剤の治療有効量と同時に投与して、C F T R媒介性疾患を処置でき、治療剤の例は、抗生物質（例えば、アミノグリコシド、コリスチン、アズトレオナム、シプロフロキサシンおよびアジスロマイシン）、去痰薬（例えば、高張生理食塩水、アセチルシステイン、ドルナーゼアルファおよびデヌホソル）、膵臓酵素サプリメント（例えば、パンクレアチンおよびパンクレリパーゼ）、上皮性ナトリウムチャネルブロッカー（E N a C）阻害剤、C F T R

50

修飾因子（例えば、C F T R 増強剤、C F T R 中和剤）およびC F T R 増幅因子を含むが、これらに限定されない。一実施形態において、C F T R 媒介性疾患は、嚢胞性線維症である。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、C F T R 修飾因子およびC F T R 増幅因子からなる群から選択される1つ以上の追加の治療剤と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、1つまたは2つのC F T R 修飾因子および1つのC F T R 増幅因子と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、1つの増強剤、1つ以上の中和剤および1つのC F T R 増幅因子と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、1つ以上のC F T R 修飾因子と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、1つのC F T R 修飾因子と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、2つのC F T R 修飾因子と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、3つのC F T R 修飾因子と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、1つの増強剤および1つ以上の中和剤と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、1つの増強剤および2つの中和剤と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、1つの増強剤と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、1つ以上の中和剤と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、1つの中和剤と同時投与できる。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容できるこれらの塩は、2つの中和剤と同時投与できる。

【0510】

増強剤の例は、I v a c a f t o r (V X-770)、C T P-656、N V S-Q B W 251、F D 1860293およびN-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを含むが、これらに限定されない。増強剤の例は、公報：W O 2005120497、W O 2008147952、W O 2009076593、W O 2010048573、W O 2006002421、W O 2008147952、W O 2011072241、W O 2011113894、W O 2013038373、W O 2013038378、W O 2013038381、W O 2013038386およびW O 2013038390；ならびに米国特許出願第14/271, 080号および第14/451, 619号明細書でも開示されている。

【0511】

一実施形態において、増強剤は、

I v a c a f t o r (V X-770、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)；

C T P-656；

N V S-Q B W 251；

F D 1860293；

2-(2-フルオロベンズアミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド；

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド；

2-(2-ヒドロキシベンズアミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド

2-(1-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド；

5, 5, 7, 7-テトラメチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-

- 5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド ;
- 2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド ;
- 2-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド ;
- 2-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパンアミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド ;
- N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ; 10
- N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;
- N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;
- N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ; 20
- 5-tert-ブチル-N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;
- N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-5-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;
- N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-3-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド ;
- 2-(2-ヒドロキシプロパンアミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド ; 30
- N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;
- N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-カルボキサミド ;
- 4-ブromo-N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ; 40
- N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;
- N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;
- 2-(2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタンアミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド ;
- 2-[(2-ヒドロキシ-4-メチルペンタノイル)アミノ]-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド ; 50

5-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-アミド;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-4-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-4-(2-エトキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

2-[[(2S)-2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ブタノイル] アミノ]-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド;

2-[[(2R)-2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ブタノイル] アミノ]-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド;

2-[(2-ヒドロキシ-2, 3, 3-トリメチル-ブタノイル) アミノ]-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド;

[5-[(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)カルバモイル]ピラゾール-1-イル]メチル二水素リン酸;

[3-[(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)カルバモイル]ピラゾール-1-イル]メチル二水素リン酸;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-4-(1, 4-ジオキサン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

5, 5, 7, 7-テトラメチル-2-[[(2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパノイル] アミノ]-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド; および

2-[[(2S)-2-ヒドロキシプロパノイル] アミノ]-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド

からなる群から選択され得る。

【0512】

中和剤の非限定的な例は、Lumacافتor (VX-809)、1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル}シクロプロパンカルボキサミド(VX-661)、VX-983、GLPG2665、VX-152、VX-440、FDL169、FDL304、FD2052160およびFD2035659を含む。中和剤の例は、公報:US20140274933およびWO2014160478; および米国特許出願第62/073586号明細書でも開示されている。

【0513】

一実施形態において、中和剤(複数可)は、

Lumacافتor (VX-809);

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-インドール-5-イル}シクロプロパンカルボキサミド(VX-661);

VX-983;

GLPG2665;

VX-152;

VX-440;

FDL169

FDL304;

FD2052160 ;

FD2035659 ;

rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸 ;

rac-4-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸 ;

3-[(2S, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸 ;

3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸 ;

rac-3-[(2R, 4S, 6S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸 ;

3-[(2S, 4R, 6R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸 ;

3-[(2R, 4S, 6S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸 ; および

4-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸

からなる群から選択できる。

【0514】

一実施形態において、追加の治療剤は、CFTR増幅因子である。CFTR増幅因子は、増強剤および中和剤のような公知のCFTR修飾因子の効果を向上させる。CFTR増幅因子の例は、PTI130である。増幅因子の例は、公報WO2015138909およびWO2015138934でも開示されている。

【0515】

一実施形態において、追加の治療剤は、上皮性ナトリウムチャンネルブロッカー (ENaC) の活性を、チャンネルを遮ることにより直接的に、または、ENaC活性の増加を引き起こすプロテアーゼ (例えば、チャンネル活性化プロテアーゼであるセリンプロテアーゼ) を調節することにより間接的に低下させる作用剤である。そのような作用剤の模範は、カモスタット (トリプシン様プロテアーゼ阻害剤)、QAU145、552-02、GS-9411、INO-4995、Aerolytic、アミロリドおよびVX-371を含む。上皮性ナトリウムチャンネルブロッカー (ENaC) の活性を低下させる追加の作用剤は、例えば、PCT公報国際公開第2009074575号パンフレットおよび米国特許第899976号明細書で見出すことができる。

【0516】

一実施形態において、ENaC阻害剤はVX-371である。

【0517】

本発明は、本発明の1つ以上の化合物および／または塩ならびに、任意選択的に、1つ以上の追加治療剤を含むキットも対象とする。

【0518】

本発明は、本発明の化合物、塩、組成物および／またはキットを、1つ以上の追加の治療剤の有無を問わず使用する方法も対象として、例えば、嚢胞性線維症膜コンダクタンス

10

20

30

40

50

制御因子（CFTR）タンパク質を調節し、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）タンパク質を調節することにより処置できる疾患（嚢胞性線維症、シェーグレン症候群、膵機能不全、慢性閉塞性肺疾患および慢性閉塞性気道疾患を含む。）を処置する。

【0519】

本発明は、医薬の調製における、本発明の1つ以上の化合物および／または塩の使用も対象とする。医薬は、任意選択的に、1つ以上の追加の治療剤を含み得る。一部の実施形態において、医薬は、嚢胞性線維症、シェーグレン症候群、膵機能不全、慢性閉塞性肺疾患および慢性閉塞性気道疾患の処置に有用である。特定の実施形態において、医薬は、嚢胞性線維症の処置に使用するためのものである。より詳細な実施形態において、嚢胞性線維症は、クラスI、II、III、IV、Vおよび／またはVI変異によって引き起こされる。

10

【0520】

本発明は、嚢胞性線維症、シェーグレン症候群、膵機能不全、慢性閉塞性肺疾患および慢性閉塞性気道疾患を処置するための医薬の製造における、本発明の1つ以上の化合物および／または塩の使用も対象とする。医薬は、任意選択的に、1つ以上の追加の治療剤を含み得る。特定の実施形態において、本発明は、嚢胞性線維症を処置するための医薬の製造における、本発明の1つ以上の化合物および／または塩の使用を対象とする。より詳細な実施形態において、嚢胞性線維症は、クラスI、II、III、IV、Vおよび／またはVI変異によって引き起こされる。

20

【0521】

出願者の発明のさらなる利益は、本特許出願を読むことで当業者に明らかになる。

【0522】

以下の実施例は、例示の目的に使用され得、本発明の範囲を狭めるとみなすべきではない。

【実施例】

【0523】

一般的な逆相精製手順：

分取LC/MS方法 TFA1

試料を、Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIAカラム (50mm×21.2mm) で、逆相分取HPLCにより精製した。アセトニトリル (A) および水中の0.1%トリフルオロ酢酸 (B) のグラジエントを、30mL/分の流量で使用した (0~0.5分、5%A、0.5~6.5分、直線グラジエント5~100%A、6.5~8.5分、100%A、8.5~9.0分、直線グラジエント100~5%A、9.0~10分5%A)。試料体積の1.0mLを、フロー反応器の流れからHPLC系に直接注入した。以下のモジュールからなるカスタム精製系を使用した：Gilson 305および306ポンプ；Gilson 806圧力測定モジュール；Gilson UV/Vis 155検出器；Gilson 506Cインターフェイスボックス；Gilson FC204フラクションコレクタ；Agilent G1968Dアクティブスプリッタ；Thermo MSQ Plus質量分析計。この系は、Thermo Xcalibur 2.0.7ソフトウェアおよびMicrosoft Visual Basic 6.0を使用して社内文書化されたカスタムアプリケーションの組合せによって調整した。

30

40

【0524】

分取LC/MS方法 TFA2

試料を、Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIAカラム (30mm×75mm) で、分取HPLCにより精製した。アセトニトリル (A) および水中の0.1%トリフルオロ酢酸 (B) のグラジエントを、50mL/分の流量で使用した (0~1.0分、5%A、1.0~8.5分、直線グラジエント5~100%A、8.5~11.5分、100%A、11.5~12.0分、直線グラジエント95~5%

50

A)。試料を、1.5 mLのDMSO:MeOH(1:1)に注入した。以下のモジュールからなるカスタム精製系を使用した:Waters LC4000分取ポンプ;Waters 996ダイオードアレイ検出器;Waters 717+オートサンプラ;Waters SAT/INモジュール、Alltech Varex III蒸発光散乱検出器;Gilson 506Cインターフェイスボックス;および2つのGilson FC204フラクションコレクタ。この系は、フラクションコレクタの調整およびフラクショントラッキングのためにAbbottが開発したVisual Basicアプリケーションを使用して自動化されたWaters Millennium32ソフトウェアを使用して、調整した。UVシグナル閾値に基づいて分画を収集し、続いて、70:30のメタノール:10mM NH₄OH(水溶液)を0.8 mL/分の流量で使

10

【0525】

分取LC/MS方法 TFA4

試料を、Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIAカラム(50mm×21.2mm)で、逆相分取HPLCにより精製した。アセトニトリル(A)および水中の0.1%トリフルオロ酢酸(B)のグラジエントを、30 mL/分の流量で使

20

【0526】

分取LC/MS方法 TFA6

試料を、Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100 Å AXIAカラム(50mm×21.2mm)で、逆相分取HPLCにより精製した。アセトニトリル(A)および水中の0.1%トリフルオロ酢酸(B)のグラジエントを、30 mL/分の流量で使

40

【0527】

50

分取LC/MS方法 TFA8

試料を、Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIAカラム (50mm $\times$ 21.2mm) で、逆相分取HPLCにより精製した。アセトニトリル (A) および水中の0.1%トリフルオロ酢酸 (B) のグラジエントを、30mL/分の流量で使用した (0~0.5分、35%A、0.5~8.0分、直線グラジエント35~100%A、8.0~9.0分、100%A、7.0~8.9分、100%A、9.0~9.1分、直線グラジエント100~35%A、9.1~10分、35%A)。試料体積の1.0mLを、フロー反応器の流れからHPLC系に直接注入した。以下のモジュールからなるカスタム精製系を使用した: Gilson 305および306ポンプ; Gilson 806圧力測定モジュール; Gilson UV/Vis 155検出器; Gilson 506Cインターフェイスボックス; Gilson FC204フラクションコレクタ; Agilent G1968Dアクティブスプリッタ; Thermo MSQ Plus質量分析計。この系は、Thermo Xcalibur 2.0.7ソフトウェアおよびMicrosoft Visual Basic 6.0を使用して社内文書化されたカスタムアプリケーションの組合せによって調整した。

10

【0528】

分取LC/MS方法 AA2

試料を、Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIAカラム (30mm $\times$ 75mm) で、分取HPLCにより精製した。アセトニトリル (A) および水中の10mM酢酸アンモニウム (B) のグラジエントを、50mL/分の流量で使
用した (0~1.0分、5%A、1.0~8.5分、直線グラジエント5~100%A、
8.5~11.5分、100%A、11.5~12.0分、直線グラジエント95~5%A)。試料を、1.5 mLのDMSO:MeOH (1:1) に注入した。以下のモジュールからなるカスタム精製系を使用した: Waters LC4000分取ポンプ; Waters 996ダイオードアレイ検出器; Waters 717+オートサンプラ; Waters SAT/INモジュール、Alltech Varex III蒸発光散乱検出器; Gilson 506Cインターフェイスボックス; および2つのGilson FC204フラクションコレクタ。この系は、フラクションコレクタの調整およびフラクショントラッキングのためにAbbottが開発したVisual Basicアプリケーションを使用して自動化されたWaters Millennium32ソフトウェアを使用して、調整した。UVシグナル閾値に基づいて分画を収集し、続いて、70:30のメタノール:10mM NH₄OH (水溶液) を0.8mL/分の流量で使
用したFinnigan Navigatorでの正APCIイオン化法を使用して、フローイン
ジェクション分析質量分析により、選択された分画を分析した。ループ注入質量スペクトルは、Abbottが開発したVisual Basicアプリケーションによって調整される、分画注入のためのNavigator 1.8ソフトウェアおよびGilson 215リキッドハンドラを動作させるFinnigan Navigatorを使用して取得した。

20

30

【0529】

分取LC/MS方法 AA7

試料を、Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIAカラム (50mm $\times$ 21.2mm) で、逆相分取HPLCにより精製した。アセトニトリル (A) および水中の0.1%酢酸アンモニウム (B) のグラジエントを、30mL/分の流量で使
用した (0~0.5分、25%A、0.5~8.0分、直線グラジエント25~100%A、
8.0~9.0分、100%A、7.0~8.9分、100%A、9.0~9.1分、直線グラジエント100~25%A、9.1~10分、25%A)。試料体積の1.0mLを、フロー反応器の流れからHPLC系に直接注入した。以下のモジュールからなるカスタム精製系を使用した: Gilson 305および306ポンプ; Gilson 806圧力測定モジュール; Gilson UV/Vis 155検出器; Gilson 506Cインターフェイスボックス; Gilson FC204フラクション

40

50

コレクタ; Agilent G1968Dアクティブスプリッタ; Thermo MSQ Plus質量分析計。この系は、Thermo Xcalibur 2.0.7ソフトウェアおよびMicrosoft Visual Basic 6.0を使用して社内文書化されたカスタムアプリケーションの組合せによって調整した。

【0530】

分取LC/MS方法 AA8

試料を、Phenomenex Luna C8 (2) 5 μ m 100 Å AXIAカラム (50mm $\times$ 21.2mm) で、逆相分取HPLCにより精製した。アセトニトリル (A) および水中の0.1%酢酸アンモニウム (B) のグラジエントを、30mL/分の流量で使用した (0~0.5分、35%A、0.5~8.0分、直線グラジエント35~100%A、8.0~9.0分、100%A、7.0~8.9分、100%A、9.0~9.1分、直線グラジエント100~35%A、9.1~10分、35%A)。試料体積の1.0mLを、フロー反応器の流れからHPLC系に直接注入した。以下のモジュールからなるカスタム精製系を使用した: Gilson 305および306ポンプ; Gilson 806圧力測定モジュール; Gilson UV/Vis 155検出器; Gilson 506Cインターフェイスボックス; Gilson FC204フラクションコレクタ; Agilent G1968Dアクティブスプリッタ; Thermo MSQ Plus質量分析計。この系は、Thermo Xcalibur 2.0.7ソフトウェアおよびMicrosoft Visual Basic 6.0を使用して社内文書化されたカスタムアプリケーションの組合せによって調整した。

【0531】

[実施例1]

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸

実施例6 (25mg、0.047mmol) のテトラヒドロフラン (233 μ L) 中溶液に、水酸化リチウム水和物 (水中0.8M溶液233 μ L) を加えた。得られた2相混合物を室温で16時間激しく攪拌し、続いて更に水酸化リチウム水和物 (0.8M溶液233 μ L) を加えた。反応混合物を室温で更に5時間攪拌し、6M HCl (0.040mL) を加えることにより酸性化し、得られた2相混合物を4gシリカゲルカートリッジ上に直接ローディングし、15分かけて30%酢酸エチル/ヘプタンで溶出して、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 8.06 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.48 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 7.09 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.49 (td, J=9.9, 6.0Hz, 1H), 5.40 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.33-5.22 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.58 (ddd, J=13.3, 5.9, 2.0Hz, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.09 (q, J=2.8Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 522.1 (M-H) -.

【0532】

[実施例2]

3-[(2R, 4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸

実施例5E (35mg、0.065mmol) のテトラヒドロフラン (326 μ L) 中溶液に、水酸化リチウム水和物 (0.8M溶液326 μ L) を加えた。得られた2相混合物を室温で16時間激しく攪拌し、続いて更に水酸化リチウム水和物 (0.8M溶液32

6 μ L)を加えた。反応物を室温で更に5時間攪拌し、6 M HCl (0.050 mL)を加えることにより酸性化し、得られた2相混合物を4 g シリカゲルカートリッジ上に直接ローディングし、15分かけて30%酢酸エチル/ヘプタンで溶出して、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12–8.04 (m, 1H), 7.72–7.61 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20–7.11 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 2H), 6.53 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 5.5, 2.8 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.35 (dt, J = 14.4, 2.5 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 14.4, 11.4, 4.5 Hz, 1H), 1.70 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 1.09 (q, J = 3.7 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 522.1 (M-H)⁻.

【0533】**[実施例3]**

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R,4R)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

DMF (1239 μ L)中の1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (CAS 68015-98-5) (120 mg、0.496 mmol)に、HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (245 mg、0.644 mmol)を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、次いで2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシクロマン-4-アミン (156 mg、0.496 mmol)を加え、トリエチルアミン (276 μ L、1.982 mmol)を滴下添加した。45分後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、水層を除去した。得られた油状物を水で摩砕し、濾過して、白色固体283 mgを得た。固体をジクロロメタンに溶解し、5~50%酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で24 g シリカゲルカートリッジを用いて精製して、2種のジアステレオマーの混合物189 mgを得た。混合物をCO₂中16%メタノールを用いるメタノール中流速70 mL/分で保持時間7.2分にて濃度20 mg/mLでのサンプルを用い、CHIRALPAK IA (登録商標)、21×250 mm、5ミクロンを用いて、100 barの逆圧を維持した分取超臨界流体クロマトグラフィーセットに供して、標題化合物 (111 mg、0.206 mmol、収率41.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98–6.91 (m, 4H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.36–5.24 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 1.4 Hz, 6H), 3.68 (s, 3H), 2.10 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J = 12.9, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 1.53–1.46 (m, 1H), 1.37 (ddd, J = 8.4, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 1.05 (dtdd, J = 12.7, 9.6, 6.4, 3.3 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 402 (M+H)⁺.

絶対立体化学をX線回析分析により割り当てた。

【0534】**[実施例4]**

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2S,4S)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

DMF (1239 μ L) 中の 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (120 mg、0.496 mmol) に、HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (245 mg、0.644 mmol) を加えた。混合物を室温で5分間攪拌し、次いで2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシクロマン-4-アミン (156 mg、0.496 mmol) を加え、続いてトリエチルアミン (276 μ L、1.982 mmol) を滴下添加した。45分後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、水層を除去し、得られた油状物を水で摩砕し、濾過して、白色固体 283 mg を得た。固体をジクロロメタンに溶解し、5~50%酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で24 gシリカゲルカートリッジを用いて精製して、2種のジアステレオマーの混合物 189 mg を得た。混合物をCO₂ 中16%メタノールを用いるメタノール中流速70 mL/分で保持時間4.5分にて濃度20 mg/mLでのサンプルを用い、CHIRALPAK (登録商標) IA、21×250 mm、5ミクロンを用いて、100 barの逆圧を維持した分取超臨界流体クロマトグラフィーセットに供して、標題化合物 (106 mg、0.196 mmol、収率39.7%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 4H), 6.50 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.36-5.24 (m, 1H), 5.15 (dd, J=11.5, 1.9 Hz, 1H), 3.75 (d, J=1.4 Hz, 6H), 3.68 (s, 3H), 2.10 (q, J=11.8 Hz, 1H), 1.99 (ddd, J=12.9, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.37 (ddd, J=8.4, 5.8, 2.8 Hz, 1H), 1.05 (dtdd, J=12.7, 9.6, 6.4, 3.3 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 402 (M+H)⁺.

【0535】

[実施例5]

メチル3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

実施例5A

7-メトキシ-4H-クロメン-4-オン

1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (1.0 mL、7.53 mmol) および1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エタノン (1.251 g、7.53 mmol) を、マイクロ波中115℃で15秒間加熱して赤色溶液を得、これは冷却すると固化した。固体をヘプタンで摩砕して、エナミン中間体を赤色結晶物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.96 (s, 1H), 7.82 (dd, J=10.6, 1.6 Hz, 2H), 6.37 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.84 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.95 (s, 3H). エナミンをジクロロメタン (40 mL) に溶解し、還流状態で1時間HCl (4 mL) にて処理した。水層を除去し、ジクロロメタン3×40 mLで抽出した。合わせた抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濾過し、溶媒を減圧下で除去して、標題化合物 (0.854 g、4.85 mmol、収率64.4%) を淡黄色結晶物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 177 (M+H)⁺.

【0536】

実施例 5 B

(R)－メチル 3－(7－メトキシ－4－オキソクロマン－2－イル)ベンゾエート

4 mL のバイアルに、ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(9.44 mg、0.028 mmol)、(S)－4－(tert-ブチル)－2－(ピリジン－2－イル)－4, 5-ジヒドロオキサゾール(6.96 mg、0.034 mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(27.8 mg、0.170 mmol)および3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸(204 mg、1.135 mmol)を仕込み、ジクロロエタン(1.0 mL)中で5分間攪拌し、淡黄色が観察された。この懸濁液に実施例 5 A(100 mg、0.568 mmol)および水(0.051 mL、2.84 mmol)を加え、バイアルの側面を更にジクロロエタン(1.0 mL)で洗浄した。バイアルを密栓し、混合物を60℃で終夜攪拌した。混合物をシリカゲルのプラグを通して濾過し、ジクロロメタン次いで酢酸エチルで溶出した。溶媒を除去し、粗製物を20分かけて5～50%酢酸エチル／ヘプタンの濃度勾配で12 g シリカゲルカートリッジを用いてクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(133 mg、0.426 mmol、収率75%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15(t, J=1.8 Hz, 1H), 7.98(dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.84(dt, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.74(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61(t, J=7.8 Hz, 1H), 6.69(d, J=8.6 Hz, 2H), 5.77(dd, J=12.9, 2.9 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.17(dd, J=16.8, 13.0 Hz, 1H), 2.80(dd, J=16.8, 3.0 Hz, 1H); MS(ESI+) m/z 313 (M+H)⁺.

【0537】

実施例 5 C

(R)－メチル 3－(7－メトキシ－4－(メトキシイミノ)クロマン－2－イル)ベンゾエート

実施例 5 B(100 mg、0.320 mmol)およびO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(29.4 mg、0.352 mmol)を、ピリジン(640 μL)中60℃で終夜攪拌した。更に0.3当量(7 mg)のアミンを加え、60℃で12時間加熱した。混合物を濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化アンモニウム水溶液で順次洗浄した。溶媒を除去し、粗製物を20分かけて5～20%酢酸エチル／ヘプタンで溶出する12 g シリカゲルカートリッジを用いて精製して、標題化合物(107 mg、0.313 mmol)を薄ピンク色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.15(t, J=1.9 Hz, 1H), 8.03(dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.84(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77-7.63(m, 1H), 7.49(t, J=7.7 Hz, 1H), 6.59(dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.50(d, J=2.5 Hz, 1H), 5.12(dd, J=12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.48(dd, J=17.2, 3.1 Hz, 1H), 2.65(dd, J=17.1, 12.5 Hz, 1H); MS(ESI+) m/z 342.0 (M+H)⁺.

【0538】

実施例 5 D

3－((2R)－4－アミノ－7－メトキシクロマン－2－イル)ベンゾエート

実施例 5 C(50 mg、0.146 mmol)およびメタノール(10 mL)を、50 mL の圧力ボトル中 Ra-Ni 2800、水スラリー液(150 mg、1.150 mmol)に加え、水素ガス 30 psi でおよび周囲温度で16時間攪拌した。反応物を濾過し、溶媒を除去した。残留物(44 mg)をメチル tert-ブチルエーテルに溶解した。HCl(ジオキサン中4.0 M、0.3 mL)を滴下添加し、得られた懸濁液を濾過して、標題化合物の塩酸塩を2種のジアステレオマーの混合物として得た。¹H NMR(4

00 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 6H), 8.06 (dt, $J=6.1$, 1.8 Hz, 2H), 7.97 (ddd, $J=9.2$, 3.1, 1.4 Hz, 2H), 7.74 (dd, $J=7.7$, 1.7 Hz, 2H), 7.60 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.65 (ddd, $J=8.7$, 6.3, 2.6 Hz, 2H), 6.55 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J=11.9$, 2.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, $J=11.8$, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, $J=11.0$, 6.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=5.0$, 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.61 (ddd, $J=13.1$, 6.5, 1.9 Hz, 1H), 2.46 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.31 (ddd, $J=15.0$, 11.9, 5.0 Hz, 1H), 2.08 (dt, $J=13.0$, 11.4 Hz, 1H); MS (ESI-) m/z 297.1 (M-NH₃)⁻.

【0539】

実施例 5 E

メチル 3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

実施例 5 D からの生成物 (90 mg、0.257 mmol) のジクロロメタン 1.3 mL 中懸濁液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (135 μ L、0.772 mmol) を加えた。溶液となった後、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボニルクロリド (実施例 8 D に記載した通りに調製) (84 mg、0.322 mmol) のジクロロメタン 1 mL 中溶液を、周囲温度で滴下添加し、反応物を 1 時間攪拌した。反応混合物をメチル-tert-ブチルエーテル 5 mL で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。10 分間攪拌した後、水層を除去し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で更に 2 回洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮した。3 分かけて 10~20% メチル-tert-ブチルエーテル/ヘプタン次いで 17 分かけて 20% メチル-tert-ブチルエーテル/ヘプタン次いで 10 分かけて 20~30% メチル-tert-ブチルエーテル/ヘプタン濃度勾配を使用する 40 g シリカゲルカートリッジを用いて、残留物をクロマトグラフィーにかけ、標題化合物を最初に溶出する異性体としておよび実施例 6 を 2 番目に溶出する異性体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J=7.9$, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.2$, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.52 (dd, $J=8.5$, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.81 (dd, $J=11.5$, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.31 (dt, $J=14.3$, 2.5 Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J=14.4$, 11.5, 4.6 Hz, 1H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 536.1 (M-H)⁻.

相対立体化学は H NMR NOE 分析により確認した。

【0540】

[実施例 6]

メチル 3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

実施例 5 E に記載した通りのカラムクロマトグラフィーから、標題化合物を 2 番目に溶出する異性体として単離した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s

, 1H), 8.00 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.7, 1.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 5.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, J=11.3, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.51 (ddd, J=13.3, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.86-1.62 (m, 3H), 1.11-1.03 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 536.1 (M-H)⁻.

10

【0541】

[実施例7]

メチル3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

実施例8Dに記載した通りの2種の異性体の分離から、標題化合物(36mg、0.067mmol、収率21.76%)を最初に溶出する異性体として採取した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.01 (dt, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.47 (dd, J=8.7, 6.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J=7.5 Hz, 2H), 5.63 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.05 (dt, J=6.8, 3.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=11.3, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.32 (dt, J=14.4, 2.7 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J=14.4, 11.3, 4.6 Hz, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺.

20

【0542】

[実施例8]

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

30

実施例8A

(R)-メチル3-(4-オキソクロマン-2-イル)ベンゾエート

20mLのバイアルに、ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(56.9mg、0.171mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロオキサゾール(41.9mg、0.205mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(167mg、1.026mmol)および3-メトキシカルボニルフェニル硼酸(1231mg、6.84mmol)を仕込んだ。反応物をジクロロエタン(5mL)中で5分間攪拌し、淡黄色が観察された。この懸濁液に4H-クロメン-4-オン(CAS 11013-97-1)(500mg、3.42mmol)および水(0.308mL、17.11mmol)を加え、バイアルの側面を更にジクロロエタン(5mL)で洗浄した。バイアルを密栓し、混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物をシリカゲルおよびセライトのプラグに通して濾過し、酢酸エチルで溶出して、赤色溶液を得た。溶媒を除去し、粗製物を40分かけて5~50%酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配を使用する40gシリカゲルカートリッジを用いてクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(329mg、1.165mmol、収率34.1%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.98 (dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, J=7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=7.8, 1.8 Hz

40

50

, 1 H), 7.65–7.58 (m, 2 H), 7.17–7.10 (m, 2 H), 5.80 (dd, J=13.1, 2.8 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.28 (dd, J=16.8, 13.1 Hz, 1 H), 2.88 (dd, J=16.8, 3.0 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 300 (M+NH₄)⁺.

【0543】

実施例 8 B

(R)–メチル 3–(4–(ヒドロキシイミノ)クロマン–2–イル)ベンゾエート

実施例 8 A (200 mg、0.708 mmol) を、エタノール (3542 μL) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (59.1 mg、0.850 mmol) および酢酸ナトリウム (69.7 mg、0.850 mmol) で処理した。反応物を周囲温度で 15 時間攪拌した。溶媒を窒素の気流下で除去した。粗製物を水 (2×2 mL) で洗浄し、窒素の気流下で乾燥させて、標題化合物 (210 mg、0.706 mmol、収率 100%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.35 (s, 1 H), 8.11 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 7.96 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.82 (td, J=7.7, 7.2, 1.6 Hz, 2 H), 7.59 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.31 (ddd, J=8.6, 7.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.04–6.97 (m, 2 H), 5.32 (dd, J=11.8, 3.2 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.40 (dd, J=17.0, 3.3 Hz, 1 H), 2.72 (dd, J=17.0, 11.8 Hz, 1 H); MS (ESI+) m/z 298 (M+H)⁺.

【0544】

実施例 8 C

メチル 3–((2R)–4–アミノクロマン–2–イル)ベンゾエート

実施例 8 B (100 mg、0.336 mmol) およびメタノール (10 mL) を、50 mL の圧力ボトル中 Ra-Ni 2800、水スラリー液 (350 mg、2.68 mmol) に加え、30 psi の H₂ にて周囲温度で 16 時間振盪した。反応物を濾過し、溶媒を減圧下で除去して、標題化合物 (94 mg、0.332 mmol、収率 99%) を黄褐色粉体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06–8.01 (m, 1 H), 7.91 (ddt, J=7.8, 2.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.71 (ddt, J=7.1, 3.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.59–7.53 (m, 1.5 H), 7.33 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 0.5 H), 7.12 (dtd, J=13.9, 7.4, 1.7 Hz, 1 H), 6.95–6.83 (m, 1.5 H), 6.78 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 0.5 H), 5.41 (dd, J=7.6, 5.7 Hz, 0.5 H), 5.29 (dd, J=11.6, 2.1 Hz, 0.5 H), 4.17 (dd, J=11.2, 5.8 Hz, 0.5 H), 3.95 (t, J=3.8 Hz, 0.5 H), 3.87 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 2.36 (ddd, J=13.1, 5.7, 2.1 Hz, 1 H), 2.09–2.05 (m, 1 H), 1.93–1.84 (m, 2 H).

【0545】

実施例 8 D

メチル 3–[(2R, 4R)–4–({[1–(2, 2–ジフルオロ–1, 3–ベンゾジオキソール–5–イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)–3, 4–ジヒドロ–2 H–クロマン–2–イル]ベンゾエート

1–(2, 2–ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール–5–イル)シクロプロパンカルボン酸 (75 mg、0.310 mmol) のジクロロメタン (774 μL) 中溶液に、二塩化オキサリル (108 μL、1.239 mmol) のジクロロメタン 200 μL 中溶液の 1/4 を、続いて 1 滴の DMF を加えた。反応物は激しく発泡した。残りの塩化オキサリル溶液を滴下添加した。反応物を 30 分間攪拌し、溶媒を窒素の気流下で除去した。残留物をジクロロメタン 2×0.5 mL で溶解し、窒素の気流下で乾燥した。この残留物をジクロロメタン (774 μL) に溶解し、実施例 8 C からの生成物 (88 mg

、0.310 mmol) およびトリエチルアミン (129 μ l、0.929 mmol) のジクロロメタン (774 μ L) 中混合物に加えた。15分後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、濃縮し、得られた油状物を12 g シリカゲルカートリッジ上で精製し、5～100%酢酸エチル／ヘプタンの濃度勾配で溶出して、2種のジアステレオマーの混合物137 mgを得た。ジアステレオマーの混合物を、30%MTBE／ヘプタンを用いて再度クロマトグラフィーにかけて、実施例7を最初に溶出する異性体としておよび標題化合物を2番目に溶出する異性体として (36 mg、0.066 mmol、収率21.30%) 透明泡状物として得た。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dt, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.18 (td, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.10–7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.93 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 5.50 (td, J=10.6, 10.1, 6.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, J=11.6, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.52 (ddd, J=13.2, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.82 (dt, J=13.2, 11.3 Hz, 1H), 1.77–1.73 (m, 1H), 1.67–1.62 (m, 1H), 1.13–1.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺.

10

【0546】

20

[実施例9]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例8Dのテトラヒドロフラン (164 μ L) および水 (82 μ L) 中懸濁液に、水酸化リチウム (2.124 mg、0.089 mmol) を加えた。反応混合物を室温で攪拌した。2時間後、更に水酸化リチウム (2.209 mg、0.092 mmol) を加え、反応混合物を周囲温度で72時間攪拌した。反応物を10滴の1M HClでクエンチし、この粗製物を5～100%酢酸エチル／ヘプタンの濃度勾配を使用する4 g シリカゲルカートリッジを用いて直接クロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (15 mg、0.030 mmol、収率61.7%) を白色泡状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.06 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.21–7.17 (m, 1H), 7.14 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.96–6.89 (m, 2H), 5.56 (dd, J=16.7, 9.4 Hz, 1H), 5.45 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.29 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.59 (ddd, J=13.1, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.71–1.64 (m, 2H), 1.12–1.08 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 494 (M+H)⁺.

30

40

【0547】

[実施例10]

3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例7を実施例6の代わりに用い、実施例1に記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.08 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.22 (td,

50

$J = 7.7, 1.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $7.19 - 7.12 \text{ (m, } 3\text{H)}$, $7.03 \text{ (d, } J = 8.2 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $6.97 - 6.91 \text{ (m, } 2\text{H})$, $5.65 \text{ (d, } J = 6.8 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $5.06 \text{ (t, } J = 6.8 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $4.87 \text{ (dd, } J = 11.3, 2.2 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $2.35 \text{ (dt, } J = 14.3, 2.6 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $2.20 \text{ (ddd, } J = 14.0, 11.2, 4.5 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $1.71 \text{ (q, } J = 3.6 \text{ Hz}, 2\text{H})$, $1.12 - 1.08 \text{ (m, } 2\text{H})$; MS (ESI+) m/z 494 (M+H)⁺.

【0548】

[実施例11]

メチル 3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジ
オキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-
ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

10

実施例11A

(R)-メチル 3-(6-メチル-4-オキソクロマン-2-イル)ベンゾエート

ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(51.9 mg、0.156 mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5-
ジヒドロオキサゾール(38.3 mg、0.187 mmol)、アンモニウムヘキサフ
ルオロホスフェート(V)(153 mg、0.937 mmol)、(3-(メトキシカル
ボニル)フェニル)ボロン酸(1124 mg、6.24 mmol)およびジクロロエタン
(10 mL)の混合物を、20 mLのバイアル中室温で5分間攪拌し、続いて6-メチル
-4H-クロメン-4-オン(CAS 314041-54-8、MFCD0021859
8、500 mg、3.12 mmol)および水(0.26 mL、14 mmol)を加えた
。バイアルを密栓し、混合物を60℃で終夜攪拌した。反応混合物をセライトのプラグに
通して濾過し、酢酸エチルで溶出した。有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し
た。溶媒を真空で除去し、粗製物をヘプタン中5~40%酢酸エチルの濃度勾配で溶出す
る40 gシリカゲルカートリッジを用いてクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(4
10 mg、44.3%)を得た。¹H NMR(501 MHz, DMSO-d₆) δ 8.3
3(t, J=1.7 Hz, 1H), 8.17(dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1H),
8.02(dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.83-7.74(m, 2H),
7.62(dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4 Hz, 1
H), 5.93(dd, J=12.9, 2.9 Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 3
.42(dd, J=16.8, 13.0 Hz, 1H), 3.04(dd, J=16.8,
3.0 Hz, 1H), 2.49(s, 3H); MS (ESI+) m/z 297 (M+H)⁺.

20

30

【0549】

実施例11B

(R)-メチル 3-(4-(ヒドロキシイミノ)-6-メチルクロマン-2-イル)ベン
ゾエート

実施例11A(390 mg、1.316 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(18
3 mg、2.63 mmol)、酢酸ナトリウム(216 mg、2.63 mmol)のメタ
ノール(10 mL)中混合物を、60℃で4時間攪拌した。溶媒を圧力下で蒸発させ、残
留物を酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過した。溶媒を
減圧下で除去して、標題化合物(393 mg、収率95%)を白色固体として得た。¹H
NMR(501 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51(s, 1H), 8.32(t, J
=1.7 Hz, 1H), 8.18(dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.02(
dt, J=7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.88-7.76(m, 2H), 7.35(
dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.12(d, J=8.3 Hz, 1H), 5.
49(dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.10(s, 3H), 3.60(d
d, J=17.1, 3.3 Hz, 1H), 2.92(dd, J=17.0, 11.6 Hz
, 1H), 2.49(s, 3H); MS (ESI+) m/z 312 (M+H)⁺.

40

50

【0550】

実施例11C

メチル3-((2R)-4-アミノ-6-メチルクロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例11B(390mg、1.253mmol)を、100mLの圧力ボトル中R a-N i 2800、水スラリー液(1.17g)に加えた。混合物に水素30psiを仕込み、周囲温度で16時間攪拌した。LC/MSは反応が完結していることを示した。混合物を濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をtert-ブチルエチルエーテルに溶解し、続いてジオキサン中4M HCl(2ml)を滴下添加した。沈澱した白色固体を濾取し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥して、標題化合物の塩酸塩(355mg、1.063mmol、収率85%)を得た。LC/MS m/z 281 (M-NH₂)⁺。

10

【0551】

実施例11D

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

CH₂Cl₂(6mL)中の1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(332mg、1.372mmol)に数滴のDMFを加え、続いて二塩化オキサリル(0.290ml、3.43mmol)を滴下添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。LC/MSは溶媒としてメタノールと共に完結したメチルエステルのピークを示した。溶媒を真空中で除去し、過剰の塩化オキサリルをジクロロエタンと共に沸させることにより除去し、CH₂Cl₂(4mL)中の粗製物を、CH₂Cl₂(6mL)中の実施例11Cからの生成物(340mg、1.143mmol)およびピリジン(543mg、6.86mmol)に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液およびCH₂Cl₂を加えた。相を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。40gシリカゲルカートリッジを用い、ヘキサン中0~30%酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィーにより残留物を精製して、実施例12を最初に溶出する異性体としておよび標題化合物を2番目に溶出する異性体として得た(133mg、0.255mmol、収率22.30%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.07(t, J=1.7Hz, 1H), 7.99(dt, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.58(dt, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.44(t, J=7.7Hz, 1H), 7.18-7.06(m, 2H), 7.05-6.92(m, 2H), 6.88-6.72(m, 2H), 5.53-5.29(m, 2H), 5.19(dd, J=11.5, 1.9Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.53(ddd, J=13.4, 5.9, 2.0Hz, 1H), 2.26(s, 3H), 1.86-1.67(m, 2H), 1.61(d, J=16.1Hz, 1H), 1.17-1.00(m, 2H); MS(ESI+) m/z 522 (M+H)⁺。

20

30

【0552】

[実施例12]

メチル3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

実施例11Dに記載した通りのクロマトグラフィーから、標題化合物を最初に溶出する異性体として単離した(97mg、収率16.27%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.05(t, J=1.7Hz, 1H), 8.00(d, J=7.7Hz, 1H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.47(t, J=7.7Hz, 1H), 7.19-7.12(m, 2H), 7.05-6.99(m, 2H), 6.93(d, J=2.2Hz, 1H), 6.81(d, J=8.3Hz, 1H), 5.62(d, J=6.9Hz, 1H), 5.01(ddd, J=7.1, 4.6, 2.8Hz, 1H), 4.8

40

50

0 (dd, $J = 11.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.34–2.23 (m, 4H), 2.17 (ddd, $J = 14.4, 11.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.74–1.64 (m, 2H), 1.13–1.04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)⁺.

【0553】

[実施例13]

3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例12 (96 mg、0.184 mmol) および 2M LiOH (2 mL) のメタノール (6 mL) 中混合物を、35℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (2 mL) に溶解し、pHを2M HClでpH1~2に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物 (83 mg、収率89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20–7.13 (m, 2H), 7.06–6.99 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.01 (dt, $J = 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.2, 2.3$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 14.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (ddd, $J = 14.7, 11.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.74–1.66 (m, 2H), 1.14–1.04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺.

【0554】

[実施例14]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例11D (35 mg、0.067 mmol) および 2M LiOH (1 mL) のメタノール (4 mL) 中混合物を、35℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (2 mL) に溶解し、pHを2M HClでpH1~2に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物 (30 mg、収率88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.05 (dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.17–7.10 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.49 (td, $J = 10.5, 9.8, 6.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 11.6, 1.8$ Hz, 1H), 2.59 (ddd, $J = 13.3, 5.9, 1.9$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.68–1.58 (m, 1H), 1.18–1.04 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺.

【0555】

[実施例15]

3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例17を実施例6の代わりに用い、実施例1に記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17–7.97 (m, 2H), 7.66–7.40 (m, 2H), 7.20–6.95 (m, 4H), 6.74 (t, $J = 3.4$ Hz, 2H), 5.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.

9.3 (ddd, $J=70.0, 8.8, 3.0$ Hz, 2H), 2.32 (dt, $J=14.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (ddd, $J=14.9, 11.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.70 (q, $J=3.9$ Hz, 2H), 1.08 (q, $J=3.9$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺.

【0556】

[実施例16]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

18E (130 mg, 0.249 mmol) および 2M LiOH (1 ml) のメタノール (4 mL) 中混合物を、35℃で4時間攪拌し、溶媒を圧力下で除去し、残留物を水 (2 mL) に溶解し、2M HCl を用いて pH 1~2 に調節した。沈澱した白色固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物 (114 mg, 収率 90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.17-7.04 (m, 2H), 6.97 (dd, $J=25.7, 7.9$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.60-5.35 (m, 2H), 5.24 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=12.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.66 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.09 (q, $J=2.8$ Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺.

【0557】

[実施例17]

メチル 3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

実施例 18E に記載した通りの異性体の分離から、標題化合物 (290 mg, 収率 26.5%) を最初に溶出する異性体として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.01 (dt, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 (dt, $J=7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.03 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 2H), 6.75 (dd, $J=6.2, 1.9$ Hz, 2H), 5.61 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.01 (dt, $J=7.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J=11.3, 2.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (ddd, $J=14.2, 11.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)⁺.

【0558】

[実施例18]

メチル 3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

実施例 18A

1-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)エタノン (2 ml, 14.12 mmol) および 1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (2.063 ml, 15.53 mmol) の混合物を、120℃で2時間加熱し、次いで冷却した。沈澱したオレンジ色固体を濾過し、ヘプタンで洗浄し、乾燥して、中間体 (E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)プロパー-2-エン-1-オンを得、これを CH₂Cl₂ (120 mL) に溶解し、濃 HCl (15 mL) で処理した。混合物を 2 時間還流させ、LC/MS は反応が完結していることを示した。水層を除去し、CH₂

Cl₂ (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機物を濃縮して、粗製のオレンジ色固体を得た。ヘプタン中5～40%酢酸エチルの濃度勾配で溶出する80gシリカゲルカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体として得た (1.82 g、収率80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.23–7.19 (m, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 161 (M+H)⁺.

【0559】

実施例18B

(R)–メチル3–(7–メチル–4–オキソクロマン–2–イル)ベンゾエート

20 mLのバイアルに、ビス(2, 2, 2–トリフルオロアセトキシ)パラジウム(0.353 g、1.061 mmol)、(S)–4–(tert–ブチル)–2–(ピリジン–2–イル)–4, 5–ジヒドロオキサゾール(0.260 g、1.274 mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(1.038 g、6.37 mmol)および(3–(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(3.82 g、21.23 mmol)を仕込み、ジクロロエタン(10 mL)中室温で5分間攪拌した。この懸濁液に実施例18A(1.70 g、10.61 mmol)および水(0.256 mL、14.19 mmol)を加えた。バイアルを密栓し、混合物を60℃で終夜攪拌した。混合物をセライトのプラグに通して濾過し、酢酸エチルで溶出した。溶媒を圧力下で除去し、粗製物をヘプタン中5～50%酢酸エチルの濃度勾配で溶出する80gシリカゲルカートリッジを用いてクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(2.6 g、収率83%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22–8.13 (m, 1H), 8.11–8.01 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77–7.60 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.51 (dd, J = 13.2, 2.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 0H), 3.95 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.76 (s, 0H), 3.05 (ddd, J = 16.8, 13.3, 1.0 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 16.8, 2.9, 0.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 297 (M+H)⁺.

【0560】

実施例18C

(R)–メチル3–(4–(メトキシイミノ)–7–メチルクロマン–2–イル)ベンゾエート

実施例18B(1.2 g、4.05 mmol)、酢酸ナトリウム(0.664 g、8.10 mmol)およびO–メチルヒドロキシルアミン、塩酸(0.676 g、8.10 mmol)のメタノール(10 mL)中混合物を、60℃で終夜攪拌した。溶媒を圧力下で蒸発させ、残留物を水で洗浄し、濾過し、乾燥して、標題化合物(1.3 g、4.00 mmol、収率99%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.90–7.76 (m, 1H), 7.67 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 17.3, 3.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 17.2, 12.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 326 (M+H)⁺.

【0561】

実施例18D

メチル3–((2R)–4–アミノ–7–メチルクロマン–2–イル)ベンゾエート

実施例18C(820 mg、2.52 mmol)を、100 mLの圧力ボトル中RaNi2800、水スラリー液(2.5 g)に加え、水素30 psiを仕込んだ。混合物を

周囲温度で16時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を圧力下で除去した。残留物を *tert*-ブチルエチルエーテルに溶解し、続いてジオキサン中4M HCl (2 mL) を滴下添加した。沈澱した白色固体を濾取し、*tert*-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥して、標題化合物の塩酸塩を約1対1のシス／トランス異性体として得た (705 mg、2.371 mmol、収率94%)。LC/MS m/z 281 ($M-NH_2$)⁺。

【0562】

実施例18E

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

DMF (5 mL) 中の1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (559 mg、2.3 mmol) に、HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (1196 mg、3.15 mmol) を加えた。混合物を室温で10分間攪拌し、続いて実施例18Dからの生成物 (700 mg、2.1 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (1.461 mL、8.39 mmol) を順次加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。LC/MSは反応が完結していることを示した。ジクロロメタン (40 mL) を加え、溶液をブライン (20 mL × 2) で洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をヘプタン中0~25%酢酸エチルの濃度勾配で溶出する40 gシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにより精製して、実施例17を最初に溶出する異性体としておよび標題化合物を2番目に溶出する異性体として得た (400 mg、収率36.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, J=7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.97 (dd, J=21.0, 8.0 Hz, 2H), 6.74 (d, J=9.5 Hz, 2H), 5.49-5.39 (m, 1H), 5.36 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J=11.3, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (ddd, J=13.2, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.57 (d, J=1.1 Hz, 2H), 1.07 (td, J=3.6, 2.2 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 522 ($M+H$)⁺。

【0563】

[実施例19]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例21D (80 mg、0.149 mmol) およびLiOH水溶液 (2 M、1 mL) のメタノール (4 mL) 中混合物を、35℃で4時間攪拌した; LC/MSは反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去し、水 (2 mL) を加えた。混合物に2M HClを加えてpHを1~2に調節した。白色固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物 (55 mg、収率70.6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.02 (dd, J=8.3, 3.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.8, 3.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.49 (dt, J=18.5, 7.4 Hz, 2H), 5.22 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.66-2.49 (m, 1H), 1.79 (ddd, J=11.9, 6.8, 4.0 Hz, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.11 (d, J=5.0 Hz, 2H); MS (ESI+) m

／z 524 (M+H)⁺.

