(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6896619号
(P6896619)
(45)発行日　令和3年6月30日(2021.6.30)　(24)登録日　令和3年6月11日(2021.6.11)

(51)Int.Cl.　　F I
C07D 401/14 (2006.01)　C07D 401/14　CSP
C07D 213/83 (2006.01)　C07D 213/83
A61K 31/444 (2006.01)　A61K 31/444
A61K 31/404 (2006.01)　A61K 31/404
A61K 31/415 (2006.01)　A61K 31/415

請求項の数 37　(全 1474 頁)　最終頁に続く

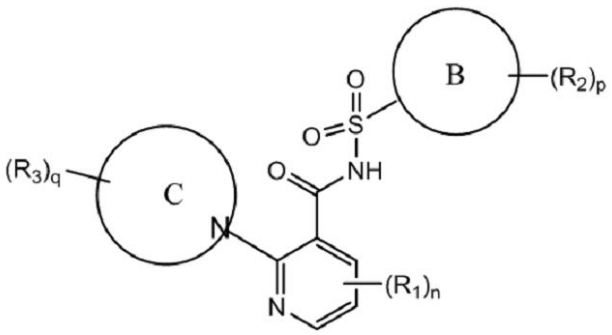
(21)出願番号　特願2017-518241 (P2017-518241)
(86)(22)出願日　平成27年10月6日 (2015.10.6)
(65)公表番号　特表2017-530167 (P2017-530167A)
(43)公表日　平成29年10月12日 (2017.10.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/054316
(87)国際公開番号　WO2016/057572
(87)国際公開日　平成28年4月14日 (2016.4.14)
審査請求日　平成30年10月5日 (2018.10.5)
(31)優先権主張番号　62/060,182
(32)優先日　平成26年10月6日 (2014.10.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/114,767
(32)優先日　平成27年2月11日 (2015.2.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73)特許権者　598032106
バーテックス　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド
ＶＥＲＴＥＸ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ　ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２２１０，　ボストン，　ノーザン　アベニュー　５０
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子のモジュレーター

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉｂ－ｉｉｉ
【化１】

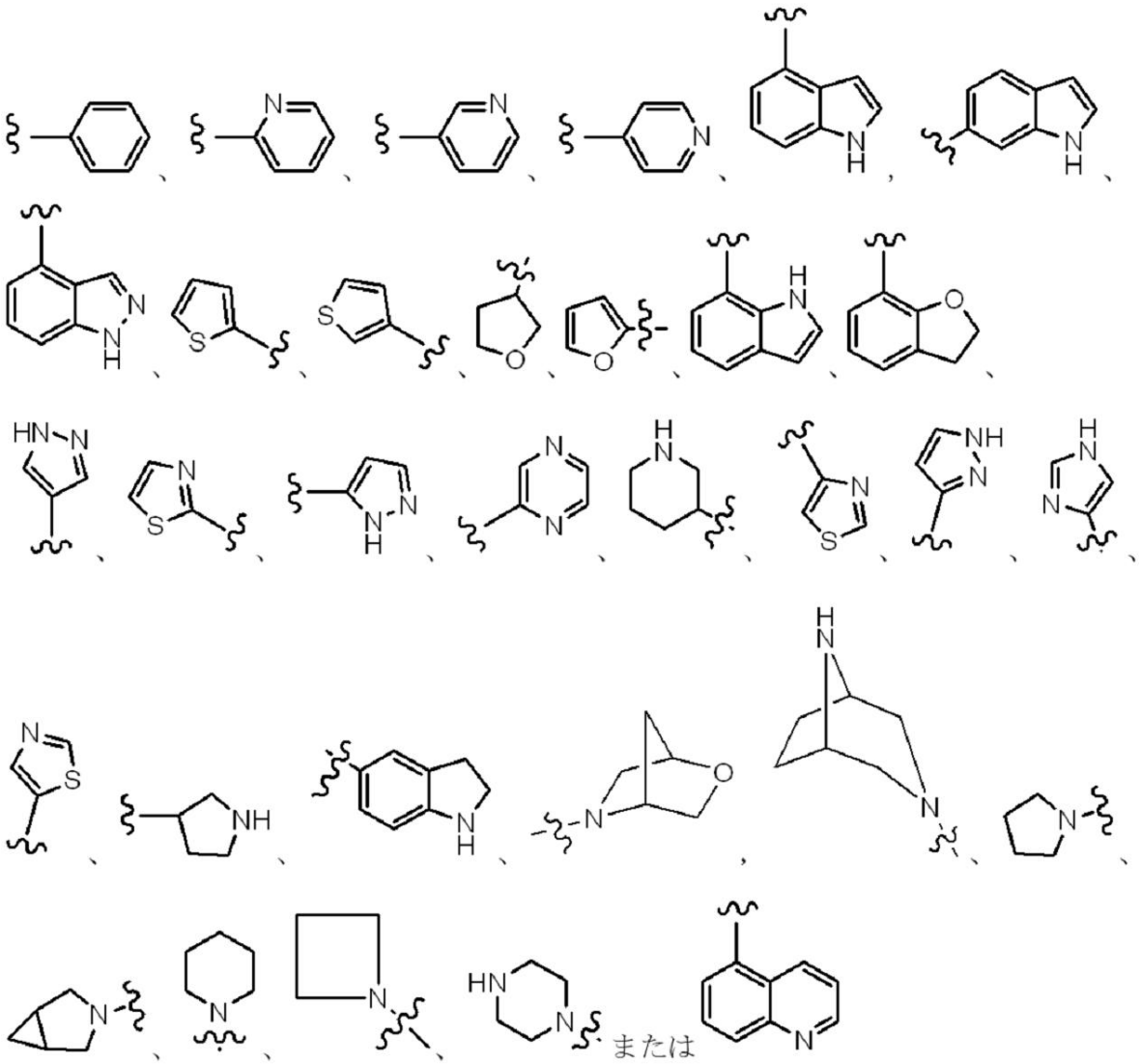


Ib-iii

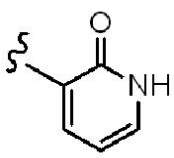
〔式中、
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環Ｃは任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり、環Ｃの１窒素はピリジン環への結合点であり；

各場合互いに独立して
R_1はハロ；ＣＮ；F_5S；ＳｉＲＲＲ；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはフルオロアルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはNR^xであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；ここで、R^Xは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、ＳもしくはＮであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である；
ここで、可変基R_1～R_4の特定の基は、場合によりハロ、ホスホ、ＯＨ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、ＣＮ、ヒドロキシルおよび(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｅ(ここで、最大４CH_2単位が独立してＯ、Ｓ、SO_2、ＳＯ、ＣＯ、ＮＨ、Ｎ－アルキル、Ｎ－アルケニルまたはＮ－アルキニルで置き換えられていてよく、ＥはＨ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、ＣＮまたはCF_3である)からなる群から選択される１以上の基で置換されており、さらに、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールの各々は、場合によりハロ、アルキル、アミノ、ＣＮ、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシからなる群から選択される１以上の基で置換されており；そして
２個のアルコキシ基が同一原子または隣接原子に結合しているならば、該２個のアルコキシ基はそれらが結合している原子と一体となって環を形成でき；そして
用語“アミノ”は、場合によりアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１または２基で置換されていてよいNH_2である。〕

の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそのいずれかの重水素化誘導体。
【請求項２】
環Ｂがフェニル、ピリジル、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンであるかまたは環Ｂと２個のＲ$_2$基が一体となってピリジン－２(１Ｈ)－オンである、請求項１に記載の化合物、塩または重水素化誘導体。
【請求項３】
環Ｂが
【化２】

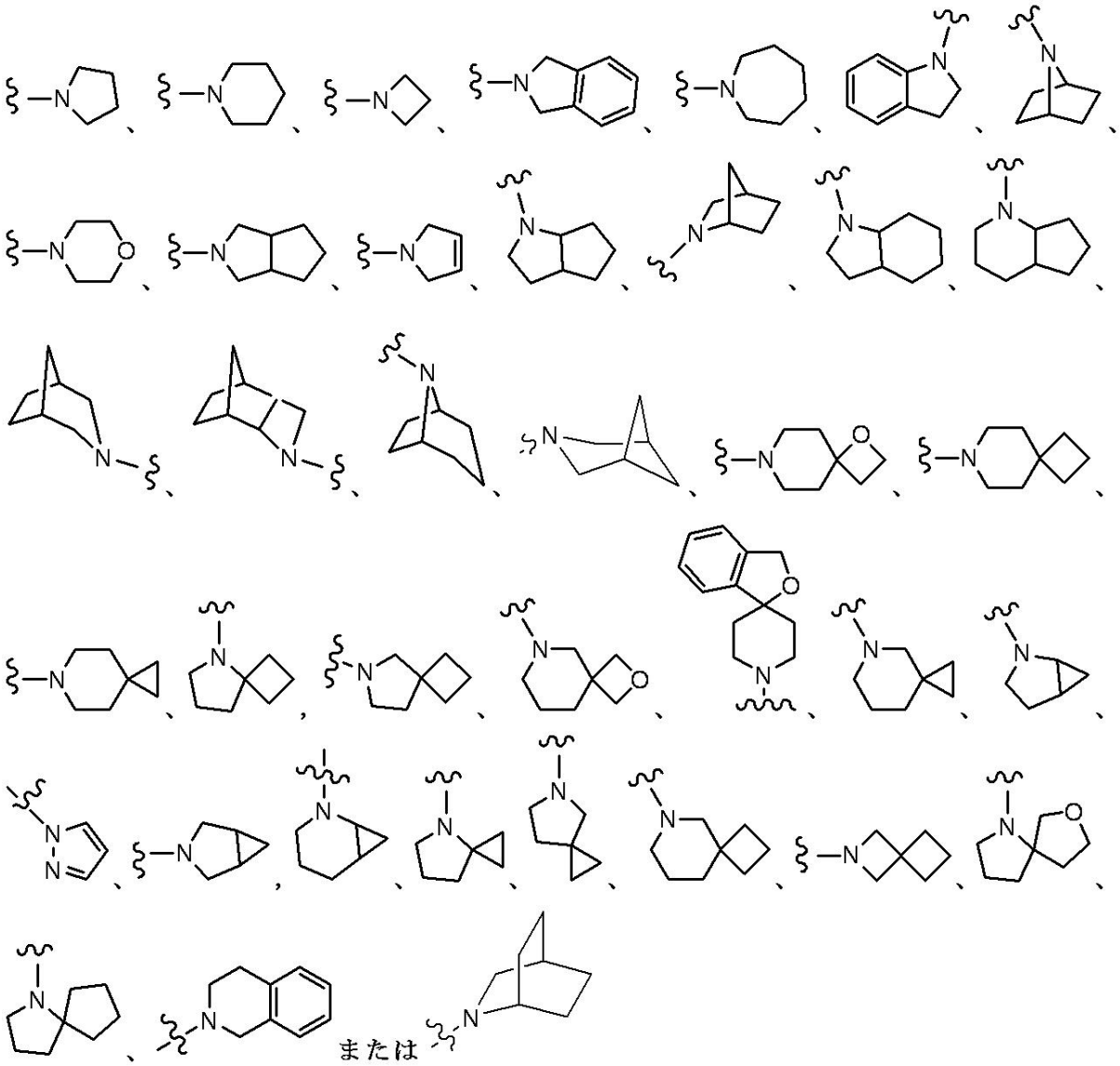


から選択されるまたは環Ｂと２個のＲ$_2$基が一体となって
【化３】



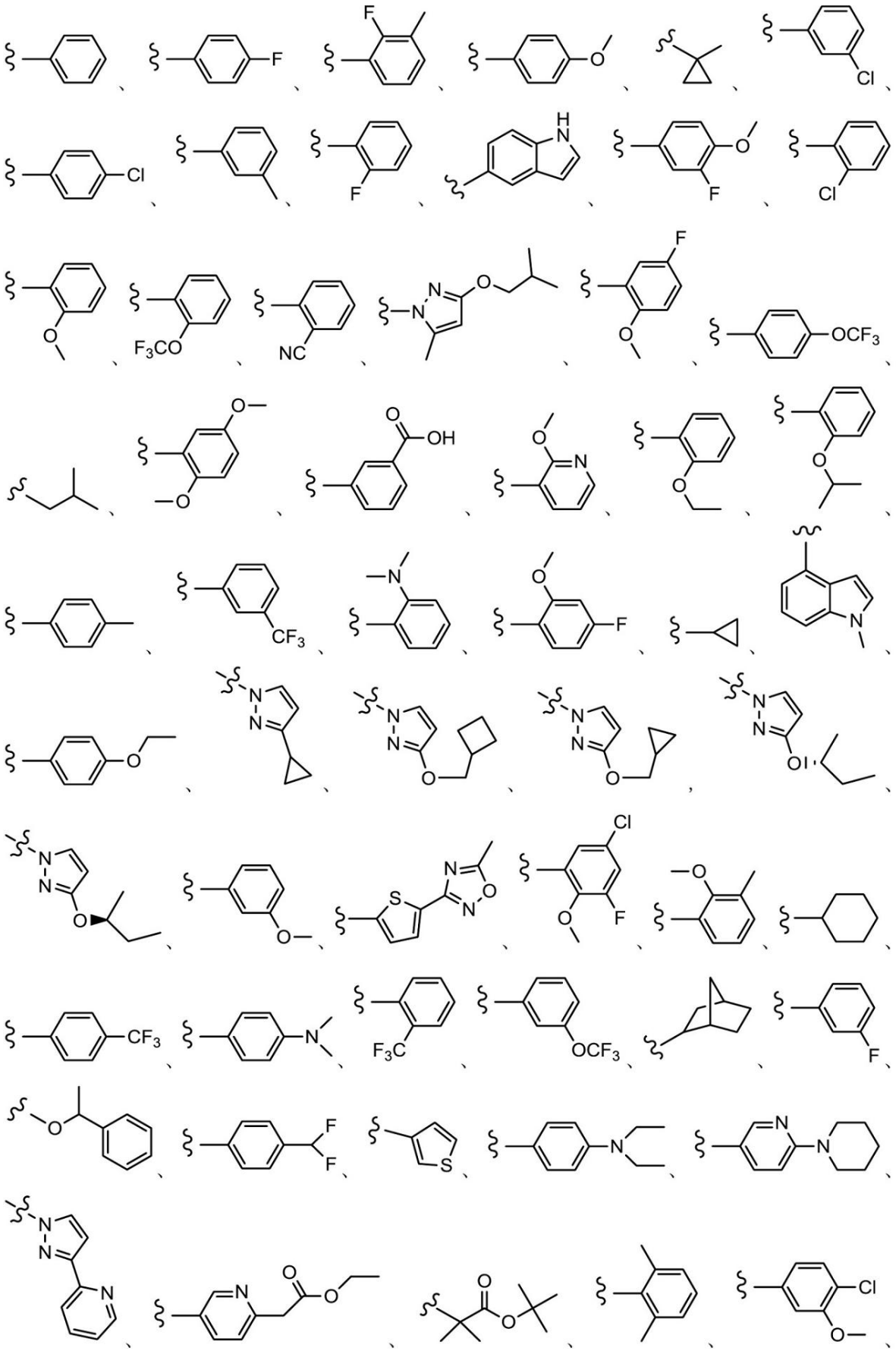
を形成する、請求項１または２に記載の化合物、塩または重水素化誘導体。
【請求項４】
環Ｃがインドール、ピペリジン、アゼパン、アゼタジン、インドリン、イソインドリンまたはピロリジンから選択される、請求項１～３のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項５】
環Ｃが
【化４】

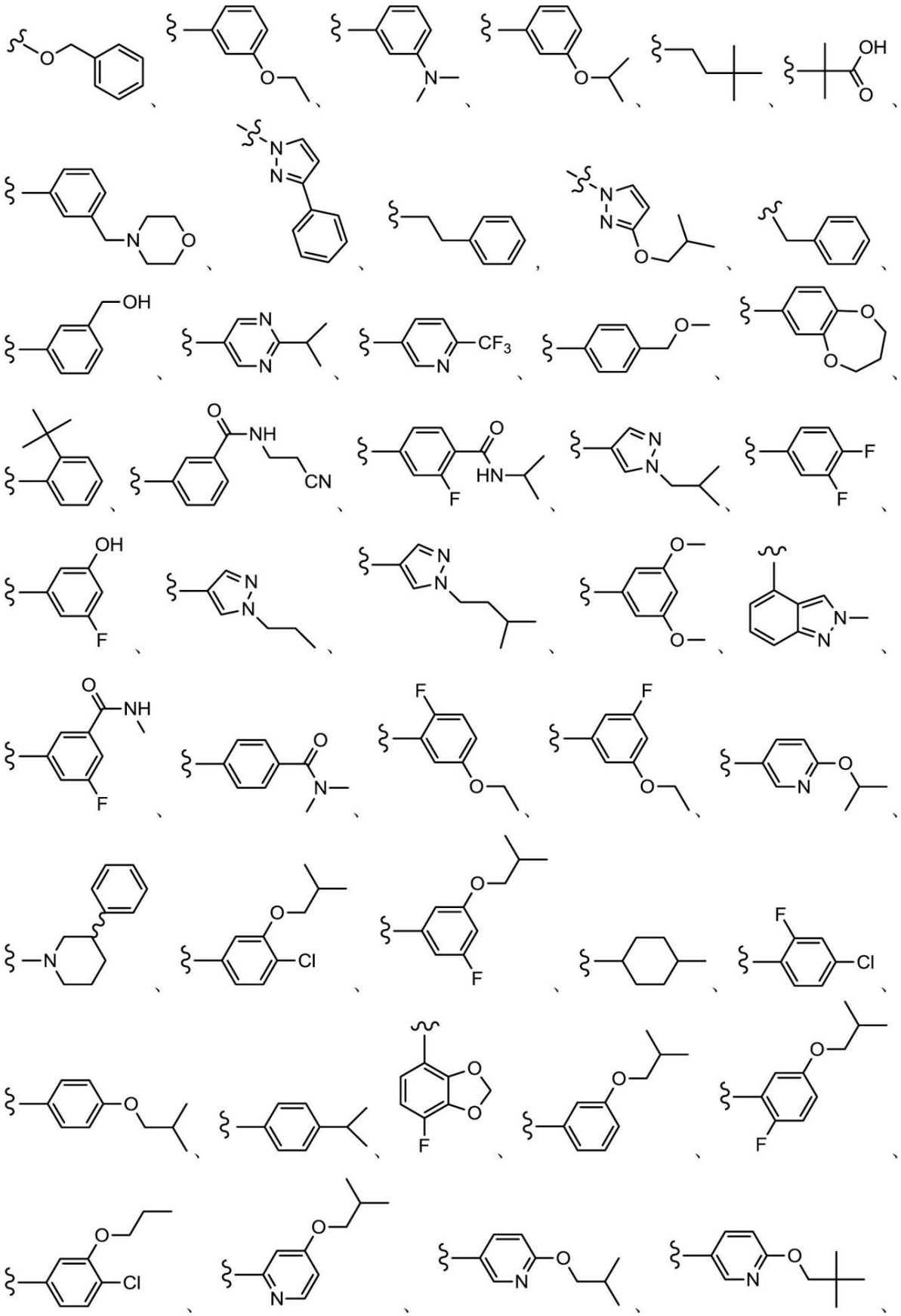


から選択される、請求項１～４のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。
【請求項６】
R_1がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、－Ｏ－(Ｃ１－Ｃ６アルキレン)－CF_3、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい、請求項１～５のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。
【請求項７】
R_1が次のものから選択される、請求項１～６のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体：CH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

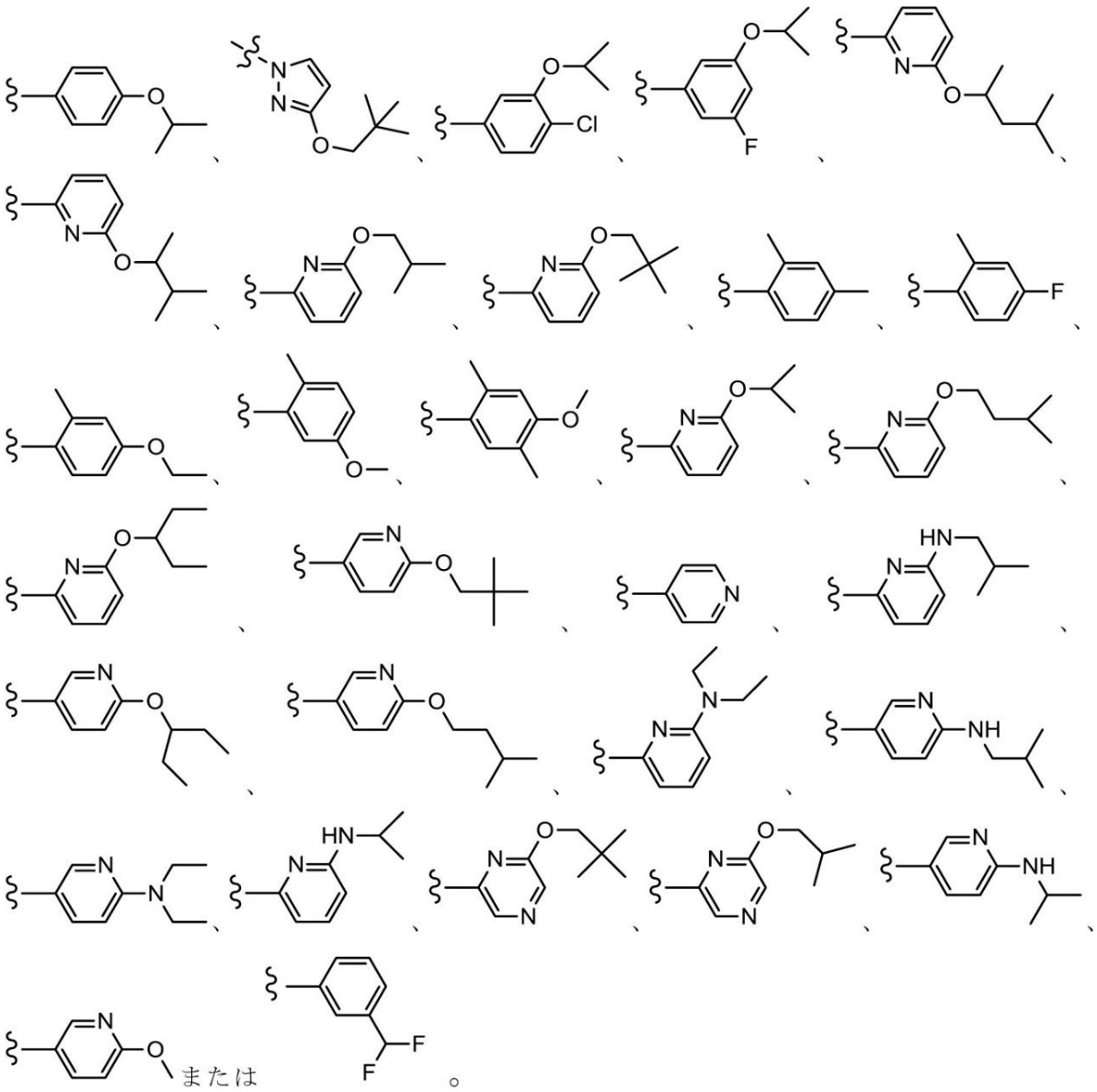
【化５】



【化６】



【化７】



【請求項８】

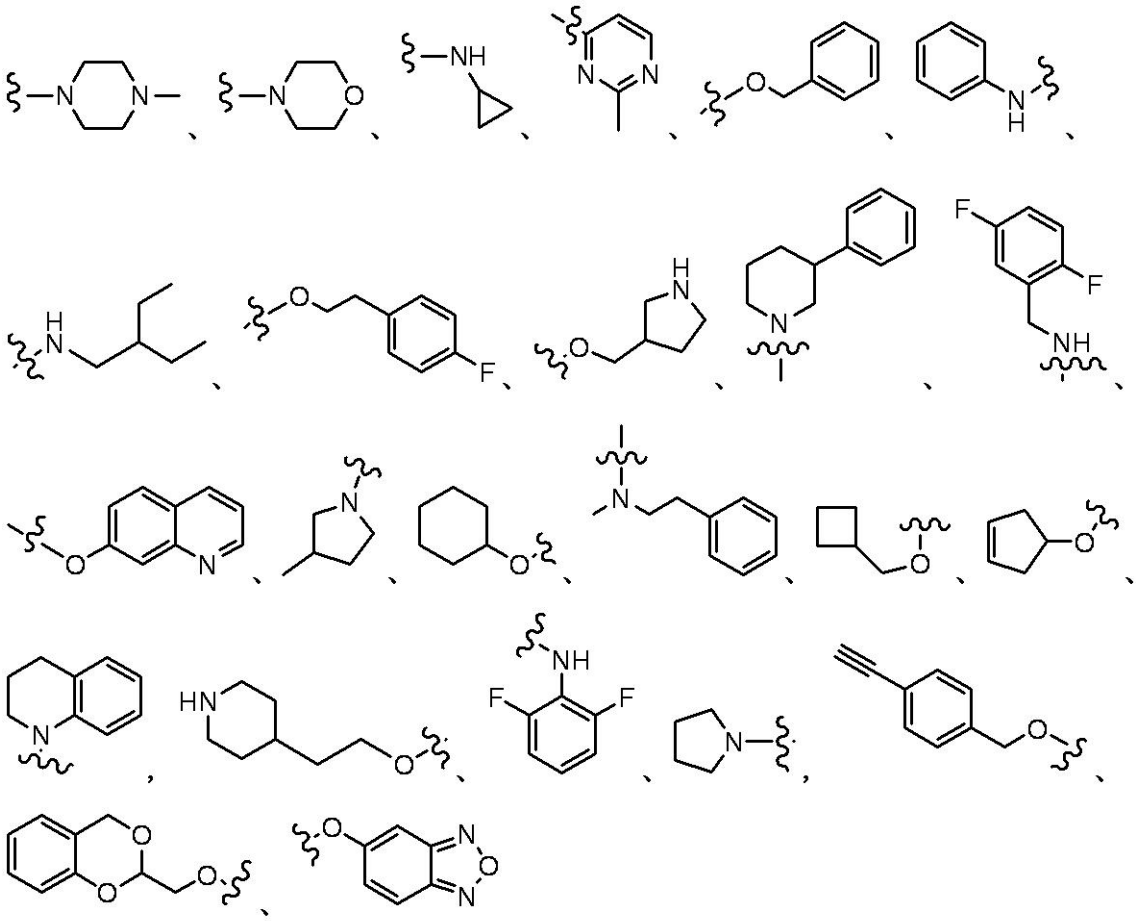
R_2がハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項９】

R_2が次の：Ｃｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2$

OCH_3、$NHCH(CH_3)_2$、

【化８】



またはCO_2Hから選択されるかまたは２個のR_2基が一体となって＝Ｏを形成する、請求項１～８のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

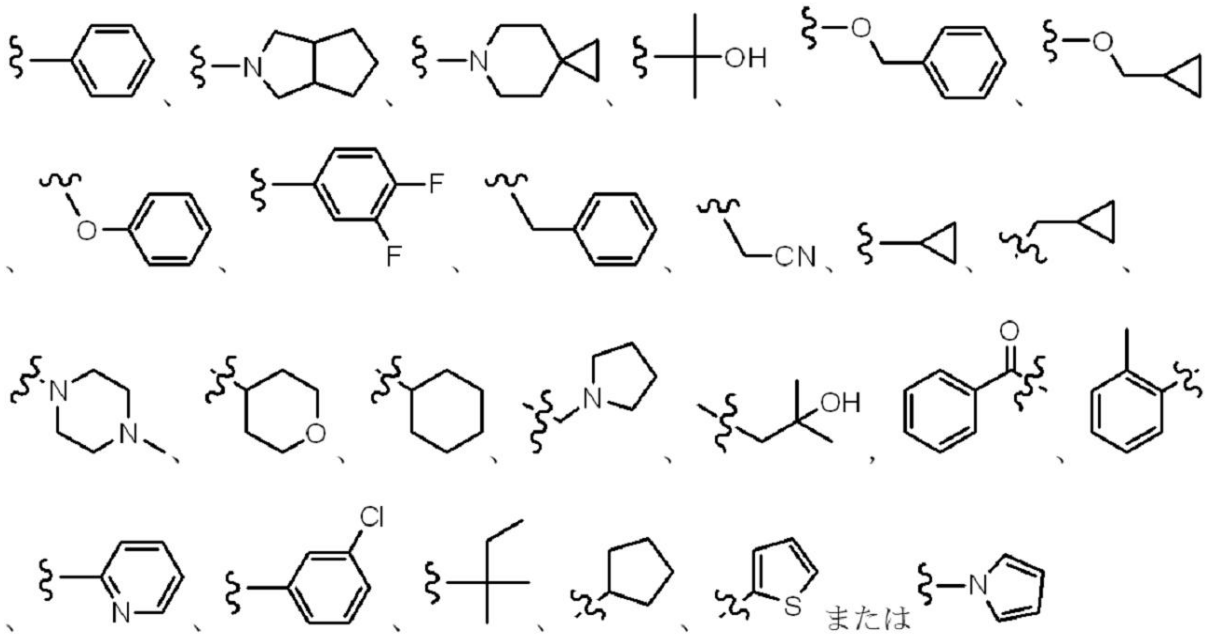
【請求項１０】

R_3がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである、請求項１～９のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項１１】

R_3が次の：Ｃｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、

【化９】



から選択されるかまたは２個のＲ$_3$基が一体となって＝ＣＨ$_2$または＝Ｏを形成する、請求項１～１０のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項１２】

ｎが０である、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項１３】

ｎが１である、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項１４】

ｎが２である、請求項１～１１のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項１５】

ｐが０である、請求項１～１４のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項１６】

ｐが１である、請求項１～１４のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項１７】

ｐが２である、請求項１～１４のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項１８】

Ｒ$_1$がフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎが１である、請求項１に記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項１９】

Ｒ$_1$がフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎが１であり、Ｒ$_2$がアミノまたはアルキルであり、ｐが０または１である、請求項１に記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

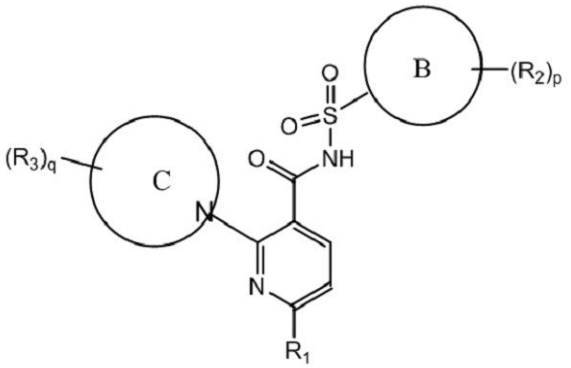
【請求項２０】

Ｒ$_1$がフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎが１であり、Ｒ$_3$がアルキルであり、ｑが１、２、３または４である、請求項１に記載の化合物、塩または重水素化誘導体。

【請求項２１】

式Ｉｂ－ｉｖ

【化１０】

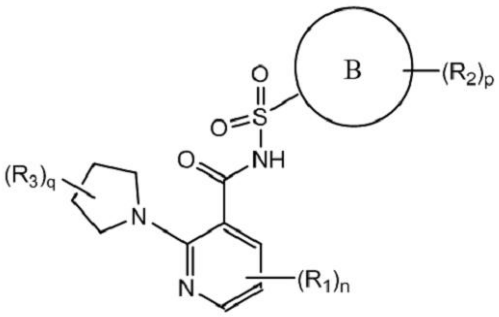


Ib-iv

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環Ｃは任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり、環Ｃの１窒素はピリジン環への結合点であり；
R_1はＣ６－Ｃ１０アリールまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはフルオロアルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはNR^XであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；ここで、R^Xは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、ＳもしくはＮであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である；
ここで、可変基R_1～R_4の特定の基は、場合によりハロ、ホスホ、ＯＨ、シクロアルキ

ル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、ＣＮ、ヒドロキシルおよび(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｅ(ここで、最大４CH_2単位が独立してＯ、Ｓ、SO_2、ＳＯ、ＣＯ、ＮＨ、Ｎ－アルキル、Ｎ－アルケニルまたはＮ－アルキニルで置き換えられていてよく、ＥはＨ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、ＣＮまたはCF_3である)からなる群から選択される１以上の基で置換されており、さらに、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールの各々は、場合によりハロ、アルキル、アミノ、ＣＮ、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシからなる群から選択される１以上の基で置換されており；そして
２個のアルコキシ基が同一原子または隣接原子に結合しているならば、該２個のアルコキシ基はそれらが結合している原子と一体となって環を形成でき；そして
用語“アミノ”は、場合によりアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１または２基で置換されていてよいNH_2である。〕
の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそのいずれかの重水素化誘導体。

【請求項２２】
式Ｉｂ－ｖ
【化１１】

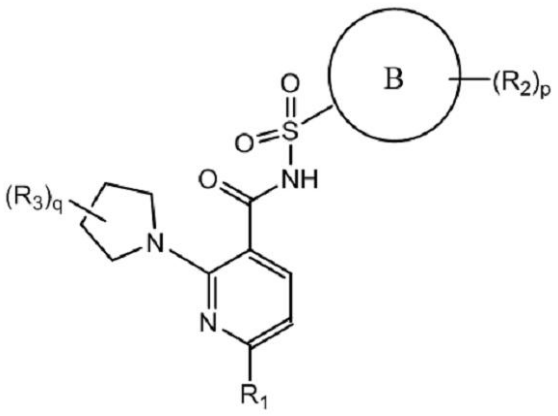


Ib-v

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
R_1はハロ；ＣＮ；F_5S；ＳｉＲＲＲ；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはフルオロアルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；

または２個のＲ$_3$基が一体となって＝ＣＨ$_2$または＝Ｏを形成してよく；
Ｒ$_4$はＨ；アジド；ＣＦ$_3$；ＣＨＦ$_2$；ＯＲ；ＣＣＨ；ＣＯ$_2$Ｒ；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはＳＯ$_2$Ｒであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；ＣＯ$_2$Ｈ；ＣＯ$_2$Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲ^{X}であるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；ここで、Ｒ^{X}は独立してＨ；ＯＨ；ＣＯ$_2$Ｈ；ＣＯ$_2$Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、ＳもしくはＮであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である；
ここで、可変基Ｒ$_1$～Ｒ$_4$の特定の基は、場合によりハロ、ホスホ、ＯＨ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、ＣＮ、ヒドロキシルおよび(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｅ(ここで、最大４ＣＨ$_2$単位が独立してＯ、Ｓ、ＳＯ$_2$、ＳＯ、ＣＯ、ＮＨ、Ｎ－アルキル、Ｎ－アルケニルまたはＮ－アルキニルで置き換えられていてよく、ＥはＨ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、ＣＮまたはＣＦ$_3$である)からなる群から選択される１以上の基で置換されており、さらに、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールの各々は、場合によりハロ、アルキル、アミノ、ＣＮ、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシからなる群から選択される１以上の基で置換されており；そして
２個のアルコキシ基が同一原子または隣接原子に結合しているならば、該２個のアルコキシ基はそれらが結合している原子と一体となって環を形成でき；そして
用語“アミノ”は、場合によりアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１または２基で置換されていてよいＮＨ$_2$である。〕の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそのいずれかの重水素化誘導体。

【請求項２３】
式Ｉｂ－vi
【化１２】



Ib-vi

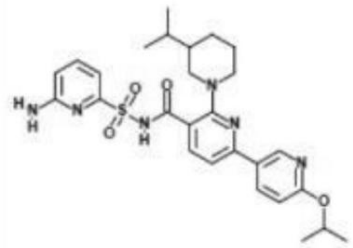
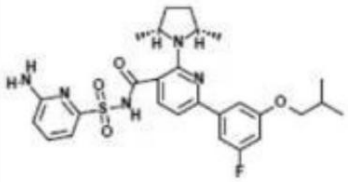
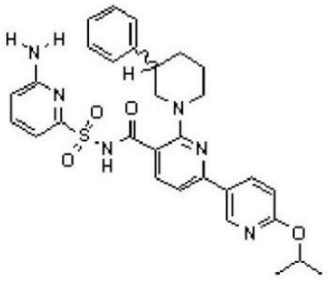
〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、Ｎも

しくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
R_1はＣ６－Ｃ１０アリールまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、Ｎもしくはは
ＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはフルオロアルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはNR^xであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；ここで、R^Xは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ２－Ｃ６アルケニル；Ｃ２－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、ＳもしくはＮであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である；
ここで、可変基R_1～R_4の特定の基は、場合によりハロ、ホスホ、ＯＨ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、ＣＮ、ヒドロキシルおよび(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｅ(ここで、最大４CH_2単位が独立してＯ、Ｓ、SO_2、ＳＯ、ＣＯ、ＮＨ、Ｎ－アルキル、Ｎ－アルケニルまたはＮ－アルキニルで置き換えられていてよく、ＥはＨ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、ＣＮまたはCF_3である)からなる群から選択される１以上の基で置換されており、さらに、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールの各々は、場合によりハロ、アルキル、アミノ、ＣＮ、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシからなる群から選択される１以上の基で置換されており；そして
２個のアルコキシ基が同一原子または隣接原子に結合しているならば、該２個のアルコキシ基はそれらが結合している原子と一体となって環を形成でき；そして
用語“アミノ”は、場合によりアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１または２基で置換されていてよいNH_2である。〕
の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそのいずれかの重水素化誘導体。

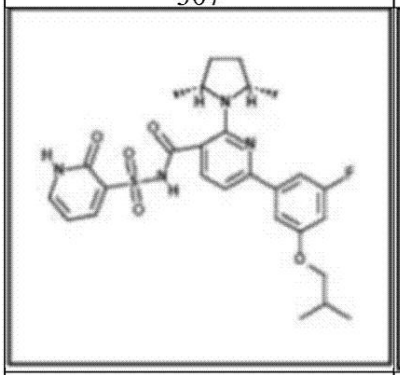
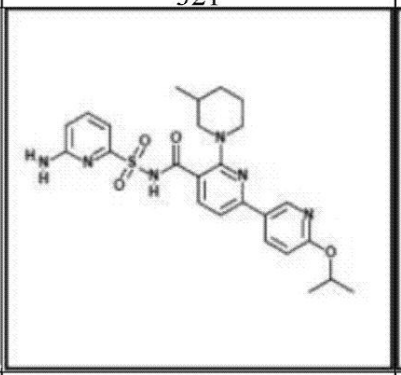
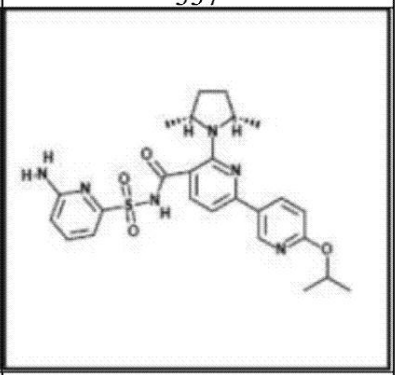
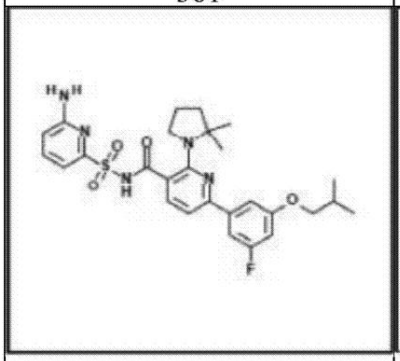
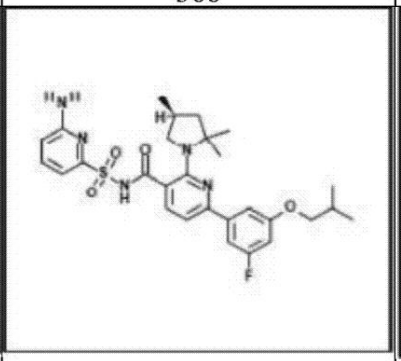
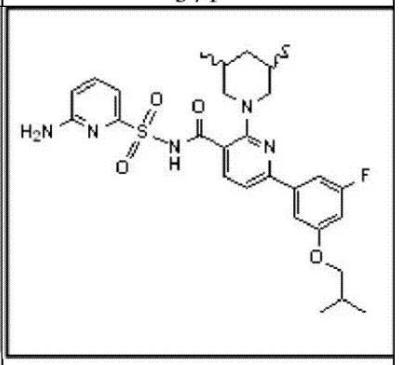
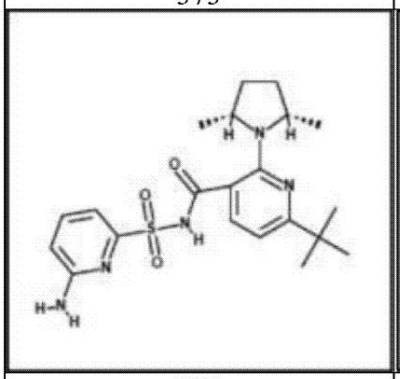
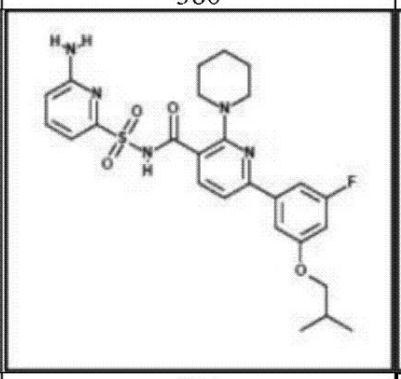
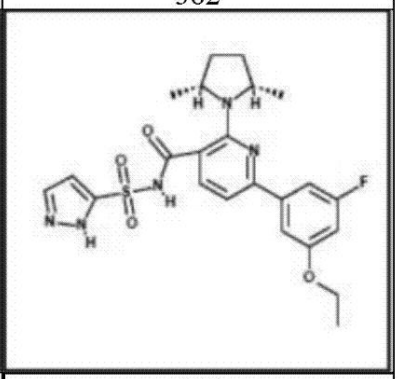
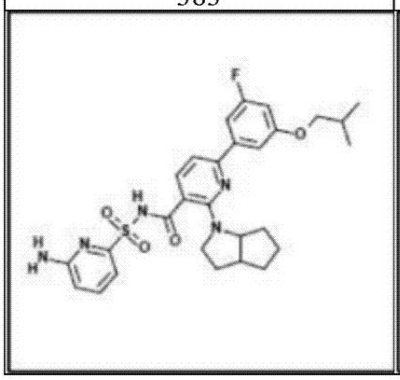
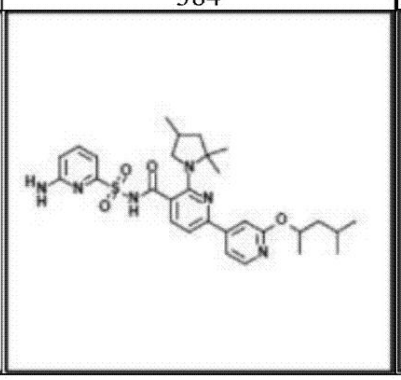
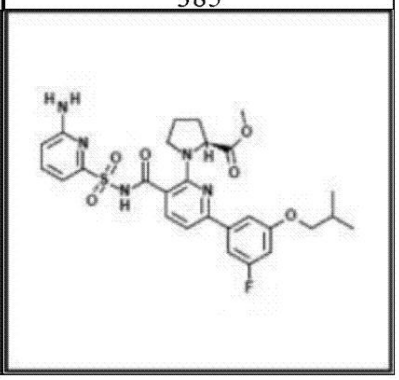
【請求項２４】

次のものから選択される、化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそのいずれかの重水素化誘導体。

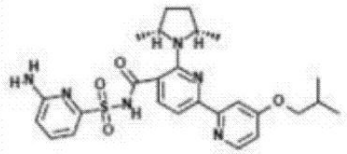
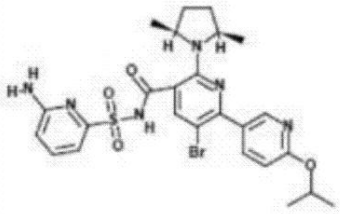
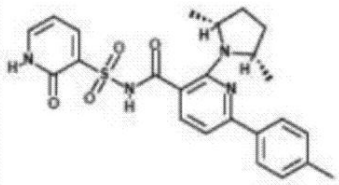
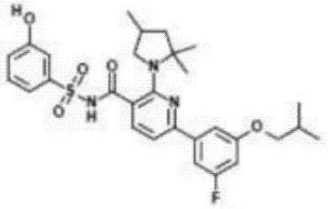
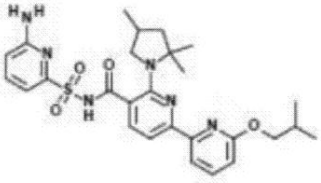
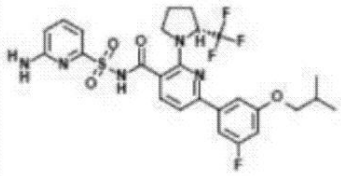
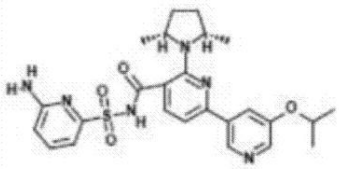
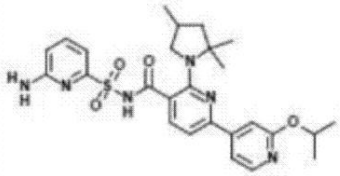
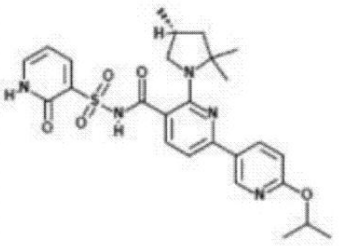
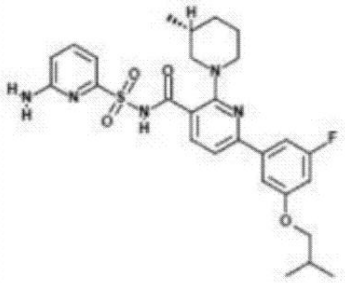
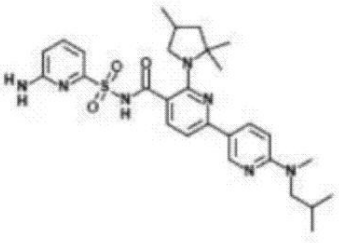
【表１】

114	171	233
		

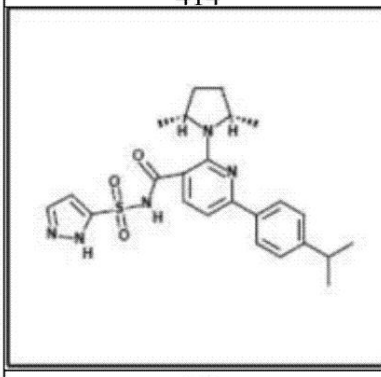
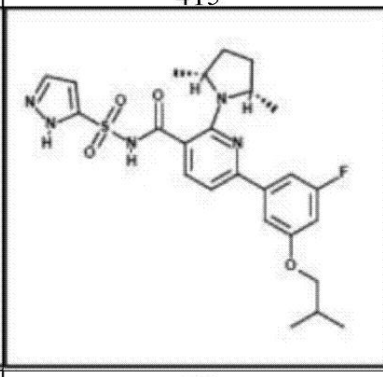
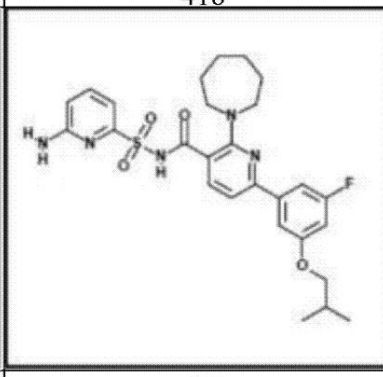
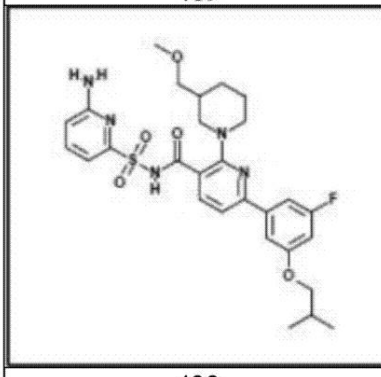
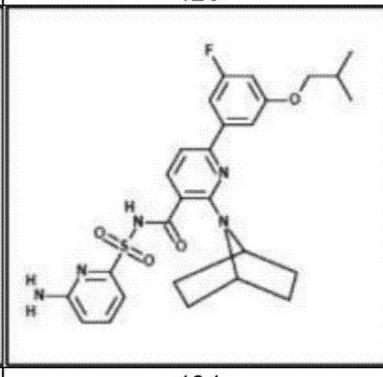
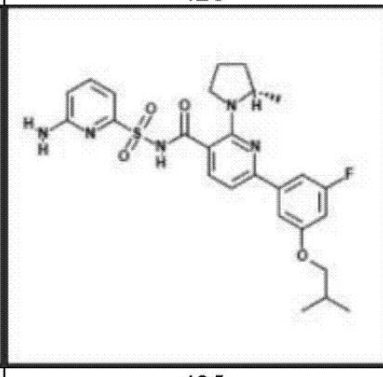
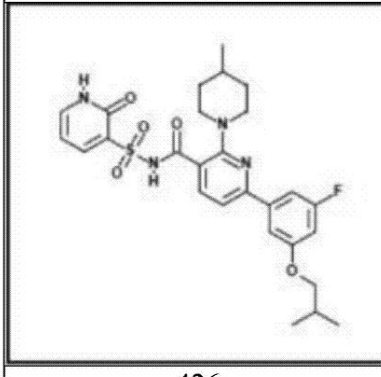
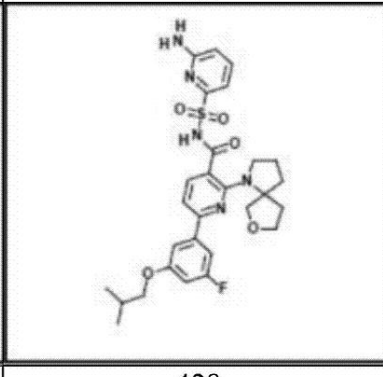
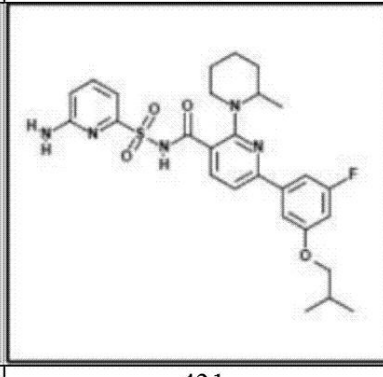
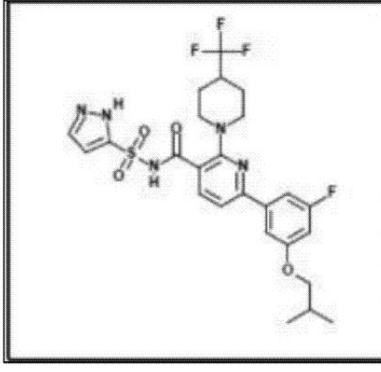
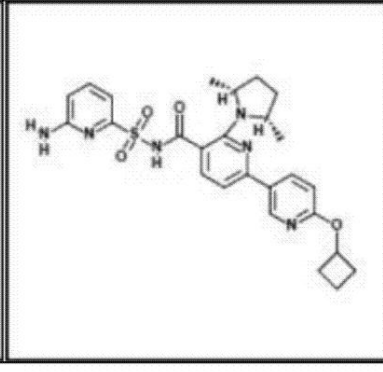
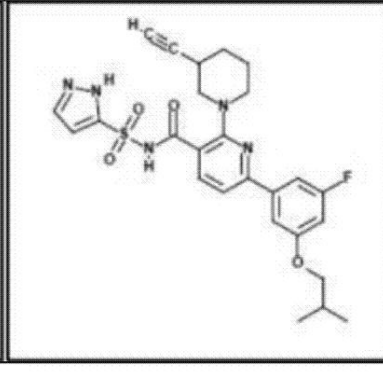
【表２】

307	321	337
		
361	368	371
		
373	380	382
		
383	384	385
		

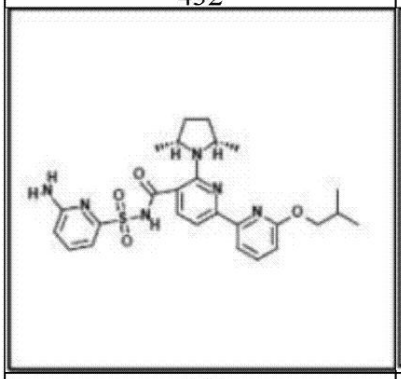
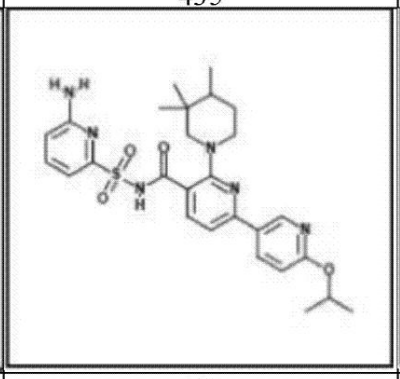
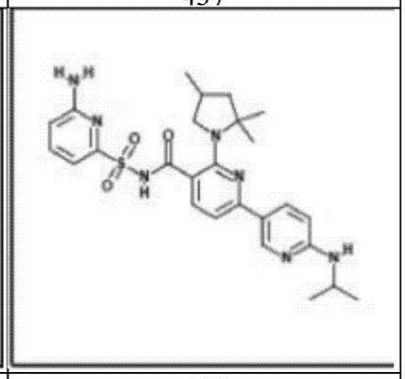
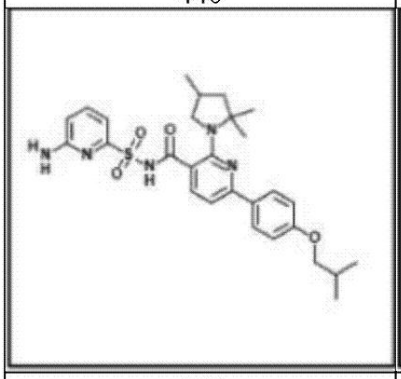
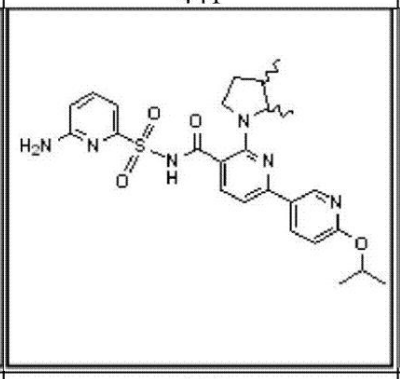
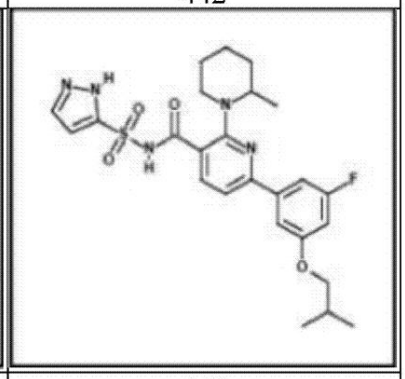
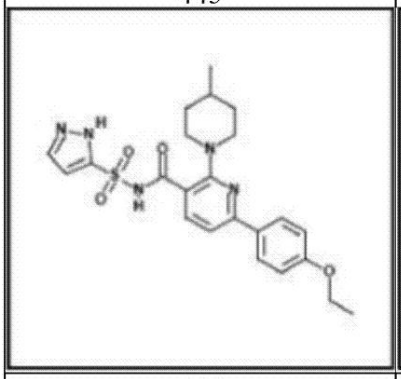
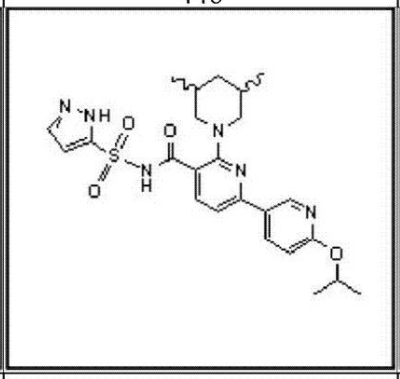
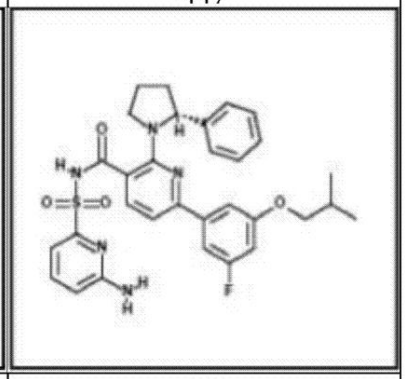
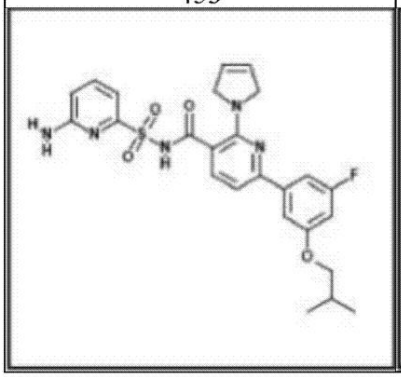
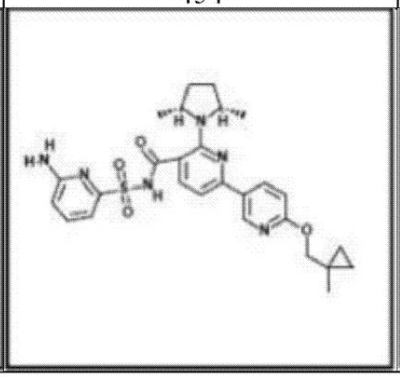
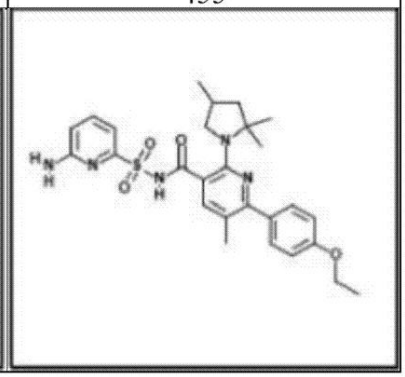
【表３】

389	390	392
		
395	397	398
		
400	402	403
		
	408	412
		

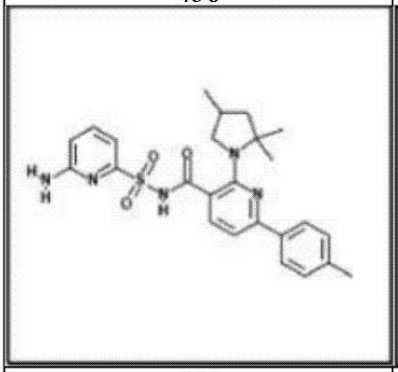
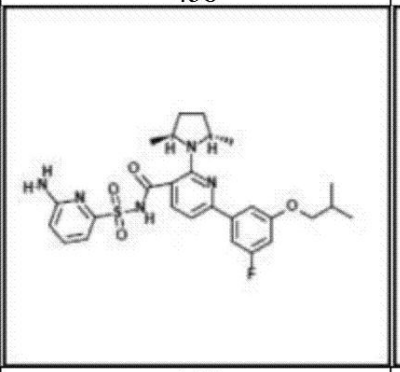
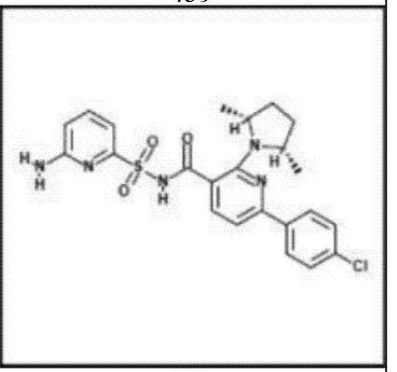
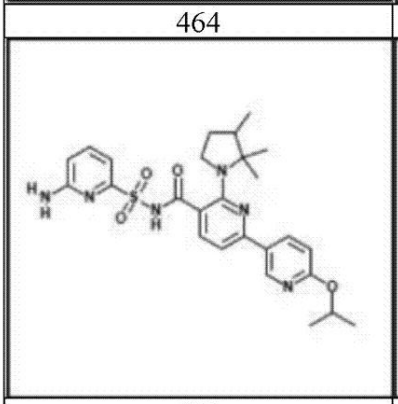
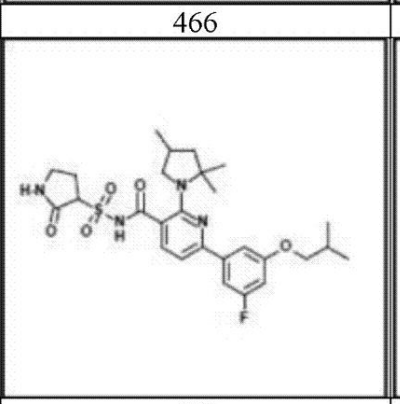
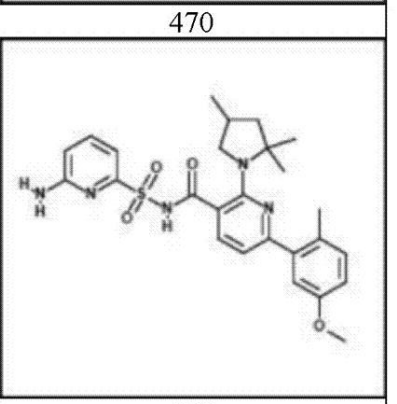
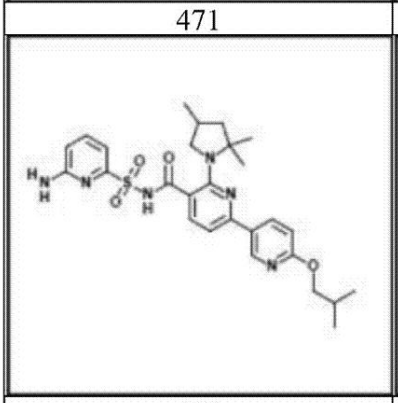
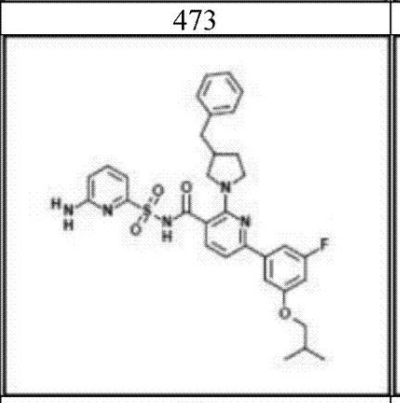
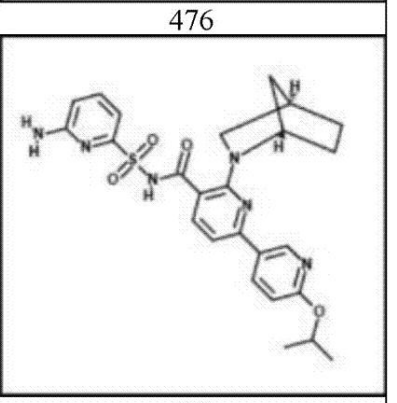
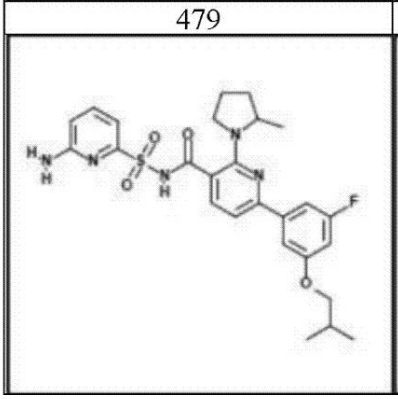
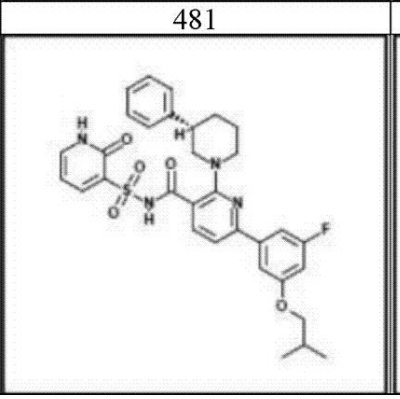
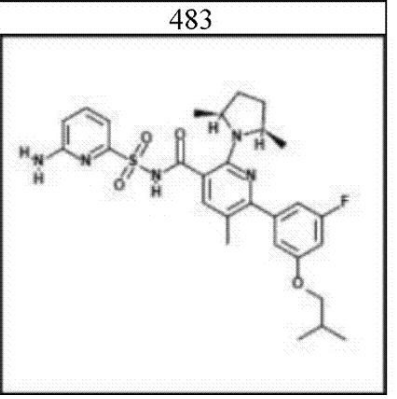
【表４】

414	415	418
		
419	420	421
		
422	424	425
		
426	428	431
		

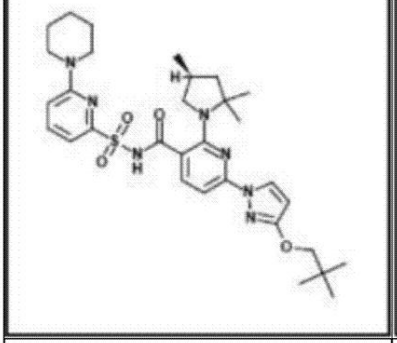
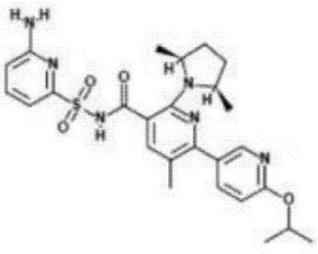
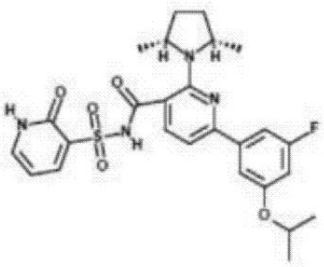
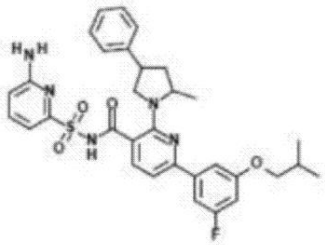
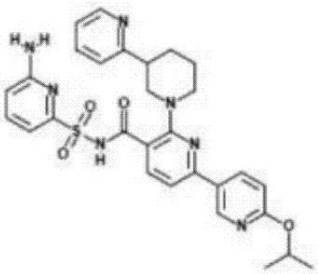
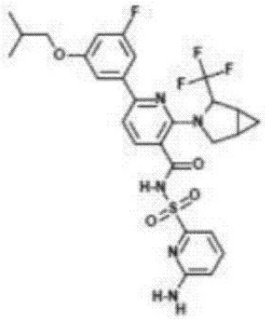
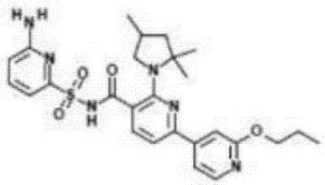
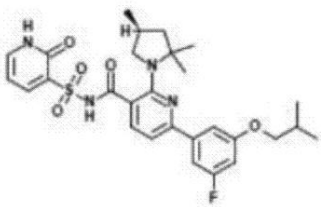
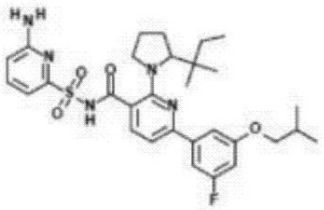
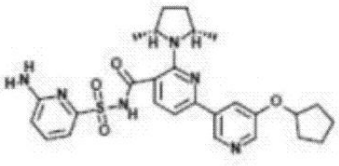
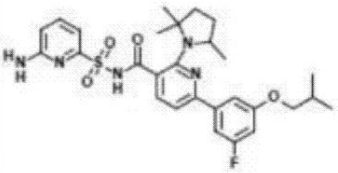
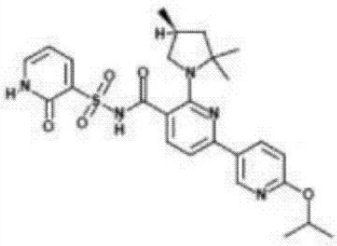
【表５】

432	435	437
		
440	441	442
		
445	446	447
		
453	454	455
		

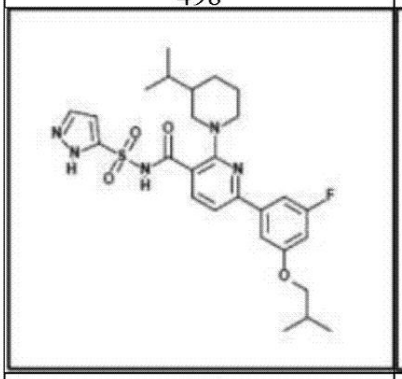
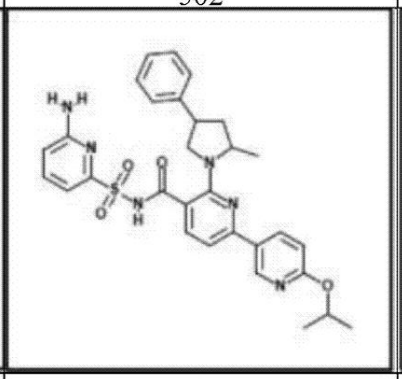
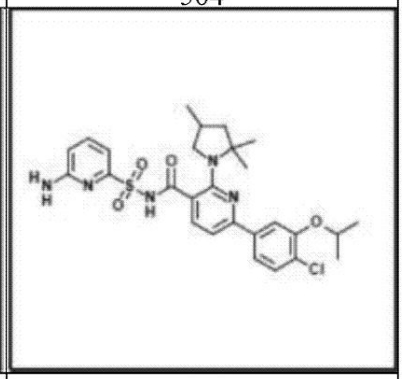
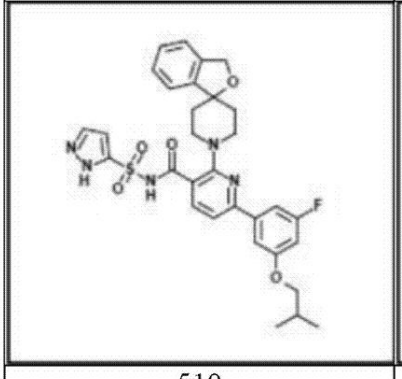
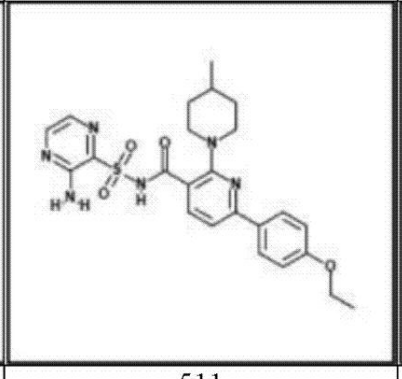
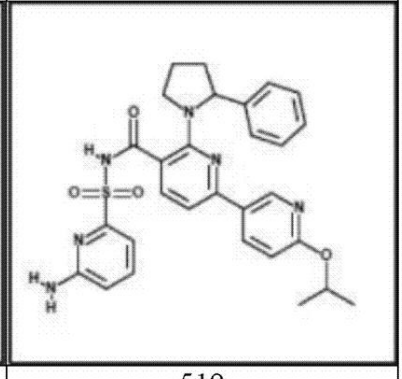
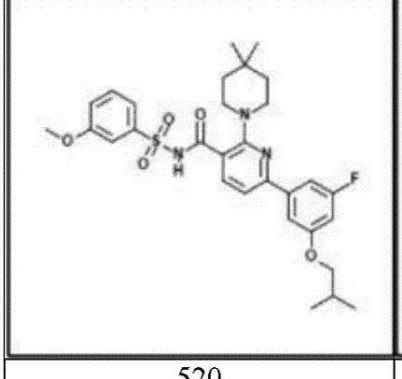
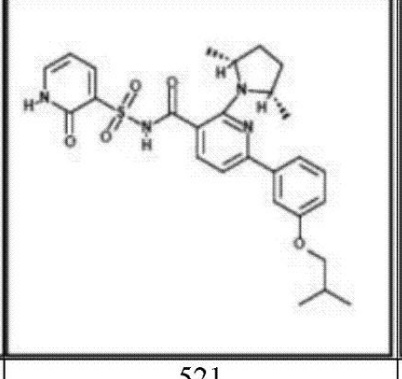
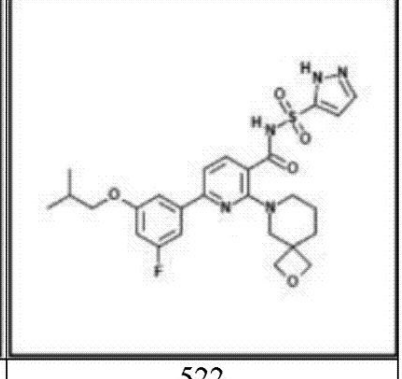
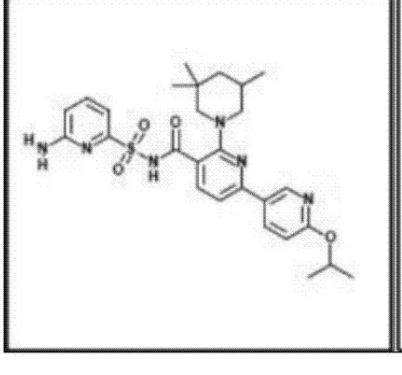
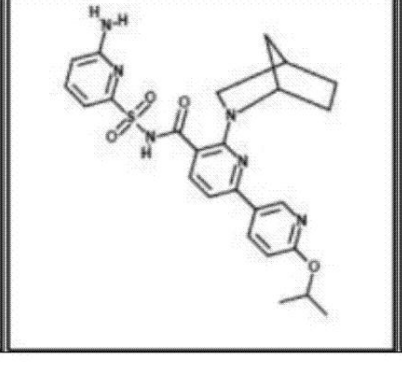
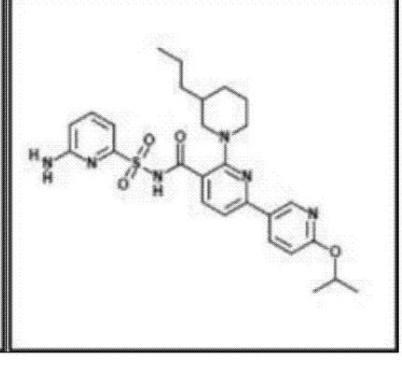
【表６】

456	458	459
		
464	466	470
		
471	473	476
		
479	481	483
		

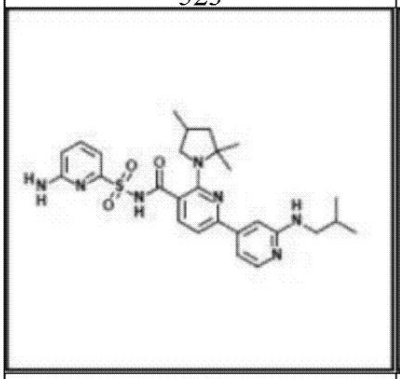
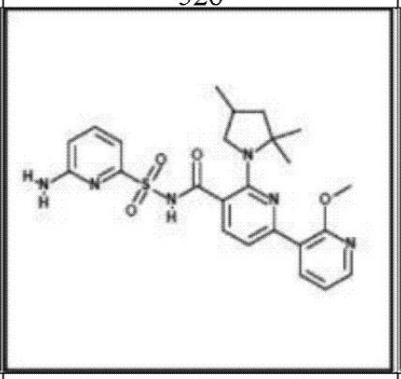
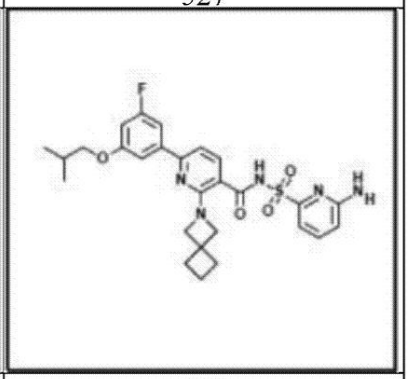
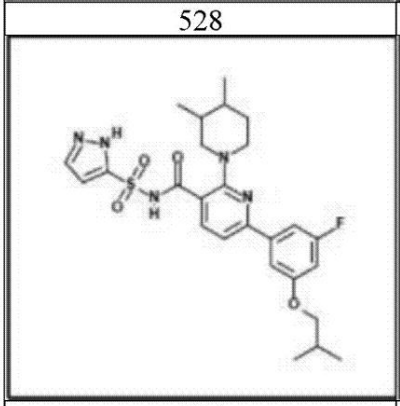
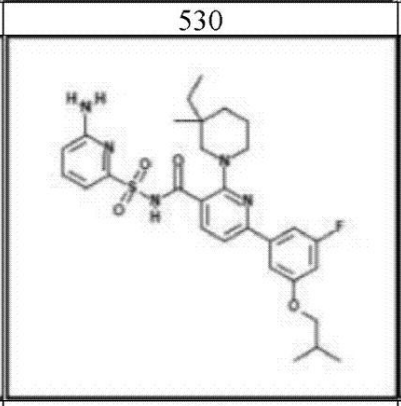
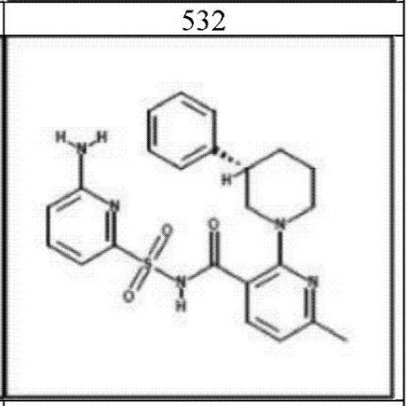
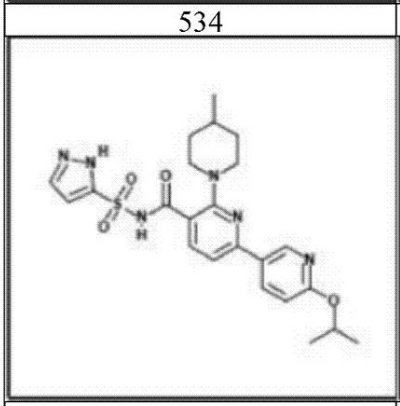
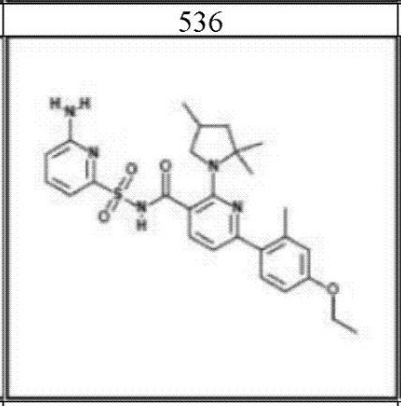
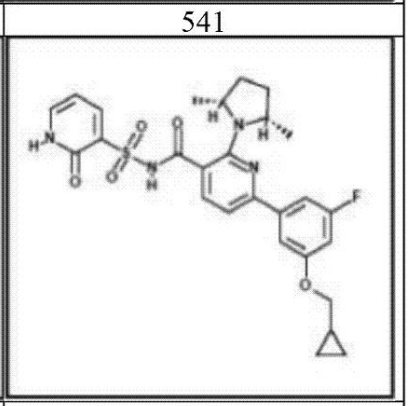
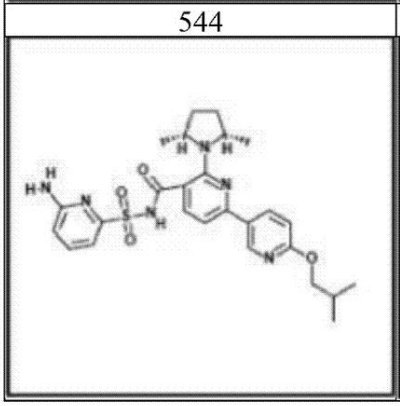
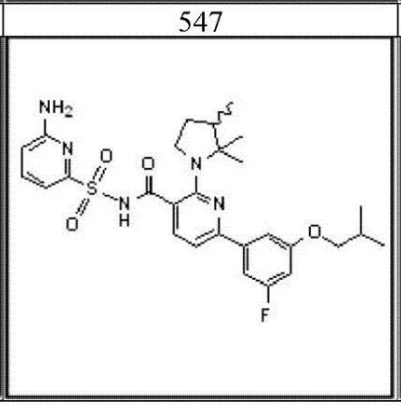
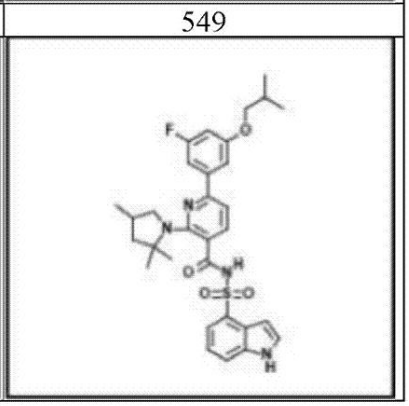
【表７】

484	486	487
		
488	489	490
		
491	492	493
		
495	496	497
		

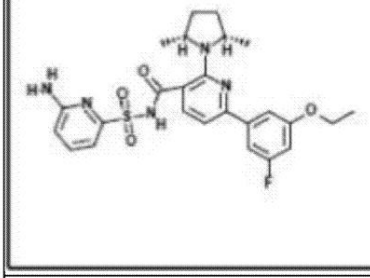
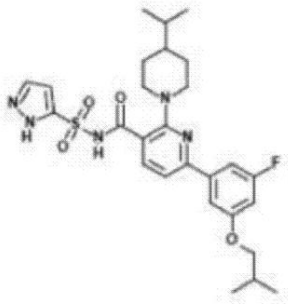
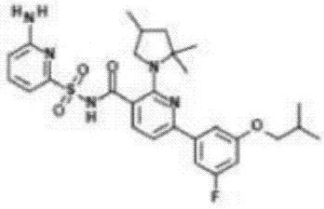
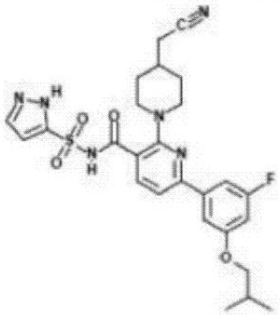
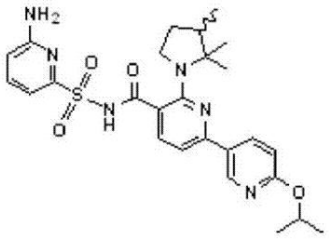
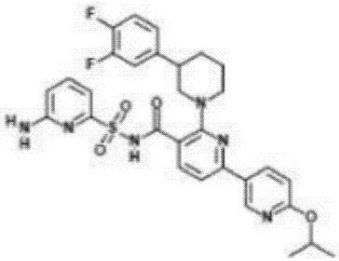
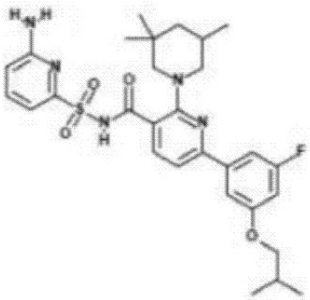
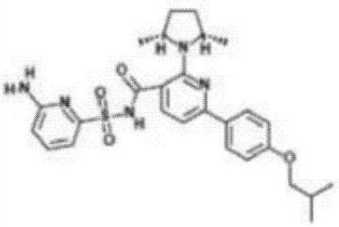
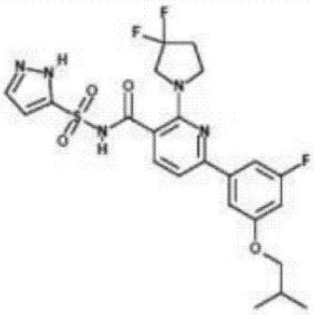
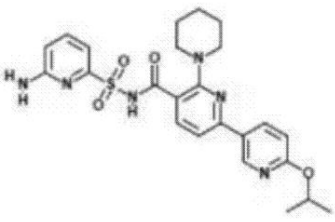
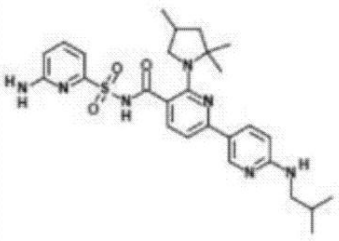
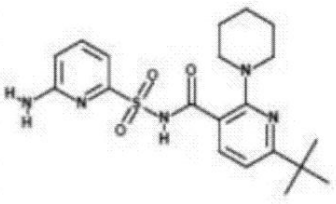
【表８】

498	502	504
		
506	507	509
		
510	511	519
		
520	521	522
		

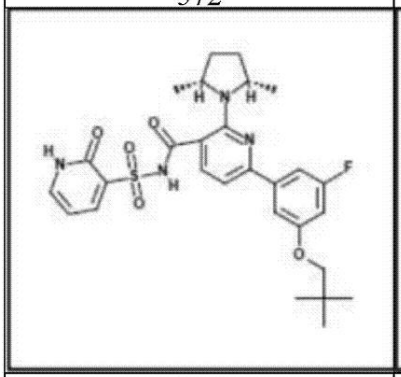
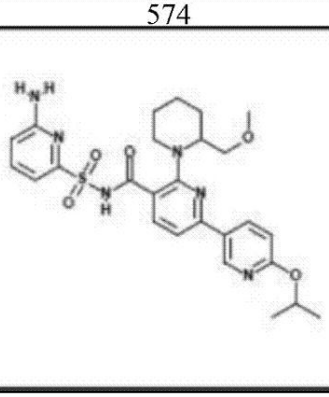
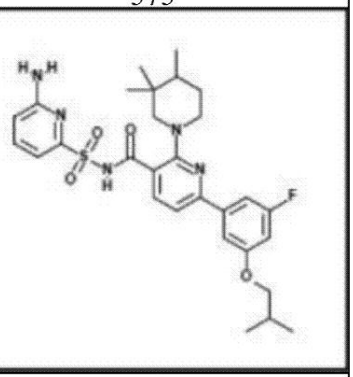
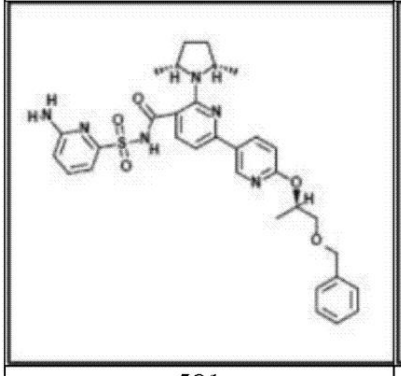
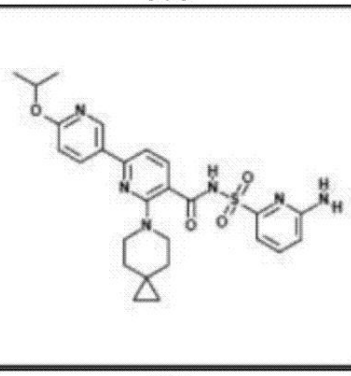
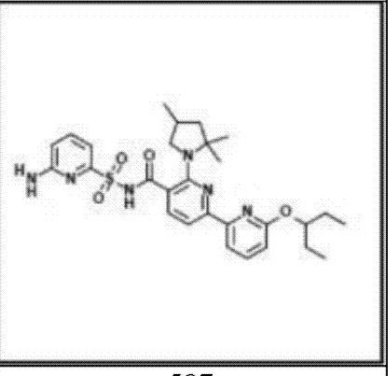
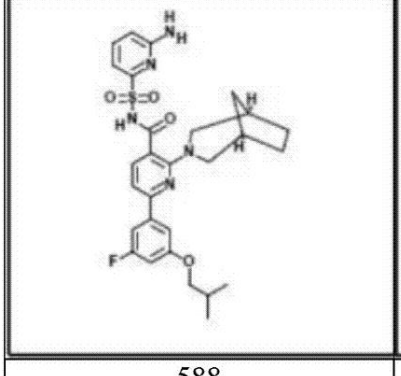
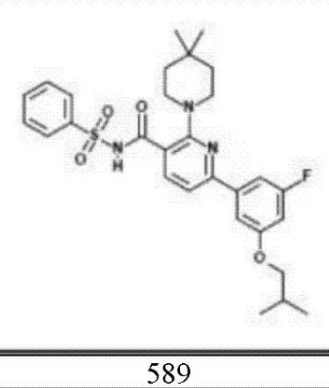
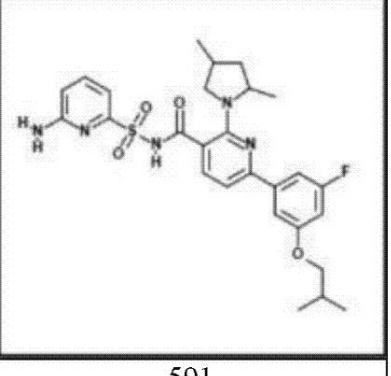
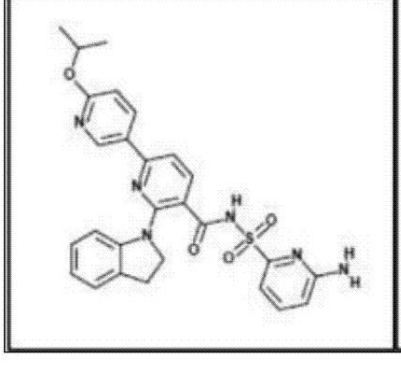
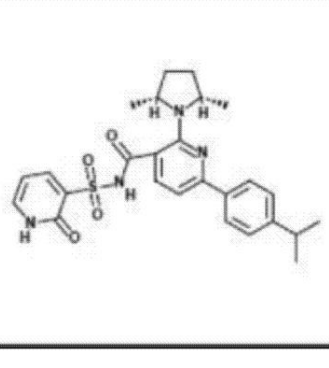
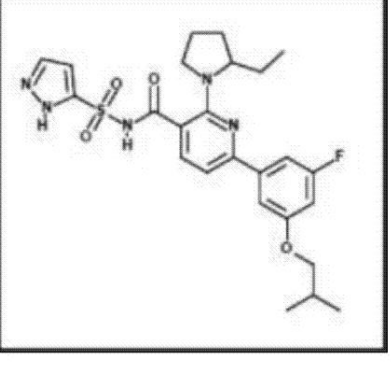
【表９】

523	526	527
		
528	530	532
		
534	536	541
		
544	547	549
		

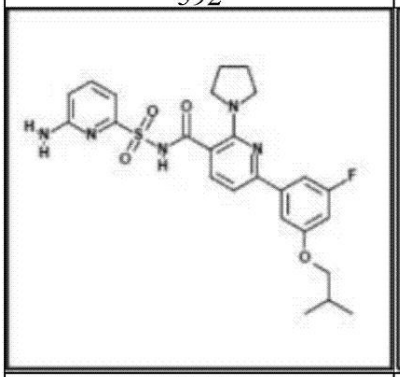
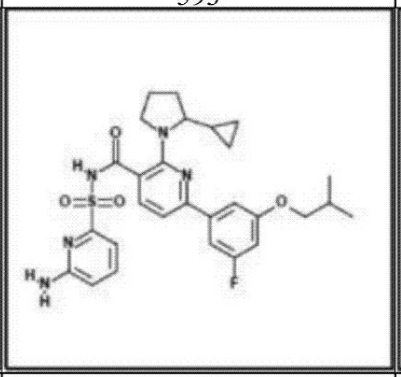
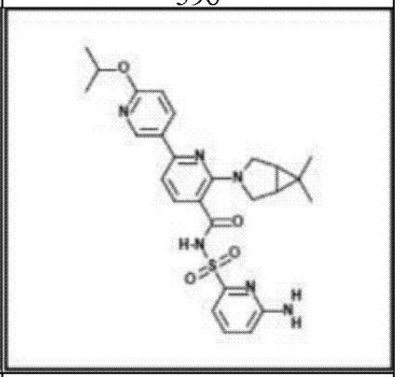
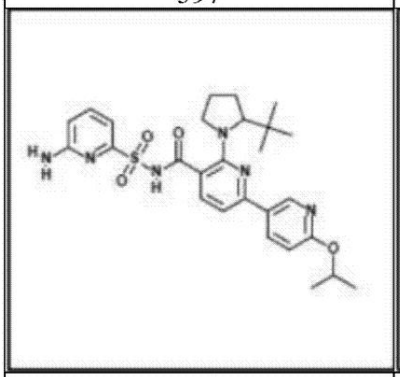
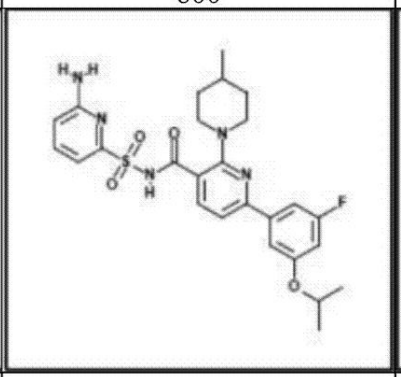
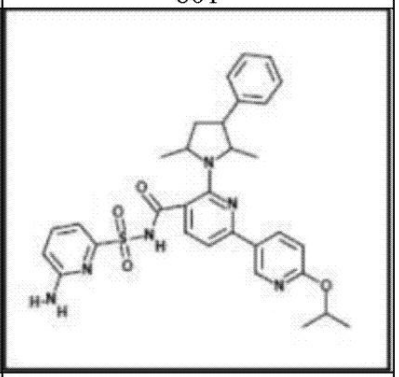
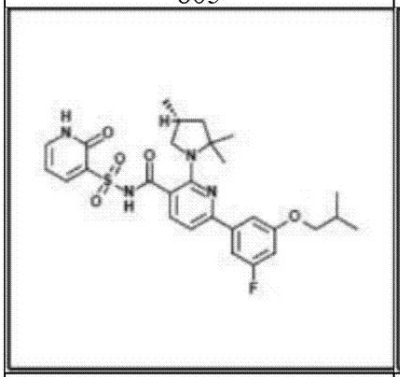
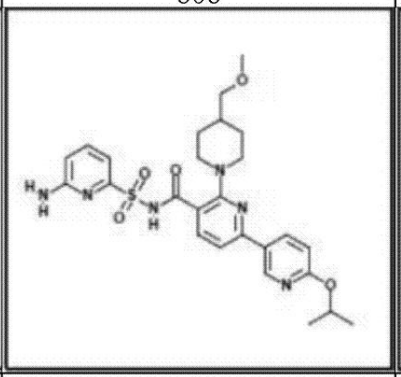
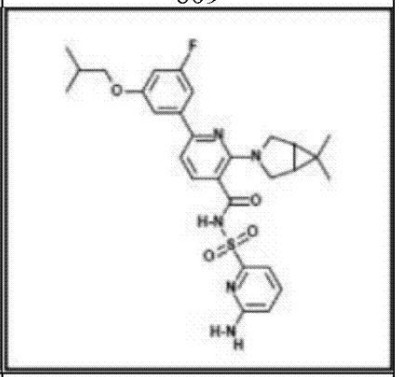
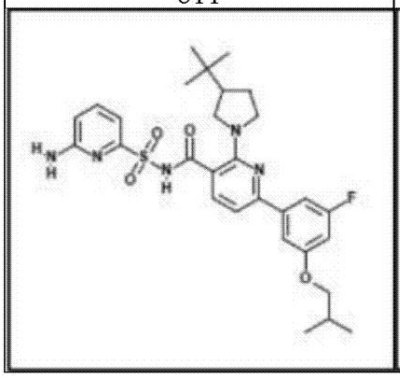
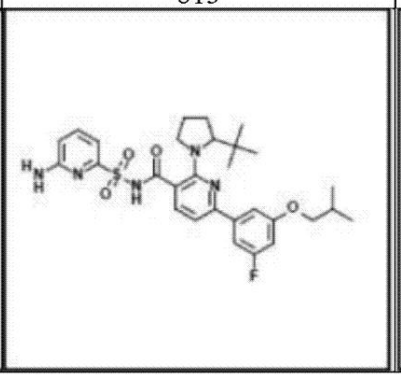
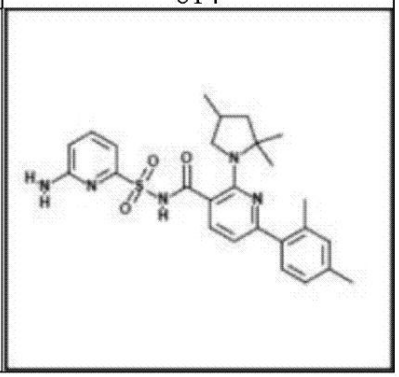
【表１０】

551	553	555
		
556	557	558
		
560	563	565
		
567	569	571
		

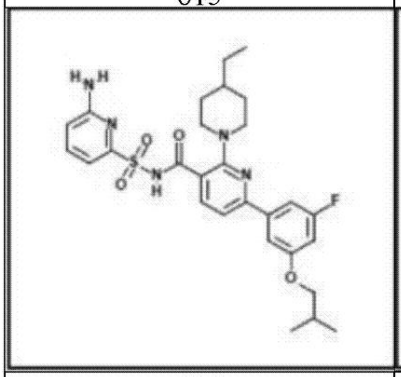
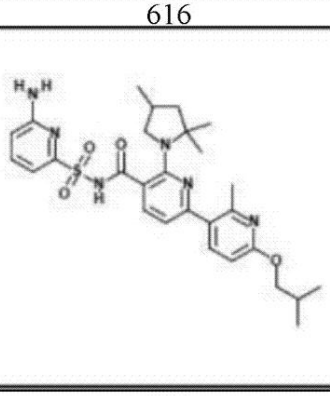
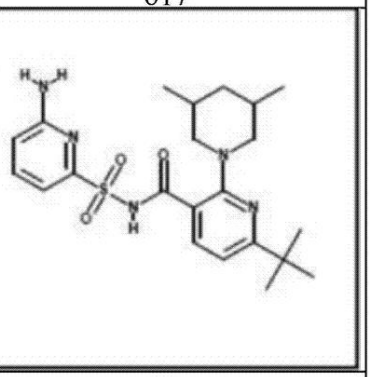
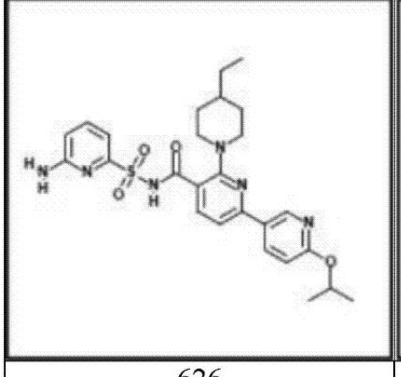
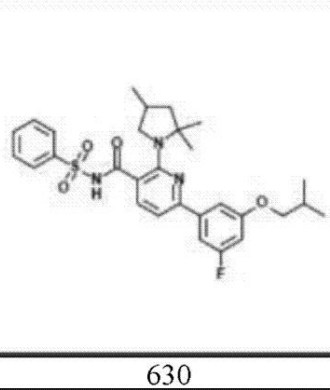
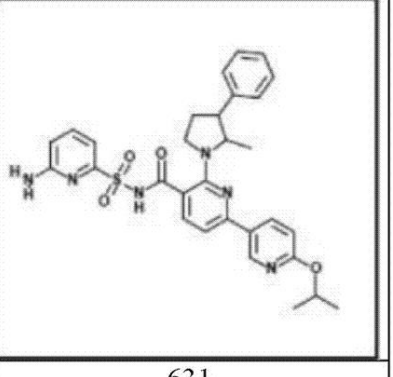
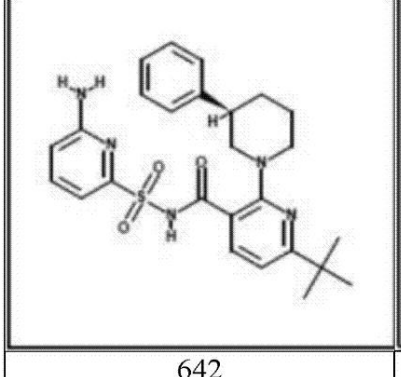
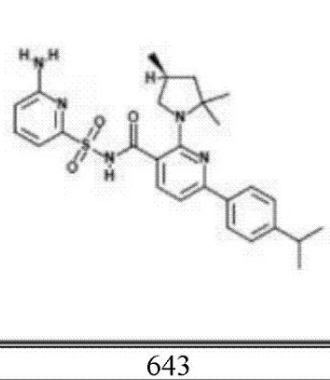
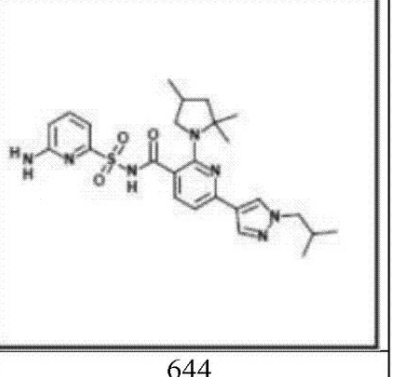
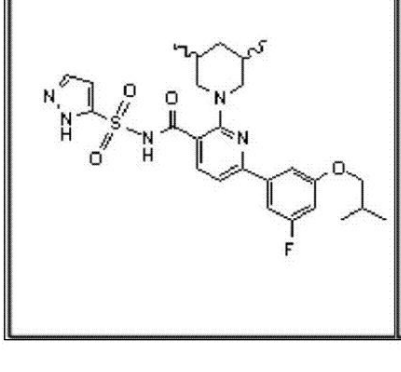
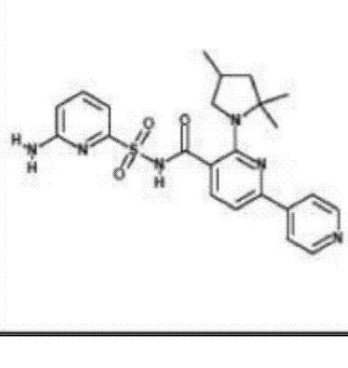
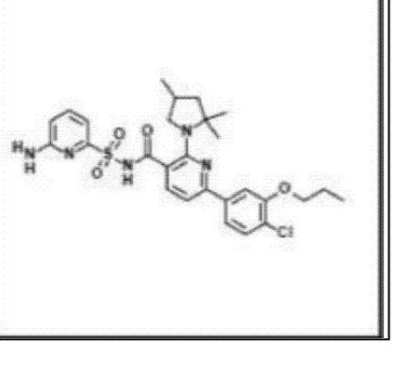
【表１１】

572	574	575
		
576	578	580
		
581	583	587
		
588	589	591
		

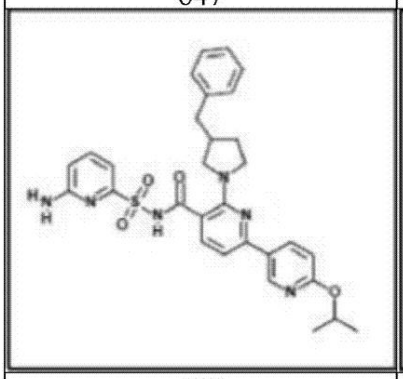
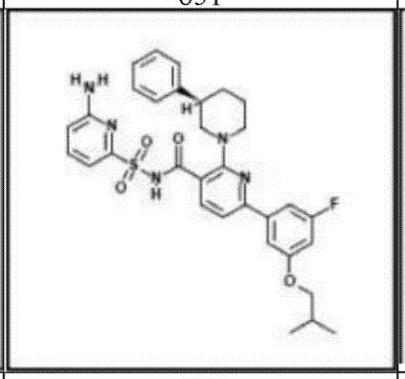
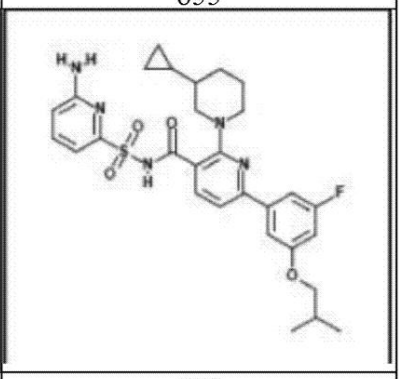
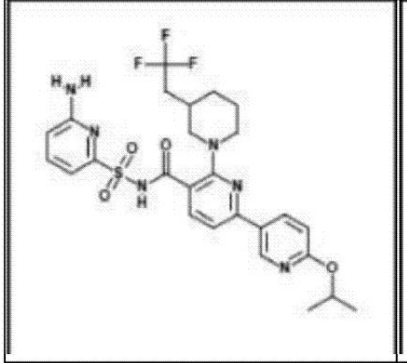
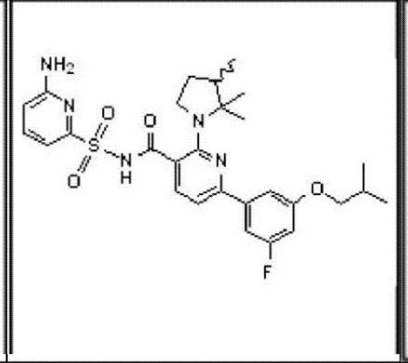
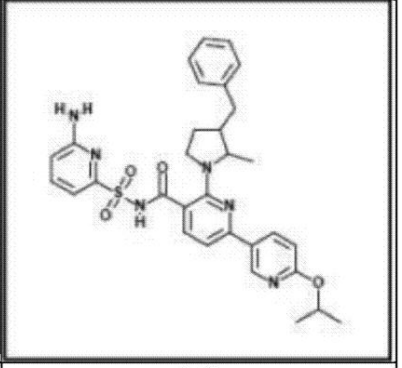
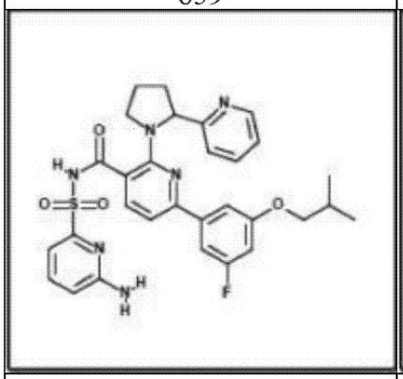
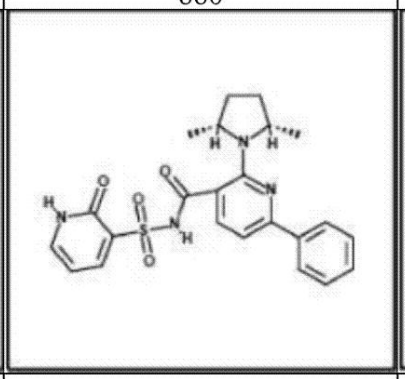
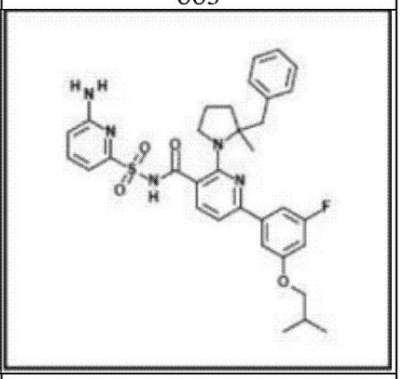
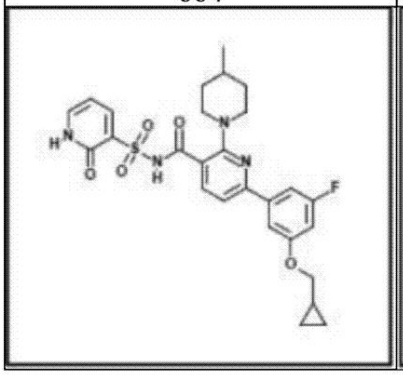
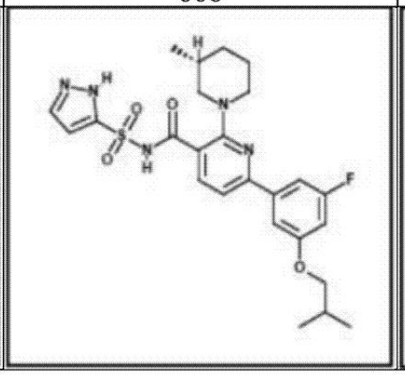
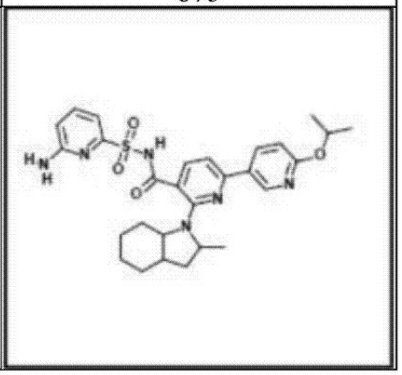
【表１２】