【0564】

[実施例20]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-[(2R,4R)-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

実施例20A

(R)-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)クロマン-4-オン

250-mLの丸底フラスコに、(3-メトキシフェニル)ボロン酸(1.991g、13.11mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール(0.094g、0.463mmol)、ビス(2,2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(0.128g、0.385mmol)およびアンモニウムヘキサフルオロホスフェート(0.377g、2.313mmol)を仕込み、ジクロロエタン(15.42mL)を加えた。反応物を周囲温度で5分間攪拌し、この時点で懸濁液中に黄色が観察された。反応混合物に7-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン(CAS 59887-89-7、MFCD00209371、1.25g、7.71mmol)および水(0.694mL、38.5mmol)を加え、更にジクロロエタン(10.28mL)を用いてフラスコの側壁を洗い流した。反応物を60℃で18時間攪拌し、周囲温度に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、最初は100%ジクロロメタンだが次いで20%酢酸エチル/80%ジクロロメタンを用いるシリカ/セライトフィ
10
20

【0565】

実施例20B

(R)-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)クロマン-4-オンO-メチルオキシム

実施例20A(1g、3.70mmol)をピリジン(3.70mL)に溶解し、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.927g、11.10mmol)を加えた。得られた懸濁液を60℃で2時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製物を飽和塩化アンモニウム水溶液とメチル-tert-ブチルエーテルとの間で分配した。有機層の濃縮から得られた粗製物を、30分かけて5~20%酢酸エチル/ヘプタンで溶出する40gシリカゲルカートリッジを用いて精製して、標題化合物(505mg、1.69mmol)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.80(d, J=8.6Hz, 1H), 7.31(t, J=8.0Hz, 1H), 7.13-6.96(m, 2H), 6.98-6.82(m, 1H), 6.48(dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 6.43(d, J=2.5Hz, 1H), 5.91(d, J=10.3Hz, 1H), 5.03(dd, J=12.4, 3.1Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.43(dd, J=17.3, 3.1Hz, 1H), 2.66(dd, J=17.3, 12.4Hz, 1H); MS(ESI+) m/z 300.1(M+H)⁺.
30
40

【0566】

実施例20C

(2R,4R)-4-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)クロマン-7-オール

実施例20B(430mg、1.437mmol)を酢酸(5mL)に溶解し、酸化白金(IV)(48.9mg、0.215mmol)を加えた。得られた懸濁液を水素の雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応混合物に更に15%触媒を加え、これを更に2時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をメチル-tert-ブチルエーテル(4mL)に溶解した。溶液にHCl(ジオキサン中4M溶液、0.718mL、2.87
50

mmol)を加えた。得られた固体を濾取し、一定重量になるまで乾燥して、標題化合物の塩酸塩(407mg、1.32mmol)を固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.71(s, 1H), 8.67(d, J=5.3Hz, 3H), 7.45(d, J=8.5Hz, 1H), 7.36(t, J=7.8Hz, 1H), 7.05–6.91(m, 3H), 6.47(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 6.31(d, J=2.3Hz, 1H), 5.16(d, J=11.6Hz, 1H), 4.67(dt, J=11.0, 5.8Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 2.50–2.46(m, 1H), 1.99(q, J=12.0Hz, 1H); MS(ESI-) m/z 255.1 (M-NH₂).

【0567】

10

実施例20D

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-[(2R,4R)-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

DMF(1mL)中の1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(40mg、0.165mmol)に、HATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)(82mg、0.215mmol)を加えた。混合物を5分間攪拌し、実施例20Cからの生成物(50.8mg、0.165mmol)を加え、続いてN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.115mL、0.661mmol)を加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いでヘプタン中5~50%酢酸エチルの濃度勾配で溶出する25gシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(25mg、0.050mmol、収率30.5%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.30(s, 1H), 7.38(d, J=1.6Hz, 1H), 7.32–7.27(m, 2H), 7.19(dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 7.07(d, J=8.9Hz, 1H), 6.98–6.92(m, 2H), 6.88(dd, J=8.1, 2.6Hz, 1H), 6.85–6.80(m, 1H), 6.34(dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 6.18(d, J=2.4Hz, 1H), 5.27(td, J=9.9, 6.8Hz, 1H), 5.16(dd, J=10.8, 2.7Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 2.09–1.95(m, 2H), 1.49(ddd, J=9.0, 5.4, 2.2Hz, 1H), 1.41–1.30(m, 1H), 1.10–0.98(m, 2H); MS(ESI-) m/z 494 (M-H)⁻.

20

30

【0568】

[実施例21]

メチル3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

実施例21A

(R)-メチル3-(6-メトキシ-4-オキソクロマン-2-イル)ベンゾエート
20mLのバイアルに、ビス(2,2,2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(0.377g、1.135mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール(0.278g、1.362mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(1.110g、6.81mmol)および(3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(3.06g、17.03mmol)を仕込んだ。混合物をジクロロエタン(5mL)中室温で5分間攪拌し、淡黄色が観察された。この懸濁液に6-メトキシ-4H-クロメン-4-オン(CAS117408-98-7、2.0g、11.35mmol)および水(0.256mL、14.19mmol)を加え、バイアルの側面を更にジクロロエタン(5mL)で洗浄した。バイアルを密栓し、混合物を60℃で終夜攪拌した。バイアルの側面上にPdがプレートアウト

40

50

すると共に、反応物は徐々に黒色に変色した。混合物をシリカゲルおよびセライトのプラグに通して濾過し、酢酸エチルで溶出して、赤色溶液を得た。濾液を減圧下で濃縮し、粗製物を5～50%酢酸エチル／ヘプタンの濃度勾配で溶出する40gシリカゲルカートリッジを用いてクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(1.85g、5.92mmol、収率52.2%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.18(t, J=1.7Hz, 1H), 8.06(dt, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.68(dt, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.52(t, J=7.8Hz, 1H), 7.36(d, J=3.1Hz, 1H), 7.14(dd, J=9.1, 3.1Hz, 1H), 7.01(d, J=9.0Hz, 1H), 5.50(dd, J=13.4, 3.0Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.06(dd, J=16.9, 13.4Hz, 1H), 2.90(dd, J=17.0, 3.0Hz, 1H); MS(E S I+) m/z 329.9 (M+NH₄)⁺.

【0569】

実施例21B

(R)-メチル3-(6-メトキシ-4-(メトキシイミノ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

21A(1.85g、5.92mmol)、酢酸ナトリウム(0.972g、11.85mmol)およびO-メチルヒドロキシルアミン、塩酸(0.989g、11.85mmol)のメタノール(10mL)中混合物を、60℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、分配した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を5～40%酢酸エチル／ヘプタンの濃度勾配で溶出する80gシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(1.7g、4.98mmol、収率84%)を白色固体として得た。LC/MS: TFA m/z 342 (M+H)⁺.

【0570】

実施例21C

メチル3-((2R, 4R)-4-アミノ-6-メトキシクロマン-2-イル)ベンゾエート

酢酸(10mL)中の実施例21B(1.5g、4.39mmol)に、炭素担持5%白金(857mg、0.220mmol)を加えた。反応混合物に水素30psiを仕込み、周囲温度で24時間攪拌し、次いで濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をt-ブチルメチルエーテル(10mL)に溶解した。HCl(ジオキサン中4M、2.5mL)を滴下添加した。沈殿した固体を濾取し、乾燥させて、標題化合物の塩酸塩(842mg、収率54.8%)を得た。LC/MS: m/z 297 (M-NH₂)⁺.

【0571】

実施例21D

メチル3-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-6-メトキシクロマン-2-イル)ベンゾエート

1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(779mg、3.22mmol)およびHATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(1427mg、3.75mmol)のDMF(4mL)中混合物を、室温で10分間攪拌し、実施例21Bからの生成物(840mg、2.68mmol)を加え、続いてN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.868mL、10.72mmol)を加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌した。LC/MSは反応が完結していることを示した。ヘプタン中5～40%酢酸エチルの濃度勾配で溶出する80gシリカゲルカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより混合物を精製して、標題化合物(835mg、収率57.9%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.07(t, J=1.8Hz, 1H), 7.99(dt, J=7

10

20

30

40

50

. 9, 1. 5 Hz, 1H), 7. 59 (d, J=7. 7 Hz, 1H), 7. 44 (t, J=7. 8 Hz, 1H), 7. 15–7. 10 (m, 2H), 7. 01 (d, J=8. 0 Hz, 1H), 6. 83 (d, J=9. 0 Hz, 1H), 6. 75 (dd, J=8. 9, 3. 0 Hz, 1H), 6. 59 (d, J=2. 9 Hz, 1H), 5. 49–5. 33 (m, 2H), 5. 20–5. 13 (m, 1H), 3. 92 (s, 3H), 3. 74 (s, 3H), 2. 52 (ddd, J=13. 4, 5. 9, 1. 9 Hz, 1H), 1. 84–1. 72 (m, 2H), 1. 66–1. 61 (m, 1H), 1. 11–1. 06 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 537. 9 (M+H)⁺.

【0572】

[実施例22]

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4S)-7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

実施例22A

(E)-1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-(ピリジン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン

1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エタノン(10g、60. 2mmol)の1M NaOH水溶液(600mL)中溶液に、ニコチナルデヒド(16. 95mL、181mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を1M HCl(約600mL)を滴下添加することにより中和した。得られた沈殿物を濾取し、酢酸エチルおよびメタノールに溶解した。溶媒を真空で除去し、次いで固体を少量のメタノールで摩砕し、濾過して、標題化合物(4. 6g、18. 04mmol、収率30. 07%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 13. 21(s, 1H), 8. 80(s, 1H), 8. 57(d, J=4. 4 Hz, 1H), 7. 73–7. 89(m, 3H), 7. 57(d, J=16 Hz, 1H), 7. 30(t, J=7. 2 Hz, 1H), 6. 42–6. 45(m, 2H), 3. 80(s, 3H); MS (ESI+) m/z 256 (M+H)⁺.

【0573】

実施例22B

7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)クロマン-4-オン

実施例22Aからの生成物(2. 0g、7. 83mmol)の96%エタノール(100mL)中溶液に、濃HCl(10mL、120mmol)および水(6mL)を加えた。混合物を還流状態で72時間加熱(100℃でブロック)し、冷却した。溶媒を真空で除去した。粗製物を2~3%メタノール/ジクロロメタンの濃度勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(1. 5g、5. 13mmol、収率65. 5%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9. 06(s, 1H), 8. 79(s, 1H), 8. 42(d, J=7. 2 Hz, 1H), 7. 97(s, 1H), 7. 88–7. 90(m, 1H), 8. 69–8. 72(m, 1H), 6. 56(s, 1H), 5. 73(d, J=10. 4 Hz, 1H), 3. 89(s, 3H), 2. 98–3. 00(m, 2H); MS (ESI+) m/z 256 (M+H)⁺.

【0574】

実施例22C

7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)クロマン-4-オンオキシム

実施例22Bからの生成物(1. 1g、4. 31mmol)のメタノール(50mL)中溶液を、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0. 359g、5. 17mmol)および酢酸ナトリウム(0. 424g、5. 17mmol)で処理した。混合物を40℃で16時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。粗製物を水(2×20mL)で洗浄し、窒素の気流下乾燥させて、標題化合物(1. 0g、3. 31mmol、収率77%)を茶褐色固体として得た。MS (ESI+) m/z 271 (M+H)⁺.

【0575】

実施例 2 2 D

7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)クロマン-4-アミン

実施例 2 2 C (500 mg、1.850 mmol) のアンモニアメタノール溶液 (7 M、50 mL) 中溶液を、ラネーニッケル (109 mg、1.850 mmol) で処理した。混合物を水素の 5 気圧下室温で 5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残留物にエーテル中 1 M 塩化水素を加えた。沈殿物を集めて、標題化合物の塩酸塩 (235 mg、0.917 mmol、収率 49.6%) を得た：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.72–8.95 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.69–6.73 (m, 1H), 6.60–6.62 (m, 1H), 5.43–5.51 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.78 (d, J=2.4 Hz, 3H), 2.14–2.78 (m, 2H); MS (ESI⁺): m/z 257 (M+H)⁺.

【0576】

実施例 2 2 E

rac-1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R,4S)-7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (45.5 mg、0.188 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に、二塩化オキサリル (0.060 mL、0.683 mmol) のジクロロメタン 1 mL 中溶液の半分を、続いて 1 滴の DMF を加えた。反応物は激しく発泡し、次いで残りの塩化オキサリル溶液を滴下添加した。反応物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を窒素の気流下で除去し、次いでジクロロメタン 2 × 1 mL で溶解し、窒素の気流下で乾燥した。この試薬をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、実施例 2 2 D からの生成物 (50 mg、0.171 mmol) およびトリエチルアミン (0.095 mL、0.683 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中混合物に加えた。室温で 20 分攪拌した後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。水層を除去し、有機相を濃縮した。得られた油状物をジクロロメタンに溶解し、16 分にて 5~100% 酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で溶出する 12 g シリカゲルカートリッジ上で精製して、粗生成物 (71 mg) を油状物として得た。粗生成物を 2 × 0.25 mm プレート上にローディングし、100% 酢酸エチルで溶出した。所望のフラクションを集め、濃縮して、1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)クロマン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (45 mg、0.094 mmol、収率 54.8%) を淡色泡状物として得た。この物質を CO₂ 中 16% メタノールを用いるメタノール中流速 70 mL/分で濃度 10 mg/mL でのサンプルを用い、CHIRALPAK (登録商標) OD-H、21 × 250 mm、5 ミクロンを用いて、100 bar の逆圧を維持した分取超臨界流体クロマトグラフィーセットにより更に精製して、標題化合物 (保持時間 = 3.8 分 18 mg、0.037 mmol、収率 21.94%) および実施例 5 7 (保持時間 = 5.1 分) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.55 (dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dt, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, J=9.5, 2.7 Hz, 1H), 4.88 (dt, J=8.6, 4.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.20 (ddd, J=14.4, 9.7, 4.9 Hz, 1H), 2.10 (dt, J=14.1, 3.6 Hz, 1H), 1.40 (td, J=12.8, 9.4 Hz, 2H), 1.04 (d, J=2.9 Hz, 2H); MS (ESI⁺) m/z 481 (M+H)⁺.

10

20

30

40

50

【0577】

[実施例23]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例23A

7-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン

1-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)エタノン(12.75g、84mmol)をトリエチルオルトホルメート(80mL、480mmol)に溶解し、濃過塩素酸(7mL、116mmol)を5分かけて滴下添加した。酸添加の間、温度はゆっくり上昇したが40℃は超えなかった。暗赤色が徐々に生成した。反応物を30分間攪拌し、次いでジエチルエーテル(300mL)で希釈すると、暗赤色固体が沈澱した。固体を濾過し、エーテル(50mL)で洗浄し、更には精製せずに使用した(標題化合物の過塩素酸錯体と未反応の出発物との混合物が存在した)。粗製の中間体混合物14gに水150mLを加え、得られた懸濁液を室温で30分間攪拌し、この間赤色固体は茶褐色に変色した。得られた固体を濾取し、水(50mL)で洗浄した。固体を一定重量になるまで乾燥して、標題化合物(5.31g、32.7mmol、39%)を薄紫色固体として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.78(s, 1H), 8.15(d, J=6.0Hz, 1H), 7.88(d, J=8.7Hz, 1H), 6.92(dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 6.85(d, J=2.3Hz, 1H), 6.22(d, J=6.0Hz, 1H); MS(ESI+) m/z 163(M+H)⁺.

【0578】

実施例23B

(R)-メチル3-(7-ヒドロキシ-4-オキソクロマン-2-イル)ベンゾエート

250mLの丸底フラスコに、ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(0.308g、0.925mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロオキサゾール(0.227g、1.110mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.905g、5.55mmol)および3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸(5.99g、33.3mmol)を仕込み、ジクロロエタン(37mL)中で5分間攪拌し、淡黄色が観察された。この懸濁液に実施例23A(3.0g、18.50mmol)および水(1.667mL、93mmol)を加え、更にジクロロエタン(25mL)を用いてフラスコの側面を濯いだ。反応混合物を60℃で加熱した。反応物は進行するにつれ暗色に変色し、Pd黒の沈殿物がフラスコの側面に現れた。反応物を同一温度で合計反応時間18時間として終夜攪拌した。反応は転化率約50%で停滞したように見えたので、これを室温に冷却し、100%ジクロロメタンから90:10ジクロロメタン:酢酸エチルを用いるシリカ/セライトプラグに通して濾過した。混合物をメチルtert-ブチルエーテルと共に加熱して、灰白色固体を得、これはLC-MSにより純粋であり、更には精製せずに使用した(2g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.63(s, 1H), 8.12(t, J=1.7Hz, 1H), 7.97(dt, J=7.5, 1.3Hz, 1H), 7.82(dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 7.67(d, J=8.7Hz, 1H), 7.60(t, J=7.7Hz, 1H), 6.54(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 6.40(d, J=2.2Hz, 1H), 5.71(dd, J=12.8, 2.9Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.12(dd, J=16.8, 12.9Hz, 1H), 2.76(dd, J=16.7, 3.0Hz, 1H); MS(ESI+) m/z 299.0(M+H)⁺.

【0579】

実施例23C

(R)-メチル3-(7-ヒドロキシ-4-(メトキシイミノ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例 23B (2 g、6.70 mmol) を乾燥ピリジン 13 mL に溶解した。O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.15 g、13.77 mmol) を加え、得られた懸濁液を 60 °C で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗製の残留物を酢酸エチルと 1 : 1 水中飽和塩化アンモニウム溶液との間で分配した。合わせた有機抽出物を濃縮し、20 % 酢酸エチル／ヘプタンで溶出する 80 g シリカゲルカラム上で精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.46 (dd, J = 17.3, 3.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 17.2, 12.4 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z = 300.1 (M+H)⁺.

【0580】

実施例 23D

メチル 3-((2R, 4R)-4-アミノ-7-ヒドロキシクロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例 23C (200 mg、0.611 mmol) を酢酸 (2.5 mL) に溶解し、酸化白金 (IV) (13.87 mg、0.061 mmol) を加えた。得られた懸濁液を H₂ の雰囲気下室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、シリンジフィルターに通して濾過した。濾液を濃縮し、メチルト-ブチルエーテル (6 mL) 中で懸濁させ、続いて 2 当量のジオキサン中 HCl を加え、超音波処理して微細な懸濁液とし、次いで室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮して、標題化合物の塩酸塩 (93 mg) を薄オレンジ色固体として得、これを更には精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.66 (br. s, J = 5.5 Hz, 3H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.69 (dt, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H); MS (ESI-) m/z = 283.0 (M-NH₃)⁻.

【0581】

実施例 23E

メチル 3-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-ヒドロキシクロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例 23D を実施例 8C の代わりに用い、実施例 8D に記載した条件を用いて標題化合物を調製して、標題化合物を生成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.40 (td, J = 10.2, 9.8, 6.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 5.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.49 (ddd, J = 13.3, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.07 (q, J = 2.4 Hz, 2H); MS (ESI-) : m/z = 522.2 (M-H)⁻.

【0582】

実施例23F

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

水酸化リチウム水和物(16.16mg、0.385mmol)を水0.170mLに溶解し、得られた溶液を実施例23E(48mg、0.064mmol)のテトラヒドロフラン(257μL)中溶液に加えた。反応物を周囲温度で15時間激しく攪拌した。粗製物を20分かけて10~50%酢酸エチル/ヘプタンで溶出する12gシリカゲルカートリッジ上に直接ローディングして、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.13(s, 1H), 8.04(d, J=7.7Hz, 1H), 7.61(d, J=7.7Hz, 1H), 7.46(t, J=7.7Hz, 1H), 7.14-7.06(m, 2H), 7.01(d, J=8.2Hz, 1H), 6.91(d, J=8.4Hz, 1H), 6.49-6.37(m, 2H), 5.43(q, J=8.2, 7.0Hz, 2H), 5.21(d, J=11.1Hz, 1H), 2.56-2.51(m, 1H), 1.79-1.64(m, 3H), 1.09(q, J=2.2Hz, 2H); MS(E SI-) m/z 507.9(M-H)⁻

10

【0583】

[実施例24]

エチルrel-3-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

20

実施例24A

メチル3-(3-(3-クロロピリジン-4-イル)-3-オキソプロパノイル)ベンゾエート

メチル3-アセチルベンゾエート(2.278g、12.78mmol)のテトラヒドロフラン(35mL)中溶液を、N₂下-78℃にてテトラヒドロフラン中1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(28.1mL、28.1mmol)でN₂下処理した。-78℃で15分間攪拌した後、3-クロロイソニコチノイルクロリド(2.25g、12.78mmol)のテトラヒドロフラン(25mL)中溶液を滴下添加した。-78℃で15分間攪拌した後、混合物を1M HCl(50mL)で全てを一度に処理し、室温に加温した。混合物を水(200mL)で希釈し、15分間攪拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、加熱(60℃)しながら真空乾固して、標題化合物(3.1g、9.76mmol、収率76%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84(s, 1H), 8.73(d, J=4.9Hz, 1H), 8.57(t, J=1.8Hz, 1H), 8.36(d, J=8.3Hz, 1H), 8.22(d, J=7.8Hz, 1H), 7.79(d, J=4.9Hz, 1H), 7.74(t, J=7.8Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 3.91(s, 3H).

30

【0584】

実施例24B

メチル3-(4-オキソ-4H-ピラノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

40

実施例24Aからの生成物(3.1g、9.76mmol)およびK₂CO₃(1.348g、9.76mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)中混合物を、N₂下95℃に20分間加熱し、110℃に20分間加熱し、120℃に20分間加熱した。混合物を約0℃に冷却し、1M HCl(15mL)で全てを一度に処理し、水(150mL)で処理し、室温で15分間攪拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で終夜真空乾固して、標題化合物(2.38g、8.46mmol、収率87%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.27(s, 1H), 8.68(d, J=5.1Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.39(d, J=7.8Hz,

50

1 H), 8.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.75 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 282 ($M+H$)⁺.

【0585】

実施例 24C

メチル 3-(4-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例 24B からの生成物 (1.2 g、4.27 mmol) のメタノール (7 mL) および CH_2Cl_2 (14 mL) 中溶液を、コバルト (II) フタロシアニン (0.122 g、0.213 mmol) で処理し、 $NaBH_4$ (0.646 g、17.07 mmol) で処理し、室温で 20 分間攪拌し、更に $NaBH_4$ (約 0.3 g) で処理し、室温で 20 分間攪拌し、1 M HCl (30 mL) でクエンチし、固体の $NaHCO_3$ で pH を約 8 に塩基性化した。混合物を酢酸エチルで抽出した (2 回、最初の抽出物をセライトに通して濾過した)。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 50%~100% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36–8.16 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.54–7.46 (m, 2 H), 5.27 (dd, $J=11.9$, 1.9 Hz, 1 H), 5.11 (dd, $J=10.9$, 6.1 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.57 (ddd, $J=13.4$, 6.2, 1.9 Hz, 1 H), 2.16 (q, $J=11.9$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 286 ($M+H$)⁺.

【0586】

実施例 24D

メチル 3-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例 24C からの生成物 (240 mg、0.841 mmol) のアセトン (10 mL) 中溶液を、出発物が消費されるまで Jones 試薬で滴下処理した。混合物を回転蒸発器において最少の加熱で 2 mL 容量にまで濃縮した。残留物を酢酸エチルと飽和 $NaHCO_3$ 溶液との間で分配した。層を分離し、水溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 15%~50% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.63 (s, 1 H), 8.41 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 8.18 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H), 8.12–8.07 (m, 1 H), 7.71–7.67 (m, 2 H), 7.55 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 5.60 (dd, $J=13.2$, 3.0 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.16 (dd, $J=17.1$, 13.3 Hz, 1 H), 3.01 (dd, $J=17.0$, 3.0 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 284 ($M+H$)⁺.

【0587】

実施例 24E

実施例 24D からの生成物 (67 mg、0.237 mmol)、(R)-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (43.0 mg、0.355 mmol) およびチタン (IV) エトキシド (298 μ L、1.419 mmol) の 2-メチル-テトラヒドロフラン (1.5 mL) 中溶液を、70°C で終夜加熱した。混合物を冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過し、濃縮し、[9:1 CH_2Cl_2 : 酢酸エチル] 中 0%~100% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、実施例 24E を最初に溶出する異性体としておよび実施例 24F を 2 番目に溶出する異性体として得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ p

pm 8.56–8.49 (m, 1H), 8.35–8.29 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.78–7.72 (m, 1H), 7.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.32 (dd, J=12.8, 2.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.97 (dd, J=17.7, 2.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, J=17.7, 12.8 Hz, 1H), 1.41 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H); MS (ESI) m/z 399 (M-H)⁻.

【0588】

実施例24F

実施例24Eに記載した通りに粗製物のクロマトグラフィーから、実施例24Fを2番目に溶出する異性体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.56–8.49 (m, 1H), 8.35–8.28 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.78–7.74 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=12.3, 2.8 Hz, 1H), 4.41 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.26 (dd, J=17.3, 2.9 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=17.3, 12.2 Hz, 1H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI) m/z 399 (M-H)⁻.

【0589】

実施例24G

実施例24Fからの生成物 (17 mg, 0.042 mmol) のエタノール (1 mL) 中溶液を0℃に冷却し、NaBH₄ (4 mg) で処理し、0℃で15分間攪拌し、水と酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、実施例24Gを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.35–8.15 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.71–7.67 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.89–4.81 (m, 1H), 4.41 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J=13.8, 6.2, 1.9 Hz, 1H), 2.20 (dt, J=13.6, 11.5 Hz, 1H), 1.41 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI) m/z 403 (M+H)⁺.

【0590】

実施例24H

エチル rel-3-((2S, 4S)-4-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル)ベンゾエート塩酸塩

実施例24Gからの生成物 (17 mg, 0.042 mmol) のエタノール (1 mL) 中溶液を、ジオキサン中4M HCl (0.5 mL) で処理し、室温で20分間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、60℃で加熱しながら30分間真空乾固して、実施例24Hを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.26–9.06 (m, 3H), 8.60–8.34 (m, 2H), 8.09–7.97 (m, 3H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.60 (d, J=11.4 Hz, 1H), 5.04–4.92 (m, 1H), 4.35 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.71–2.64 (m, 1H), 2.20 (q, J=12.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 299 (M+H)⁺.

【0591】

実施例24I

エチル rel-3-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒ

10

20

30

40

50

ドロ-2H-ピラノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] ベンゾエート

実施例 2 4 Hからの生成物 (14 mg、0.042 mmol)、1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸 (10.13 mg、0.042 mmol) および O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (17.49 mg、0.046 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中混合物を、トリエチルアミン (17.49 μ L、0.125 mmol) で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、1M HCl (10 mL) で洗浄し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。残留物をヘプタン中50%~100% [1:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17-7.02 (m, 4H), 5.57-5.45 (m, 2H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (ddd, J = 13.5, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 1.92 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 1.81-1.62 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19-1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 523 (M+H)⁺.

10

【0592】

20

[実施例 2 5]

エチル rel-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル] ベンゾエート

実施例 2 5 A

実施例 2 4 E (10.6 mg、0.026 mmol) のエタノール (1 mL) 中溶液を 0℃に冷却し、NaBH₄ (4 mg) で処理し、0℃で15分間攪拌し、水と酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、実施例 2 5 Aを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32-8.29 (m, 1H), 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.16 (dt, J = 13.7, 11.4 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI) m/z 403 (M+H)⁺.

30

【0593】

実施例 2 5 B

40

エチル rel-3-((2R, 4R)-4-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) ベンゾエート塩酸塩

実施例 2 5 Aからの生成物 (9.3 mg、0.023 mmol) のエタノール (1 mL) 中溶液を、ジオキサン中4M HCl (0.5 mL) で処理し、室温で20分間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、60℃で加熱しながら30分間真空乾固して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.11 (bs, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.35 (q, J = 7.

50

1 Hz, 2 H), 2.70–2.63 (m, 1 H), 2.18 (q, J = 12.1 Hz, 1 H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 299 (M+H)⁺.

【0594】

実施例 25C

エチル 3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例 25B からの生成物 (7.7 mg、0.023 mmol)、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 (9.62 mg、0.025 mmol) および 1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (5.57 mg、0.023 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中混合物を、トリエチルアミン (9.62 μL、0.069 mmol) で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、1 M HCl (10 mL) で洗浄し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘプタン中 50%~100% [1:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.26 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.06–7.02 (m, 2 H), 5.52 (td, J = 10.8, 10.1, 6.0 Hz, 1 H), 5.43 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.28 (dd, J = 11.7, 1.9 Hz, 1 H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.50 (ddd, J = 13.5, 6.0, 2.0 Hz, 1 H), 1.89 (dt, J = 13.3, 11.4 Hz, 1 H), 1.80–1.63 (m, 2 H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.17–1.08 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 523 (M+H)⁺.

【0595】

[実施例 26]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]シクロヘキサンカルボン酸

実施例 26A

メチル 3-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-(ジフルオロメトキシ)クロマン-2-イル)シクロヘキサンカルボキシレート

実施例 27E に記載した通りの粗生成物の精製から、標題化合物 (9.0 mg、0.016 mmol、収率 9.04%) を 2 番目に溶出する化合物として単離した。LC/MS m/z 580 (M+H)⁺.

【0596】

実施例 26B

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]シクロヘキサンカルボン酸

26A (12 mg、0.021 mmol) および 2 M LiOH (0.5 mL) のメタノール (2 mL) 中混合物を、35℃で 4 時間攪拌した。LC/MS は反応が完結していることを示した。溶媒を除去し、水 (1 mL) を加えた。混合物の pH を 2 M HCl を用いて pH 1~2 に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物 (10 mg、0.018 mmol、収率 85%) を得た。¹H NMR (400 MHz

z , $CDCl_3$) δ 7.21–7.10 (m, 2H), 7.07–6.92 (m, 2H), 6.64–6.58 (m, 1H), 6.54 (q, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.47–6.22 (m, 1H), 5.29 (dt, $J=26.3$, 8.2 Hz, 2H), 3.95 (t, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J=58.5$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J=12.1$ Hz, 3H), 1.80–1.60 (m, 4H), 1.51–1.23 (m, 5H), 1.11 (d, $J=3.5$ Hz, 2H); MS (ESI[−]) m/z 564.2 (M[−]H)[−].

【0597】

[実施例27]

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸

10

実施例27A

7-(ジフルオロメトキシ)-4H-クロメン-4-オン

アセトニトリル (40 mL) および水 (20.00 mL) 中の7-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン (CAS 59887-89-7、MFCD00209371、2.0 g、12.33 mmol) およびジエチル (ブromoジフルオロメチル) ホスホネート (4.38 mL、24.67 mmol) に、激しく攪拌しながら50%水酸化カリウム水溶液 (8.30 g、74.0 mmol) を注射器により滴下添加した。添加の間、温度は最大温度38℃にまで上昇した。添加後、LC/MSは、転化率が少量の副生成物ピークを有するまでになっていることを示した。更に水を混合物に加えた。混合物を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機物を1M HCl (10 mL) で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製の混合物をヘプタン中酢酸エチル (5~40%) で溶出する80 g シリカゲルカートリッジ上で精製して、標題化合物 (1.31 g、6.17 mmol、収率50.1%) を得た。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.21–7.10 (m, 2H), 6.64 (t, $J=72.5$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=6.0$ Hz, 1H); LC/MS m/z 213 (M+H)⁺.

20

【0598】

実施例27B

30

(R)-メチル3-(7-(ジフルオロメトキシ)-4-オキソクロマン-2-イル) ベンゾエート

(3-(メトキシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (901 mg、5.01 mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロオキサゾール (49.1 mg、0.240 mmol)、ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ)-パラジウム (66.6 mg、0.200 mmol) およびアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (196 mg、1.20 mmol) のジクロロエタン (10 mL) 中混合物を、周囲温度で5分間攪拌し、これに実施例27A (850 mg、4.0 mmol) および水 (0.36 mL、20.0 mmol) を加えた。混合物を60℃で終夜加熱した。反応混合物をジクロロエタンで希釈し、セライトのプラグに通して濾過した。混合物をブラインで洗浄し、濃縮した。粗製物を40 g シリカゲルカートリッジ上にローディングし、5~50%酢酸エチル/ヘプタンで溶出して、標題生成物を白色固体として得た。分析的キラルSFCは93% eeを示した。¹H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.08 (dt, $J=7.8$, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.70–7.62 (m, 1H), 7.53 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.88–6.79 (m, 2H), 6.60 (t, $J=72.8$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J=13.3$, 2.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.08 (dd, $J=16.9$, 13.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=16.9$, 2.9 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 349 (M+H)⁺.

40

50

【0599】

実施例27C

(R)-メチル3-(7-(ジフルオロメトキシ)-4-(メトキシイミノ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例27B(410mg、1.177mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(197mg、2.354mmol)および酢酸ナトリウム(193mg、2.354mmol)のメタノール(10mL)中混合物を、60℃で4時間加熱した。LC/MSは反応が完結していることを示した。溶媒を真空で蒸発させ、酢酸エチル(20mL)を加えた。混合物を水で洗浄し、MgSO₄で脱水し、真空で濃縮して、標題化合物を白色固体として得た(395mg、1.047mmol、収率89%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.14(t, J=1.6Hz, 1H), 8.04(dt, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 7.97-7.86(m, 1H), 7.66(dt, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.50(t, J=7.7Hz, 1H), 6.79-6.72(m, 2H), 6.71(s, 1H), 5.13(dd, J=12.4, 3.0Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.50(dd, J=17.3, 3.1Hz, 1H), 2.66(dd, J=17.2, 12.5Hz, 1H); MS(ESI+) m/z 378 (M+H)⁺.

10

【0600】

実施例27D

メチル3-((2R, 4R)-4-アミノ-7-(ジフルオロメトキシ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

20

5%ローディングの炭素担持白金(199mg、0.051mmol)を、50mLの丸底フラスコ中で実施例27C(385mg、1.02mmol)の酢酸(5mL)中溶液に加えた。フラスコに水素風船を装着し、室温で48時間攪拌した。LC/MSは、約60%のみが転化していることを示した。反応物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物をヘプタン中(95%酢酸エチル/5%メタノール/2%トリエチルアミン)で10~100%濃度勾配にて溶出する12gシリカゲルカートリッジ上で精製して標題化合物(63mg、34%)を得、これは過剰に還元された副生成物メチル3-((2R, 4R)-4-アミノ-7-(ジフルオロメトキシ)クロマン-2-イル)シクロヘキサカルボキシレート約15%含んでいた。得られた混合物を更には精製せずに使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.07(m, 1H), 8.03(dt, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.69-7.58(m, 1H), 7.56-7.44(m, 2H), 6.75(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 6.68(d, J=2.1Hz, 1H), 6.50-6.26(m, 1H), 5.23(dd, J=11.8, 1.9Hz, 1H), 4.26(dd, J=11.3, 5.8Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.73-3.66(m, 1H), 2.43(ddd, J=13.4, 5.8, 1.9Hz, 1H); MS(ESI+) m/z 333 (M-NH₂)⁺.

30

【0601】

実施例27E

メチル3-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-(ジフルオロメトキシ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

40

1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(41.6mg、0.172mmol)およびHATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)(98mg、0.258mmol)のDMF(1mL)中混合物を5分間攪拌し、実施例27D(60mg、0.172mmol)を加え、続いてN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.120mL、0.687mmol)を加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、LC/MSは反応が完結していることを示した。粗生成物を分取LC方法TFA2により精製して、標題化合

50

物（43mg、収率43.7%）を最初に溶出する化合物としておよび実施例26Aを2番目に溶出する化合物として得た。

【0602】

実施例27F

3-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-(ジフルオロメトキシ)クロマン-2-イル)安息香酸

実施例27E（40mg、0.07mmol）のメタノール（2mL）および2M LiOH水溶液中混合物を、35℃で4時間撹拌した。LC/MSは反応が完結していることを示した。溶媒を除去し、水（1mL）を加え、混合物のpHを2M HClでpH1~2に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物（32mg、0.057mmol、収率82%）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 7.99（s, 1H）, 7.88（d, J=7.9Hz, 1H）, 7.53（d, J=7.7Hz, 1H）, 7.48-6.99（m, 7H）, 6.74（d, J=8.2Hz, 1H）, 6.65（s, 1H）, 5.38（d, J=10.8Hz, 2H）, 2.23-2.01（m, 2H）, 1.45（ddd, J=44.1, 9.1, 3.1Hz, 2H）, 1.06（d, J=3.7Hz, 2H）; MS（ESI-）m/z 558（M-H）⁻.

10

【0603】

[実施例28]

rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]安息香酸

実施例30（23mg、0.043mmol）のテトラヒドロフラン（1.5mL）およびメタノール（1.5mL）中溶液を、1M NaOH（15滴）で処理した。混合物を50℃で15分間撹拌し、60℃に30分間加熱し、冷却し、水（10mL）で希釈し、1M HCl（1mL）で処理し、酢酸エチル（30mL）で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮して、標題化合物（22mg、0.042mmol、収率98%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 8.17（t, J=1.7Hz, 1H）, 8.06（d, J=7.8Hz, 1H）, 7.67（d, J=7.7Hz, 1H）, 7.47（t, J=7.7Hz, 1H）, 7.35（d, J=8.2Hz, 1H）, 7.11（dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H）, 7.07（d, J=1.5Hz, 1H）, 7.02（d, J=8.2Hz, 1H）, 6.41（d, J=8.3Hz, 1H）, 5.48（td, J=9.8, 6.2Hz, 1H）, 5.39-5.29（m, 2H）, 3.89（s, 3H）, 2.58-2.51（m, 1H）, 1.85（dt, J=13.3, 10.9Hz, 1H）, 1.78-1.62（m, 2H）, 1.13-1.05（m, 2H）; MS（ESI）m/z 523（M+H）⁺.

20

30

【0604】

[実施例29]

rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]安息香酸

実施例29A

メチル rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例37Gからの生成物をヘプタン中50%~65% [9:1CH₂Cl₂:酢酸エチル]の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物を最初に溶出する異性体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm

40

50

8.06 (t, J=1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.61 (dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.50 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.00 (ddd, J=7.1, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=11.5, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (dt, J=14.4, 2.7 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J=14.4, 11.3, 4.5 Hz, 1H), 1.68 (q, J=3.4 Hz, 2H), 1.09 (q, J=3.3 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 537 (M-H)⁻.

10

【0605】

実施例29B

rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]安息香酸

実施例29Aからの生成物を実施例30からの生成物の代わりに用い、実施例28と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.53 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (d, J=14.6 Hz, 1H), 2.28-2.10 (m, 1H), 1.69 (q, J=3.2 Hz, 2H), 1.10 (q, J=3.3 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 523 (M-H).

20

【0606】

[実施例30]

メチル rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

30

実施例37Gからの生成物をヘプタン中50%~65% [9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル]の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物を2番目に溶出する異性体として得た。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 5.32 (dd, J=11.2, 2.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (ddd, J=13.5, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 1.86 (dt, J=13.5, 10.9 Hz, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.12-1.04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 537 (M-H)⁻.

40

【0607】

[実施例31]

rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]安息香酸

実施例33Fからの生成物を実施例30からの生成物の代わりに用い、実施例28に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, C

50

DCI₃) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.03–6.97 (m, 2H), 5.64–5.56 (m, 1H), 5.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 13.5, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.89–1.65 (m, 3H), 1.18–1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 495 (M+H)⁺.

【0608】

[実施例32]

rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]安息香酸

実施例34からの生成物を実施例30からの生成物の代わりに用い、実施例28に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.28 (s, 2H), 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.18–5.08 (m, 2H), 2.44 (dt, J = 14.3, 2.6 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 15.0, 11.4, 4.6 Hz, 1H), 1.72 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 1.12 (q, J = 3.7 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 495 (M+H)⁺.

【0609】

[実施例33]

rac-メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例33A

メチル3-(3-(2-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソプロパノイル)ベンゾエート

メチル3-アセチルベンゾエート (108 mg, 0.606 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中溶液を、N₂ 下 78℃ でテトラヒドロフラン中 1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液 (1.3 mL, 1.3 mmol) に加えた。78℃ で 15 分間攪拌した後、2-クロロニコチノイルクロリド (107 mg, 0.606 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中溶液を滴下添加した。混合物を室温で 15 分間攪拌し、1 M HCl (約 2 mL) でクエンチした。混合物を室温に加温し、次いで酢酸エチル (約 30 mL) で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。粗生成物は終夜静置すると固化した。この残留物を 1:1 ヘプタン:酢酸エチルで処理し、混合物をヘプタンで希釈した。固体を濾取し、5:1 ヘプタン:酢酸エチルで洗浄し、真空乾固して、標題化合物 (55.5 mg, 0.175 mmol、収率 28.8%) を得た。MS (ESI) m/z 318 (M+H)⁺.

【0610】

実施例33B

メチル3-(4-オキソ-4H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例33Aからの生成物 (3.06 g, 9.63 mmol) および K₂CO₃ (1.331 g, 9.63 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中混合物を、100℃ で 30 分間加熱し、約 0℃ に冷却し、1 M HCl (15 mL) で全てを一度

10

20

30

40

50

に処理し、次いで水（150 mL）で希釈した。混合物を室温で15分間攪拌し、固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で加熱しながら2時間真空乾固して、標題化合物（2.53 g、9.00 mmol、収率93%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 8.81（dd, J=4.6, 2.0 Hz, 1H）, 8.59（t, J=1.8 Hz, 1H）, 8.51（dd, J=7.7, 2.1 Hz, 1H）, 8.37（dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H）, 8.17（dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H）, 7.74（t, J=7.8 Hz, 1H）, 7.65（dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1H）, 7.21（s, 1H）, 3.92（s, 3H）; MS（ESI）m/z 282（M+H）⁺.

【0611】

実施例33C

メチル3-（4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル）ベンゾエート

実施例33Bからの生成物（0.49 g、1.742 mmol）のメタノール（3 mL）およびCH₂Cl₂（6 mL）中溶液を、コバルト（II）フタロシアニン（0.050 g、0.087 mmol）で処理し、NaBH₄（0.527 g、13.94 mmol）で処理し、室温で10分間攪拌し、酢酸エチル（30 mL）と1M HCl（15 mL）との間で分配した。混合物を飽和NaHCO₃溶液で中和した。層を分離し、水層を酢酸エチル（2×25 mL）で抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮した。この物質をCH₂Cl₂（約10 mL）に溶解し、ピリジニウムクロクロメート（0.751 g、3.48 mmol）で処理し、20分間攪拌した。残留物を飽和NaHCO₃溶液とCH₂Cl₂との間で分配した。この物質をセライトに通して濾過した。層を分離し、水溶液をCH₂Cl₂（2回）で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層を乾燥（MgSO₄）し、濾過し、シリカゲル（約3 g）で処理し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけ、ヘプタン中30%～100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出して、標題化合物（115 mg、0.406 mmol、収率23.30%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 8.52（dd, J=4.9, 2.1 Hz, 1H）, 8.29（dd, J=7.6, 2.1 Hz, 1H）, 8.20（d, J=1.8 Hz, 1H）, 8.07（dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H）, 7.73（dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1H）, 7.52（t, J=7.7 Hz, 1H）, 7.14（dd, J=7.6, 4.7 Hz, 1H）, 5.69（dd, J=12.9, 3.2 Hz, 1H）, 3.94（s, 3H）, 3.13（dd, J=16.9, 12.8 Hz, 1H）, 3.00（dd, J=16.9, 3.2 Hz, 1H）; MS（ESI）m/z 284（M+H）⁺.

【0612】

実施例33D

メチル3-（4-（メトキシイミノ）-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル）ベンゾエート

実施例33Cからの生成物（115 mg、0.406 mmol）およびO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（102 mg、1.218 mmol）のピリジン（1 mL）中溶液を、60℃で2時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、tert-ブチルメチルエーテルと水との間で分配した。tert-ブチルメチルエーテル層を単離し、水層をtert-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせたtert-ブチルメチルエーテル層をブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中25%～100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物（99 mg、0.317 mmol、収率78%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 8.31-8.26（m, 2H）, 8.17（t, J=1.8 Hz, 1H）, 8.03（dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1H）, 7.73（dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1H）, 7.49（t, J=7.8 Hz, 1H）, 7.01（dd, J=7.4, 5.0 Hz, 1H）, 5.30（dd, J=12.1, 3.1 Hz, 1H）

, 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.53 (dd, J=17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=17.2, 12.1 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 313 (M+H)⁺.

【0613】

実施例33E

メチル3-(4-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例33Dからの生成物(99mg、0.317mmol)およびメタノール(10mL)を、50mLの圧力ボトル中RaNi2800、水スラリー液(0.5g、3.83mmol)に加え、30psi H₂の雰囲気中室温で16時間振盪した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、標題化合物を得た。

【0614】

実施例33F

rac-メチル3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例33Eからの生成物を実施例24Hからの生成物の代わりに用い、実施例24Iに記載した手順と同様の手順を用いて調製し精製して、クロマトグラフィーカラムから標題化合物を2番目に溶出する異性体として単離した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (dd, J=5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.09 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dt, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.12 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.54 (td, J=10.3, 6.2 Hz, 1H), 5.42-5.35 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (ddd, J=13.4, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.86 (dt, J=13.4, 11.3 Hz, 1H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.17-1.04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 509 (M+H)⁺.

【0615】

[実施例34]

rac-メチル3-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例33Eからの生成物を実施例24Hからの生成物の代わりに用い、実施例24Iに記載した手順と同様の手順を用いて調製および精製して、クロマトグラフィーカラムから標題化合物を最初に溶出する異性体として単離した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (dd, J=4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.01 (dt, J=7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dt, J=7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=7.5, 4.8 Hz, 1H), 5.61 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.32 (dt, J=14.5, 2.9 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J=14.8, 10.9, 4.6 Hz, 1H), 1.70 (q, J=3.6 Hz, 2H), 1.11 (q, J=3.7 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 509 (M+H)⁺.

【0616】

[実施例35]

3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3,4-ジヒ

ドロー２Ｈ－クロメン－２－イル] シクロヘキサンカルボン酸

実施例３５Ａ

メチル３－（（２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－７－メトキシクロマン－２－イル）シクロヘキサンカルボキシレート

実施例５Ｃを実施例２０Ｂの代わりに用い、実施例２０Ｃに記載した条件を用いて、標題化合物を調製した。標題化合物はフェニル環が過剰に還元された副生成物であった。粗製のアミン（３０ｍｇ）のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２ｍＬ）中溶液にＨＣｌ（２．０当量、ジオキサン中４Ｍ）を加えることにより調製した、この塩酸塩を生成することにより標題化合物を単離して、標題化合物の塩酸塩を無色固体として得た。固体を濾取し、一定重量になるまで乾燥して、標題化合物（１５ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ、５３％）を得た。

10

【０６１７】

実施例３５Ｂ

メチル３－（（２Ｒ，４Ｒ）－４－（１－（２，２－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール－５－イル）シクロプロパンカルボキサミド）－７－メトキシクロマン－２－イル）シクロヘキサンカルボキシレート

実施例３５Ａからの生成物を実施例２０Ｃからの生成物の代わりに用い、実施例２０Ｄに記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃）δ 7.18－7.11（m，2H），7.02（dd，J＝8.2，1.4Hz，1H），6.87（d，J＝8.6Hz，1H），6.43（dd，J＝8.6，2.6Hz，1H），6.31（d，J＝2.4Hz，1H），5.31（d，J＝8.8Hz，1H），5.27－5.11（m，1H），3.89（dd，J＝11.4，5.3Hz，1H），3.73（s，3H），3.67（s，3H），2.39－0.83（m，14H）；MS（ESI－）m/z 542.2（M－H）⁻。

20

【０６１８】

実施例３５Ｃ

３－[(2R, 4R)－４－（{ [1－（２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキサール－５－イル）シクロプロピル] カルボニル} アミノ）－７－メトキシ－３，４－ジヒドロー２Ｈ－クロメン－２－イル] シクロヘキサンカルボン酸

実施例３５Ｂを実施例６の代わりに用い、実施例１に記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃）δ 7.20－7.07（m，2H），7.02（d，J＝8.1Hz，1H），6.87（d，J＝8.6Hz，1H），6.43（dd，J＝8.6，2.5Hz，1H），6.31（t，J＝1.9Hz，1H），5.34（d，J＝8.7Hz，1H），5.30－5.14（m，1H），3.91（td，J＝11.5，5.1Hz，1H），3.73（s，3H），2.41－1.03（m，16H）；MS（ESI－）m/z 528.3（M－H）⁻。

30

【０６１９】

[実施例３６]

３－[(2R, 4R)－４－（{ [1－（２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキサール－５－イル）シクロプロピル] カルボニル} アミノ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロー２Ｈ－クロメン－２－イル] シクロヘキサンカルボン酸

40

実施例３６Ａ

メチル３－（（２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－７－フルオロクロマン－２－イル）シクロヘキサンカルボキシレート

実施例３９Ｅの精製から、標題化合物を２番目に溶出する化合物として単離した（１９ｍｇ、収率８．０％）。LC/MS m/z 532（M＋H）⁺。

【０６２０】

実施例３６Ｂ

３－[(2R, 4R)－４－（{ [1－（２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキサール－５－イル）シクロプロピル] カルボニル} アミノ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロー２Ｈ－クロメン－２－イル] シクロヘキサンカルボン酸

50

ール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロヘキサンカルボン酸

メタノール (2 mL) 中の実施例 36A (19 mg、0.036 mmol) および 2 M NaOH 水溶液 (0.5 mL) を 35 (°C) で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、水 (1 mL) を加えた。混合物の pH を 2 M HCl で pH 1~2 に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物 (14.5 mg、収率 83%) を得た。

¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (dt, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (ddt, J = 10.1, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 5.37-5.30 (m, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 3.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.23 (dd, J = 13.1, 6.2 Hz, 1H), 2.07-1.85 (m, 3H), 1.77-1.60 (m, 4H), 1.35 (dt, J = 22.7, 14.4 Hz, 4H), 1.17-1.02 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 517.9 (M+H)⁺.