592	593	596
		
597	600	601
		
605	606	609
		
611	613	614
		

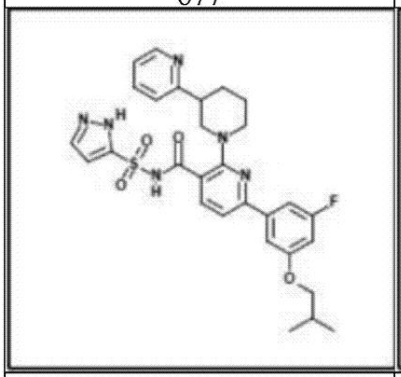
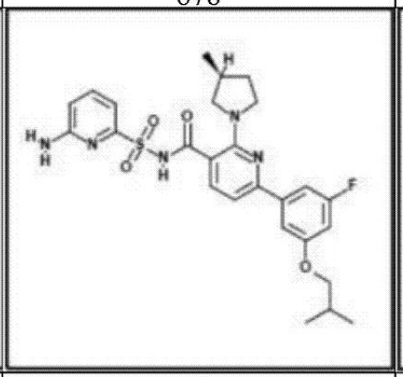
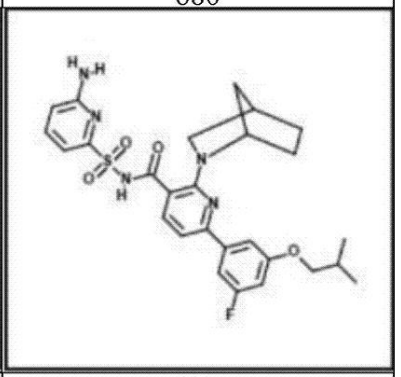
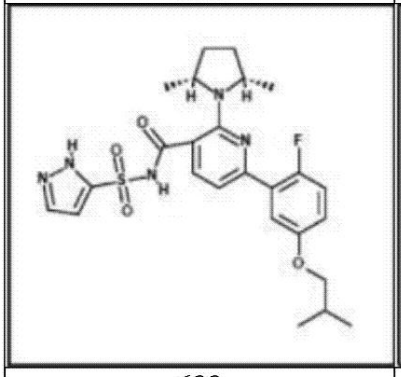
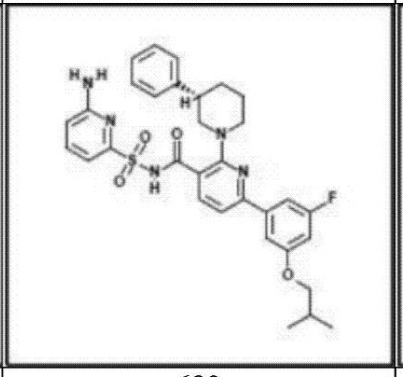
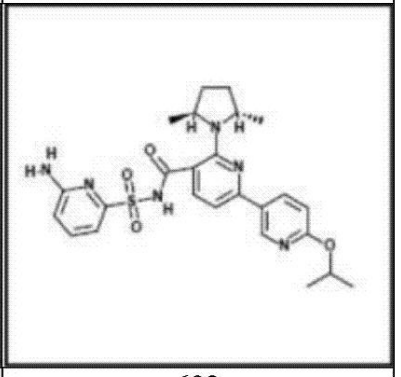
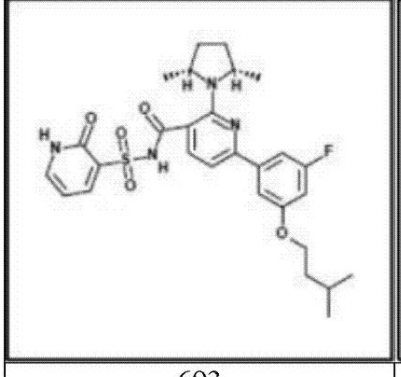
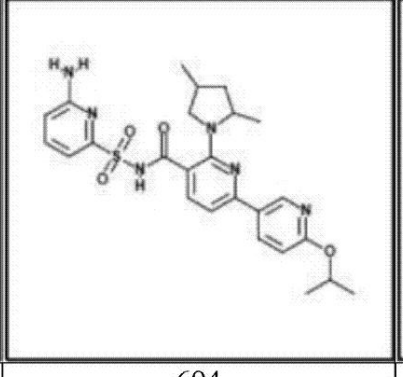
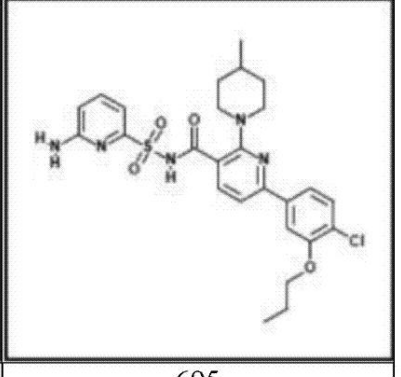
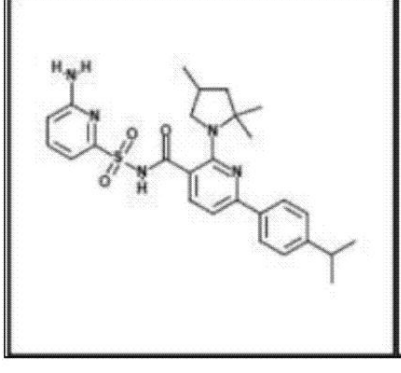
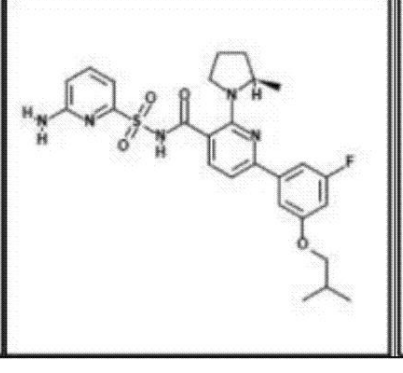
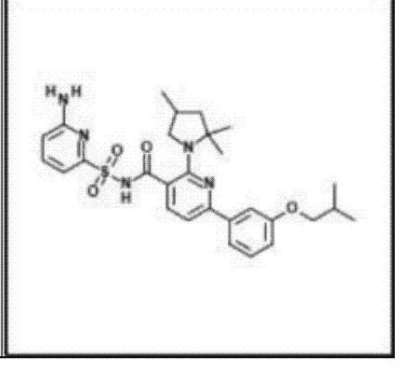
【表１３】

615	616	617
		
619	620	625
		
626	630	631
		
642	643	644
		

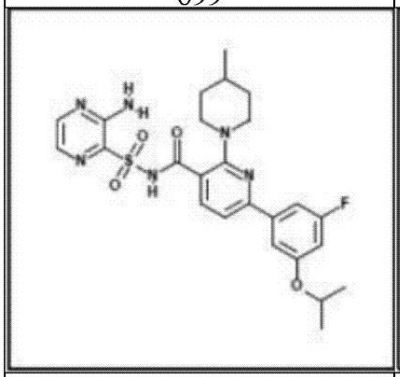
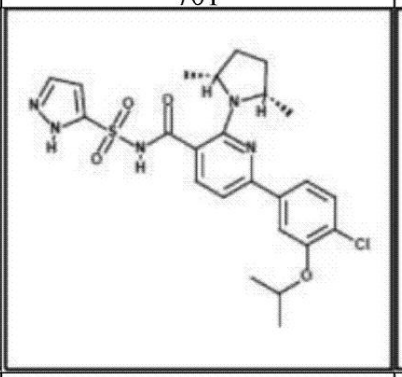
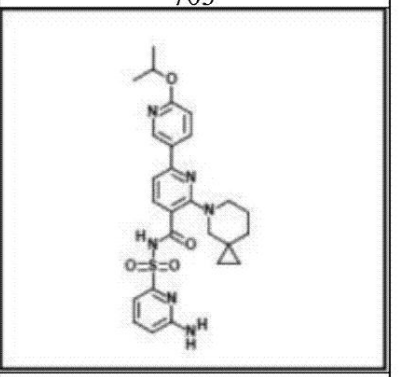
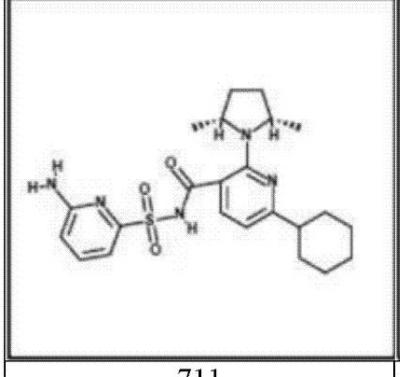
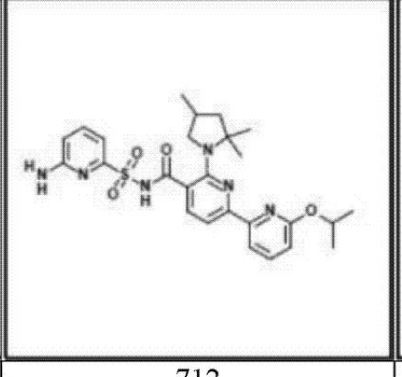
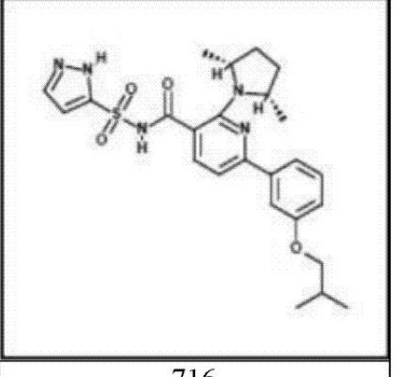
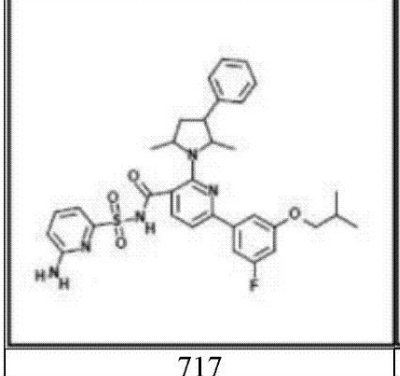
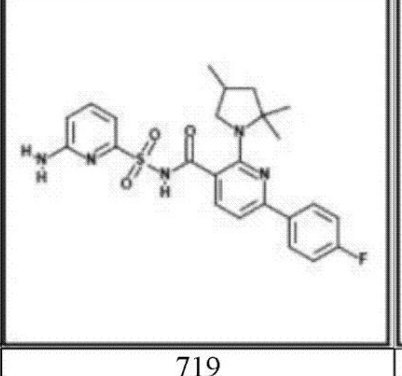
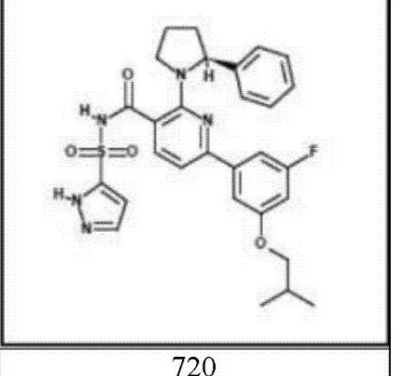
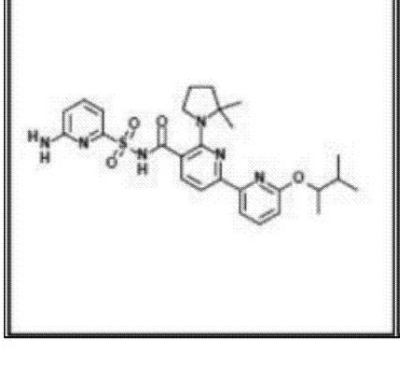
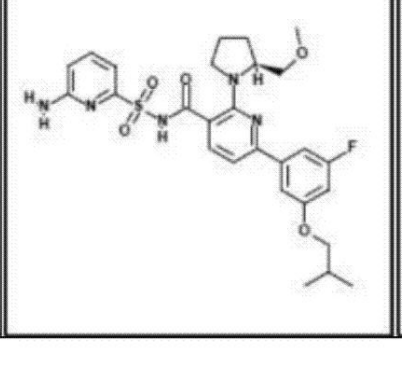
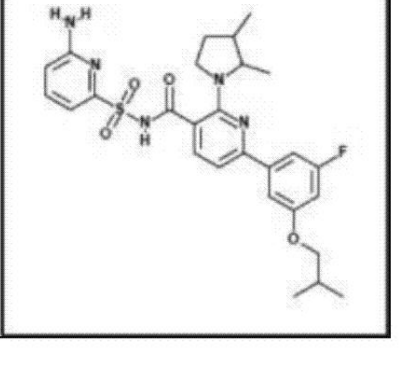
【表１４】

647	651	655
		
656	657	658
		
659	660	663
		
664	668	675
		

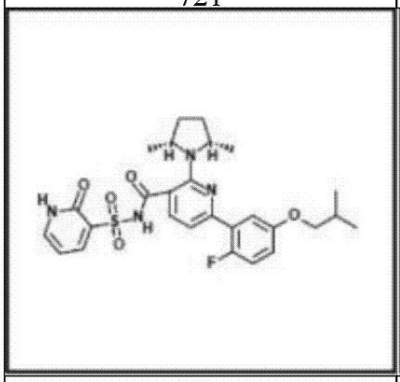
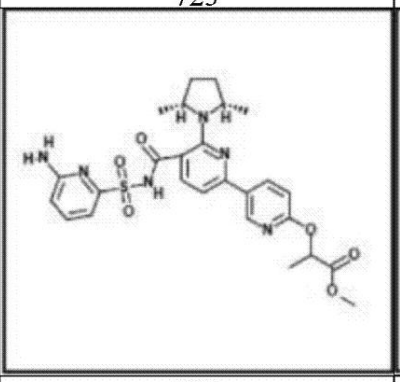
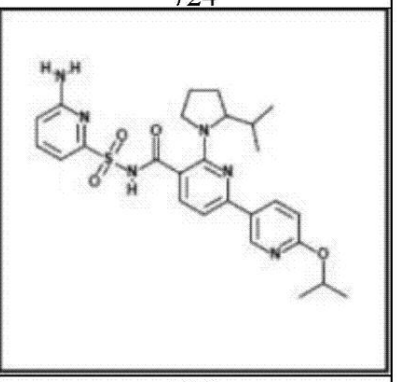
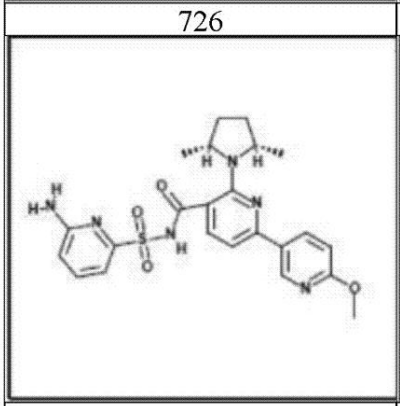
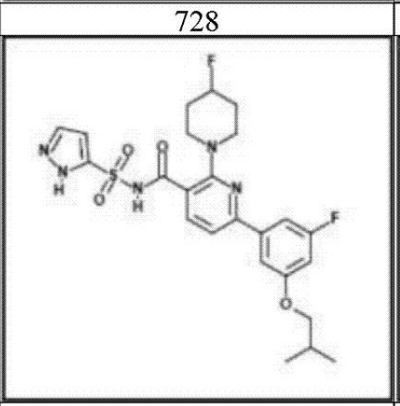
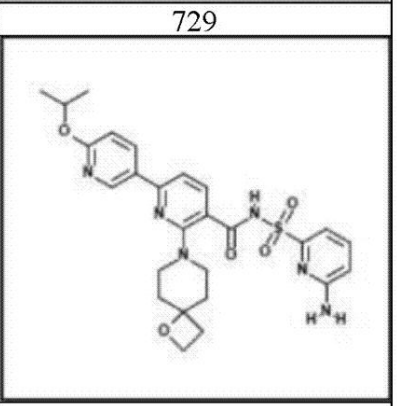
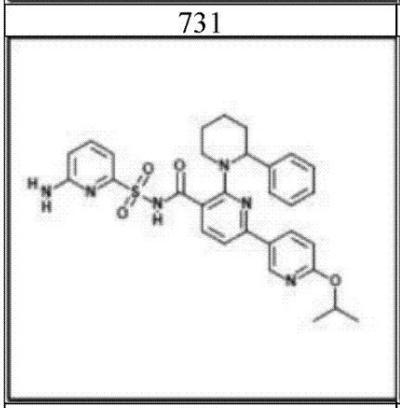
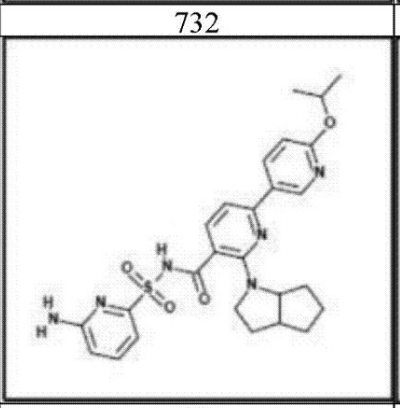
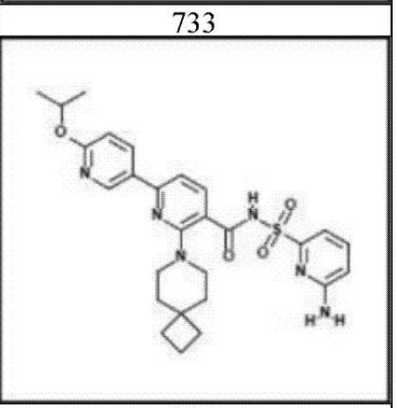
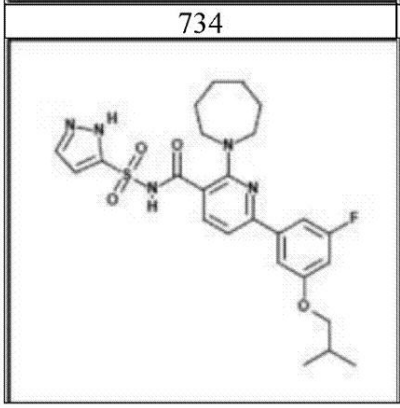
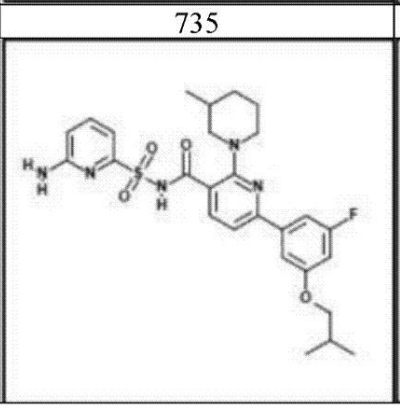
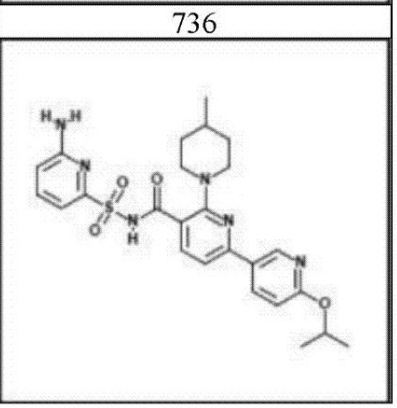
【表１５】

677	678	680
		
681	684	687
		
688	689	692
		
693	694	695
		

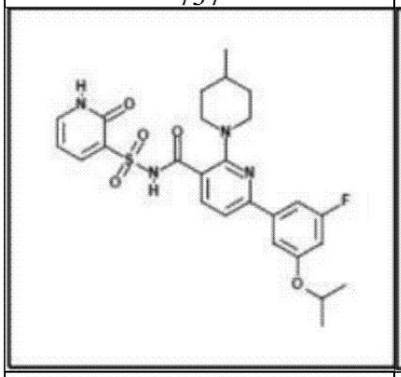
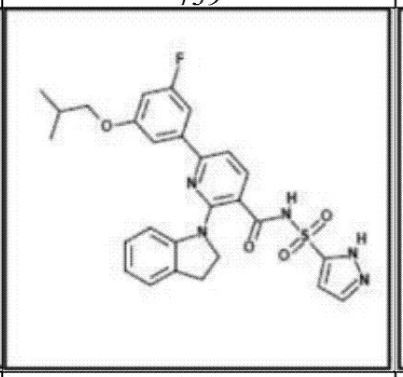
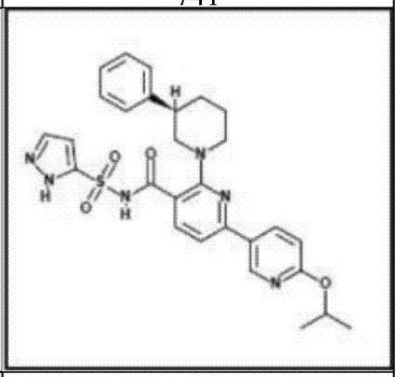
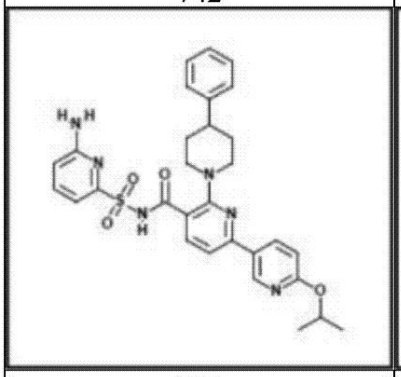
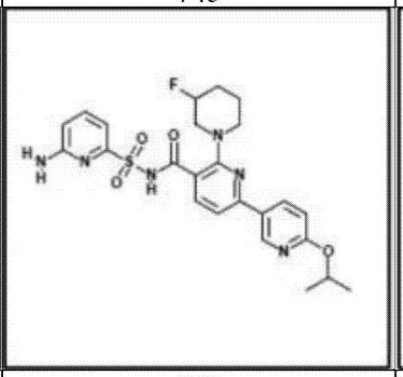
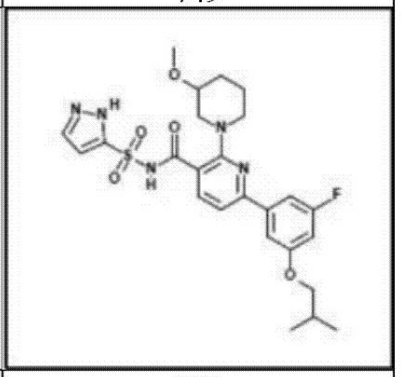
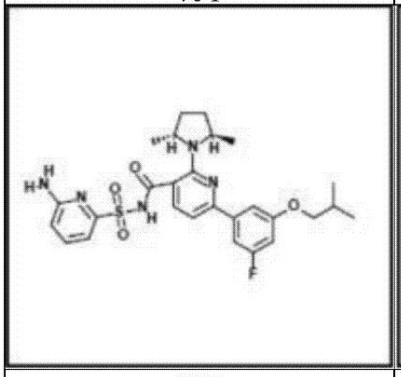
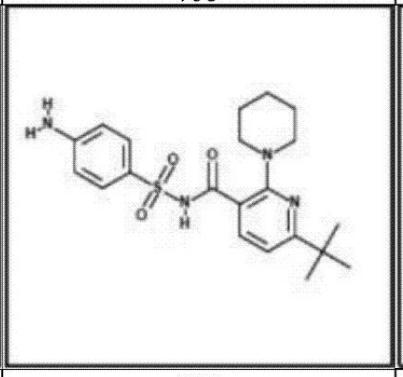
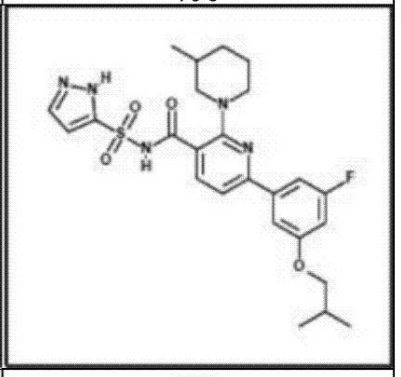
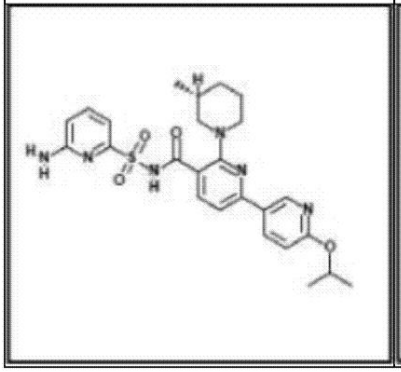
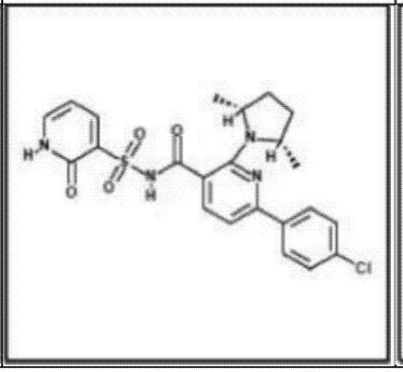
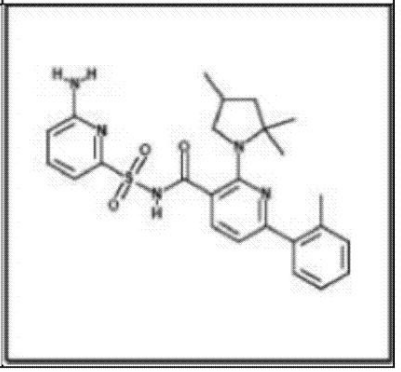
【表１６】

699	701	703
		
704	708	710
		
711	712	716
		
717	719	720
		

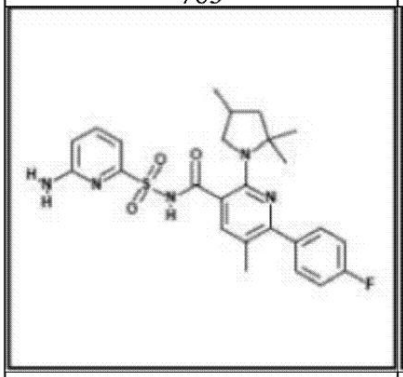
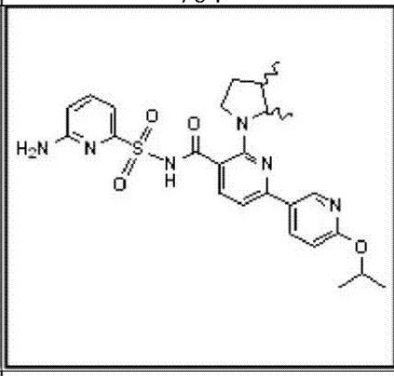
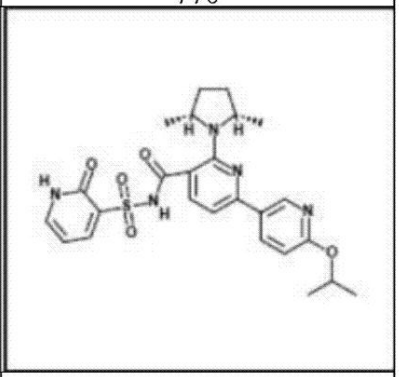
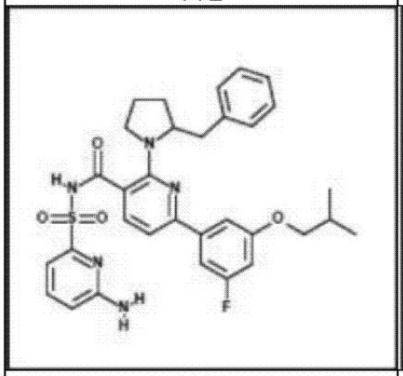
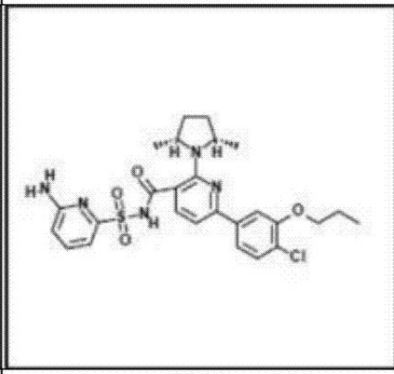
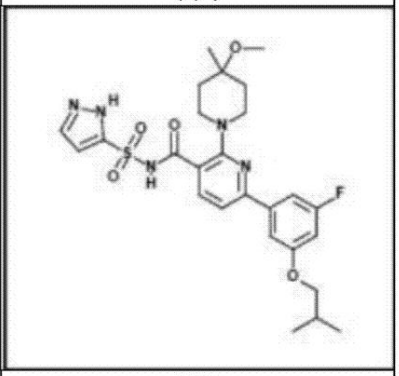
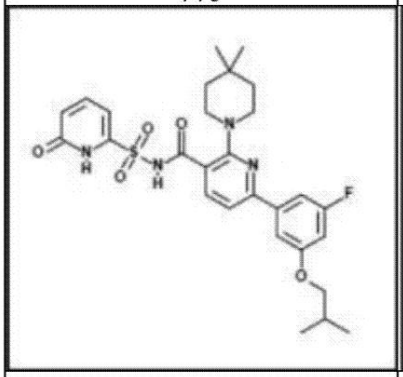
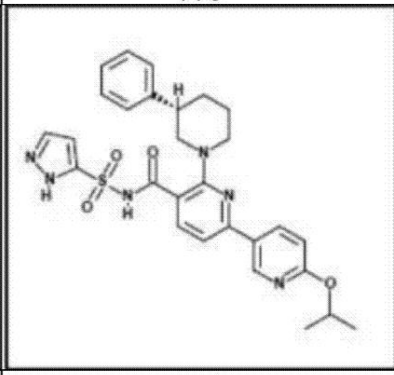
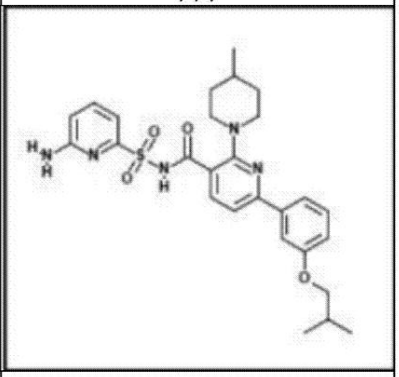
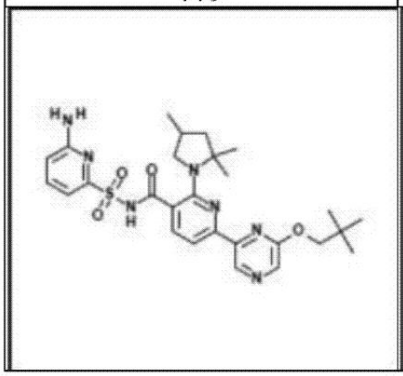
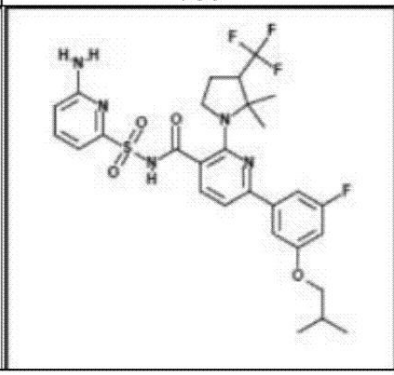
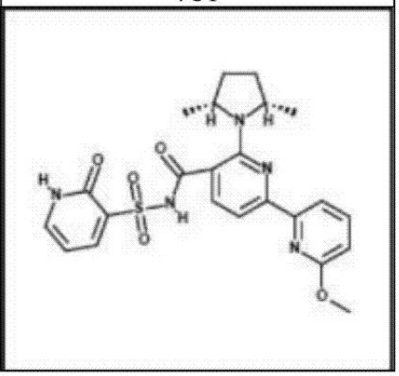
【表１７】

721	723	724
		
726	728	729
		
731	732	733
		
734	735	736
		

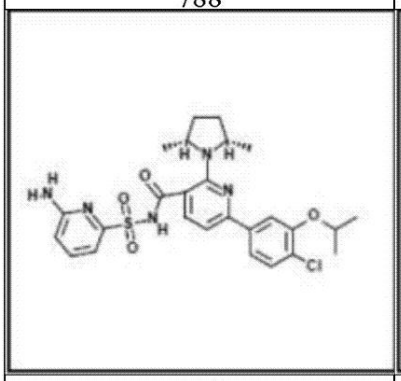
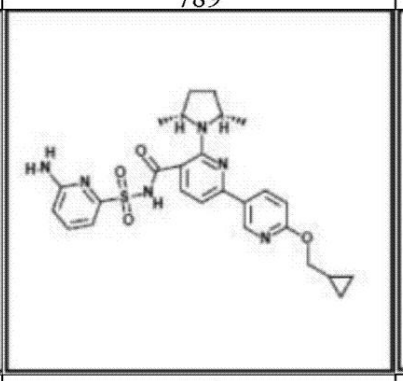
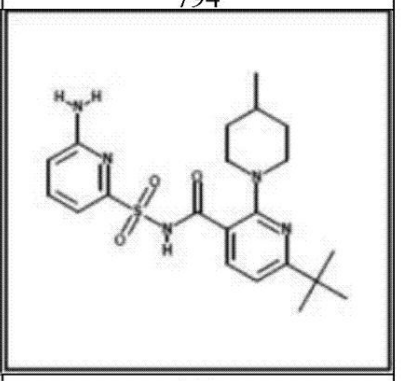
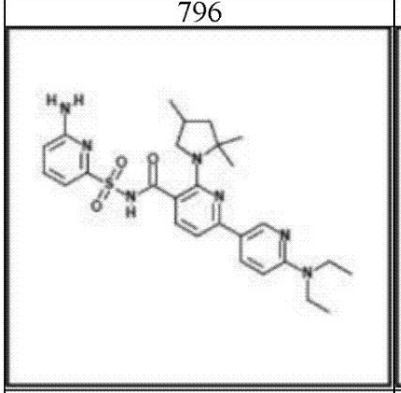
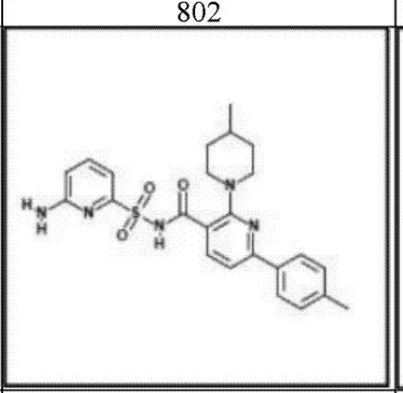
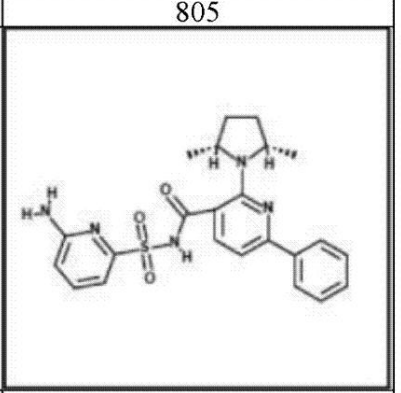
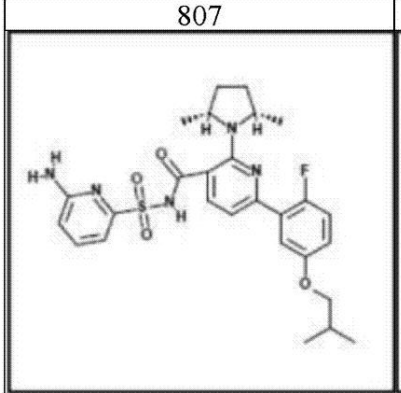
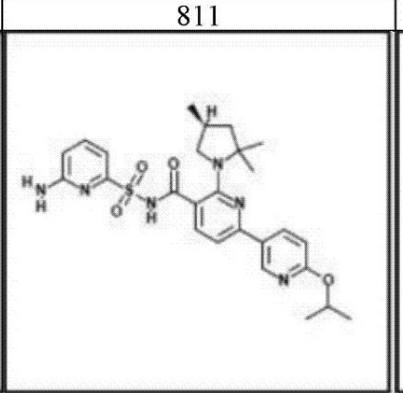
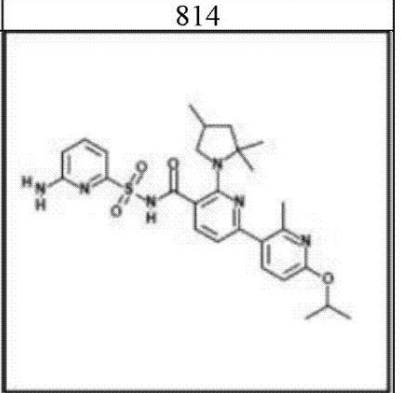
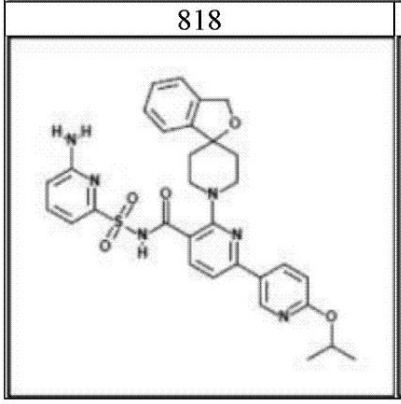
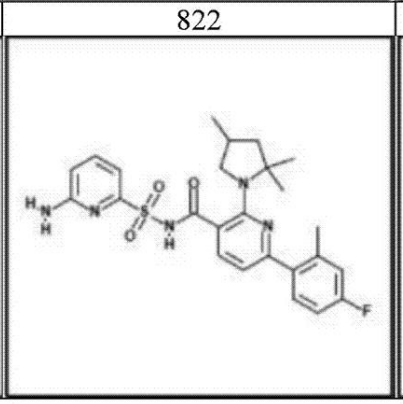
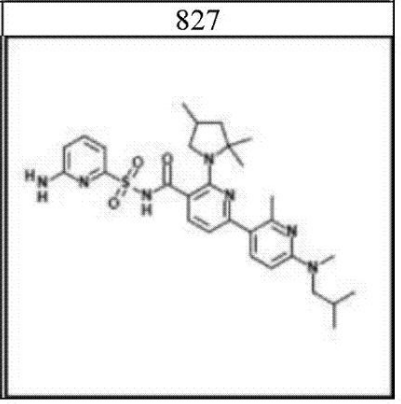
【表１８】

737	739	741
		
742	745	749
		
751	753	756
		
757	760	761
		

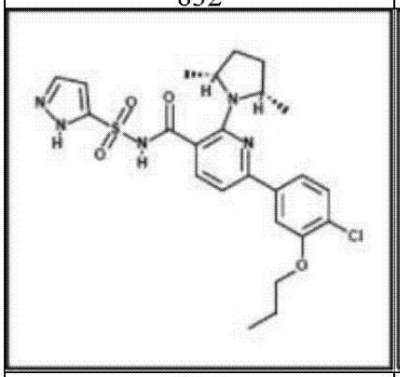
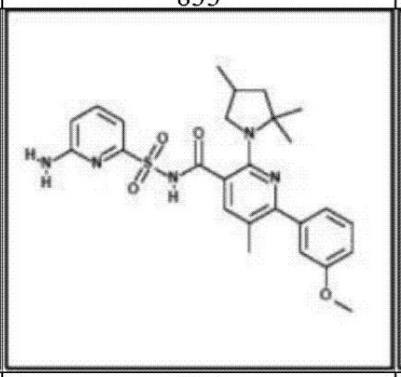
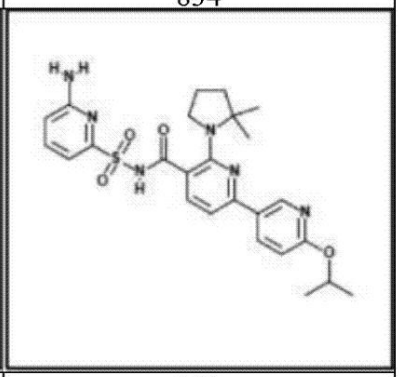
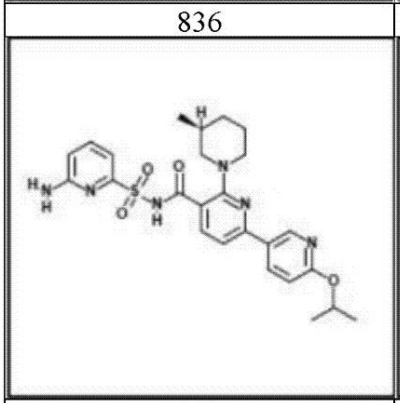
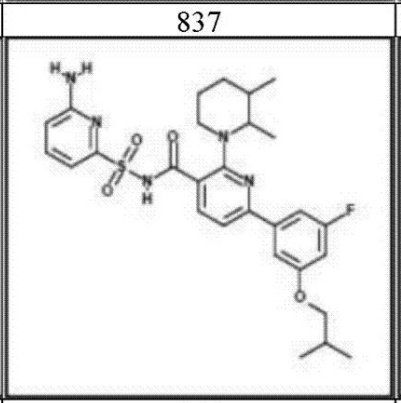
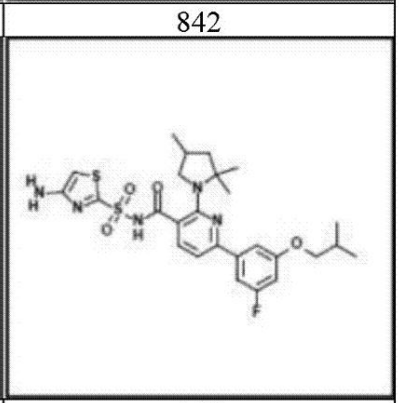
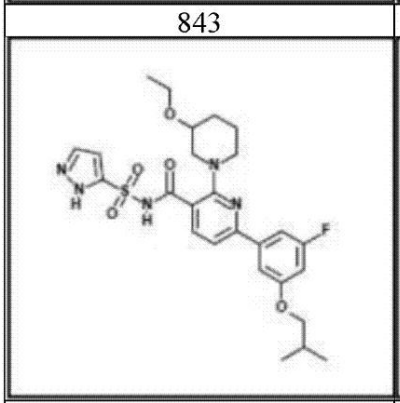
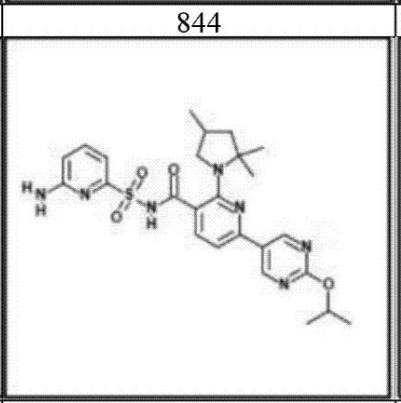
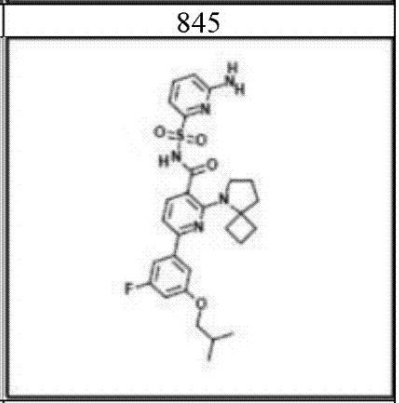
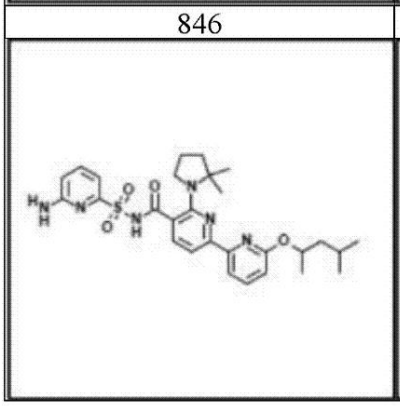
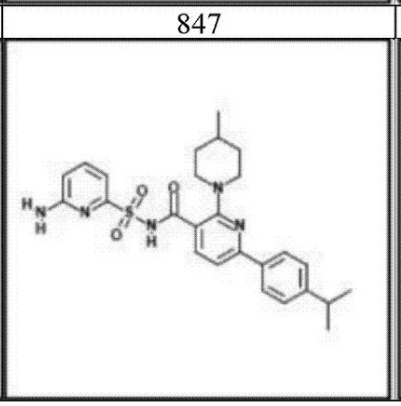
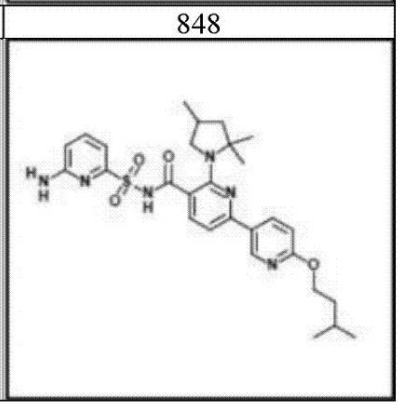
【表１９】

763	764	770
		
772	773	774
		
775	776	777
		
779	780	781
		

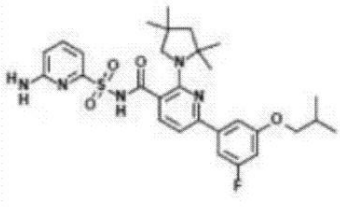
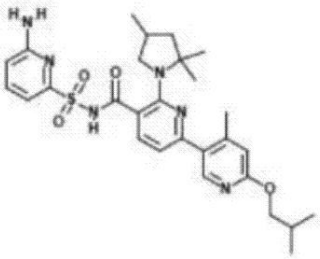
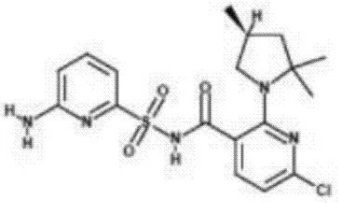
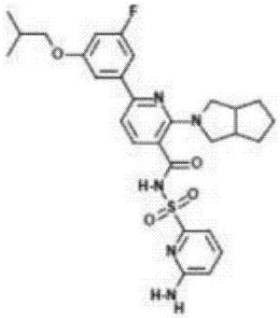
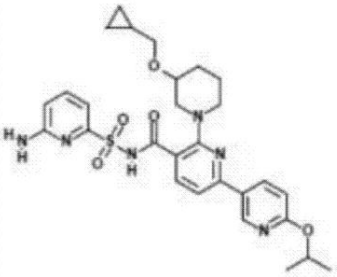
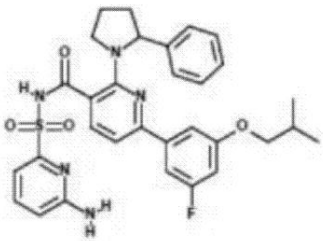
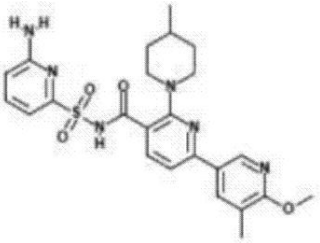
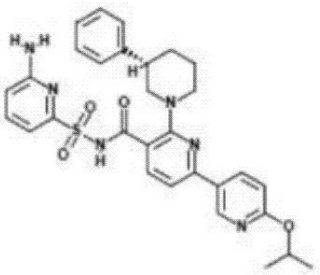
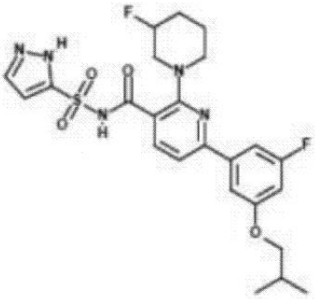
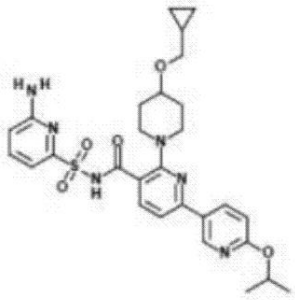
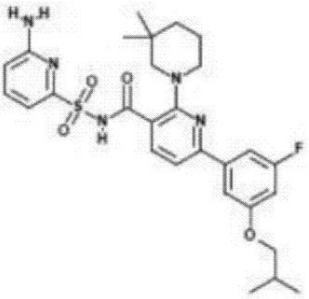
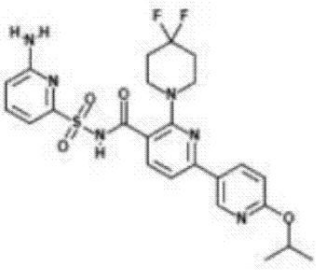
【表２０】

788	789	794
		
796	802	805
		
807	811	814
		
818	822	827
		

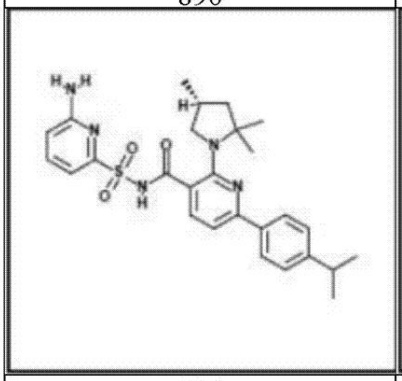
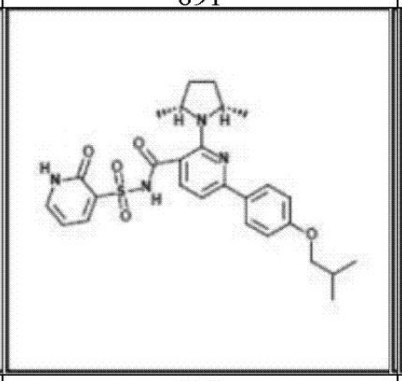
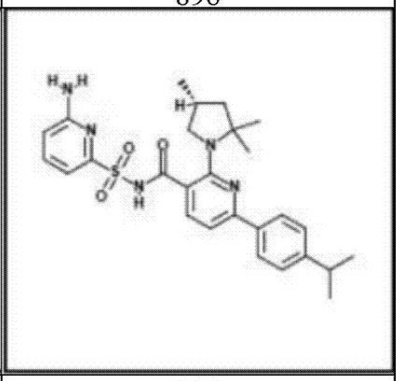
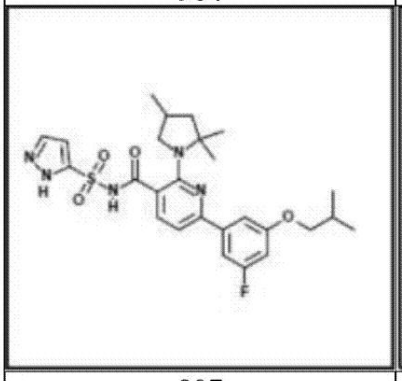
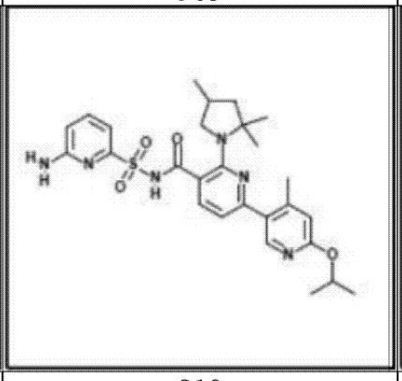
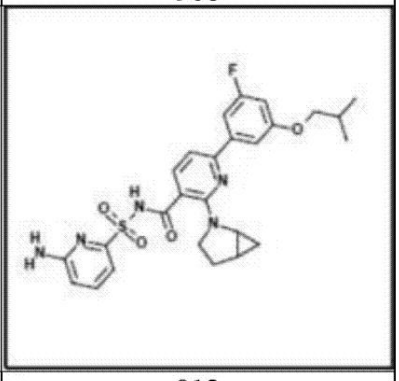
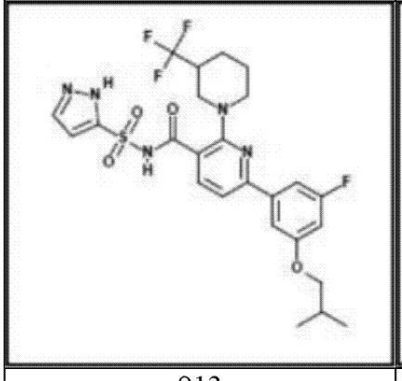
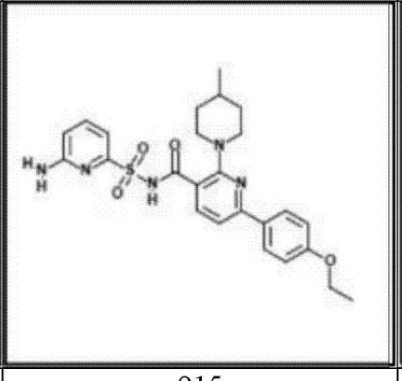
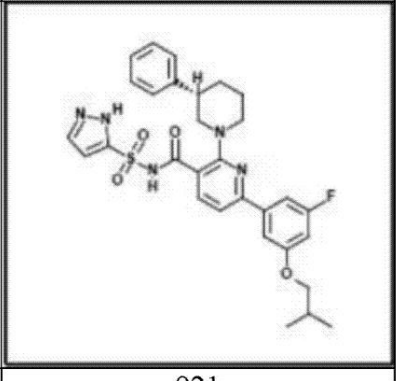
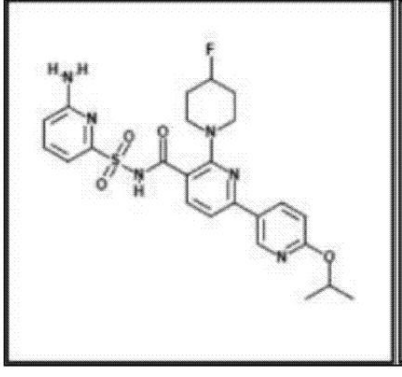
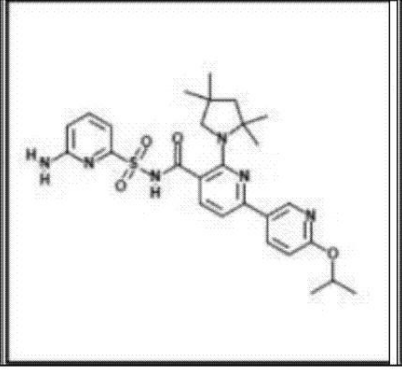
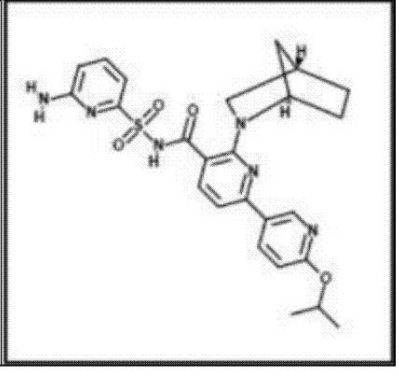
【表２１】