【0621】

[実施例 37]

メチル 3- [4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート

実施例 37A

メチル 3- (3- (2, 6-ジクロロピリジン-3-イル) -3-オキソプロパノイル) ベンゾエート

2, 6-ジクロロニコチノイルクロリドを 3-クロロイソニコチノイルクロリドの代わりに用い、実施例 24A に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。

【0622】

実施例 37B

メチル 3- (7-クロロ-4-オキソ-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) ベンゾエート

実施例 37A からの生成物を実施例 33A からの生成物の代わりに用い、実施例 33B に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。

【0623】

実施例 37C

メチル 3- (7-メトキシ-4-オキソ-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) ベンゾエート

KOtBu (889 mg、7.92 mmol) のメタノール (25 mL) 中溶液を、実施例 37B からの生成物 (500 mg、1.584 mmol) で処理し、得られた懸濁液を 100 °C で 10 分間攪拌した。混合物を氷浴中で冷却し、1 M HCl (20 mL) で全てを一度にクエンチした。混合物を水 (80 mL) で希釈し、混合物を 5 分間攪拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、60 °C で 90 分間真空乾固して、標題化合物 (420 mg、1.349 mmol、収率 85%) を得た。

【0624】

実施例 37D

メチル 3- (7-メトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) ベンゾエート

実施例 37C からの生成物を実施例 33B からの生成物の代わりに用い、実施例 33C に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53

(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 17.0, 13.3$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 16.9, 3.1$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 314 ($M+H$)⁺.

【0625】

実施例 37E

メチル 3- (7-メトキシ-4- (メトキシイミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) ベンゾエート

実施例 37Dからの生成物を実施例 33Cからの生成物の代わりに用い、実施例 33Dに記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19-8.11 (m, 2H), 8.03 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.47 (dd, $J = 17.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 17.1, 12.3$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 343 ($M+H$)⁺.

10

【0626】

実施例 37F

メチル 3- (4-アミノ-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) ベンゾエート

20

実施例 37Eからの生成物を実施例 33Dからの生成物の代わりに用い、実施例 33Eに記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。MS (ESI) m/z 315 ($M+H$)⁺。

【0627】

実施例 37G

メチル 3- [4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] ベンゾエート

実施例 37Fからの生成物を実施例 24Hからの生成物の代わりに用い、実施例 24Iに記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。粗生成物をヘプタン中 30% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物をシスおよびトランス異性体の混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.05 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 1.5H), 7.37-7.32 (m, 0.5H), 7.17-6.97 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.5H), 5.47-5.38 (m, 0.5H), 5.32 (d, $J = 10.7$ Hz, 0.5H), 5.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.5H), 5.03-4.93 (m, 1H), 3.94 (s, 1.5H), 3.92 (s, 1.5H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 0.5H), 2.29 (d, $J = 14.4$ Hz, 0.5H), 2.19 (ddd, $J = 14.8, 11.6, 4.4$ Hz, 0.5H), 1.93-1.79 (m, 0.5H), 1.77-1.57 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H).

30

40

【0628】

[実施例 38]

3- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸

実施例 39E (90 mg、0.171 mmol) および 2M NaOH 水溶液 (2 mL) のメタノール (6 mL) 中混合物を、35℃で4時間攪拌し、溶媒を除去し、水 (1 mL)

50

L)を加えた。混合物を2M HClでpH1~2に調節し、沈澱した白色固体を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物(64mg、収率73.1%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.19(s, 1H), 8.07(d, J=7.8Hz, 1H), 7.64(d, J=7.9Hz, 1H), 7.48(t, J=7.7Hz, 1H), 7.18-7.07(m, 2H), 7.02(dt, J=8.5, 3.4Hz, 2H), 6.71-6.52(m, 2H), 5.61-5.44(m, 1H), 5.40(d, J=8.9Hz, 1H), 5.35-5.22(m, 1H), 2.58(dd, J=13.2, 6.3Hz, 1H), 1.79(dd, J=12.6, 4.9Hz, 2H), 1.71-1.61(m, 1H), 1.10(q, J=2.2Hz, 2H); MS(ESI+) m/z 511.9 (M+H)⁺.

10

【0629】

[実施例39]

メチル3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

実施例39A

7-フルオロ-4H-クロメン-4-オン

1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(1g、6.49mmol)および1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン(0.948mL、7.14mmol)の混合物を、120℃で2時間加熱し、冷却した。沈澱したオレンジ色固体を濾過し、ヘプタンで洗浄し、乾燥して、(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)プロパー-2-エン-1-オンを得、これをジクロロメタン(120mL)に溶解し、濃HCl(15mL)で処理した。混合物を2時間還流させた。水層を除去し、有機層をブライン(50mL×2)で洗浄した。有機物を濃縮し、残留物をヘプタン中5~30%酢酸エチルで溶出する80gシリカゲルカートリッジ上のクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(760mg、収率71.4%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.23(dd, J=9.6, 6.2Hz, 1H), 7.83(d, J=6.0Hz, 1H), 7.19-7.08(m, 2H), 6.33(d, J=6.1Hz, 1H); MS(ESI+) m/z 165 (M+H)⁺.

20

30

【0630】

実施例39B

(R)-メチル3-(7-フルオロ-4-オキソクロマン-2-イル)ベンゾエート

ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(136mg、0.408mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロオキサゾール(100mg、0.490mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(399mg、2.449mmol)、(3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(1102mg、6.12mmol)およびジクロロエタン(10mL)の混合物を、バイアル(20mL)中で5分間攪拌し、次いで実施例39A(670mg、4.08mmol)および水(0.256mL、14.19mmol)を加えた。バイアルを密栓し、混合物を60℃で終夜攪拌した。混合物をセライトのプラグに通して濾過し、酢酸エチルで溶出した。有機層を真空で除去し、粗製物をヘプタン中酢酸エチルで5~40%濃度勾配にて溶出する80gシリカゲルカートリッジ上のクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(767mg、収率62.6%)を得た。LC/MS m/z 300 (M+H)⁺.

40

【0631】

実施例39C

(R)-メチル3-(7-フルオロ-4-(メトキシイミノ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例39B(760mg、2.53mmol)、酢酸ナトリウム(415mg、5.

50

0.6 mmol) および *O*-メチルヒドロキシルアミン、塩酸 (423 mg、5.06 mmol) のメタノール (10 mL) 中混合物を、60 °C で終夜撹拌した。溶媒を圧力下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、圧力下で濃縮した。残留物をヘプタン中酢酸エチルで 5 ~ 35 % 濃度勾配にて溶出する 80 g シリカゲルカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (752 mg、収率 90 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.04 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.7, 6.5$ Hz, 1H), 7.66 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.77–6.62 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (dd, $J = 17.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 17.2, 12.4$ Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 330 ($M+H$)⁺.

【0632】

実施例 39D

メチル 3-((2R, 4R)-4-アミノ-7-フルオロクロマン-2-イル)ベンゾエート

酢酸 (10 mL) 中の実施例 39C (300 mg、0.911 mmol) に、炭素担持 5 % 白金 (355 mg、0.091 mmol) を加えた。混合物に水素風船を装着し、周囲温度で 48 時間撹拌し、LC/MS は出発物の 2/3 が生成物に変換していることを示したが、還元された安息香酸環が検出された。混合物を窒素でパージし、酢酸エチルで希釈し、セライトのプラグに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を *tert*-ブチルメチルエーテルに溶解し、続いて 4M HCl (1 mL) を滴下添加した。沈澱した白色固体を濾取し、乾燥して、標題化合物 (153 mg、収率 49.6 %) を得、これはメチル 3-((2R, 4R)-4-アミノ-7-フルオロクロマン-2-イル)シクロヘキサンカルボキシレート を約 12 % 含んでいた。

【0633】

実施例 39E

メチル 3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (108 mg、0.444 mmol) および HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (220 mg、0.577 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を 5 分間撹拌し、続いて実施例 39D (150 mg、0.48 mmol) を加え、続いて *N*-エチル-*N*-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.31 mL、1.78 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で 2 時間撹拌し、LC/MS は反応が完結していることを示した。酢酸エチル (20 mL) および水 (10 mL) を加えた。混合物を分配した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで順次洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をヘプタン中酢酸エチルで 0 ~ 30 % 濃度勾配にて溶出する 40 g シリカゲルカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を最初に溶出する化合物として (140 mg、収率 60.0 %) および実施例 36A を 2 番目に溶出する化合物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13–7.91 (m, 2H), 7.57 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14–6.99 (m, 4H), 6.69–6.58 (m, 2H), 5.44 (td, $J = 10.1, 6.4$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 11.5, 1.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 13.4, 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.77–1.60 (m, 2H), 1.

10-1.06 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 525.9 (M+H)⁺; ¹H NMRおよび分析的キラルSFC (5-30%メタノール:CO₂, 3mL/分にて10分、150bar、カラムChiralCel OJ-H)は、単離された生成物が純度94% eeを有するシス-立体異性体であることを示した。

【0634】

[実施例40]

rac-N-[(2R, 4R)-2-シクロプロピル-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例40A

3-シクロプロピル-1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

1M NaOHの溶液(300mL)に、1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エタノン(5g, 30.1mmol)を加え、続いてシクロプロパンカルバルデヒド(6.33g, 90mmol)を加えた。混合物を48時間かけて周囲温度で攪拌した。混合物を1M HClによりpH5に調節し、酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を15~50%石油エーテル:酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(1.5g, 22.84%)を白色油状物として得た。MS (ESI+) m/z 219 (M+H)⁺。

【0635】

実施例40B

2-シクロプロピル-7-メトキシクロマン-4-オン

実施例40A(2g, 9.16mmol)のエタノール200mLおよび水10mL中溶液に、濃HCl(21mL)を加えた。反応物を16時間還流させた。エタノールを減圧下で除去し、水50mLを加えた。混合物を酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を10~15%石油エーテル:酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(1.4g, 70.0%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, J=8.8Hz, 1H), 6.56 (dd, J=9.2Hz, 2.4Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 1H), 2.70-2.83 (m, 2H), 1.20-1.26 (m, 1H), 0.71-0.74 (m, 2H), 0.66-0.69 (m, 1H), 0.62-0.64 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 219 (M+H)⁺。

【0636】

実施例40C

2-シクロプロピル-7-メトキシクロマン-4-オンオキシム

実施例40B(940mg, 4.31mmol)のメタノール(20mL)中溶液に、酢酸ナトリウム(424mg, 5.17mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(359mg, 5.17mmol)を加えた。混合物を40℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた白色固体を濾取し、水(30mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物(980mg, 86%)を白色固体として得た。MS (ESI+) m/z 234 (M+H)⁺。

【0637】

実施例40D

2-シクロプロピル-7-メトキシクロマン-4-アミン

実施例40C(500mg, 2.144mmol)のアンモニア-メタノール溶液(50mL)中溶液を、ニッケル(126mg, 2.144mmol)で処理した。混合物を水素下室温で5時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮乾固した。残留物にエーテル中1M

10

20

30

40

50

塩化水素を加え、次いで有機物を濃縮して、標題化合物の塩酸塩（480mg、1.761mmol、収率82%）を得た。¹H NMR（400MHz, CD₃OD） δ : 7.25–7.29（m, 1H）, 6.43–6.46（m, 1H）, 4.48–4.63（m, 1H）, 3.76（d, J=2.4Hz, 3H）, 3.42–3.53（m, 1H）, 1.88–2.56（m, 2H）, 1.10–1.16（m, 1H）, 0.38–0.71（m, 4H）; MS（ESI+）m/z 203（M–NH₂）⁺.

【0638】

実施例40E

rac-N-[(2R, 4R)-2-シクロプロピル-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

ジクロロメタン（1.5mL）中の1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸（142mg、0.587mmol）に、二塩化オキサリル（0.205mL、2.346mmol）のジクロロメタン（1mL）中溶液の半分を、続いて1滴のDMFを加えた。反応物は激しく発泡し、次いで残りの塩化オキサリル溶液を滴下添加した。反応物を室温で30分間攪拌し、次いで溶媒を窒素の気流下で除去し、次いでジクロロメタン2×1mLで溶解し、窒素の気流下で乾燥した。中間体をジクロロメタン（1.5mL）に溶解し、実施例40Dからの生成物（150mg、0.587mmol）およびトリエチルアミン（0.327mL、2.346mmol）のジクロロメタン（1.5mL）中混合物に加えた。混合物を室温で20分間攪拌した。混合物を飽和重炭酸塩水溶液でクエンチし、水層を除去した。有機相を濃縮し、得られた油状物をジクロロメタンに溶解し、20分にて5~60%酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で溶出する24gシリカゲルカートリッジ上で精製して、ジアステレオマーの混合物110mgを得た。混合物をCO₂中16%メタノールを用いるメタノール中流速70mL/分で濃度25mg/mLでのサンプルを用い、Lux Cellulose（登録商標）（21×250mm、5ミクロン）を用いて、100barの逆圧を維持した分取超臨界流体クロマトグラフィーセットにより更に精製して、標題化合物（保持時間=4.4分、24mg、0.054mmol、収率9.23%）および実施例41（保持時間=3.7分）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 7.38–7.32（m, 2H）, 7.29（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.16（dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H）, 6.96（d, J=8.5Hz, 1H）, 6.43（dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H）, 6.33（d, J=2.5Hz, 1H）, 4.93（dt, J=8.3, 4.4Hz, 1H）, 3.67（s, 3H）, 3.37（td, J=9.2, 2.6Hz, 1H）, 1.89（dt, J=14.0, 3.3Hz, 1H）, 1.81（ddd, J=14.0, 9.6, 5.0Hz, 1H）, 1.41–1.31（m, 2H）, 1.08–0.97（m, 3H）, 0.60–0.46（m, 2H）, 0.36–0.28（m, 1H）, 0.14（dt, J=9.5, 4.6Hz, 1H）; MS（ESI+）m/z 444（M+H）⁺.

【0639】

[実施例41]

rac-N-[(2R, 4S)-2-シクロプロピル-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例40Eに記載した通りの分取超臨界流体クロマトグラフィーから、標題化合物（保持時間=3.7分、21mg、0.047mmol、収率8.07%）を単離した。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 7.38–7.32（m, 2H）, 7.29（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.16（dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H）, 6.96（d, J=8.5Hz, 1H）, 6.43（dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H）, 6.33（d, J=2.5Hz, 1H）, 4.93（dt, J=8.3, 4.4Hz, 1H）, 3.67（s, 3H）, 3.37（td, J=9.2, 2.6Hz, 1H）

, 1.89 (dt, $J=14.0$, 3.3 Hz, 1H), 1.81 (ddd, $J=14.0$, 9.6, 5.0 Hz, 1H), 1.41–1.31 (m, 2H), 1.08–0.97 (m, 3H), 0.60–0.46 (m, 2H), 0.36–0.28 (m, 1H), 0.14 (dt, $J=9.5$, 4.6 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 444 ($M+H$)⁺.

【0640】

[実施例42]

4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-カルボン酸

実施例45からの生成物(25mg、0.058mmol)のテトラヒドロフラン(193μL)および水(97μL)中懸濁液に、水酸化リチウム(2.8mg、0.117mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を窒素の気流下で除去し、反応物を10滴の1N HClでクエンチした。この粗製物を5~100%酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で溶出する4gシリカゲルカートリッジ上で直接クロマトグラフィーにかけて、標題化合物(10mg、0.024mmol、収率41.3%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45–7.37 (m, 3H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.23–7.18 (m, 2H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.11 (q, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.24–4.10 (m, 2H), 2.02–1.85 (m, 2H), 1.48 (ddd, $J=9.8$, 6.0, 2.9 Hz, 1H), 1.37 (ddd, $J=8.6$, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 1.05 (dtdd, $J=12.6$, 9.3, 6.2, 3.3 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 418 ($M+H$)⁺.

【0641】

[実施例43]

3-({3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾイル}アミノ)-1-メチルシクロペンタンカルボン酸

実施例43A

エチル3-(3-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-メチルクロマン-2-イル)ベンズアミド)-1-メチルシクロペンタンカルボキシレート

4mLのバイアル中、実施例16からの生成物を含むストック溶液300μL(0.13M、0.039mmol、1.0当量)およびジメチルアセトアミド中ジイソプロピルエチルアミン(0.39M、0.12mmol、3.0当量)を、2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)を含むストック溶液(ジメチルアセトアミド中0.15M、300μL、0.046mmol、1.2当量)に加えた。エチル3-アミノ-1-メチルシクロペンタンカルボキシレートのストック溶液(ジメチルアセトアミド中0.40M、145μL、0.058mmol、1.5当量)を加え、LCにより完結と決定されるまで、反応物を室温で撹拌した。バイアルをGilson GX-271オートサンプラー中に直接ローディングし、分取LC方法TFA8を用いて精製して、標題化合物を得た。

【0642】

実施例43B

3-({3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾイル}アミノ)-1-メチルシクロペンタンカルボン酸

実施例43Aをメタノール(1mL)に溶解した。水酸化カリウムのストック溶液(水

10

20

30

40

50

中 4.0 M、100 μ L) を加え、反応物を 50 $^{\circ}$ C で 30 分間加熱し、この後反応は LC により完結していると判断した。溶媒を窒素の気流下で除去し、残留物をアセトニトリル (600 μ L) およびジオキサン中 4 M HCl (400 μ L) に再溶解した。バイアルを Gilson GX-271 オートサンプラー中に直接ローディングし、分取 LC 方法 TFA6 を用いて精製して、標題化合物 (15.7 mg、収率 66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, 90 $^{\circ}$ C, DMSO-*d*₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.88–7.79 (m, 1H), 7.76 (dt, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J*=7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.27–7.15 (m, 2H), 6.95–6.86 (m, 2H), 6.71 (dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.65–6.61 (m, 2H), 5.38–5.18 (m, 2H), 4.33 (p, *J*=7.7 Hz, 1H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.26–2.12 (m, 4H), 2.11–1.97 (m, 3H), 1.76–1.61 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 2H), 1.42–1.36 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.12–1.00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 633.5 (M+H)⁺.

【0643】

[実施例 44]

(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) -2-(3-メトキシフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボン酸

実施例 47E を実施例 6 の代わりに用い、実施例 1 に記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00–7.84 (m, 2H), 7.29 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.98–6.81 (m, 4H), 5.50 (q, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.40 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.61–2.46 (m, 1H), 1.92–1.74 (m, 2H), 1.63 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 1.16–1.07 (m, 2H), MS (ESI+) *m/z* 524 (M+H)⁺.

【0644】

[実施例 45]

メチル 4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-カルボキシレート

50 mL の圧力ボトルに、実施例 56 からの生成物 (40 mg、0.088 mmol)、Pd-dppf (Heraeus) (1.294 mg、1.769 μ mol)、DMF (2 mL)、メタノール (2 mL) およびトリエチルアミン (0.025 mL、0.177 mmol) を仕込んだ。反応物をアルゴンで数回、続いて一酸化炭素で脱気した。混合物を 70 psi の一酸化炭素にて 100 $^{\circ}$ C で 16 時間加熱した。反応混合物に DMF (2 mL) および調製したの触媒を加え、アルゴンおよび一酸化炭素での脱気を繰り返し、混合物を 70 psi の一酸化炭素にて 100 $^{\circ}$ C で 16 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去して、茶褐色油状物を得た。残留物を水でクエンチして、茶褐色固体を得た。水層を除去し、得られた固体をジクロロメタンに溶解し、20 分かけて 5~100% 酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で溶出する 12 g シリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (32 mg、0.074 mmol、収率 84%) を白色固体として得た。¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.47–7.38 (m, 3H), 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 7.16 (dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H), 5.12 (td, *J*=8.6, 6.0 Hz, 1H), 4.22 (ddd, *J*=11.2, 5.1, 3.7 Hz, 1H), 4.16 (ddd, *J*=11.5, 9.5, 2.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.03–1.

8.6 (m, 2H), 1.48 (ddd, J=9.9, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.37 (ddd, J=9.2, 6.2, 3.2 Hz, 1H), 1.05 (dtdd, J=12.8, 9.4, 6.4, 3.4 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 432 (M+H)⁺.

【0645】

[実施例46]

メチル(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-2-(3-メトキシシクロヘキシル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボキシレート

実施例46A

(2R, 4R)-メチル4-アミノ-2-(3-メトキシシクロヘキシル)クロマン-6-カルボキシレート

実施例47Dから、標題化合物を還元からの副生成物として得た。

【0646】

実施例46B

メチル(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-2-(3-メトキシシクロヘキシル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボキシレート

実施例46Aを実施例47Dの代わりに用い、実施例47Eの調製に従って標題化合物を得た(17mg、0.031mmol、収率21.78%)。¹H NMR (501MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (dt, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.28 (td, J=10.2, 9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.03 (dddd, J=15.8, 11.7, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (d, J=3.6 Hz, 3H), 3.15 (tq, J=11.0, 4.4 Hz, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.83 (dddd, J=30.6, 10.1, 6.9, 3.5 Hz, 3H), 1.72-1.61 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.16-1.02 (m, 5H); MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺.

【0647】

[実施例47]

メチル(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-2-(3-メトキシフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボキシレート

実施例47A

(R)-6-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)クロマン-4-オン

20mLのバイアルに、ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(0.295g、0.889mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロオキサゾール(0.218g、1.066mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.869g、5.33mmol)および(3-メトキシフェニル)ボロン酸(2.70g、17.77mmol)を仕込み、ジクロロエタン(5mL)中で5分間攪拌し、淡黄色が観察された。この懸濁液に6-ブロモ-4H-クロメン-4-オン(CAS 51483-92-2)(2.0g、8.89mmol)および水(0.256mL、14.19mmol)を加え、バイアルの側面を更にジクロロエタン(5mL)で洗浄した。バイアルを密栓し、混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物をシリカゲルおよびセライトのプラグに通して濾過し、酢酸エチルで溶出して、薄黄色溶液を得た。溶媒を減圧下で除去し、粗製物を5~50%酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で溶出する40gシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

にかけて、標題化合物 (2.10 g、6.30 mmol、収率 70.9%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08–6.87 (m, 4H), 5.45 (dd, J = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 17.0, 13.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 17.0, 3.1 Hz, 1H).

【0648】

実施例 47B

(R)–メチル 2–(3–メトキシフェニル)–4–オキソクロマン–6–カルボキシレート

250 mL のステンレス鋼製圧力ボトルに、実施例 47A (2.0 g、6.00 mmol)、Pd–dppf (Heraeus) (0.088 g、0.120 mmol)、メタノール (20 mL) およびトリエチルアミン (1.673 mL、12.01 mmol) を仕込んだ。反応器をアルゴンで数回、続いて一酸化炭素で脱気し、反応物を 60 psi の一酸化炭素にて 100 °C に 16 時間加熱した。反応混合物に DMF (2 mL) および調製した触媒を加え、アルゴンおよび一酸化炭素での脱気を繰り返し、混合物を 60 psi の一酸化炭素で 100 °C に 16 時間加熱した。反応物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を 40 分かけて酢酸エチル中 5–30% ヘプタンで溶出する 40 g シリカゲルカートリッジ上で精製して、標題化合物 (450 mg、1.441 mmol、収率 24.00%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08–7.00 (m, 2H), 6.97–6.89 (m, 1H), 5.52 (dd, J = 13.1, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 16.9, 13.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 17.0, 3.1 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 313 (M+H)⁺.

【0649】

実施例 47C

(R)–メチル 4–(メトキシイミノ)–2–(3–メトキシフェニル)クロマン–6–カルボキシレート

実施例 47B (450 mg、1.441 mmol)、酢酸ナトリウム (236 mg、2.88 mmol) および O–メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (120 mg、1.441 mmol) のメタノール (10 mL) 中混合物を、60 °C で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗製物を分取 LC 方法 AA2 により精製して、標題化合物 (204 mg、0.598 mmol、収率 41.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06–6.97 (m, 3H), 6.94–6.85 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.54–3.46 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 17.2, 12.3 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 342 (M+H)⁺.

【0650】

実施例 47D

(2R, 4R)–メチル 4–アミノ–2–(3–メトキシフェニル)クロマン–6–カルボキシレート

実施例 47C (204 mg、0.598 mmol) の酢酸 (3 mL) 中混合物に、酸化白金 (IV) (13.57 mg、0.060 mmol) を加えた。混合物を水素でパージし、周囲温度で 18 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、次いで水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗製

物を分取LC方法AA2により精製して、標題化合物（105mg、0.335mmol、収率56.1%）を白色固体として、LC/MS m/z 297 (M-NH₂)⁺；および実施例46A（42mg、0.131mmol、収率22.00%）を得た。LC/MS m/z 303 (M-NH₂)⁺。

【0651】

実施例47E

メチル（2R, 4R）-4-（{ [1-（2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）シクロプロピル] カルボニル} アミノ）-2-（3-メトキシフェニル）-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-カルボキシレート

DMF（3mL）中の1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボン酸（34.8mg、0.144mmol）に、HATU（1- [ビス（ジメチルアミノ）メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート）（82mg、0.215mmol）を加えた。混合物を5分間攪拌し、次いで実施例47D（45mg、0.144mmol）を加え、続いてN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（0.100mL、0.574mmol）を加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を12gシリカゲルカートリッジ上で精製し、20分かけて5~100%酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で溶出して、標題化合物（45mg、0.084mmol、収率58.3%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.91-7.75（m, 2H）, 7.29（d, J=7.8Hz, 1H）, 7.18（dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H）, 7.13（d, J=1.7Hz, 1H）, 7.02（d, J=8.2Hz, 1H）, 6.97-6.83（m, 4H）, 5.46（td, J=10.1, 6.0Hz, 1H）, 5.36（d, J=8.9Hz, 1H）, 5.23（dd, J=11.5, 2.0Hz, 1H）, 3.92（s, 3H）, 3.80（s, 3H）, 2.52（ddd, J=13.3, 5.9, 2.1Hz, 1H）, 1.89-1.75（m, 2H）, 1.67-1.59（m, 1H）, 1.10（dtd, J=9.5, 6.5, 3.2Hz, 2H）；MS（ESI⁺）m/z 537.9（M+H）⁺。

【0652】

[実施例48]

3- [（2R, 4R）-4-（{ [1-（2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）シクロプロピル] カルボニル} アミノ）-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -N- [（2R）-2, 3-ジヒドロキシプロピル] ベンズアミド

実施例48A

3-（（2R, 4R）-4-（1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d] [1, 3] ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボキサミド）-7-メチルクロマン-2-イル）-N-（（R）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メチル）ベンズアミド

4mLのバイアル中、実施例16からの生成物を含むストック溶液300μL（0.13M、0.039mmol、1.0当量）およびジメチルアセトアミド中のジイソプロピルエチルアミン（0.39M、0.12mmol、3.0当量）を、2-（3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（V）を含むストック溶液（ジメチルアセトアミド中0.15M、300μL、0.046mmol、1.2当量）に加えた。（R）-（2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メタンアミンのストック溶液（ジメチルアセトアミド中0.40M、145μL、0.058mmol、1.5当量）を加え、LCにより完結と決定されるまで、反応物を室温で攪拌した。物質をGilson GX-271オートサンプラー中に直接ローディングし、分取LC方法TFA8を用いて精製して、標題化合物を得た。

【0653】

実施例 48 B

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-N-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]ベンズアミド

実施例 48 A をアセトニトリル (3 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (100 μ L) を加え、反応は LC により完結していると直ちに判断した。物質を Gilson GX-271 オートサンプラー中に直接ローディングし、分取 LC 方法 TFA8 を用いて精製して、標題化合物 (25.3 mg、収率 94%) を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO- d_6 :D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.87 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.78 (dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.47 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.92 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 5.37-5.19 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 4H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.15-0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 581.5 (M+H)⁺.

【0654】

[実施例 49]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-2-(3-{ [(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

4 mL のバイアル中、実施例 16 からの生成物を含むストック溶液 300 μ L (0.13 M、0.039 mmol、1.0 当量) およびジメチルアセトアミド中ジイソプロピルエチルアミン (0.39 M、0.12 mmol、3.0 当量) を、2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) を含むストック溶液 (ジメチルアセトアミド中 0.15 M、300 μ L、0.046 mmol、1.2 当量) に加えた。(R)-ピロリジン-3-オール のストック溶液 (ジメチルアセトアミド中 0.40 M、145 μ L、0.058 mmol、1.5 当量) を加え、LC により完結と決定されるまで、反応物を室温で攪拌した。物質を Gilson GX-271 オートサンプラー中に直接ローディングし、分取 LC AA8 を用いて精製して、標題化合物 (21.7 mg、収率 97%) を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO- d_6 :D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.56-7.40 (m, 4H), 7.31 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.36-5.19 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.67-3.37 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.96 (dp, J=13.0, 5.3, 4.7 Hz, 1H), 1.83 (tt, J=9.2, 3.9 Hz, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 1H), 1.11-0.98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 577.4 (M+H)⁺.

【0655】

[実施例 50]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミド

3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オールを(R)-ピロリジン-3-オールの代わりに用い、実施例49の調製における手順に従って実施例50を調製した(23.1mg、収率97%)。¹H NMR(400MHz, 90℃, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.90(t, J=1.8Hz, 1H), 7.88-7.76(m, 1H), 7.60(d, J=7.7Hz, 1H), 7.51(t, J=7.7Hz, 1H), 7.34(d, J=1.6Hz, 1H), 7.30-7.18(m, 2H), 6.94(d, J=7.7Hz, 1H), 6.79-6.71(m, 1H), 6.66(s, 1H), 5.39-5.22(m, 2H), 4.25(pd, J=7.5, 4.6Hz, 1H), 3.67(dd, J=13.9, 4.7Hz, 1H), 3.44(dd, J=14.0, 7.6Hz, 1H), 2.25(s, 4H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.57-1.49(m, 1H), 1.45-1.37(m, 1H), 1.17-1.00(m, 2H); MS(APCI+) m/z 619.4(M+H)⁺.

【0656】

[実施例51]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ベンズアミド

1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを(R)-ピロリジン-3-オールの代わりに用い、実施例49の調製における手順に従って実施例51を調製した(19.1mg、収率86%)。¹H NMR(400MHz, 90℃, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.90(t, J=1.8Hz, 1H), 7.81(dt, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.50(t, J=7.7Hz, 1H), 7.34(d, J=1.5Hz, 1H), 7.29-7.20(m, 2H), 6.94(d, J=7.8Hz, 1H), 6.74(dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 6.66(d, J=1.7Hz, 1H), 5.39-5.22(m, 2H), 3.32(s, 2H), 2.29-2.19(m, 4H), 2.16-2.05(m, 1H), 1.56-1.49(m, 1H), 1.46-1.38(m, 1H), 1.17(s, 6H), 1.12-1.01(m, 2H); MS(APCI+) m/z 579.5(M+H)⁺.

【0657】

[実施例52]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-2-(3-{ [3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

ピペリジン-3-イルメタノールを(R)-ピロリジン-3-オールの代わりに用い、実施例49の調製における手順に従って実施例52を調製した(23.0mg、収率99%)。¹H NMR(400MHz, 90℃, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.55-7.39(m, 3H), 7.38-7.17(m, 4H), 6.94(d, J=7.9Hz, 1H), 6.78-6.70(m, 1H), 6.70-6.61(m, 1H), 5.38-5.20(m, 2H), 4.22-3.71(m, 2H), 3.40-3.32(m, 1H), 3.03-2.91(m, 1H), 2.78(dd, J=13.0, 10.1Hz, 1H), 2.28-2.15(m, 4H), 2.15-2.01(m, 2H), 1.84-1.74(m, 1H), 1.74-1.59(m, 2H), 1.56-1.48(m, 1H), 1.48-1.36(m, 2H), 1.36-1.22(m, 1H), 1.17-1.00(m, 2H); MS(APCI+) m/z 605.5(M+H)⁺.

【0658】

[実施例53]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-2-(3-{[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]カルボニル}フェニル)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

モルホリン-2-イルメタノールを(R)-ピロリジン-3-オールの代わりに用い、実施例49の調製における手順に従って実施例53を調製した(16.5mg、収率70%)。¹H NMR(400MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.55-7.44(m, 4H), 7.38(dt, J=7.1, 1.8Hz, 1H), 7.34(d, J=1.6Hz, 1H), 7.29-7.20(m, 2H), 6.94(d, J=7.7Hz, 1H), 6.76-6.70(m, 1H), 6.66(s, 1H), 5.36-5.23(m, 2H), 4.11-3.92(m, 1H), 3.92-3.75(m, 2H), 3.58-3.35(m, 4H), 3.19-3.05(m, 1H), 2.94-2.84(m, 1H), 2.27-2.16(m, 4H), 2.13-2.05(m, 1H), 1.56-1.49(m, 1H), 1.46-1.39(m, 1H), 1.15-1.02(m, 2H); MS(APCI+) m/z 607.5(M+H)⁺.

【0659】

[実施例54]

3-[(2R, 4R)-4-(3-{[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-N-[(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]ベンズアミド

1-(アミノメチル)シクロブタノールを(R)-ピロリジン-3-オールの代わりに用い、実施例49の調製における手順に従って実施例54を調製した(21.7mg、収率95%)。¹H NMR(400MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.90(t, J=1.7Hz, 1H), 7.81(dt, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 7.59(dt, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.50(t, J=7.7Hz, 1H), 7.34(d, J=1.5Hz, 1H), 7.29-7.17(m, 2H), 6.94(d, J=7.9Hz, 1H), 6.74(dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 6.66(d, J=1.6Hz, 1H), 5.39-5.22(m, 2H), 3.48(s, 2H), 2.29-2.18(m, 4H), 2.16-2.05(m, 3H), 2.01-1.92(m, 2H), 1.78-1.65(m, 1H), 1.62-1.46(m, 2H), 1.46-1.37(m, 1H), 1.14-1.02(m, 2H); MS(APCI+) m/z 591.5(M+H)⁺.

【0660】

[実施例55]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-2-(3-{[3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

(3-メチルアゼチジン-3-イル)メタノールを(R)-ピロリジン-3-オールの代わりに用い、実施例49の調製における手順に従って実施例54を調製し、分取LC方法AA7により精製した(22.6mg、収率99%)。¹H NMR(400MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.70-7.65(m, 1H), 7.57(ddt, J=11.8, 7.9, 1.6Hz, 2H), 7.48(t, J=7.6Hz, 1H), 7.33(d, J=1.6Hz, 1H), 7.28-7.19(m, 2H), 6.94(d, J=7.9Hz, 1H), 6.73(dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 6.68-6.64(m, 1H), 5.36-5.24(m, 2H), 4.08-3.93(m, 2H), 3.85-3.66(m, 2H), 3.43(s, 2H), 2.29-2.16(m, 4H), 2.16-2.05(m, 1H), 1.56-

10

20

30

40

50

1. 48 (m, 1H), 1. 46–1. 38 (m, 1H), 1. 24 (s, 3H), 1. 16–1. 00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 591. 5 (M+H)⁺.

【0661】

[実施例56]

N-(7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例56A

7-ブロモクロマン-4-オンオキシム

7-ブロモクロマン-4-オン (CAS 18442-22-3, 0. 523 g, 2. 303 mmol) を、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0. 192 g, 2. 76 mmol) および酢酸ナトリウム (0. 227 g, 2. 76 mmol) でエタノール (5 mL) 中にて処理した。反応物を 30 °C で 16 時間、次いで 100 °C で 100 時間攪拌した。溶媒を窒素の気流下で除去し、粗製物を水で摩砕し、濾過し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物 (0. 429 g, 1. 772 mmol, 収率 77%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11. 36 (s, 1H), 7. 70 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 7. 17–7. 09 (m, 2H), 4. 20 (t, J = 6. 2 Hz, 2H), 2. 83 (t, J = 6. 2 Hz, 2H).

【0662】

実施例56B

7-ブロモクロマン-4-アミン

実施例56Aからの生成物 (360 mg, 1. 487 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液を、50 mL の圧力ボトル中 R a -N i 2800、水スラリー液 (194 mg, 1. 487 mmol) に加えた。混合物を 30 psi の水素でおよび室温で 32 時間振盪した。反応物を濾過し、溶媒を除去して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7. 33 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 7. 03 (dd, J = 8. 3, 2. 1 Hz, 1H), 6. 93 (d, J = 2. 2 Hz, 1H), 4. 25 (ddd, J = 11. 2, 8. 3, 2. 9 Hz, 1H), 4. 16 (ddd, J = 10. 8, 6. 8, 3. 4 Hz, 1H), 3. 89 (d, J = 5. 7 Hz, 1H), 2. 00 (dq, J = 9. 1, 4. 3 Hz, 1H), 1. 75 (dtd, J = 13. 4, 6. 4, 3. 0 Hz, 1H).

【0663】

実施例56C

N-(7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

DMF (826 μL) 中の 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (80 mg, 0. 330 mmol) に、HA TU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (163 mg, 0. 429 mmol) を加えた。混合物を 5 分間攪拌し、次いで実施例56Bからの生成物 (75 mg, 0. 330 mmol) を加え、続いてトリエチルアミン (184 μL, 1. 321 mmol) を滴下添加した。45 分後、混合物を水でクエンチし、水層を除去し、得られた油状物をジクロロメタンに溶解し、5~100% 酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で溶出する 12 g シリカゲルカートリッジ上で精製して、標題化合物 (120 mg, 0. 265 mmol, 収率 80%) を白色固体として得た。¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ 7. 39 (d, J = 1. 7 Hz, 1H), 7. 36 (d, J = 8. 5 Hz, 1H), 7. 31 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 7. 19 (dd, J = 8. 3, 1. 8 Hz, 1H), 7. 01 (dd, J = 8. 3, 2. 0 Hz, 1H), 6. 96 (dd, J = 8. 2, 0. 9 Hz, 1H), 6. 91 (d, J = 1. 9 Hz, 1H), 5. 01 (td, J = 8. 2, 6. 0 Hz, 1H), 4. 20–4. 09 (m, 2H), 1. 97–1. 84 (m, 2H), 1. 48–1. 42 (m, 1H), 1. 36 (ddd, J = 8. 7

10

20

30

40

50

, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 1.04 (dtdd, $J=12.7, 9.4, 6.3, 3.2$ Hz, 2H); MS (ESI⁻) m/z 450 (M-H)⁻.

【0664】

[実施例57]

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-7-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

実施例22Eに記載した通りに、分取超臨界流体クロマトグラフィーから保持時間5.1分で、標題化合物を単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.41-5.29 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 481 (M+H)⁺.

【0665】

[実施例58]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{(2R)-2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル}シクロプロパンカルボキサミド

実施例8Dからのジアステレオマー混合物としてのメチル3-((2R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)クロマン-2-イル)ベンゾエート(25 mg, 0.049 mmol)のテトラヒドロフラン(164 μL)およびメタノール(82 μL)中溶液に、ナトリウムテトラヒドロボレート(1.864 mg, 0.049 mmol)を加えた。反応物を室温で攪拌した。30分後、更にナトリウムテトラヒドロボレート(1.864 mg, 0.049 mmol)を加えた。2時間後、更に水素化ホウ素ナトリウムを約8時間毎に48時間加えた。反応物を酢酸アンモニウム水溶液2 mLでクエンチし、次いでメチル-tert-ブチルエーテルで抽出し、5~100%酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で溶出する12 gシリカゲルカートリッジ上で精製して、標題化合物(20 mg, 0.042 mmol、収率85%)をジアステレオマーの6:4比混合物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.23-7.05 (m, 5H), 7.01 (dd, $J=8.2, 5.6$ Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 5.63 (d, $J=7.0$ Hz, 0.6H), 5.52-5.45 (m, 0.4H), 5.39 (d, $J=8.9$ Hz, 0.4H), 5.19 (dd, $J=11.4, 1.9$ Hz, 0.4H), 5.05 (ddd, $J=7.3, 4.4, 2.9$ Hz, 0.6H), 4.81 (dd, $J=11.0, 2.4$ Hz, 0.6H), 4.75-4.69 (m, 2H), 2.50 (ddd, $J=13.2, 6.0, 2.0$ Hz, 0.4H), 2.30 (dt, $J=14.3, 2.8$ Hz, 0.6H), 2.21 (ddd, $J=14.2, 11.0, 4.7$ Hz, 0.6H), 1.72-1.64 (m, 2.4H), 1.12-1.03 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 480 (M+H)⁺.

【0666】

[実施例59]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロ

ロパンカルボン酸 (40 mg、0.165 mmol) の DMF (413 μ L) 中溶液に、HATU (1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (82 mg、0.215 mmol) を加えた。混合物を 5 分間攪拌し、次いで 7-メトキシクロマン-4-アミン、硫酸塩 (45.8 mg、0.165 mmol) を加え、続いてトリエチルアミン (92 μ L、0.661 mmol) を滴下添加した。45 分後、混合物を飽和重炭酸塩水溶液でクエンチし、水層を除去した。得られた油状物を水で摩砕してピンク色粘着物を得、これをジクロロメタンに溶解し、5~50% 酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で溶出する 12 g シリカゲルカートリッジ上で精製して、標題化合物 (61 mg、0.151 mmol、収率 92%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.45 (ddd, *J* = 9.6, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 1.36 (ddd, *J* = 8.6, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 1.11-0.97 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 404 (M+H)⁺.

【0667】

[実施例 60]

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) -N- (7-メトキシ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド

4 mL のバイアル中、1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキサール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸を含むストック溶液 300 μ L (0.25 M、0.073 mmol、1.0 当量) およびジメチルアセトアミド中のジイソプロピルエチルアミン (0.74 M、0.22 mmol、3.0 当量) を、2- (3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) を含むストック溶液 (ジメチルアセトアミド中 0.30 M、300 μ L、0.089 mmol、1.2 当量) に加えた。7-メトキシ-2-フェニルクロマン-4-イルアミン塩酸塩のストック溶液 (ジメチルアセトアミド中 0.40 M、278 μ L、0.111 mmol、1.5 当量) を加え、LC により完結と決定されるまで、反応物を 50 °C で攪拌した。物質を Gilson GX-271 オートサンプラー中に直接ローディングし、分取 LC 方法 TFA4 を用いて精製して、標題化合物 (27.1 mg、収率 76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ : D₂O = 9 : 1 (v/v)) δ 7.44-7.25 (m, 7H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.38-5.27 (m, 1H), 5.22 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.19-1.93 (m, 2H), 1.50 (dt, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 2H); MS (APCI+) *m/z* 480.4 (M+H)⁺.

【0668】

[実施例 61]

N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロマン-4-イル] -1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

2- (3, 4-ジクロロフェニル) -7-メトキシクロマン-4-イルアミン塩酸塩を 7-メトキシ-2-フェニルクロマン-4-イルアミン塩酸塩の代わりに用い、実施例 60 に記載した手順と同様の手順に従って、実施例 61 (33.7 mg、収率 83%)

を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: $\text{D}_2\text{O}=9:1$ (v/v)) δ 7.69–7.63 (m, 2H), 7.49–7.39 (m, 1H), 7.37 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=8.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.38–5.17 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.16–1.95 (m, 2H), 1.50 (dt, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.42–1.33 (m, 1H), 1.15–0.99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 548.3 (M+H) $^+$.

【0669】

10

[実施例62]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシクロマン-4-イルアミンを7-メトキシ-2-フェニルクロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例60に記載した手順と同様の手順に従って、実施例62塩酸塩(39.4 mg、収率98%)を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: $\text{D}_2\text{O}=9:1$ (v/v)) δ 7.38 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.07–6.90 (m, 4H), 6.51 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.36–5.22 (m, 1H), 5.19–5.04 (m, 1H), 3.77–3.75 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 2.20–1.95 (m, 2H), 1.57–1.46 (m, 1H), 1.46–1.32 (m, 1H), 1.21–0.98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 540.4 (M+H) $^+$.

20

【0670】

[実施例63]

N-[2-(4-クロロフェニル)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

30

2-(4-クロロフェニル)-7-メトキシクロマン-4-イルアミン塩酸塩を7-メトキシ-2-フェニルクロマン-4-イルアミン塩酸塩の代わりに用い、実施例60に記載した手順と同様の手順に従って、実施例63(26.5 mg、収率69%)を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: $\text{D}_2\text{O}=9:1$ (v/v)) δ 7.56–7.39 (m, 4H), 7.37 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.25–7.13 (m, 2H), 6.94 (dd, $J=8.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.38–5.27 (m, 1H), 5.27–5.16 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.09–1.99 (m, 2H), 1.53–1.46 (m, 1H), 1.42–1.35 (m, 1H), 1.14–1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 514.2 (M+H) $^+$.

40

【0671】

[実施例64]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル}シクロプロパンカルボキサミド

2-(4-トリフルオロメチルフェニル)クロマン-4-イルアミン塩酸塩を7-メトキシ-2-フェニルクロマン-4-イルアミン塩酸塩の代わりに用い、実施例60に記載した手順と同様の手順に従って、実施例64(34.8 mg、収率91%)を調製

50

した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: $\text{D}_2\text{O}=9:1$ (v/v)) δ 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 2H), 7.25–7.12 (m, 2H), 7.12–7.03 (m, 1H), 6.98–6.90 (m, 1H), 6.90–6.78 (m, 1H), 5.49–5.33 (m, 2H), 2.21–2.01 (m, 2H), 1.55–1.48 (m, 1H), 1.44–1.35 (m, 1H), 1.11–1.03 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 518.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0672】

[実施例65]

N-[2-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

2-(2-クロロフェニル)-クロマン-4-イルアミン塩酸塩を7-メトキシ-2-フェニルクロマン-4-イルアミン塩酸塩の代わりに用い、実施例60に記載した手順と同様の手順に従って、実施例65 (35.8 mg、収率99%)を調製した。粗製物を分取LC方法TFA1を用いて精製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: $\text{D}_2\text{O}=9:1$ (v/v)) δ 7.55 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.48–7.24 (m, 4H), 7.24–7.07 (m, 4H), 6.98–6.76 (m, 2H), 5.38 (dd, $J=11.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.29–2.16 (m, 1H), 2.06–1.89 (m, 1H), 1.56–1.31 (m, 2H), 1.18–0.96 (m, 2H).

【0673】

[実施例66]

N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

2-(3,4-ジクロロフェニル)-クロマン-4-イルアミンを7-メトキシ-2-フェニルクロマン-4-イルアミン塩酸塩の代わりに用い、実施例60に記載した手順と同様の手順に従って、実施例66 (15.2 mg、収率39%)を調製した。粗製物を分取LC方法TFA1を用いて精製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: $\text{D}_2\text{O}=9:1$ (v/v)) δ 7.64–7.51 (m, 2H), 7.43–7.28 (m, 2H), 7.24–7.01 (m, 5H), 6.94–6.76 (m, 2H), 5.39–5.28 (m, 0.5H), 5.26–5.23 (m, 0.5H), 5.19 (dd, $J=8.6, 4.0$ Hz, 0.5H), 4.99–4.86 (m, 0.5H), 2.31–1.98 (m, 2H), 1.55–1.38 (m, 2H), 1.11–0.99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 468.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0674】

[実施例67]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(2-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

2-フェニルクロマン-4-イルアミン塩酸塩を7-メトキシ-2-フェニルクロマン-4-イルアミン塩酸塩の代わりに用い、実施例60に記載した手順と同様の手順に従って、実施例67 (15.2 mg、収率45%)を調製した。粗製物を分取LC方法TFA1を用いて精製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$: $\text{D}_2\text{O}=9:1$ (v/v)) δ 7.56–7.00 (m, 11H), 6.98–6.77 (m, 2H), 5.46–5.32 (m, 0.7H), 5.30–5.19 (m, 1H), 4.90 (t, $J=3.9$ Hz, 0.3H), 2.25–2.00 (m, 2H), 1.56–1.33 (m, 2H), 1.12–1.02 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 450.4

(M+H)⁺.