832	833	834
		
836	837	842
		
843	844	845
		
846	847	848
		

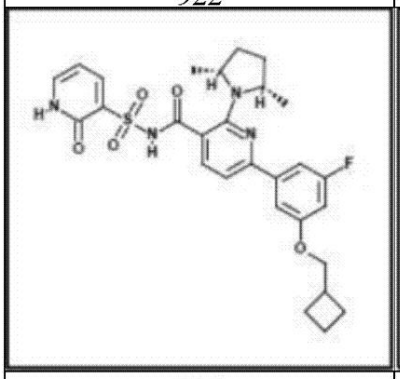
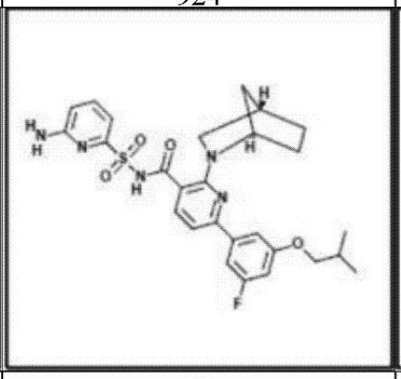
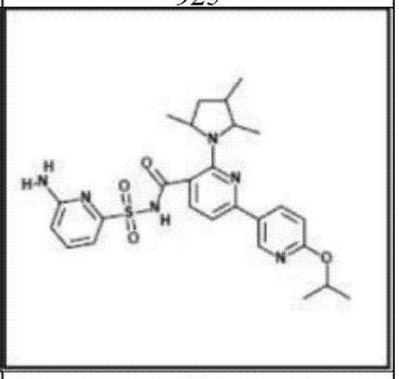
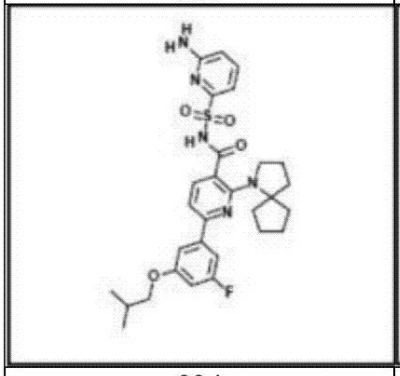
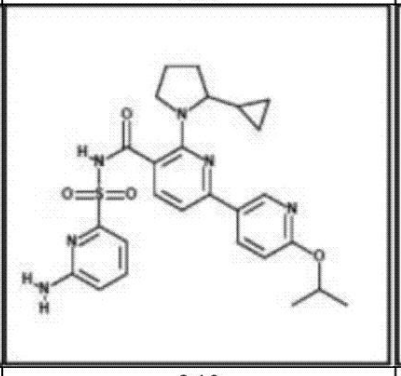
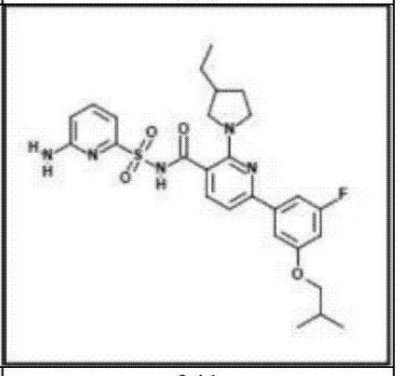
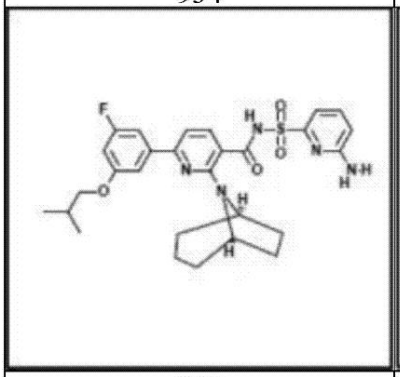
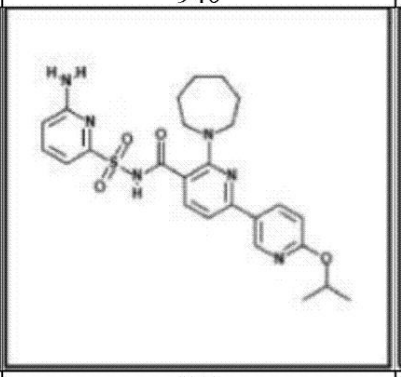
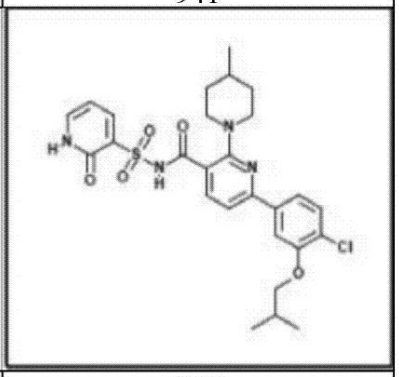
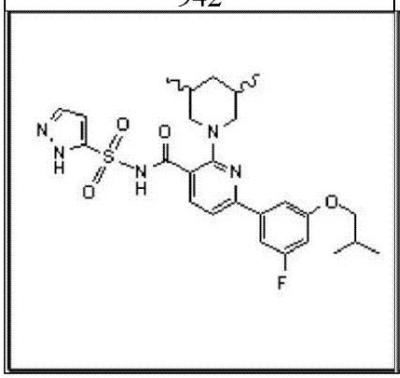
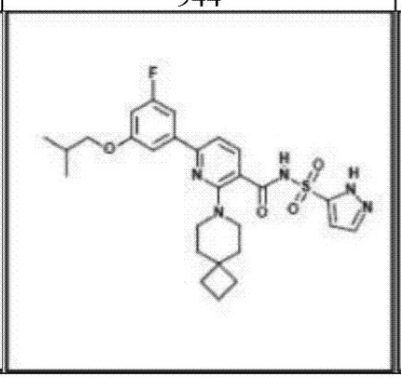
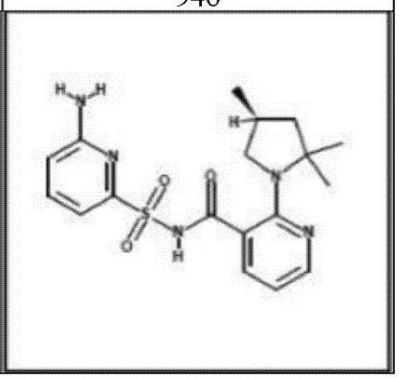
【表２２】

850	851	852
		
857	858	859
		
863	864	878
		
884	887	889
		

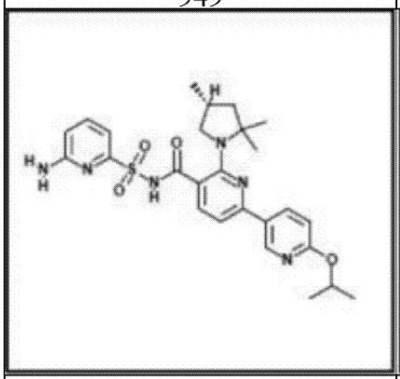
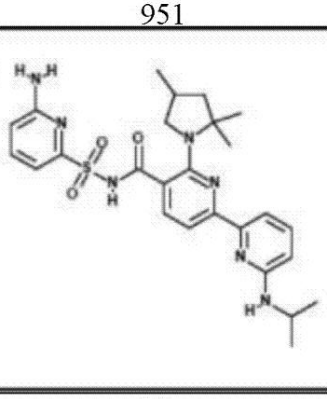
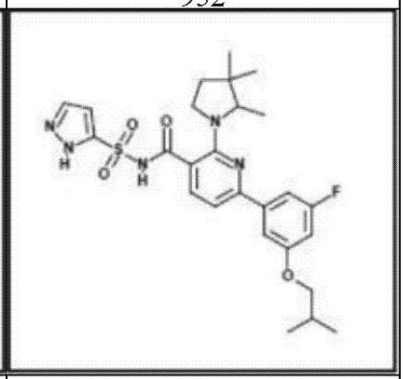
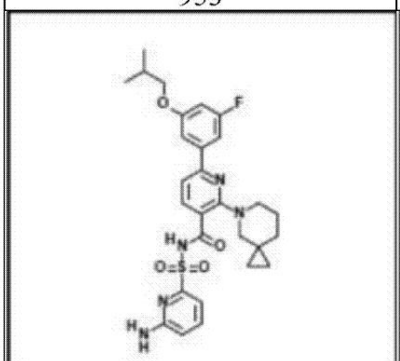
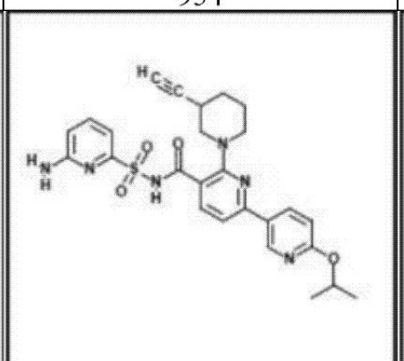
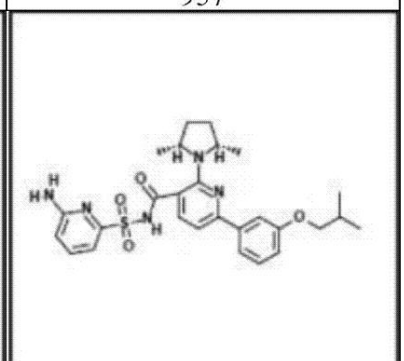
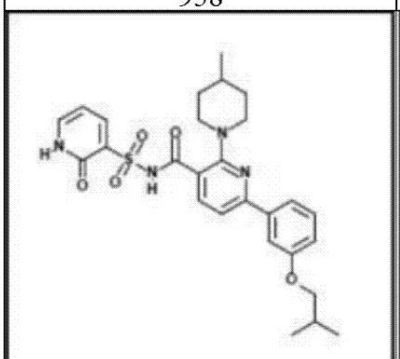
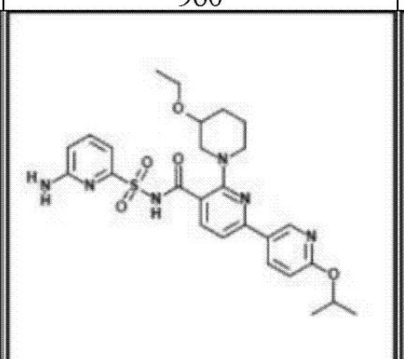
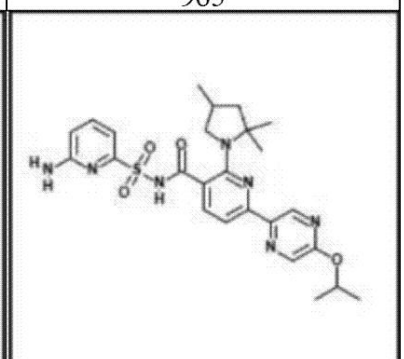
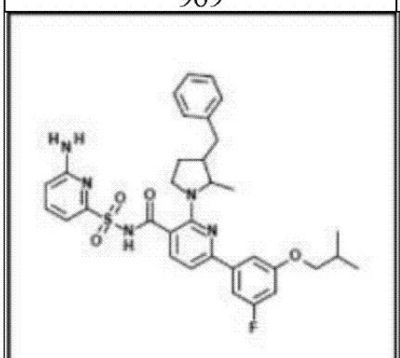
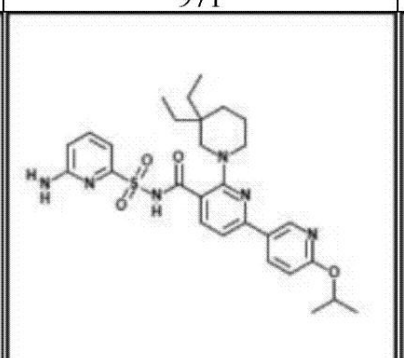
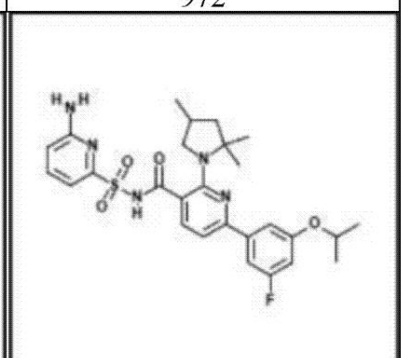
【表２３】

890	891	896
		
904	905	906
		
907	910	912
		
913	915	921
		

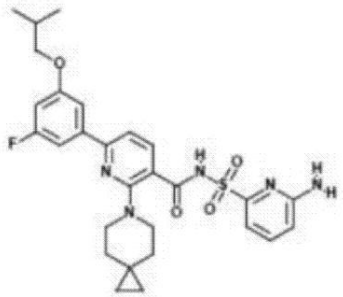
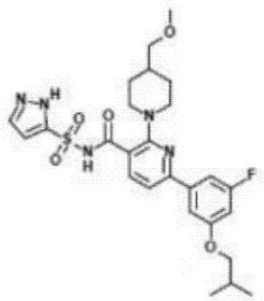
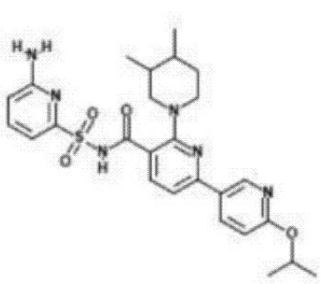
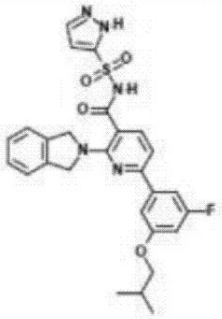
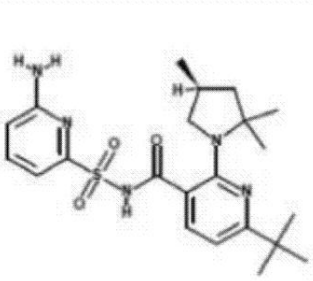
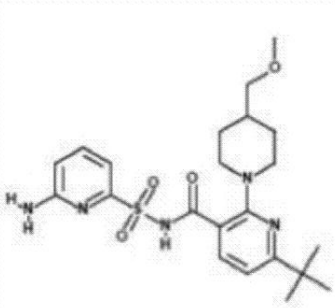
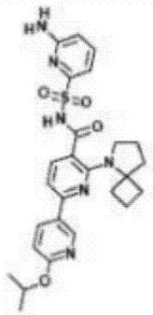
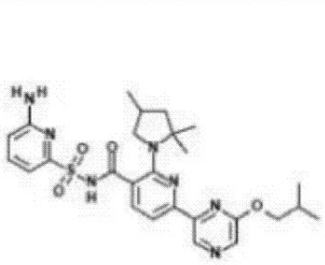
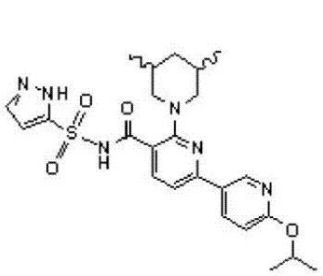
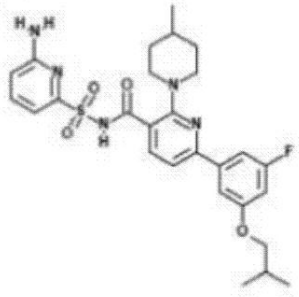
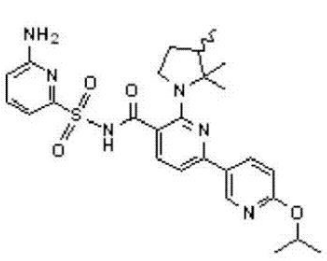
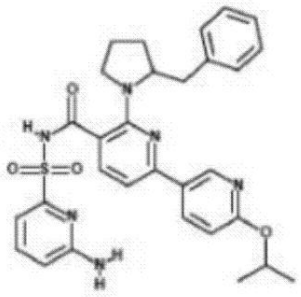
【表２４】

922	924	925
		
926	928	931
		
934	940	941
		
942	944	946
		

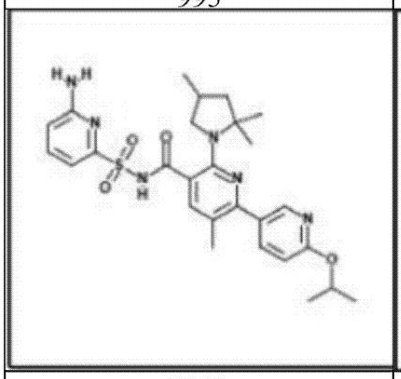
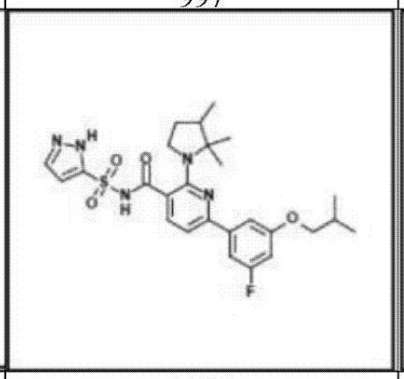
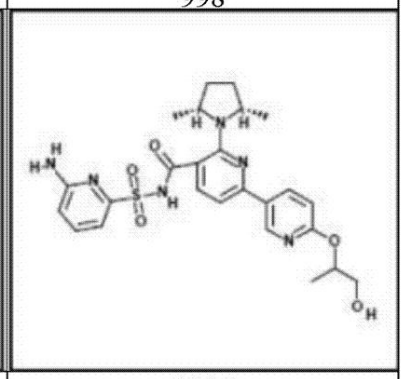
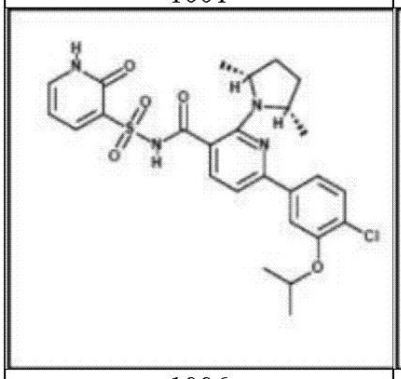
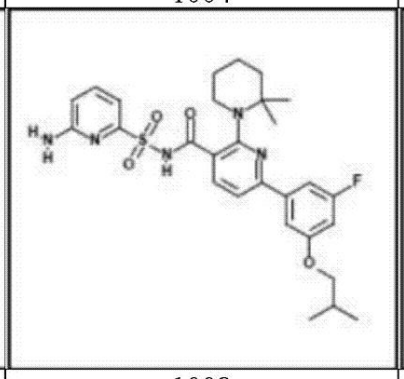
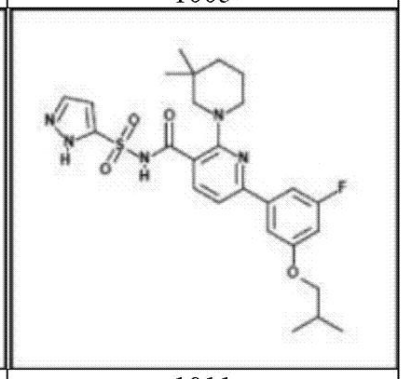
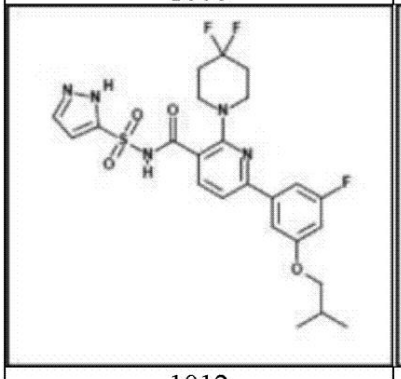
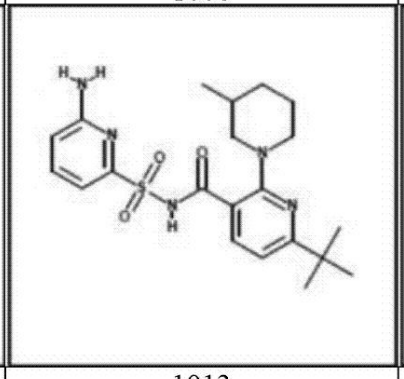
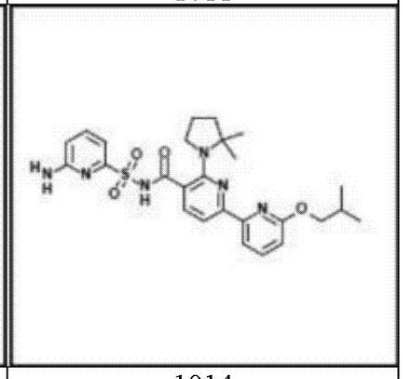
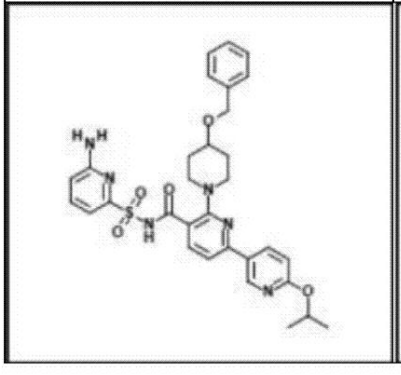
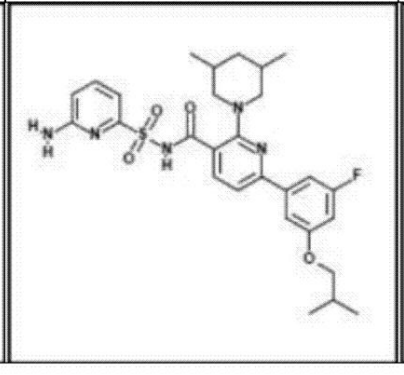
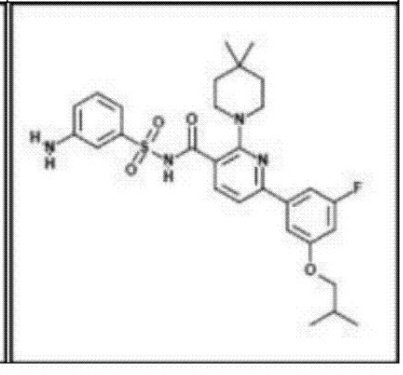
【表２５】

949	951	952
		
953	954	957
		
958	960	965
		
969	971	972
		

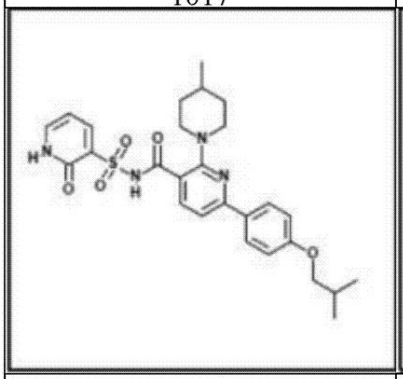
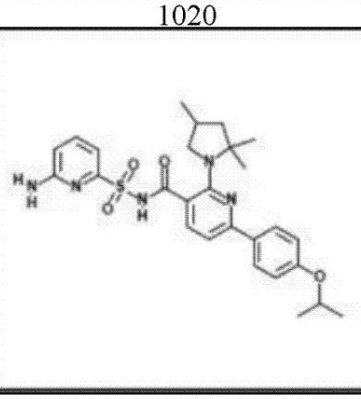
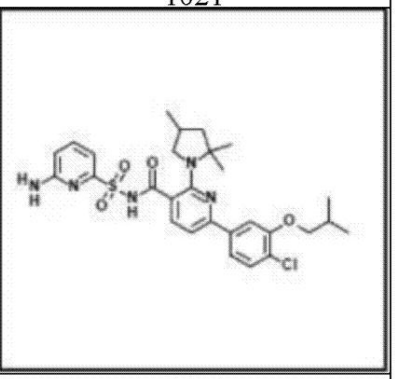
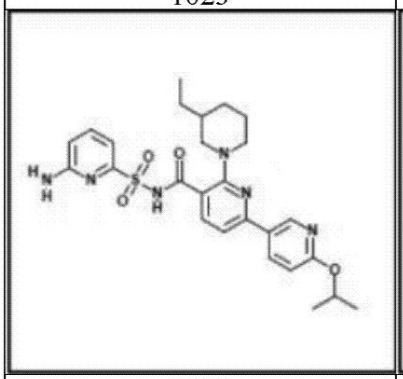
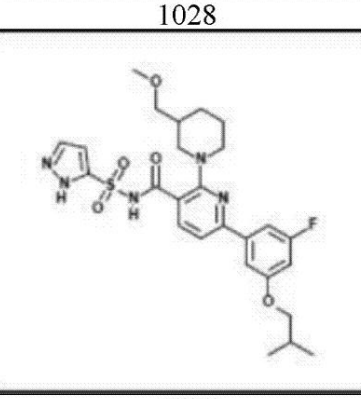
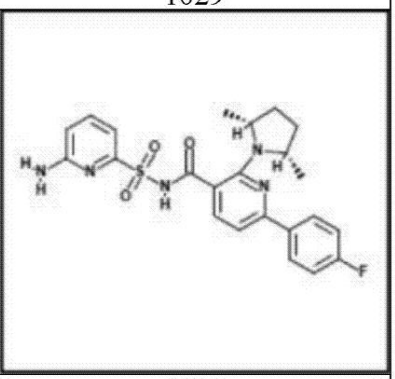
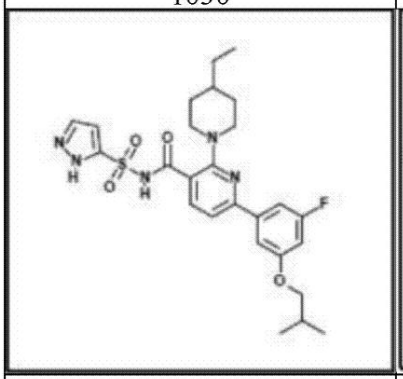
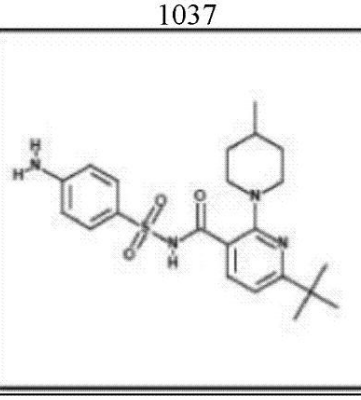
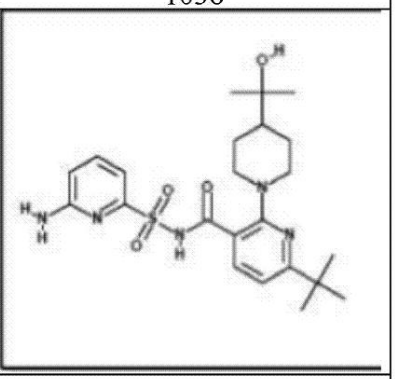
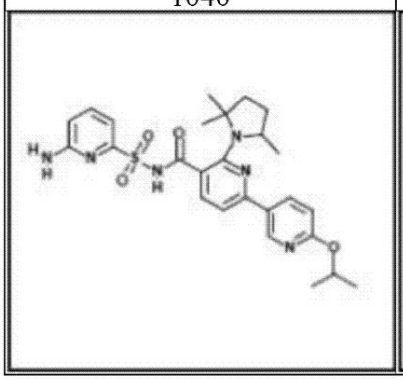
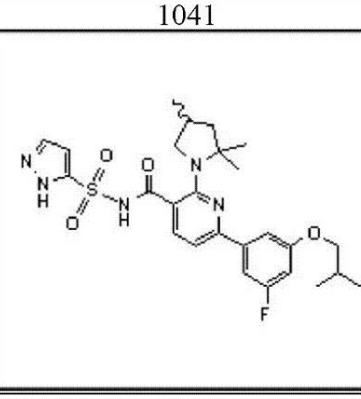
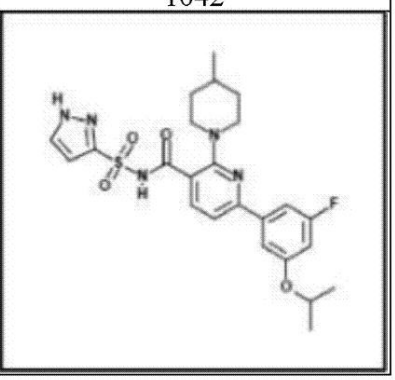
【表２６】

973	975	979
		
981	985	986
		
987	988	990
		
991	992	994
		

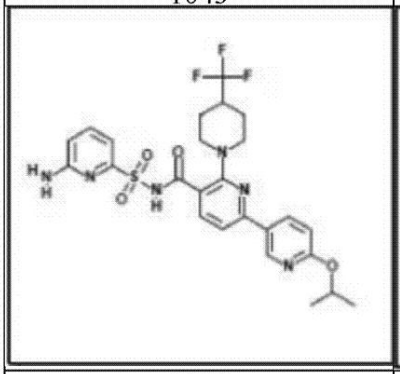
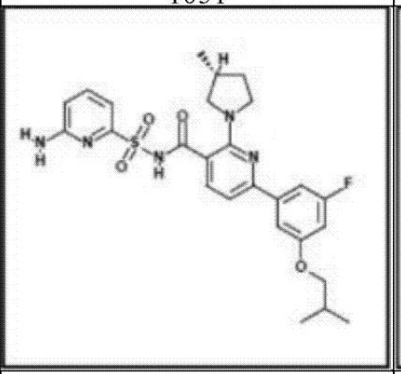
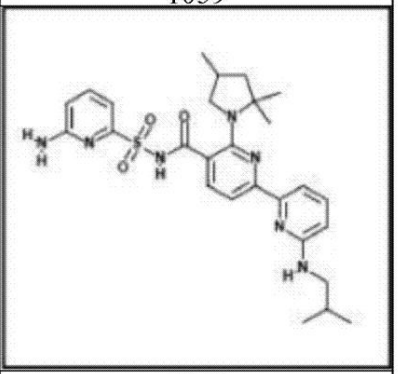
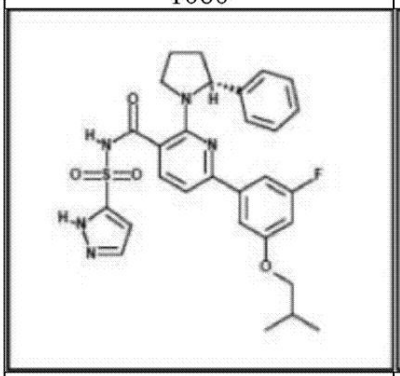
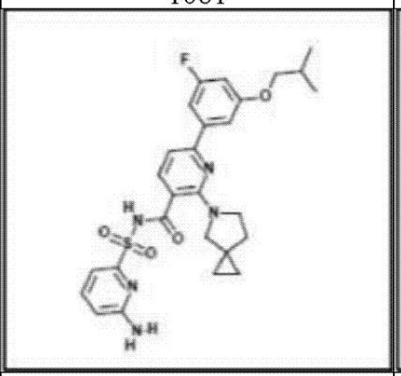
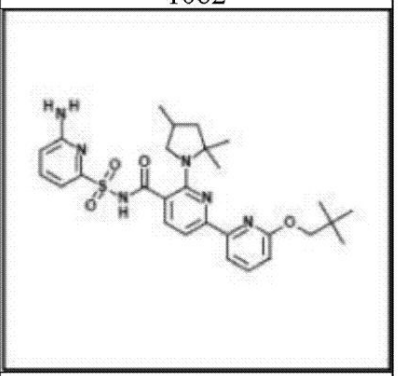
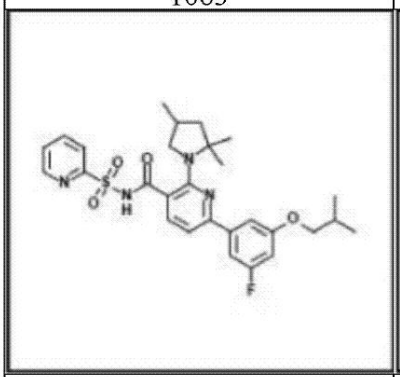
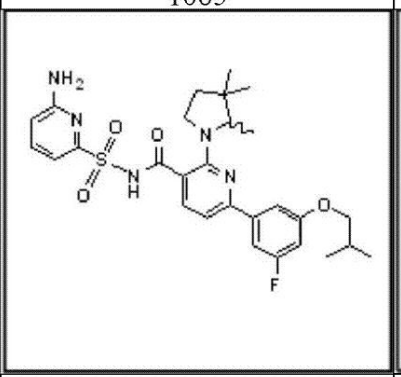
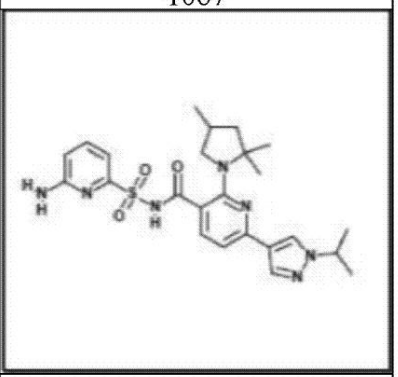
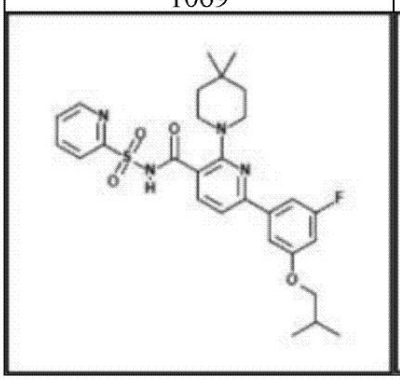
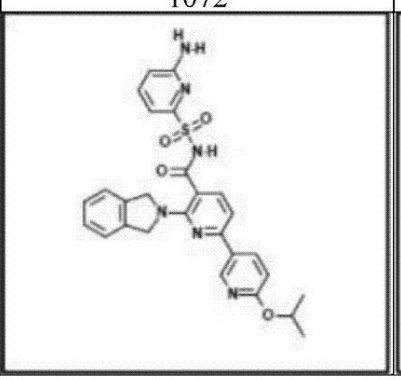
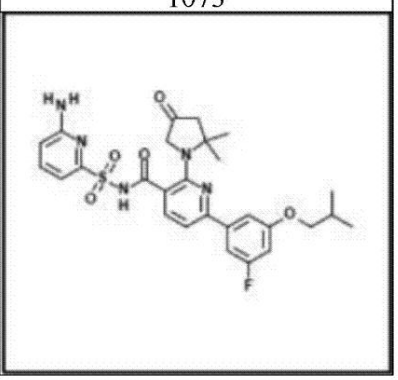
【表２７】

995	997	998
		
1001	1004	1005
		
1006	1008	1011
		
1012	1013	1014
		

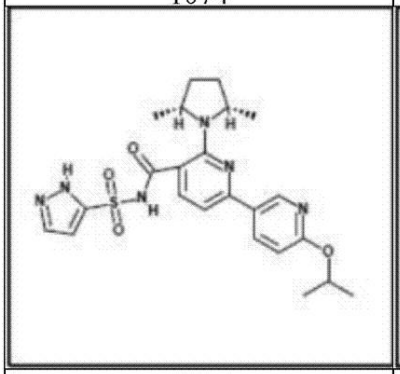
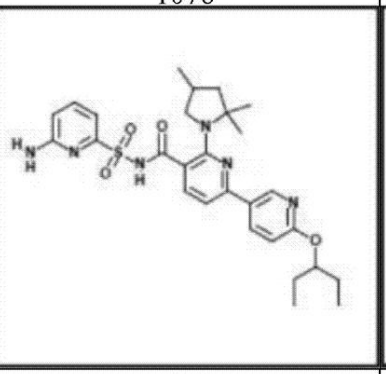
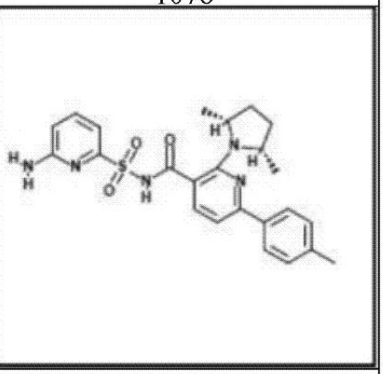
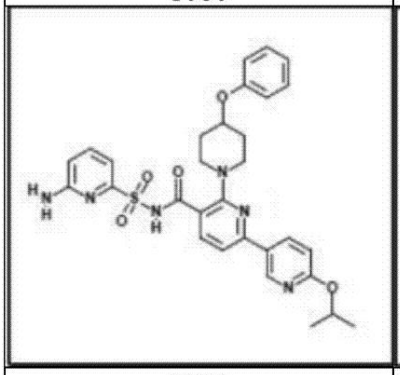
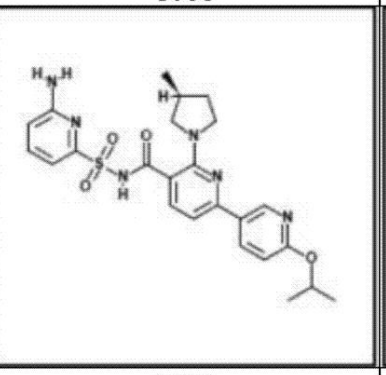
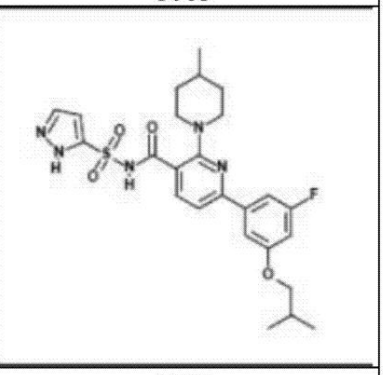
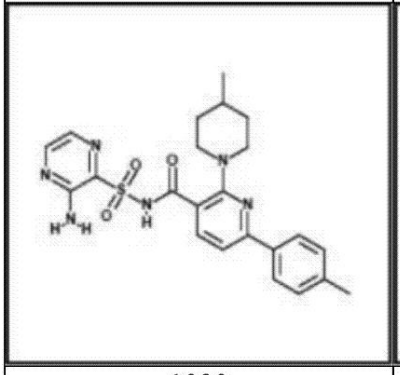
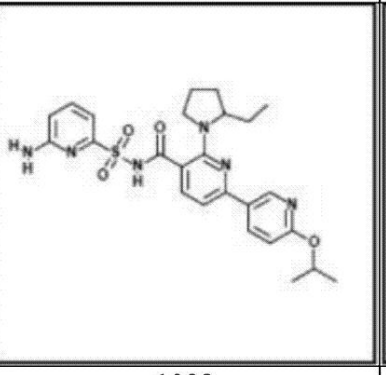
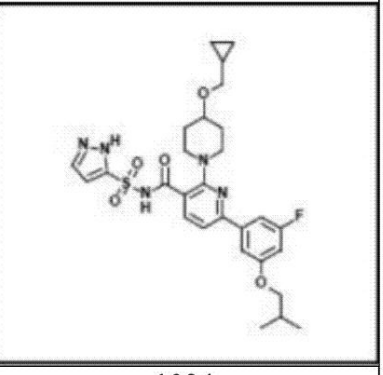
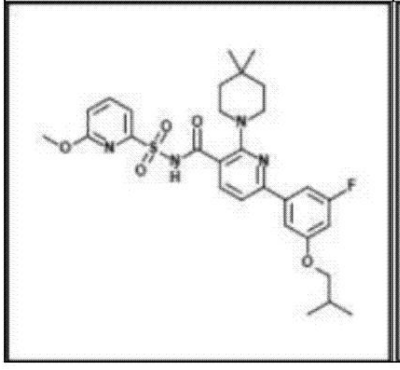
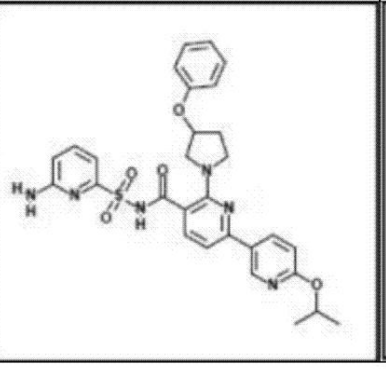
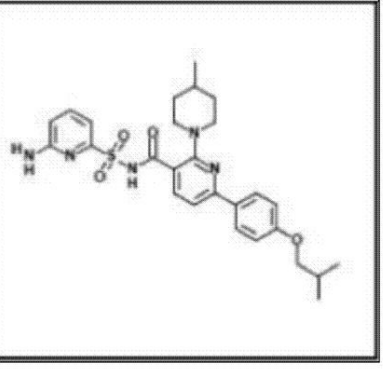
【表２８】

1017	1020	1021
		
1023	1028	1029
		
1030	1037	1038
		
1040	1041	1042
		

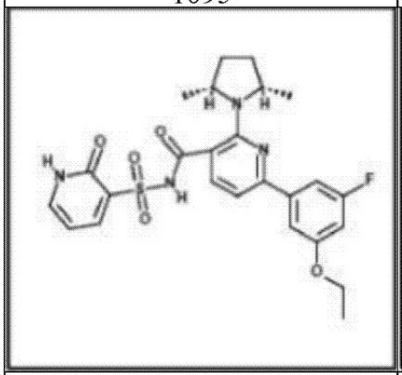
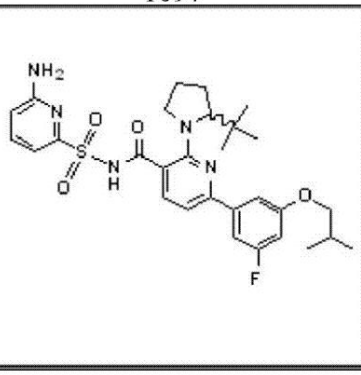
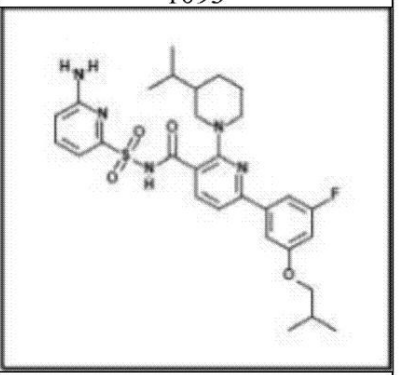
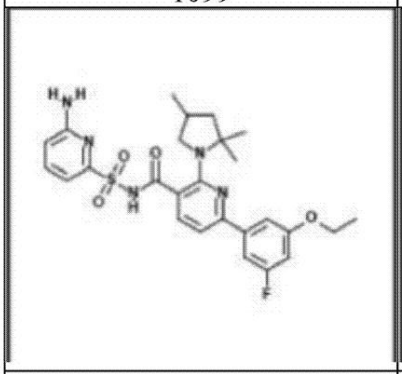
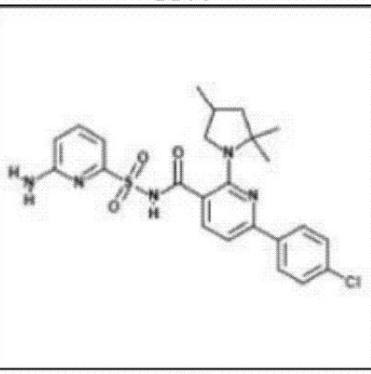
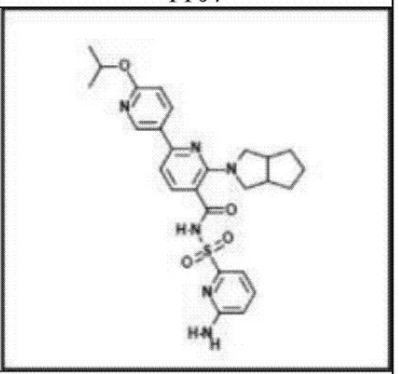
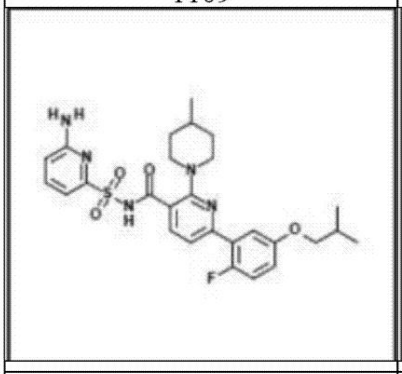
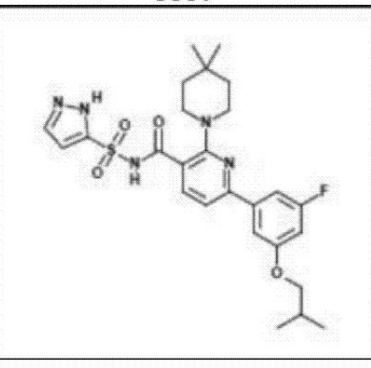
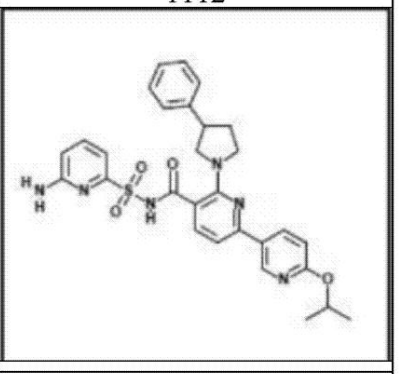
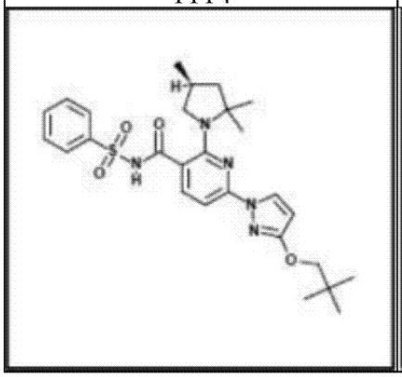
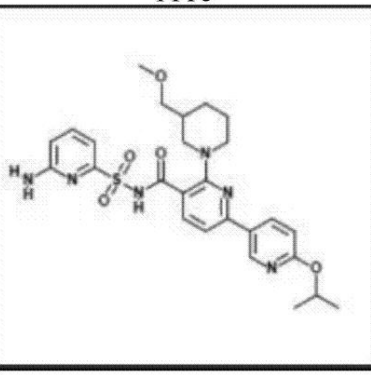
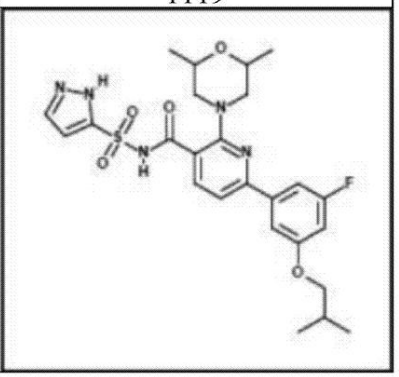
【表２９】

1043	1051	1059
		
1060	1061	1062
		
1063	1065	1067
		
1069	1072	1073
		

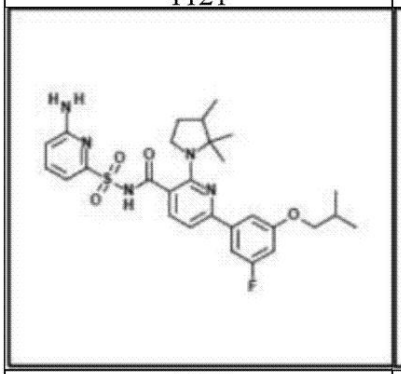
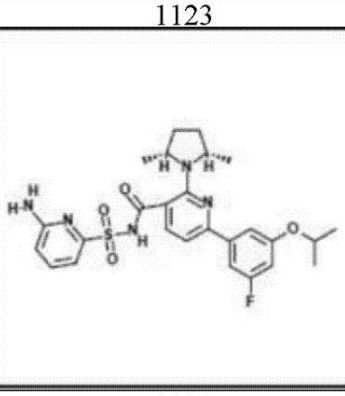
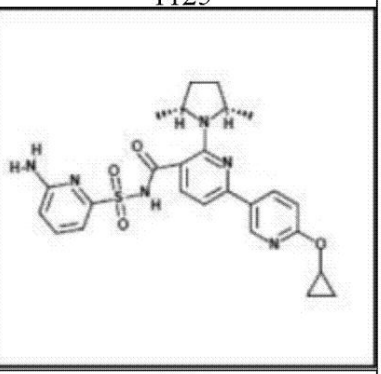
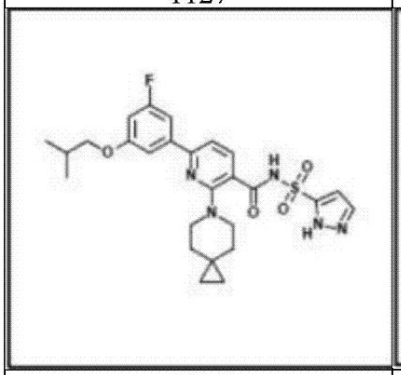
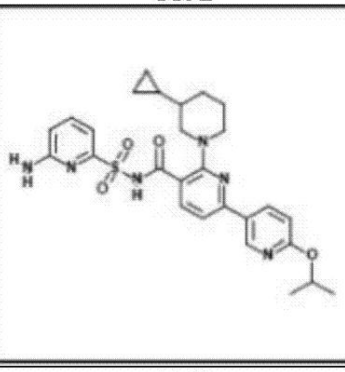
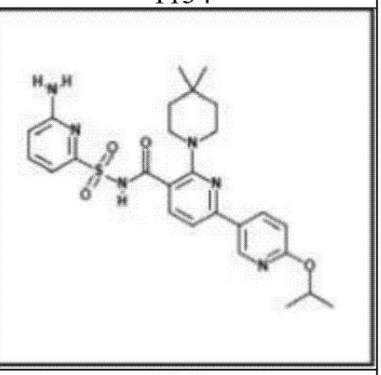
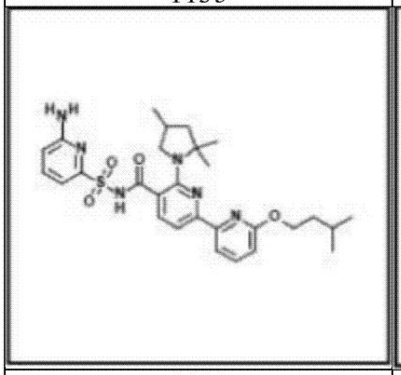
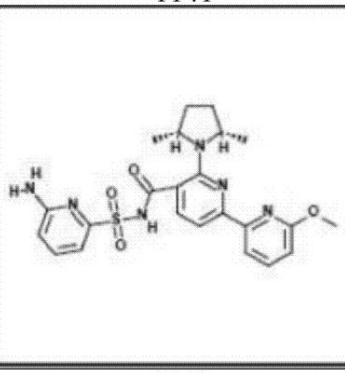
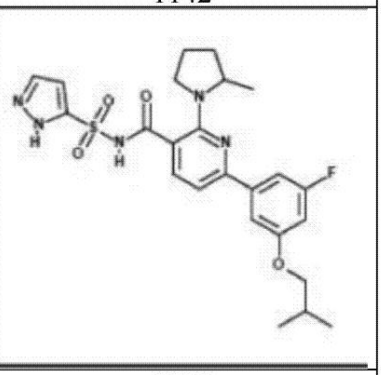
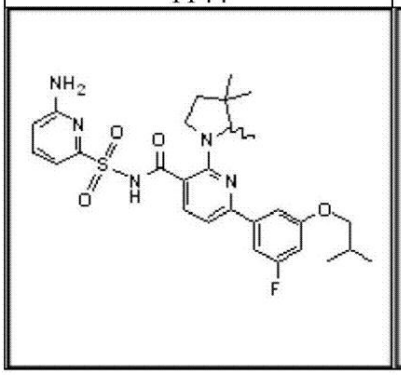
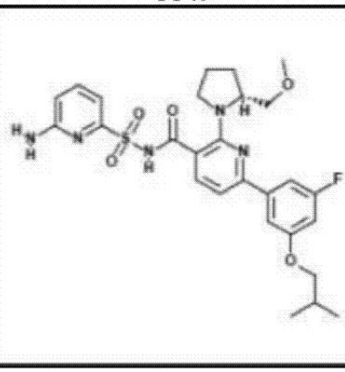
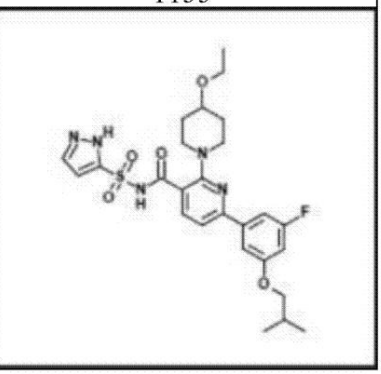
【表３０】