【0675】

[実施例68]

N-[2-(4-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

2-(4-クロロフェニル)-クロマン-4-イルアミン塩酸塩を7-メトキシ-2-フェニル-クロマン-4-イルアミン塩酸塩の代わりに用い、実施例60に記載した手順と同様の手順に従って、実施例68(27.1mg、収率75%)を調製した。粗製物を分取LC方法TFA1を用いて精製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.59-7.40(m, 4H), 7.38(d, J=1.7Hz, 1H), 7.34-7.25(m, 2H), 7.22(dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 7.19-7.10(m, 1H), 7.10-7.00(m, 1H), 6.93(td, J=7.5, 1.2Hz, 1H), 6.80(dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 5.46-5.32(m, 1H), 5.32-5.21(m, 1H), 2.19-2.00(m, 2H), 1.55-1.48(m, 1H), 1.43-1.35(m, 1H), 1.14-1.00(m, 2H); MS(APCI+) m/z 484.3(M+H)⁺.

10

【0676】

[実施例69]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-クロマン-4-イルアミンを7-メトキシ-2-フェニル-クロマン-4-イルアミン塩酸塩の代わりに用い、実施例60に記載した手順と同様の手順に従って、実施例69(33.4mg、収率88%)を調製した。粗製物を分取LC方法TFA1を用いて精製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.31(d, J=5.3Hz, 1H), 7.29-7.07(m, 3H), 7.07-6.91(m, 3H), 6.91-6.72(m, 3H), 5.37-5.27(m, 0.5H), 5.14(dd, J=11.1, 2.4Hz, 0.5H), 5.06(dd, J=9.3, 3.3Hz, 0.5H), 4.94(t, J=4.7Hz, 0.5H), 3.82-3.72(m, 6H), 2.26-2.07(m, 2H), 1.59-1.32(m, 2H), 1.14-0.98(m, 2H); MS(APCI+) m/z 510.4(M+H)⁺.

20

30

【0677】

[実施例70]

N-[2-(3-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

2-(3-クロロフェニル)-クロマン-4-イルアミン塩酸塩を7-メトキシ-2-フェニル-クロマン-4-イルアミン塩酸塩の代わりに用い、実施例60に記載した手順と同様の手順に従って、実施例70(31.0mg、収率86%)を調製した。粗製物を分取LC方法TFA1を用いて精製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.47-7.24(m, 5H), 7.24-7.00(m, 4H), 6.95-6.71(m, 2H), 5.30(dd, J=10.9, 6.1Hz, 0.4H), 5.23(dd, J=11.3, 2.4Hz, 0.4H), 5.16(dd, J=8.0, 4.5Hz, 0.6H), 4.90(t, J=4.9Hz, 0.6H), 2.27-1.95(m, 2H), 1.55-1.32(m, 2H), 1.10-0.96(m, 2H); MS(APCI+) m/z 484.3(M+H)⁺.

40

【0678】

50

[実施例 71]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[2-(4-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

2-(4-フルオロフェニル)-クロマン-4-イルアミンを7-メトキシ-2-フェニルクロマン-4-イルアミン塩酸塩の代わりに用い、実施例 60 に記載した手順と同様の手順に従って、実施例 71 (32.8 mg、収率 95%) を調製した。粗製物を分取 LC 方法 TFA1 を用いて精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.51-7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.27-7.01 (m, 6H), 6.96-6.73 (m, 2H), 5.32 (dd, J=11.1, 6.2 Hz, 0.5H), 5.22 (dd, J=11.4, 2.3 Hz, 0.5H), 5.15 (t, J=6.3 Hz, 0.5H), 4.93 (t, J=4.8 Hz, 0.5H), 2.27-2.02 (m, 2H), 1.55-1.37 (m, 2H), 1.07 (dd, J=7.0, 2.9 Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 468.3 (M+H)⁺.

10

【0679】

[実施例 72]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[3-(3, 4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

20

1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸のストック溶液および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (ジメチルアセトアミド中 0.218 M および 0.654 M、各々、284 μL、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸 0.061 mmol (1.0 当量) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.18 mmol (3.0 当量)、2-(3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (ジメチルアセトアミド中 0.26 M、284 μL、0.074 mmol、1.2 当量) および 3-(3, 4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシクロマン-4-イルアミン (Von P. Pfeiffer ら、Justus Liebig's Annalen der Chemie (1949)、564、208-19) (ジメチルアセトアミド中 0.40 M、232 μL、0.093 mmol、1.5 当量) を、これら各々の原料バイアルから吸引し、PFA (ペルフルオロアルコキシ) ミキシングチューブ (内径 0.2 mm) に通して混合し、インジェクションループ中にローディングした。反応セグメントを流通反応器 (ハステロイコイル、内径 0.75 mm、内容積 1.8 mL) セット中に 100 °C で注入し、180 μL/分⁻¹ (滞留時間 10 分) で反応器に通した。反応器から出た時点で、反応物をインジェクションループ中に直接ローディングし、分取 LC 方法 TFA1 を用いて精製して、標題化合物 (10.69 mg、収率 49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.42 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.77-6.61 (m, 4H), 6.50 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.46 (s, 0H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 2H), 1.15-0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 554.1 (M+H)⁺.

30

40

【0680】

[実施例 73]

N-(3-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)-1-(2, 2-

50

ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

3-ベンジルークロマン-4-イルアミン (Von P. Pfeifferら、Justus Liebig's Annalen der Chemie (1949)、564、208-19) を3-(3, 4-ジメトキシ-ベンジル)-6-メトキシクロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例73 (5.56 mg、収率19%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.52-7.40 (m, 1H), 7.40-6.96 (m, 9H), 6.94-6.82 (m, 1H), 6.81-6.68 (m, 1H), 4.95-4.82 (m, 1H), 4.05-3.79 (m, 2H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.21-0.98 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 464.2 (M+H)⁺.

10

【0681】

[実施例74]

N-[(4R)-2, 2-ジエチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

(4R)-2, 2-ジエチルクロマン-4-アミン (2S, 3S)-2, 3-ジヒドロキシブタン二酸 (WO2010045402A1) を3-(3, 4-ジメトキシ-ベンジル)-6-メトキシクロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例74 (2.9 mg、収率11%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.40 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.89-6.77 (m, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 5.16-5.03 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.64-1.32 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 1H), 1.07-0.99 (m, 1H), 0.90-0.76 (m, 7H); MS (APCI+) m/z 430.2 (M+H)⁺.

20

【0682】

[実施例75]

N-[(4R)-2, 2-ビス(フルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

(4R)-2, 2-ビス(フルオロメチル)クロマン-4-アミン (2S, 3S)-2, 3-ジヒドロキシブタン二酸 (WO2010045402A1) を3-(3, 4-ジメトキシ-ベンジル)-6-メトキシクロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例75 (10.1 mg、収率42%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.41 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.93 (td, J=7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.21-5.08 (m, 1H), 4.69-4.39 (m, 4H), 2.14-1.92 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.15-1.00 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 438.2 (M+H)⁺.

30

40

【0683】

[実施例76]

N-[(4R)-7-クロロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

50

(4R)-7-クロロ-2,2-ジメチルクロマン-4-アミン(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシブタン二酸(WO2010045402A1)を3-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシクロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例76(3.3mg、収率12%)を調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.39(d, J=1.7Hz, 1H), 7.31(d, J=8.3Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.08-6.97(m, 1H), 6.90(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.75(d, J=2.1Hz, 1H), 5.07(t, J=9.1Hz, 1H), 1.83(d, J=9.1Hz, 2H), 1.56-1.46(m, 1H), 1.42-1.35(m, 1H), 1.33(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.13-1.02(m, 2H); MS(APCI+) m/z 436.1(M+H)⁺.

10

【0684】

[実施例77]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(4R)-8-フルオロ-2,2-ビス(フルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

(4R)-8-フルオロ-2,2-ビス(フルオロメチル)クロマン-4-アミン(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシブタン二酸(WO2010045402A1)を3-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシクロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例77(1.4mg、収率5%)を調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.41(d, J=1.7Hz, 1H), 7.32(d, J=8.3Hz, 1H), 7.27-7.19(m, 1H), 7.17-7.04(m, 1H), 6.98-6.80(m, 2H), 5.23-5.12(m, 1H), 4.74-4.43(m, 4H), 2.19-1.96(m, 2H), 1.56-1.46(m, 1H), 1.46-1.35(m, 1H), 1.21-1.03(m, 2H); MS(APCI+) m/z 456.1(M+H)⁺.

20

【0685】

[実施例78]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(4R)-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロペンタン]-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

(4R)-スピロ[クロマン-2,1'-シクロペンタン]-4-アミン(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシブタン二酸(WO2010045402A1)を3-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシクロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例78(2.9mg、収率10%)を調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.39(d, J=1.6Hz, 1H), 7.31(d, J=8.3Hz, 1H), 7.28-7.17(m, 2H), 7.15-7.05(m, 1H), 7.05-6.95(m, 1H), 6.90-6.78(m, 1H), 6.66(dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 5.11(dd, J=11.6, 6.2Hz, 1H), 2.06(t, J=12.2Hz, 1H), 1.86-1.46(m, 10H), 1.44-1.35(m, 1H), 1.13-1.02(m, 2H); MS(APCI+) m/z 428.2(M+H)⁺.

30

40

【0686】

[実施例79]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(4R)-7-フルオロ-2,2-ビス(フルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

50

(4R)-7-フルオロ-2, 2-ビス(フルオロメチル)クロマン-4-アミン塩酸塩(WO2010045402A1)を3-(3, 4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシクロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例79(4.2mg、収率15%)を調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.41(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.32(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.24(dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.12-6.99(m, 1H), 6.78(td, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.68(dd, J=10.3, 2.6 Hz, 1H), 5.11(dd, J=11.3, 6.4 Hz, 1H), 4.71-4.40(m, 4H), 2.14-1.92(m, 2H), 1.55-1.46(m, 1H), 1.44-1.37(m, 1H), 1.15-1.03(m, 2H); MS(APCI+) m/z 456.1(M+H)⁺.

10

【0687】

[実施例80]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2S, 4R)-2-(フルオロメチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

(2S, 4R)-2-(フルオロメチル)-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)クロマン-4-アミン塩酸塩(WO2010045402A1)を3-(3, 4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシクロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例80(7.64mg、収率25%)を調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.41(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.32(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.28-7.16(m, 3H), 7.10-7.01(m, 1H), 5.15(dd, J=11.8, 6.4 Hz, 1H), 4.61-4.46(m, 1H), 4.46-4.32(m, 1H), 2.11(dd, J=13.7, 6.4 Hz, 1H), 2.02-1.93(m, 1H), 1.55-1.47(m, 1H), 1.44-1.37(m, 1H), 1.33(d, J=2.0 Hz, 3H), 1.15-1.01(m, 2H); MS(APCI+) m/z 488.1(M+H)⁺.

20

【0688】

[実施例81]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-2-(ジフルオロメチル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

(2R, 4R)-2-ジフルオロメチル-2-メチルクロマン-4-イルアミン塩酸塩(WO2010045402A1)を3-(3, 4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシクロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例81(10.7mg、収率40%)を調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.41(d, J=1.7 Hz, 1H), 7.38(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.32(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24(dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.20-7.10(m, 1H), 7.10-6.98(m, 1H), 6.98-6.87(m, 1H), 6.78(dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.02(t, J=55.1 Hz, 1H), 5.26-5.12(m, 1H), 2.11-1.96(m, 1H), 1.82(dd, J=12.9, 6.0 Hz, 1H), 1.56-1.48(m, 1H), 1.46-1.37(m, 1H), 1.31(s, 3H), 1.17-1.00(m, 2H); MS(APCI+) m/z 438.1(M+H)⁺.

40

【0689】

[実施例82]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2S,

50

4 R) - 2 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] シクロプロパンカルボキサミド

(2 S, 4 R) - 2 - ジフルオロメチル - 2 - メチル - クロマン - 4 - イルアミン塩酸塩 (WO 2 0 1 0 0 4 5 4 0 2 A 1) を 3 - (3, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 6 - メトキシ - クロマン - 4 - イルアミンの代わりに用い、実施例 7 2 に記載した手順と同様の手順に従って、実施例 8 2 (9. 4 m g、収率 3 5 %) を調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d₆ : D₂ O = 9 : 1 (v / v)) δ 7. 4 1 (d, J = 1. 6 H z, 1 H), 7. 3 2 (d, J = 8. 3 H z, 1 H), 7. 2 8 - 7. 1 9 (m, 2 H), 7. 1 9 - 7. 0 9 (m, 1 H), 7. 0 6 - 6. 9 6 (m, 1 H), 6. 9 6 - 6. 8 5 (m, 1 H), 6. 7 9 (d d, J = 8. 1, 1. 1 H z, 1 H), 6. 0 9 (t, J = 5 4. 8 H z, 1 H), 5. 1 6 (d t, J = 1 2. 2, 6. 5 H z, 1 H), 2. 1 4 (d d, J = 1 4. 0, 6. 2 H z, 1 H), 2. 0 7 - 1. 9 1 (m, 1 H), 1. 5 4 - 1. 4 6 (m, 1 H), 1. 4 4 - 1. 3 6 (m, 1 H), 1. 3 2 (s, 3 H), 1. 1 4 - 1. 0 0 (m, 2 H); M S (A P C I +) m / z 4 3 8. 1 (M + H)⁺.

10

【0690】

[実施例 8 3]

N - [(2 S, 4 R) - 7 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

20

(2 S, 4 R) - 7 - クロロ - 2 - ジフルオロメチル - 2 - メチル - クロマン - 4 - イルアミン塩酸塩 (WO 2 0 1 0 0 4 5 4 0 2 A 1) を 3 - (3, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 6 - メトキシ - クロマン - 4 - イルアミンの代わりに用い、実施例 7 2 に記載した手順と同様の手順に従って、実施例 8 3 (9. 7 m g、収率 3 3 %) を調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d₆ : D₂ O = 9 : 1 (v / v)) δ 7. 4 1 (d, J = 1. 6 H z, 1 H), 7. 3 2 (d, J = 8. 3 H z, 1 H), 7. 2 8 - 7. 1 9 (m, 2 H), 7. 0 3 (d d, J = 8. 3, 1. 0 H z, 1 H), 6. 9 7 (d d, J = 8. 3, 2. 1 H z, 1 H), 6. 8 8 (d, J = 2. 0 H z, 1 H), 6. 1 2 (t, J = 5 4. 7 H z, 1 H), 5. 1 7 - 5. 0 4 (m, 1 H), 2. 1 6 (d d, J = 1 4. 1, 6. 3 H z, 1 H), 2. 0 9 - 1. 9 1 (m, 1 H), 1. 5 6 - 1. 4 5 (m, 1 H), 1. 4 5 - 1. 3 6 (m, 1 H), 1. 3 3 (s, 3 H), 1. 1 5 - 1. 0 0 (m, 2 H); M S (A P C I +) m / z 4 7 2. 1 (M + H)⁺.

30

【0691】

[実施例 8 4]

N - [(2 R, 4 R) - 7 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル] - 1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンジオキソール - 5 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

(2 R, 4 R) - 7 - クロロ - 2 - ジフルオロメチル - 2 - メチル - クロマン - 4 - イルアミン塩酸塩 (WO 2 0 1 0 0 4 5 4 0 2 A 1) を 3 - (3, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 6 - メトキシ - クロマン - 4 - イルアミンの代わりに用い、実施例 7 2 に記載した手順と同様の手順に従って、実施例 8 4 (1 1. 2 m g、収率 3 8 %) を調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d₆ : D₂ O = 9 : 1 (v / v)) δ 7. 4 1 (d, J = 1. 6 H z, 1 H), 7. 3 8 (d, J = 8. 7 H z, 1 H), 7. 3 2 (d, J = 8. 3 H z, 1 H), 7. 2 4 (d d, J = 8. 3, 1. 7 H z, 1 H), 7. 1 2 - 7. 0 2 (m, 1 H), 6. 9 9 (d d, J = 8. 3, 2. 1 H z, 1 H), 6. 8 7 (d, J = 2. 0 H z, 1 H), 6. 0 4 (t, J = 5 5. 0 H z, 1 H), 5. 1 5 (d t, J = 1 2. 4, 6. 4 H z, 1 H), 2. 1 1 - 1. 9 6 (m, 1 H), 1. 8 3 (d d, J = 1 3. 0, 6. 1 H z, 1 H), 1. 5 7 - 1. 4 6 (m, 1 H), 1. 4 5 - 1. 3 7 (m, 1 H), 1. 3 1 (s, 3 H), 1. 1 7 - 1. 0 0 (m, 2 H); M S (A P C I +) m / z 4 7 2. 1 (M + H)⁺.

40

50

【0692】

[実施例85]

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N- [(2S, 4R)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

(2S, 4R)-2-メチル-2-トリフルオロメチル-クロマン-4-イルアミン塩酸塩 (WO2010045402A1) を3-(3, 4-ジメトキシ-ベンジル)-6-メトキシ-クロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例85 (9.1mg、収率32%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.43 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.84 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=12.0, 6.2 Hz, 1H), 2.28 (dd, J=14.6, 6.1 Hz, 1H), 2.21-2.05 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.21-1.01 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 456.1 (M+H)⁺.

10

【0693】

[実施例86]

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N- [(4R)-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

(R)-7-フルオロ-2, 2-ジメチル-クロマン-4-アミン (2S, 3S)-2, 3-ジヒドロキスシネート (WO2010045402A1) を3-(3, 4-ジメトキシ-ベンジル)-6-メトキシ-クロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例86 (4.1mg、収率15%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.39 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.09-6.97 (m, 1H), 6.69 (td, J=8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=10.6, 2.6 Hz, 1H), 5.07 (t, J=8.8 Hz, 1H), 1.83 (d, J=9.0 Hz, 2H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19-0.99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 420.1 (M+H)⁺.

20

30

【0694】

[実施例87]

N- [(4R)-7-クロロ-2, 2-ビス(フルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

(R)-7-クロロ-2, 2-ビス-フルオロメチル-クロマン-4-イルアミン (2S, 3S)-2, 3-ジヒドロキシ-コハク酸 (WO2010045402A1) を3-(3, 4-ジメトキシ-ベンジル)-6-メトキシ-クロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例87 (2.7mg、収率9%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.41 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=11.2, 6.4 Hz, 1H), 4.71-4.40 (m, 4H), 2.15-1.93 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.15-1.02 (m, 2H); MS (APCI)

40

50

I +) m/z 472.1 (M+H)⁺.

【0695】

[実施例88]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(4S)-6-フルオロ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

(2R,3R)-2,3-ジヒドロキシ-コハク酸と共に(S)-6-フルオロ-2,2-ジメチル-クロマン-4-イルアミン(WO2010045402A1)を3-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-6-メトキシ-クロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例88(1.8mg、収率7%)を調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.41(d, J=1.7Hz, 1H), 7.32(d, J=8.3Hz, 1H), 7.23(dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 6.94(td, J=8.6, 3.3Hz, 1H), 6.78-6.66(m, 2H), 5.14-5.01(m, 1H), 1.87-1.73(m, 2H), 1.56-1.44(m, 1H), 1.43-1.36(m, 1H), 1.32(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.14-1.03(m, 2H); MS(APCI+) m/z 420.1 (M+H)⁺.

10

【0696】

[実施例89]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(4S)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

(S)-6-フルオロスピロ[クロマン-2,1'-シクロブタン]-4-アミン(2R,3R)-2,3-ジヒドロキシスクシネート(WO2010045402A1)を3-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-6-メトキシ-クロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例89(2.0mg、収率8%)を調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.43(d, J=1.6Hz, 1H), 7.33(d, J=8.3Hz, 1H), 7.25(dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 6.94(td, J=8.6, 3.2Hz, 1H), 6.75(dd, J=9.0, 4.8Hz, 1H), 6.71-6.63(m, 1H), 5.07(dd, J=11.5, 5.9Hz, 1H), 2.30-2.19(m, 1H), 2.16-1.96(m, 4H), 1.94-1.62(m, 3H), 1.56-1.45(m, 1H), 1.44-1.37(m, 1H), 1.15-1.05(m, 2H); MS(APCI+) m/z 432.1 (M+H)⁺.

20

30

【0697】

[実施例90]

N-[(4R)-8-クロロ-7-フルオロ-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

(R)-8-クロロ-7-フルオロ-2,2-ジメチル-クロマン-4-イルアミン(WO2010045402A1)を3-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-6-メトキシ-クロマン-4-イルアミンの代わりに用い、実施例72に記載した手順と同様の手順に従って、実施例90(5.3mg、収率19%)を調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.39(d, J=1.7Hz, 1H), 7.31(d, J=8.3Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.08-6.96(m, 1H), 6.90(t, J=8.8Hz, 1H), 5.10(t, J=9.1Hz, 1H), 1.93-1.80(m, 2H), 1.56-1.44(m, 1H), 1.44-1.35(m, 4H), 1.24(s, 3H), 1.20-1.00(m, 2H); MS(APCI+) m/z 454.1 (M+H)⁺.

40

【0698】

50

[実施例 91]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[3-(3, 4-ジメトキシベンジル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸のストック溶液およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(ジメチルアセトアミド中0.218Mおよび0.654M、各々、284μL、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸0.061mmol(1.0当量)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン0.18mmol(3.0当量)、2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(ジメチルアセトアミド中0.26M、284μL、0.074mmol、1.2当量)および3-(3, 4-ジメトキシベンジル)-7-メトキシクロマン-4-イルアミン(Von P. Pfeifferら、Justus Liebig's Annalen der Chemie(1949)、564、208-19)(ジメチルアセトアミド中0.40M、232μL、0.093mmol、1.5当量)を、4mLのバイアル中室温で混合した。反応はLCにより完結していると判断し、反応混合物をインジェクションループ中に直接ローディングし、分取LC方法TFA1を用いて精製して、標題化合物(9.9mg、収率29%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.38-7.24(m, 3H), 7.19(dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 6.90(d, J=8.7Hz, 1H), 6.86(d, J=8.2Hz, 1H), 6.73(d, J=2.0Hz, 1H), 6.65(dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 6.48(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.27(d, J=2.5Hz, 1H), 4.80(t, J=8.5Hz, 1H), 4.00(dd, J=11.3, 2.7Hz, 1H), 3.74(s, 5H), 3.67(s, 3H), 2.68-2.56(m, 1H), 2.35-2.19(m, 2H), 1.48-1.36(m, 2H), 1.14-1.07(m, 1H), 1.03-0.97(m, 1H); MS(APCI+) m/z 554.0(M+H)⁺.

【0699】

[実施例 92]

tert-ブチル4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1'H-スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

実施例 92A

tert-ブチル7-フルオロ-4-ヒドロキスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

tert-ブチル7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート(CAS番号936648-33-8、MFCD12912048)(500mg、1.491mmol)のメタノール(7mL)中溶液を0℃に冷却し、NaBH₄(113mg、2.98mmol)で処理し、室温で10分間攪拌した。混合物を約2mL容量に濃縮し、水中10%酢酸(10mL)でクエンチした。混合物を酢酸エチル(2回)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中20%~100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(0.5g、1.482mmol、収率99%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38(dd, J=8.6, 6.7Hz, 1H), 6.65(td, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 6.55(dd, J=10.2, 2.5Hz, 1H), 4.82(t, J=6.7Hz, 1H), 3.83(bs, 2H), 3.19(dt, J=29.3, 13.2Hz, 2H), 2.29(s, 1H), 2.11(dd, J=13.7, 6.0Hz, 1H), 1.97-1.91(m, 1H), 1.88

(dd, $J = 13.8, 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.77 (dq, $J = 13.7, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.65 (ddd, $J = 13.5, 11.8, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.56 (ddd, $J = 13.7, 11.9, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.46 (s, 9H).

【0700】

実施例92B

tert-ブチル4-アジド-7-フルオロスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

実施例92Aからの生成物 (0.5 g、1.482 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) 中溶液を 0℃ に冷却し、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (0.447 mL、2.96 mmol) で、続いてジフェニルホスホリルアジド (0.544 mL、2.52 mmol) で処理した。混合物を 0℃ で 2 時間、次いで室温で 2 日間攪拌した。混合物を tert-ブチルメチルエーテル (30 mL) と 1M NaOH (10 mL) との間で分配した。層を分離し、有機層を 1M NaOH (10 mL) で洗浄し、1% クエン酸水溶液 (2×20 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 10%～33% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39–7.18 (m, 2H), 6.69 (td, $J = 8.4, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J = 10.1, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.59 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (dt, $J = 22.9, 12.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.13 (dd, $J = 13.9, 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.00 (dd, $J = 13.9, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.93 (dt, $J = 14.1, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.77 (dq, $J = 13.9, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.72–1.52 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

【0701】

実施例92C

tert-ブチル4-アミノ-7-フルオロスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

実施例92Bからの生成物 (0.23 g、0.635 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、水 (0.5 mL) で処理し、トリフェニルホスフィン (0.333 g、1.269 mmol) で処理し、65℃ で 1 時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮した。残留物を tert-ブチルメチルエーテル (20 mL) に溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、酢酸エチル中 0%～100% [3:1 酢酸エチル:エタノール] の濃度勾配で溶出し、次いで 75:25:2 酢酸エチル:エタノール:飽和 NH₄OH 溶液で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (0.15 g、0.446 mmol、収率 70.3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41 (dd, $J = 8.6, 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.64 (td, $J = 8.4, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.54 (dd, $J = 10.2, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J = 10.9, 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.94–3.77 (m, 2H), 3.31 (t, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.07 (t, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.07 (dd, $J = 13.4, 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.85–1.61 (m, 6H), 1.54–1.41 (m, 10H).

【0702】

実施例92D

tert-ブチル4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1'-H-スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

実施例92Cからの生成物 (0.15 g、0.446 mmol)、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 (0.186 g、0.490 mmol) および 1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (0.108 g

、0.446 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中混合物を、トリエチルアミン (0.124 mL、0.892 mmol) で処理し、室温で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、5%クエン酸水溶液 (20 mL) で洗浄し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中50%~100% [9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] の濃度勾配で溶出し、次いで [9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] 中0%~100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (220 mg、0.392 mmol、収率88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.05–6.98 (m, 2H), 6.59 (td, J=8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=10.1, 2.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.27–5.15 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.26 (t, J=12.3 Hz, 1H), 3.12–2.98 (m, 1H), 2.11 (dd, J=13.4, 6.3 Hz, 1H), 1.82 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.77–1.48 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.16–1.04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 559 (M–H)[–].

【0703】

[実施例93]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロスピロ [クロメン-2,4'-ピペリジン]-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド

実施例92Dからの生成物 (210 mg、0.375 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2 mL) 中溶液を、60℃で2分間加熱し、濃縮し、tert-ブチルメチルエーテル (30 mL) と1M NaOH (10 mL) との間で分配した。tert-ブチルメチルエーテル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.14 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.04–6.98 (m, 2H), 6.58 (td, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=10.2, 2.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.26–5.18 (m, 1H), 3.14–3.04 (m, 1H), 2.94–2.79 (m, 3H), 2.14 (dd, J=13.4, 6.3 Hz, 1H), 1.85–1.46 (m, 8H), 1.14–1.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 461 (M+H)⁺.

【0704】

[実施例94]

メチル3-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(2-メトキシエトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

ジクロロメタン (2 mL) 中の実施例23Eからの生成物 (60 mg、0.115 mmol) および2-メトキシエタノール (13.08 mg、0.172 mmol) に、トリフェニルホスフィン (60.1 mg、0.229 mmol) を加え、続いてジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (52.8 mg、0.229 mmol) を少しずつ加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、残留物をヘプタン中5~50%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲルカートリッジ上で精製して、標題化合物 (60 mg、0.103 mmol、収率90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.99 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61–7.52 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.14–7.05 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.41 (td, J=10.3, 9.8, 6.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J=11. 50

2, 1.9 Hz, 1H), 4.11–4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (dd, J=5.6, 3.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.50 (dd, J=13.3, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 1.85–1.70 (m, 2H), 1.65–1.59 (m, 1H), 1.06 (q, J=2.4 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 580 (M-H)⁻.

【0705】

[実施例95]

メチル3-[(2R, 4R)-7-(ベンジルオキシ)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

10

フェニルメタノールを2-メトキシエタノールの代わりに用い、実施例94に記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.00 (dt, J=7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.47–7.28 (m, 6H), 7.14–7.06 (m, 2H), 6.98 (dd, J=15.3, 8.4 Hz, 2H), 6.58 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.42 (td, J=10.3, 9.8, 6.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.24–5.16 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (ddd, J=13.4, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 1.83–1.71 (m, 2H), 1.66–1.61 (m, 1H), 1.07 (td, J=3.6, 2.1 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 612 (M-H)⁻.

20

【0706】

[実施例96]

3-[(2R, 4R)-7-(カルボキシメトキシ)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例96A

メチル3-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-(2-メトキシ-2-オキシエトキシ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

30

メチル2-ヒドロキシアセテートを2-メトキシエタノールの代わりに用い、実施例94に記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。LC/MS m/z 596 (M+H)⁺.

【0707】

実施例96B

3-[(2R, 4R)-7-(カルボキシメトキシ)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

メタノール(2 mL)および水(0.5 mL)中の実施例96A(60 mg、0.10 mmol)および水酸化リチウム(24 mg、1.0 mmol)を、周囲温度で1時間攪拌し、LC/MSは反応が完結していることを示した。混合物を分取LC方法TFA2により精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.24–7.11 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.42–5.25 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.16–1.94 (m, 2H), 1.53–1.32 (m, 2H), 1.05 (d, J=3.2 Hz, 2H), MS (ESI-) m/z 566 (M-H)⁻.

40

50

【0708】

[実施例97]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(2-メトキシエトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例94(50mg、0.086mmol)および水酸化リチウム(12.35mg、0.516mmol)のメタノール(2mL)および水(0.5mL)中混合物を、周囲温度で1時間攪拌し、LC/MSは反応が完結していることを示した。反応混合物を分取LC方法AA2により精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(501MHz, CDCl₃) δ 8.17(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.16-7.04(m, 2H), 7.00(d, J=8.2Hz, 1H), 6.94(d, J=8.6Hz, 1H), 6.53(d, J=8.6Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 5.46(s, 1H), 5.39(d, J=8.8Hz, 1H), 5.23(s, 1H), 4.13-3.97(m, 2H), 3.71(t, J=4.7Hz, 2H), 3.43(s, 3H), 2.54(s, 1H), 1.76(d, J=9.6Hz, 2H), 1.08(d, J=3.3Hz, 2H); MS(ESI-) m/z 566(M-H)⁻.

10

【0709】

[実施例98]

3-[(2R, 4R)-7-(ベンジルオキシ)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例95(60mg、0.098mmol)および水酸化リチウム(14.05mg、0.587mmol)のメタノール(2mL)および水(0.5mL)中混合物を、周囲温度で2時間攪拌し、LC/MSは反応が完結していることを示した。反応混合物を分取LC方法AA2により精製して、標題化合物(43mg、収率73.3%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.15(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.45-7.30(m, 6H), 7.09(t, J=9.0Hz, 2H), 7.02-6.84(m, 2H), 6.51(d, J=30.6Hz, 2H), 5.41(s, 2H), 5.16(s, 1H), 4.97(s, 2H), 2.52(s, 1H), 1.75(s, 2H), 1.26(s, 1H), 1.07(s, 2H); MS(ESI-) m/z 598(M-H)⁻.

20

30

【0710】

[実施例99]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{1'-((2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ[クロメン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル}シクロプロパンカルボキサミド

実施例93からの生成物(9.8mg、0.021mmol)のメタノール(0.3mL)中溶液を、過剰の(S)-グリシドール(20mg)で処理し、室温で30分間攪拌し、65℃で45分間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル(2mL)で希釈し、ヘプタン(2mL)で希釈し、酢酸エチル中0%~100% [3:1酢酸エチル:メタノール]の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーに直接かけて、標題化合物(5.6mg、10.48μmol、収率49.2%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.18-7.10(m, 2H), 7.07-6.97(m, 2H), 6.60(td, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 6.52(dd, J=10.2, 2.4Hz, 1H), 5.37-5.29(m, 1H), 5.21(q, J=8.7Hz, 1H), 3.89-3.82(m, 1H), 3.79-3.74(m, 1H), 3.52(dd, J=11.4, 4.0Hz, 1H), 2.90-2.78(m, 1H), 2.74-2.53(m, 3H), 2.46(dt, J=12.8, 3.4Hz, 1H)

40

50

), 2.42-1.97 (m, 5H), 1.89 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.81-1.65 (m, 4H), 1.55 (dd, $J=13.3, 10.5$ Hz, 1H), 1.11 (dd, $J=3.1, 1.6$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 533 (M-H)⁻.

【0711】

[実施例100]

ベンジル4'-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7'-フルオロ-3',4'-ジヒドロ-1H-スピロ[アゼチジン-3,2'-クロメン]-1-カルボキシレート

実施例100A

ベンジル3-(2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート

ジイソプロピルアミン (1.573 mL、11.04 mmol) のテトラヒドロフラン (11 mL) 中溶液を -10℃ に冷却し、ヘキサン中 2.5 M *n*-BuLi (4.41 mL、11.04 mmol) で滴下処理し、-10℃ で5分間攪拌し、4'-フルオロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン (0.81 g、5.26 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液で滴下処理し、-10℃ と 0℃ との間で1時間攪拌し、-60℃ に冷却し、ベンジル3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (1.402 g、6.83 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液で15分かけて滴下処理し、-60℃ と -50℃ との間で10分間攪拌し、KH₂PO₄ の10%水溶液 (50 mL) で処理し、室温に加温した。混合物を酢酸エチル (2回) で抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中20%~100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (1.35 g、3.76 mmol、収率71.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.08 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=8.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 6.71-6.63 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (d, $J=9.5$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.50 (s, 2H); MS (ESI) m/z 342 (M+H)⁺.

【0712】

実施例100B

ベンジル7'-フルオロ-4'-オキソスピロ[アゼチジン-3,2'-クロマン]-1-カルボキシレート

実施例100Aからの生成物 (1.25 g、3.48 mmol) のピリジン (2.81 mL、34.8 mmol) 中溶液を 0℃ に冷却し、トリフルオロ酢酸無水物 (0.737 mL、5.22 mmol) で20分かけて滴下処理し、0℃ で30分間攪拌し、更にトリフルオロ酢酸無水物 (0.5 mL) で滴下処理し、0℃ で30分間攪拌し、更にトリフルオロ酢酸無水物 (0.7 mL) で処理し、室温で2時間攪拌した。混合物をエタノール (10 mL) で希釈し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン (6 mL) で処理し、50℃ で5分間攪拌し、更に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン (1 mL) で処理し、50℃ で15分間攪拌し、室温で終夜攪拌した。混合物をtert-ブチルメチルエーテル (75 mL) で希釈し、水 (25 mL) で洗浄し、1M HCl (2×25 mL) で洗浄し、1M NaOH (2×25 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中15%~50%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (0.54 g、1.582 mmol、収率45.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (dd, $J=8.8, 6.5$ Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 5H), 6.79 (td, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=9.6, 2.3$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.16 (d, $J=9.7$ Hz, 2H), 4.04 (d, $J=9.7$ Hz, 2H), 3.02 (s, 2H)

); MS (ESI) m/z 342 (M+H)⁺.

【0713】

実施例100C

ベンジル7'-フルオロ-4'-ヒドロキシスピロ [アゼチジン-3, 2'-クロマン] -1-カルボキシレート

実施例100Bからの生成物をtert-ブチル7'-フルオロ-4'-オキシスピロ [クロマン-2, 4'-ペペリジン] -1'-カルボキシレートの代わりに用い、実施例92Aに記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37-7.27 (m, 6H), 6.69 (td, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=10.0, 2.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.38 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.19 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.5 Hz, 2H), 2.38 (dd, J=14.0, 4.9 Hz, 1H), 2.26 (dd, J=14.0, 4.6 Hz, 1H), 1.77 (s, 1H); MS (ESI) m/z 344 (M+H)⁺.

10

【0714】

実施例100D

ベンジル4'-アジド-7'-フルオロスピロ [アゼチジン-3, 2'-クロマン] -1-カルボキシレート

実施例100Cからの生成物を実施例92Aからの生成物の代わりに用い、実施例92Bに記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39-7.29 (m, 5H), 7.21 (dd, J=8.6, 6.3 Hz, 1H), 6.72 (td, J=8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=9.9, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.65 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 2.38 (dd, J=14.1, 4.6 Hz, 1H), 2.28 (dd, J=14.1, 4.9 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 369 (M+H)⁺.

20

【0715】

実施例100E

ベンジル4'-アミノ-7'-フルオロスピロ [アゼチジン-3, 2'-クロマン] -1-カルボキシレート

実施例100Dからの生成物を実施例92Bからの生成物の代わりに用い、実施例92Cに記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (bs, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.41-7.29 (m, 6H), 6.67 (td, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=10.0, 2.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.24-4.14 (m, 2H), 4.08 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=8.9, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J=9.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, J=13.4, 5.3 Hz, 1H), 1.99 (dd, J=13.3, 9.0 Hz, 1H).

30

40

【0716】

実施例100F

ベンジル4'-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7'-フルオロ-3',4'-ジヒドロ-1H-スピロ [アゼチジン-3, 2'-クロマン] -1-カルボキシレート

実施例100Eからの生成物 (86 mg、0.251 mmol)、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 (201 mg、0.528 mmol) および1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (122 mg、0

50

． 502 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中混合物を、トリエチルアミン (140 μ L、1.005 mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、10%クエン酸水溶液 (10 mL) で洗浄し、飽和NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中50%～100% [9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (90 mg、0.159 mmol、収率63.2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40–7.29 (m, 5H), 7.16–7.07 (m, 2H), 6.97 (dd, J=8.6, 6.2 Hz, 2H), 6.63 (td, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J=9.8, 2.6 Hz, 1H), 5.33–5.27 (m, 1H), 5.20–5.09 (m, 3H), 4.09–3.95 (m, 4H), 2.41 (dd, J=13.5, 5.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, J=13.5, 9.1 Hz, 1H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.15–1.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 565 (M-H)⁻.

【0717】

[実施例101]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-[7-フルオロ-1'-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ペリジン]-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

実施例93からの生成物 (11.1 mg、0.024 mmol) のCH₂Cl₂ (0.3 mL) 中溶液を、トリエチルアミン (0.03 mL) およびメタンサルホニルクロリド (2滴) で処理した。混合物を室温で15分間攪拌し、酢酸エチル (30 mL) と1M HCl (10 mL) との間で分配した。層を分離した。酢酸エチル層を飽和NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中25%～100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (11.6 mg、0.022 mmol、収率89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.06–7.00 (m, 2H), 6.62 (td, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=10.0, 2.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.27–5.18 (m, 1H), 3.67–3.55 (m, 2H), 3.16 (dt, J=11.8, 7.4 Hz, 1H), 2.92 (td, J=12.0, 2.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.12 (dd, J=13.4, 6.3 Hz, 1H), 1.98 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.84–1.79 (m, 2H), 1.77–1.65 (m, 3H), 1.15–1.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z 537 (M-H)⁻.

【0718】

[実施例102]

N-(1'-アセチル-7-フルオロ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ペリジン]-4-イル)-1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例93からの生成物 (11.1 mg、0.024 mmol) のピリジン (0.3 mL) 中溶液を、無水酢酸 (2滴) で処理し、室温で30分間攪拌した。混合物をtert-ブチルメチルエーテル (30 mL) と1M HCl (15 mL) との間で分配した。層を分離し、tert-ブチルメチルエーテル層を1M NaOH (10 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、酢酸エチル中25%～100% [3:1 酢酸エチル:エタノール] の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (10 mg、0.020 mmol、収率83%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (dt, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (dd, J=16.6, 7.1 Hz, 2H), 6.61 (td, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (ddd, J=1

0. 1, 5. 2, 2. 6 Hz, 1H), 5. 33 (t, J=7. 9 Hz, 1H), 5. 25-5. 18 (m, 1H), 4. 36 (dd, J=18. 9, 14. 3 Hz, 1H), 3. 65-3. 51 (m, 1. 5H), 3. 35 (ddd, J=13. 9, 12. 1, 3. 0 Hz, 0. 5H), 3. 17-3. 09 (m, 0. 5H), 2. 89 (td, J=12. 8, 3. 1 Hz, 0. 5H), 2. 14-2. 06 (m, 4H), 1. 89 (ddd, J=19. 2, 14. 1, 3. 0 Hz, 1H), 1. 79-1. 47 (m, 6H), 1. 14-1. 06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 501 (M-H)⁻.

【0719】

[実施例103]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(7'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 2'-クロメン]-4'-イル) シクロプロパンカルボキサミド

10

実施例100Fからの生成物(81mg、0. 143mmol)、炭素担持10%Pd(15mg)およびイソプロピルアルコール(1mL)の混合物を、風船を用いるH₂の雰囲気下室温で1時間攪拌し、60℃で5分間加熱し、室温で15分間再度攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、標題化合物(63. 2mg、0. 146mmol、収率102%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 15(dd, J=8. 2, 1. 7 Hz, 1H), 7. 12(d, J=1. 6 Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 2 Hz, 1H), 6. 97(dd, J=8. 5, 6. 4 Hz, 1H), 6. 60(td, J=8. 4, 2. 6 Hz, 1H), 6. 54(dd, J=9. 9, 2. 5 Hz, 1H), 5. 32(d, J=8. 4 Hz, 1H), 5. 21-5. 13(m, 1H), 3. 85-3. 72(m, 2H), 3. 65(d, J=8. 0 Hz, 1H), 3. 57(d, J=8. 2 Hz, 1H), 2. 52(dd, J=13. 4, 5. 7 Hz, 1H), 1. 90(dd, J=13. 4, 9. 4 Hz, 1H), 1. 75-1. 65(m, 2H), 1. 15-1. 06(m, 2H); MS (ESI) m/z 433 (M+H)⁺.

20

【0720】

[実施例104]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7'-フルオロ-1-(メチルスルホニル)-3', 4'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 2'-クロメン]-4'-イル] シクロプロパンカルボキサミド

30

実施例103からの生成物を実施例93からの生成物の代わりに用い、実施例101に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 16(dd, J=8. 2, 1. 7 Hz, 1H), 7. 12(d, J=1. 6 Hz, 1H), 7. 04(d, J=8. 2 Hz, 1H), 6. 99(dd, J=8. 6, 6. 3 Hz, 1H), 6. 65(td, J=8. 3, 2. 5 Hz, 1H), 6. 56(dd, J=9. 7, 2. 5 Hz, 1H), 5. 31(d, J=8. 0 Hz, 1H), 5. 21-5. 13(m, 1H), 4. 02(d, J=8. 8 Hz, 1H), 3. 99(s, 2H), 3. 91(d, J=8. 7 Hz, 1H), 2. 91(s, 3H), 2. 50(dd, J=13. 4, 5. 7 Hz, 1H), 1. 97(dd, J=13. 4, 9. 5 Hz, 1H), 1. 77-1. 65(m, 2H), 1. 13(s, 2H); MS (ESI) m/z 511 (M+H)⁺.

40

【0721】

[実施例105]

N-(1-アセチル-7'-フルオロ-3', 4'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 2'-クロメン]-4'-イル)-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド

実施例103からの生成物を実施例93からの生成物の代わりに用い、実施例102に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製し、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 18-7. 11(m, 2H), 7. 01(dd, J=25. 6, 8. 4, 6. 2 Hz, 2H), 6. 65(td, J=8. 4, 2. 5 Hz, 1H), 6. 54(dd, J=9. 9, 2. 5 Hz, 1H), 5. 32(d, J=8. 4 Hz, 1H), 5. 21-5. 13(m, 1H), 4. 02(d, J=8. 8 Hz, 1H), 3. 99(s, 2H), 3. 91(d, J=8. 7 Hz, 1H), 2. 91(s, 3H), 2. 50(dd, J=13. 4, 5. 7 Hz, 1H), 1. 97(dd, J=13. 4, 9. 5 Hz, 1H), 1. 77-1. 65(m, 2H), 1. 13(s, 2H); MS (ESI) m/z 511 (M+H)⁺.

50

4 Hz, 1H), 6.56 (dt, $J=9.7$, 2.9 Hz, 1H), 5.38–5.28 (m, 1H), 5.23–5.14 (m, 1H), 4.16–3.98 (m, 4H), 2.47–2.40 (m, 1H), 2.01–1.93 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.77–1.64 (m, 2H), 1.17–1.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z 475 (M+H)⁺.

【0722】

[実施例106]

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル} アミノ)-7-(2-フルオロエトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

10

実施例106A

メチル3-[(2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-(2-フルオロエトキシ)クロマン-2-イル]ベンゾエート

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の実施例23E (65 mg, 0.124 mmol) および2-フルオロエタノール (11.93 mg, 0.186 mmol) に、トリフェニルホスフィン (65.1 mg, 0.248 mmol) を加え、続いてジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (57.2 mg, 0.248 mmol) を少しずつ加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、LC/MSは反応が完結していることを示した。溶媒を除去し、残留物をヘプタン中酢酸エチルで5~40%濃度勾配にて溶出する12 g シリカゲルカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (63 mg, 90%) を得た。LC/MS m/z 570 (M+H)⁺。

20

【0723】

実施例106B

3-[(2R, 4R)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル} アミノ)-7-(2-フルオロエトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

メタノール (2 mL) 中の実施例106A (60 mg, 0.105 mmol) および2M水酸化リチウム水溶液 (0.5 mL) を周囲温度で終夜攪拌した。溶媒を除去し、水 (1 mL) を混合物に加えた。混合物を2M HClでpH 1~2に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、乾燥して、標題化合物 (43 mg, 収率74%) を得た。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.16–7.04 (m, 2H), 7.00 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.6–2.55 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.08 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 554 (M-H)⁻.

30

【0724】

[実施例107]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1'-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロスピロ[クロメン-2, 4'-ピペリジン]-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

実施例107A

1'-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル)-7-メトキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

DMF (4 mL) 中の3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパン酸 (112 mg, 0.952 mmol) に、HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェ

50

ート) (543 mg、1.427 mmol) を加えた。混合物を室温で5分間攪拌し、続いて7-メトキシスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン、塩酸 (CAS 1031416-37-1、MFCD11973587) (270 mg、0.952 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.663 mL、3.81 mmol) を連続的に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。ヘプタン中5~50%酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (305 mg、収率92%) を得た。LC/MS m/z 348 (M+H)⁺。

【0725】

実施例107B

(E)-3-ヒドロキシ-1-(7-メトキシ-4-(メトキシイミノ)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン 10

実施例107A、O-メチルヒドロキシルアミン、塩酸 (144 mg、1.727 mmol) および酢酸ナトリウム (142 mg、1.727 mmol) のメタノール (10 mL) 中混合物を、60℃で終夜攪拌した。溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、次いで水で洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。分取LC方法A A2により精製して、標題化合物 (300 mg、収率92%) を得た。LC/MS m/z 377 (M+H)⁺。

【0726】

実施例107C

1-(4-アミノ-7-メトキシスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン 20

酢酸 (5 mL) 中の実施例107B (300 mg、0.797 mmol) および5%白金 (155 mg、0.040 mmol) に、水素30 psiを24時間仕込んだ。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取LC方法TFA2により精製して、標題化合物のトリフルオロ酢酸塩 (110 mg、0.316 mmol、収率39.6%) を得た。LC/MS m/z 350 (M+2H)⁺。

【0727】

実施例107D

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1'-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-イル] シクロプロパンカルボキサミド 30

DMF (4 mL) 中の1-(2,2-ジフルオロベンゾ [d] [1,3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸 (57.6 mg、0.238 mmol) に、HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (123 mg、0.324 mmol) を加えた。混合物を室温で5分間攪拌し、続いて実施例107C (100 mg、0.216 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.151 mL、0.865 mmol) を順次加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。LC/MSは反応が完結していることを示した。ヘプタン中5~50%酢酸エチルで溶出する24 gシリカゲルカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより反応混合物を精製して、標題化合物 (35 mg、収率28.3%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.23-5.11 (m, 1H), 4.15 (d, J=60.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (dd, J=9.9, 5.6 Hz, 2H), 3.27 (d, J=69.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.12 (dd, J=13.4, 6.3 Hz, 1H), 1.93 (dq, J=14.2, 2.6 Hz, 1H), 1.81-1.49 (m, 6H), 1.26 (d, J=1.9 Hz, 6H), 1.10 (td, J=3.3, 1.8 Hz, 2H); 40

MS (ESI+) m/z 573 (M+H)⁺.

【0728】

[実施例108]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例108A

7-(トリフルオロメチル)-4H-クロメン-4-オン

1-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン(400mg、1.959mmol)および1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン(0.286ml、2.155mmol)の混合物を、120℃で2時間加熱し、冷却した。沈澱したオレンジ色固体を濾取し、ヘプタンで洗浄し、乾燥して、(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシフェニル)プロパー-2-エン-1-オンを得、これをジクロロメタン(120mL)に溶解し、濃HCl(15mL)で処理した。混合物を2時間還流させた。水層を除去し、有機層をブライン(50mL×2)で洗浄し、濃縮した。残留物をヘプタン中5~30%酢酸エチルで溶出する80gシリカゲルカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(310mg、収率73.9%)を白色固体として得た。

【0729】

実施例108B

(R)-メチル3-(4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)クロマン-2-イル)ベンゾエート

ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(46.6mg、0.140mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロオキサゾール(34.3mg、0.168mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(137mg、0.841mmol)、(3-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(504mg、2.80mmol)およびジクロロエタン(5mL)の混合物を、バイアル(20mL)中室温で5分間攪拌した。実施例108A(300mg、1.41mmol)および水(0.256mL、14.19mmol)を混合物に加えた。バイアルを密栓し、混合物を60℃で終夜攪拌した。混合物をセライトのプラグに通して濾過し、酢酸エチルで溶出した。有機層を真空で除去し、粗製物をヘプタン中5~40%酢酸エチルで溶出する80gシリカゲルカートリッジを用いてクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(230mg、収率46.9%)を得た。

【0730】

実施例108C

(R)-メチル3-(4-(メトキシイミノ)-7-(トリフルオロメチル)クロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例108B(230mg、2.53mmol)、酢酸ナトリウム(108mg、1.31mmol)およびO-メチルヒドロキシルアミン、塩酸(110mg、1.31mmol)のメタノール(10mL)中混合物を、60℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。標題化合物(225mg、収率90%)を更には精製せずに次のステップに使用した。LC/MS m/z 380 (M+H)⁺。

【0731】

実施例108D

メチル3-((2R, 4R)-4-アミノ-7-(トリフルオロメチル)クロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例108C(270mg、0.712mmol)および酢酸(30mL)の混合物に、50mLの圧力ボトル中5%白金/炭素含水物(90mg、0.190mmol)を加え、30psiの水素でおよび周囲温度で32時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾

10

20

30

40

50

液を減圧下で濃縮した。得られた油状物を分取LC方法TFA2により精製して、標題化合物およびメチル3-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-(トリフルオロメチル)クロマン-2-イル)シクロヘキサンカルボキシレートを得た。

【0732】

実施例108E

メチル3-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-(トリフルオロメチル)クロマン-2-イル)ベンゾエート

1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(76mg、0.313mmol)およびHATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)(162mg、0.427mmol)のDMF(4mL)中混合物を、室温で5分間攪拌し、続いて実施例108D(150mg、0.48mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.198mL、1.14mmol)を順次加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌した。LC/MSは反応が完結していることを示した。ヘプタン中5~40%酢酸エチルで溶出する12gシリカゲルカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(45mg、収率27.5%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.07(t, J=1.9Hz, 1H), 8.05-7.99(m, 1H), 7.59(dt, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 7.47(t, J=7.7Hz, 1H), 7.21-7.15(m, 3H), 7.14-7.08(m, 2H), 7.03(d, J=8.2Hz, 1H), 5.60-5.48(m, 1H), 5.40(d, J=9.0Hz, 1H), 5.28(dd, J=11.5, 2.0Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.69-3.63(m, 1H), 2.53(ddd, J=13.5, 6.2, 2.1Hz, 1H), 1.89-1.79(m, 2H), 1.12(td, J=6.6, 3.2Hz, 2H); MS(ESI-) m/z 574 (M-H)⁻

【0733】

実施例108F

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル} アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロマン-2-イル]安息香酸

実施例108E(40mg、0.07mmol)および2M NaOH(0.2mL)のメタノール(1mL)中混合物を、35℃で2時間攪拌し、溶媒を真空で除去した。水(0.5mL)を残留物に加え、pHを1~2に調節した。沈澱した固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物(33mg、85%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.18(s, 1H), 8.12-8.03(m, 1H), 7.65(d, J=7.8Hz, 1H), 7.49(t, J=7.8Hz, 1H), 7.20-7.06(m, 6H), 5.71-5.52(m, 1H), 5.45(d, J=9.0Hz, 1H), 5.32(d, J=10.9Hz, 1H), 2.58(dd, J=13.3, 6.0Hz, 1H), 1.84-1.77(m, 1H), 1.73-1.60(m, 2H), 1.15-1.07(m, 2H); MS(ESI-) m/z 560 (M-H)⁻.

【0734】

[実施例109]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル} アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロマン-2-イル]シクロヘキサンカルボン酸

実施例109A

メチル3-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-(トリフルオロメチル)クロマン-2-イル)シクロヘキサンカルボキシレート

DMF (1 mL) 中の 1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸 (52.2 mg、0.215 mmol) に、HATU (1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (112 mg、0.294 mmol) を加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌し、続いてメチル 3- ((2R, 4R) -4-アミノ-7- (トリフルオロメチル) クロマン-2-イル) シクロヘキサンカルボキシレート (70 mg、0.196 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.136 mL、0.784 mmol) を順次加えた。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。LC/MS は反応が完結していることを示した。ヘプタン中 5~40% 酢酸エチルで溶出する 12 g シリカゲルカートリッジ上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (40 mg、0.069 mmol、収率 35.1%) を得た。MS (ESI+) m/z 581.9 (M+H)⁺。

【0735】

実施例 109B

3- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロヘキサンカルボン酸

実施例 109A (36 mg、0.062 mmol) および NaOH 水溶液 (2 M、0.2 mL) のメタノール (1 mL) 中混合物を、35℃で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、水 (0.5 mL) を加えた。混合物の pH を 1~2 に調節した。沈澱した固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物 (28 mg、80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-6.97 (m, 6H), 5.49-5.24 (m, 2H), 3.98 (dt, J=11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.38 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.25 (dd, J=13.2, 5.3 Hz, 2H), 2.10-1.86 (m, 3H), 1.72 (ddd, J=27.0, 10.1, 3.8 Hz, 4H), 1.58-1.41 (m, 2H), 1.35 (q, J=12.8, 11.7 Hz, 2H), 1.12 (d, J=3.5 Hz, 2H),) ; MS (ESI+) m/z 567.9 (M+H)⁺。

【0736】

[実施例 110]

メチル 4- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート

実施例 110A

(R) -メチル 4- (7-メトキシ-4-オキソクロマン-2-イル) ベンゾエート

20 mL のバイアルに、ビス (2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ) パラジウム (0.264 g、0.795 mmol)、(S) -4- (tert-ブチル) -2- (ピリジン-2-イル) -4, 5-ジヒドロオキサゾール (0.195 g、0.954 mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (0.777 g、4.77 mmol) および (4- (メトキシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (2.86 g、15.89 mmol) を仕込んだ。反応物をジクロロエタン (5 mL) 中で 5 分間攪拌し、淡茶褐色懸濁液が観察された。この懸濁液に実施例 5A (1.4 g、7.95 mmol) および水 (0.716 mL、39.7 mmol) を加え、バイアルの側面を更にジクロロエタン (5 mL) で洗浄した。バイアルを密栓し、混合物を 60℃で終夜攪拌した。混合物をシリカゲルおよびセライトのプラグに通して濾過し、酢酸エチルで溶出して、赤色溶液を得た。溶媒を減圧下で除去し、粗製物を 20 分かけて 5~60% 酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で 24 g シリカゲルカートリッジを用いてクロマトグラフィーにかけると、白色固体がフラクションコレクションの途中で沈殿し、IR 検出ユニット中のラインを塞いだ。出口ラインの閉塞物を除き、白色固体を濾過し、濾液を濃縮し、100% ジクロロメタンで溶出する 12 g カートリッジを用いて再度クロマトグラフィーにかけて白色固体を得、これを

10

20

30

40

50

合わせて、標題化合物（1.6 g、5.12 mmol、収率64.5%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.02（dd, J=8.4, 2.1 Hz, 2H）, 7.75–7.72（m, 1H）, 7.70（d, J=8.4 Hz, 2H）, 6.72–6.66（m, 2H）, 5.77（dd, J=12.9, 3.1 Hz, 1H）, 3.87（s, 3H）, 3.83（d, J=2.0 Hz, 3H）, 3.14（dd, J=16.8, 12.9 Hz, 1H）, 2.82（dd, J=16.7, 3.1 Hz, 1H）; MS（ESI+）m/z 313（M+H）⁺.

【0737】

実施例110B

（R）-メチル4-（7-メトキシ-4-（メトキシイミノ）クロマン-2-イル）ベンゾエート

10

実施例110Aからの生成物（0.6 g、1.921 mmol）、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（0.241 g、2.88 mmol）のピリジン（1.921 mL）中溶液を、20 mLのバイアル中周囲温度で5分間および65℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗製物を10%メタノール/ジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、真空で濃縮した。得られた白色固体を10%ジクロロメタン/ヘキサンで濯ぎ、濾取して、標題化合物を白色固体として得た（0.581 g、1.702 mmol、収率89%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.03–7.96（m, 2H）, 7.71（d, J=8.7 Hz, 1H）, 7.69–7.63（m, 2H）, 6.62（dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H）, 6.59（d, J=2.5 Hz, 1H）, 5.32（dd, J=11.8, 3.2 Hz, 1H）, 3.88（s, 3H）, 3.87（s, 3H）, 3.76（s, 3H）, 3.36（d, J=3.4 Hz, 1H）, 2.71（dd, J=17.1, 11.9 Hz, 1H）; MS（ESI+）m/z 342（M+H）⁺.

20

【0738】

実施例110C

メチル4-（（2R, 4R）-4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-イル）ベンゾエート

実施例110B（580 mg、1.69 mmol）および酢酸（20 mL）の混合物に、50 mLの圧力ボトル中白金（180 mg、0.923 mmol）を加え、30 psiの水素でおよび周囲温度で32時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた油状物を24 gカートリッジ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、20分かけて5~70%酢酸エチル/ヘプタンで溶出して、標題化合物（240 mg、0.766 mmol、収率45.1%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.06–7.97（m, 2H）, 7.64–7.57（m, 2H）, 7.47（d, J=8.5 Hz, 1H）, 6.52（dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H）, 6.38（d, J=2.5 Hz, 1H）, 5.29（dd, J=11.9, 1.7 Hz, 1H）, 4.07（dd, J=11.0, 5.7 Hz, 1H）, 3.87（s, 3H）, 3.70（s, 3H）, 2.28（ddd, J=13.1, 5.7, 1.9 Hz, 1H）, 1.72（dt, J=13.0, 11.4 Hz, 1H）; MS（ESI+）m/z 314（M+H）⁺.

30

40

【0739】

実施例110D

メチル4-〔（2R, 4R）-4-（〔1-（2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）シクロプロピル〕カルボニル〕アミノ〕-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロマン-2-イル〕ベンゾエート

DMF（1 mL）中の1-（2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボン酸（83 mg、0.345 mmol）に、HATU（1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート）（183 mg、0.483

50

mmol)を加えた。溶液を室温で15分間攪拌し、続いて実施例110C(108mg、0.345mmol)およびトリエチルアミン(0.144mL、1.034mmol)を順次加えた。混合物を周囲温度で5時間攪拌し、水(10mL)を加えた。得られた白色沈殿物を濾過し、20分かけて5~60%酢酸エチル/ヘプタンで溶出する12gカートリッジ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(126mg、0.234mmol、収率68.0%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00-7.94(m, 2H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.37(d, J=1.7 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.18(dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.15(d, J=8.9 Hz, 1H), 6.93(dd, J=8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.51(dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.39(d, J=2.5 Hz, 1H), 5.33(q, J=9.5, 8.4 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.67(s, 3H), 2.11-1.99(m, 2H), 1.54-1.41(m, 1H), 1.41-1.29(m, 1H), 1.07-0.96(m, 2H); MS(ESI-) m/z 536(M-H)⁻.

【0740】

[実施例111]

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例110Dからの生成物(81mg、0.151mmol)のエタノール(1mL)およびテトラヒドロフラン(0.4mL)中溶液に、3N水酸化ナトリウム(0.201mL、0.603mmol)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。反応物をHCl(1N、1mL)でクエンチし、水(2mL)を加えた。有機物を窒素の気流下で除去して、灰白色沈殿物を得た。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、次いで12gシリカゲルカートリッジ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、20分かけて5~90%酢酸エチル/ヘプタンの濃度勾配で溶出して、標題化合物(65mg、0.124mmol、収率82%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.93(s, 1H), 7.95(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.51(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.37(d, J=1.7 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.21-7.12(m, 2H), 6.93(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.50(dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.39(d, J=2.5 Hz, 1H), 5.39-5.28(m, 2H), 3.67(s, 3H), 2.04(td, J=7.9, 2.3 Hz, 2H), 1.51-1.43(m, 1H), 1.41-1.33(m, 1H), 1.03(q, J=2.6 Hz, 2H); MS(ESI+) m/z 522(M-H)⁻.

【0741】

[実施例112]

メチルrac-3-[(2R, 4R)-7-クロロ-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例112A

メチル3-(3-(6-クロロ-2-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシプロパノイル)ベンゾエート

メチル3-アセチルベンゾエート(1g、5.61mmol)のテトラヒドロフラン(25mL)中溶液を-78℃に冷却し、テトラヒドロフラン中1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(7.30mL、7.30mmol)で滴下処理し、-78℃で15分間攪拌し、6-クロロ-2-フルオロニコチンアルデヒド(0.895g、5.61mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)中溶液で滴下処理し、-78℃で15分間攪拌し、飽和NH₄Cl溶液(30mL)で処理し、混合物をほぼ室温に加温した。混合物

10

20

30

40

50

を酢酸エチル（30 mL）で抽出し、層を分離した。水層を酢酸エチル（20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、ヘプタン中20%～100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出して、標題化合物（1.35 g、4.00 mmol、収率71.2%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 8.56（t, J=1.8 Hz, 1H）, 8.28（dt, J=7.7, 1.5 Hz, 1H）, 8.15（dt, J=7.9, 1.6 Hz, 1H）, 8.10–8.05（m, 1H）, 7.59（t, J=7.8 Hz, 1H）, 7.30（dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H）, 5.53（dt, J=9.4, 2.9 Hz, 1H）, 3.96（s, 3H）, 3.89（d, J=3.9 Hz, 1H）, 3.55（dd, J=18.0, 2.4 Hz, 1H）, 3.29（dd, J=18.0, 9.3 Hz, 1H）; MS（ESI）m/z 338（M+H）⁺.
【0742】

実施例 112B

実施例 112A からの生成物（1.35 g、4.00 mmol）のテトラヒドロフラン（40 mL）中溶液を、N₂ 下 -78℃ に冷却し、テトラヒドロフラン中 1 M ジエチルメトキシボラン（4.40 mL、4.40 mmol）で処理し、-78℃ で 15 分間攪拌し、NaBH₄（0.166 g、4.40 mmol）で処理し、-78℃ で 30 分間攪拌し、酢酸（4 mL）で処理し、室温に加温した。混合物をほぼ濃縮乾固した。残留物を tert-ブチルメチルエーテル（約 30 mL）と 0.5 M NaOH（40 mL）との間で分配した。層を分離し、有機層を 1 M NaOH（2 回）で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮して、標題化合物（1.38 g、4.06 mmol、収率 102%）を異性体の混合物として得た。主要な異性体の NMR: ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 8.05–7.96（m, 2H）, 7.96–7.92（m, 1H）, 7.59–7.54（m, 1H）, 7.42（t, J=7.7 Hz, 1H）, 7.23（d, J=7.7 Hz, 1H）, 5.25（t, J=6.2 Hz, 1H）, 5.18–5.12（m, 1H）, 4.47（s, 1H）, 3.91（s, 3H）, 3.55（s, 1H）, 2.05–2.00（m, 2H）; MS（ESI）m/z 340（M+H）⁺.
【0743】

実施例 112C

メチル rac-3-((2R, 4R)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例 112B からの生成物（1.38 g、4.06 mmol）の 2-メチルーテトラヒドロフラン（40 mL）中溶液を、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（約 3 mL）で処理し、75℃ で 16 時間加熱し、次いで 80℃ で 24 時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸溶液で洗浄した。この酸性水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、ヘプタン中 25%～100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出して、標題化合物を最初に溶出する異性体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 8.08（s, 1H）, 8.00（dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1H）, 7.85（dd, J=7.8, 1.1 Hz, 1H）, 7.65（d, J=6.7 Hz, 1H）, 7.46（t, J=7.7 Hz, 1H）, 6.99（d, J=7.9 Hz, 1H）, 5.35（dd, J=11.9, 1.9 Hz, 1H）, 5.12（dd, J=10.0, 5.8 Hz, 1H）, 3.92（s, 3H）, 2.55（ddd, J=13.4, 6.0, 2.0 Hz, 1H）, 2.11（ddd, J=13.3, 12.0, 10.8 Hz, 1H）.
【0744】

実施例 112D

メチル rac-3-((2R, 4S)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例 112C に記載した通りのカラムクロマトグラフィーから、標題化合物を 2 番目に溶出する異性体として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.32 (dt, J = 14.7, 2.5 Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H).

【0745】

実施例 112E

メチル rac-3-((2R, 4R)-4-アジド-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例 112D からの生成物 (122 mg, 0.382 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液を、N₂ 下 0 °C に冷却し、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (115 μL, 0.763 mmol) で処理し、ジフェニルホスホリルアジド (140 μL, 0.649 mmol) で処理し、室温で週末にかけて攪拌した。混合物を酢酸エチルと飽和 NaHCO₃ 溶液との間で分配した。酢酸エチル層を 10 % クエン酸溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、ヘプタン中 10 % ~ 100 % 酢酸エチルの濃度勾配で溶出して、標題化合物 (104.7 mg, 0.304 mmol、収率 80 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.65 (ddd, J = 13.5, 6.0, 1.9 Hz, 1H), 2.33 – 2.17 (m, 1H); MS (ESI) m/z 345 (M+H)⁺.

【0746】

実施例 112F

メチル rac-3-((2R, 4R)-4-アミノ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例 112E からの生成物 (104.7 mg, 0.304 mmol) およびトリフェニルホスフィン (159 mg, 0.607 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) および H₂O (219 μL, 12.15 mmol) 中溶液を、70 °C で 2 時間加熱した。2-メチルーテトラヒドロフランを加え、反応物を 90 °C で加熱したため、テトラヒドロフランは反応物から除去され、混合物を 90 °C で終夜加熱した。混合物を冷却し、tert-ブチルメチルエーテル (20 mL) と 1M HCl (5 mL) との間で分配した。層を分離し、水溶液を tert-ブチルメチルエーテルで洗浄した。水層を酢酸エチル (20 mL) で処理し、1M NaOH で pH > 7 に塩基性化し、抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (64 mg, 0.201 mmol、収率 66.1 %) を得た。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.48 (ddd, J = 13.5, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 1.94 (dt, J = 13.5, 11.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 319 (M+H)⁺.

【0747】

実施例 112G

メチル rac-3-[(2R, 4R)-7-クロロ-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例 112F からの生成物を実施例 100E からの生成物の代わりに用い、実施例 100F に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.11 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.50 (td, J=10.5, 10.1, 6.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J=3.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (ddd, J=13.6, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 1.84 (dt, J=13.6, 11.4 Hz, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 543 (M+H)⁺.

【0748】

[実施例 113]

メチル rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例 113A

メチル 3-(3-(2, 6-ジフルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシプロパノイル)ベンゾエート

2, 6-ジフルオロニコチンアルデヒド (CAS 番号 155601-65-3) を 6-クロロ-2-フルオロニコチンアルデヒドの代わりに用い、実施例 112A に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.87 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.59 (dt, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.54-8.49 (m, 1H), 8.47 (dt, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.1, 2.8 Hz, 1H), 5.86 (dt, J=9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.18 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=18.0, 2.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=18.0, 9.3 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 339 (M+NH₄)⁺.

【0749】

実施例 113B

メチル 3-(3-(2, 6-ジフルオロピリジン-3-イル)-1, 3-ジヒドロキシプロピル)ベンゾエート

実施例 113A からの生成物を実施例 112A からの生成物の代わりに用い、実施例 112B に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。MS (ESI) m/z 341 (M+NH₄)⁺.

【0750】

実施例 113C

メチル rac-3-((2R, 4R)-7-フルオロ-4-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例 113B からの生成物を実施例 112B からの生成物の代わりに用い、実施例 112C に記載した手順と同様の手順を用いて調製して、標題化合物を最初に溶出する異性体として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.65 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.1, 2.7 Hz, 1H), 5.36 (dd, J=11.9, 2.0 Hz, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.60 (bs, 1H), 2.56 (ddd, J=13.4

10

20

30

40

50

, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 2.12 (ddd, J=13.4, 12.0, 10.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 304 (M+H)⁺.

【0751】

実施例113D

メチル rac-3-((2R, 4S)-7-フルオロ-4-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例113Bからの生成物を実施例112Bからの生成物の代わりに用い、実施例112Cに記載した手順と同様の手順を用いて調製して、標題化合物を2番目に溶出する異性体として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.03 (dt, J=7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.0, 2.8 Hz, 1H), 5.55 (dd, J=12.0, 2.2 Hz, 1H), 4.90 (q, J=3.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (dt, J=14.5, 2.5 Hz, 1H), 2.23 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.14 (ddd, J=14.9, 11.9, 3.4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 304 (M+H)⁺.

【0752】

実施例113E

メチル rac-3-((2R, 4R)-4-アジド-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例113Dからの生成物を実施例112Dからの生成物の代わりに用い、実施例112Eに記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.06 (dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (td, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.2, 2.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, J=11.8, 2.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=11.1, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (ddd, J=13.5, 6.0, 2.1 Hz, 1H), 2.26 (dt, J=13.4, 11.4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 329 (M+H)⁺.

【0753】

実施例113F

メチル rac-3-((2R, 4R)-4-アミノ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例113Eからの生成物を実施例112Eからの生成物の代わりに用い、実施例112Fに記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=8.1, 2.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.49 (ddd, J=13.1, 5.3, 1.4 Hz, 1H), 1.94 (dt, J=13.7, 11.6 Hz, 1H).

【0754】

実施例113G

メチル rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例113Fからの生成物 (3.5 mg、0.012 mmol) の CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中溶液を、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボニルクロリド (CAS 番号 1004294-65-8)

10

20

30

40

50

(3.92 mg、0.015 mmol) およびトリエチルアミン (4.84 μ L、0.035 mmol) で処理した。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を *tert*-ブチルメチルエーテルと10%クエン酸との間で分配した。層を分離し、*tert*-ブチルメチルエーテル層を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、ヘプタン中50%~100% [9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] の濃度勾配で溶出して、標題化合物 (1.7 mg、3.23 μ mol、収率27.9%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.1, 2.8 Hz, 1H), 5.54–5.46 (m, 1H), 5.42–5.30 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.52 (ddd, J=13.7, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 1.86 (dt, J=13.2, 11.1 Hz, 1H), 1.78–1.63 (m, 2H), 1.11 (q, J=2.5 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 525 (M-H)⁻.

【0755】

[実施例114]

rac-3-[(2R, 4R)-7-クロロ-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] 安息香酸

実施例112Gからの生成物を実施例30からの生成物の代わりに用い、実施例28に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.57 (td, J=10.3, 6.0 Hz, 1H), 5.47–5.39 (m, 2H), 2.57 (ddd, J=13.5, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 1.84 (dt, J=13.4, 11.3 Hz, 1H), 1.79–1.66 (m, 2H), 1.18–1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 527 (M-H)⁻.

【0756】

[実施例115]

tert-ブチル 3-[4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] アゼチジン-1-カルボキシレート

実施例115A

tert-ブチル 3-(1-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピル) アゼチジン-1-カルボキシレート

1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) エタノンを4'-フルオロ-2'-ヒドロキシアセトフェノンの代わりに用い、*tert*-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレートをベンジル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに用い、実施例100Aに記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.47 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.47–6.42 (m, 2H), 4.37–4.30 (m, 1H), 4.04–3.91 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 1H), 3.27 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, J=17.2, 2.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=17.1, 9.0 Hz, 1H), 2.70–2.60 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z

$z\ 350\ (M-H)^-$.

【0757】

実施例115B

tert-ブチル3-(7-メトキシ-4-オキソクロマン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

実施例115Aからの生成物を実施例100Aからの生成物の代わりに用い、実施例100Bに記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.82 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=8.8, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 4.15–3.99 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.91–2.81 (m, 1H), 2.57 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI) m/z 665 (2M-H) $^-$.

10

【0758】

実施例115C

tert-ブチル3-(7-メトキシ-4-(メトキシイミノ)クロマン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

実施例115Bからの生成物 (54 mg, 0.162 mmol) およびO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (40.6 mg, 0.486 mmol) のピリジン (1 mL) 中溶液を、60℃で90分間加熱し、次いで濃縮して、ピリジンを除去した。残留物を酢酸エチル (約30 mL) と水 (約10 mL) との間で分配した。層を分離し、酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (57 mg, 0.157 mmol, 収率97%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 4.15 (ddd, $J=12.1, 7.4, 3.1\text{ Hz}$, 1H), 4.08–3.95 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (ddd, $J=8.9, 6.1, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=17.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 2.80 (qt, $J=8.0, 5.6\text{ Hz}$, 1H), 2.22 (dd, $J=17.0, 12.0\text{ Hz}$, 1H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI) m/z 307 (M-tBu) $^+$.

20

【0759】

実施例115D

tert-ブチル3-(4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

実施例115Cからの生成物を実施例33Dからの生成物の代わりに用い、実施例33Eに記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を (シスおよびトランス異性体の1:1混合物として) 調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 0.5H), 7.26 (s, 0.5H), 7.11 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 0.5H), 6.98 (s, 0.5H), 6.53 (dd, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$, 0.5H), 6.51 (dd, $J=8.6, 2.5\text{ Hz}$, 0.5H), 6.40 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 0.5H), 6.36 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 0.5H), 4.34 (td, $J=7.9, 4.6\text{ Hz}$, 0.5H), 4.20 (dd, $J=10.3, 7.6\text{ Hz}$, 0.5H), 4.10–3.80 (m, 6H), 3.76 (s, 3H), 2.82–2.69 (m, 1H), 2.11 (ddd, $J=13.1, 6.0, 1.7\text{ Hz}$, 0.5H), 1.75–1.69 (m, 1H), 1.45 (s, 5H), 1.43 (s, 4H); MS (ESI) m/z 355 (M+H) $^+$.

40

【0760】

実施例115E

tert-ブチル3-[4-({ [1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート

50

実施例 115D からの生成物を実施例 100E からの生成物の代わりに用い、実施例 100F に記載した手順と同様の手順を用い、粗生成物を CH_2Cl_2 中 5%~100% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物をシスおよびトランス異性体の 1:1 混合物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ ppm 7.15 (dd, $J=8.1, 1.7\text{ Hz}$, 0.5H), 7.13–7.09 (m, 1H), 7.07 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 0.5H), 7.02 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 0.5H), 7.01–6.96 (m, 1H), 6.89 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 0.5H), 6.49–6.45 (m, 1H), 6.35–6.32 (m, 1H), 5.44 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 0.5H), 5.33 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 0.5H), 5.28–5.20 (m, 0.5H), 4.92 (ddd, $J=6.8, 4.6, 2.4\text{ Hz}$, 0.5H), 4.19 (ddd, $J=11.6, 6.9, 1.6\text{ Hz}$, 0.5H), 4.06–3.95 (m, 2H), 3.93–3.88 (m, 1H), 3.86–3.75 (m, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.73 (s, 1.5H), 2.78–2.64 (m, 1H), 2.22 (ddd, $J=12.9, 6.0, 1.6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.01 (dt, $J=14.2, 2.2\text{ Hz}$, 0.5H), 1.76–1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 4.5H), 1.44 (s, 4.5H), 1.07 (dq, $J=11.6, 2.4, 2.0\text{ Hz}$, 2H); MS (ESI) m/z 557 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

【0761】

[実施例 116]

N-[2-(アゼチジン-3-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例 115E からの生成物 (65.6 mg、0.117 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 mL) 中溶液を、55℃に2分間加熱し、濃縮乾固した。残留物を 1M NaOH (5 mL) と CH_2Cl_2 (25 mL) との間で分配した。水層を CH_2Cl_2 (10 mL) で抽出した。合わせた CH_2Cl_2 層を乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (40 mg、0.087 mmol、収率 74.3%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ ppm 7.15 (dd, $J=8.1, 1.6\text{ Hz}$, 0.5H), 7.12–7.09 (m, 1H), 7.08 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 0.5H), 7.04–6.96 (m, 1.5H), 6.89 (dd, $J=8.6, 1.0\text{ Hz}$, 0.5H), 6.46 (ddd, $J=8.6, 3.8, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 0.5H), 6.35 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 0.5H), 5.45 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 0.5H), 5.33 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 0.5H), 5.24 (td, $J=9.8, 8.7, 6.1\text{ Hz}$, 0.5H), 4.91 (ddd, $J=6.9, 4.7, 2.6\text{ Hz}$, 0.5H), 4.23 (ddd, $J=11.7, 7.0, 1.7\text{ Hz}$, 0.5H), 3.90 (ddd, $J=11.5, 7.0, 2.0\text{ Hz}$, 0.5H), 3.86–3.55 (m, 4H), 3.74 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.01–2.87 (m, 1H), 2.21 (ddd, $J=12.9, 6.2, 1.6\text{ Hz}$, 0.5H), 1.97 (dt, $J=14.3, 2.3\text{ Hz}$, 0.5H), 1.75–1.60 (m, 2H), 1.12–1.01 (m, 2H); MS (ESI) m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0762】

[実施例 117]

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-{7-メトキシ-2-[1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル}シクロプロパンカルボキサミド

実施例 116 からの生成物を実施例 93 からの生成物の代わりに用い、実施例 101 に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物をシスおよびトランス異性体の 1:1 混合物として調製し、粗生成物を CH_2Cl_2 中 5%~100% 酢酸エチルの濃度勾配で溶

10

20

30

40

50

出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.16 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 0.5H), 7.13–7.10 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 0.5H), 7.05–6.97 (m, 1.5H), 6.90 (dd, J=8.6, 1.0 Hz, 0.5H), 6.51–6.47 (m, 1H), 6.32 (d, J=2.8 Hz, 0.5H), 6.31 (d, J=2.7 Hz, 0.5H), 5.44 (d, J=6.4 Hz, 0.5H), 5.34 (d, J=8.7 Hz, 0.5H), 5.28–5.21 (m, 0.5H), 4.92 (ddd, J=6.6, 4.6, 2.3 Hz, 0.5H), 4.22 (ddd, J=11.8, 6.0, 1.6 Hz, 0.5H), 4.04–3.82 (m, 4.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 2.90 (s, 1.5H), 2.89 (s, 1.5H), 2.87–2.77 (m, 1H), 2.22 (ddd, J=13.0, 6.1, 1.6 Hz, 0.5H), 2.01 (dt, J=14.1, 2.2 Hz, 0.5H), 1.76–1.63 (m, 2H), 1.12–1.04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 535 (M-H)⁻.

【0763】

[実施例118]

メチル rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例118A

メチル rac-3-((2R, 4S)-4-アジド-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例113Cからの生成物を実施例112Dからの生成物の代わりに用い、実施例112Eに記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.1, 2.8 Hz, 1H), 5.46 (dd, J=11.7, 2.3 Hz, 1H), 4.75 (t, J=3.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (dt, J=14.4, 2.5 Hz, 1H), 2.19 (ddd, J=14.7, 11.6, 3.9 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 329 (M+H)⁺.

【0764】

実施例118B

メチル rac-3-((2R, 4S)-4-アミノ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)ベンゾエート

実施例118Aからの生成物を実施例112Eからの生成物の代わりに用い、実施例112Fに記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.0, 2.8 Hz, 1H), 5.57 (dd, J=10.5, 2.9 Hz, 1H), 4.15 (t, J=3.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.21–2.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z 303 (M+H)⁺.

【0765】

実施例118C

メチル rac-3-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル]ベンゾエート

実施例118Bからの生成物を実施例100Eからの生成物の代わりに用い、実施例100Fに記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。¹H NMR (400

10

20

30

40

50

MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 0H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.09–4.96 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.28 (dt, J = 14.4, 2.7 Hz, 1H), 2.12–1.99 (m, 1H), 1.75–1.63 (m, 2H), 1.19–1.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 525 (M–H)[–].

【0766】

10

[実施例119]

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例119A

8-フルオロ-4H-クロメン-4-オン

1-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノンを1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノンの代わりに用い、実施例39Aに記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。

【0767】

20

実施例119B

(R)-メチル3-(8-フルオロ-4-オキソクロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例119Aを実施例39Aの代わりに用い、実施例39Bに記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。

【0768】

実施例119C

(R)-メチル3-(8-フルオロ-4-(メトキシイミノ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例119Bを実施例39Bの代わりに用い、実施例39Cに記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。

30

【0769】

実施例119D

メチル3-((2R, 4R)-4-アミノ-8-フルオロクロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例119Cを実施例39Cの代わりに用い、実施例39Dに記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。

【0770】

実施例119E

メチル4-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-8-フルオロクロマン-2-イル)ベンゾエート

40

実施例119Dを実施例39Dの代わりに用い、実施例39Eに記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。

【0771】

実施例119F

3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

実施例119Eを実施例39Eの代わりに用い、実施例38に記載した条件と同様の条件を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.1

50

7 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.19–7.05 (m, 3H), 7.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86–6.81 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.37 (dd, J=46.4, 10.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 1H), 1.82 (d, J=30.1 Hz, 2H), 1.66 (d, J=15.0 Hz, 1H), 1.10 (d, J=3.6 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z = 510 (M-H)⁻.

【0772】

[実施例120]

メチル4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジ
オキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2
H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

10

実施例120A

(R)-メチル4-(4-オキソクロマン-2-イル)ベンゾエート

ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(0.341 g、1.026
mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5-
ジヒドロオキサゾール(0.252 g、1.232 mmol)、アンモニウムヘキサフ
ルオロホスフェート(V)(1.004 g、6.16 mmol)、メチル4-(4, 4,
5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(4.
04 g、15.40 mmol)およびジクロロエタン(8 mL)の混合物を、20 mLの
バイアル中室温で5分間攪拌し、続いて4H-クロメン-4-オン(CAS 11013-
97-1、1.5 g、10.26 mmol)および水(0.256 mL、14.19 mmol)を加えた。バイアルを密栓し、混合物を60℃で終夜攪拌した。バイアルの側面上
にPdがプレートアウトすると共に、反応混合物は徐々に黒色に変色した。混合物をセラ
イトのプラグに通して濾過し、酢酸エチルで溶出して赤色溶液を得、これを水で洗浄し、
MgSO₄で脱水した。濾過後、溶媒を真空で除去した。粗製物を100 gシリカゲルカ
ートリッジを用いてクロマトグラフィーにかけ、ヘプタン中5~40%酢酸エチルの濃度
勾配で溶出して、標題化合物(1.66 g、収率57.3%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.06 (m, 2H), 7.94 (dd, J=8.
0, 1.7 Hz, 1H), 7.62–7.47 (m, 3H), 7.14–7.02 (m, 2H), 5.56 (dd, J=13.1, 3.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H),
3.13–2.86 (m, 2H); LC/MS (ESI+) = 283 (M+1)⁺.

20

30

【0773】

実施例120B

(R)-メチル4-(4-(メトキシイミノ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例120A(1.65 g、5.85 mmol)、酢酸ナトリウム(0.959 g、
11.69 mmol)およびO-メチルヒドロキシルアミン、塩酸(0.976 g、11.
69 mmol)のメタノール(20 mL)中混合物を、60℃で終夜攪拌した。溶媒を
減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層をMgSO₄で脱
水し、濾過し、濃縮した。残留物をエーテルで洗浄して、標題化合物(1.758 g、収
率97%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.04 (m
, 2H), 7.93 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.62–7.47 (m
, 2H), 7.32–7.26 (m, 1H), 7.01–6.95 (m, 2H), 5.1
3 (dd, J=12.4, 3.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s,
3H), 3.48 (dd, J=17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=1
7.2, 12.3 Hz, 1H); MS (ESI+): m/z = 312 (M+H)⁺.

40

【0774】

実施例120C

メチル4-((2R, 4R)-4-アミノクロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例120Bからの生成物(1.75 g、5.62 mmol)を、酢酸(10 mL)
中の炭素担持5%白金(0.05当量)で処理した。反応混合物を水素(1気圧)下室温

50

で24時間撹拌した。LC/MSは転化率が95%を超えていることを示すと共に、若干過剰に還元された副生成物が検出された。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。tert-ブチルメチルエーテルを残留物に加え、続いて4M

HClのテトラヒドロフラン中溶液(2mL)を滴下添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。沈澱した白色固体を濾取し、エーテルで洗浄し、乾燥して、標題化合物の塩酸塩(1.2g、収率66.8%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.08(d, J=7.9Hz, 2H), 7.50(dd, J=23.2, 7.8Hz, 3H), 7.20(t, J=7.8Hz, 1H), 7.07-6.84(m, 2H), 5.22(d, J=11.4Hz, 1H), 4.36(dd, J=10.8, 5.8Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 2.46(dd, J=13.2, 5.8Hz, 1H), 2.00-1.85(m, 1H); MS(ESI+) m/z=267(M-NH₂)⁺.

【0775】

実施例120D

メチル4-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)クロマン-2-イル)ベンゾエート

DMF(2mL)中の1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(300mg、1.239mmol)に、HATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、642mg、1.689mmol)を加えた。混合物を室温で5分間撹拌し、続いて実施例120C(319mg、1.0mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.785mL、4.50mmol)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌し、LC/MSは、転化が完結していることを示した。反応混合物をヘプタン中5~50%酢酸エチルで溶出する50gシリカゲルカートリッジ上に直接ローディングして、標題化合物(320mg、収率56.0%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.07-8.02(m, 2H), 7.50-7.44(m, 2H), 7.21-7.15(m, 1H), 7.14-7.05(m, 3H), 7.00(d, J=8.2Hz, 1H), 6.96-6.87(m, 2H), 5.53-5.44(m, 1H), 5.38(d, J=8.8Hz, 1H), 5.24(dd, J=11.3, 1.9Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 2.52(ddd, J=13.3, 6.1, 2.1Hz, 1H), 1.84-1.72(m, 2H), 1.26(s, 1H), 1.08(td, J=3.5, 2.1Hz, 2H); MS(ESI-) m/z=506.1(M-H)⁻.

【0776】

[実施例121]

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロマン-2-イル]安息香酸

メタノール(4mL)および水(1.0mL)中の実施例120D(300mg、0.591mmol)に、水酸化リチウム(85mg、3.55mmol)を加えた。混合物を35℃で4時間撹拌した。LC/MSは反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。水(4mL)を残留物に加え、2M HClを加えて混合物のpHをpH1~2に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、乾燥して、標題化合物(252mg、0.511mmol、収率86%)を得た。¹H NMR(501MHz, CDCl₃) δ 8.11(d, J=7.8Hz, 2H), 7.47(d, J=7.9Hz, 2H), 7.17(t, J=7.6Hz, 1H), 7.13-6.98(m, 4H), 6.90(dd, J=13.1, 5.7Hz, 2H), 5.49(s, 1H), 5.42(d, J=8.6Hz, 1H), 5.23(d, J=11.1Hz, 1H), 2.53(s, 1H), 1.76(d, J=10.9Hz, 2H), 1.66(d, J=10.4Hz, 1H), 1.08(s, 2H); MS(ESI-) m/z=492(M-H)⁻.

【0777】

[実施例122]

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸

メタノール(2 mL)および水(0.5 mL)中の実施例123E(130 mg、0.227 mmol)に、水酸化リチウム(32.6 mg、1.360 mmol)を加えた。混合物を35℃で4時間攪拌し、LC/MSは、転化が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去し、水(2 mL)を加えた。2M HClを加えて混合物のpHをpH1~2に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、乾燥して、標題化合物(110 mg、0.197 mmol、収率87%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.17-8.03(m, 2H), 7.49(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.16-6.99(m, 4H), 6.73-6.67(m, 2H), 6.38(d, J=73.6 Hz, 1H), 5.48(td, J=10.4, 6.1 Hz, 1H), 5.36(d, J=8.8 Hz, 1H), 5.31-5.21(m, 1H), 2.52(ddd, J=13.3, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 1.86-1.71(m, 2H), 1.68-1.60(m, 1H), 1.10(q, J=3.7, 2.4 Hz, 2H); MS(ESI-) m/z = 558 (M-H)⁻.

10

【0778】

[実施例123]

メチル4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ベンゾエート

実施例123A

(R)-メチル4-(7-ヒドロキシ-4-オキソクロマン-2-イル)ベンゾエート
ビス(2, 2, 2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(271 mg、0.816 mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロオキサゾール(200 mg、0.979 mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(798 mg、4.90 mmol)、(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(2203 mg、12.24 mmol)およびジクロロエタン(8 mL)の混合物を、20 mLのバイアル中室温で5分間攪拌し、続いて7-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン(CAS 59887-89-7、MFCD00209371、1323 mg、8.16 mmol)および水(256 mg、14.19 mmol)を加えた。バイアルを密栓し、混合物を60℃で終夜攪拌した。バイアルの側面上にPdがプレートアウトすると共に、反応物は徐々に黒色に変色した。混合物をセライトのプラグに通して濾過し、酢酸エチルで溶出して赤色溶液を得、これをブラインで洗浄した。溶媒を真空で除去し、粗製物を100 gシリカゲルカートリッジを用いてクロマトグラフィーにかけ、ヘプタン中5~40%酢酸エチルの濃度勾配で溶出して、標題化合物(1.62 g、収率66.6%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.15-8.04(m, 2H), 7.87(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.60-7.49(m, 2H), 6.62-6.45(m, 2H), 5.87(s, 1H), 5.53(ddd, J=12.8, 3.2 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.07-2.80(m, 2H); MS(ESI+) m/z = 299 (M+H)⁺.

30

40

【0779】

実施例123B

(R)-メチル4-(7-ヒドロキシ-4-(メトキシイミノ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例123A(960 mg、3.22 mmol)、酢酸ナトリウム(528 mg、6.44 mmol)およびO-メチルヒドロキシルアミン、塩酸(538 mg、6.44 mmol)のメタノール(10 mL)中混合物を、60℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で

50

除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をエーテルで洗浄して、標題化合物(810mg、2.475mmol、収率77%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.15–8.03 (m, 2H), 7.81 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.58–7.43 (m, 2H), 6.50 (dd, $J=8.6, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 5.21 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H), 5.12 (dd, $J=12.2, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (dd, $J=17.2, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 2.63 (dd, $J=17.2, 12.2\text{ Hz}$, 1H); MS (ESI+) m/z 328 (M+H) $^+$.

【0780】

10

実施例123C

メチル4-((2R, 4R)-4-アミノ-7-ヒドロキシクロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例123B(570mg、1.741mmol)の混合物を、炭素担持5%白金(0.05当量)で酢酸(5mL)中にて処理した。反応物を水素(1気圧)下室温で24時間攪拌し、LC/MSは95%を超える転化率を示した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取LC方法TFA2により精製して、標題化合物のトリフルオロ酢酸塩(300mg、収率44%)を得た。LC/MS m/z 283 (M-NH $_2$) $^+$.

【0781】

20

実施例123D

メチル4-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-ヒドロキシクロマン-2-イル)ベンゾエート

1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(162mg、0.668mmol)およびHATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、380mg、1.0mmol)のDMF(2mL)中混合物を、室温で5分間攪拌し、続いて実施例123C(200mg、0.334mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.466mL、2.67mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、LC/MSは反応が完結していることを示した。混合物をヘプタン中5~50%酢酸エチルで溶出する25gシリカゲルカートリッジ上にローディングして、標題化合物(204mg、収率58.3%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.11–7.90 (m, 2H), 7.42 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.16–7.02 (m, 2H), 6.94 (dd, $J=37.7, 8.3\text{ Hz}$, 2H), 6.49–6.32 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.36 (dt, $J=15.3, 8.7\text{ Hz}$, 2H), 5.18 (d, $J=10.7\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.56–2.36 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.26 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 1.10–1.04 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 521.9 (M-H) $^-$.

30

40

【0782】

実施例123E

メチル4-((2R, 4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-(ジフルオロメトキシ)クロマン-2-イル)ベンゾエート

アセトニトリル(2mL)と水(1mL)との混合物中の実施例123D(190mg、0.363mmol)およびジエチル(ブromoジフルオロメチル)ホスホネート(0.129mL、0.726mmol)に、激しく攪拌しながら50%水酸化カリウム水溶液(244mg、2.178mmol)を注射器により滴下添加した。添加が完了した後、LC/MSは少量の副生成物ピークと共に転化率が完結していることを示した。更に水を

50

混合物に加え、混合物を酢酸エチル（ $3 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を 1 M HCl （ 5 mL ）および水で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を分取LC方法TFA2により精製して、標題化合物（ 150 mg 、収率 72% ）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， CDCl_3 ） δ $8.09-8.00$ （m， 2H ）， $7.49-7.41$ （m， 2H ）， $7.15-6.99$ （m， 4H ）， $6.75-6.66$ （m， 2H ）， $5.50-5.40$ （m， 1H ）， 5.33 （d， $J=8.9 \text{ Hz}$ ， 1H ）， 5.25 （dd， $J=11.3$ ， 2.0 Hz ， 1H ）， 3.93 （s， 3H ）， 2.50 （ddd， $J=13.4$ ， 6.1 ， 2.1 Hz ， 1H ）， $1.84-1.71$ （m， 2H ）， 1.65 （d， $J=2.8 \text{ Hz}$ ， 1H ）， $1.11-1.06$ （m， 2H ）； MS （ESI $^-$ ） $m/z=572$ （ M-H ） $^-$ 。

10

【0783】

[実施例124]

1-（2，2-ジフルオロ-1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）-N-（7-ヒドロキシ-2，2-ジメチル-3，4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル）シクロプロパンカルボキサミド

実施例124A

7-ヒドロキシ-2，2-ジメチルクロマン-4-オンO-メチルオキシム

7-ヒドロキシ-2，2-ジメチルクロマン-4-オン（cas番号17771-33-4）（ 680 mg ， 3.54 mmol ）、酢酸ナトリウム（ 580 mg ， 7.08 mmol ）およびO-メチルヒドロキシルアミン、塩酸（ 591 mg ， 7.08 mmol ）のメタノール（ 10 mL ）中混合物を、 60°C で終夜撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で除去して、標題化合物（ 740 mg ， 95% ）を得た。LC/MS（ESI $^+$ ） $m/z=222$ （ M+H ） $^+$ 。

20

【0784】

実施例124B

4-アミノ-2，2-ジメチルクロマン-7-オール塩酸塩

実施例124A（ 740 mg ， 3.34 mmol ）および酢酸（ 10 mL ）に、 50 mL の圧力ボトル中 5% Pt/C含水物（ 240 mg ， 0.506 mmol ）を加えた。混合物を 30 psi の水素および室温で 40 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を除去した。ジエチルエーテル（ 10 mL ）を得られた残留物に加え、続いてジオキサン中 4 N HCl （ 1 mL ）を滴下添加した。白色固体を濾取し、乾燥して、標題化合物（ 460 mg ， 60% ）を得た。LC/MS（ESI $^+$ ） $m/z=177$ （ M-NH_2 ） $^+$ 。

30

【0785】

実施例124C

1-（2，2-ジフルオロ-1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）-N-（7-ヒドロキシ-2，2-ジメチル-3，4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル）シクロプロパンカルボキサミド

N，N-ジメチルホルムアミド（ 4 mL ）中の1-（2，2-ジフルオロベンゾ[d][1，3]ジオキソール-5-イル）シクロプロパンカルボン酸（CAS 68015-98-5）（ 485 mg ， 2.0 mmol ）に、HATU（1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1，2，3-トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート）（ 1142 mg ， 3.00 mmol ）を加えた。混合物を室温で5分間撹拌し、実施例124Bを加え、続いてN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（ 1.395 mL ， 8.01 mmol ）を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。混合物をヘプタン中 $0-50\%$ 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物（ 505 mg ， 1.210 mmol 、収率 60.4% ）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， CDCl_3 ） δ $7.20-7.07$ （m， 2H ）， 7.01 （d， $J=8.2 \text{ Hz}$ ， 1H ）， 6.88 （dd， $J=8.5$ ， 1.0 Hz ， 1H ）， 6.36 （dd， $J=8.4$ ， 2.5 Hz ， 1H ）， 6.23 （d， $J=2.6$

40

50

H z, 1 H), 5.41–5.25 (m, 2 H), 5.23–5.08 (m, 1 H), 2.11 (dd, J=13.2, 6.2 Hz, 1 H), 1.76–1.63 (m, 2 H), 1.50 (dd, J=13.2, 10.5 Hz, 1 H), 1.32 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.09 (td, J=3.2, 1.5 Hz, 2 H); MS (ESI⁺) m/z 417.7 (M+H)⁺.