1074	1076	1078
		
1080	1081	1083
		
1084	1087	1088
		
1090	1092	1094
		

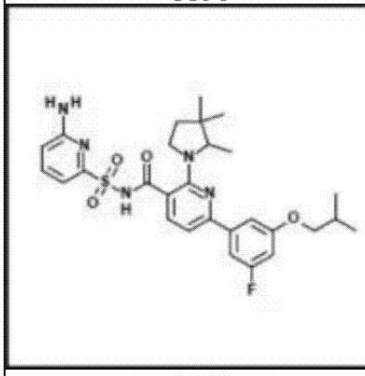
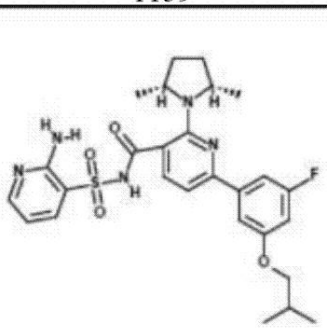
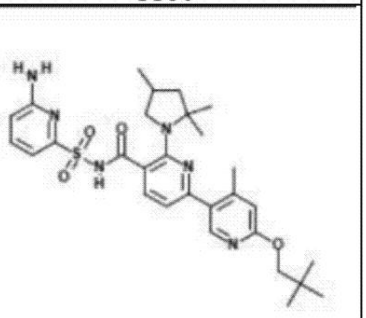
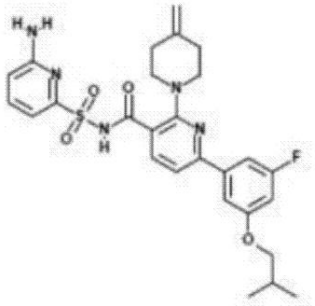
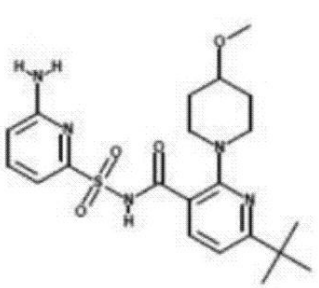
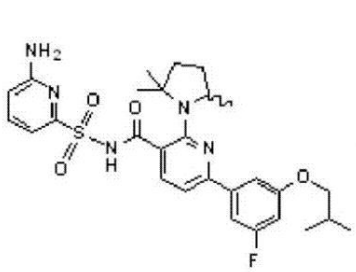
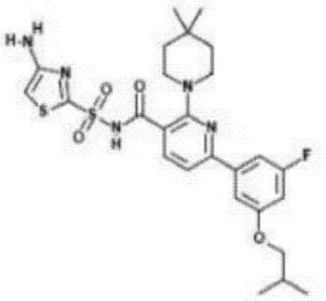
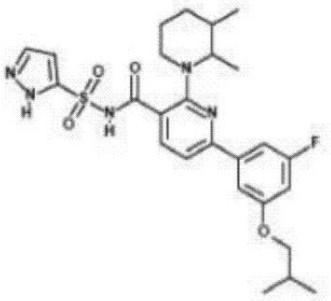
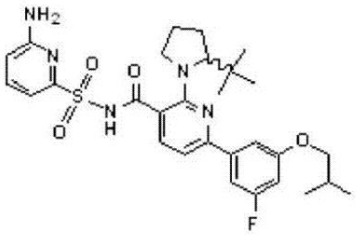
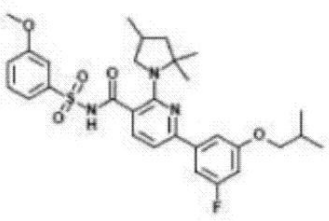
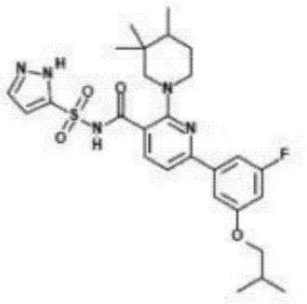
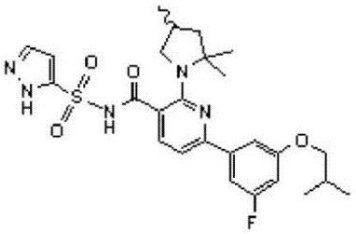
【表３１】

1095	1097	1093
		
1099	1100	1107
		
1109	1110	1112
		
1114	1116	1119
		

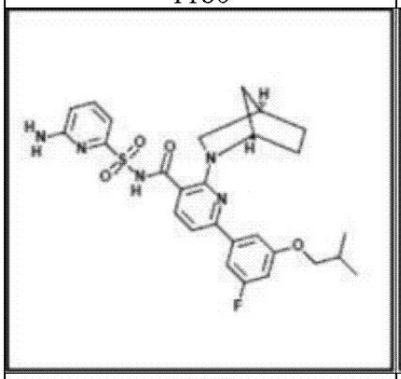
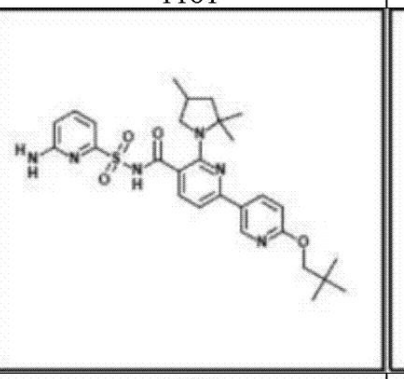
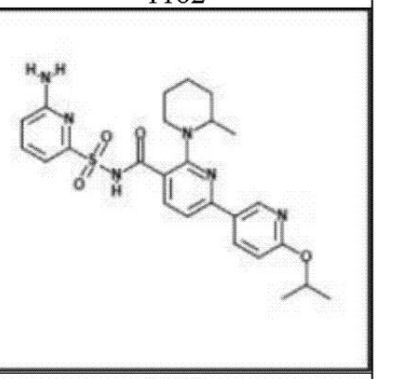
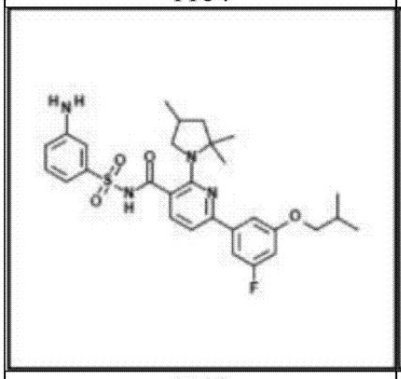
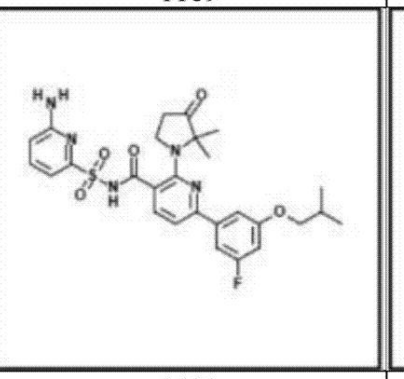
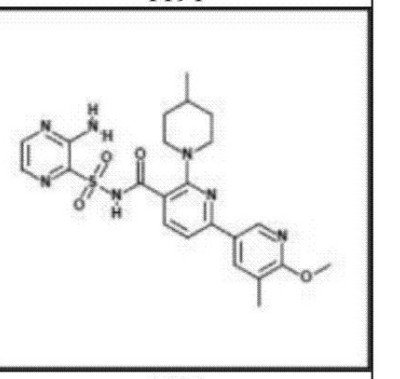
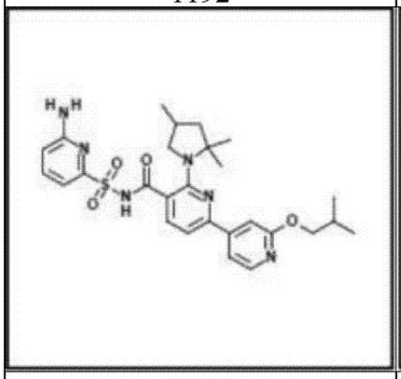
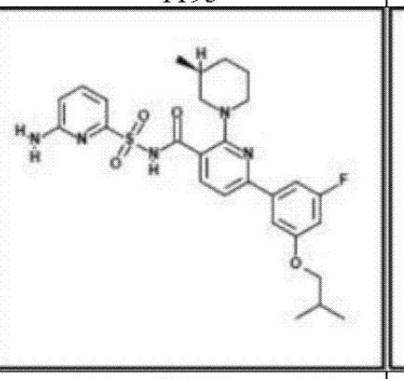
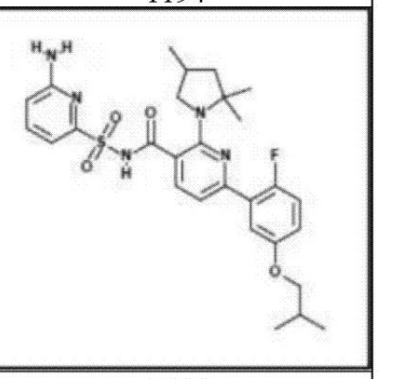
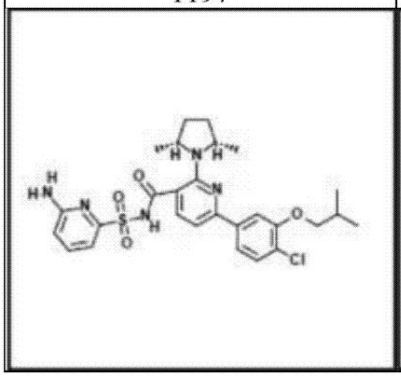
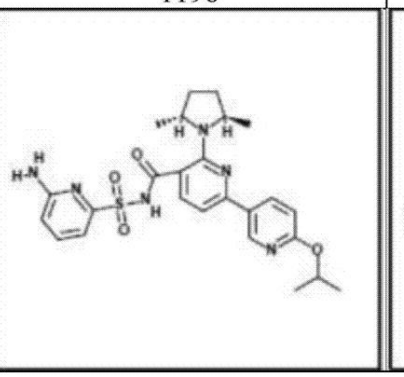
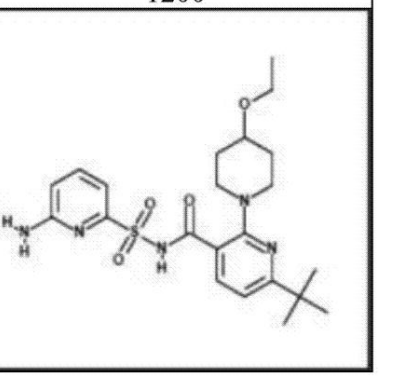
【表３２】

1121	1123	1125
		
1127	1132	1134
		
1135	1141	1142
		
1144	1149	1155
		

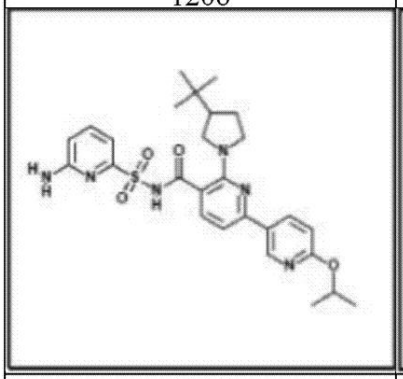
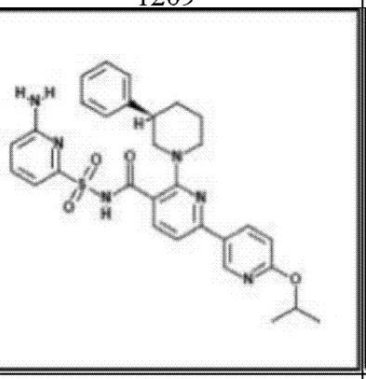
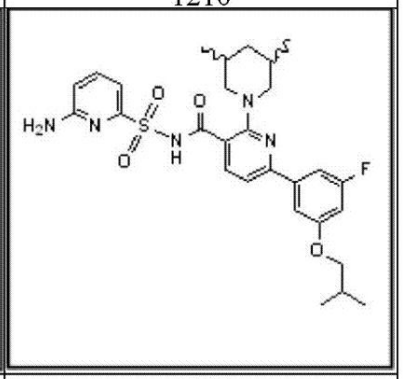
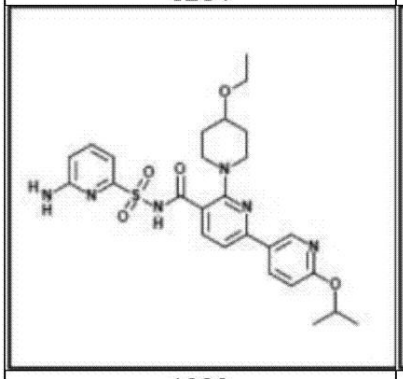
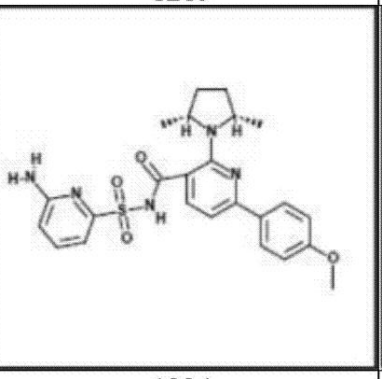
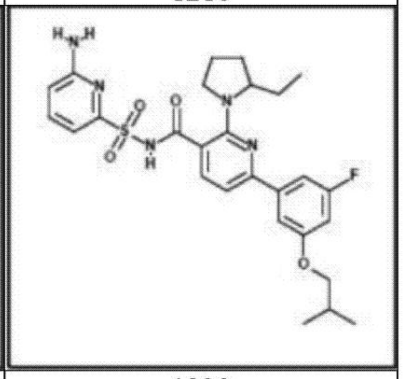
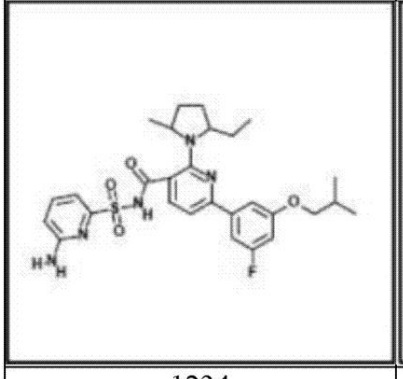
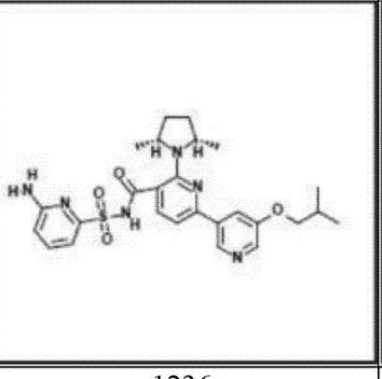
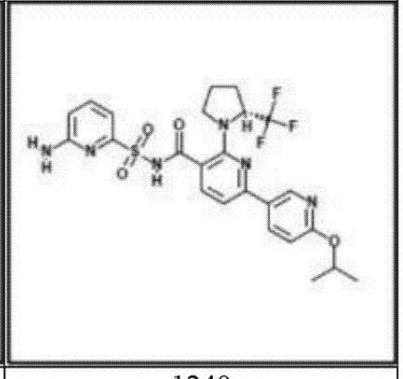
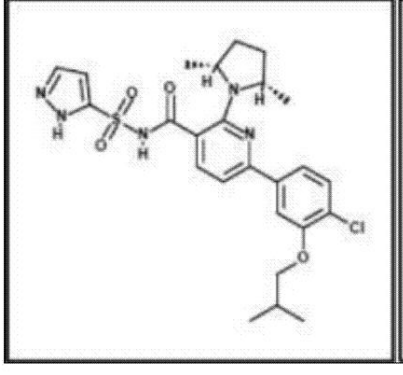
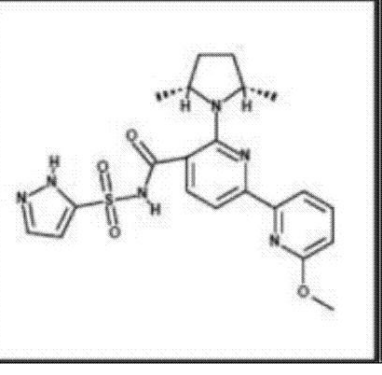
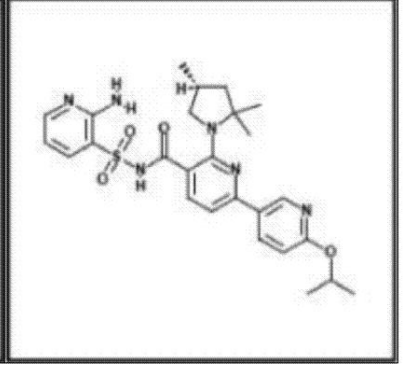
【表３３】

1156	1159	1160
		
1162	1164	1166
		
1168	1169	1170
		
1171	1174	1176
		

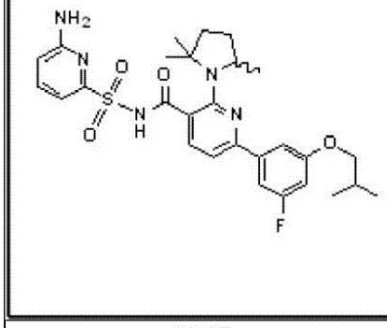
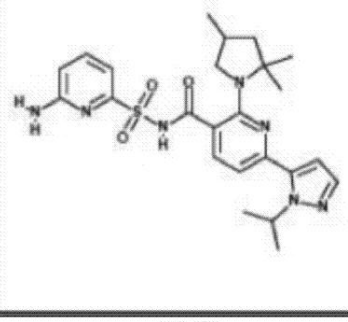
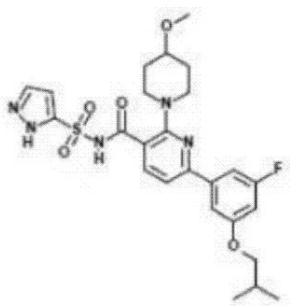
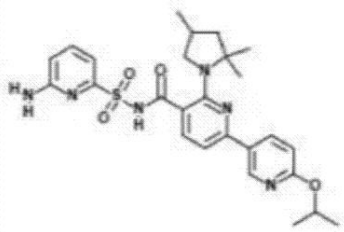
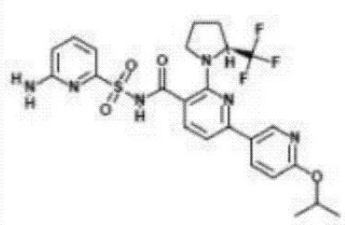
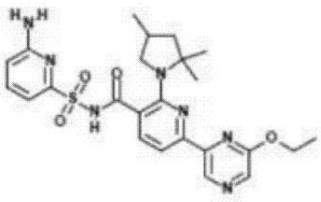
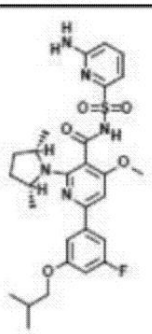
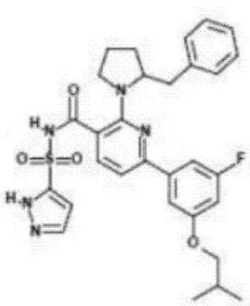
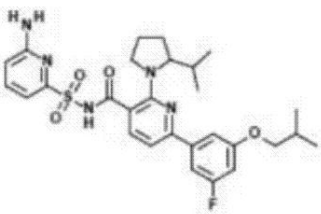
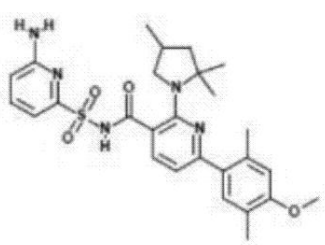
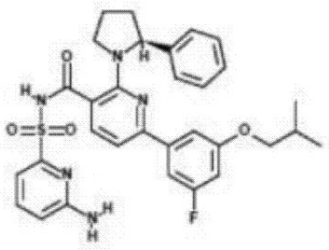
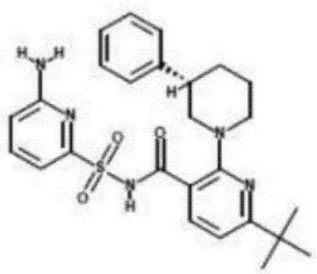
【表３４】

1180	1181	1182
		
1184	1189	1191
		
1192	1193	1194
		
1197	1198	1200
		

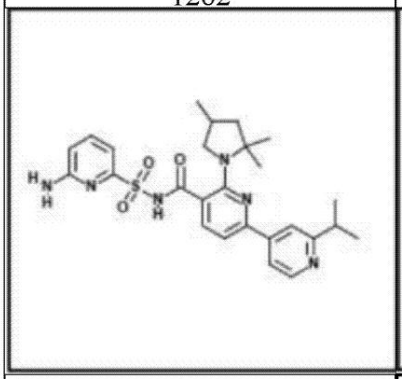
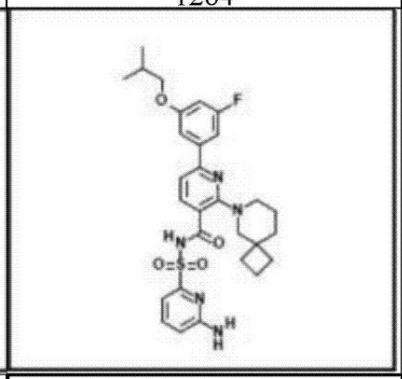
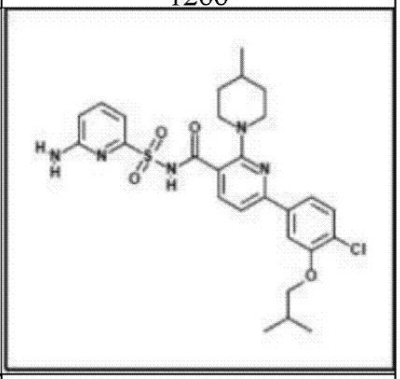
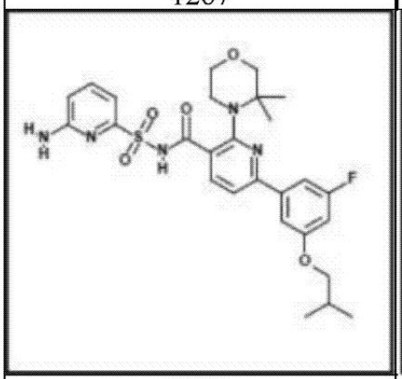
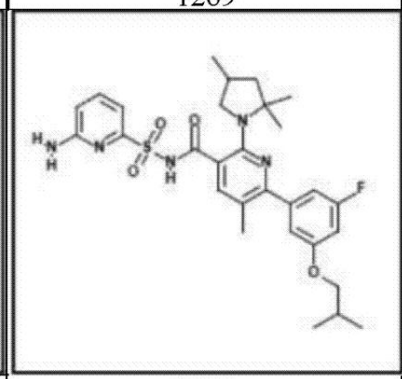
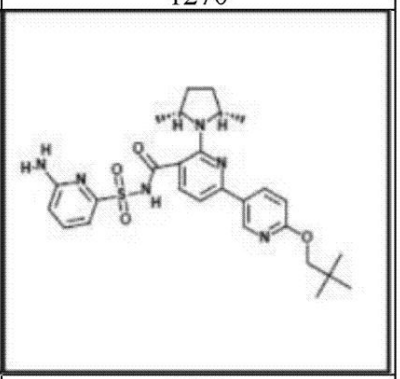
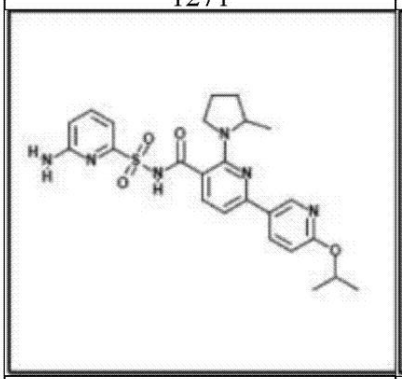
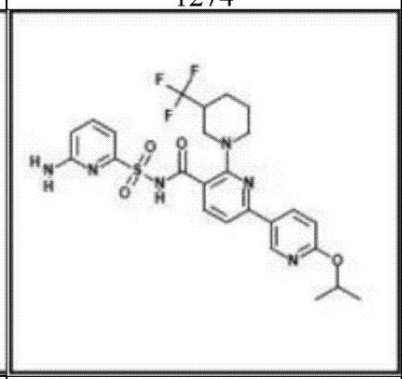
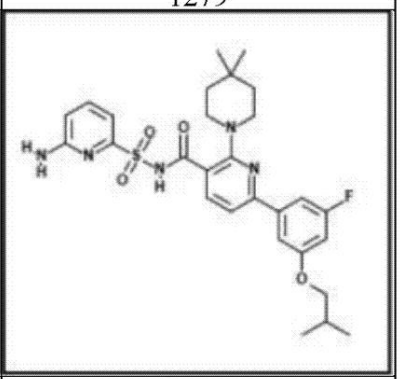
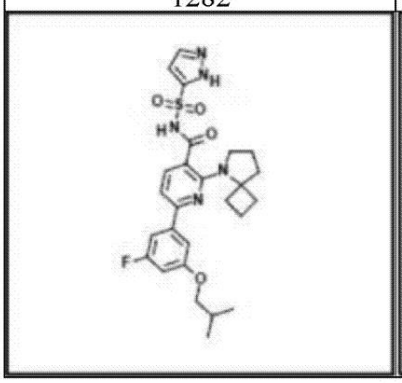
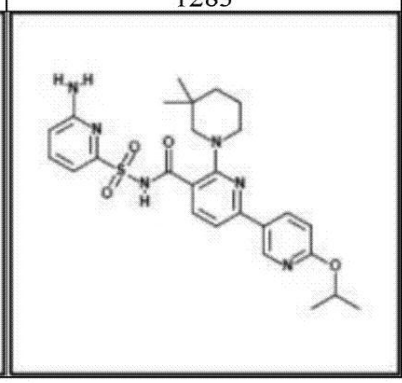
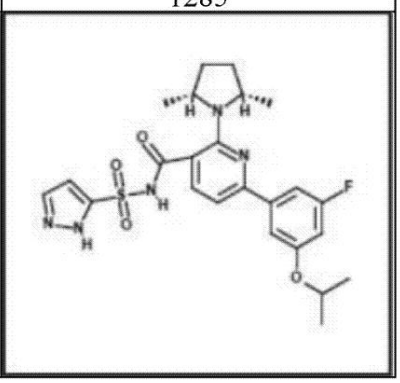
【表３５】

1206	1209	1210
		
1214	1215	1218
		
1222	1224	1230
		
1234	1236	1240
		

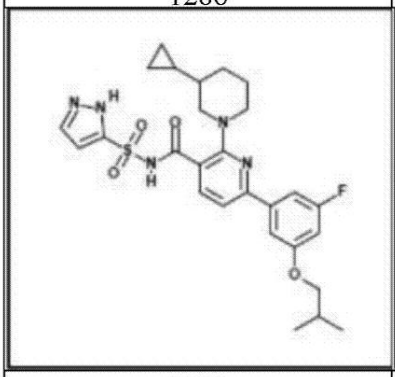
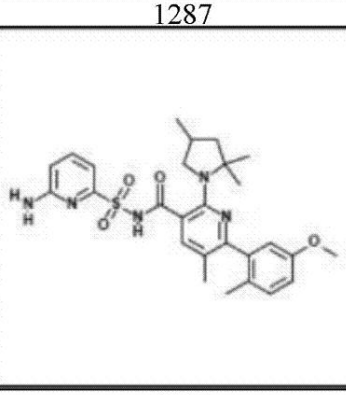
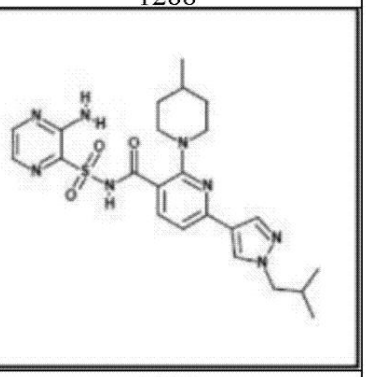
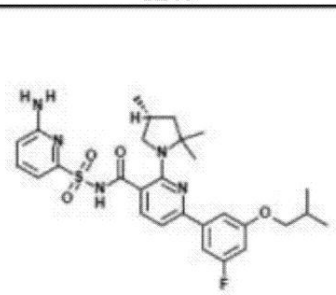
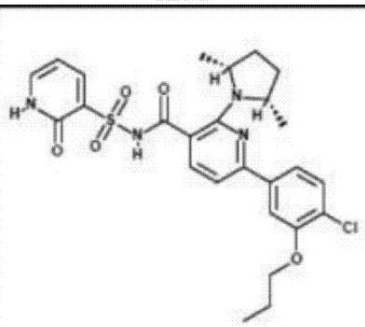
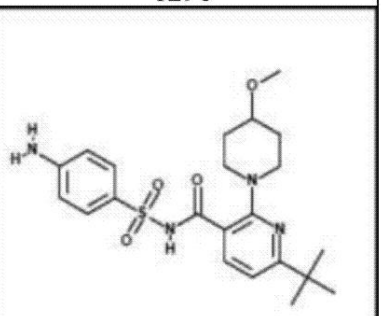
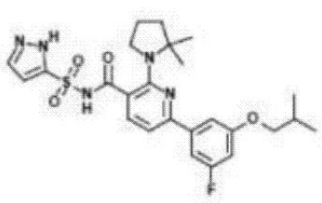
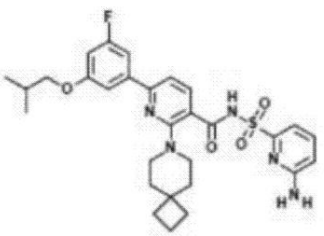
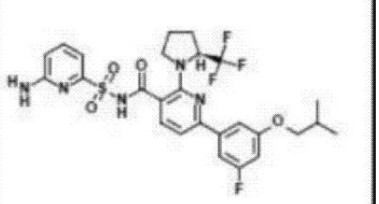
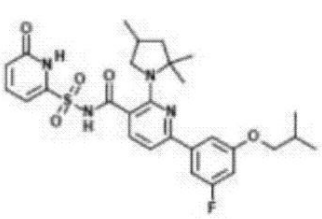
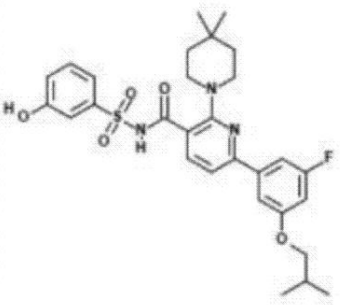
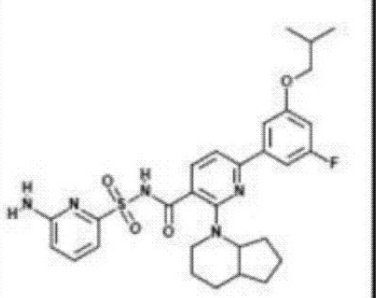
【表３６】

1241	1242	1245
		
1247	1248	1252
		
1254	1257	1258
		
1259	1260	1261
		

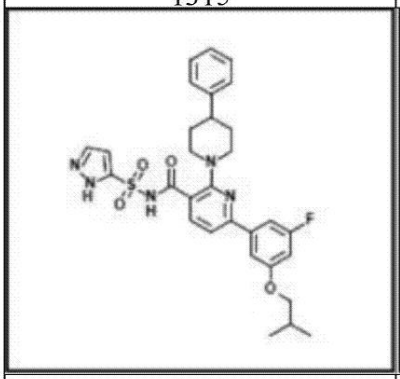
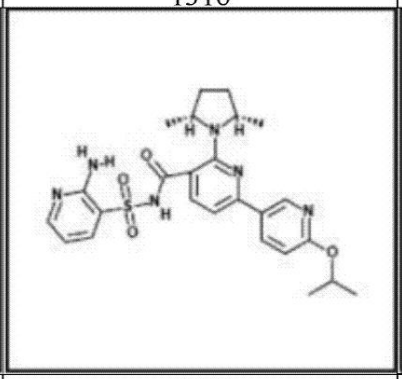
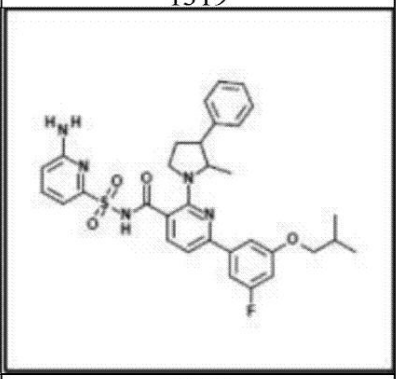
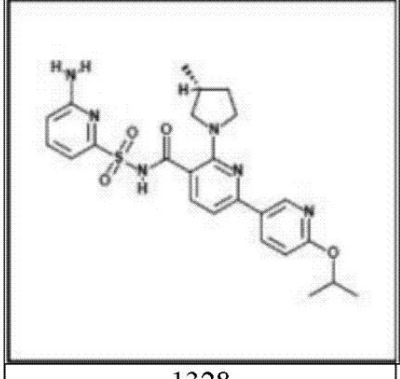
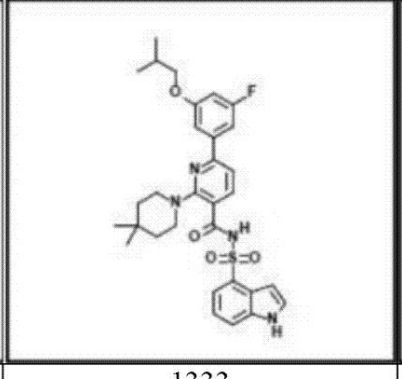
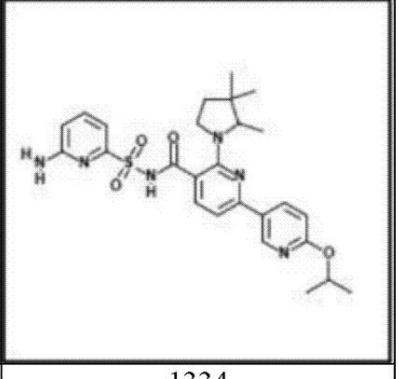
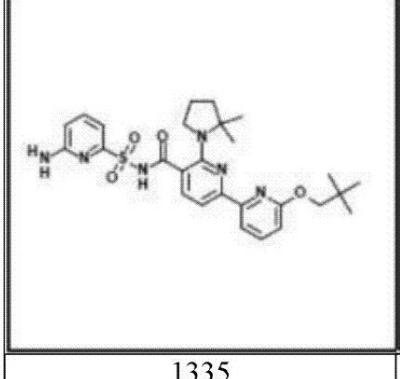
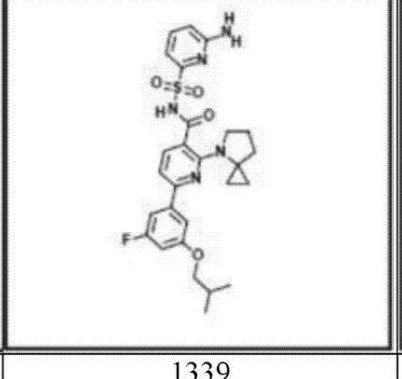
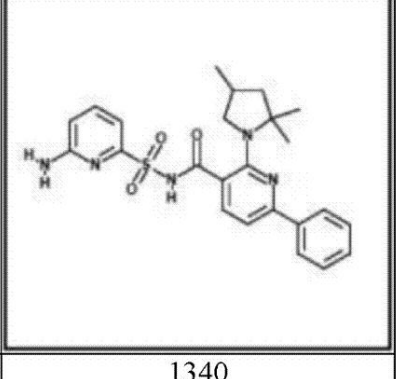
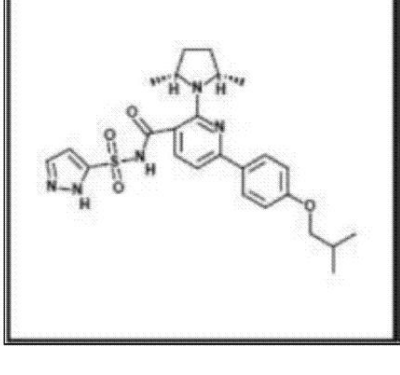
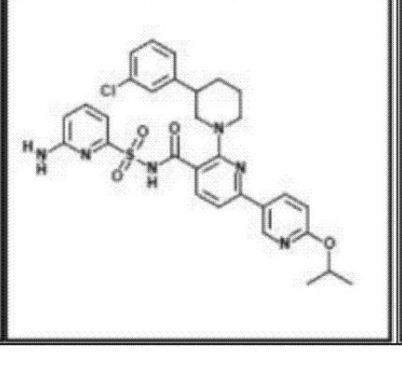
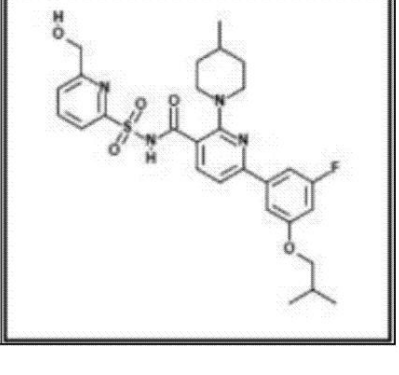
【表３７】

1262	1264	1266
		
1267	1269	1270
		
1271	1274	1279
		
1282	1283	1285
		

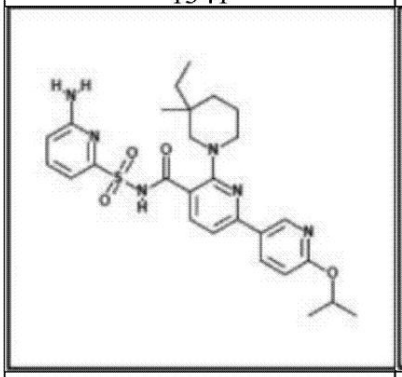
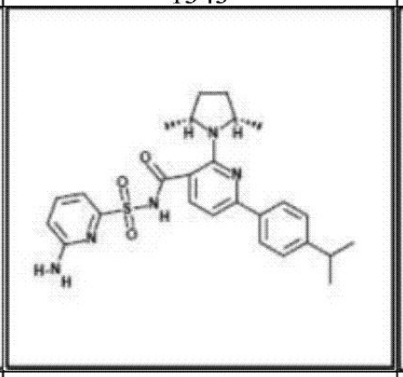
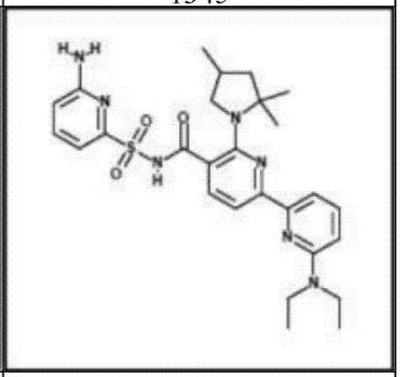
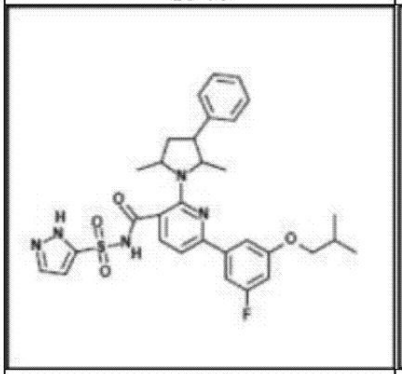
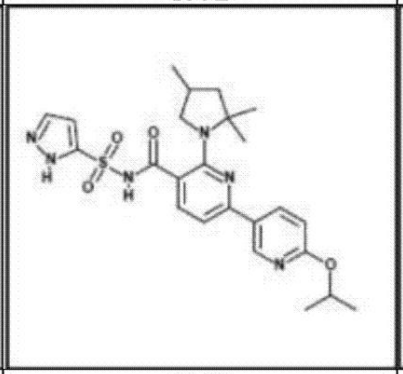
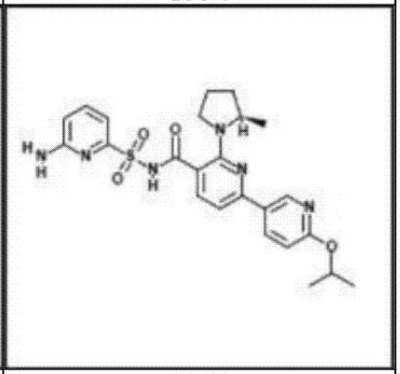
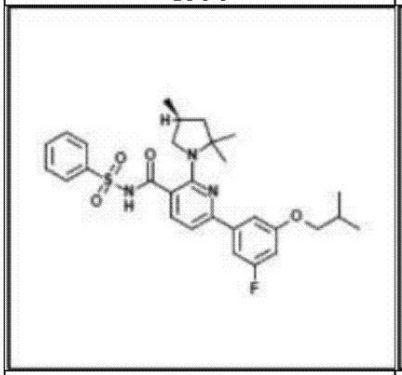
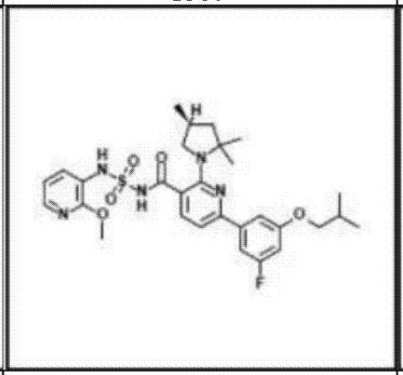
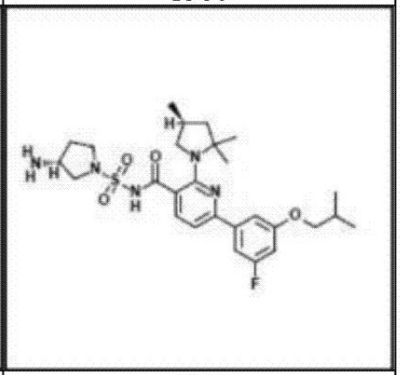
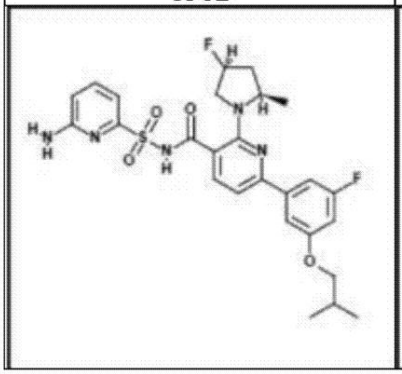
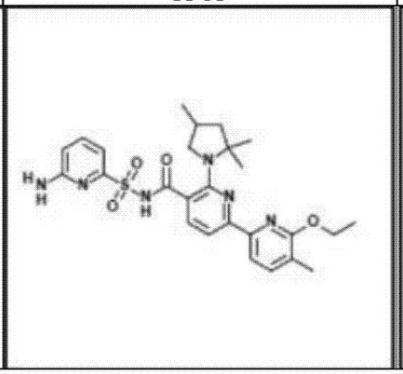
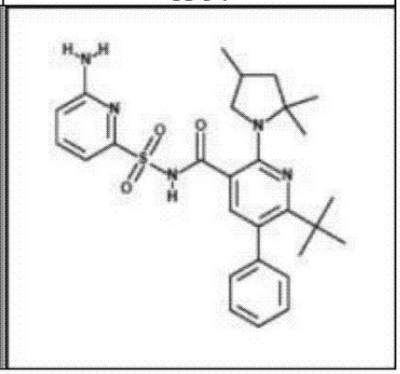
【表３８】

1286	1287	1288
		
1289	1293	1298
		
1302	1303	1304
		
1308	1309	1313
		

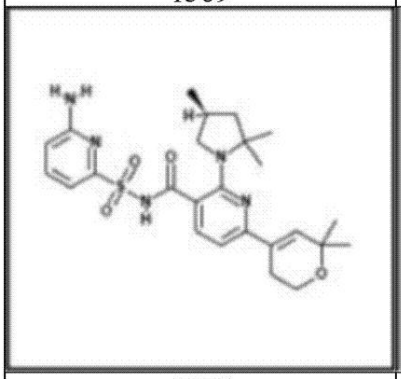
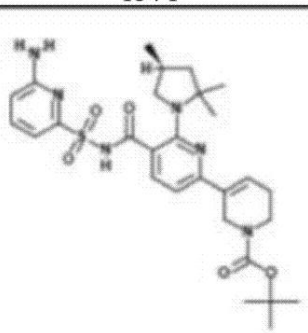
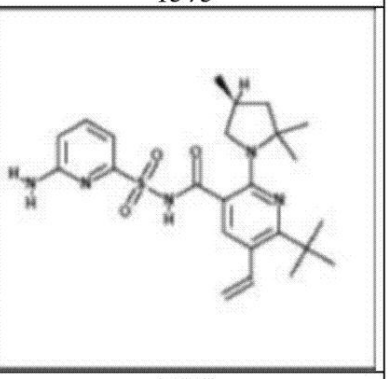
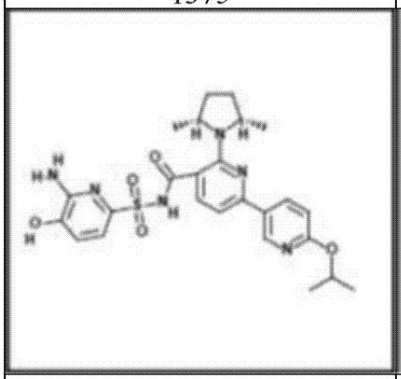
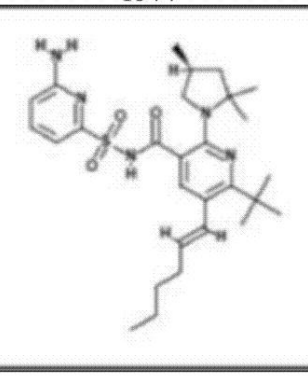
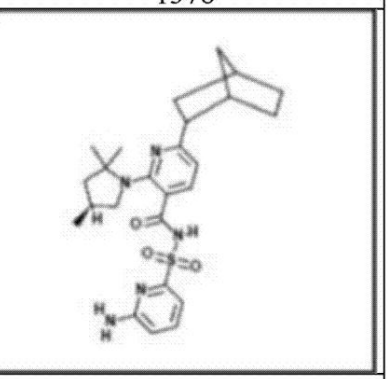
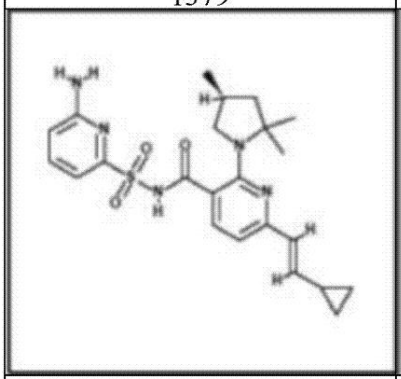
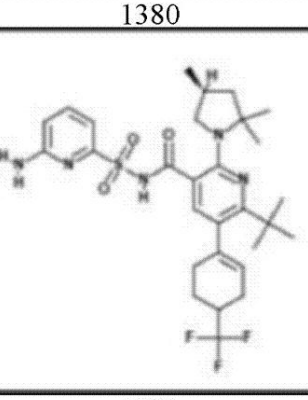
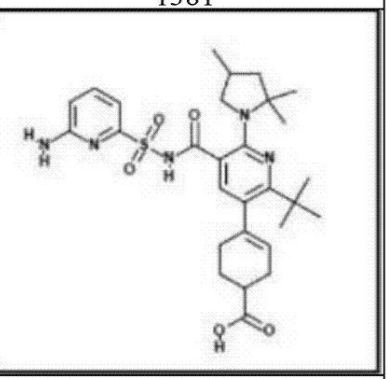
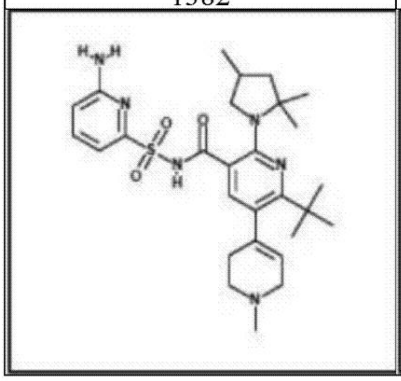
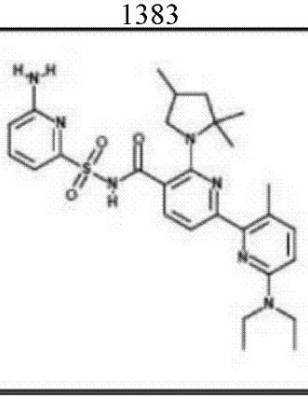
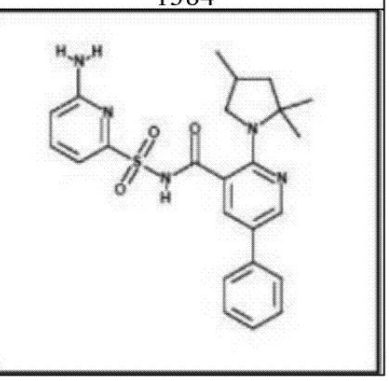
【表３９】

1315	1316	1319
		
1322	1323	1327
		
1328	1333	1334
		
1335	1339	1340
		

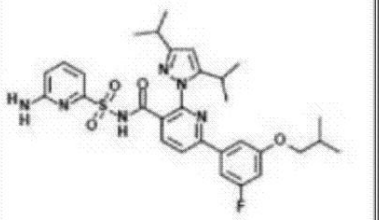
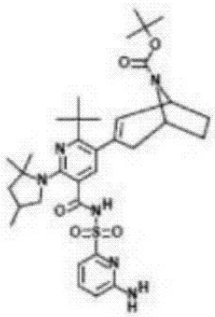
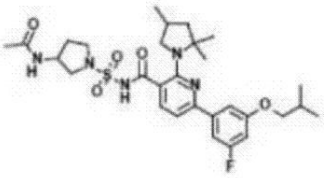
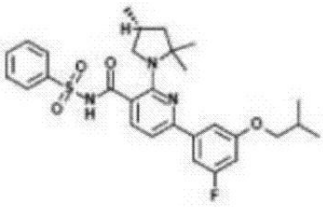
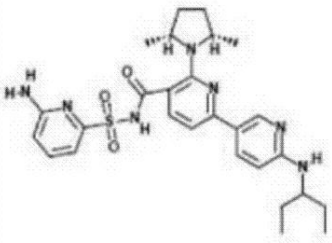
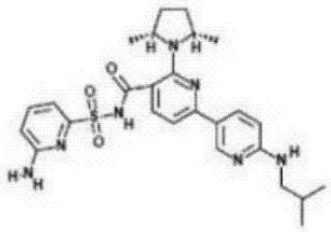
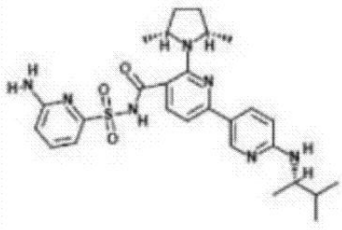
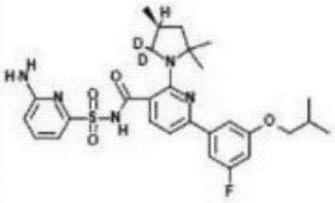
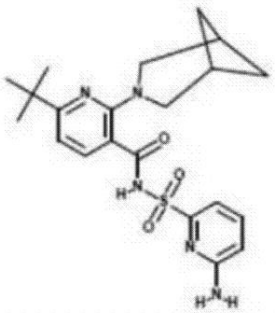
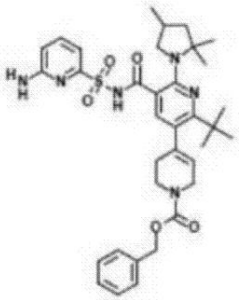
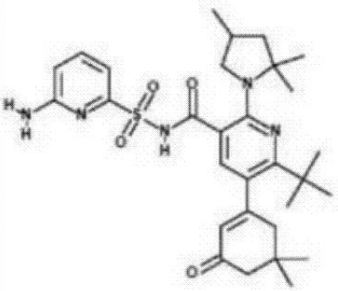
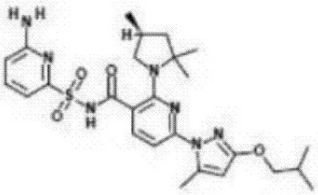
【表４０】