【0786】

[実施例125]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7-(ジフルオロメトキシ)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

アセトニトリル(10 mL)と水(5 mL)との混合物中の実施例124Cの生成物(150 mg、0.359 mmol)およびジエチル(ブromoジフルオロメチル)ホスホネート(0.128 mL、0.719 mmol)を、氷水浴中で<5℃に冷却した。水酸化カリウム(0.185 mL、2.156 mmol、50%水溶液)を、激しく攪拌しながら注射器により滴下添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水(5 mL)で希釈し、メチルtert-ブチルエーテル(3×10 mL)で抽出した。合わせた抽出物を1M HCl(5 mL)で洗浄し、LC/MS方法TFA1により精製して、標題化合物(85 mg、50.6%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 2 H), 6.63–6.59 (m, 1 H), 6.51 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.44, (1 H), 5.35 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.26–5.17 (m, 1 H), 2.12 (dd, J=13.2, 6.2 Hz, 1 H), 1.76–1.64 (m, 2 H), 1.52 (dd, J=13.2, 10.9 Hz, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 1.15–1.05 (m, 2 H); MS (ESI⁺) m/z=468 (M+H)⁺.

【0787】

[実施例126]

1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[7-メトキシ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

実施例126A

2-アセチル-5-メトキシフェニルテトラヒドロフラン-2-カルボキシレート

塩化オキサリル(14.83 mL、175 mmol)を、窒素雰囲気下0℃でテトラヒドロフラン-2-カルボン酸(18.5 g、159 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.116 g、1.593 mmol)のCH₂Cl₂(100 mL)中混合物に注射器により滴下添加した。混合物を更に1時間攪拌し、次いで0℃で1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エタノン(CAS 552-41-0)(26.5 g、159 mmol)およびトリエチルアミン(66.6 mL、478 mmol)のCH₂Cl₂(100 mL)中混合物に注射器により滴下添加した。得られた混合物を室温で約3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサン中0~90%酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(36.5 g、138 mmol、収率87%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 4.78 (dd, J=8.5, 5.4 Hz, 1 H), 4.18–4.09 (m, 1 H), 4.06–3.98 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.54 (s, 1 H), 2.58–2.45 (m, 3 H), 2.47–2.33 (m, 1 H), 2.23–2.08 (m, 1 H), 2.10–1.95 (m, 1 H); MS (ESI⁺) m/z 265 (M+H)⁺.

【0788】

実施例 126B

1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン-1,3-ジオン

実施例 126A からの生成物 (18 g、68.1 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 中溶液を、N₂ の雰囲気下 -70 °C に冷却し、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン中 1 M 溶液 (170 mL、170 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機層を飽和 NH₄Cl (3 × 20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (18 g、54.5 mmol、収率 80%) を得た。MS (ESI+) m/z 265 (M+H)⁺。

【0789】

10

実施例 126C

7-メトキシ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-4H-クロメン-4-オン

実施例 126B からの生成物 (10 g、37.8 mmol) の CH₂Cl₂ (100 mL) 中溶液を、塩化鉄 (III) (18.41 g、114 mmol) で処理した。得られた懸濁液を室温で終夜攪拌した。反応物を濾過し、濃縮して、標題化合物 (9.32 g、31.0 mmol、収率 82%) を得た。MS (ESI+) m/z 247 (M+H)⁺。

【0790】

実施例 126D

7-メトキシ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-4-オン

実施例 126C からの生成物 (12 g、48.7 mmol) を、酢酸エチル (100 mL) 中の Pd/C (3.37 g) およびトリエチルアミン (34.0 mL、244 mmol) で処理した。反応物を室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を真空で除去した。粗製物を石油エーテル中 0~90% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (1.7 g、6.85 mmol、収率 14.05%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 16.9, 12.2 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 16.8, 3.8 Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 249 (M+H)⁺。

20

30

【0791】

実施例 126E

7-メトキシ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-4-オンオキシム

実施例 126D からの生成物 (700 mg、2.82 mmol) を、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (294 mg、4.23 mmol) および酢酸ナトリウム (347 mg、4.23 mmol) でメタノール (1 mL) 中にて処理した。反応物を周囲温度で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残留物を石油エーテル中 0~90% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (742 mg、2.82 mmol、収率 100%) を得た。MS (ESI+) m/z 264 (M+H)⁺。

40

【0792】

実施例 126F

7-メトキシ-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)クロマン-4-アミン塩酸塩

メタノール (10 mL) を NH₃ ガス気流で 1 分間処理した。実施例 126E からの生成物 (0.742 g、2.82 mmol) を、続いてニッケル (0.165 g、2.82 mmol) を加えた。混合物を 5 気圧の H₂ 下室温で 24 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残留物をジエチルエーテル中 HCl で処理し、次いで濃縮して、標題化合物 (0.762 g、2.67 mmol、収率 95%) を得た。MS (ESI+) m/z 233 (M-NH₃)⁺。

【0793】

50

実施例 1 2 6 G

1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- [7-メトキシ-2- (テトラヒドロフラン-2-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

実施例 1 2 6 F からの生成物 (50.7 mg、0.177 mmol)、1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸 (55.9 mg、0.231 mmol) および HATU (1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (101 mg、0.266 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中混合物を、N₂ 下トリエチルアミン (99 μL、0.710 mmol) で処理し、室温で終夜攪拌した。混合物をメチル tert-ブチルエーテル (30 mL) と 10% クエン酸 (15 mL) との間で分配した。層を分離し、メチル tert-ブチルエーテル層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (約 15 mL) で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。残留物をヘプタン中 50~100% [9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (67.9 mg、0.143 mmol、収率 81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.07 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 1.5H), 6.93 (d, J=8.7 Hz, 0.5H), 6.50-6.43 (m, 1.5H), 6.40 (d, J=2.4 Hz, 0.5H), 5.70 (d, J=8.9 Hz, 0.5H), 5.46 (d, J=6.8 Hz, 0.5H), 5.31-5.22 (m, 0.5H), 5.03-4.95 (m, 0.5H), 4.10-3.83 (m, 2H), 3.82-3.65 (m, 4H), 2.29 (ddd, J=13.2, 6.2, 2.3 Hz, 0.5H), 2.10-1.83 (m, 4.5H), 1.77-1.57 (m, 3H), 1.15-1.00 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 472 (M-H)⁻.

【0794】

[実施例 1 2 7]

メチル 4- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾエート

標題化合物を実施例 1 2 3 D に記載した通りに調製した。

【0795】

[実施例 1 2 8]

4- [(2R, 4R) -4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸

メタノール (2 mL) および水 (0.5 mL) 中の実施例 1 2 7 の生成物 (33 mg、0.063 mmol) に、水酸化リチウム (15.10 mg、0.630 mmol) を加えた。混合物を 35℃ で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、水 (1 mL) を加えた。反応混合物の pH を 2M HCl で約 1~2 に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、乾燥して、標題化合物 (30 mg、収率 93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.30 (q, J=8.8, 7.6 Hz, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.49 (dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.06-1.00 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 508 (M-H)⁻.

【0796】

10

20

30

40

50

[実施例 129]

4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロスピロ [クロマン-2, 1'-シクロブタン] -3'-カルボン酸

実施例 129A

メチル7-メトキシ-4-オキソスピロ [クロマン-2, 1'-シクロブタン] -3'-カルボキシレート

メタノール (10 mL) 中の1- (2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) エタノン (CAS 552-41-0) (500 mg、3.01 mmol) に、室温でメチル3-オキソシクロブタンカルボキシレート (1157 mg、9.03 mmol) およびピロリジン (0.754 mL、9.03 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機層を水で洗浄し、NaSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。ヘプタン中酢酸エチル (0~30%) で溶出するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (200 mg、24%) を得た。

【0797】

実施例 129B

メチル7-メトキシ-4- (メトキシイミノ) スピロ [クロマン-2, 1'-シクロブタン] -3'-カルボキシレート

実施例 129A (196 mg、0.709 mmol)、酢酸ナトリウム (116 mg、1.419 mmol) およびO-メチルヒドロキシルアミン、塩酸 (118 mg、1.419 mmol) のメタノール (10 mL) 中混合物を、60℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過した。溶媒を圧力下で除去して、標題化合物の粗生成物 (203 mg、94%) を得、これを更には精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dd, J=8.9, 5.8 Hz, 1H), 6.51 (ddt, J=8.4, 5.6, 2.5 Hz, 1H), 6.42 (td, J=6.1, 2.8 Hz, 1H), 3.96 (t, J=4.4 Hz, 3H), 3.75 (dt, J=32.6, 2.8 Hz, 6H), 2.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.56-2.28 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 306 (M+H)⁺.

【0798】

実施例 129C

メチル4-アミノ-7-メトキシスピロ [クロマン-2, 1'-シクロブタン] -3'-カルボキシレート

実施例 129B (200 mg、0.655 mmol) のメタノール (10 mL) 中溶液に、50 mLの圧力ボトル中ラネーニッケル (1 g、17.04 mmol) を加えた。混合物を水素30 psiでおよび室温で52時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮乾固して、標題化合物 (150 mg、83%) を得た。MS (ESI+) m/z 261 (M-NH₂)⁺.

【0799】

実施例 129D

メチル4- (1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボキサミド) -7-メトキシスピロ [クロマン-2, 1'-シクロブタン] -3'-カルボキシレート

N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の1- (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボン酸 (34.9 mg、0.144 mmol) に、HATU (1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (82 mg、0.216 mmol) を加えた。混合物を5分間攪拌し、次いで実施例 129C (40 mg、0.144 mmol) を加え、続いてN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.100 mL、0.577 mmol) を加えた。混合物を室温

10

20

30

40

50

で2時間攪拌した。混合物をヘプタン中0～50%酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(60mg、収率83%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.18–7.07(m, 2H), 7.00(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.94(dd, J=8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.46(dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.34(d, J=2.5 Hz, 1H), 5.32(d, J=8.5 Hz, 1H), 5.17–5.05(m, 1H), 3.73(d, J=9.6 Hz, 6H), 3.29(tt, J=9.3, 7.7 Hz, 1H), 2.47–2.32(m, 4H), 2.26(dd, J=13.3, 5.8 Hz, 1H), 1.79(dd, J=13.4, 8.4 Hz, 1H), 1.69(t, J=3.6 Hz, 2H), 1.12–1.05(m, 2H); MS(ESI-) m/z 500.2 (M-H)⁻.

10

【0800】

実施例129E

4-({ [1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロブタン]-3'-カルボン酸

実施例129D(58mg、0.116mmol)のメタノール(4mL)および水(1mL)中溶液に、水酸化リチウム(27mg、1.16mmol)を加えた。混合物を35℃で4時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、次いで水(1mL)を加えた。混合物を2N HClでpH1～2に調節した。沈澱した白色固体を集め、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物を固体として得た(53mg、94%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.19–7.08(m, 2H), 7.01(t, J=7.9 Hz, 1H), 6.95–6.83(m, 1H), 6.46(ddd, J=8.6, 4.4, 2.5 Hz, 1H), 6.33(dd, J=6.9, 2.5 Hz, 1H), 5.39(dd, J=8.5, 5.6 Hz, 1H), 5.14(dtd, J=17.2, 9.2, 8.6, 6.1 Hz, 1H), 3.73(d, J=6.5 Hz, 3H), 3.31(p, J=8.3 Hz, 1H), 2.91–2.58(m, 1H), 2.52–2.28(m, 4H), 1.84–1.64(m, 3H), 1.14–1.05(m, 2H); MS(ESI-) m/z = 486.2 (M-H)⁻.

20

【0801】

[実施例130]

30

エチル rac-(2R,4S)-4-({ [1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル} アミノ)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキシレート

実施例130A

エチル7-メトキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボキシレート

1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エタノン(CAS552-41-0)(10g、60.2mmol)をエタノール(175mL)に溶解した。シュウ酸ジエチル(41.1mL、301mmol)を、続いてナトリウムエトキシドのエタノール中2.5M溶液(94mL、241mmol)を加えた。混合物を75℃で1時間加熱し、室温に冷却し、HCl(7.31mL、241mmol)で酸性化し、次いで真空中で濃縮した。この中間体をCH₂Cl₂(200mL)に溶解し、濃HCl(20mL)で処理し、室温で3時間攪拌した。有機層を単離し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をメチル tert-ブチルエーテルで摩砕し、固体を濾取して、標題化合物を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.22(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.10(dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 4.40(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 1.36(t, J=7.1 Hz, 3H).

40

【0802】

実施例130B

エチル7-メトキシ-4-オキソクロマン-2-カルボキシレート

50

実施例130Aからの生成物(2.16g、8.70mmol)、ギ酸アンモニウム(1.646g、26.1mmol)および10%Pd/C(0.695g、0.653mmol)のエタノール(40mL)中混合物を、N₂雰囲気(風船)下85℃で終夜加熱した。混合物を冷却し、濾過して固体を除去し、濃縮した。残留物をヘプタン中50~100%CH₂Cl₂の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物(0.8g、3.20mmol、収率36.7%)を得た。¹H NMR(501MHz, CDCl₃) δ 7.81(d, J=8.8Hz, 1H), 6.61(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 6.56(d, J=2.4Hz, 1H), 5.06(dd, J=8.5, 5.9Hz, 1H), 4.27(q, J=7.1Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.04-2.95(m, 2H), 1.30(t, J=7.1Hz, 3H); MS(ESI+) m/z 251 (M+H)⁺.

10

【0803】

実施例130C

エチル7-メトキシ-4-(メトキシイミノ)クロマン-2-カルボキシレート

実施例130Bからの生成物(0.8g、3.20mmol)およびO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.801g、9.59mmol)のピリジン(10mL)中溶液を、60℃で75分間加熱し、冷却し、濃縮し、酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮して、標題化合物(0.8g、2.86mmol、収率90%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.78(d, J=8.7Hz, 1H), 6.56(dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 6.53(d, J=2.3Hz, 1H), 4.70(dd, J=9.9, 4.3Hz, 1H), 4.27(q, J=7.1Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.33(dd, J=17.2, 4.3Hz, 1H), 2.91(dd, J=17.2, 10.0Hz, 1H), 1.30(t, J=7.1Hz, 3H); MS(ESI+) m/z 280 (M+H)⁺.

20

【0804】

実施例130D

メチル4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-カルボキシレートおよびエチル4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-カルボキシレート

実施例130Cからの生成物のメタノール(20mL)中溶液を、50mLの圧力ボトル中Ra-Ni 2800、水スラリー液(6g、46.0mmol)に加え、水素30psiでおよび室温で4時間振盪した。混合物を濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。MS(ESI+)メチルエステルとしてm/z 220 (M-NH₃)⁺およびエチルエステルとしてm/z 235 (M-NH₃)⁺.

30

【0805】

実施例130E

エチルrac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキシレート

実施例130Dからの生成物(650mg、2.59mmol)、1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(689mg、2.85mmol)およびHATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)(1475mg、3.88mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中混合物を、N₂下トリエチルアミン(1082μL、7.76mmol)で処理し、室温で90分間攪拌した。混合物をメチルtert-ブチルエーテル(30mL)と1M HCl(15mL)との間で分配した。層を分離し、酢酸エチル層を飽和NaHCO₃溶液(10mL)およびブラインで順次洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。残留物をヘプタン中10から100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を最初に溶出する生成

40

50

物として得た。この生成物をヘプタン中25～100% [9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより更に精製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.42 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.02–4.96 (m, 1H), 4.44 (dd, J=9.2, 3.5 Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.31–2.18 (m, 2H), 1.74–1.65 (m, 2H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.12–1.04 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 474 (M-H)⁻.

10

【0806】

[実施例131]

メチル rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキシレート

実施例130Eに記載した通りの最初のクロマトグラフィーから、標題化合物を2番目に溶出する異性体として単離した。この生成物をヘプタン中25～100% [9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより更に精製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.44 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.02–4.96 (m, 1H), 4.48 (dd, J=9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.36–2.29 (m, 1H), 2.22 (ddd, J=14.2, 9.7, 4.8 Hz, 1H), 1.71 (tq, J=7.3, 4.2 Hz, 2H), 1.09 (p, J=6.1, 5.6 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 460 (M-H)⁻.

20

【0807】

[実施例132]

エチル rel-2-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート

30

実施例132A

(E)-メチル 2-(3-(tert-ブトキシ)-2-(2-ヒドロキシベンゾイル)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)チアゾール-5-カルボキシレート

tert-ブチル 3-(2-ヒドロキシフェニル)-3-オキソプロパノエート (0.704 g、2.98 mmol、CAS 番号 936182-86-4、Biddle ら、Journal of the American Chemical Society 2007、129 (13)、p 3830–3831)、メチル 2-ホルミルチアゾール-5-カルボキシレート (CAS 番号 1408075-35-3、0.51 g、2.98 mmol)、ピペリジン (0.015 mL、0.149 mmol) および酢酸 (8.53 μL、0.149 mmol) のベンゼン中混合物を、ディーンスタークトラップを用いて終夜加熱還流した。混合物を濃縮し、ヘプタン中15～100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (0.26 g、0.668 mmol、収率 22.41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53–7.46 (m, 2H), 7.09–7.06 (m, 1H), 6.87–6.82 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI-) m/z 388 (M-H)⁻.

40

【0808】

50

実施例 132B

メチル 2- (4-オキソクロマン-2-イル) チアゾール-5-カルボキシレート

実施例 132A からの生成物 (0.25 g、0.642 mmol) および 1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -3- [(1R, 2R) - (-) -2- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] チオ尿素 (0.053 g、0.128 mmol) のトルエン (4 mL) 中溶液を、室温で 2 日間攪拌した。混合物を DL-10-ショウノウスルホン酸 (0.149 g、0.642 mmol) で処理し、95℃で 3 時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルと飽和 NaHCO₃ 溶液との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。得られた残留物をヘプタン中 10 から 100% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (0.14 g、0.484 mmol、収率 75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 5.86 (dd, J = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 17.0, 4.3 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 290 (M+H)⁺.

【0809】

実施例 132C

エチル rel-2- ((S)-4- ((R)-tert-ブチルスルフィニル) イミノ) クロマン-2-イル) チアゾール-5-カルボキシレート

実施例 132B からの生成物 (70 mg、0.242 mmol)、チタン (IV) エトキシド (331 mg、1.452 mmol) および (R) - (+) -2-メチル-2-プロパンスルフィニアミド (44.0 mg、0.363 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中溶液を、70℃で終夜加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル (30 mL) と水 (15 mL) との間で分配した。存在する固体を珪藻土に通して濾別した。酢酸エチル層を単離し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。得られた残留物をヘプタン中 50~100% [9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] の濃度勾配で、次いで [9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] 中 0~50% 酢酸エチルの濃度勾配で更に溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (35.6 mg、0.088 mmol、収率 36.2%) を最初に溶出する異性体として得た。立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.8, 3.7 Hz, 2H), 5.59 (dd, J = 11.3, 3.3 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 17.5, 3.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 17.5, 11.4 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 407 (M+H)⁺.

【0810】

実施例 132D

エチル rel-2- ((2S, 4S) -4-アミノクロマン-2-イル) チアゾール-5-カルボキシレート

実施例 132C からの生成物 (35.6 mg、0.088 mmol) のエタノール (2 mL) 中溶液を 0℃に冷却し、NaBH₄ (3.31 mg、0.088 mmol) で処理し、0℃で 15 分間攪拌し、更に NaBH₄ (5 mg) で処理し、0℃で 75 分間攪拌した。反応物をジオキサン中 4M HCl (219 μL、0.876 mmol) で処理し、室温で 40 分間攪拌した。混合物を水 (10 mL) とメチル tert-ブチルエーテル (30 mL) との間で分配した。水層を固体の NaHCO₃ で塩基性化し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (26.2 mg、0.086 mmol、収率 98%) を得た。立

10

20

30

40

50

体化学は任意に割り当てた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 5.53 (dd, $J=11.0$, 2.3 Hz , 1H), 4.41 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 4.35 (dd, $J=10.6$, 5.8 Hz , 1H), 2.83 (ddd, $J=13.1$, 5.6 , 2.2 Hz , 1H), 2.09–1.99 (m, 1H), 1.42 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H); $\text{MS (ESI}^+)$ m/z 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0811】

実施例132E

エチル *rel*-2-[(2S, 4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート

10

実施例132Dからの生成物を実施例130Dからの生成物の代わりに用い、実施例130Eに記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.21 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.15–7.10 (m, 3H), 7.01 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.99–6.96 (m, 1H), 6.94 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.56 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 5.53–5.45 (m, 2H), 4.38 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.87 (ddd, $J=13.4$, 6.1 , 2.8 Hz , 1H), 2.05–1.94 (m, 1H), 1.78–1.66 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 2H); $\text{MS (ESI}^-)$ m/z 527 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

20

【0812】

[実施例133]

2-[(4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

実施例132Eからの生成物 (36 mg、0.068 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中溶液を、メタノール (1 mL) で希釈し、次いで 1M NaOH (0.5 mL) で処理した。混合物を室温で15分間攪拌し、1M HCl (2 mL) を加えることにより酸性化した。混合物を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。層を分離し、酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (31 mg、0.062 mmol、収率91%) を2:1比のシス:トランス異性体として得た。アミノ基が結合しているキラル中心の立体化学は、“S”として任意に割り当てた。 $^1\text{H NMR}$ (501 MHz , CDCl_3) δ 8.46 (s, 0.35H), 8.36 (s, 0.65H), 7.28–7.21 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=8.2$, 1.7 Hz , 0.35H), 7.17–7.12 (m, 2.65H), 7.05–6.98 (m, 2.35H), 6.96 (dd, $J=8.2$, 1.0 Hz , 0.65H), 5.63 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 0.35H), 5.59–5.49 (m, 1.95H), 5.28 (dd, $J=10.0$, 2.8 Hz , 0.35H), 5.14–5.10 (m, 0.35H), 2.91 (ddd, $J=13.4$, 6.0 , 2.7 Hz , 0.65H), 2.67–2.58 (m, 0.35H), 2.35 (ddd, $J=14.5$, 10.2 , 5.0 Hz , 0.35H), 2.01 (dt, $J=13.3$, 9.9 Hz , 0.65H), 1.82–1.68 (m, 2H), 1.17–1.08 (m, 2H); $\text{MS (ESI}^-)$ m/z 499 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

30

40

【0813】

[実施例134]

rac-(2R, 4S)-4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボン酸

50

実施例 130E からの生成物のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液を、メタノール (2 mL) で希釈し、次いで 1M NaOH (2 mL) で処理した。混合物を室温で 15 分間攪拌し、1M HCl を加えることにより酸性化した。混合物を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。層を分離し、酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.16 – 1.08 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 446 (M-H)⁻.

10

【0814】

[実施例 135]

エチル rel-2-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート

実施例 135A

エチル rel-2-((R)-4-((R)-tert-ブチルスルフィニル)イミノ)クロマン-2-イル)チアゾール-5-カルボキシレート

20

実施例 132C に記載したクロマトグラフィー精製から、標題化合物を 2 番目に溶出する異性体として単離した。立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 17.1, 4.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 17.1, 8.7 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 407 (M+H)⁺.

【0815】

実施例 135B

エチル rel-2-((2R, 4R)-4-アミノクロマン-2-イル)チアゾール-5-カルボキシレート

30

実施例 135A からの生成物を実施例 132C からの生成物の代わりに用い、実施例 132D に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 13.3, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 2.01 (dt, J = 13.2, 10.9 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 305 (M+H)⁺.

40

【0816】

実施例 135C

エチル rel-2-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート

実施例 135B からの生成物を実施例 130D からの生成物の代わりに用い、実施例 130E に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.2

50

1 (td, $J=7.9, 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.16–7.10 (m, 3H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.58–5.44 (m, 3H), 4.38 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.87 (ddd, $J=13.4, 6.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.00 (dt, $J=13.4, 9.8$ Hz, 1H), 1.78–1.65 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.13–1.05 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺.

【0817】

[実施例136]

2-[(4R)-4-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

10

実施例135Cからの生成物を実施例132Eからの生成物の代わりに用い、実施例133に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を2:1比のシス:トランス異性体として単離した。アミノ基が結合しているキラル中心の立体化学は、“R”として任意に割り当てた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 0.35H), 8.34 (s, 0.65H), 7.26–7.10 (m, 3.5H), 7.04–6.93 (m, 3.5H), 5.60 (d, $J=6.9$ Hz, 0.35H), 5.57–5.46 (m, 1.95H), 5.25 (dd, $J=9.7, 2.1$ Hz, 0.35H), 5.14–5.08 (m, 0.35H), 2.92–2.85 (m, 0.65H), 2.64–2.58 (m, 0.35H), 2.37–2.29 (m, 0.35H), 1.99 (dt, $J=12.9, 9.7$ Hz, 0.65H), 1.80–1.66 (m, 2H), 1.15–1.07 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 499 (M-H)⁻.

20

【0818】

[実施例137]

メチル4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-2-フルオロベンゾエート

実施例137A

(R)-メチル2-フルオロ-4-(7-メトキシ-4-オキソクロマン-2-イル)ベンゾエート

30

20 mLのバイアル中に、ビス(2,2,2-トリフルオロアセトキシ)パラジウム(84 mg、0.253 mmol)、(S)-4-(tert-ブチル)-2-(ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロオキサゾール(61.9 mg、0.303 mmol)、アンモニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(247 mg、1.515 mmol)および(3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸(500 mg、2.53 mmol)を仕込んだ。混合物をジクロロエタン(10 mL)中で5分間攪拌し、7-メトキシ-4H-クロメン-4-オン(CAS 5751-52-0)(534 mg、3.03 mmol)および水(0.256 mL、14.19 mmol)を加えた。混合物を60℃で終夜攪拌し、珪藻土のプラグに通して濾過し、溶出し、酢酸エチルで洗浄して、赤色溶液を得た。溶媒を真空下で除去し、粗製物をヘプタン中酢酸エチルで0~40%の濃度勾配にて溶出する24 gシリカゲルカートリッジ上でクロマトグラフィーにかけて、標題化合物(235 mg、0.711 mmol、28.2%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 2H), 6.65 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J=12.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.03–2.81 (m, 2H). MS (ESI+): m/z = 331 (M+H)⁺.

40

【0819】

実施例137B

50

(R)－メチル2－フルオロ－4－(7－メトキシ－4－(メトキシイミノ)クロマン－2－イル)ベンゾエート

実施例137A (230mg、0.696mmol)、酢酸ナトリウム (114mg、1.393mmol) およびO－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (116mg、1.393mmol) のメタノール (10mL) 中混合物を、60℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。得られた白色固体をジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物 (228mg、0.634mmol、収率91%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, J=8.3, 7.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.59 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.11 (dd, J=12.2, 3.2Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (dd, J=17.1, 3.2Hz, 1H), 2.60 (dd, J=17.2, 12.1Hz, 1H); MS (ESI+) m/z = 360 (M+H)⁺.

【0820】

実施例137C

メチル4－((2R, 4R)－4－アミノ－7－メトキシクロマン－2－イル)－2－フルオロベンゾエート、塩酸

実施例137B (220mg、0.612mmol) および炭素担持白金 (119mg、0.031mmol) のメタノール (6mL) 中混合物に、水素風船を装着し、室温で24時間攪拌し、LC/MSは転化率約50%を示した。風船を再充填した。反応混合物に更に白金触媒 (0.05当量) を仕込み、更に24時間攪拌し、この時点でLC/MSは転化率95%を示した。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物にジオキサン中4M HClを滴下添加した。沈澱した白色固体を濾過し、乾燥して、標題化合物 (110mg、48.9%) を得た。MS (ESI+) m/z = 315 (M-NH₂)⁺.

【0821】

実施例137D

メチル4－[(2R, 4R)－4－({[1－(2, 2－ジフルオロ－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)－7－メトキシ－3, 4－ジヒドロ－2H－クロメン－2－イル)－2－フルオロベンゾエート

N, N－ジメチルホルムアミド (4mL) 中の1－(2, 2－ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール－5－イル)シクロプロパンカルボン酸 (87mg、0.359mmol) に、HATU (1－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－1H－1, 2, 3－トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム3－オキシドヘキサフルオロホスフェート) (186mg、0.489mmol) を加えた。混合物を5分間攪拌し、次いで実施例137C (120mg、0.326mmol) を加え、続いてN－エチル－N－イソプロピルプロパン－2－アミン (0.227mL、1.305mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン中5～40%酢酸エチルの濃度勾配で溶出して、標題化合物 (120mg、収率66.2%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.94 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.24–7.17 (m, 2H), 7.12–7.03 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 6.44 (d, J=2.5Hz, 1H), 5.38 (td, J=10.0, 9.5, 5.8Hz, 1H), 5.30 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.19 (dd, J=11.1, 2.0Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.51 (ddd, J=13.4, 6.1, 2.2Hz, 1H), 1.79–1.70 (m, 2H), 1.29–1.23 (m, 1H), 1.07 (d, J=3.8Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 554 (M-H)⁺.

【0822】

[実施例138]

メチル4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-3-フルオロベンゾエート

(2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸を(3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸の代わりに用い、実施例137A-137Dに記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物(115mg、収率66.2%)を調製した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.72 (dd, J=10.7, 1.6Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.53 (dt, J=8.7, 3.2Hz, 1H), 6.43 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.51-5.45 (m, 1H), 5.42 (dt, J=10.2, 4.9Hz, 1H), 5.30 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.94 (d, J=2.6Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.53 (ddd, J=13.4, 6.2, 2.1Hz, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.27 (d, J=3.6Hz, 1H), 1.07 (q, J=2.4, 1.5Hz, 2H); MS (ESI-) m/z = 554 (M-H)⁻.

10

【0823】

[実施例139]

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-2-フルオロ安息香酸

実施例137D(105mg、0.189mmol)のメタノール(2mL)中溶液に、4N LiOH(0.5mL)を加えた。混合物を35℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、水(0.5mL)を得られた残留物に加えた。混合物のpHを2N HClでpH 1~2に調節した。得られた白色固体を濾取し、乾燥して、標題化合物(97mg、収率95%)を得た。¹H NMR (501MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.23 (d, J=9.5Hz, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.2, 4.6Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 6.44 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.46-5.30 (m, 2H), 5.20 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.54 (d, J=12.6Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.09 (d, J=3.5Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 540 (M-H)⁺.

20

30

【0824】

[実施例140]

エチルrel-2-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例140A

エチル2-(1-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシフェニル)-3-オキソプロピル)チアゾール-4-カルボキシレート

40

ジイソプロピルアミン(923μL、6.48mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)中溶液を、N₂下-78℃に冷却し、ヘキサン中2.5M n-ブチルリチウム(2.246mL、5.62mmol)で処理し、0℃で15分間攪拌し、2'-ヒドロキシアセトフェノン(286μL、2.376mmol)で処理し、0℃で1時間攪拌し、-78℃に冷却し、エチル2-ホルミルチアゾール-4-カルボキシレート(CAS# 73956-17-9)(400mg、2.160mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)中溶液で処理し、-78℃で10分間攪拌し、KH₂PO₄の10%水溶液(50mL)でクエンチし、室温に加温した。混合物を酢酸エチル(2回)で抽出した。合わせた

50

酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮した。残留物をヘプタン中 25～100% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (0.38 g、1.183 mmol、収率 54.8%) を得た。

【0825】

実施例 140B

エチル 2-(4-オキソクロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

トルエン中 40 重量/重量% ジエチルアゾジカルボキシレート (0.619 mL、1.360 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.357 g、1.360 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液を、室温で 15 分間攪拌した。実施例 140A からの生成物 (0.38 g、1.183 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液を、10 分かけて滴下添加した。混合物を 0℃ で 1 時間、次いで室温で 30 分間攪拌した。反応は進行していなかった。分離フラスコ中、トリフェニルホスフィン (0.357 g、1.360 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液を、 N_2 下 0℃ に冷却し、トルエン中 40 重量/重量% ジエチルアゾジカルボキシレート (0.619 mL、1.360 mmol) で 3 分かけて処理し、15 分間攪拌し、元の反応混合物に 15 分かけて滴下移液した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をヘプタン中 10 から 100% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。単離した不純物を含む生成物をヘプタン中 [9:1 CH_2Cl_2 : 酢酸エチル] の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより更に精製して、標題化合物 (70 mg、0.231 mmol、収率 19.52%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.96–7.92 (m, 1H), 7.56 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14–7.08 (m, 2H), 5.88 (dd, $J=11.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.44 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.34 (dd, $J=17.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=17.0, 11.7$ Hz, 1H), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ; MS (ESI+) m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, m/z 321 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

【0826】

実施例 140C

エチル rel-2-((S)-4-((R)-tert-ブチルスルフィニル)イミノ)クロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 140B からの生成物を実施例 132B からの生成物の代わりに用い、実施例 132C に記載した手順と同様の手順から、標題化合物を最初に溶出する異性体として単離した。立体化学は任意に割り当てた。 ^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.07 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J=8.5, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.12–7.07 (m, 2H), 5.66 (dd, $J=12.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.48 (qd, $J=7.1, 2.7$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J=17.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J=17.5, 12.7$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 407 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0827】

実施例 140D

エチル rel-2-((2S, 4S)-4-アミノクロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 140C からの生成物 (31 mg、0.076 mmol) のエタノール (2 mL) 中溶液を 0℃ に冷却し、 NaBH_4 (8.66 mg、0.229 mmol) で処理し、0℃ で 15 分間攪拌し、室温で 1 時間攪拌した。混合物をジオキサン中 4M HCl (191 μL 、0.763 mmol) で処理し、室温で 40 分間攪拌した。混合物を水 (10 mL) とメチル tert-ブチルエーテル (30 mL) との間で分配した。水層を固体の NaHCO_3 で塩基性化し、酢酸エチル (2 回、 2×30 mL) で抽出した。合わせた酢

酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (20 mg、0.066 mmol、収率 86%) を得た。立体化学は任意に割り当てた。 $^1\text{H NMR}$ (501 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 1H), 7.07–7.03 (m, 2H), 6.97 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J=11.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.36–4.30 (m, 1H), 2.88 (ddd, $J=13.0, 5.6, 2.2$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 305 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0828】

実施例 140E

エチル rel-2-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 140D からの生成物を実施例 126F からの生成物の代わりに用い、実施例 126G に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製し、[9:1 CH_2Cl_2 :酢酸エチル] 中 0~50% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。立体化学は任意に割り当てた。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.27–7.20 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.16–7.10 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.00 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=8.2, 1.0$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J=11.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.51 (td, $J=10.0, 6.2$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.48 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.97 (ddd, $J=13.2, 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 1.94 (dt, $J=13.2, 11.0$ Hz, 1H), 1.81–1.77 (m, 1H), 1.72–1.68 (m, 1H), 1.46 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.15–1.09 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 527 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

【0829】

[実施例 141]

エチル rel-2-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 141A

エチル rel-2-((R)-4-((R)-tert-ブチルスルフィニル)イミノ)クロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 140B からの生成物を実施例 132B からの生成物の代わりに用い、実施例 132C に記載した手順と同様の手順から、標題化合物を 2 番目に溶出する異性体として単離した。立体化学は任意に割り当てた。 $^1\text{H NMR}$ (501 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J=8.9, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.11–7.06 (m, 2H), 5.74 (dd, $J=10.1, 3.8$ Hz, 1H), 4.46 (qd, $J=7.1, 1.0$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J=17.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J=17.2, 10.1$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 407 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0830】

実施例 141B

エチル rel-2-((2R, 4R)-4-アミノクロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレートおよび

エチル rel-2-((2R, 4S)-4-アミノクロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 4 1 A からの生成物を実施例 1 4 0 C からの生成物の代わりに用い、実施例 1 4 0 D に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物をシスおよびトランス異性体の 4 : 1 混合物として得た。立体化学は任意に割り当てた。主要なシス異性体のピークの NMR : $^1\text{H NMR}$ (501 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 1H), 7.05 (td, $J=7.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J=11.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.36–4.29 (m, 1H), 2.88 (ddd, $J=13.1, 5.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ; MS (ESI+) m/z 305 (M+H) $^+$.

10

【0831】

実施例 1 4 1 C

エチル rel-2-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 4 1 B からの生成物を実施例 1 2 6 F からの生成物の代わりに用い、実施例 1 2 6 G に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。[9 : 1 CH_2Cl_2 : 酢酸エチル] 中 0 ~ 50 % 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を最初に溶出する異性体として得た。立体化学は任意に割り当てた。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.30–7.25 (m, 1H), 7.22 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.20–7.17 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.03–6.98 (m, 2H), 5.62 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=11.2, 2.6$ Hz, 1H), 5.14–5.09 (m, 1H), 4.49 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.74 (dt, $J=14.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J=14.3, 11.2, 4.9$ Hz, 1H), 1.78 (ddd, $J=10.0, 6.7, 3.4$ Hz, 1H), 1.70 (ddd, $J=9.9, 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.47 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.20 (ddd, $J=10.3, 6.7, 3.6$ Hz, 1H), 1.07 (ddd, $J=9.7, 6.8, 3.3$ Hz, 1H) ; MS (ESI+) m/z 529 (M+H) $^+$.

20

30

【0832】

[実施例 1 4 2]

エチル rel-2-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 1 4 1 C に記載した通りに、粗製物のクロマトグラフィーから、標題化合物を 2 番目に溶出する異性体として単離した。立体化学は任意に割り当てた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.14–7.10 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.01–6.94 (m, 2H), 5.58 (dd, $J=11.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.54–5.46 (m, 1H), 5.38 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.96 (ddd, $J=13.2, 6.0, 2.3$ Hz, 1H), 1.93 (dt, $J=13.1, 11.0$ Hz, 1H), 1.78 (dd, $J=10.1, 3.7$ Hz, 1H), 1.69 (dd, $J=9.5, 3.5$ Hz, 1H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.15–1.07 (m, 2H) ; MS (ESI-) m/z 527 (M-H) $^-$.

40

【0833】

[実施例 1 4 3]

rel-2-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-

50

2 H-クロメン-2-イル] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

実施例 140 E からの生成物を実施例 151 G からの生成物の代わりに用い、実施例 152 に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=11.1, 1.7 Hz, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 5.44 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=12.3, 5.0 Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.81 (dd, J=9.8, 3.2 Hz, 1H), 1.72 (dd, J=9.8, 3.1 Hz, 1H), 1.19-1.11 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 499 (M-H)⁻.

10

【0834】

[実施例 144]

rel-2-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

実施例 141 C からの生成物を実施例 151 G からの生成物の代わりに用い、実施例 152 に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 5.63 (d, J=6.8 Hz, 0H), 5.29 (dd, J=10.5, 2.6 Hz, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 2.69 (dt, J=14.3, 3.0 Hz, 1H), 2.33 (ddd, J=14.6, 10.7, 3.9 Hz, 2H), 1.77 (ddd, J=9.7, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 1.72 (ddd, J=9.6, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 1.17 (ddd, J=9.9, 6.5, 3.5 Hz, 1H), 1.09 (ddd, J=9.2, 6.4, 3.0 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺.

20

【0835】

[実施例 145]

rel-2-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

実施例 142 からの生成物を実施例 151 G からの生成物の代わりに用い、実施例 152 に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.57 (dd, J=11.0, 1.8 Hz, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 5.43 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J=13.3, 5.8, 1.8 Hz, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 499 (M-H)⁻.

40

【0836】

[実施例 146]

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2 H-クロメン-2-イル]-3-フルオロ安息香酸

実施例 138 (100 mg、0.180 mmol) および 2 N LiOH 水溶液 (0.

50

5 mL) のメタノール (2 mL) 中混合物を、35 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、水 (0.5 mL) を加えた。混合物の pH を 2 N HCl で pH 1 ~ 2 に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、乾燥して、標題化合物 (85 mg、収率 87 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (ddd, J = 18.8, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 20.9, 7.5 Hz, 1H), 7.19–7.07 (m, 2H), 7.04–6.95 (m, 2H), 6.54 (ddd, J = 8.6, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 6.3, 2.5 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 5.44 (td, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.55 (ddd, J = 13.4, 6.2, 2.1 Hz, 1H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.66 (ddd, J = 9.7, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 1.14–1.03 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 540 (M-H)⁺.

【0837】

[実施例 147]

メチル rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート

実施例 147A

メチル 3-(7-メトキシ-4-オキソクロマン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート

メチル 3-ホルミルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレートをメチル 3-オキソシクロブタンカルボキシレートの代わりに用い、実施例 129A に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製し精製した。

【0838】

実施例 147B

メチル 3-[4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート

実施例 147A を実施例 129A の代わりに用い、実施例 129B に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を調製し精製した (収率 73 %)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 17.0, 3.5 Hz, 1H), 2.43–2.28 (m, 1H), 2.13–2.01 (m, 6H); MS (ESI+) m/z = 332 (M+H)⁺.

【0839】

実施例 147C

メチル rac-3-((2R, 4R)-4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート塩酸塩

酢酸中の実施例 147B (150 mg、0.453 mmol) に水素風船を装着し、触媒として炭素担持 5 % 白金 (177 mg、0.045 mmol) を用いてアミンに還元し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を珪藻土パッドに通して濾過し、溶媒を圧力下で除去した。残留物にメチル tert-ブチルエーテル (2 mL) を加え、続いてジオキサン中 4 M HCl (0.5 mL) をゆっくり加えた。沈澱した白色固体を濾取し、乾燥して、標題化合物 (105 mg、0.309 mmol、収率 68.3 %) を得た。MS (ESI+) m/z = 287 (M-NH₂)⁺.

【0840】

実施例 147D

メチル rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート

N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸 (78 mg、0.324 mmol) に、HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (168 mg、0.441 mmol) を加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌し、続いて実施例 147C (100 mg、0.294 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.205 mL、1.177 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。ヘプタン中 0~40% 酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (68 mg、43.8%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.12 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.26-5.17 (m, 1H), 4.07 (dd, J=11.9, 1.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.21 (ddd, J=13.0, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 2.08-1.99 (m, 6H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.74 (ddd, J=9.0, 5.4, 2.2 Hz, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.08 (tdd, J=9.6, 6.2, 3.0 Hz, 2H); MS (ESI-) m/z 526 (M-H)⁺.

【0841】

[実施例 148]

rac-3-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸

実施例 147D (23 mg、0.044 mmol) に、4 mL のバイアル中メタノール (1.5 mL) を加え、続いて水中 4N LiOH 溶液 (0.5 mL) を加えた。混合物を 35℃ で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、水 (1 mL) を加え、続いて 2N HCl を滴下添加して pH を 1~2 に調節した。沈澱した白色固体を濾取し、乾燥して、標題化合物 (21.5 mg、96%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.47-6.41 (m, 1H), 6.32 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.33 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.27-5.15 (m, 1H), 4.08 (dd, J=11.7, 1.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J=1.5 Hz, 3H), 2.22 (ddd, J=12.9, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 6H), 1.74 (ddd, J=8.9, 5.4, 2.2 Hz, 1H), 1.65 (dpd, J=19.3, 7.6, 6.5, 3.1 Hz, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 512 (M-H)

【0842】

[実施例 149]

エチル rac-6-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ピリジン-3-カルボキシレート

実施例 149A

tert-ブチル 3-(2-ヒドロキシフェニル)-3-オキソプロパノエート

ジイソプロピルアミン (26.6 mL、190 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中溶液に、窒素下および -78°C でヘキサン中 1.6 M *n*-ブチルリチウム (110 mL、176 mmol) を加えた。得られた懸濁液を暫く攪拌した後、酢酸 *tert*-ブチル (20.1 mL、150 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中溶液を 15 分かけて加えた。次いで、溶液を -78°C で約 100 分攪拌した後、サリチル酸メチル (6.45 mL、50.0 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液を、約 20 分かけて反応混合物に加えた。反応混合物を室温に終夜加温し、次いで反応混合物を 1 M クエン酸水溶液 (80 mL) でクエンチした。水相を分離し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、濃縮し、シリカ上でのクロマトグラフィー (30 から 50 % CH_2Cl_2 / ヘプタン) にかけて、多少精製された物質および更にまだ不純物を含むフラクションを得た。不純物を含むフラクションを濃縮し、シリカ上でのクロマトグラフィー (25 から 50 % CH_2Cl_2 / ヘプタンで溶出) にかけた。両方のカラムからの所望のフラクションを合わせ、濃縮して、標題化合物 (9.55 g) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.49 (s, 9H), 3.95 (s, 2H), 6.95 (ddd, $J=8.0, 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=8.4, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 11.95 (s, 1H); MS (DCI) m/z 237 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 254 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

【0843】

実施例 149B

tert-ブチル 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシベンゾイル) アクリレート

実施例 149A (1.66 g、7.0 mmol)、5-ブロモピコリンアルデヒド (1.33 g、7.15 mmol)、ピペリジン (30 μL 、0.30 mmol) および酢酸 (17.5 μL 、0.31 mmol) の混合物を、ディーン-スターク装置を装着した丸底フラスコ中無水トルエン (30 mL) 中で穏やかな還流状態にて 40 分間加熱した。加熱を増加させて極めてゆっくり水を共沸留去した。1 時間後、穏やかな還流になるまで加熱を再度落とし、3 Å モレキュラーシーブス (3.5 グラム) を加えた。30 分還流した後、反応混合物を室温に冷却した。シーブスを濾別し、クロロホルムで濯ぎ、濾液を濃縮して暗色シロップ状にし、これをシリカ上でのクロマトグラフィー (20 % メチル *tert*-ブチルエーテル / ヘプタン) にかけて不純物を含む固体を得、これをヘプタン中でスラリー化した。標題化合物を濾取し、ヘプタンで濯いで、黄色粉体 (1.105 g) とした。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.41 (s, 9H), 6.74–6.79 (m, 1H), 7.00–7.04 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.76–7.80 (m, 1H), 8.40 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 11.73 (s, 1H); MS (ESI) m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0844】

実施例 149C

2-(5-ブロモピリジン-2-イル) クロマン-4-オン

実施例 149B (1.103 g、2.72 mmol) および 1-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((1R,2R)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)チオ尿素 (170 mg、0.41 mmol) の混合物を、無水トルエン (15 mL) 中室温で 3 時間次いで 40°C で終夜攪拌した。(rac)-ショウノウスルホン酸 (316 mg、1.36 mmol) を加え、溶液を 90°C で 2 日間加熱し、室温に冷却した。反応混合物をシリカカラム上に置き、クロマトグラフィー (20 から 35 % メチル *tert*-ブチルエーテル / ヘプタン) にかけて、標題化合物 (414 mg) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.11–3.15 (m, 2H), 5.57 (dd, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.04–7.10 (m, 2H), 7.50–7.56 (m, 2H), 7.90 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.92–7.9

5 (m, 1H), 8.66–8.68 (m, 1H); MS (DCI) m/z 306 (M+H)⁺.

【0845】

実施例149D

エチル6-(4-オキソクロマン-2-イル)ニコチネート

実施例149C (410mg、1.35mmol) およびジクロロ [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム(II) (49mg、0.068mmol) に、50mLの圧力ボトル中エタノール(10mL) およびトリエチルアミン(0.377mL、2.70mmol)を加えた。反応器をアルゴンで数回脱気し、次いで一酸化炭素で充填し、70psiで100℃にて16時間加熱した。サンプルを濃縮し、シリカ(80%CH₂Cl₂/ヘプタン)に通して濾過し、濾液を濃縮し、シリカ上でのクロマトグラフィー(60から100%CH₂Cl₂/ヘプタン)にかけて、標題化合物をオレンジ色固体として得た(242mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H), 3.12 (dd, J=17.0, 11.6Hz, 1H), 3.20 (dd, J=17.0, 4.0Hz, 1H), 4.43 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.67 (dd, J=11.6, 4.0Hz, 1H), 7.05–7.13 (m, 2H), 7.54 (ddd, J=8.6, 7.2, 1.8Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 8.38 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 9.20 (d, J=2.2Hz, 1H); MS (DCI) m/z 298 (M+H)⁺.

【0846】

実施例149E

エチル6-(4-(エトキシイミノ)クロマン-2-イル)ニコチネート

実施例149D (239mg、0.80mmol)、O-エチルヒドロキシルアミン塩酸塩(117mg、1.20mmol) および酢酸カリウム(118mg、1.20mmol)の混合物を、エタノール(3mL)中50℃で90分間加熱し、次いで室温に冷却し、濃縮し、シリカ上でのクロマトグラフィー(30%メチルtert-ブチルエーテル/ヘプタン)にかけて、標題化合物をオレンジ色シロップ状物として得た(262mg)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.75 (dd, J=17.2, 11.8Hz, 1H), 3.71 (dd, J=17.2, 3.5Hz, 1H), 4.21–4.26 (m, 2H), 4.43 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.26 (dd, J=11.8, 3.5Hz, 1H), 6.97–7.03 (m, 2H), 7.29 (ddd, J=8.2, 7.2, 1.7Hz, 1H), 7.70–7.73 (m, 1H), 7.95 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 8.36 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 9.20 (dd, J=2.1, 0.8Hz, 1H); MS (DCI) m/z 341 (M+H)⁺.

【0847】

実施例149F

エチル6-(4-アミノクロマン-2-イル)ニコチネート

実施例149E (259mg、0.76mmol) およびエタノール(25mL)を、50mLの圧力ボトル中Raney-Ni 2800水スラリー液(2.6g、20mmol)に加え、30psiでの水素下および室温で16時間攪拌または振盪した。反応混合物を濾過し、濃縮し、シリカ上でのクロマトグラフィー(アセトニトリル中0から3%濃NH₄OH水溶液)にかけて、標題化合物をシロップ状物として得た(119mg)。MS (ESI) m/z 299 (M+H)⁺.

【0848】

実施例149G

エチルrac-6-((2R, 4S)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)クロマン-2-イル

10

20

30

40

50

）ニコチネート

1-（2，2-ジフルオロベンゾ[d][1，3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパンカルボン酸（132mg、0.55mmol）、カルボニルジイミダゾール（89mg、0.55mmol）および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（8mg、0.06mmol）を、無水アセトニトリル（1.3mL）中で100分間攪拌し、次いで実施例149F（115mg、0.39mmol）を含むフラスコに移し、アセトニトリル（0.2mL）で濯いだ。数分後、ジイソプロピルエチルアミン（50μL、0.29mmol）を加え、溶液を室温で3.5時間攪拌した。次いで溶液を濃縮し、シリカ上でのクロマトグラフィー（1：1CH₂Cl₂／ヘプタン中5から20%メチルtert-ブチルエーテル）にかけて、標題化合物を最初に溶出する異性体（84mg）としておよび実施例150（85mg）を2番目に溶出する異性体として得た。¹H NMR（501MHz，CDCl₃）δ ppm 1.04-1.12（m，2H），1.42（t，J=7.1Hz，3H），1.66-1.73（m，2H），2.23（ddd，J=14.1，10.3，4.9Hz，1H），2.47（ddd，J=14.1，4.1，2.9Hz，1H），4.43（q，J=7.1Hz，2H），5.01-5.06（m，2H），5.62（d，J=7.4Hz，1H），6.91-7.04（m，4H），7.13-7.16（m，2H），7.18（dd，J=8.2，1.7Hz，1H），7.23（ddd，J=8.6，7.2，1.7Hz，1H），7.62（d，J=8.2Hz，1H），8.32（dd，J=8.2，2.1Hz，1H），9.19-9.21（m，1H）；MS（ESI）m/z 523（M+H）⁺。

【0849】

〔実施例150〕

エチル rac-6-〔（2R，4R）-4-（{〔1-（2，2-ジフルオロ-1，3-ベンゾジオキサール-5-イル）シクロプロピル〕カルボニル}アミノ）-3，4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル〕ピリジン-3-カルボキシレート

実施例149Gに記載したクロマトグラフィーから、標題化合物を2番目に溶出する異性体として得た。¹H NMR（500MHz，CDCl₃）δ ppm 1.04-1.11（m，2H），1.43（t，J=7.1Hz，3H），1.64-1.68（m，1H），1.73-1.77（m，1H），1.84（ddd，J=13.3，10.9，10.8Hz，1H），2.78（ddd，J=13.3，6.2，2.3Hz，1H），4.43（q，J=7.1Hz，2H），5.33（dd，J=10.8，2.3Hz，1H），5.41（d，J=8.9Hz，1H），5.48-5.55（m，1H），6.91-7.03（m，3H），7.08-7.13（m，3H），7.17-7.22（m，1H），7.63（d，J=8.2Hz，1H），8.32（dd，J=8.2，2.1Hz，1H），9.14（dd，J=2.1，0.8Hz，1H）；MS（ESI）m/z 523（M+H）⁺。

【0850】

〔実施例151〕

エチル 3-〔4-（{〔1-（2，2-ジフルオロ-1，3-ベンゾジオキサール-5-イル）シクロプロピル〕カルボニル}アミノ）-3，4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル〕シクロブタンカルボキシレート

実施例151A

エチル 3-メチレンシクロブタンカルボキシレート

3-メチレンシクロブタンカルボン酸（CAS番号15760-36-8）（2.06g、18.37mmol）、ヨウ化エチル（1.782mL、22.05mmol）およびCs₂CO₃（13.17g、40.4mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（100mL）中混合物を、N₂下室温で終夜攪拌した。混合物を攪拌した0.2M HCl（500mL）およびメチルtert-ブチルエーテル（1000mL）の0℃混合物中にゆっくり注ぎ入れた。層を分離し、メチルtert-ブチルエーテル層を水（500mL×2）で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過し、濃縮して、標

10

20

30

40

50

題化合物 (2.5 g、17.83 mmol、収率97%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (p, J = 2.3 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18–3.11 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.97–2.89 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0851】

実施例151B

エチル 3- (ヒドロキシメチル) シクロブタンカルボキシレート

実施例151Aからの生成物 (2.5 g、17.83 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液を、ボラン-メチルスルフィド錯体 (4.46 mL、8.92 mmol) で処理し、混合物を室温で約3時間攪拌した。過ホウ酸ナトリウム (1.751 g、21.40 mmol) の水 (15 mL) 中懸濁液を (最初にゆっくり)、続いてジオキサン (15 mL) を加えた。混合物を65℃に2時間加熱し、室温に終夜ゆっくり冷却した。混合物を酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。層を分離し、水溶液を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (2.8 g、17.70 mmol、収率99%) をシスおよびトランス異性体の1:1混合物として得た。MS (DCI+) m/z 176 (M+NH₄)⁺.

10

【0852】

実施例151C

エチル 3-ホルミルシクロブタンカルボキシレート

Kasarら、WO2012154204A1、2012に記載されている手順に従って、塩化オキサリル (3.10 mL、35.4 mmol) のCH₂Cl₂ (115 mL) 中溶液を、N₂ 下-78℃に冷却し、ジメチルスルホキシド (5.02 mL、70.8 mmol) のCH₂Cl₂ (10 mL) 中溶液で滴下処理し、続いて実施例151Bからの生成物 (2.8 g、17.70 mmol) のCH₂Cl₂ (40 mL) 中溶液を加えた。混合物を-78℃で2時間攪拌し、トリエチルアミン (24.67 mL、177 mmol) で処理し、-78℃で20分間攪拌し、飽和NH₄Cl溶液 (100 mL) でクエンチし、室温に加温した。層を分離し、水溶液をCH₂Cl₂ (2回) で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。残留物をヘプタン中0~90%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

20

30

【0853】

実施例151D

エチル 3- (4-オキソクロマン-2-イル) シクロブタンカルボキシレート

2'-ヒドロキシアセトフェノン (212 mg、1.560 mmol) および実施例151Cからの生成物 (203 mg、1.300 mmol) のエタノール (1 mL) 中混合物を、ピロリジン (107 μL、1.300 mmol) で処理し、室温で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチル (30 mL) と1M HCl (10 mL) との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮した。残留物をヘプタン中10から30%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (0.27 g、0.984 mmol、収率76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93–7.88 (m, 1H), 7.55–7.47 (m, 1H), 7.07–6.99 (m, 2H), 4.49–4.37 (m, 1H), 4.24–4.14 (m, 2H), 3.23–3.04 (m, 1H), 2.83–2.74 (m, 0.5H), 2.70–2.57 (m, 2.5H), 2.52–2.24 (m, 4H), 1.33–1.27 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 275 (M+H)⁺.

40

【0854】

実施例151E

エチル 3- (4- (メトキシイミノ) クロマン-2-イル) シクロブタンカルボキシレート

50

ト

実施例 1 5 1 D からの生成物 (270 mg、0.984 mmol) およびオーメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (247 mg、2.95 mmol) のピリジン (2 mL) 中溶液を、65℃で1時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮し、酢酸エチル (50 mL) と水 (15 mL) との間に分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、真空乾固して、標題化合物 (0.27 g、0.890 mmol、収率 90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (td, J = 6.5, 3.1 Hz, 0.1 H), 7.90 (ddd, J = 7.9, 6.5, 1.5 Hz, 0.9 H), 7.36–7.22 (m, 1 H), 6.98–6.89 (m, 2 H), 4.18 (dq, J = 14.2, 7.1 Hz, 2 H), 4.08–3.95 (m, 4 H), 3.22–2.99 (m, 1.5 H), 2.78–2.65 (m, 0.5 H), 2.62–2.21 (m, 5 H), 1.34–1.25 (m, 3 H); MS (ESI+) m/z 304 (M+H)⁺.

10

【0855】

実施例 1 5 1 F

エチル 3- (4-アミノクロマン-2-イル) シクロブタンカルボキシレート

実施例 1 5 1 E からの生成物 (0.27 g、0.890 mmol) のエタノール (20 mL) 中溶液を、50 mL の圧力ボトル中 Ran-Ni 2800、水スラリー液 (3 g、23.00 mmol) に加え、H₂ の雰囲気下 30 ポンド/インチ² の圧にて室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮して、標題化合物 (230 mg、0.835 mmol、収率 94%) を異性体の混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 0.5 H), 7.23 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 0.5 H), 7.20–7.11 (m, 1 H), 6.96–6.79 (m, 2 H), 4.23–3.98 (m, 4 H), 3.21–2.98 (m, 1 H), 2.65 (dt, J = 15.0, 7.4 Hz, 0.5 H), 2.57–2.21 (m, 5 H), 2.12 (dtd, J = 12.8, 6.4, 1.7 Hz, 0.5 H), 1.76 (ddd, J = 7.6, 5.9, 3.1 Hz, 1 H), 1.32–1.24 (m, 3 H); MS (ESI+) m/z 259 (M-NH₃)⁺.

20

【0856】

実施例 1 5 1 G

エチル 3- [4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロブタンカルボキシレート

実施例 1 5 1 F からの生成物を実施例 1 2 6 F からの生成物の代わりに用い、実施例 1 2 6 G に記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。粗製物をヘプタン中 15~50% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20–7.07 (m, 3.5 H), 7.06–6.98 (m, 1.5 H), 6.91–6.77 (m, 2 H), 5.55–5.50 (m, 0.5 H), 5.39 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 0.5 H), 5.36–5.26 (m, 0.5 H), 5.05–4.98 (m, 0.5 H), 4.22–3.99 (m, 2.5 H), 3.74–3.64 (m, 0.5 H), 3.15–2.96 (m, 1 H), 2.69–2.53 (m, 0.5 H), 2.51–2.14 (m, 4 H), 1.96 (ddt, J = 12.7, 7.8, 2.3 Hz, 0.5 H), 1.80–1.66 (m, 1 H), 1.34–1.23 (m, 3 H), 1.14–1.04 (m, 2 H), 0.93–0.81 (m, 3 H); MS (ESI+) m/z 500 (M+H)⁺.

30

40

【0857】

[実施例 1 5 2]

3- [4- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) -3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]

50

〕 シクロブタンカルボン酸

実施例 151 G からの生成物 (50 mg、0.100 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 中溶液を、メタノール (1.5 mL) で希釈し、1 M NaOH (1 mL) で処理し、室温で 15 分間攪拌した。混合物を 1 M HCl (5 mL) で処理し、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (47 mg、0.100 mmol、収率 100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21–7.08 (m, 3.5 H), 7.06–6.98 (m, 1.5 H), 6.91–6.78 (m, 2 H), 5.54 (d, J = 6.8 Hz, 0.5 H), 5.42 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 0.5 H), 5.31 (s, 0.5 H), 5.05–4.98 (m, 0.5 H), 4.10–4.00 (m, 0.5 H), 3.75–3.63 (m, 0.5 H), 3.22–3.03 (m, 1 H), 2.74–2.57 (m, 0.5 H), 2.55–2.17 (m, 5 H), 2.00–1.92 (m, 0.5 H), 1.81–1.64 (m, 3 H), 1.15–1.03 (m, 2 H); MS (ESI+) m/z 472 (M+H)⁺.

【0858】

[実施例 153]

rac-6-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ピリジン-3-カルボン酸

実施例 149 G からの生成物 (18 mg、35 μmol) を無水テトラヒドロフラン (140 μL) およびメタノール (35 μL) に溶解し、2 滴の 3 M NaOH 水溶液 (約 40 μL) で処理し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1 滴の濃 HCl 水溶液で酸性化し、ブラインとメチル tert-ブチルエーテルとの間で分配した。水相を分離し、更にメチル tert-ブチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮した。反応が完結していないことが判明した際、物質を反応条件に再度供し、終夜攪拌し、前回同様後処理して、標題化合物 (17 mg) を得た。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.09–1.16 (m, 2 H), 1.73–1.78 (m, 2 H), 2.25–2.34 (m, 1 H), 2.52–2.59 (m, 1 H), 5.06–5.11 (m, 1 H), 5.16 (bs, 1 H), 5.20–5.26 (m, 1 H), 5.75 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.96–7.05 (m, 3 H), 7.15–7.29 (m, 4 H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 9.23–9.28 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 493 (M-H)⁻.

【0859】

[実施例 154]

rac-6-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ピリジン-3-カルボン酸

実施例 150 からの生成物 (18 mg、35 μmol) を無水 THF (170 μL) およびメタノール (70 μL) に溶解し、3 滴の 3 M NaOH 水溶液 (約 70 μL) で処理し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、1 滴の濃 HCl 水溶液で酸性化し、ブラインとメチル tert-ブチルエーテルとの間で分配した。水相を分離し、更にメチル tert-ブチルエーテルで抽出した。合わせた有機相を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、メチル tert-ブチルエーテルで濯いだ。次いで濾過ディスクをメタノールで洗浄し、濾液を濃縮して、標題化合物 (6 mg) を得た。MS (ESI) m/z = 493 (M-H)⁻.

【0860】

[実施例 155]

エチル rel-2-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ

10

20

30

40

50

ー3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例155A

エチル2-(1-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピル)チアゾール-4-カルボキシレート

2'-ヒドロキシ-4'-メトキシアセトフェノン(269mg、1.620mmol)のテトラヒドロフラン中溶液を2'-ヒドロキシアセトフェノンの代わりに用い、実施例140Aに記載した手順と同様の手順を用い、 KH_2PO_4 の10%水溶液の代わりに飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチして、標題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (501MHz, CDCl_3) δ 12.33(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.68(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.48(dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.45(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.61(ddd, $J=8.7, 4.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.45(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.30(d, $J=4.7$ Hz, 1H), 3.90(dd, $J=17.9, 2.8$ Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.49(dd, $J=17.8, 8.8$ Hz, 1H), 1.43(t, $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 352 (M+H)⁺.

【0861】

実施例155B

エチル2-(7-メトキシ-4-オキソクロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

実施例155Aからの生成物(0.38g、1.081mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.567g、2.163mmol)のテトラヒドロフラン(12mL)中溶液を0℃に冷却し、20分かけてトルエン中40重量/重量%ジエチルアゾジカルボキシレート(0.739mL、1.622mmol)で少量ずつ処理し、室温で1時間攪拌し、シリカゲル(3g)で処理し、濃縮乾固した。このシリカゲル懸濁液を、ヘプタン中15~50%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーに供して、不純物を含む生成物を得た。不純物を含む生成物をヘプタン中50~100%[9:1 CH_2Cl_2 :酢酸エチル]の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより更に精製して、標題化合物(0.15g、0.450mmol、収率41.6%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.26(s, 1H), 7.90(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.68(dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.57(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.89(dd, $J=11.5, 3.8$ Hz, 1H), 4.46(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.28(dd, $J=17.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.14(dd, $J=17.0, 11.6$ Hz, 1H), 1.44(t, $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 334 (M+H)⁺.

【0862】

実施例155C

エチルrel-2-((R)-4-((S)-tert-ブチルスルフィニル)イミノ)-7-メトキシクロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

実施例155Bからの生成物を実施例132Bからの生成物の代わりに用い、(S)-(-)-2-メチル-2-プロパンスルフィニアミドを(R)-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィニアミドの代わりに用い、実施例132Cに記載した手順と同様の手順を用いて標題化合物を調製した。[1:1 CH_2Cl_2 :酢酸エチル]中0~100%[9:1 CH_2Cl_2 :酢酸エチル]の濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を最初に溶出する異性体として得た。この化合物は多少の不純物を含んでおり、ヘプタン中20~100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより更に精製して、標題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (501MHz, CDCl_3) δ 8.26(s, 1H), 8.01(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.67(dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.54(d, $J=2$

. 5 Hz, 1H), 5.66 (dd, $J=12.6$, 3.1 Hz, 1H), 4.48 (qd, $J=7.1$, 3.2 Hz, 2H), 4.06 (dd, $J=17.4$, 3.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (dd, $J=17.4$, 12.6 Hz, 1H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 437 (M+H)⁺. 立体化学は任意に割り当てた。

【0863】

実施例 155D

エチル rel-2-((2R, 4R)-4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 155C からの生成物を実施例 140C からの生成物の代わりに用い、実施例 140D に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を得た。MS (ESI+) m/z 318 (M-NH₃)⁺. 立体化学は任意に割り当てた。

【0864】

実施例 155E

エチル rel-2-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 155D からの生成物を実施例 126F からの生成物の代わりに用い、実施例 126G に記載した手順と同様の手順を用い、[9:1 CH₂Cl₂:酢酸エチル] 中 0~50% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.17-6.97 (m, 4H), 6.57 (dd, $J=8.6$, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J=10.8$, 2.2 Hz, 1H), 5.46-5.37 (m, 1H), 5.31 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.93 (ddd, $J=13.3$, 5.9, 2.2 Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.79-1.62 (m, 2H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.09 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 557 (M-H)⁻.

【0865】

[実施例 156]

rel-2-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

実施例 155E からの生成物を実施例 151G からの生成物の代わりに用い、実施例 152 に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.58 (dd, $J=8.6$, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 5.35 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.95 (dd, $J=13.2$, 5.8 Hz, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.81-1.63 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 529 (M-H)⁻.

【0866】

[実施例 157]

エチル rel-2-[(2S, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 157A

エチル *rel*-2-((*S*)-4-((*S*)-*tert*-ブチルスルフィニル)イミノ)-7-メトキシクロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 155C に記載した最初のクロマトグラフィーから、不純物を含む標題化合物を 2 番目に溶出する異性体として得た。この物質をヘプタン中 20~100% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより更に精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.1, 3.8 Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 17.1, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 437 (M+H)⁺. 立体化学は任意に割り当てた。

10

【0867】

実施例 157B

エチル *rel*-2-((2*S*, 4*S*)-4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-イル)チアゾール-4-カルボキシレート

実施例 157A からの生成物を実施例 140C からの生成物の代わりに用い、実施例 140D に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 318 (M-NH₃)⁺.

20

【0868】

実施例 157C

エチル *rel*-2-[(2*S*, 4*S*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート

30

実施例 157B からの生成物を実施例 126F からの生成物の代わりに用い、実施例 126G に記載した手順と同様の手順を用い、[9:1 CH₂Cl₂: 酢酸エチル] 中 0~50% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 5.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.93 (ddd, J = 13.3, 6.0, 2.3 Hz, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14-1.05 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 557 (M-H)⁻.

40

【0869】

[実施例 158]

rel-2-[(2*S*, 4*S*)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-クロメン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸

実施例 157C からの生成物を実施例 151G からの生成物の代わりに用い、実施例 152 に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.17-6.97 (m, 4H), 6.57

50

(dd, $J = 8.6, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.53 (d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.48–5.39 (m, 1H), 5.34 (d, $J = 12.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 12.1, 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.00–1.87 (m, 1H), 1.81–1.66 (m, 2H), 1.15–1.06 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 529 (M-H)⁻.

【0870】

[実施例159]

メチル *tert*-ブチル-6-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ピリジン-3-カルボキシレート

10

実施例159A

tert-ブチル 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソプロパノエート

ジイソプロピルアミン (36.3 mL、259 mmol) の無水テトラヒドロフラン (130 mL) 中溶液に、窒素下および -78°C でヘキサン中 1.6 M *n*-ブチルリチウム (150 mL、240 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 15 分間攪拌した後、酢酸 *tert*-ブチル (28.2 mL、210 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 中溶液を 15 分かけて加えた。次いで、溶液を -78°C で 100 分間攪拌した後、メチル 4-メトキシサリチレート (12.75 g、70.0 mmol) の THF (70 mL) 中溶液を、20 分かけて反応混合物に加えた。反応混合物を室温に終夜加温し、フラスコを水浴中に置き、反応混合物を 1 M クエン酸水溶液 (110 mL) でクエンチした。水相を分離し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮した。得られた残留物をシリカ上でのクロマトグラフィー (25 から 60% CH_2Cl_2 / ヘプタン) にかけて不純物を含む生成物を得、これをシリカ上でのクロマトグラフィー (25 から 70% CH_2Cl_2 / ヘプタン) にかけて、標題化合物を薄色油状物として得た (4.88 g)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.48 (s, 9H), 3.85 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.44–6.51 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 12.42 (s, 1H); MS (DCI) m/z 267 (M+H)⁺, 284 (M+NH₂)⁺.

20

【0871】

30

実施例159B

tert-ブチル 2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-7-メトキシ-4-オキソクロマン-3-カルボキシレート

実施例159A (799 mg、3.0 mmol)、5-ブロモピコリンアルデヒド (558 mg、3.0 mmol)、ピペリジン (30 μL 、0.30 mmol) および酢酸 (18 μL 、0.31 mmol) を、無水アセトニトリル (9.0 mL) および無水メタノール (3.0 mL) 中室温で 4.5 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィー (15% メチル *tert*-ブチルエーテル / ヘプタン) に 2 回かけて、(E/Z)-*tert*-ブチル 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾイル)アクリレートと環化生成物との混合物 836 mg を得た。混合物をピペリジン (30 μL 、0.30 mmol) と共にメタノール (6 mL) およびアセトニトリル (3 mL) 中で攪拌し、1 時間後水 (3 mL) を加えた。白色沈殿物を濾取し、1:1 メタノール / 水で洗浄し、2 回目のクロップを同様に単離した。両方のクロップを真空乾固して、標題化合物 (836 mg) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.40 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.22 (d, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.80 (d, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.83–7.89 (m, 2H), 8.67–8.68 (m, 1H); MS (DCI) m/z 434 / 436 (M+H)⁺.

40

【0872】

50

実施例 159C

2-(5-プロモピリジン-2-イル)-7-メトキシクロマン-4-オン

実施例 159B (792mg、1.8mmol) および (rac)-ショウノウスルホン酸 (210mg、0.90mmol) を、窒素下無水トルエン (10mL) 中 85℃で終夜加熱し、室温にした。反応混合物をヘプタン (2mL) で希釈し、クロマトグラフィー (1:1 CH₂Cl₂/ヘプタン中 20% メチル tert-ブチルエーテル) のためシリカ上に直接置いて、標題化合物を白色粉体として得た (350mg)。¹H NMR (501MHz, CDCl₃) δ ppm 3.02-3.12 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.56 (dd, J=10.1, 5.4Hz, 1H), 6.52 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.63 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.3Hz, 1H); MS (DCI) m/z 334/336 (M+H)⁺.

10

【0873】

実施例 159D

メチル 6-(7-メトキシ-4-オキソクロマン-2-イル)ニコチネート

実施例 159C (349mg、1.044mmol) およびジクロロ [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (15mg、0.021mmol) に、50mL の Hast C 反応器中でメタノール (10mL) およびトリエチルアミン (0.29mL、2.1mmol) を加えた。反応器をアルゴンで数回脱気し、次いで一酸化炭素で充填し、60psi で 100℃にて 11 時間加熱した。サンプルを濃縮し、水とメチル tert-ブチルエーテルとの間で分配した。水相を分離し、メチル tert-ブチルエーテルで抽出し、合わせた有機相を水で次いでブラインで再度洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (25 から 50% メチル tert-ブチルエーテル/ヘプタン) にかけて、不純物を含む標題化合物 (79mg) を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 3.07 (dd, J=17.0, 11.6Hz, 1H), 3.12 (dd, J=17.0, 4.1Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.65 (dd, J=11.6, 4.1Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.38 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 9.20-9.21 (m, 1H); MS (DCI) m/z 314 (M+H)⁺.

20

30

【0874】

実施例 159E

メチル 6-(4-(エトキシイミノ)-7-メトキシクロマン-2-イル)ニコチネート

不純物を含む実施例 159D からのメチル 6-(7-メトキシ-4-オキソクロマン-2-イル)ニコチネート (77mg、<0.25mmol)、O-エチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (22mg、0.23mmol) および酢酸カリウム (36mg、0.37mmol) を、エタノール (1mL) 中 50℃で 20 分間加熱した。更に O-エチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (13mg、0.13mmol) を加え、混合物を 50℃で更に 3 時間加熱した。懸濁液を室温にし、濃縮し、シリカ上でのクロマトグラフィー (30% メチル tert-ブチルエーテル/ヘプタン) にかけて、標題化合物を不純物を含む固体として得た (約 75mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.72 (dd, J=17.2, 11.8Hz, 1H), 3.68 (dd, J=17.2, 3.5Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.20 (d, J=7.1Hz, 2H), 5.26 (dd, J=11.8, 3.5Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.36 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 9.19-9.22 (m, 1H); MS (DCI) m/z 357 (M+H)⁺.

40

50

【0875】

実施例159F

メチル6-(4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-イル)ニコチネート

不純物を含む実施例159Eからのメチル6-(4-(エトキシイミノ)-7-メトキシクロマン-2-イル)ニコチネート(72mg、0.2mmol)およびメタノール(10mL)を、50mLの圧力ボトル中RaNi2800水スラリー液(700mg、5.4mmol)に加え、水素下30psiで室温にて36時間振盪した。サンプルを濾過し、濃縮し、シリカ上でのクロマトグラフィー(0から5%濃NH₄OH水溶液/アセトニトリル)にかけて、標題化合物を琥珀色シロップ状物として得た(38mg); MS(DCI)m/z 315(M+H)⁺。

10

【0876】

実施例159G

メチルrel-6-[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ピリジン-3-カルボキシレート

1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロロパンカルボン酸(40mg、0.16mmol)、カルボニルジイミダゾール(27mg、0.17mmol)および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(2.4mg、18μmol)の混合物を、無水アセトニトリル(350μL)中で100分間攪拌し、次いで実施例159F(約37mg、0.12mmol)を含むフラスコに移し、アセトニトリル(100μL)で濯いだ。数分後、ジイソプロピルエチルアミン(16μL、92μmol)を加え、溶液を室温で4時間攪拌した後、濃縮した。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィー(1:1CH₂Cl₂/ヘプタン中5から25%メチルtert-ブチルエーテル)にかけて、ジアステレオマーの混合物を得た。適切なフラクションを合わせ、濃縮し、CO₂中15%メタノールおよび0.1%ジエチルアミンの共溶媒を流速70mL/分で用い、濃度メタノール中5mg/mLでのサンプルを用い、Wheeler-O.S.S.(21×250mm)カラムを用いて、10MPaの最大逆圧を維持した分取超臨界流体クロマトグラフィーセットに供して、実施例159G(保持時間=11.50分)を得た。立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1.04-1.09(m, 2H), 1.60-1.64(m, 2H), 2.16(ddd, J=14.2, 10.4, 4.8Hz, 1H), 2.44(ddd, J=14.2, 3.8, 2.6Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.92(ddd, J=7.1, 4.8, 3.8Hz, 1H), 5.01(dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 5.56(d, J=7.1Hz, 1H), 6.46(d, J=2.5Hz, 1H), 6.51(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.00-7.07(m, 2H), 7.15-7.22(m, 2H), 7.62(d, J=8.2Hz, 1H), 8.30(dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 9.14(d, J=2.1Hz, 1H); MS(ESI)m/z=537(M-H)⁻。

20

30

【0877】

[実施例160]

メチルrel-6-[(2S, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]ピリジン-3-カルボキシレート

実施例159Gに記載した分取超臨界流体クロマトグラフィーから、標題化合物(保持時間=14.20分)を単離した。立体化学は任意に割り当てた。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 1.05-1.08(m, 2H), 1.60-1.63(m, 2H), 2.16(ddd, J=14.1, 10.4, 4.8Hz, 1H), 2.44(ddd, J=14.1, 3.9, 2.7Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.93(s, 3H), 4.92(ddd, J=7.1, 4.8, 3.9Hz, 1H), 5.01(dd, J=10.4, 2.7Hz, 1H), 5.55(d, J=7.1Hz, 1H)

40

50

), 6.46 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.01–7.05 (m, 2H), 7.15–7.21 (m, 2H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1H), 9.14–9.15 (m, 1H); MS (ESI) m/z 537 (M–H)[–].

【0878】

[実施例161]

メチルrel-6-[(2S, 4S) – 4 – ({ [1 – (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) – 7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボキシレート

実施例159Gに記載した分取超臨界流体クロマトグラフィーから、標題化合物（保持時間=16.19分）を単離した。MS (ESI) m/z 537 (M–H)[–]。立体化学は任意に割り当てた。

【0879】

[実施例162]

メチルrel-6-[(2R, 4R) – 4 – ({ [1 – (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) – 7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ピリジン-3-カルボキシレート

実施例159Gに記載した分取超臨界流体クロマトグラフィーから、標題化合物（保持時間=19.80分）を単離した。MS (ESI) m/z 537 (M–H)[–]。立体化学は任意に割り当てた。

【0880】

[実施例163]

エチルrac-(2R, 4R) – 4 – ({ [1 – (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) – 7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキシレート

実施例163A

rac-(2R, 4R) – エチル4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-カルボキシレート塩酸塩

実施例130Cからの生成物 (1.5 g、5.37 mmol) の酢酸 (5 mL) 中溶液を、酸化白金 (IV) (0.244 g、1.074 mmol) で処理した。フラスコをN₂でスパージし、次いで反応物をH₂の風船下室温で終夜撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。得られた無色油状物をメチルtert-ブチルエーテル (10 mL) に溶解し、シクロペンチルメチルエーテル中3M HCl (0.326 mL、10.74 mmol) で酸性化した。混合物を濃縮し、真空下50℃で終夜置いて、標題化合物をシス：トランスの13：1比として得た。主要なシス異性体のピークのみがNMRにて報告されている：¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J=10.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=9.8, 5.8$ Hz, 1H), 4.20 (qd, $J=7.1, 1.4$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.46 (ddd, $J=13.1, 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 1.94–1.85 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

【0881】

実施例163B

エチルrac-(2R, 4R) – 4 – ({ [1 – (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) – 7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキシレート

実施例163Aからの生成物 (2.1 g、7.30 mmol) およびトリエチルアミン (3.05 mL、21.89 mmol) のCH₂Cl₂ (29 mL) 中溶液を、0℃で1 – (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) シクロプロパンカルボニルクロリド (実施例8Dに記載した通りに調製) のCH₂Cl₂ (5 mL) 中

溶液で滴下処理し、次いで0℃で30分間撹拌した。混合物を1M HCl (10mL) とCH₂Cl₂との間で分配した。層を分離し、水溶液をCH₂Cl₂で抽出した。合わせたCH₂Cl₂層を濃縮した。残留物をヘプタン中0～40%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して生成物を得、これはシスおよびトランス異性体の14:1混合物であった。この生成物1.5gを酢酸エチル/ヘプタンから沈澱させて、ジアステレオマー的に純粋な標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.21 (q, J=7.3 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.22–4.07 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.53 (ddd, J=13.8, 6.0, 3.7 Hz, 1H), 1.99 (dt, J=15.1, 7.8 Hz, 1H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.66–1.61 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.13–1.02 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 474 (M-H)⁻.

【0882】

[実施例164]

rac-(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボン酸

実施例163Bからの生成物を実施例151Gからの生成物の代わりに用い、実施例152に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.21 (q, J=7.7 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.59 (ddd, J=13.6, 5.7, 3.5 Hz, 1H), 2.14–2.06 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.71–1.62 (m, 1H), 1.14–1.06 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 446 (M-H)⁻.

【0883】

[実施例165]

rel-6-((2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸

実施例165A

(S)-N-(1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィнамド

2'-ヒドロキシ-4'-メトキシアセトフェノン (1g, 6.02 mmol) および (S)-(-)-2-メチル-2-プロパンスルフィナムド (0.802 g, 6.62 mmol) の2-メチル-テトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液を、チタン (IV) エトキシド (5.15 g, 22.57 mmol) で処理し、N₂ 下90℃で2時間加熱し、冷却し、酢酸エチルと水との間で分配した。混合物を珪藻土に通して濾過して、固体を除去した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中30%から100%酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (377 mg, 1.400 mmol, 収率23.26%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.62 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.48–6.43 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 435 (

$M+H)^+$; MS (ESI⁻) m/z 433 ($M-H$)⁻.

【0884】

実施例165B

メチル *rel*-6-((*S*)-3-((*S*)-*tert*-ブチルスルフィニル)イミノ)-1-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル)ニコチネート

ジイソプロピルアミン (163 μ L、1.143 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液を、 N_2 下-20℃にてヘキサン中2.5 M *n*-ブチルリチウム (437 μ L、1.091 mmol) で処理し、15分間攪拌した。分離フラスコ中、実施例165Aからの生成物 (140 mg、0.520 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液を、 N_2 下-20℃で1分かけてリチウムジイソプロピルアミンの溶液で処理した。得られた混合物を-20℃で1時間攪拌し、-78℃に冷却し、メチル6-ホルミルニコチネート (86 mg、0.520 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 中溶液で処理し、0℃に加温し、-30℃に冷却し、10%酢酸のテトラヒドロフラン中溶液 (約1.5 mL) で処理し、室温に加温した。混合物を酢酸エチルと飽和 $NaHCO_3$ 溶液との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過し、濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) にかけて、標題化合物 (52 mg、収率23%) を2番目に溶出する異性体として得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.25 (s, 1H), 9.19 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J=9.1, 2.6$ Hz, 1H), 5.34 (q, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82-3.71 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 435 ($M+H$)⁺.

立体化学は任意に割り当てた。

【0885】

実施例165C

メチル *rel*-6-((*R*)-4-((*S*)-*tert*-ブチルスルフィニル)イミノ)-7-メトキシクロマン-2-イル)ニコチネート

実施例165Bからの生成物 (52 mg、0.120 mmol) およびトリフェニルホスフィン (31.4 mg、0.120 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 中溶液を、0℃でジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン中40重量%溶液 (54.5 μ L、0.120 mmol) にて3分かけて滴下処理し、0℃で10分間攪拌し、周囲温度で1時間攪拌し、濃縮し、ヘプタン中酢酸エチルで溶出するシリカゲル上で直接クロマトグラフィーにかけて、標題化合物 (18 mg、0.043 mmol、収率36.1%) を得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20-9.18 (m, 1H), 8.37 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J=12.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (dd, $J=17.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (dd, $J=17.5, 12.5$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 417 ($M+H$)⁺.

立体化学は任意に割り当てた。

【0886】

実施例165D

メチル *rel*-6-((2*R*, 4*R*)-4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-イル)ニコチネート

実施例165Cからの生成物 (17.4 mg、0.042 mmol) のメタノール (1 mL) 中溶液を0℃に冷却し、 $NaBH_4$ (4.74 mg、0.125 mmol) で処理

し、0℃で30分間攪拌し、ジオキサン中4M HCl (209 μL、0.836 mmol) で処理し、0℃で5分間攪拌し、次いで周囲温度で30分間攪拌した。混合物をメチル tert -ブチルエーテル (30 mL) と水 (15 mL) との間で分配した。水層を固体の NaHCO₃ で pH 8 に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して、標題化合物 (12 mg、0.038 mmol、収率 91%) を得た。¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.68 (dd, J = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 1.83 (q, J = 11.5 Hz, 1H). 立体化学は任意に割り当てた。

【0887】

実施例 165E

メチル rel -6 - ((2R, 4R) -4 - (1 - (2, 2 -ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール -5 -イル) シクロプロパンカルボキサミド) -7 -メトキシクロマン -2 -イル) ニコチネート

実施例 165D からの生成物を実施例 126F からの生成物の代わりに用い、実施例 126G に記載した手順と同様の手順を用い、ヘプタン中 30 - 100% 酢酸エチルの濃度勾配で溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.43 (dt, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.76 (ddd, J = 13.3, 6.1, 2.4 Hz, 1H), 1.85 (dt, J = 13.3, 10.4 Hz, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 0.92 - 0.80 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 537 (M-H)⁻.

【0888】

実施例 165F

rel -6 - [(2R, 4R) -4 - ({[1 - (2, 2 -ジフルオロ -1, 3 -ベンゾジオキソール -5 -イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7 -メトキシ -3, 4 -ジヒドロ -2 H -クロメン -2 -イル] ピリジン -3 -カルボン酸

実施例 165E からの生成物を実施例 151G からの生成物の代わりに用い、実施例 152 に記載した手順と同様の手順を用いて、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.52 - 5.32 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.82 (ddd, J = 13.4, 6.0, 1.9 Hz, 1H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 2H); MS (ESI-) m/z 523 (M-H)⁻.

【0889】

[実施例 166]

rac - (2R, 4R) -4 - ({[1 - (2, 2 -ジフルオロ -1, 3 -ベンゾジオキソール -5 -イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -N - (2 -ヒドロキシエチル) -7 -メトキシ -N -プロピル -3, 4 -ジヒドロ -2 H -クロメン -2 -カルボキサミド

実施例 164 のストック溶液およびジイソプロピルエチルアミン（ジメチルアセトアミド中 0.089 M および 0.26 M、各々、344 μ L、実施例 164（0.031 mmol、1.0 当量）およびジイソプロピルエチルアミン 0.092 mmol（3.0 当量））、2-（3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-3-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（V）（ジメチルアセトアミド中 0.11 M、344 μ L、0.037 mmol、1.2 当量）および 2-プロピルアミノ-エタノール（ジメチルアセトアミド中 0.40 M、117 μ L、0.046 mmol、1.5 当量）を、これら各々の原料バイアルから吸引し、PFA ミキシングチューブ（内径 0.2 mm）に通して混合し、インジェクションループ中にローディングした。反応セグメントを流通反応器（ハステロイコイル、内径 0.75 mm、内容積 1.8 mL）セット中に 75 °C で注入し、180 μ L/分⁻¹（滞留時間 10 分）で反応器に通した。反応器から出た時点で、反応物をインジェクションループ中に直接ローディングし、分取 LC 方法 TFA1 を用いて精製して、標題化合物（11.4 mg、収率 70 %）を得た。¹H NMR（400 MHz, 120 °C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)） δ 7.27 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.95 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.11 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.18 (m, 6H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.74-1.33 (m, 4H), 1.14-0.90 (m, 2H), 0.82 (t, J=7.5 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 533.1 (M+H)⁺.

【0890】

[実施例 167]

rac-(2R, 4R)-N-ベンジル-4-（{[1-（2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）シクロプロピル]カルボニル}アミノ）-N-（2-ヒドロキシエチル）-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-ベンジルアミノ-エタノールを 2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例 166 の調製における手順に従って実施例 167 を調製し、分取 LC 方法 TFA6 を用いて精製して、標題化合物（7.3 mg、収率 41 %）を得た。¹H NMR（400 MHz, 120 °C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)） δ 7.35-7.12 (m, 8H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.36-6.09 (m, 1H), 5.23-5.05 (m, 2H), 4.73-4.36 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59-3.46 (m, 3H), 3.47-3.23 (m, 1H), 2.30-1.95 (m, 2H), 1.55-1.34 (m, 2H), 1.13-0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 581.0 (M+H)⁺.

【0891】

[実施例 168]

rac-(2R, 4R)-4-（{[1-（2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）シクロプロピル]カルボニル}アミノ）-N-（2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル）-7-メトキシ-N-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-メチルアミノ-1-フェニル-エタノールを 2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例 166 の調製における手順に従って実施例 168 を調製し、分取 LC 方法 TFA6 を用いて精製して、標題化合物（15.5 mg、収率 87 %）を得た。¹H NMR（400 MHz, 120 °C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)） δ 7.42-7.12 (m, 8H), 6.94 (td, J=8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.46 (dt, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J=11.6, 2.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.80 (dd, J=7.2, 5.3 Hz, 1H)

), 3.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 3.63–3.36 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.17–1.90 (m, 2H), 1.44 (tdd, $J = 12.2, 7.3, 3.3$ Hz, 2H), 1.05 (tt, $J = 5.2, 2.6$ Hz, 2H); MS (APCI+) m/z 581.0 (M+H)⁺.

【0892】

[実施例169]

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-2-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

2-ピペラジン-1-イル-エタノールを2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例169を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(15.2mg、収率73%)を得た。¹H NMR (400MHz, 120°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.24–7.14 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.20–5.07 (m, 2H), 3.91–3.72 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.29 (s, 4H), 3.25–3.19 (m, 2H), 2.24–2.11 (m, 1H), 2.11–1.95 (m, 1H), 1.55–1.34 (m, 2H), 1.15–0.99 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 560.0 (M+H)⁺.

【0893】

[実施例170]

rac-(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-アミノ-2-メチル-プロパン-1-オールを2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例170を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(5.6mg、収率35%)を得た。¹H NMR (400MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.31 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.28–7.15 (m, 2H), 6.93 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 9.3, 6.5$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 10.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.45–3.30 (m, 2H), 2.23 (ddd, $J = 13.5, 6.3, 2.9$ Hz, 1H), 1.91 (dt, $J = 13.5, 9.8$ Hz, 1H), 1.55–1.33 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14–0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 519.1 (M+H)⁺.

【0894】

[実施例171]

rac-(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-アミノ-2-フェニル-エタノールを2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例171を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(14.2mg、収率81%)を得た。¹H NMR (400MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.33 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.29–7.06 (m, 6H), 7.01–6.82 (m

, 1 H), 6.55–6.47 (m, 1 H), 6.45 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 5.10 (dd, $J=9.1$, 6.2 Hz, 1 H), 4.85 (td, $J=5.9$, 2.7 Hz, 1 H), 4.77–4.62 (m, 1 H), 3.76–3.60 (m, 5 H), 2.32–2.15 (m, 1 H), 2.06–1.87 (m, 1 H), 1.52–1.29 (m, 2 H), 1.10–0.93 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 567.0 (M+H)⁺.

【0895】

[実施例172]

rac-(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(1, 1-ジオキシド
テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

10

1, 1-ジオキソチアン-4-アミンを2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例172を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(9.0 mg、収率51%)を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.32 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J=8.3$, 1.7 Hz, 1 H), 6.93 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 6.48 (dd, $J=8.5$, 2.6 Hz, 1 H), 6.43 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 5.09 (dd, $J=9.5$, 6.2 Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J=10.1$, 3.0 Hz, 1 H), 3.92 (p, $J=7.3$, 6.9 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.24–2.96 (m, 4 H), 2.29–2.17 (m, 1 H), 2.14–1.86 (m, 5 H), 1.53–1.36 (m, 2 H), 1.13–0.99 (m, 2 H). \ ; MS (APCI+) m/z 578.2 (M+H)⁺.

20

【0896】

[実施例173]

rac-(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

30

3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-アミンを2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例173を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(2.3 mg、収率13%)を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.32 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.28–7.14 (m, 2 H), 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 6.51 (dd, $J=8.5$, 2.6 Hz, 1 H), 6.46 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H), 5.12 (dd, $J=9.6$, 6.2 Hz, 1 H), 4.82–4.60 (m, 5 H), 3.71 (s, 3 H), 2.30–2.18 (m, 1 H), 2.07–1.87 (m, 1 H), 1.54–1.34 (m, 2 H), 1.15–0.97 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 571.0 (M+H)⁺.

40

【0897】

[実施例174]

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{(2R, 4R)-2-[(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル}シクロプロパンカルボキサミド

4, 4-ジフルオロピペリジン塩酸塩を2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例174を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(7.3 mg、収率41%)を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.31 (d, J

50

= 1. 8 Hz, 1 H), 7. 2 5 (d, J = 8. 3 Hz, 1 H), 7. 1 9 (dd, J = 8. 4, 1. 8 Hz, 1 H), 6. 9 7 (d, J = 8. 5 Hz, 1 H), 6. 4 9 (dd, J = 8. 6, 2. 6 Hz, 1 H), 6. 3 2 (d, J = 2. 5 Hz, 1 H), 5. 2 1 - 5. 0 6 (m, 2 H), 3. 6 9 (d, J = 0. 9 Hz, 3 H), 3. 6 1 (s, 4 H), 2. 2 6 - 1. 8 3 (m, 6 H), 1. 5 4 - 1. 3 5 (m, 2 H), 1. 1 5 - 0. 9 7 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 551. 0 (M+H)⁺.

【0898】

[実施例175]

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-7-メトキシ-2-(1, 4-オキサゼパン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

10

1, 4-オキサゼパン塩酸塩を2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例175を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(14. 1 mg、収率86%)を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆: D₂O = 9: 1 (v/v)) δ 7. 3 0 (d, J = 1. 7 Hz, 1 H), 7. 2 4 (d, J = 8. 3 Hz, 1 H), 7. 1 8 (dd, J = 8. 3, 1. 7 Hz, 1 H), 6. 9 7 (d, J = 8. 6 Hz, 1 H), 6. 4 8 (dd, J = 8. 6, 2. 6 Hz, 1 H), 6. 3 0 (d, J = 2. 5 Hz, 1 H), 5. 1 2 (t, J = 7. 2 Hz, 2 H), 3. 8 5 - 3. 4 0 (m, 11 H), 2. 2 1 - 1. 9 8 (m, 2 H), 1. 9 8 - 1. 6 8 (m, 2 H), 1. 5 3 - 1. 3 2 (m, 2 H), 1. 1 4 - 0. 9 6 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 531. 0 (M+H)⁺.

20

【0899】

[実施例176]

rac-(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-N-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

N-メチルオキセタン-3-アミンを2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例176を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(16. 2 mg、収率>99%)を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆: D₂O = 9: 1 (v/v)) δ 7. 3 2 (d, J = 1. 7 Hz, 1 H), 7. 2 6 (d, J = 8. 3 Hz, 1 H), 7. 2 1 (dd, J = 8. 3, 1. 7 Hz, 1 H), 6. 9 3 (d, J = 8. 6 Hz, 1 H), 6. 5 2 (dd, J = 8. 6, 2. 6 Hz, 1 H), 6. 3 6 (d, J = 2. 5 Hz, 1 H), 5. 1 4 (dd, J = 10. 0, 6. 0 Hz, 1 H), 4. 8 9 (dd, J = 10. 7, 2. 8 Hz, 1 H), 4. 5 1 - 4. 2 0 (m, 2 H), 3. 8 1 - 3. 6 1 (m, 5 H), 3. 4 4 (d, J = 6. 5 Hz, 1 H), 2. 6 8 (s, 3 H), 2. 4 0 - 2. 3 0 (m, 1 H), 2. 1 6 - 1. 9 7 (m, 1 H), 1. 5 8 - 1. 2 9 (m, 2 H), 1. 1 4 - 0. 9 8 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 517. 1 (M+H)⁺.

30

【0900】

[実施例177]

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4R)-7-メトキシ-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

40

モルホリンを2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例177を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(10. 2 mg、収率64%)を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆: D₂O = 9: 1 (v/v)) δ 7. 3 0 (d, J = 1. 8 Hz, 1 H), 7. 2 4 (d, J = 8. 3 Hz, 1 H), 7. 1 8 (dd, J = 8. 3, 1. 7 Hz, 1 H), 6. 9 6 (dd, J = 8. 6, 1. 0 Hz, 1 H), 6. 4 8 (dd, J = 8. 6

50

, 2.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.16–5.05 (m, 2H), 3.87 (s, 0H), 3.69 (s, 3H), 3.65–3.55 (m, 4H), 3.49 (s, 4H), 2.22–2.09 (m, 1H), 2.09–1.96 (m, 1H), 1.54–1.35 (m, 2H), 1.15–0.96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 517.1 (M+H)⁺.