1341	1343	1345
		
1348	1352	1354
		
1356	1359	1360
		
1362	1363	1364
		

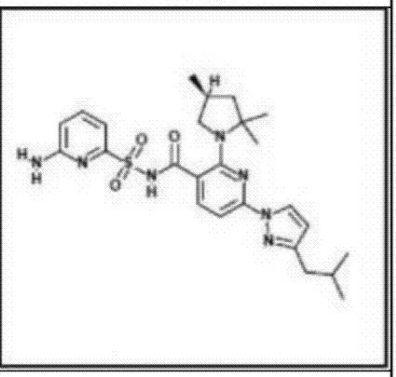
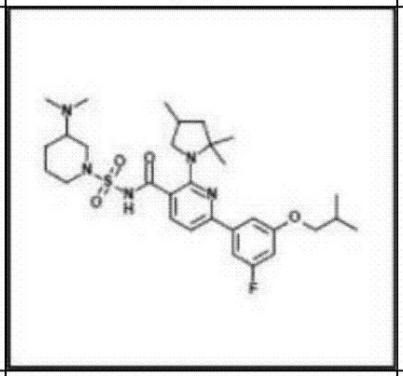
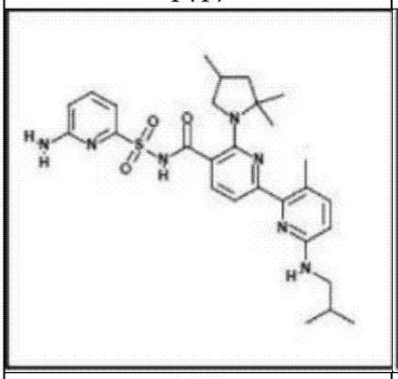
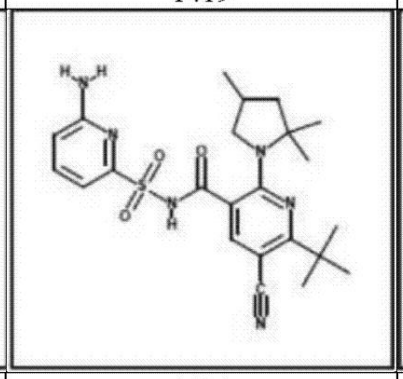
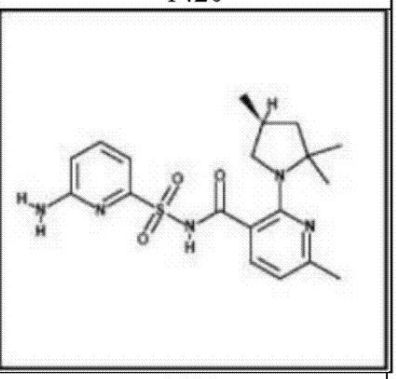
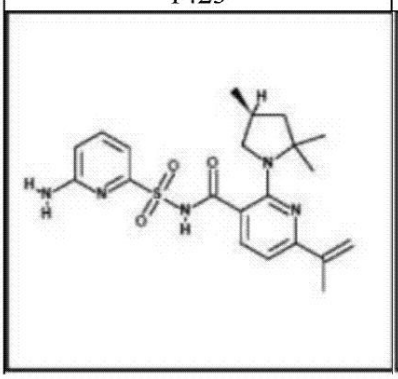
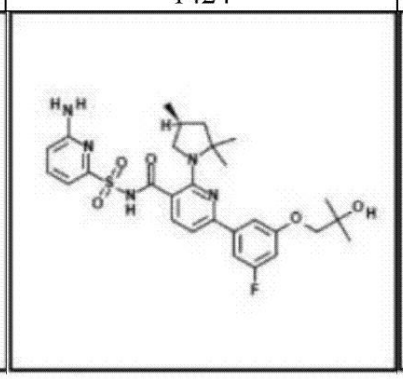
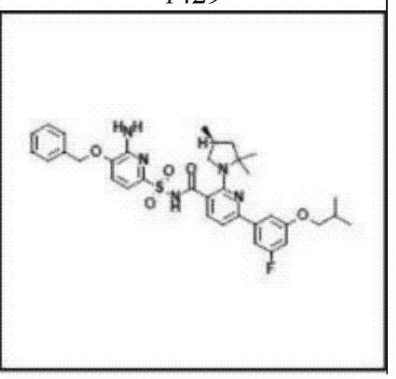
【表４１】

1369	1371	1373
		
1375	1377	1378
		
1379	1380	1381
		
1382	1383	1384
		

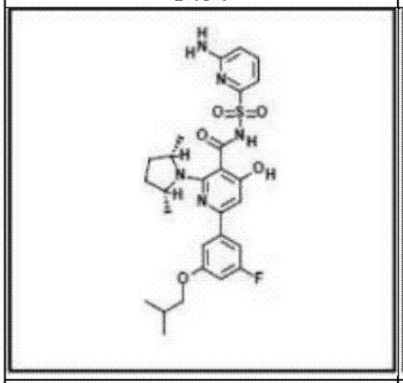
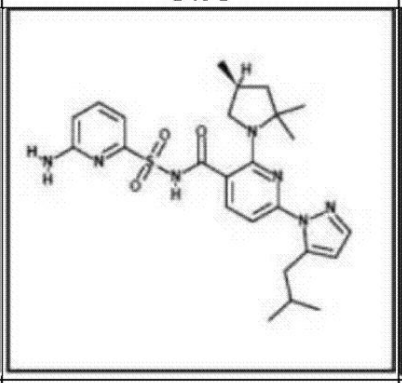
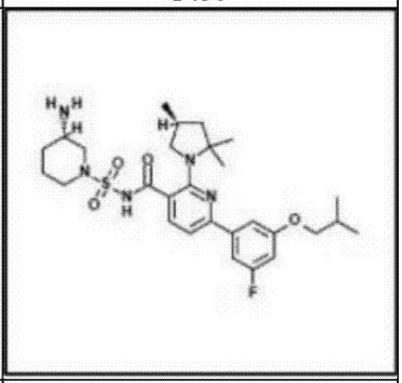
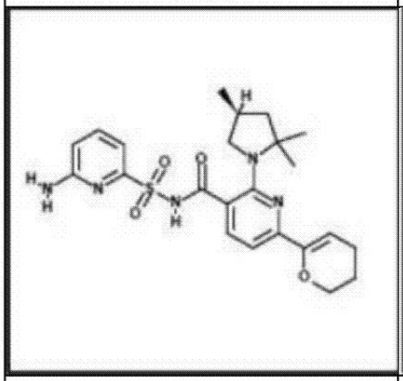
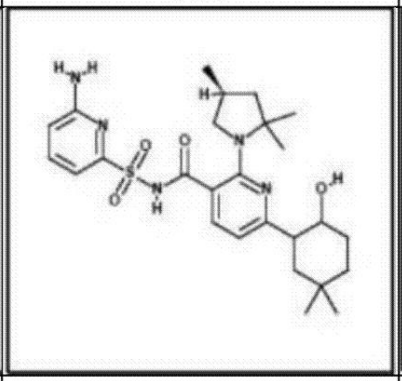
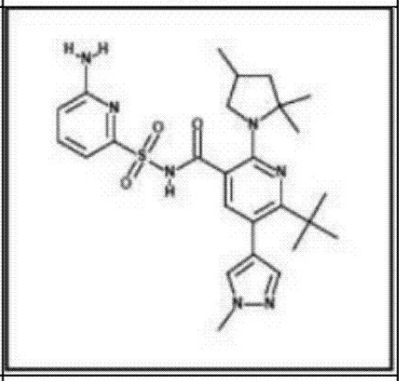
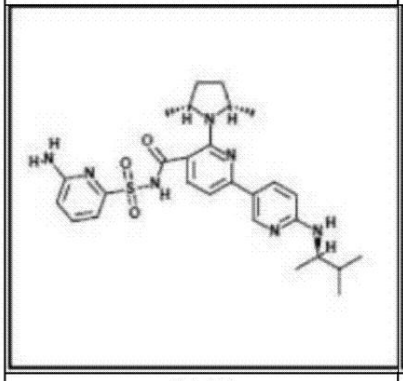
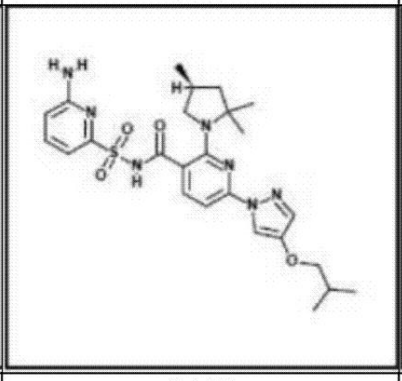
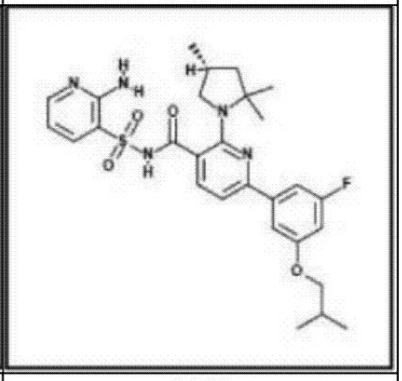
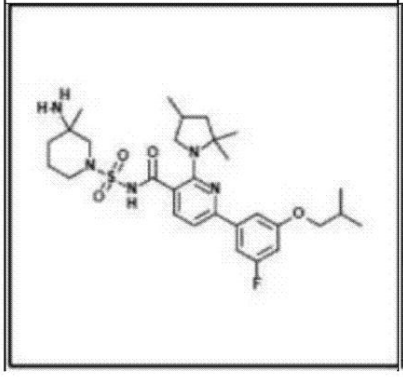
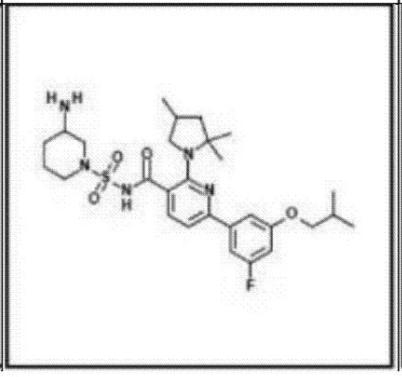
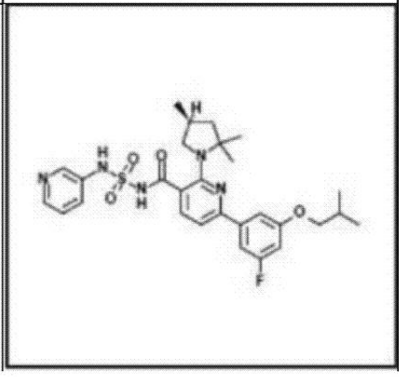
【表４２】

1387	1388	1391
		
1396	1397	1398
		
1399	1400	1401
		
1404	1405	1407
		

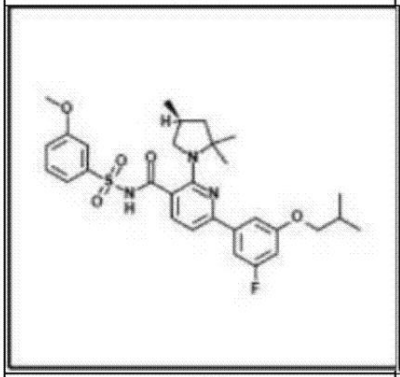
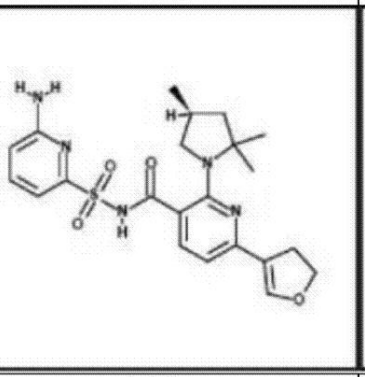
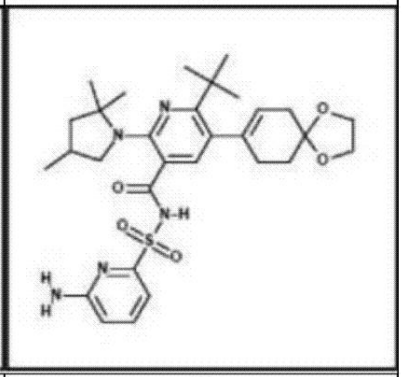
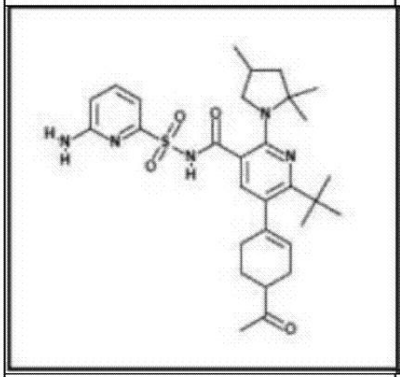
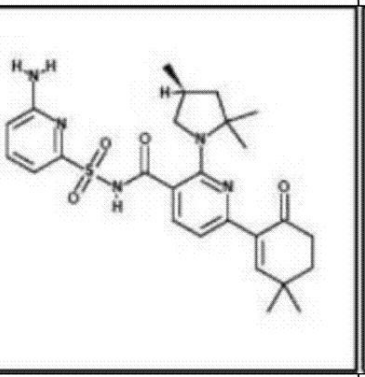
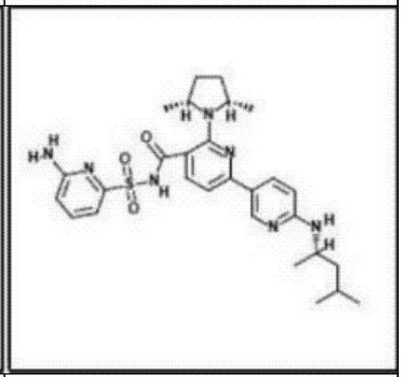
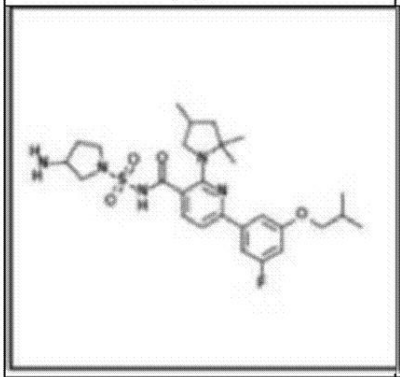
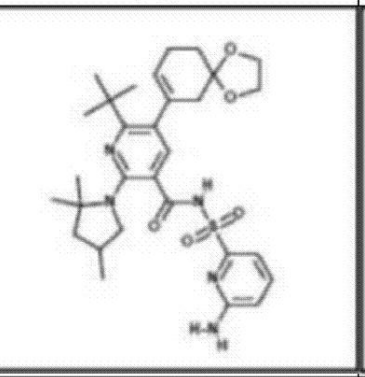
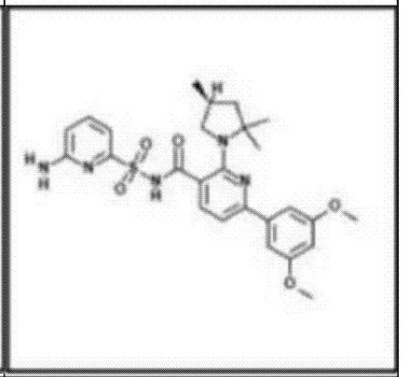
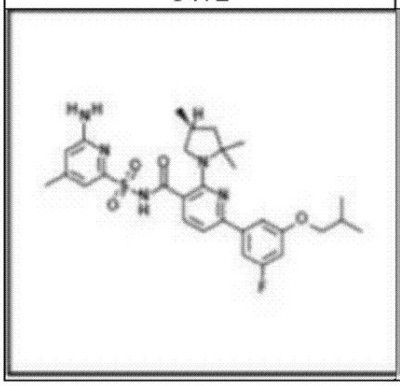
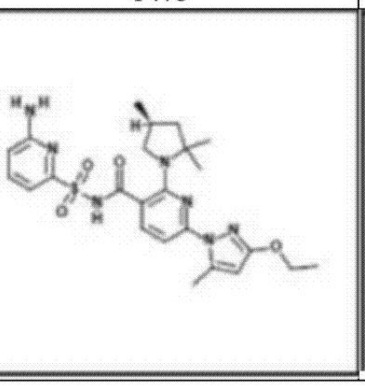
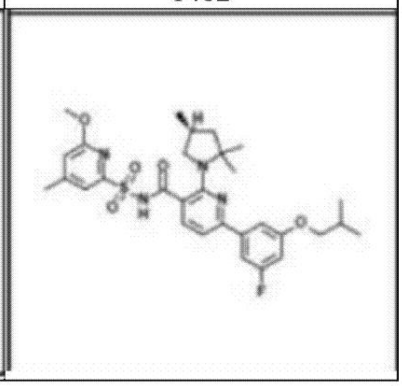
【表４３】

		1411
		
	1414	
		
1417	1419	1420
		
1423	1424	1429
		

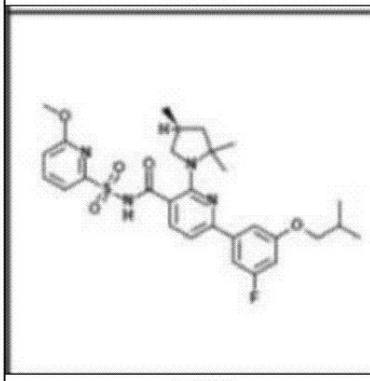
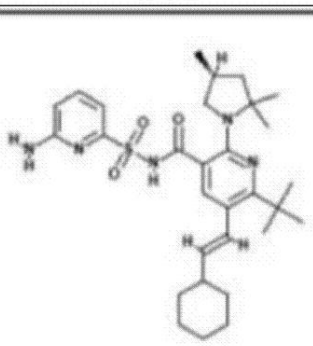
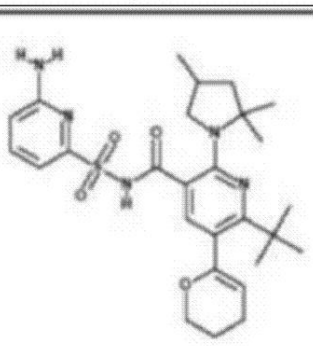
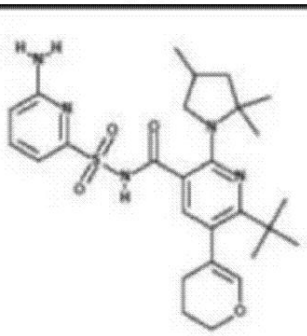
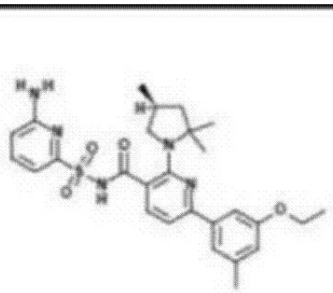
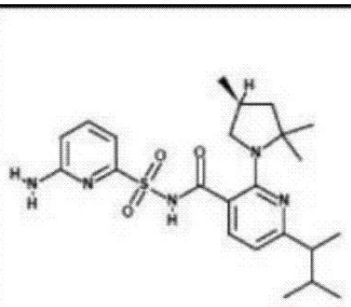
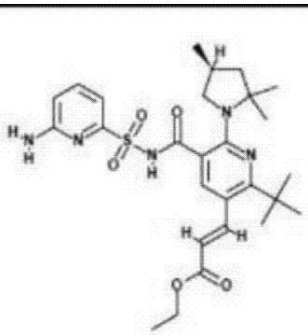
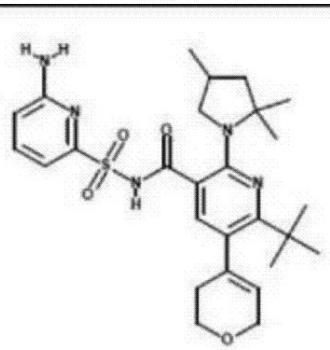
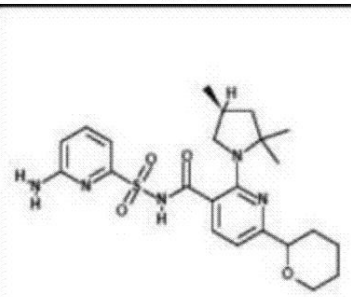
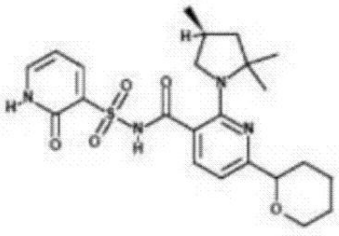
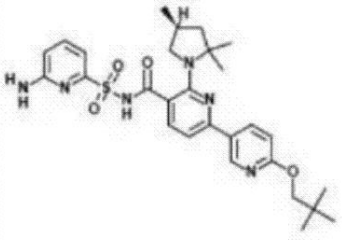
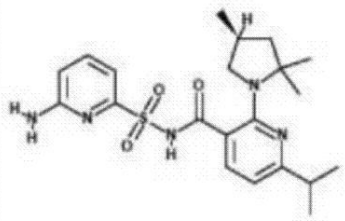
【表４４】

1430	1431	1435
		
1438	1439	1441
		
1442	1443	1444
		
1445	1447	1448
		

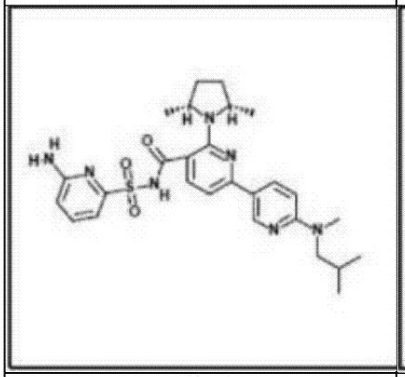
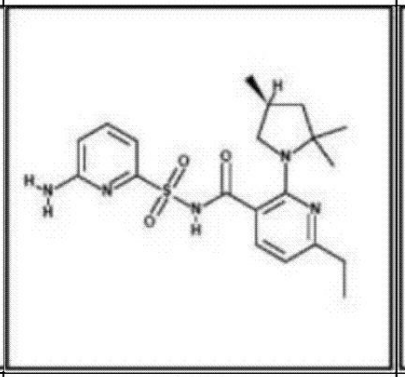
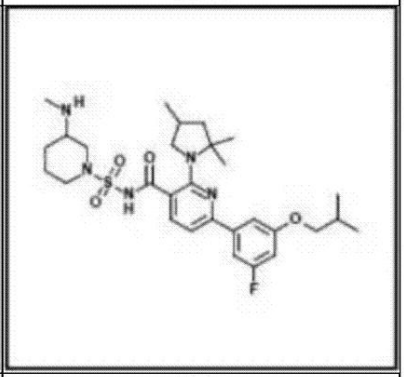
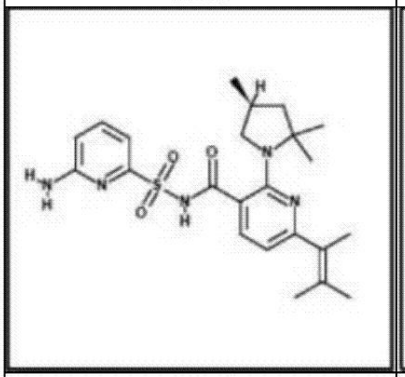
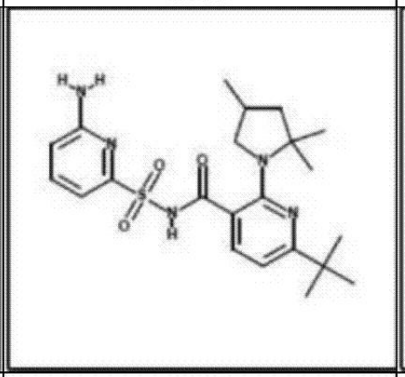
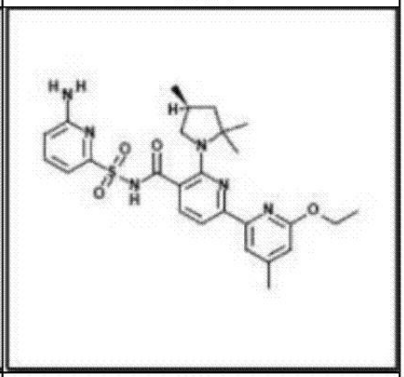
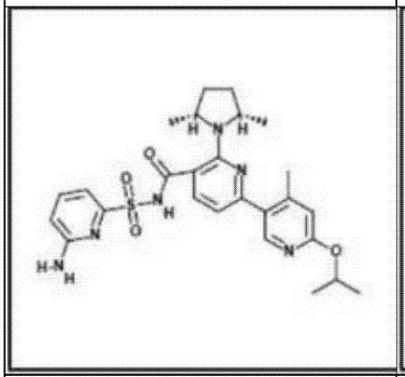
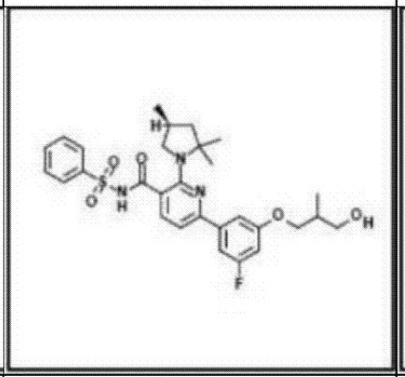
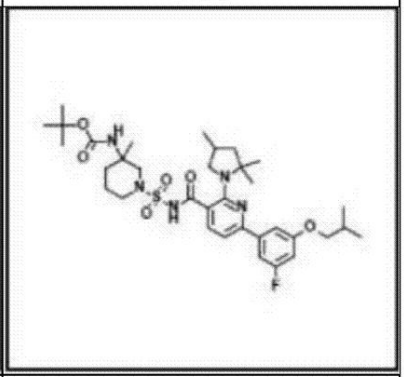
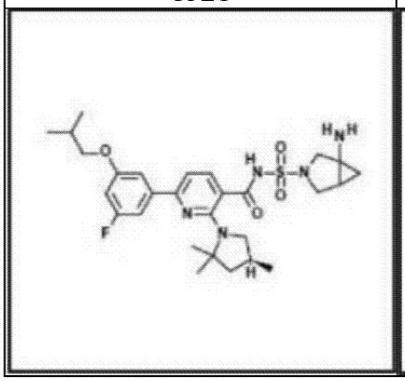
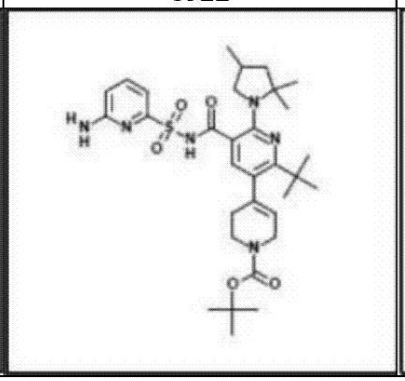
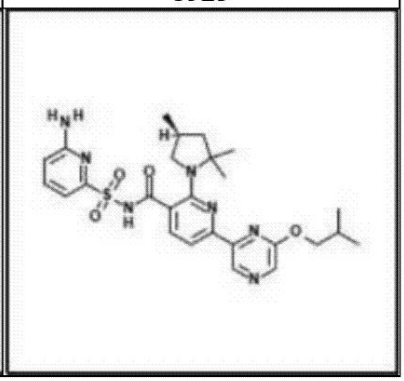
【表４５】

1452	1455	1459
		
1461	1462	1463
		
1467	1469	1471
		
1472	1473	1482
		

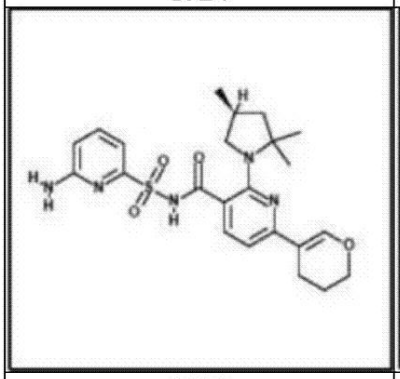
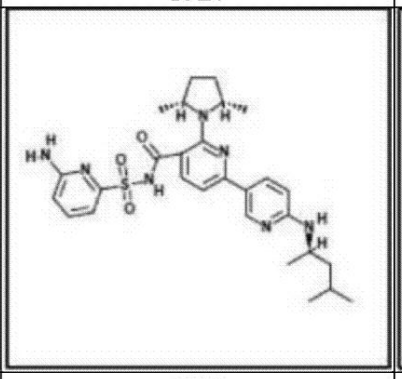
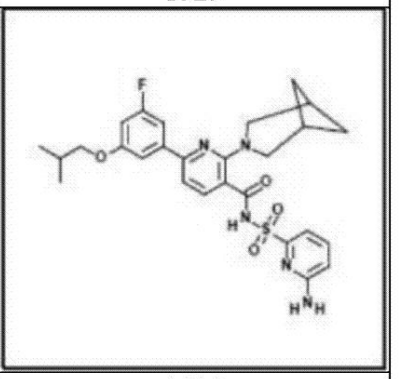
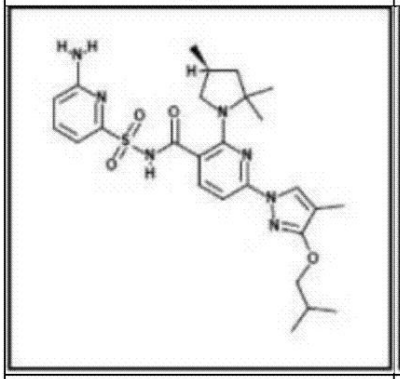
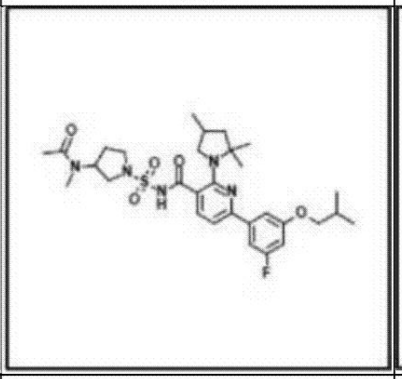
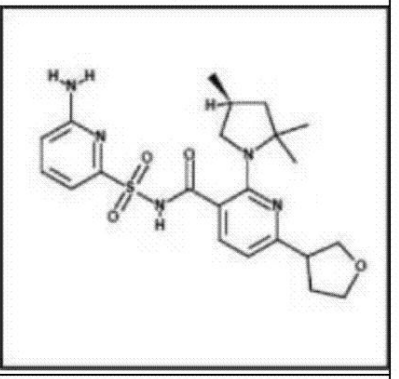
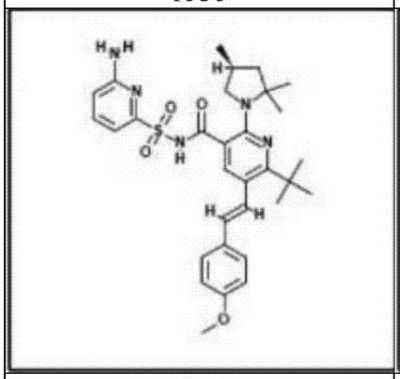
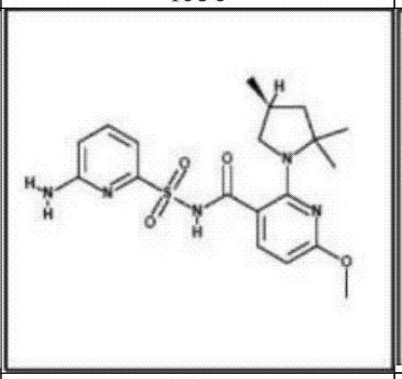
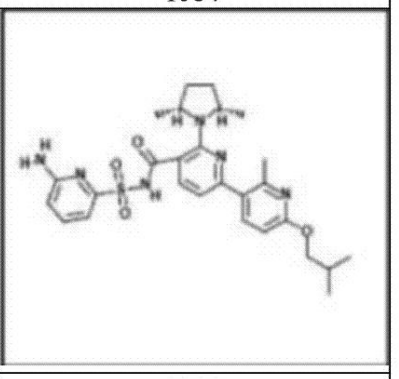
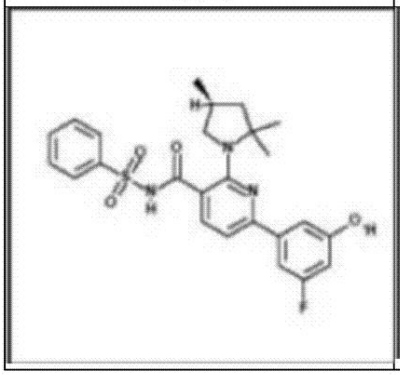
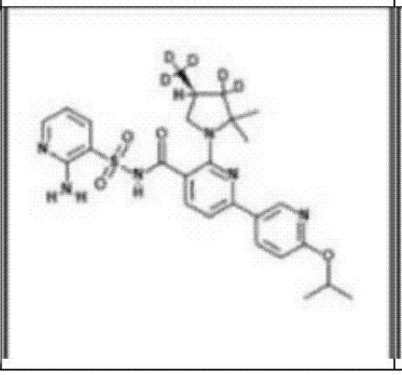
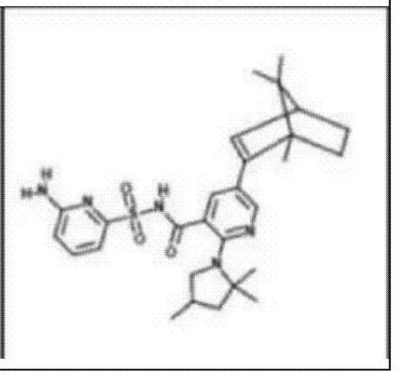
【表４６】

1483	1484	1485
		
1487	1488	1489
		
1490	1495	1500
		
1503	1504	1505
		

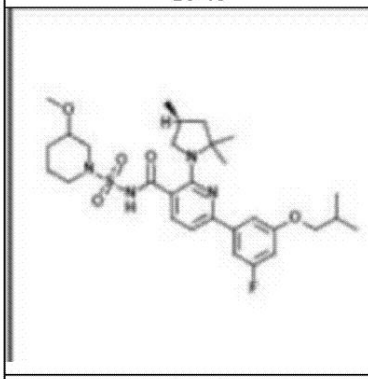
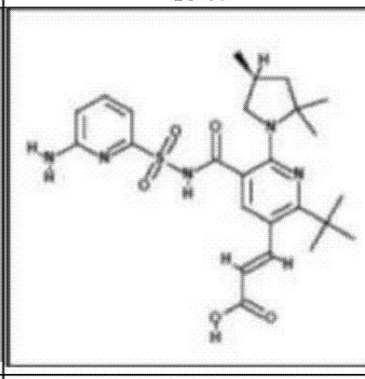
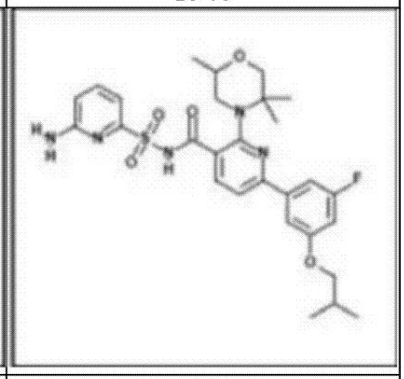
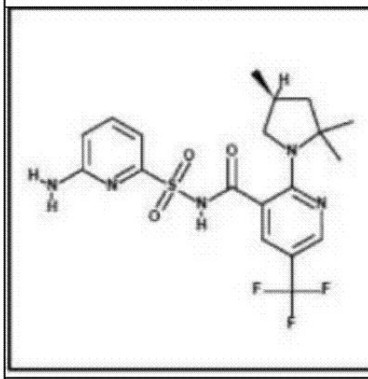
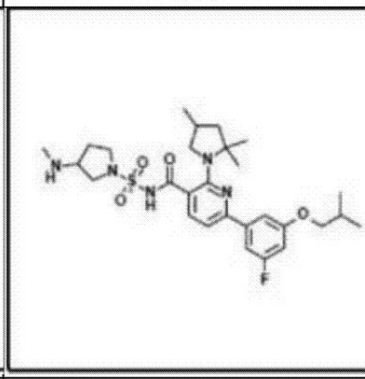
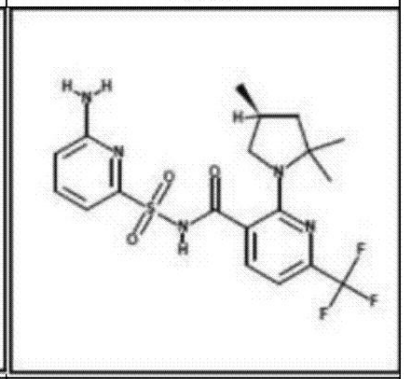
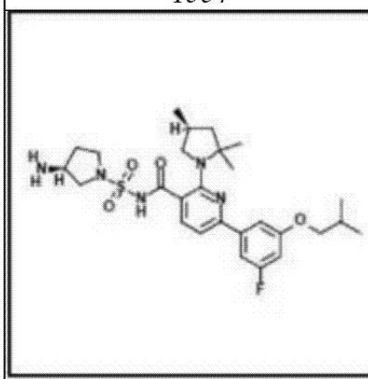
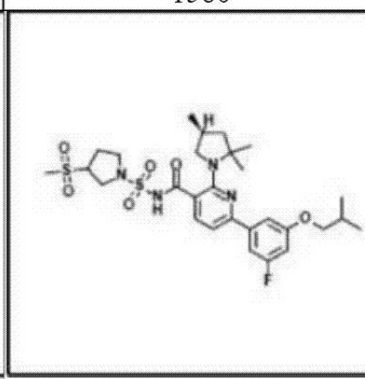
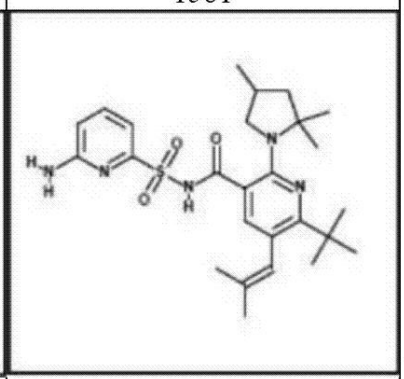
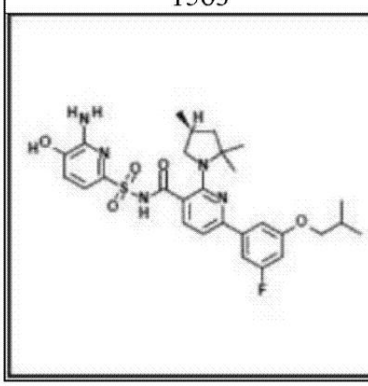
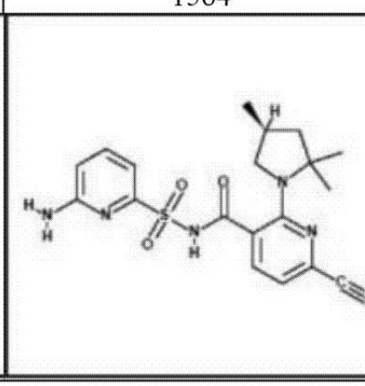
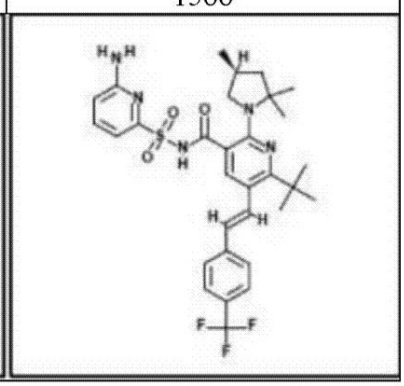
【表４７】

1506	1507	1508
		
1510	1511	1512
		
1514	1515	1520
		
1521	1522	1523
		

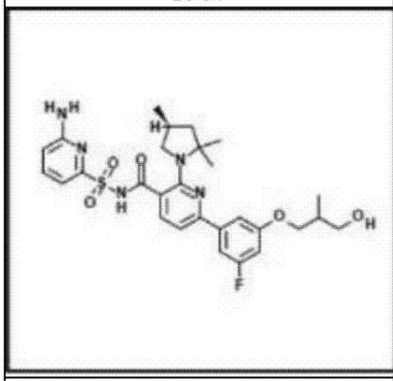
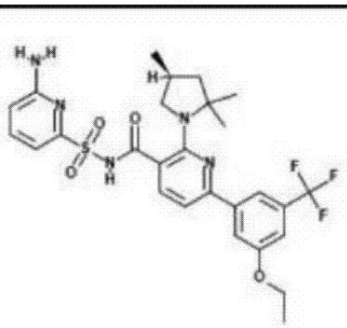
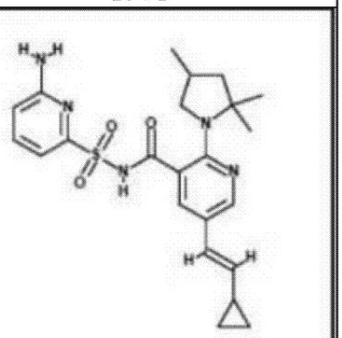
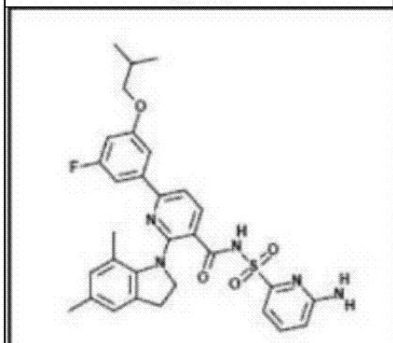
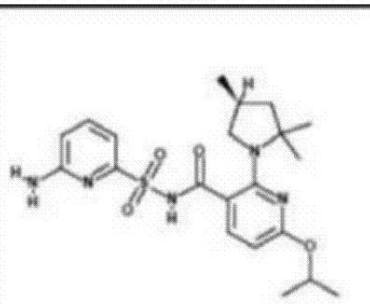
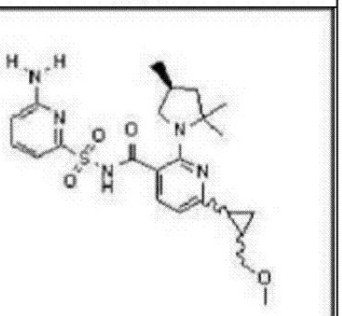
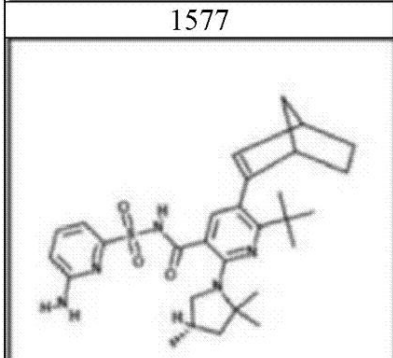
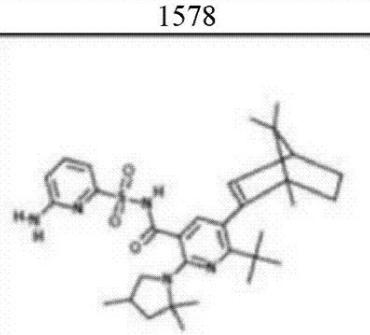
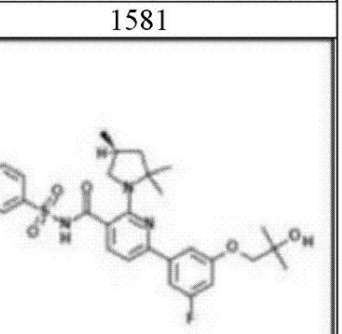
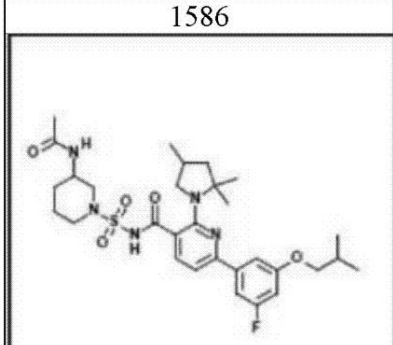
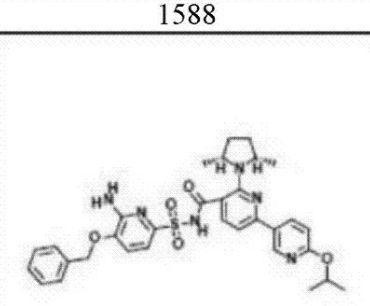
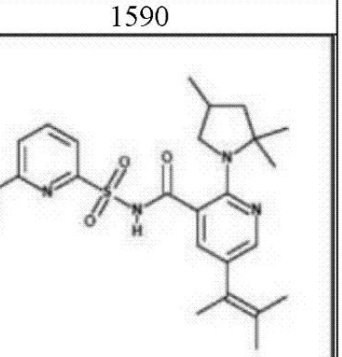
【表４８】

1524	1527	1529
		
1532	1533	1534
		
1535	1536	1537
		
1538	1543	1544
		

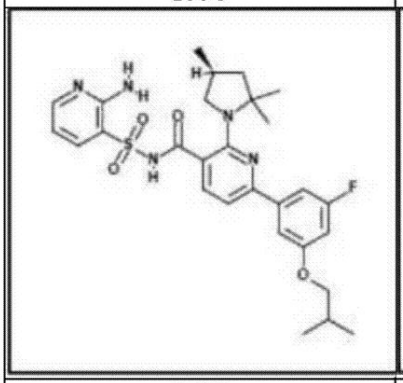
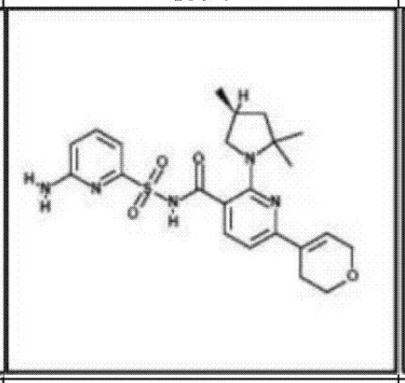
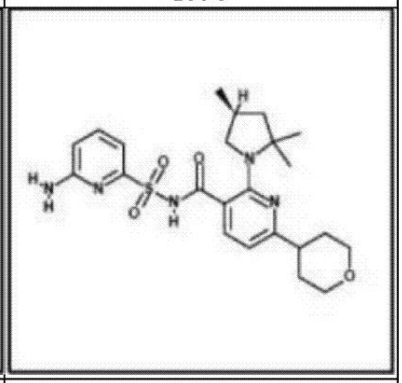
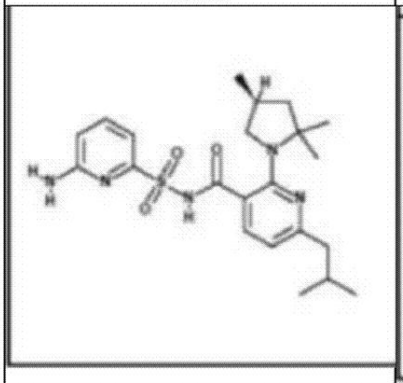
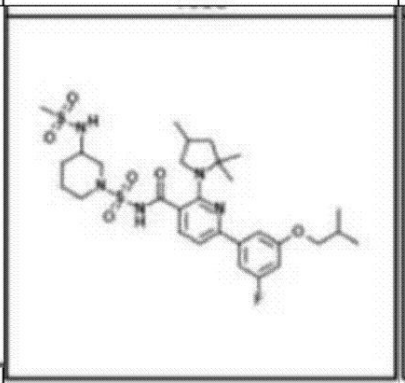
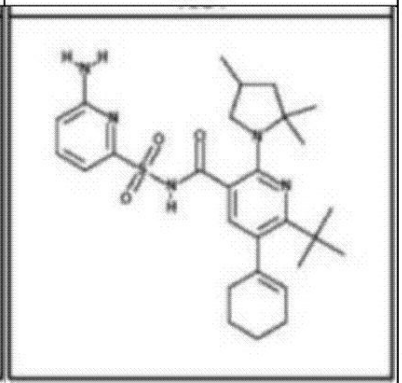
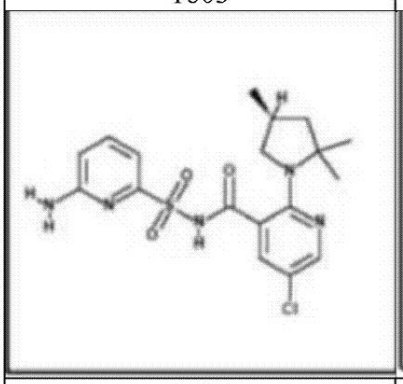
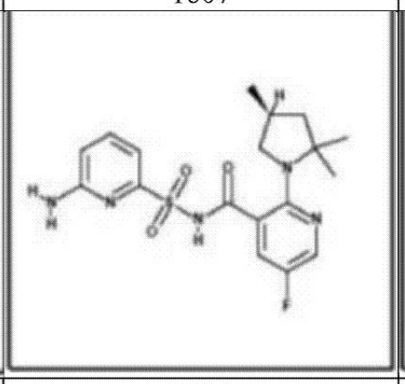
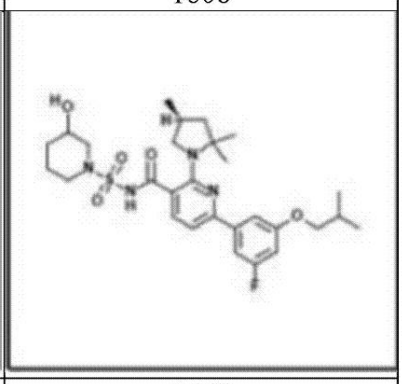
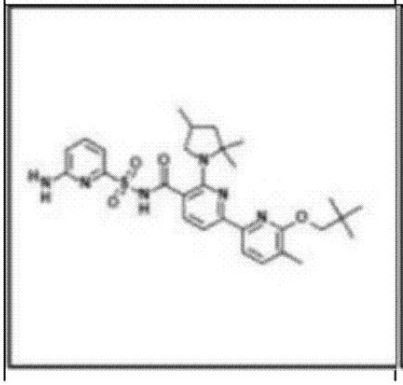
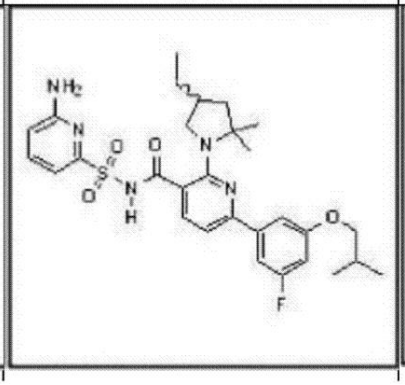
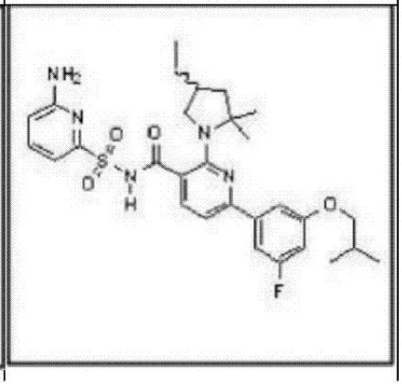
【表４９】

1545	1547	1548
		
1550	1554	1556
		
1557	1560	1561
		
1563	1564	1566
		

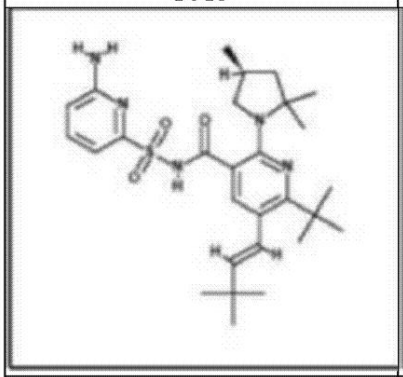
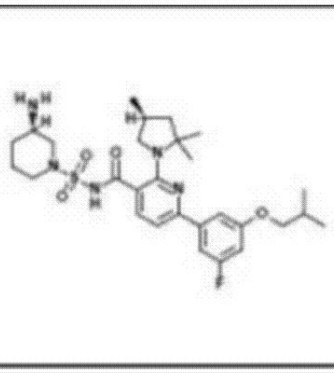
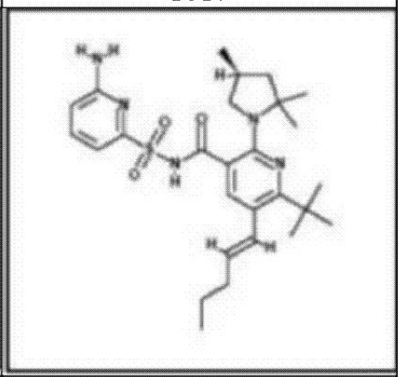
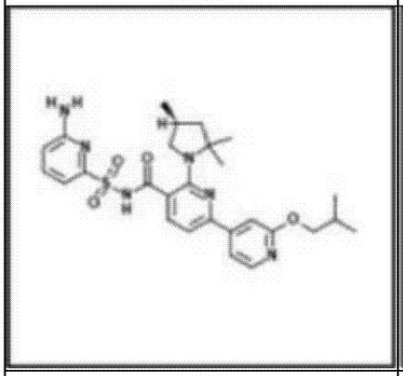
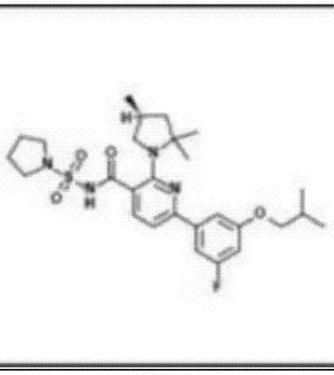
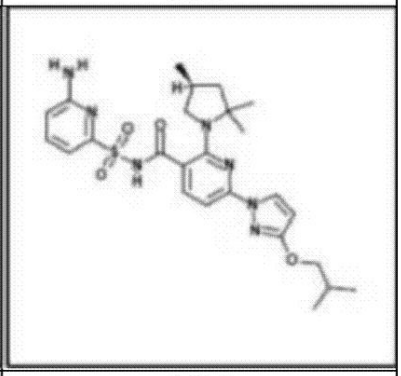
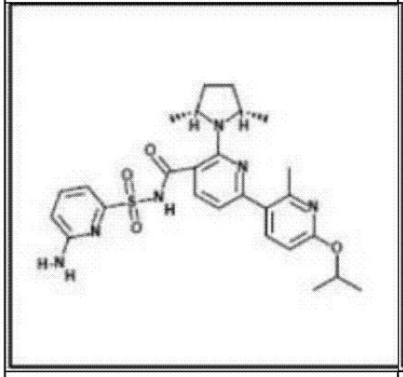
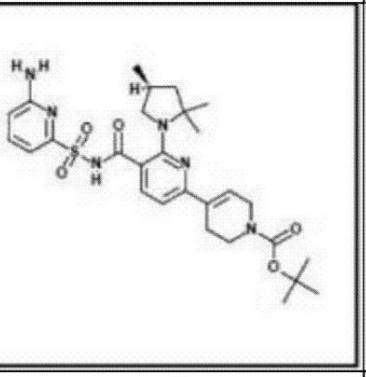
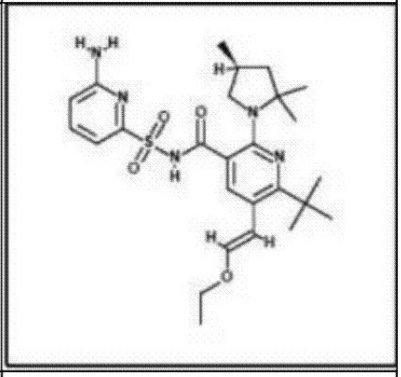
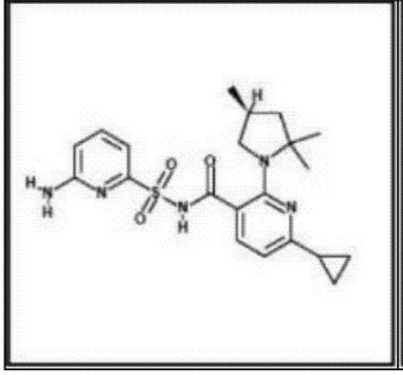
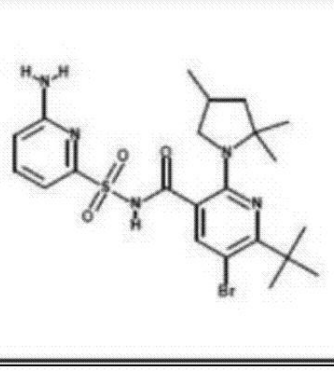
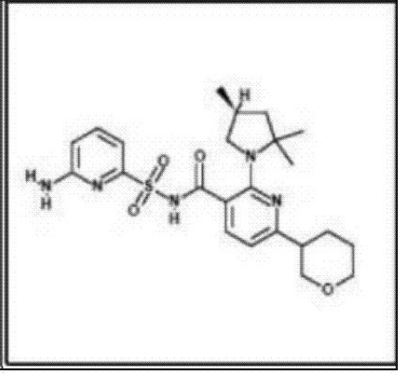
【表５０】