【0901】

[実施例178]

rac-(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-[2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

10

2-アミノ-2-(2-メトキシフェニル)-エタノールを2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例178を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(5.5mg、収率30%)を得た。¹H NMR(400MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v))スペクトルはジアステレオマーピークを含む。δ 7.35–7.07 (m, 4H), 7.07–6.80 (m, 4H), 6.56–6.48 (m, 1H), 6.48–6.38 (m, 1H), 5.21–5.03 (m, 2H), 4.69 (ddd, J=16.6, 10.0, 3.0 Hz, 1H), 3.89–3.78 (m, 3H), 3.76–3.68 (m, 3H), 3.68–3.47 (m, 2H), 2.31–2.17 (m, 1H), 2.06–1.84 (m, 1H), 1.53–1.31 (m, 2H), 1.10–0.95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 597.0 (M+H)⁺.

20

【0902】

[実施例179]

rac-(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

3-(2-アミノエチル)フェノール塩酸塩を2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例179を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(11.8mg、収率68%)を得た。¹H NMR(400MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.30 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.27–7.13 (m, 2H), 7.06 (td, J=7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.66–6.55 (m, 3H), 6.48 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.15–5.01 (m, 1H), 4.57 (dd, J=10.0, 3.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.66 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.28–2.14 (m, 1H), 1.96–1.80 (m, 1H), 1.55–1.32 (m, 2H), 1.16–0.97; MS (APCI+) m/z 567.0 (M+H)⁺.

30

40

【0903】

[実施例180]

rac-(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-アミノ-プロパン-1, 3-ジオールを2-プロピルアミノ-エタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例180を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(11.3mg、収率71%)を得た。¹H NMR(400MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.32 (

50

d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.28–7.15 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 8.6$, 1.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.6$, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.10 (dd, $J = 9.8$, 6.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 10.5$, 2.9 Hz, 1H), 3.77 (p, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60–3.37 (m, 4H), 2.32–2.18 (m, 1H), 2.01–1.84 (m, 1H), 1.55–1.34 (m, 2H), 1.15–0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 521.0 ($M+H$)⁺.

【0904】

[実施例181]

rac-(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

1-アミノインダン-2-オールを2-プロピルアミノエタノールの代わりに用い、実施例166の調製における手順に従って実施例181を調製し、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(11.3mg、収率70%)を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) スペクトルはジアステレオマーピークを含む。δ 7.34–6.77 (m, 8H), 6.57–6.44 (m, 1H), 6.41–6.31 (m, 1H), 5.20–5.06 (m, 2H), 4.86–4.73 (m, 1H), 4.52–4.36 (m, 1H), 3.72–3.62 (m, 3H), 3.15–3.01 (m, 1H), 2.92–2.79 (m, 1H), 2.44–2.26 (m, 1H), 2.15–1.96 (m, 1H), 1.56–1.36 (m, 2H), 1.15–0.96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 579.0 ($M+H$)⁺.

【0905】

[実施例182]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシフェニル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

実施例134のストック溶液およびジイソプロピルエチルアミン(ジメチルアセトアミド中0.089Mおよび0.26M、各々、344 μL、実施例134(0.031 mmol、1.0当量)およびジイソプロピルエチルアミン0.092 mmol (3.0当量))、2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(ジメチルアセトアミド中0.11M、344 μL、0.037 mmol、1.2当量)および2-アミノフェノール(ジメチルアセトアミド中0.40M、117 μL、0.046 mmol、1.5当量)を、これら各々の原料バイアルから吸引し、PFAミキシングチューブ(内径0.2 mm)に通して混合し、インジェクションループ中にローディングした。反応セグメントを流通反応器(ハステロイコイル、内径0.75 mm、内容積1.8 mL)セット中に75°Cで注入し、180 μL/分⁻¹(滞留時間10分)で反応器に通した。反応器から出た時点で、反応物をインジェクションループ中に直接ローディングし、分取LC方法TFA6を用いて精製して、標題化合物(5.7mg、収率34%)を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.93 (dd, $J = 8.1$, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.28–7.13 (m, 2H), 7.05–6.91 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (td, $J = 7.7$, 1.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.5$, 2.6 Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.96–4.90 (m, 1H), 4.81 (dd, $J = 8.4$, 3.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.31–2.07 (m, 2H), 1.53–1.33 (m, 2H), 1.15–0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 539.

0 (M+H)⁺.

【0906】

[実施例183]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-N-プロピル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-プロピルアミノ-エタノールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例183を調製して、標題化合物(9.6mg、収率59%)を得た。¹H NMR(400MHz, 120°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.25(d, J=1.6Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 2H), 6.95(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 6.45(dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 6.30(d, J=2.6Hz, 1H), 5.05-4.86(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.63-3.20(m, 6H), 2.15-1.91(m, 2H), 1.70-1.45(m, 2H), 1.45-1.31(m, 2H), 1.13-0.89(m, 2H), 0.82(t, J=7.4Hz, 3H); MS(APCI+) m/z 533.1 (M+H)⁺.

10

【0907】

[実施例184]

rac-(2R, 4S)-N-ベンジル-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-ベンジルアミノ-エタノールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例184を調製して、標題化合物(7.4mg、収率41%)を得た。¹H NMR(400MHz, 120°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.39-7.11(m, 8H), 6.96(d, J=8.5Hz, 1H), 6.47(dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 6.31-6.20(m, 1H), 5.15-5.07(m, 1H), 4.99(t, J=4.9Hz, 1H), 4.64(s, 2H), 3.68(s, 3H), 3.56(t, J=5.9Hz, 2H), 3.49-3.31(m, 2H), 2.20-1.97(m, 2H), 1.41(td, J=11.4, 10.5, 8.1Hz, 2H), 1.11-0.95(m, 2H); MS(APCI+) m/z 581.0 (M+H)⁺.

20

30

【0908】

[実施例185]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-7-メトキシ-N-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-メチルアミノ-1-フェニル-エタノールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例185を調製して、標題化合物(11.2mg、収率63%)を得た。¹H NMR(400MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.44-7.06(m, 8H), 6.96(t, J=7.8Hz, 1H), 6.48(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 6.37-6.24(m, 1H), 5.10-4.86(m, 2H), 4.81(t, J=6.4Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 3.60-3.34(m, 2H), 2.91(d, J=23.4Hz, 3H), 2.07-1.89(m, 2H), 1.56-1.13(m, 2H), 1.07-0.99(m, 2H); MS(APCI+) m/z 581.0 (M+H)⁺.

40

【0909】

50

[実施例 186]

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{(2R, 4S)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル}シクロプロパンカルボキサミド
 ピペリジン-4-オールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例186を調製して、標題化合物(6.8mg、収率42%)を得た。¹H NMR(400MHz, 120°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.26(d, J=1.7Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 2H), 6.94(d, J=8.5Hz, 1H), 6.45(dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 6.30(d, J=2.5Hz, 1H), 5.05-4.91(m, 2H), 3.86-3.73(m, 3H), 3.68(s, 3H), 3.26-3.11(m, 2H), 2.14-1.91(m, 2H), 1.83-1.66(m, 2H), 1.39(dt, J=11.7, 9.5Hz, 4H), 1.11-0.97(m, 2H); MS(APCI+) m/z 531.0(M+H)⁺.

10

【0910】

[実施例 187]

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{(2R, 4S)-2-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル}シクロプロパンカルボキサミド

20

2-ピペラジン-1-イル-エタノールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例187を調製して、標題化合物(15.9mg、収率77%)を得た。¹H NMR(400MHz, 120°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.27(d, J=1.7Hz, 1H), 7.22-7.13(m, 2H), 7.03-6.92(m, 1H), 6.48(dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 6.34(d, J=2.5Hz, 1H), 5.03(dd, J=8.1, 3.7Hz, 1H), 4.97(t, J=5.5Hz, 1H), 3.93-3.74(m, 6H), 3.69(s, 3H), 3.31(t, J=5.3Hz, 4H), 3.27-3.20(m, 2H), 2.21-1.92(m, 2H), 1.54-1.31(m, 2H), 1.13-0.97(m, 2H); MS(APCI+) m/z 560.0(M+H)⁺.

30

【0911】

[実施例 188]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例188を調製して、標題化合物(9.0mg、収率56%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.31(d, J=1.8Hz, 1H), 7.28-7.13(m, 2H), 6.97(d, J=8.5Hz, 1H), 6.50(dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 6.45(d, J=2.5Hz, 1H), 4.89(t, J=5.4Hz, 1H), 4.61(dd, J=8.6, 3.5Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.19-3.00(m, 2H), 2.22-1.95(m, 2H), 1.51-1.32(m, 2H), 1.13-0.97(m, 8H); MS(APCI+) m/z 519.1(M+H)⁺.

40

【0912】

[実施例 189]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキ

50

ソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-アミノ-2-メチル-プロパン-1-オールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例189を調製して、標題化合物(8.8mg、収率55%)を得た。¹H NMR(400MHz, 90°C, DMSO-d₆: D₂O=9:1(v/v)) δ 7.30(d, J=1.7Hz, 1H), 7.27-7.13(m, 2H), 6.96(d, J=8.6Hz, 1H), 6.50(dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 6.43(d, J=2.5Hz, 1H), 4.87(t, J=5.3Hz, 1H), 4.47(dd, J=8.8, 3.4Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.45-3.33(m, 2H), 2.18-1.90(m, 2H), 1.51-1.32(m, 2H), 1.25(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.19-0.95(m, 2H); MS(APCI+) m/z 519.1(M+H)⁺.

【0913】

[実施例190]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-アミノ-2-フェニル-エタノールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例190を調製して、標題化合物(11.4mg、収率65%)を得た。¹H NMR(400MHz, 90°C, DMSO-d₆: D₂O=9:1(v/v)) スペクトルはジアステレオマーピークを含む。δ 7.37-6.91(m, 9H), 6.57-6.43(m, 2H), 4.95-4.80(m, 2H), 4.74-4.53(m, 1H), 3.76-3.59(m, 5H), 2.21-1.93(m, 2H), 1.51-1.31(m, 2H), 1.12-0.94(m, 2H); MS(APCI+) m/z 567.0(M+H)⁺.

【0914】

[実施例191]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -N-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

1, 1-ジオキソチアン-4-アミンを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例191を調製して、標題化合物(9.8mg、収率55%)を得た。¹H NMR(400MHz, 90°C, DMSO-d₆: D₂O=9:1(v/v)) δ 7.30(d, J=1.7Hz, 1H), 7.28-7.13(m, 2H), 6.96(d, J=8.6Hz, 1H), 6.55-6.39(m, 2H), 4.88(t, J=5.4Hz, 1H), 4.54(dd, J=8.8, 3.5Hz, 1H), 3.99(p, J=7.2Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.24-3.10(m, 2H), 3.10-2.92(m, 2H), 2.19-1.90(m, 6H), 1.52-1.32(m, 2H), 1.14-0.96(m, 2H); MS(APCI+) m/z 579.0(M+H)⁺.

【0915】

[実施例192]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メトキシ-N-[3-(トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

3-(トリフルオロメチル) オキセタン-3-アミンを2-アミノフェノールの代わりに

に用い、実施例 182 の調製における手順に従って実施例 192 を調製して、標題化合物 (3.3 mg、収率 19%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.30 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.28–7.13 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.49–6.42 (m, 1H), 4.90 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.69 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.63 (dd, J=9.1, 3.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.22–1.93 (m, 2H), 1.52–1.32 (m, 2H), 1.13–0.96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 571.0 (M+H)⁺.

【0916】

10

[実施例 193]

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{(2R, 4S)-2-[(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル} シクロプロパンカルボキサミド

4, 4-ジフルオロピペリジン塩酸塩を 2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例 182 の調製における手順に従って実施例 193 を調製して、標題化合物 (9.8 mg、収率 58%) を得た。¹H NMR (400 MHz, 120°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.33–7.26 (m, 1H), 7.26–7.13 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, J=8.7, 3.4 Hz, 1H), 4.98 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68–3.60 (m, 4H), 2.22–1.93 (m, 6H), 1.53–1.31 (m, 2H), 1.12–0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 551.0 (M+H)⁺.

20

【0917】

[実施例 194]

rac-1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R, 4S)-7-メトキシ-2-(1, 4-オキサゼパン-4-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

30

1, 4-オキサゼパン塩酸塩を 2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例 182 の調製における手順に従って実施例 194 を調製して、標題化合物 (8.7 mg、収率 53%) を得た。¹H NMR (400 MHz, 120°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.28 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.25–7.12 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.04–4.93 (m, 2H), 3.70 (s, 7H), 3.64–3.55 (m, 4H), 2.17–1.93 (m, 2H), 1.93–1.73 (m, 2H), 1.49–1.33 (m, 2H), 1.12–0.96 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 531.0 (M+H)⁺.

【0918】

40

[実施例 195]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-N-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

N-メチルオキセタン-3-アミンを 2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例 182 の調製における手順に従って実施例 195 を調製して、標題化合物 (13.7 mg、収率 86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.31 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.29–7.14 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.6, 2.6

50

H z, 1 H), 6.37 (d, J = 2.6 H z, 1 H), 4.99–4.83 (m, 2 H), 4.47–4.27 (m, 2 H), 3.80–3.55 (m, 5 H), 3.55–3.34 (m, 1 H), 2.72–2.60 (m, 3 H), 2.21 (d, J = 5.8 H z, 2 H), 1.53–1.32 (m, 2 H), 1.21–0.98 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 517.1 (M+H)⁺.

【0919】

[実施例196]

rac-1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[(2R,4S)-7-メトキシ-2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

10

モルホリンを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例196を調製して、標題化合物(9.5 mg、収率60%)を得た。¹H NMR(400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.31 (d, J = 1.7 H z, 1 H), 7.27–7.14 (m, 2 H), 6.97 (d, J = 8.4 H z, 1 H), 6.49 (dd, J = 8.5, 2.6 H z, 1 H), 6.34 (d, J = 2.6 H z, 1 H), 5.07–4.93 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.60 (td, J = 4.8, 1.6 H z, 4 H), 3.51 (t, J = 4.9 H z, 4 H), 2.14–1.92 (m, 2 H), 1.52–1.32 (m, 2 H), 1.13–0.97 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 517.1 (M+H)⁺.

【0920】

20

[実施例197]

rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-[2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-アミノ-2-(2-メトキシフェニル)-エタノールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例197を調製して、標題化合物(11.3 mg、収率70%)を得た。¹H NMR(400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) スペクトルはジアステレオマーピークを含む。

δ 7.33–7.12 (m, 5 H), 7.04–6.85 (m, 3 H), 6.56–6.41 (m, 2 H), 5.22–5.10 (m, 1 H), 4.94–4.76 (m, 1 H), 4.70–4.51 (m, 1 H), 3.80 (d, J = 17.0 H z, 3 H), 3.75–3.68 (m, 3 H), 3.68–3.49 (m, 2 H), 2.23–1.92 (m, 2 H), 1.51–1.32 (m, 2 H), 1.13–0.97 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 597.0 (M+H)⁺.

30

【0921】

[実施例198]

rac-(2R,4S)-4-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

40

3-(2-アミノエチル)フェノール塩酸塩を2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例198を調製して、標題化合物(12.7 mg、収率73%)を得た。¹H NMR(400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1(v/v)) δ 7.30 (d, J = 1.7 H z, 1 H), 7.27–7.13 (m, 2 H), 7.05 (t, J = 7.7 H z, 1 H), 6.96 (d, J = 8.5 H z, 1 H), 6.65–6.55 (m, 3 H), 6.49 (dd, J = 8.5, 2.6 H z, 1 H), 6.42 (d, J = 2.6 H z, 1 H), 4.86 (t, J = 5.1 H z, 1 H), 4.51 (dd, J = 9.2, 3.4 H z, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.35 (t, J = 7.3 H z, 2 H), 2.68 (t, J = 7.3 H z, 2 H), 2.1

50

2 (d t, $J = 14.0, 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.05–1.87 (m, 1H), 1.51–1.32 (m, 2H), 1.21–0.95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 567.0 (M+H)⁺.

【0922】

[実施例199]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

2-アミノプロパン-1, 3-ジオールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例199を調製して、標題化合物(10.7 mg、収率67%)を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) δ 7.30 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.28–7.13 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.5, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.88 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.55 (dd, $J = 9.3, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (h, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.71 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 3H), 3.59–3.36 (m, 4H), 2.15 (d t, $J = 14.0, 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.07–1.90 (m, 1H), 1.51–1.32 (m, 2H), 1.21–0.95 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 521.0 (M+H)⁺.

【0923】

[実施例200]

rac-(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-カルボキサミド

1-アミノインダン-2-オールを2-アミノフェノールの代わりに用い、実施例182の調製における手順に従って実施例200を調製して、標題化合物(11.3 mg、収率70%)を得た。¹H NMR (400 MHz, 90°C, DMSO-d₆:D₂O=9:1 (v/v)) スペクトルはジアステレオマーピークを含む。δ 7.37–6.90 (m, 8H), 6.57–6.45 (m, 1H), 6.39 (dd, $J = 6.5, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.23 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.04–4.89 (m, 1H), 4.83–4.67 (m, 1H), 4.54–4.40 (m, 1H), 3.69 (d, 3H), 3.10 (dd, $J = 16.4, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.92–2.78 (m, 1H), 2.32–1.98 (m, 2H), 1.55–1.34 (m, 2H), 1.22–0.97 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 579.0 (M+H)⁺.

【0924】

[実施例201]

rac-1- {[(2R, 4S)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]カルボニル}ピロリジン-3-カルボン酸

実施例134のストック溶液およびジイソプロピルエチルアミン(ジメチルアセトアミド中0.044 Mおよび0.13 M、各々、1.0 mL、実施例134(0.044 mmol、1.0当量)およびジイソプロピルエチルアミン0.13 mmol(3.0当量)および2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(ジメチルアセトアミド中0.054 M、1.0 mL、0.054 mmol、1.2当量)を合わせ、室温で10分間攪拌した。ピロリジン-3-カルボン酸(ジメチルアセトアミド中0.40 M、167 μL、0.067 mmol、1.5当量)を加え、反応物を75°Cで30分間攪拌した。反応物をインジェクションループ中に直接ローディングし、分取LC

方法TFA6を用いて精製して、標題化合物（5.7mg、収率34%）を得た。¹H NMR（400MHz, 120℃, DMSO-d₆:D₂O=9:1（v/v））スペクトルはジアステレオマーピークを含む。 δ 7.26（s, 1H）, 7.20–7.14（m, 2H）, 6.95（d, J=8.5Hz, 1H）, 6.46（dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H）, 6.32（t, J=2.5Hz, 1H）, 4.94（s, 1H）, 4.80（dd, J=7.9, 4.2Hz, 1H）, 3.68（s, 3H）, 3.62–3.34（m, 4H）, 2.07（d, J=39.1Hz, 5H）, 1.43–1.37（m, 2H）, 1.04–0.99（m, 2H）; MS（APCI+）m/z 545.4（M+H）⁺.

【0925】

10

〔実施例202〕

4-〔（2R, 4R）-4-（{[1-（6-ブromo-2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）シクロプロピル]カルボニル}アミノ）-7-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル〕安息香酸

実施例202A

（R）-メチル4-（4-（（ベンジルオキシ）イミノ）-7-メトキシクロマン-2-イル）ベンゾエート

実施例110A（29.52g、95mmol）を乾燥ピリジン190mLに溶解した。O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩（15.84g、99mmol）を加え、溶液を50℃で16時間加熱した。反応フラスコを室温に冷却し、真空で濃縮し、酢酸エチル（300mL）と飽和塩化アンモニウム水溶液（150mL）との間で分配した。有機層を1M HCl（3×100mL）およびブライン（100mL）で洗浄し、次いで濃縮し、ヘプタンで摩砕して固形物を得、これを濾過し、次いで乳鉢／乳棒を用いて粉碎し、一定重量になるまで乾燥して標題化合物35gを得、これを更には精製せずに使用した。主要な異性体の分析データを以下に示す。¹H NMR（501MHz, CDCl₃） δ 8.06（d, J=8.3Hz, 2H）, 7.84（d, J=8.8Hz, 1H）, 7.54–7.46（m, 2H）, 7.40–7.28（m, 5H）, 6.57（dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H）, 6.48（d, J=2.5Hz, 1H）, 5.19（d, J=2.0Hz, 2H）, 5.11（dd, J=12.3, 3.2Hz, 1H）, 3.92（s, 3H）, 3.78（s, 3H）, 3.48（dd, J=17.2, 3.2Hz, 1H）, 2.67（dd, J=17.2, 12.2Hz, 1H）; MS（ESI+）m/z 418.1（M+H）⁺.

20

30

【0926】

実施例202B

メチル4-（（2R, 4R）-4-アミノ-7-メトキシクロマン-2-イル）ベンゾエート塩酸塩

実施例202A（20g、47.9mmol）を、300-mLのステンレス鋼製反応器中で酢酸300mLおよび5%Pt/C含水物（含水物重量1.5g、水58.9%、乾燥ベース0.884gまたは4.42%）に溶解した。上部空間をアルゴンで不活性化し、次いで水素で30psiに加圧した。混合物を水素30psi下室温で18時間振盪した。出発物の消失にて反応をHPLCにより監視した。約95%転化を達成した時点で（18時間、LC-MSにより監視）、反応器を開放し、反応混合物を0.45μm GHP Acrodisc膜に通して濾過した。溶媒を真空で除去して、粗製物60gを得た。透明な溶液が得られるまで、粗製物を4:1メチルtert-ブチルエーテル:ヘプタン250mL中70℃で加熱した。HCl（シクロプロピルメチルエーテル中3M、47.9mL、144mmol）を同一温度で滴下添加し、白色固体が反応混合物から沈澱した。フラスコを1時間かけて室温に冷却し、得られた灰白色固体をフリット漏斗を用いて濾別した。固体をメチルtert-ブチルエーテル（2×100mL）で洗浄し、漏斗中で乾燥した。得られた白色固体をトルエン（20mL）中70℃で30分間更に加熱して、更に不純物を除去した。室温に冷却した後、得られた固体をフリット漏斗を用いて濾過

40

50

し、トルエン75 mLおよびヘプタン100 mLで洗浄し、次いで一定重量になるまで乾燥して、標題化合物19.8 g (収率79%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 3H), 8.08–7.95 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.4, 6.1 Hz, 3H), 6.62 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, J=11.8, 1.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J=11.1, 6.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.60–2.50 (m, 1H), 1.96 (q, J=11.8 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 297.1 (M-NH₃)⁺.

【0927】

実施例202C

メチル1-(6-ブromo-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボキシレート

1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸(2 g, 8.26 mmol)をアセトニトリル(16.52 mL)中で懸濁させ、N-ブromosuccinimide(1.911 g, 10.74 mmol)を、続いて塩化鉄(III)(0.670 g, 4.13 mmol)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和チオ硫酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濃縮して、粗製の暗色油状物を得た。粗製物をテトラヒドロフランとメタノールとの2:1混合物(合計20 mL)に溶解し、TMS-ジアゾメタン(ジエチルエーテル中2 M, 5.37 mL, 10.74 mmol)を滴下添加した。添加が完了した後、TLCはメチルエステルへの転化が完結していることを示した。溶媒を真空で除去し、得られた粗製残留物を20分かけて0~10%酢酸エチル/ヘプタンで溶出する40 gシリカゲルカラム上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物1.56 gを無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.21–1.09 (m, 2H).

【0928】

実施例202D

1-(6-ブromo-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボン酸

実施例202C(1.354 g, 4.04 mmol)をテトラヒドロフラン(10.10 mL)に溶解し、カリウムトリメチルシラノレート(0.778 g, 6.06 mmol)を加えた。得られた薄黄色溶液を40℃で2時間加熱した。フラスコを室温に冷却し、1 M HCl(10 mL)と共に5分間攪拌し、酢酸エチルと水との間で分配した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物1.25 gを白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 1.97–1.73 (m, 2H), 1.27 (br s, 2H); MS (ESI+) m/z 338.3 (M+H₂O)⁺.

【0929】

実施例202E

1-(6-ブromo-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)シクロプロパンカルボニルクロリド

実施例202D(1 g, 3.11 mmol)をジクロロメタン(7.79 mL)に溶解した。得られた溶液を二塩化オキサリル(0.791 mL, 9.34 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4.55 mg, 0.062 mmol)で処理した。溶液を室温で1時間攪拌し、濃縮した。得られた粗製の油状物をジクロロメタン10 mLに溶解し、真空で濃縮した。乾燥ジクロロメタン5 mL中溶液として化合物を調製した後、得られた酸塩化物をアミドカップリング反応に直ちに使用した。

【0930】

実施例202F

メチル4-((2R, 4R)-4-(1-(6-ブロモ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-メトキシクロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例202B(1.092g、3.12mmol)のジクロロメタン(15.61mL)中溶液を、100-mLの丸底フラスコ中氷水浴中で<5℃に冷却し、トリエチルアミン(1.305mL、9.37mmol)を加えた。調製したての実施例202E(1.06g、3.12mmol)のジクロロメタン2mL中溶液を注射器により滴下添加し、反応物を同一温度で15分間攪拌した。反応混合物をメチルtert-ブチルエーテル(30mL)で希釈し、1M HCl(10mL)と共に室温で5分間攪拌した。標準の水性後処理後、得られた粗製の固体を、加熱した酢酸エチル/ヘプタン混合物(1:4、10mL)と共に75℃で30分間スラリー化し、次いで室温に冷却した。得られた白色固体をフリット漏斗を用いて濾過することにより集め、一定重量になるまで乾燥して、標題化合物1.25gを得た。¹H NMR(501MHz, CDCl₃) δ 8.07(d, J=8.4Hz, 2H), 7.60-7.43(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.12(d, J=24.1Hz, 2H), 6.55(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.47(d, J=2.5Hz, 1H), 5.47(td, J=9.7, 6.2Hz, 1H), 5.32-5.16(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.79(s, 3H), 2.56(ddd, J=13.3, 6.1, 2.1Hz, 1H), 1.93(brs, 1H), 1.83(dt, J=13.4, 11.0Hz, 2H), 1.12(brs, 2H); MS(ESI+) m/z 297.1 (M-アミド+H)⁺.

10

20

【0931】

実施例202G

メチル4-((2R, 4R)-4-(1-(6-ブロモ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-ヒドロキシクロマン-2-イル)ベンゾエート

実施例202F(1g、1.622mmol)およびテトラブチルアンモニウムヨード(1.798g、4.87mmol)を乾燥ジクロロメタン10mLに溶解し、溶液をアセトンドライアイス浴中で<-20℃に冷却した。三塩化ホウ素溶液(ジクロロメタン中1M、4.87mL、4.87mmol)を5分かけて滴下添加し、反応物を同一温度で1時間維持した。得られた溶液を氷水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた抽出物を真空中で濃縮しておよそ5mLにし、次いでメチルtert-ブチルエーテル20mLで希釈した。揮発物を真空中で除去し、得られた粗製物をメチルtert-ブチルエーテル15mLを用いてスラリー化し、真空中で部分的に濃縮し、次いで続いてメチルtert-ブチルエーテルを加え、再度濃縮し、メチルtert-ブチルエーテルを用いてスラリー化した。スラリー液を水(2×20mL)で洗浄し、次いで有機層を真空中で濃縮し、シリカの1インチパッドに通して濾過し、メチルtert-ブチルエーテルで溶出した。溶媒を真空中で除去して粗製の白色固体を得、これを更には精製せずに使用した。¹H NMR(501MHz, CDCl₃) δ 8.05(d, J=8.4Hz, 2H), 7.45(d, J=8.1Hz, 2H), 7.32(s, 1H), 7.09(brs, 2H), 6.49(d, J=0.7Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 6.00-5.78(brs, 1H), 5.44(q, J=8.8Hz, 1H), 5.29(d, J=8.7Hz, 1H), 5.20(dd, J=11.3, 2.0Hz, 1H), 3.95(s, 3H), 2.53(ddd, J=13.3, 6.0, 2.0Hz, 1H), 1.93(brs, 1H), 1.81(dt, J=13.1, 10.8Hz, 2H), 1.11(brs, 2H); MS(ESI+) m/z 283.1 (M-アミド+H)⁺.

30

40

【0932】

実施例202H

4-((2R, 4R)-4-(1-(6-ブロモ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)-7-(ジフルオロメトキシ)クロマン-2-イル)安息香酸

50

実施例 202G (0.980 g、1.627 mmol) をアセトニトリル (8.13 mL) 中で懸濁させた。懸濁液をアセトンドライアイス浴中で -25°C に冷却し、ジエチル (ブロモジフルオロメチル) ホスホネート (0.434 mL、2.440 mmol) を加え、続いて温度が -15°C 未満に維持される速度で水酸化カリウム水溶液 (4 M、8.13 mL、32.5 mmol) を滴下添加した。添加完了後 (2 分)、反応物を更に 15 分間攪拌し、この時点でこれを室温に加温した。メタノール (5 mL) を加え、反応物を 40°C で 15 分間加熱した。フラスコを室温に冷却し、酢酸イソプロピル 10 mL で希釈し、KOH (2 M、 $3 \times 10\text{ mL}$)、1 M HCl (20 mL) およびブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を 20 分かけて 0~100% 酢酸エチル/ヘプタンで溶出する 40 g シリカゲルカラム上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 275 mg を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 ; 90°C) δ 7.96 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H; CF₂H) 7.01 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=8.5, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 5.46–5.30 (m, 2H), 2.22–1.95 (m, 2H), 1.68 (dt, $J=9.7, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 1.57 (dt, $J=8.7, 2.9\text{ Hz}$, 1H), 1.08 (s, 2H); MS (ESI+) m/z = 636.0 (M-H) ⁻.

10

【0933】

20

[実施例 203]

4-[(2R, 4R)-4-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]-N-(メチルスルホニル)ベンズアミド

実施例 122 からの生成物 (0.100 g、0.178 mmol)、TBTU (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) (0.086 g、0.268 mmol) およびトリエチルアミン (0.080 mL、0.572 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中混合物を、室温で 90 分間攪拌し、この時点で濁った白色混合物が見られた。次いで混合物を塩化リチウム (2.5 mg、0.059 mmol) およびメタンスルホンアミド (22 mg、0.228 mmol) で処理し、反応物を室温で終夜攪拌した。この後、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を Phenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2) 5 μm 100 Å AXIA (商標) カラム (30 mm $\times$ 75 mm) 上での逆相分取 HPLC により精製した。流速 50 mL/分 (0~0.5 分 10% A、0.5~7.0 分直線濃度勾配 10~95% A、7.0~10.0 分 95% A、10.0~12.0 分直線濃度勾配 95~10% A) でアセトニトリル (A) および水中 0.1% トリフルオロ酢酸 (B) の濃度勾配を使用して、標題化合物を白色固体として得た (45 mg、収率 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.61–7.17 (m, 6H), 7.09–7.01 (m, 2H), 6.77–6.68 (m, 2H), 5.50–5.32 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.13–2.02 (m, 2H), 1.52–1.34 (m, 2H), 1.06 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 636.9 (M+H) ⁺.

30

40

【0934】

生物学的活性の測定

細胞アッセイ

細胞表面発現 — ホースラディッシュペルオキシダーゼ (CSE-HRP) アッセイ:

試験化合物を用いて修正した後での F508delCFTR 細胞表面発現を測定するための細胞アッセイを、ヒト肺由来の上皮細胞株 (CFBE41o-) で展開した (Veit Gら、(2012 年) Mol Biol Cell. 23 (21): 4188–42

50

02頁)。これは、F508delCFTR変異を、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)と共に、4番目の細胞外表面ループで発現させ、次いで、試験中和剤化合物で終夜インキュベートしたこれらの細胞、CFBE41o-F508delCFTR-HRPからの発光リードアウトを使用してHRP活性を測定することにより達成される。簡潔には、この最初のアッセイのために、CFBE41o-F508delCFTR-HRP細胞を、384-ウェルプレート(Greiner Bio-one; Cat 781080)に4,000細胞/ウェルで、0.5 µg/mLのドキシサイクリンと共に平板培養して、F508delCFTR-HRPの発現を誘導し、37℃、5%CO₂で72時間さらにインキュベートした。次いで、試験化合物を必要とされる濃度で添加し、33℃で18~24時間さらにインキュベートした。試験した最高濃度は、3倍希釈を使用した8-ポイント濃度反応曲線で20 µMであった。3つのレプリカプレートで1つのEC₅₀の判定を実行した。すべてのプレートは、陽性対照のプレート上濃度反応と同様に、陰性対照(ジメチルスルホキシド、DMSO)および陽性対照(3 µMの3-[(2R, 4R) -4-({ [1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸)を含有していた。インキュベーション後、プレートをダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(DPBS)で5回洗浄し、続いて、HRP基質を、ルミノール(50 µL)を添加し、EnVision(登録商標)Multilabel Plate Reader(Perkin Elmer; 製品番号2104-0010)での発光リードアウトを使用してHRP活性を測定した。Accelrys(登録商標)Assay Explorer v3.3を使用して、実験からの測定したままのカウントを分析する。

10

20

【0935】

0.5超のZ'は、プレートの品質対照基準を通過するものとして使用した。

Z'は：

$1 - [3 * SD_{陽性対照} + 3 * SD_{陰性対照} / 絶対値(平均値_{陽性対照} - 平均値_{陰性対照})]$ と定義され、

式中、「SD」は標準偏差である。

【0936】

試験化合物の試験濃度8例のそれぞれで測定した%活性を、以下の式を使用してプレート上の陽性対照に正規化した：

%活性 = $[(試験化合物反応 - DMSO反応) / (陽性対照反応 - DMSO反応)] * 100$

30

【0937】

任意の試験濃度で、試験化合物に対して達成される最大%活性は、ヒルの可変勾配方程式による以下の一般的なシグモイド曲線(Accelrys(登録商標)Assay Explorer v3.3ソフトウェアを使用してモデル42として記載した)を使用して計算したEC₅₀と共に、表1に提示されている：

$y = (a - d) / (1 + (x / c)^b) + d$

【0938】

40

濃度、反応、最高値、最低値、EC₅₀およびヒルの勾配を伴う一般的なシグモイド曲線

このモデルは、可調ベースラインaに応じたシグモイド曲線について説明している。この方程式を使用して、独立した変数「x」に対して反応が増加または減少する曲線を適合させることができる。

「x」は、試験下での薬物の濃度である。

「y」は反応である。

「a」は最大の反応であり、「d」は最小の反応である。

「c」は、曲線に対する変曲点(EC₅₀)である。すなわち、「y」は、x=cの場合、漸近線の下部と上部の間である。

50

「b」は、勾配因子またはヒル係数である。bの符号は、用量の増加に応じて反応が増大する場合に正であり、用量の増大に応じて反応が低下する場合に負である（阻害）。

【0939】

【表1】

表 1. CSE-HRP データ

実施例	EC ₅₀ (μM)	最大%活性(%)
1	0.28	102
2	2.71	122
3	0.39	135
4	1.19	73
5	2.45	92
6	0.38	120
7	5.84	58
8	1.75	98
9	0.42	84
10	4.1	112
11	0.91	102
12	5.47	58
13	4.57	118
14	0.85	78
15	2.47	101
16	0.37	108
17	2.64	78
18	0.35	113
19	0.63	103
20	4.62	30
21	0.80	142
22	1.77	109
23	20	12
24	8.37	63
25	3.91	41
26	0.34	93
27	0.12	113
28	3.24	98
29	5.71	106
30	1.88	78
31	10.7	21
32	20	16
33	7.65	38
34	20	15
35	1.16	82
36	1.82	78
37	3.05	88
38	0.61	93

10

20

30

40

実施例	EC ₅₀ (μM)	最大%活性(%)
39	1.72	82
40	2.68	107
41	2.58	73
42	20	5
43	0.85	78
44	20	14
45	1.33	89
46	5.14	27
47	4	43
48	1	104
49	0.97	105
50	0.86	101
51	0.97	83
52	1.01	93
53	1.76	90
54	0.86	92
55	2.11	101
56	3.12	124
57	1.69	112
58	2.54	101
59	3.66	101
60	0.7	131
61	2.04	132
62	0.69	135
63	0.63	106
64	1.61	78
65	10.1	45
66	6.1	89
67	5.89	128
68	0.87	89
69	2.12	109
70	6.84	94
71	2.84	91
72	2.5	71
73	7.63	57
74	5.53	98
75	3.28	75
76	2.99	105
78	5.28	95
79	7.25	117
80	1.55	114
81	4.5	98

10

20

30

40

実施例	EC ₅₀ (μM)	最大%活性(%)
82	2.72	97
83	2.72	106
84	2.24	91
85	6.81	108
86	3.5	101
87	4.63	146
90	3.44	42
91	2.71	82
92	2.57	71
93	2.8	26
94	0.94	119
95	0.92	98
96	20	15
97	0.38	90
98	0.57	102
99	3.89	56
100	3.08	40
101	6.65	60
102	4.86	89
103	8.53	28
104	6.58	49
105	7.46	34
106	0.31	88
107	1.13	99
108	0.34	115
109	0.45	94
110	0.28	115
111	0.044	113
112	20	5
113	3.55	49
114	4.76	61
115	1.94	77
116	7.64	59
117	6.01	82
118	8.15	25
119	0.88	71
120	0.50	110
121	0.13	102
122	0.026	122
123	0.050	115
124	6.76	26
125	2.14	115

10

20

30

40

実施例	EC ₅₀ (μM)	最大%活性(%)
126	1.38	79
127	2.81	65
128	4.57	66
129	6.20	44
130	2.56	79
131	3.60	70
132	3.44	86
133	7.02	25
134	>20	4
135	1.51	97
136	3.36	90
137	0.14	131
138	0.05	119
139	0.10	115
140	2.28	53
141	3.05	54
142	1.18	87
143	8.50	27
144	>20	11
145	2.45	96
146	0.03	129
147	2.04	78
148	2.12	77
149	1.53	85
150	0.42	106
151	6.12	64
152	6.35	59
153	1.90	84
154	0.67	106
155	0.37	108
156	1.23	112
157	1.52	77
158	6.65	101
159	1.36	92
160	0.60	104
161	2.26	82
162	0.17	105
163	3.59	42
164	>20	2
165	0.09	123
166	2.00	65
167	1.08	66

10

20

30

40

実施例	EC ₅₀ (μM)	最大%活性(%)
168	1.16	67
169	4.90	38
170	1.55	65
171	2.29	40
172	4.08	66
173	2.15	27
174	1.73	55
175	3.20	54
176	9.63	30
177	2.91	56
178	0.74	64
179	0.80	69
180	5.93	59
181	1.59	57
182	0.80	46
183	0.86	67
184	0.58	73
185	0.64	77
186	1.36	66
187	1.95	76
188	4.65	43
189	3.83	58
190	2.79	39
191	4.10	51
192	4.40	29
193	0.47	68
194	0.88	68
195	7.53	37
196	1.24	67
197	2.10	73
198	1.71	67
199	6.89	27
200	2.35	61
201	7.92	35
202	0.01	142
202F	0.04	131
203	0.69	157

10

20

30

40

【0940】

ヒト気管支上皮細胞のコンダクタンスアッセイにおける経上皮クランプ回路：

初代ヒト気管支上皮細胞（hBE）を使用した細胞ベースアッセイを第2のアッセイとして使用して、新規なF508delCFTR中和剤を、初代hBE細胞においてのF508del／F508delCFTR変異に対する活性について試験した。アッセイは、TECC-24（24ウェルの経上皮クランプ回路）という機器を使用し、この機器は、極性化上皮細胞により生成された等価短絡電流値（I_{eq}）を測定することで、変異チャネルの機能を測定する。この機器は、開回路フォーマットで経上皮電位差（V_t）および経上皮抵抗（R_t）を測定することで作動し、I_{eq}は、オーム法（I_{eq} = V_t / R_t

50

）を使用して計算される。24ウェルフォーマットでアッセイを実行し、24ウェルすべてを、このアッセイで高いスループットを示した同一時点で測定した。

【0941】

F508del/F508delCFTRの患者からの初代ヒト気管支上皮（hBE）細胞は、 1×10^6 から 250×10^6 細胞に増殖した（Neuberger T, Burton B, Clark HおよびVanGoor F; Cystic Fibrosis, Methods in Mole Biol 741; Amaral MDおよびKunzelmann K編、2011年）。この目的のために、ホモ接合型変異を有するCF患者から単離した細胞を、3T3条件培地をコーティングし、Ultrosor（登録商標）Gを補充した分化培地を使用して、気相液相界面で35日間成長させた24ウェルCorning（Cat#3378）フィルタプレートにシードした。実験の前に、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）中の3mMジチオトレイトール（DTT）を使用して、頂端面の粘液を72時間除去した。実験の前に、PBSを使用して、頂端面を再度24時間洗浄した。中和剤化合物の望ましい用量反応により、細胞を、37℃、5%CO₂で18～24時間インキュベートした。中和剤化合物は、上皮細胞の基底側にのみ添加した。

10

【0942】

TECCで中和剤活性を測定する日に、細胞を炭酸水素塩および血清を含まないF-12クーン培地に切り替え、インキュベータなしでCO₂中にて90分間平衡を保った。測定のために、フィルタの頂端側および基底側を、F-12 Coon改変培地（20mM 4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸（HEPES）、pH7.4（1Mトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）を使用）に浸し、36.5℃で測定を行った。24チャンネル経上皮電流クランプ（TECC-24）を使用して、経上皮電圧（Vt）および経上皮耐性（Rt）を測定した。ベンザミル（頂端に6μM添加；上皮ENaCチャンネルを阻害するため）、フォルスコリン（頂端および基底側に10μM添加；CFTRチャンネルを活性化するため）、対照増強剤（N-（3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド；先端および基底側に1μM添加；CFTRチャンネルを増強するため）ならびにブメタニド（基底側に20μM添加；Na:2Cl:K共輸送体を阻害するため、CFTRチャンネルにより発生するCl-分泌阻害の間接的測定）の連続添加に対する電流反応を測定した。

20

30

【0943】

対照増強剤（N-（3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）と合わせた陰性対照（ジメチルスルホキシド、DMSO）が含有されているすべてのプレートは、null反応を示し、対照増強剤と合わせた陽性対照（3μMの3-〔（2R, 4R）-4-（{〔1-（2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル）シクロプロピル〕カルボニル}アミノ）-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル〕安息香酸）が含有されているすべてのプレートは100%反応を示すようにして、変異CFTRチャンネルの修正を測定した。陽性対照値に対する最大パーセント活性が報告される。

40

【0944】

試験化合物の6例の試験濃度それぞれで測定した%活性を、以下の式を使用して、プレート上の陽性対照で正規化した：

$$\% \text{ 活性} = [(\text{試験化合物反応} - \text{DMSO反応}) / (\text{陽性対照反応} - \text{DMSO反応})] * 100$$

【0945】

4つのパラメータの可変勾配を使用した以下のログ（アゴニスト）vs反応は、EC₅₀を計算するために使用される（Prism v5ソフトウェアで4PL）：

$$F(x) = D + (A - D) / (1 + (x / C)^B)$$

50

式中：

「 x 」は、試験下での薬物の濃度である。

「 $F(x)$ 」は反応である。

「 A 」は最大反応であり、「 D 」は最小反応である。

「 C 」は、曲線に対する変曲点 (EC_{50}) である。すなわち、「 $F(x)$ 」は、 $x = C$ の場合、漸近線の下部と上部の間である。

「 B 」は、勾配因子またはヒル係数である。 B の符号は、用量の増加に応じて反応が増大する場合に正であり、用量の増加に応じて反応が低下する場合に負である（阻害）。

【0946】

試験した中和剤化合物に対する最大パーセント活性および EC_{50} 値を、表2に提示する。

【0947】

【表2】

表2. hBE-TECC データ

実施例	EC_{50} (μM)	最大%活性(%)
1	0.29	95
9	0.16	92
19	0.21	111
26	0.11	88
27	0.075	117
28	3.4	51
38	0.61	106
108	0.086	96
109	0.055	70
111	0.005	90
119	0.45	80
121	0.038	87
122	0.004	87
139	0.0313	100
146	0.004	98
148	1.1	44

【0948】

CYP3A4 誘導：

凍結保存初代ヒト肝細胞を解凍し、処理前に終夜培養した。培養した肝細胞を試験化合物 ($10 \mu M$)、ビヒクル対照 ($0.1\% v/v$ DMSO) または CYP3A4 のプロトタイプの誘導物質 (リファンピン $10 \mu M$) で 48 時間処理し、培地を 24 時間ごとに新しくした。48 時間の処理に続き、RNA 単離のために肝細胞を採取し、逆転写し、続いて RT-PCR を使用して CYP3A4 の mRNA を定量した (リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応)。

【0949】

肝細胞における CYP3A4 発現の指標として、ビヒクル対照 ($0.1\% v/v$ DMSO) で処理した肝細胞で変化が予想されないが、プロトタイプの誘導物質 (リファンピン) で処理した肝細胞において有意に上昇すると予想される、CYP3A4 の mRNA レベルを使用した。化合物で処理した肝細胞で測定した CYP3A4 の mRNA レベルは、陽性対照 (リファンピン $10 \mu M$) の反応の割合として表現した。

誘導倍率 = 処理したものの倍率 / ビヒクル対照の倍率

%陽性対照 = (処理したものの誘導倍率 - 1) / (プロトタイプの誘導物質の誘導倍

率－１）

【０９５０】

処理した肝細胞の試験化合物における、陽性対照（リファンピン）の反応の２０％未満のＣＹＰ３Ａ４のｍＲＮＡレベルの上昇は、ＣＹＰ３Ａ４誘導に対する危険性が低いと考えられる。

【０９５１】

【表３】

表３

実施例	肝細胞における CYP3A4 の mRNA の陽性対照%
1	14
3	49.3
9	16.1
14	3.54
19	9.38
28	9.41
38	40.2
108	39.6
109	42.2
111	-0.105
122	10.6
146	11.6
リファンピン(陽性対照)	100

【０９５２】

先述の発明を実施するための形態および付随する実施例は、例示に過ぎず、本発明の範囲を限定するものとして受け取られず、これらは、付記されている特許請求の範囲およびこれらの同等物により定義されているだけであることは理解される。実施形態に対して様々な変化および修飾は、当業者に明らかと考えられる。そのような変化および修飾は、化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤もしくは方法、または本発明を使用するそのような変化および修飾のいずれかの組合せに関連するものを含むが、これらに限定されず、これらの精神および範囲から逸脱することなく行うことができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 491/052
C 0 7 D 491/20	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 491/20
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 407/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14
A 6 1 K 31/366	(2006.01)	C 0 7 D 407/14
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	A 6 1 K 31/366
A 6 1 K 31/436	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/436
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/397
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/438
A 6 1 K 31/453	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/382	(2006.01)	A 6 1 K 31/453
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/382
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
		A 6 1 K 31/553

- (72)発明者 キム, フィリップ・アール
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、グレイスウッド・アベニュー・1002
- (72)発明者 ワン, シュエチン
アメリカ合衆国、イリノイ・60062、ノースブルック、ラークデール・ロード・1742
- (72)発明者 サール, ジーニア・ビー
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、ノース・アルガニー・ロード・38
- (72)発明者 リウ, ボー
アメリカ合衆国、イリノイ・60085、ウォーキーガン、ウエスト・タッカー・レイン・4529
- (72)発明者 イエン, ミン・シー
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、ノース・タンゲレイ・ドライブ・34422
- (72)発明者 アルテンバック, ロバート・ジェイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60631、シカゴ、ノース・オケト・7405
- (72)発明者 ボイト, エリック
アメリカ合衆国、ウィスコンシン・53158、プレザント・プレイリー、フォーティエイス・アベニュー・10615
- (72)発明者 ボグダン, アンドリュー
アメリカ合衆国、イリノイ・60202、エバンストン、ミシガン・アベニュー・944、アパートメント・3・ダブリュ
- (72)発明者 コーニック, ジョン・アール
アメリカ合衆国、イリノイ・60660、シカゴ、ノース・ハーミティジ・アベニュー・5824
- (72)発明者 グレッツラー, スティーブン・エヌ
アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バーノン・ヒルズ、ノース・ミュージアム・ブルバード・1175、アパートメント・314

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 特表2013-523655 (JP, A)
特表2011-506331 (JP, A)
特表2009-533351 (JP, A)
DATABASE REGISTRY [online], [retrieved on 2019.07.12], Retrieved from STN, <URL:<https://next.stn.org/>>, RN: 1090408-62-0, Entered STN: 26 Dec 2008, CN: Cyclopropanecarboxamide, N-(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-phenyl- (CA INDEX NAME)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 405/14
C07D 407/12
C07D 407/14
C07D 409/14
C07D 413/14
C07D 417/14
CAplus/REGISTRY (STN)