1567	1569	1571
		
1572	1573	1575
		
1577	1578	1581
		
1586	1588	1590
		

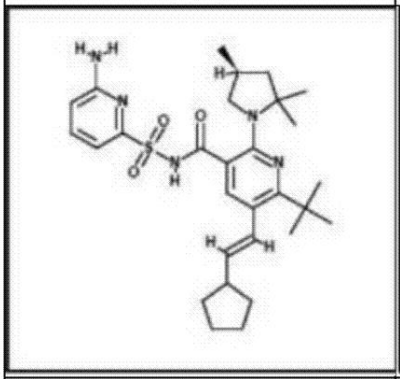
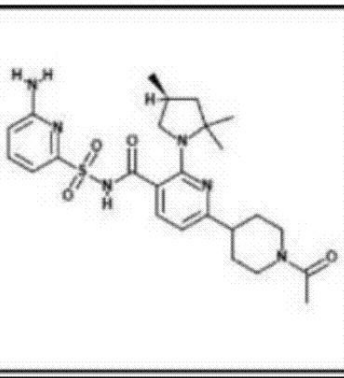
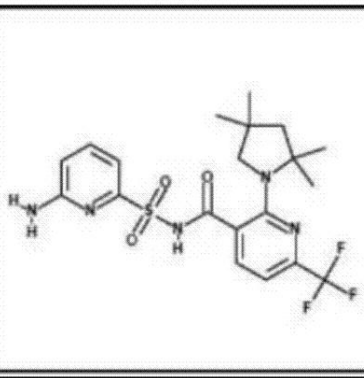
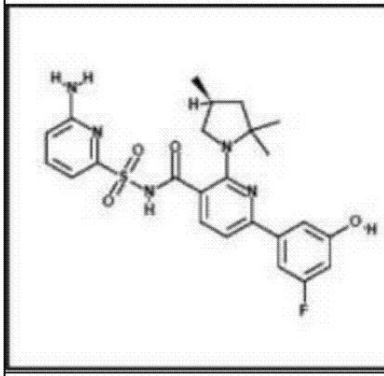
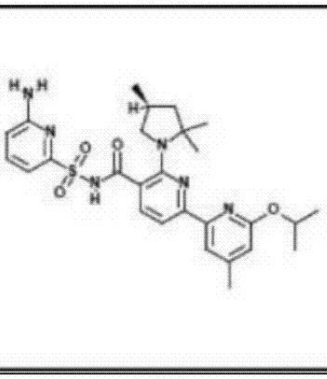
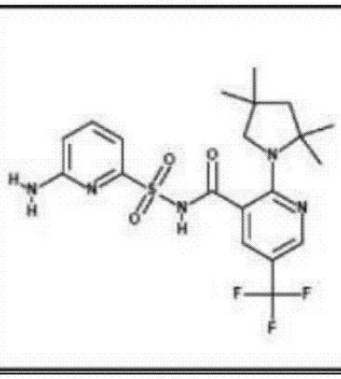
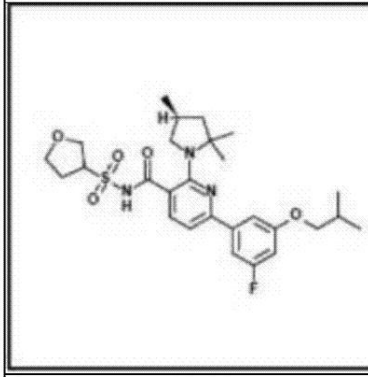
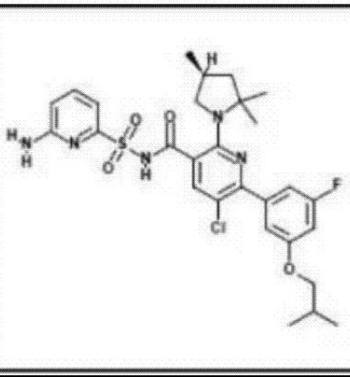
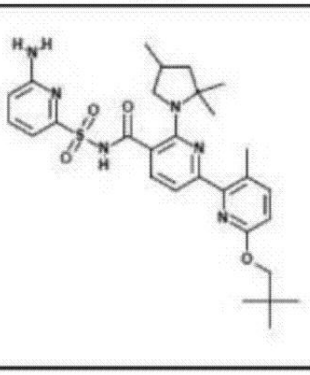
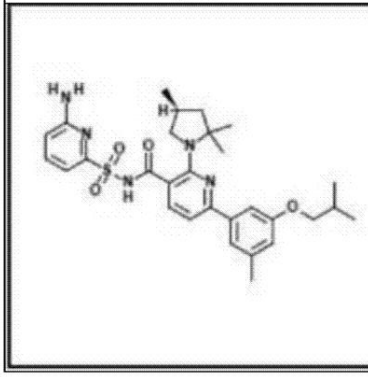
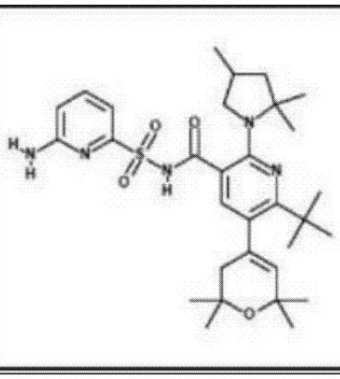
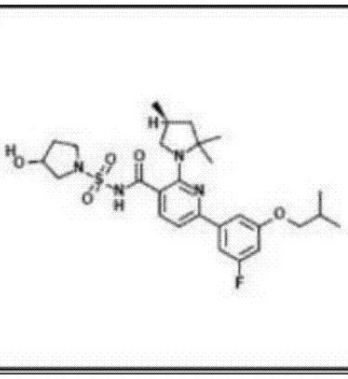
【表５１】

1593	1594	1595
		
1599	1600	1601
		
1603	1607	1608
		
1610	1611	1612
		

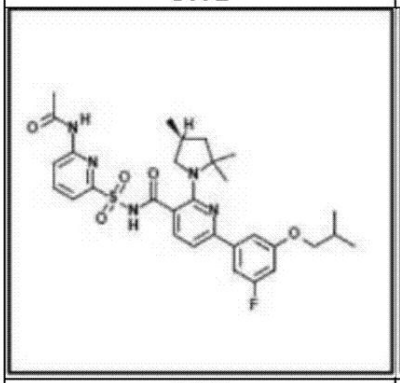
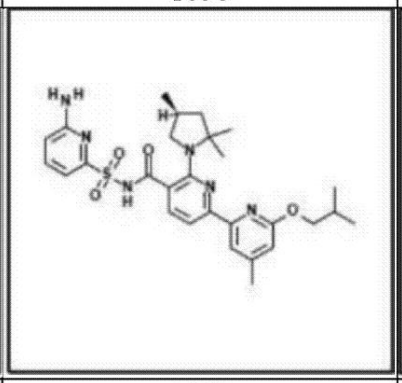
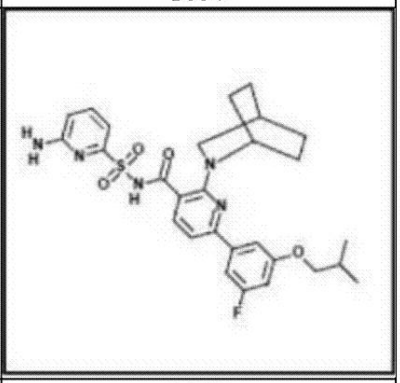
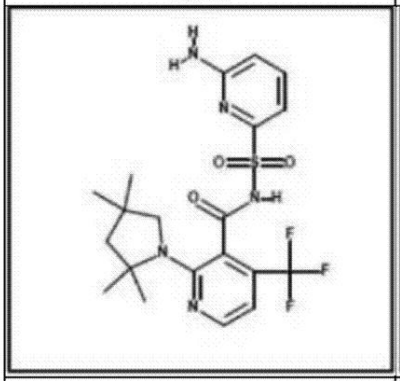
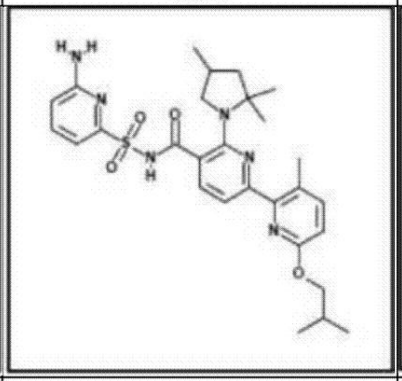
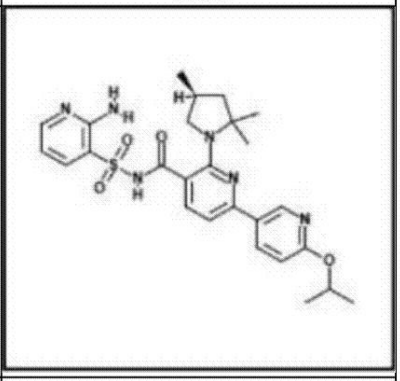
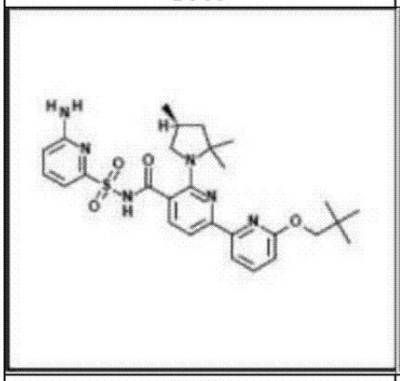
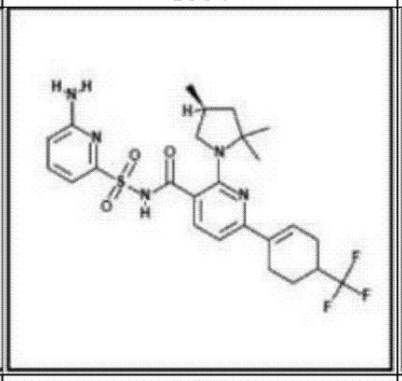
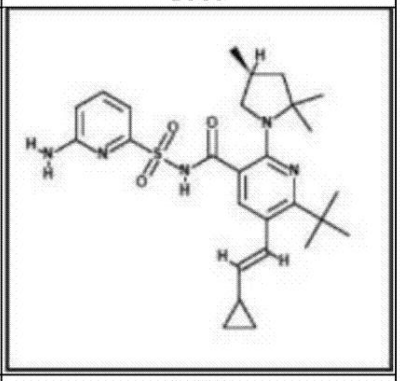
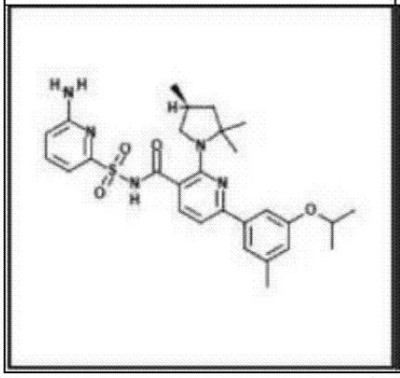
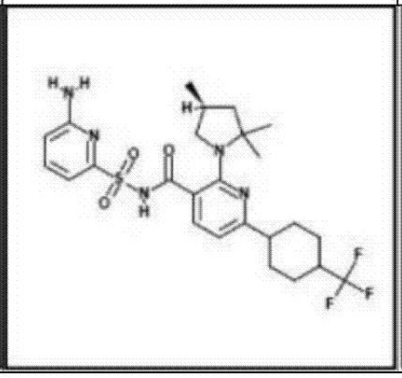
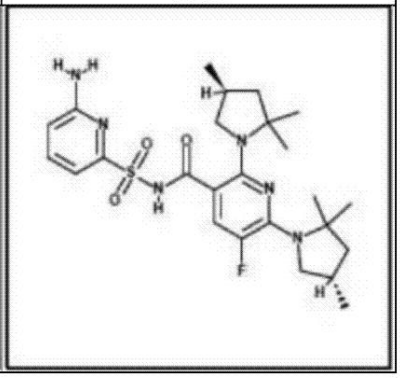
【表５２】

1613	1614	1617
		
1618	1619	1620
		
1623	1624	1626
		
1627	1628	1632
		

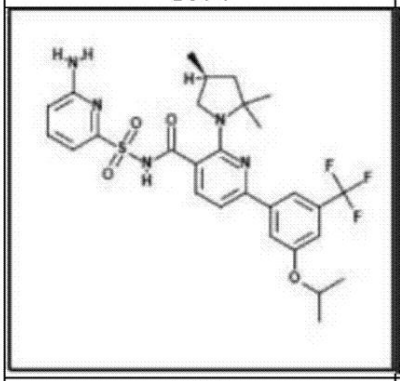
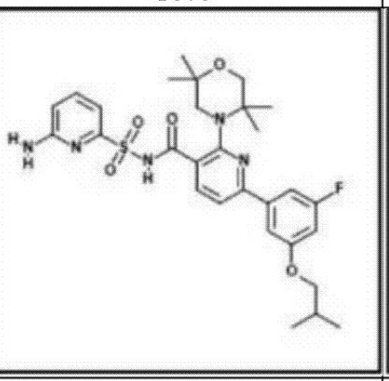
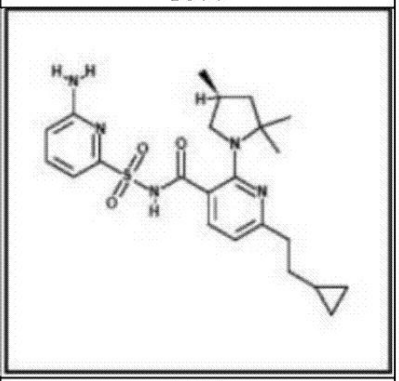
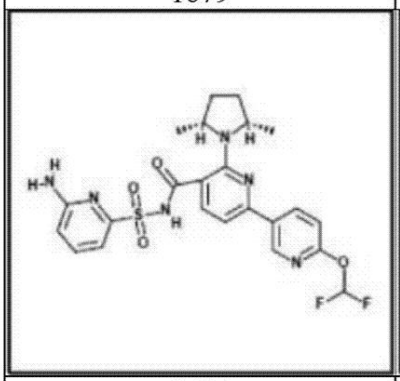
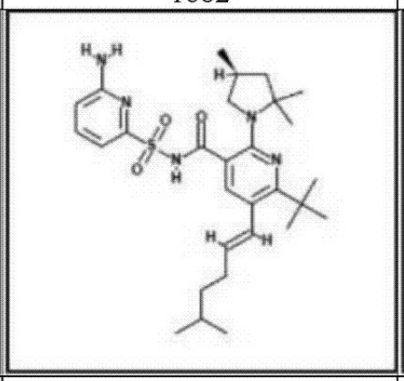
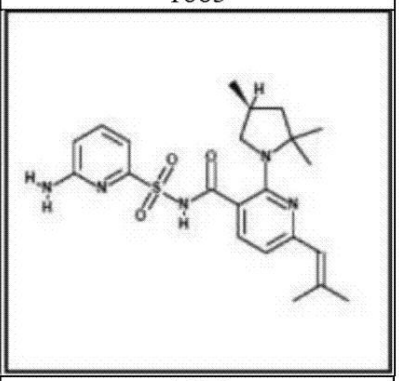
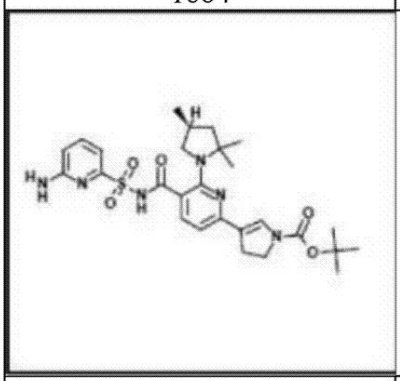
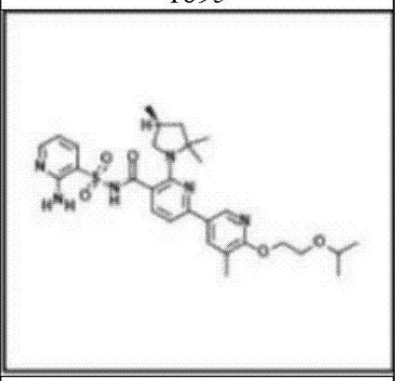
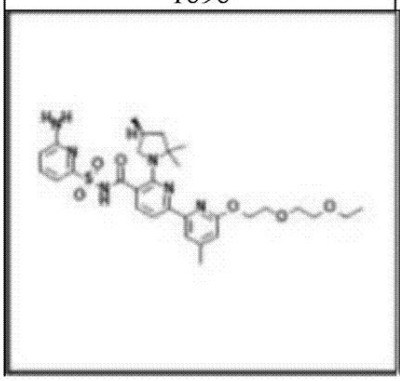
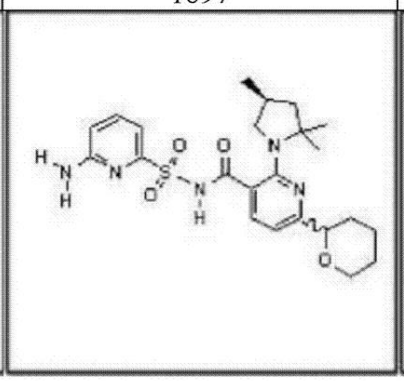
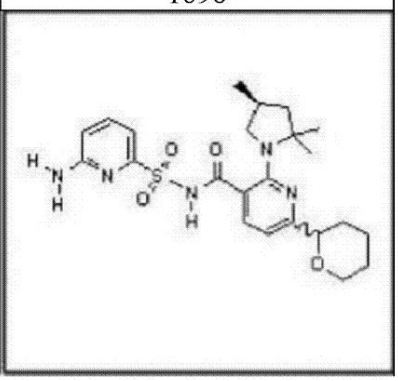
【表５３】

1633	1634	1635
		
1636	1637	1638
		
1640	1641	1645
		
1646	1647	1648
		

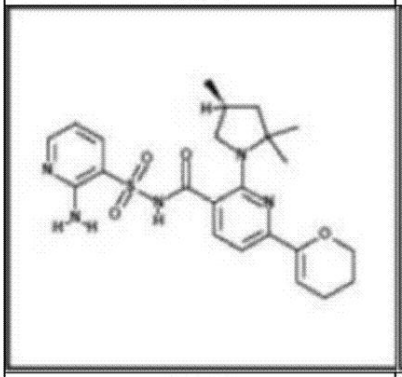
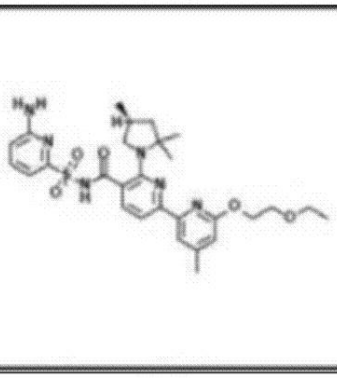
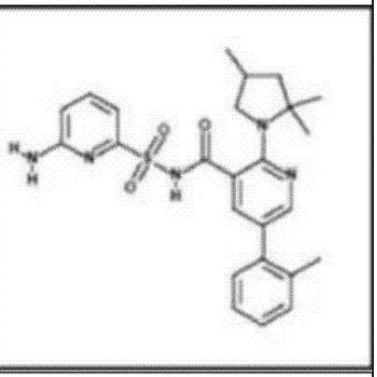
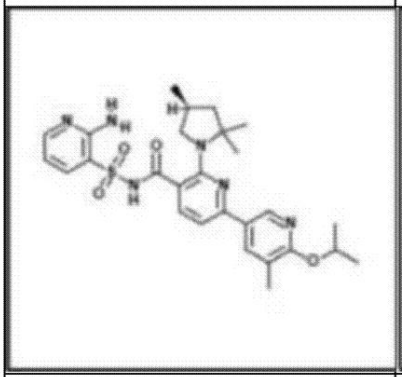
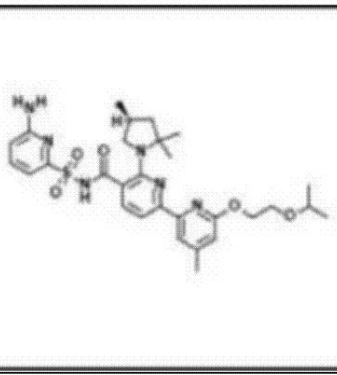
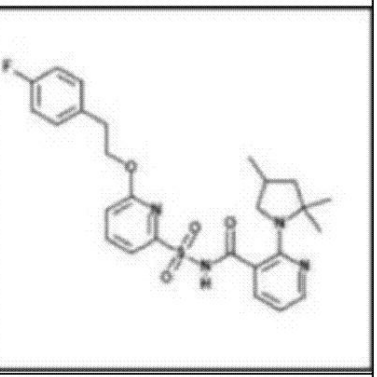
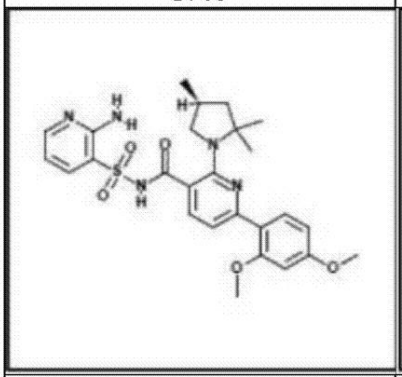
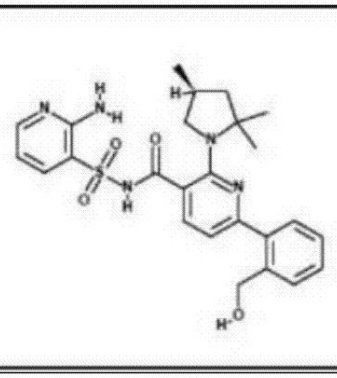
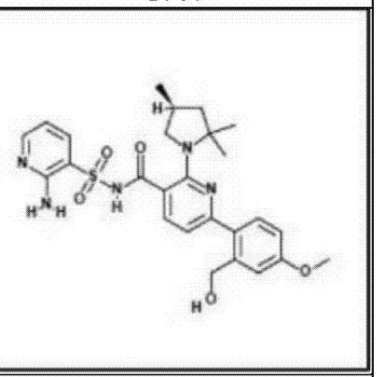
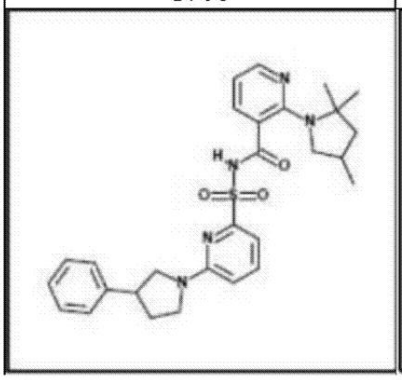
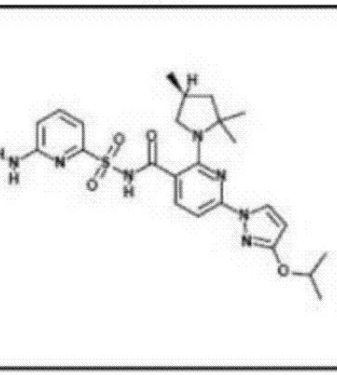
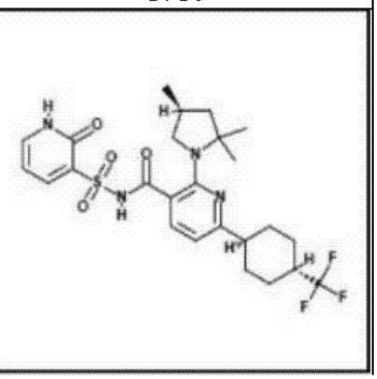
【表５４】

1652	1656	1657
		
1658	1659	1660
		
1663	1664	1665
		
1671	1672	1673
		

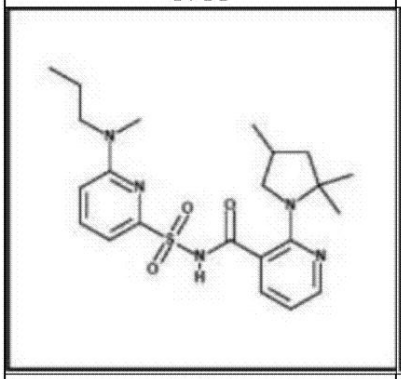
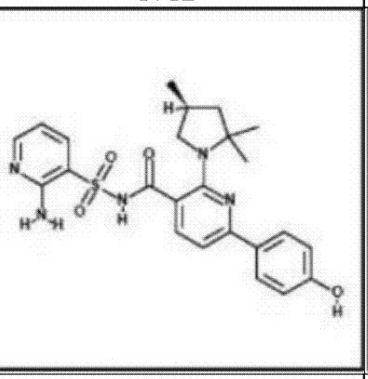
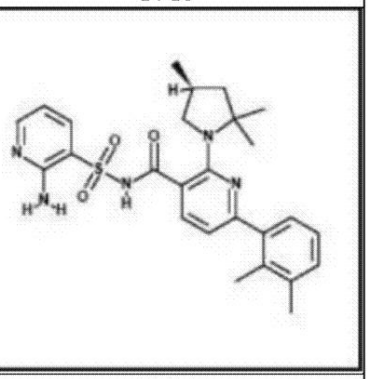
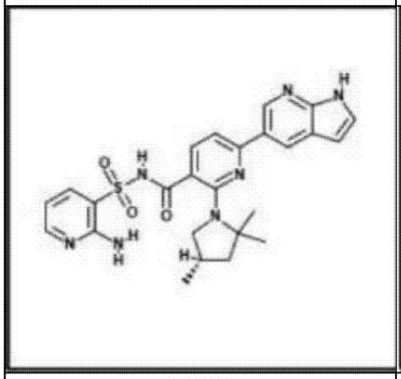
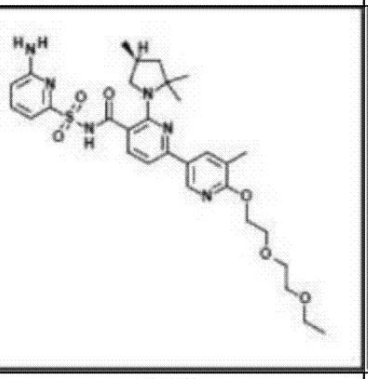
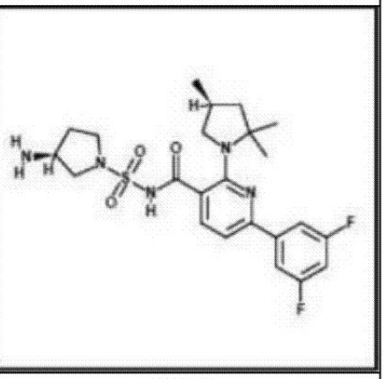
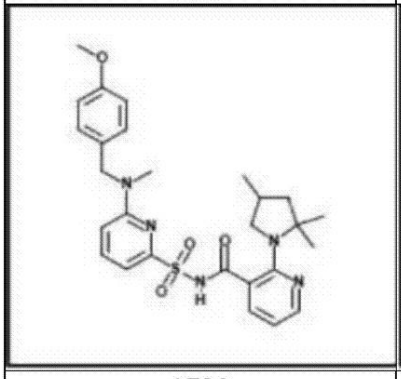
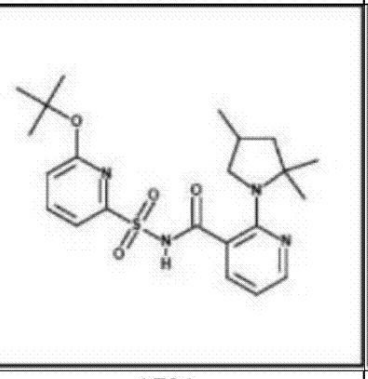
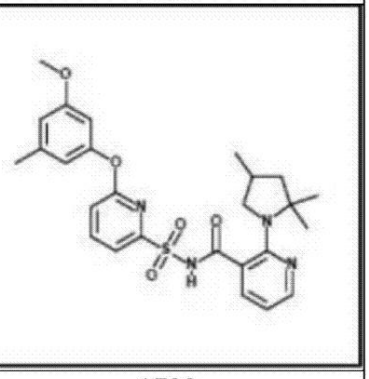
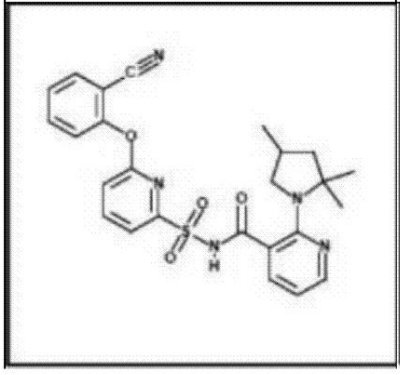
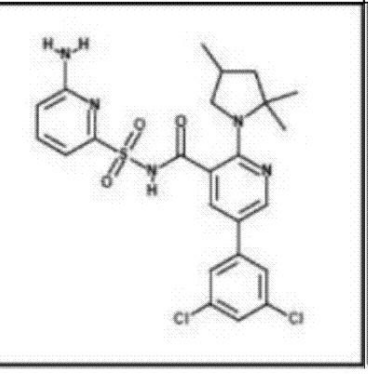
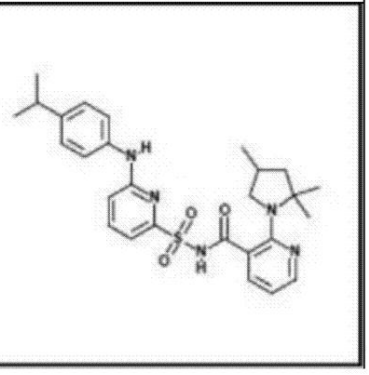
【表５５】

1674	1675	1677
		
1679	1682	1683
		
1684		1695
		
1696	1697	1698
		

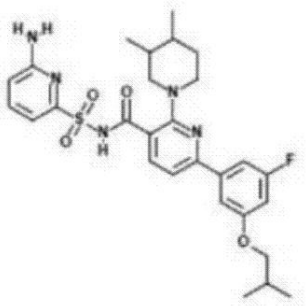
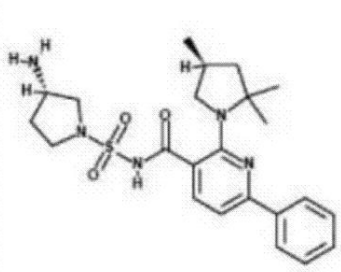
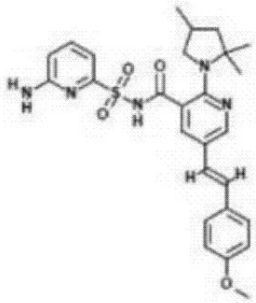
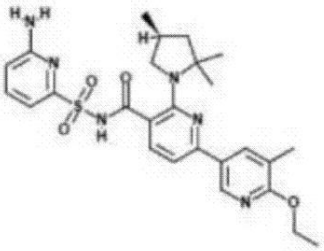
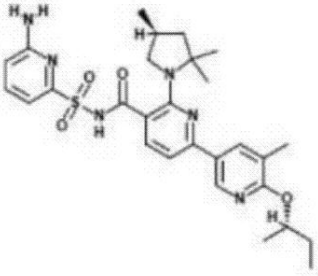
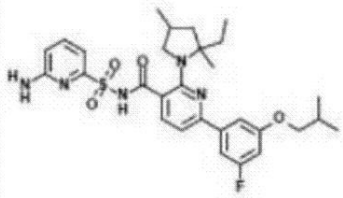
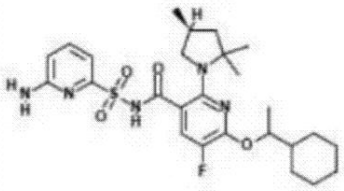
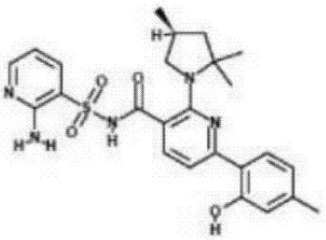
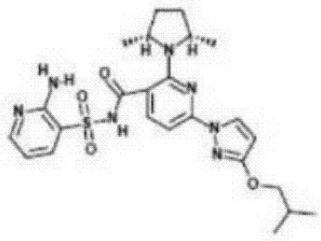
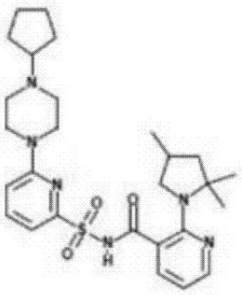
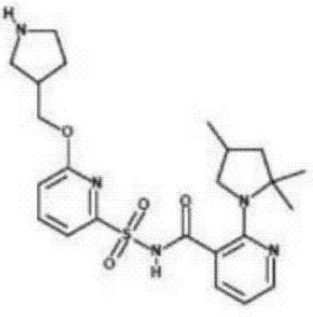
【表５６】

1699	1700	1701
		
1702	1703	1704
		
1705	1706	1707
		
1708	1709	1710
		

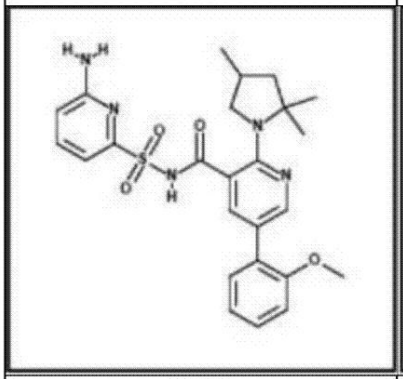
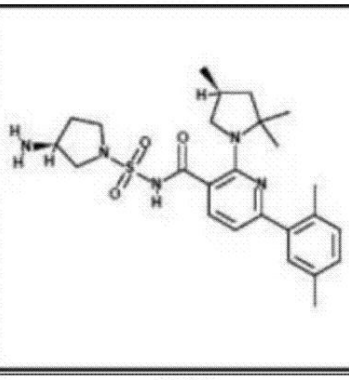
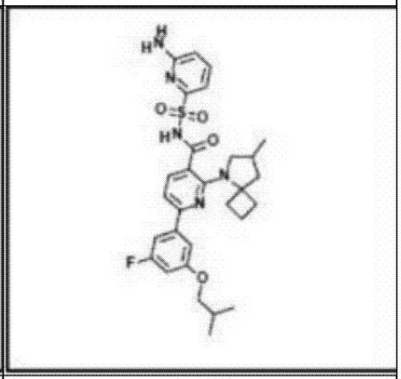
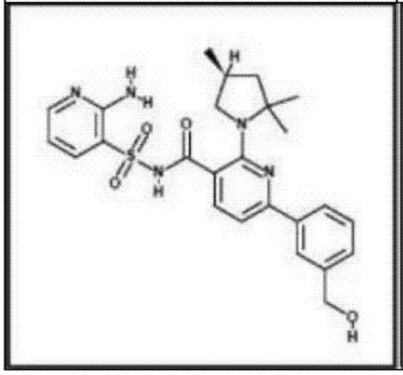
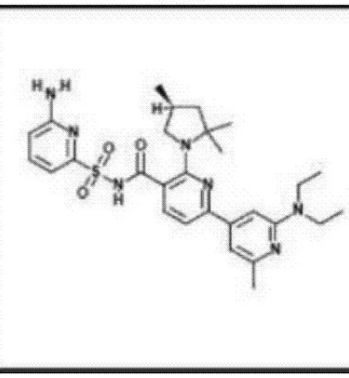
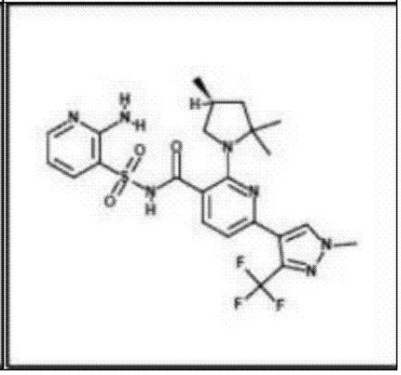
【表５７】

1711	1712	1713
		
1714	1715	1716
		
1717	1718	1719
		
1720	1721	1722
		

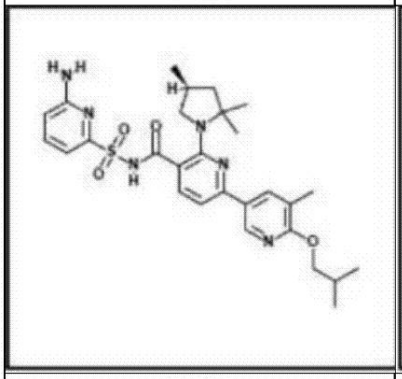
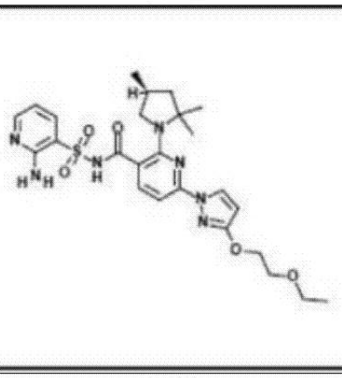
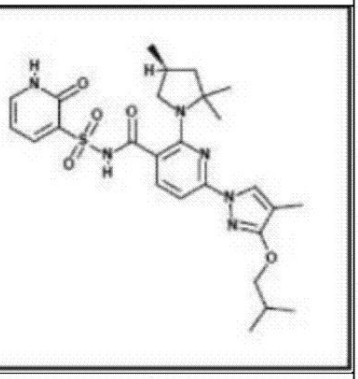
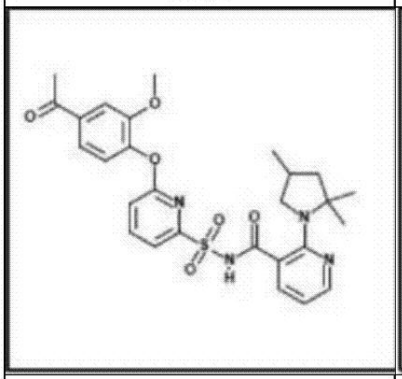
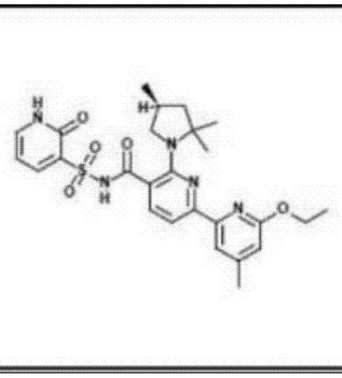
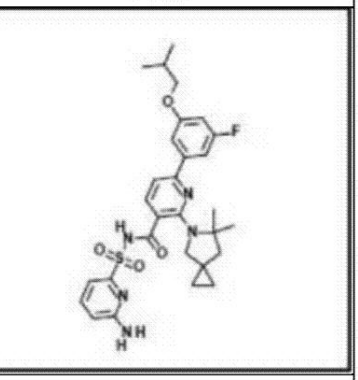
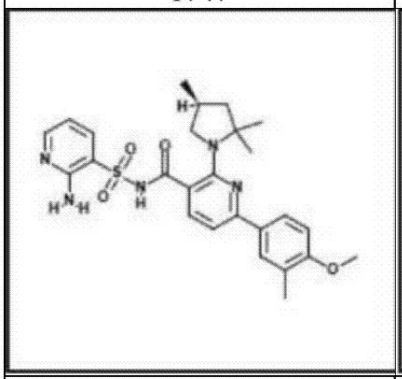
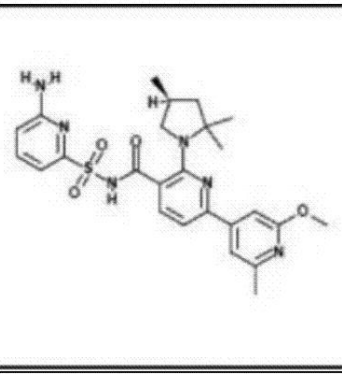
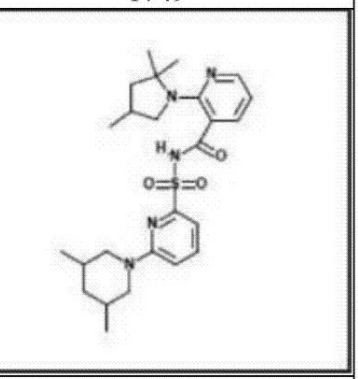
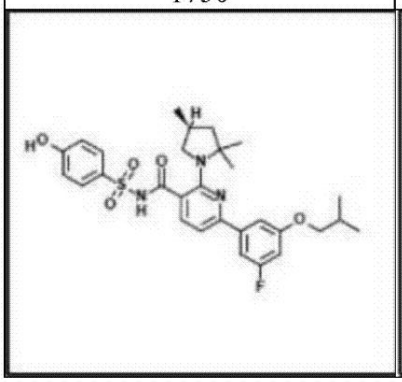
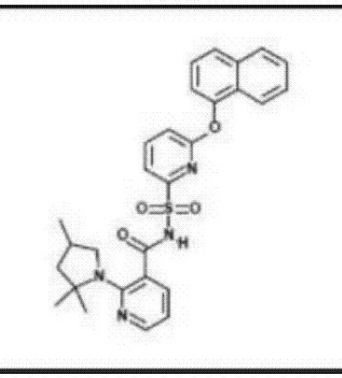
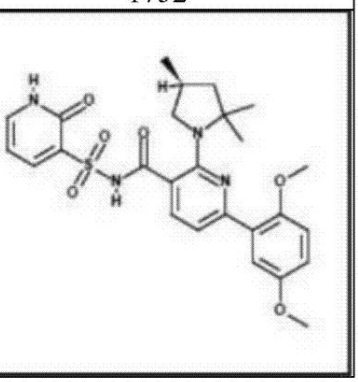
【表５８】

	1724	1725
		
1726	1727	1728
		
1729	1730	1731
		
1732	1733	1734
		

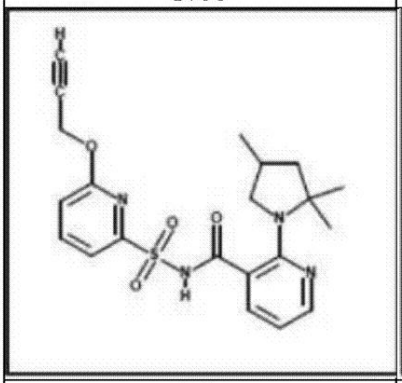
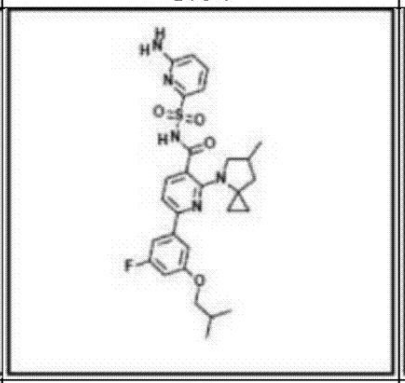
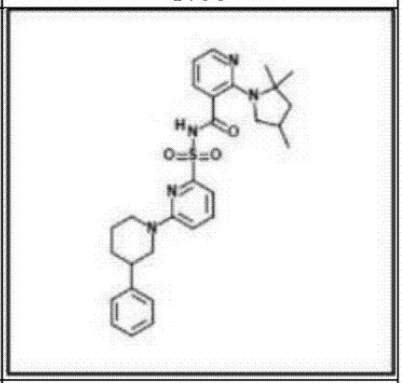
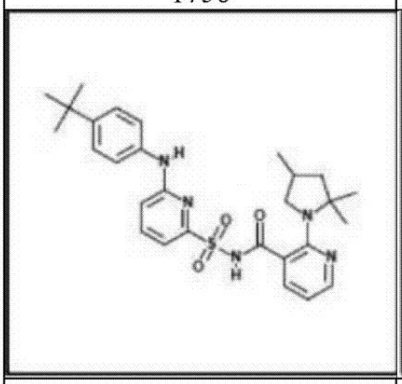
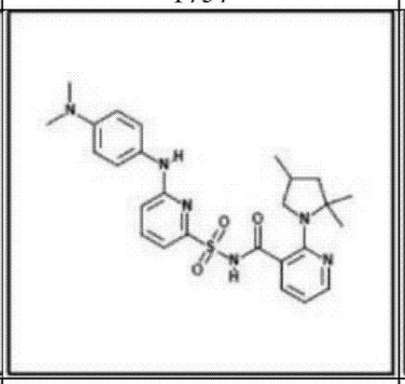
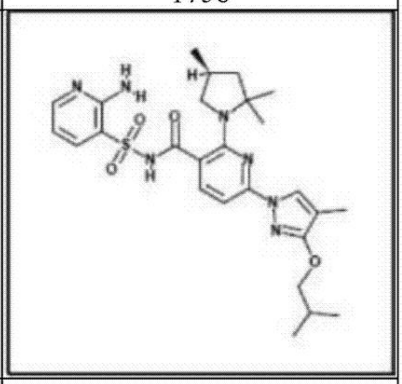
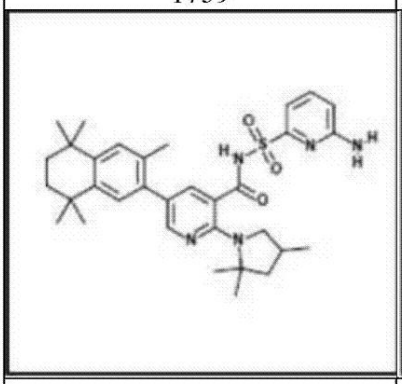
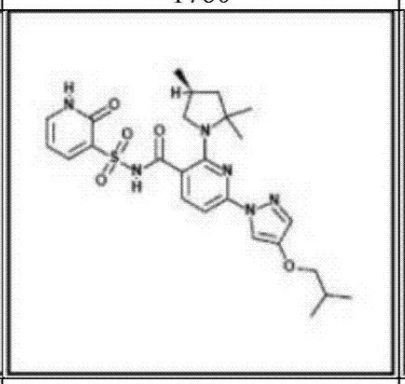
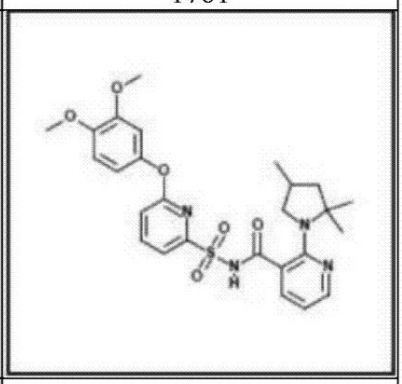
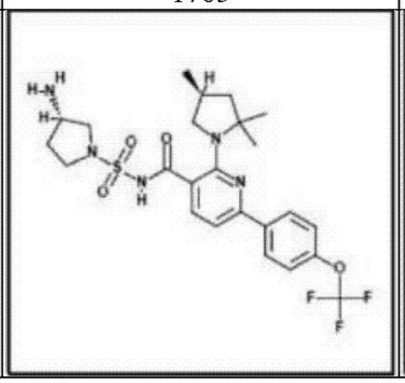
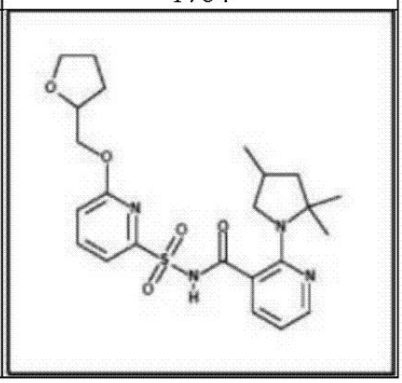
【表５９】

1735	1736	1737
		
1738	1739	1740
		

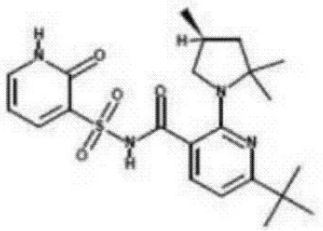
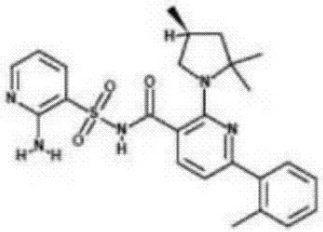
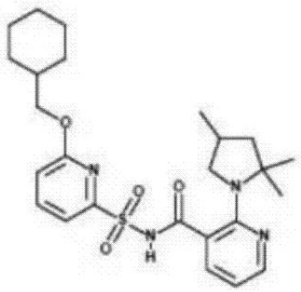
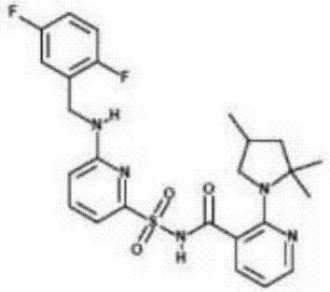
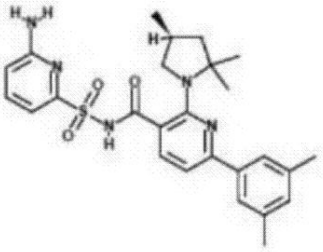
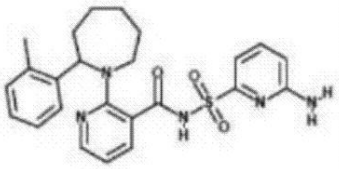
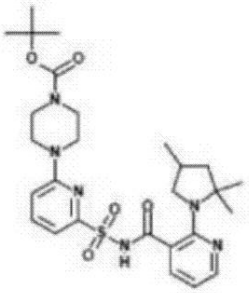
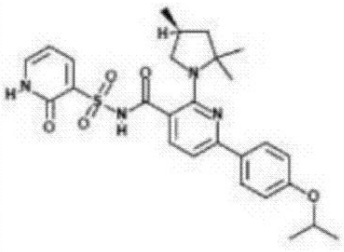
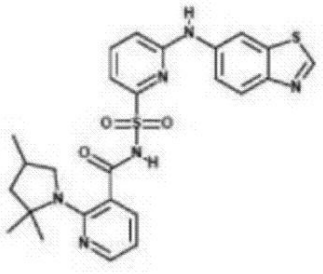
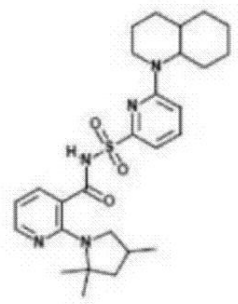
【表６０】

1741	1742	1743
		
1744	1745	1746
		
1747	1748	1749
		
1750	1751	1752
		

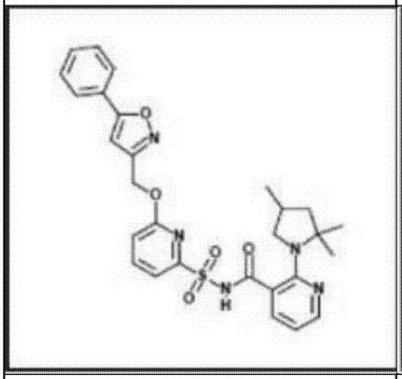
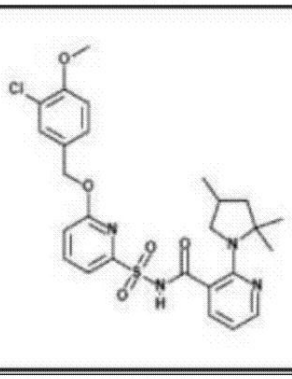
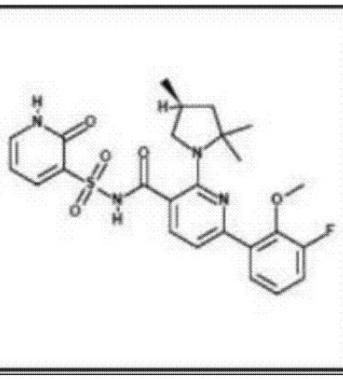
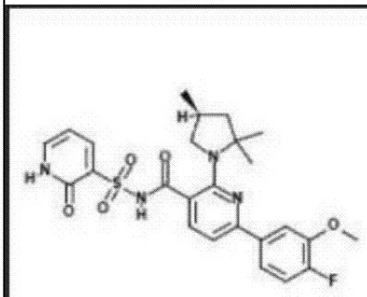
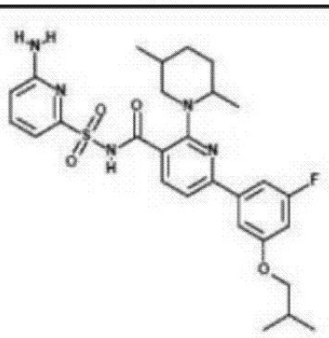
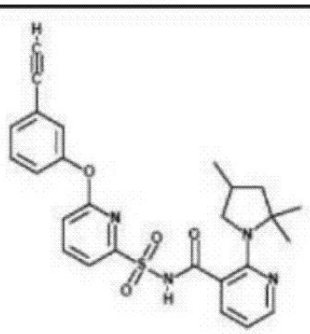
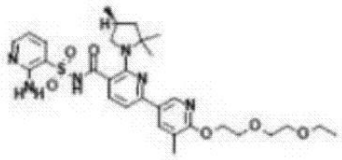
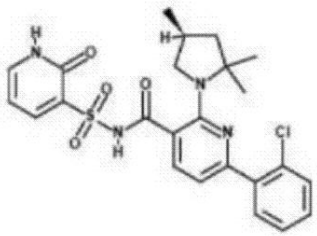
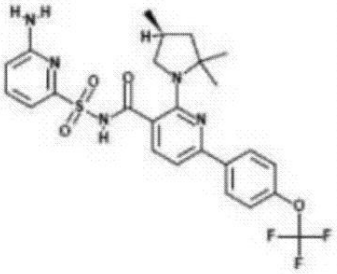
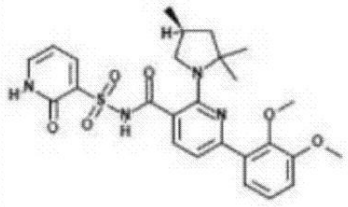
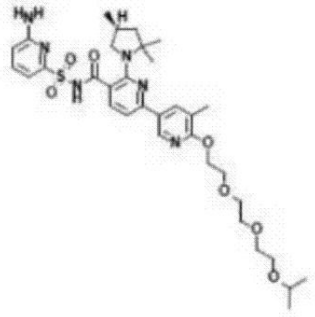
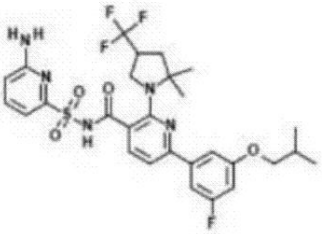
【表６１】

1753	1754	1755
		
1756	1757	1758
		
1759	1760	1761
		
	1763	1764
		

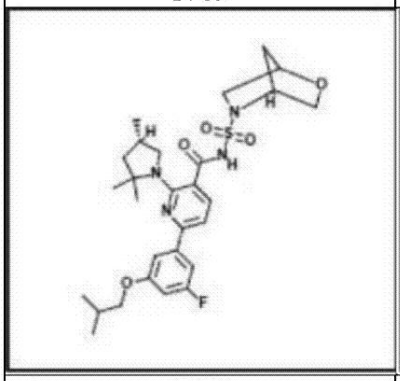
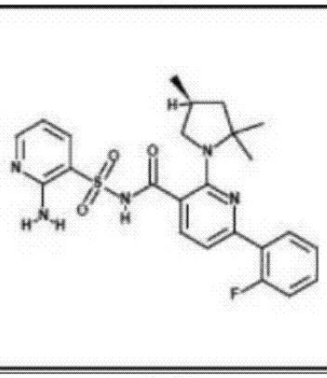
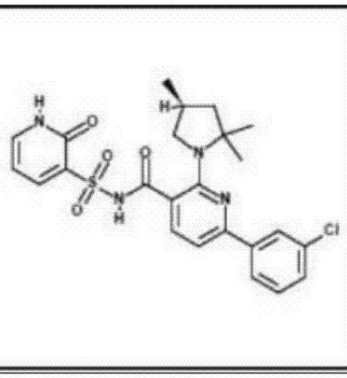
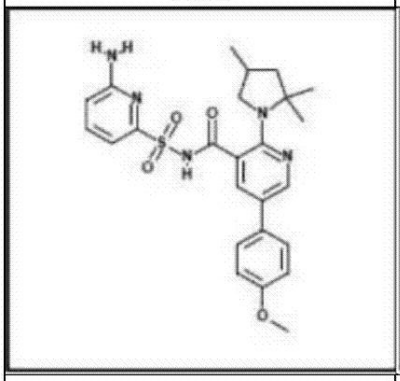
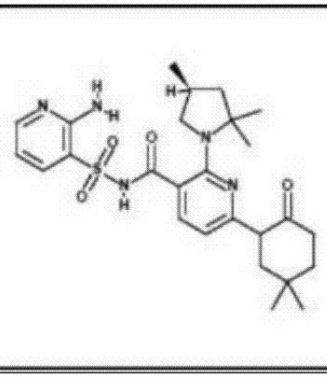
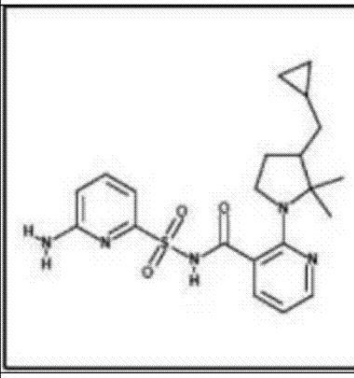
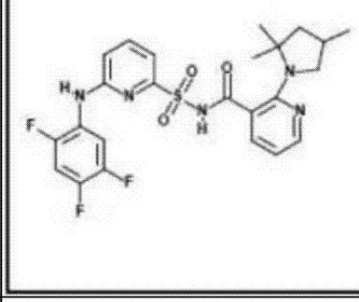
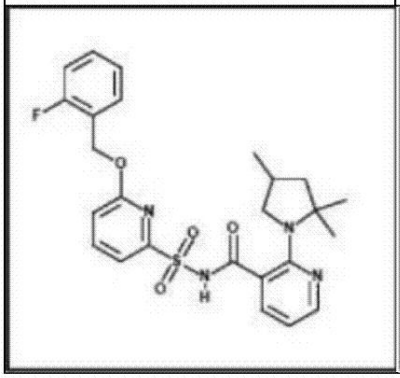
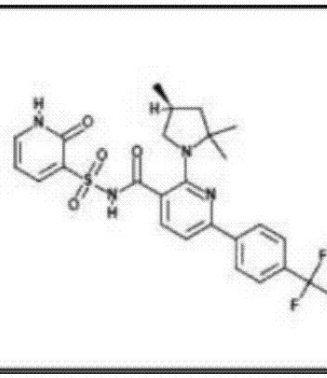
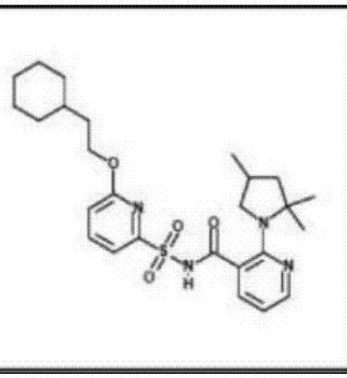
【表６２】

1765	1766	1767
		
		1770
		
1771	1772	1773
		
1774	1775	1776
		

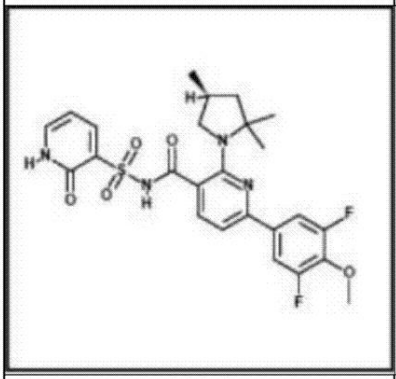
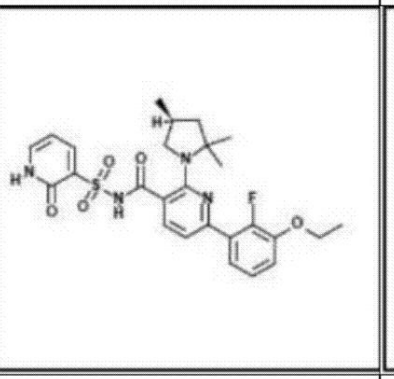
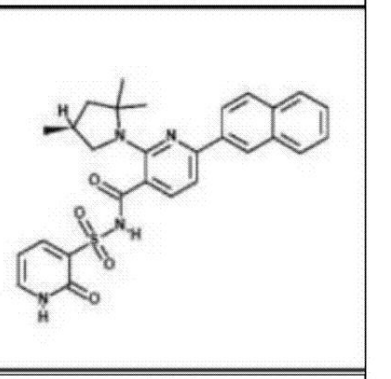
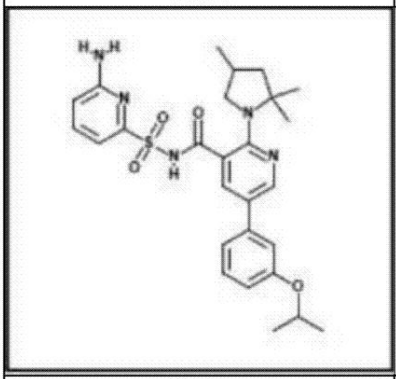
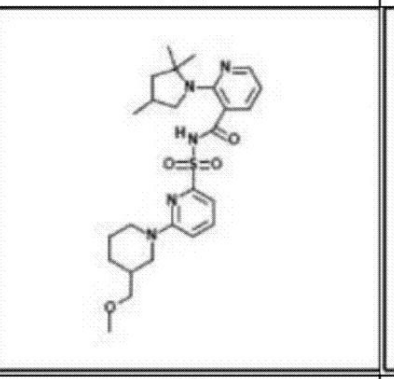
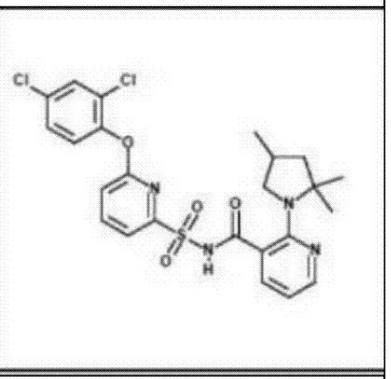
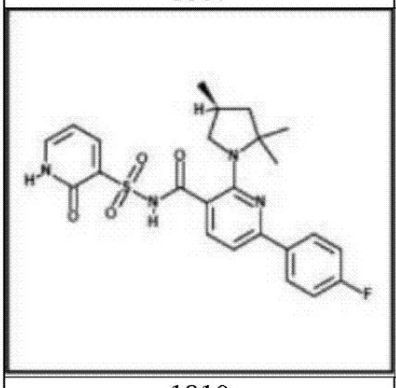
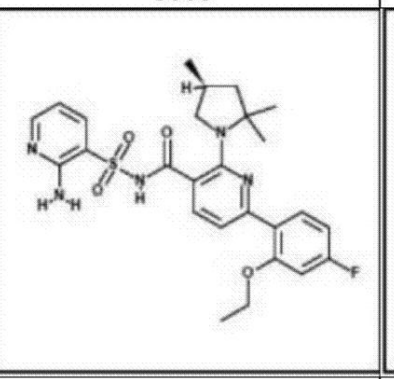
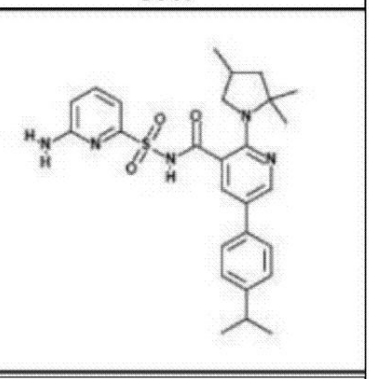
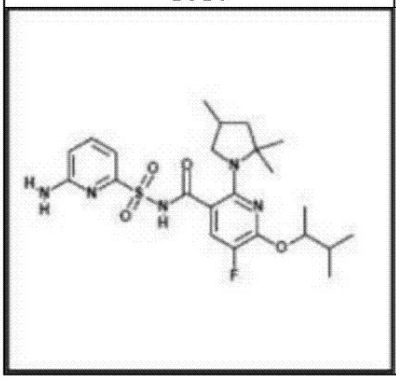
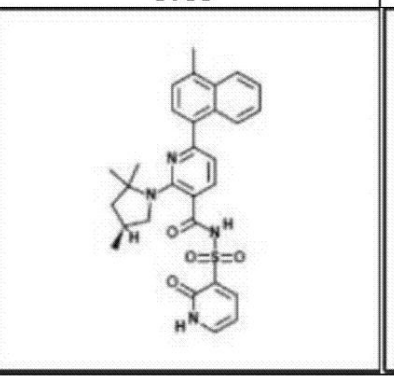
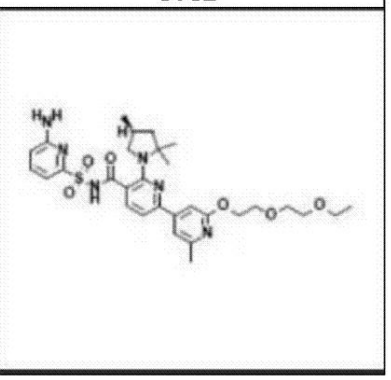
【表６３】

1777	1778	1779
		
1780	1781	1782
		
1783	1784	1785
		
1786	1787	1788
		

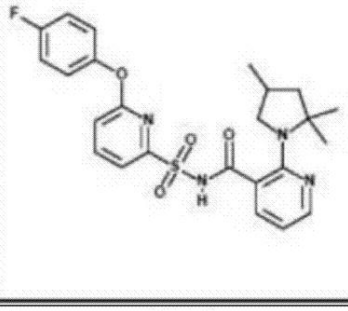
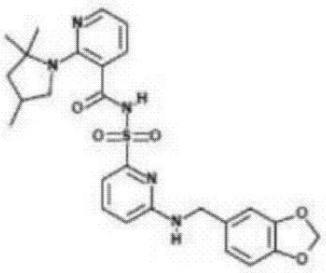
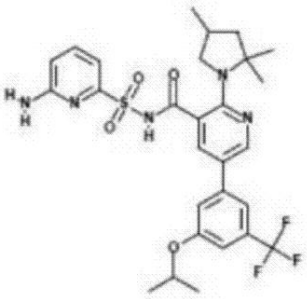
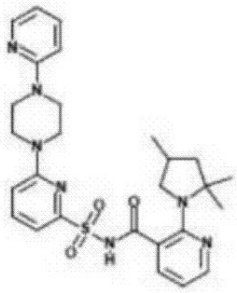
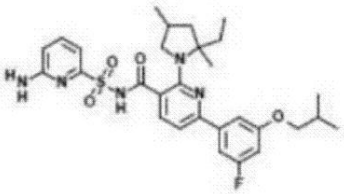
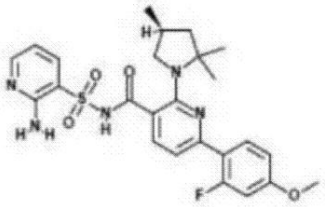
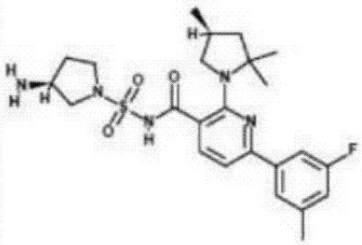
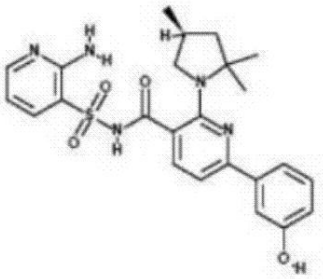
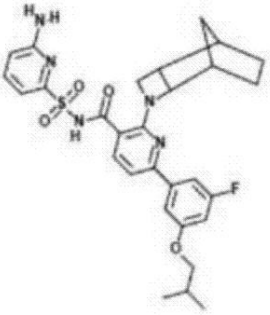
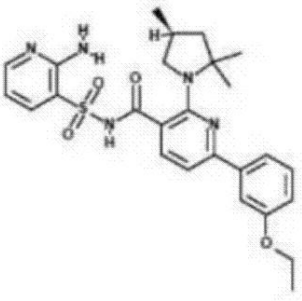
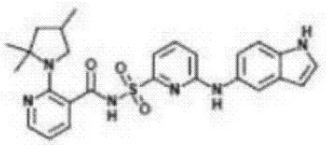
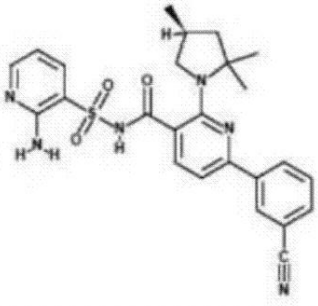
【表６４】

1789	1790	1791
		
1792	1793	1794
		
	1796	
		
1798	1799	1800
		

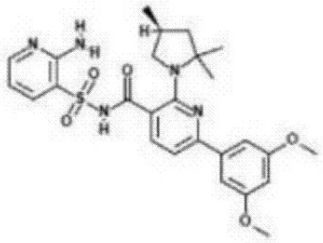
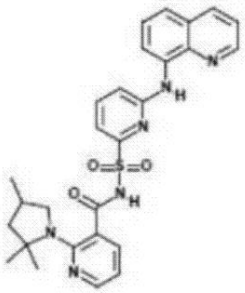
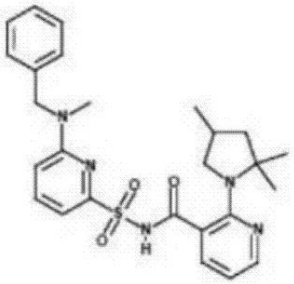
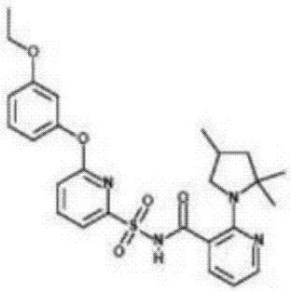
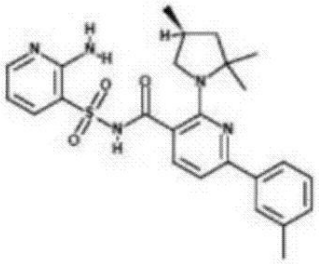
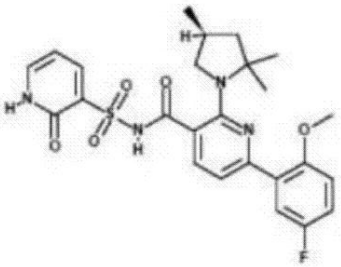
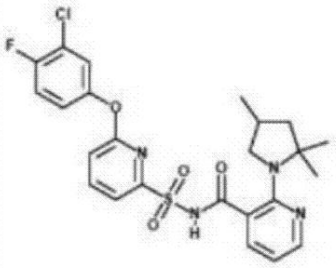
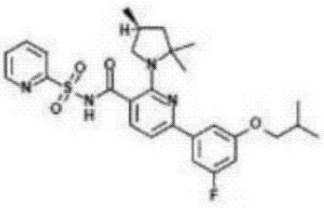
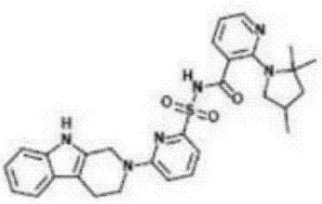
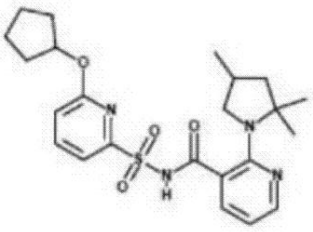
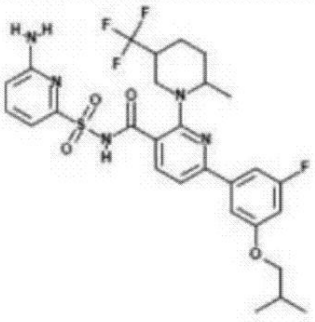
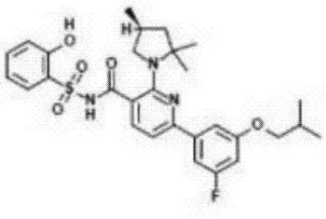
【表６５】

1801	1802	1803
		
1804	1805	1806
		
1807	1808	1809
		
1810	1811	1812
		

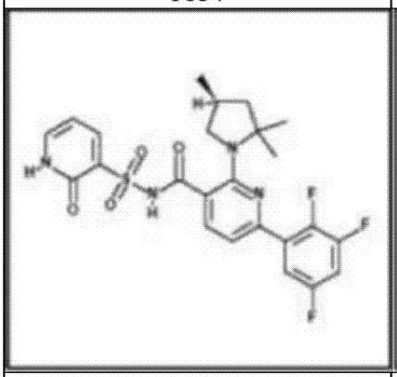
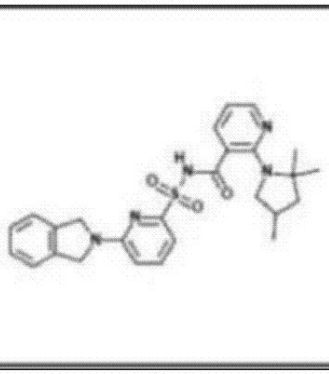
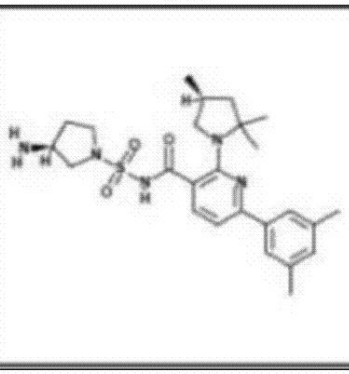
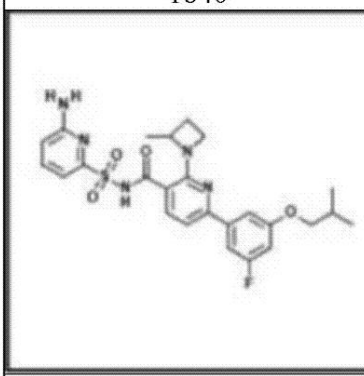
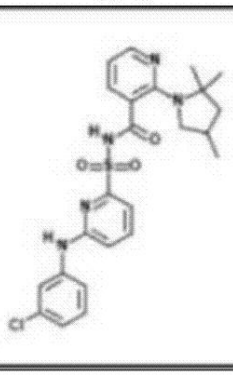
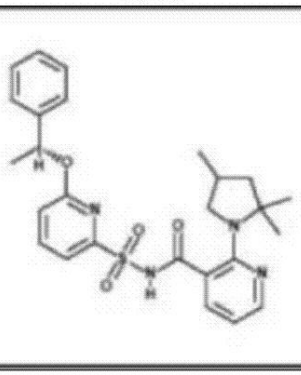
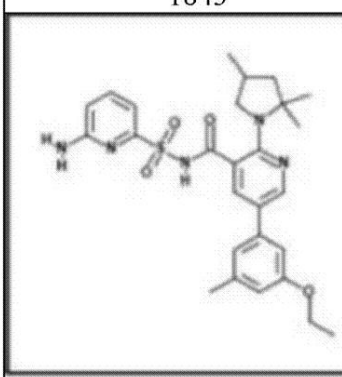
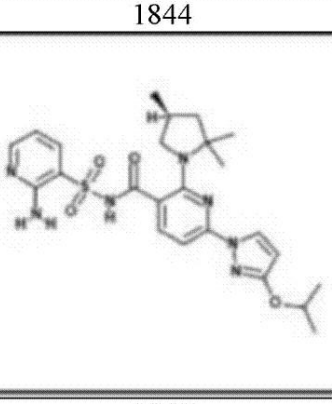
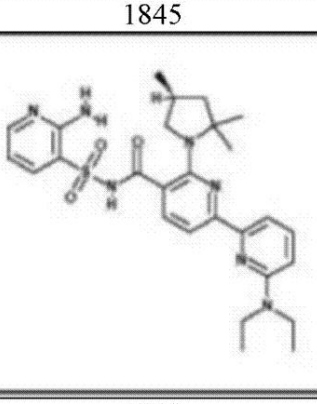
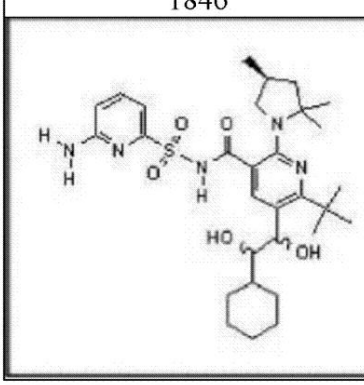
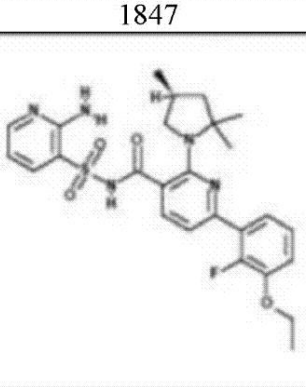
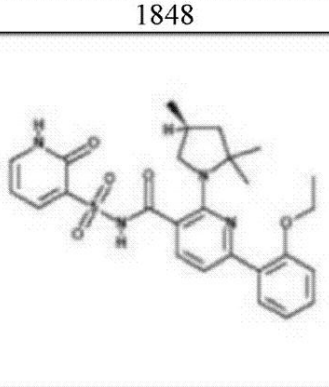
【表６６】

1813	1814	1815
		
1816	1817	1818
		
1819	1820	1821
		
1822	1823	1824
		

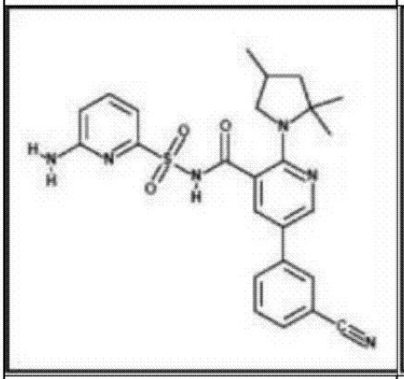
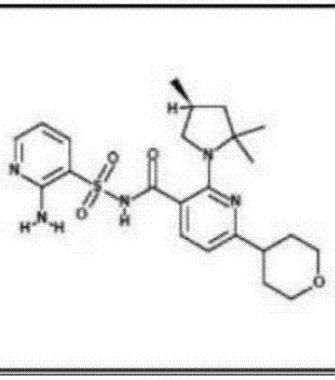
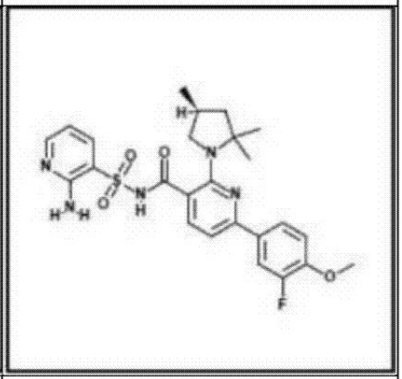
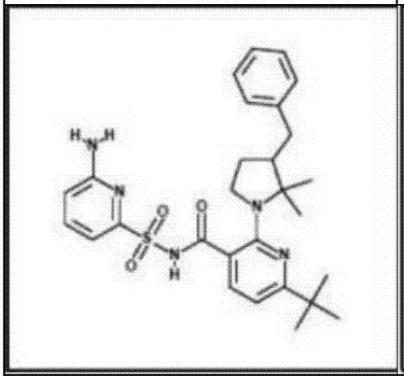
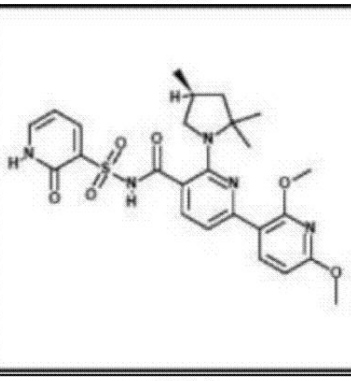
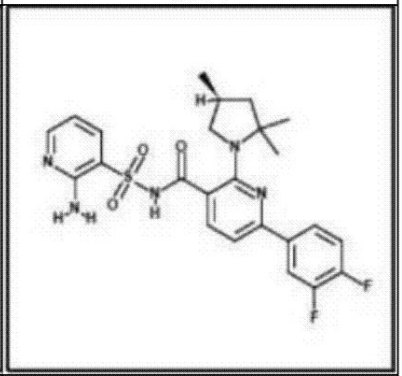
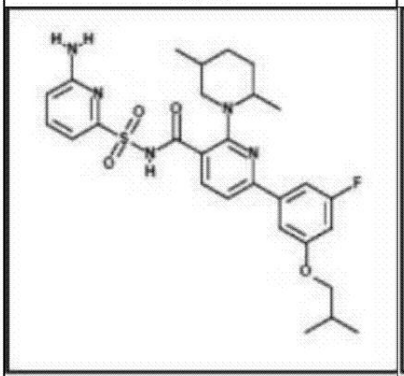
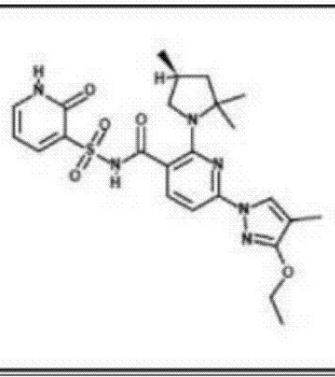
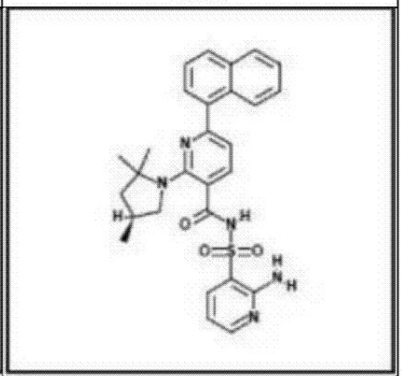
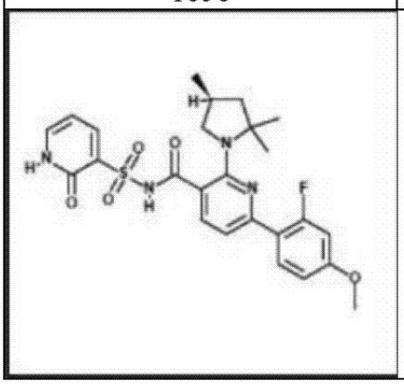
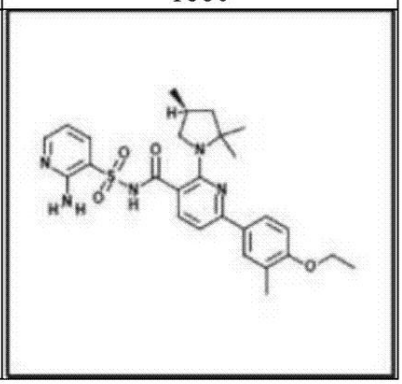
【表６７】

1825	1826	1827
		
1828	1829	1830
		
1831	1832	1833
		
1834	1835	1836
		

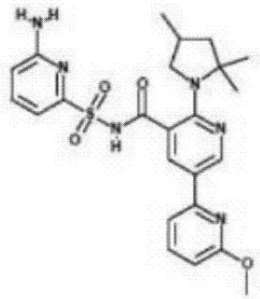
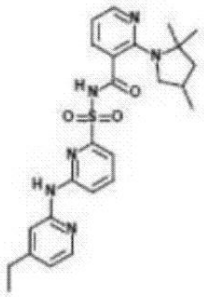
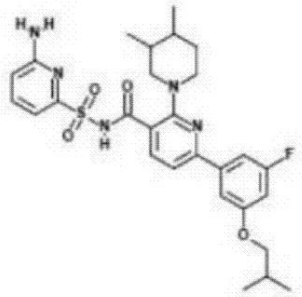
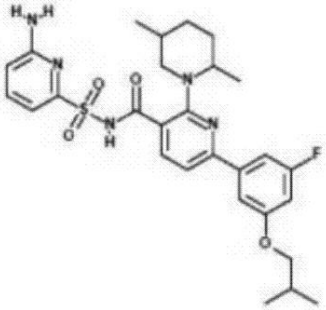
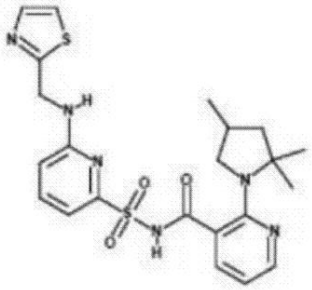
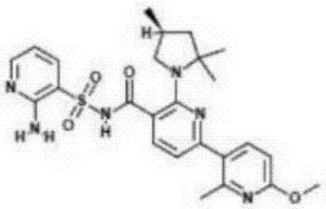
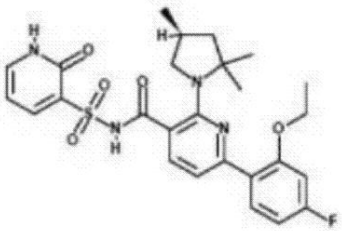
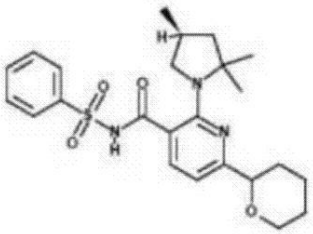
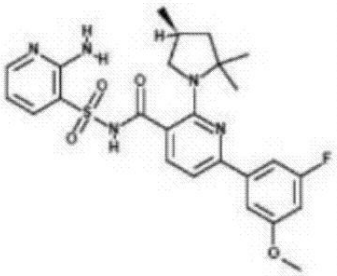
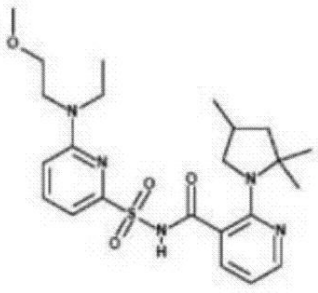
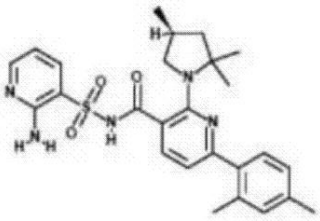
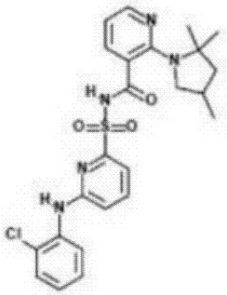
【表６８】

1837	1838	1839
		
1840	1841	1842
		
1843	1844	1845
		
1846	1847	1848
		

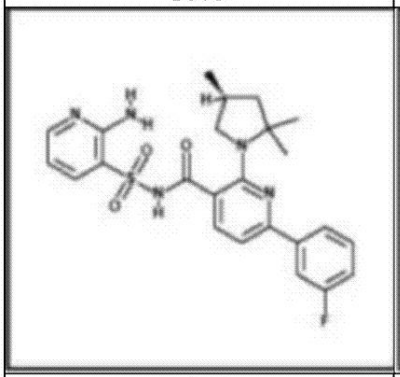
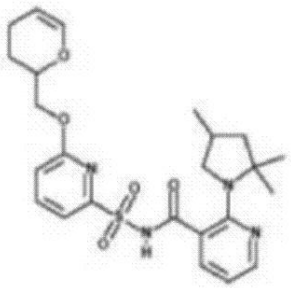
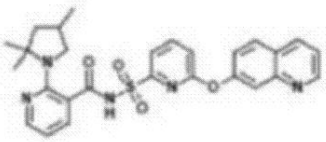
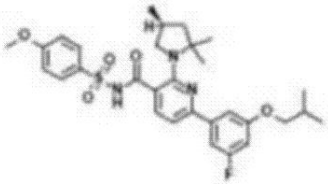
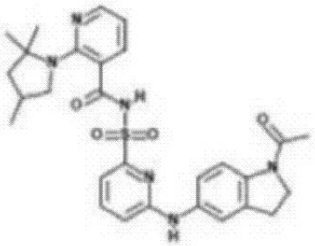
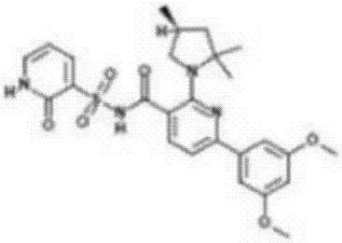
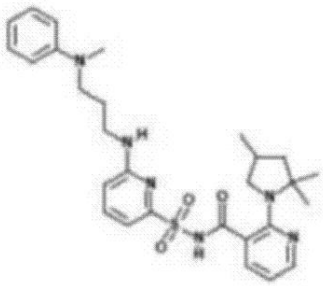
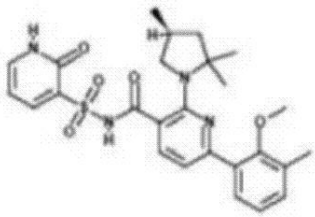
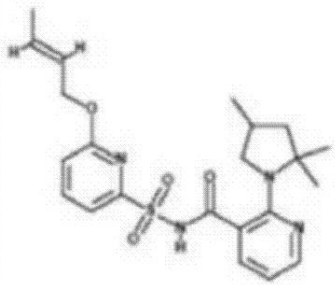
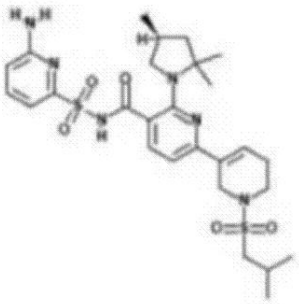
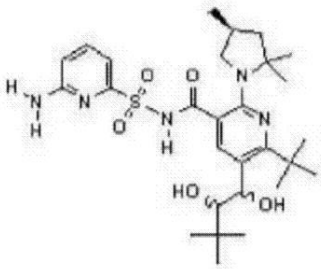
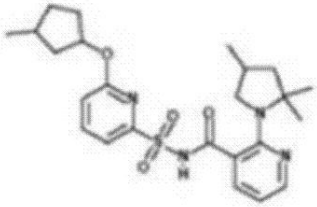
【表６９】

1849	1850	1851
		
1852	1853	1854
		
1855	1856	1857
		
1858		1860
		

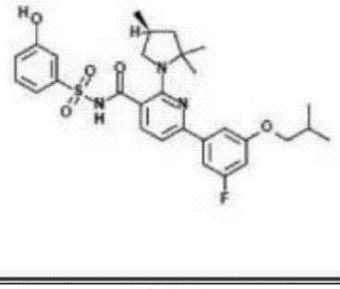
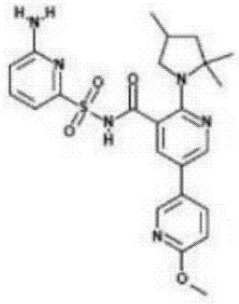
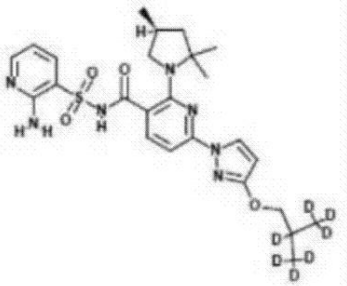
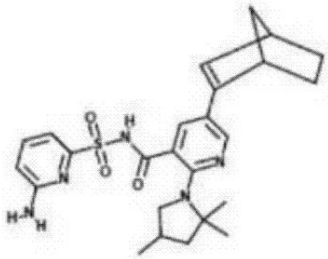
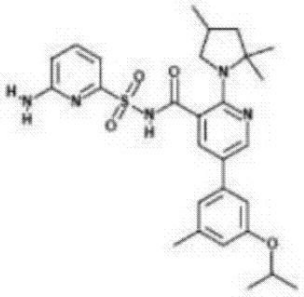
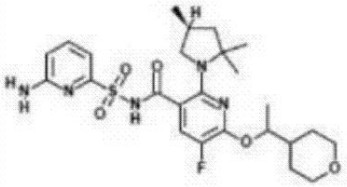
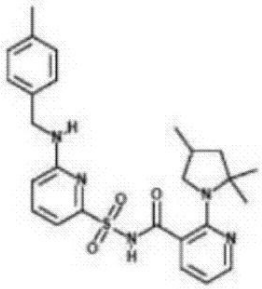
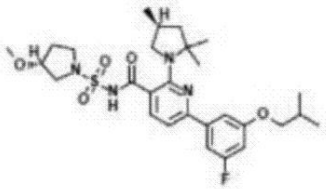
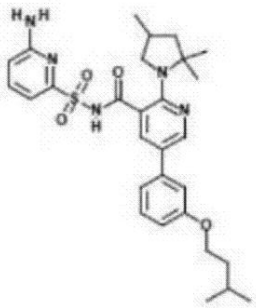
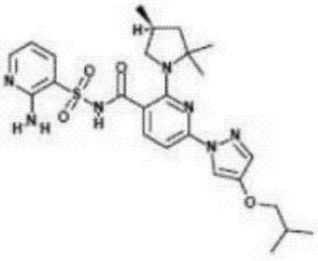
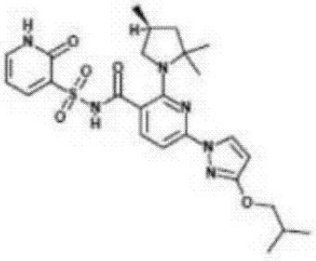
【表７０】

1861	1862	1863
		
1864	1865	1866
		
1867	1868	1869
		
1870	1871	1872
		

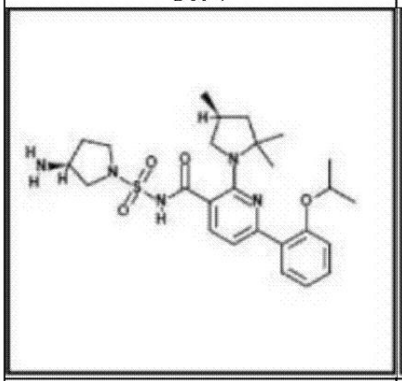
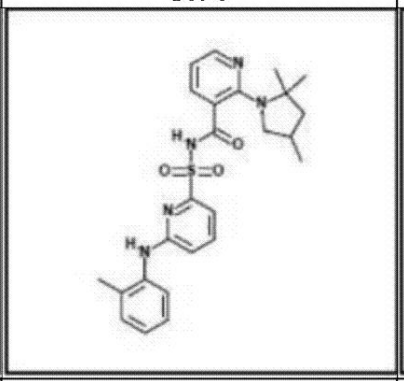
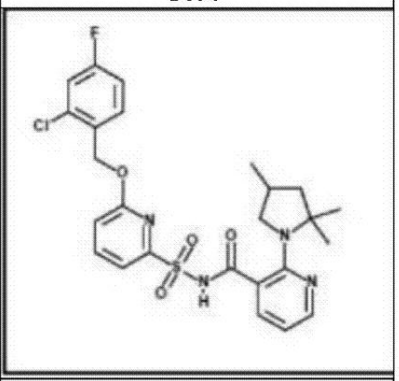
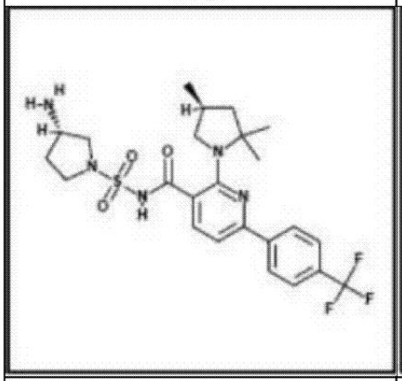
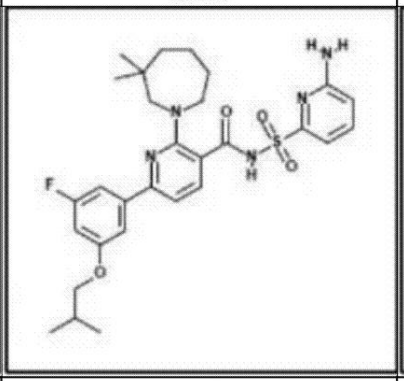
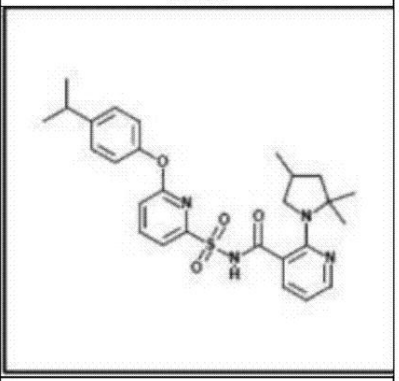
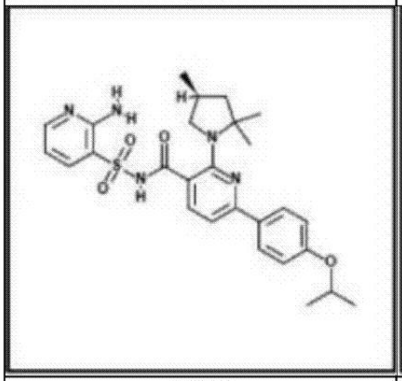
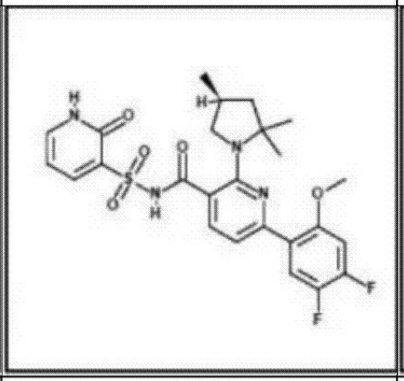
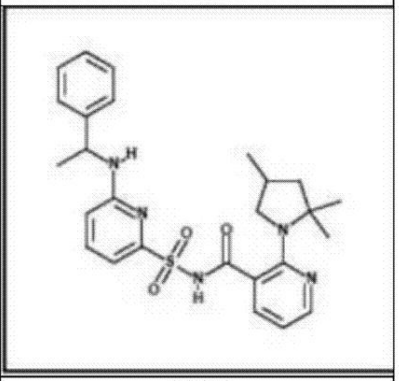
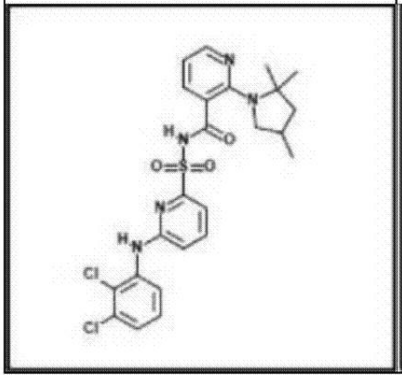
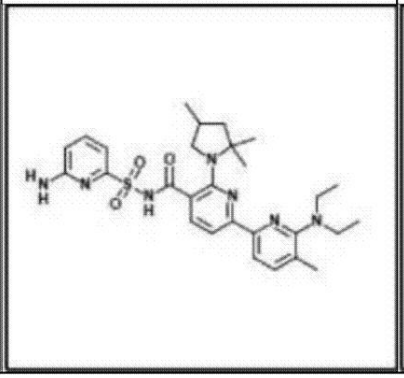
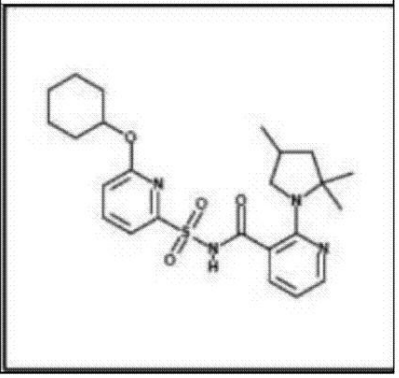
【表７１】

1873	1874	1875
		
1876	1877	1878
		
1879	1880	1881
		
1882	1883	1884
		

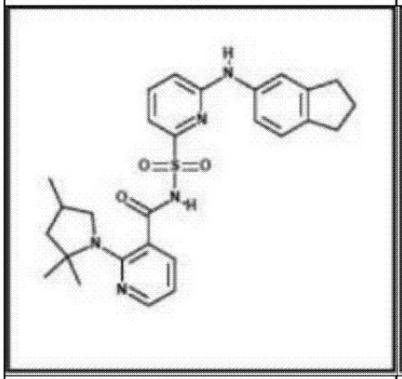
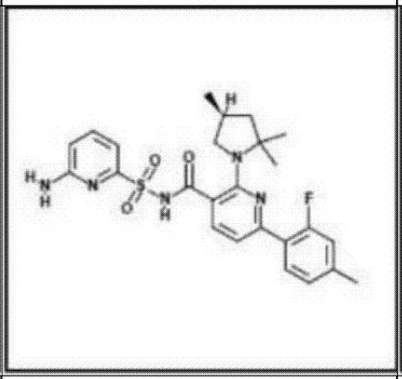
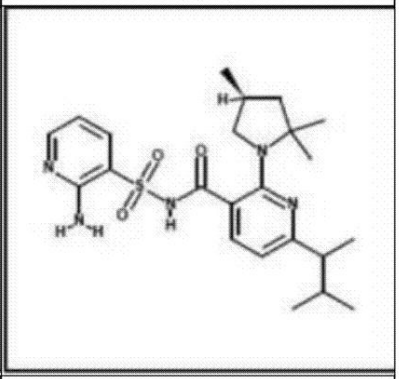
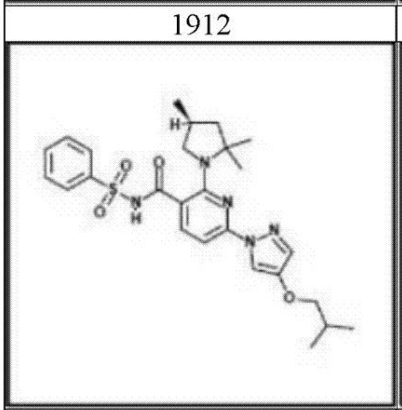
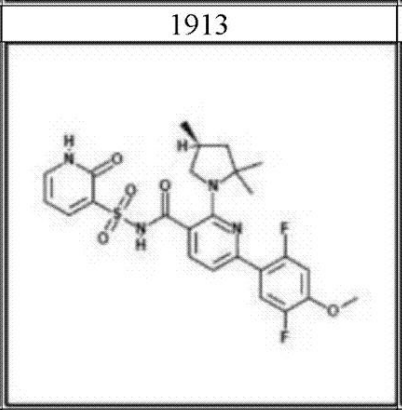
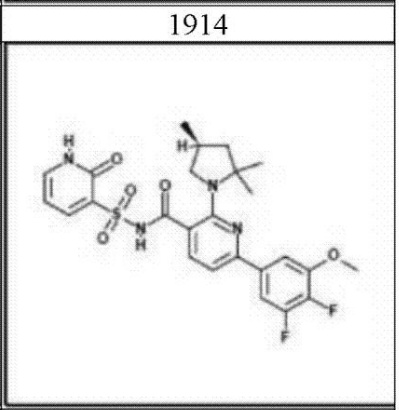
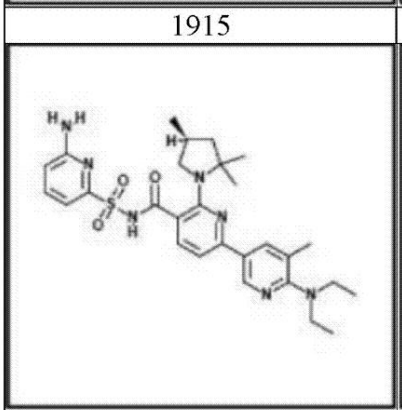
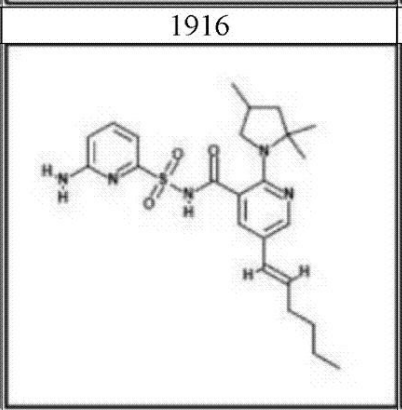
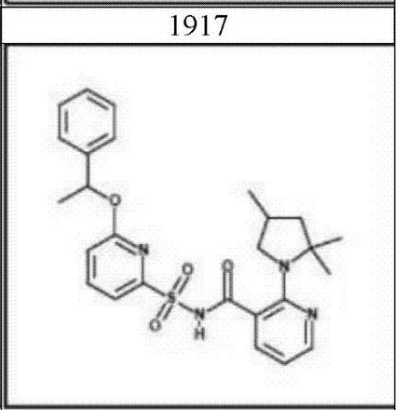
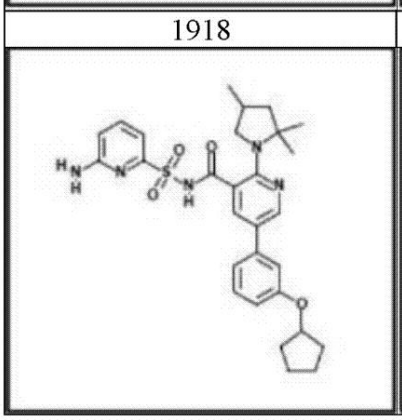
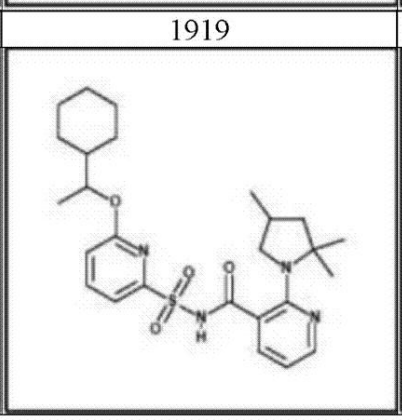
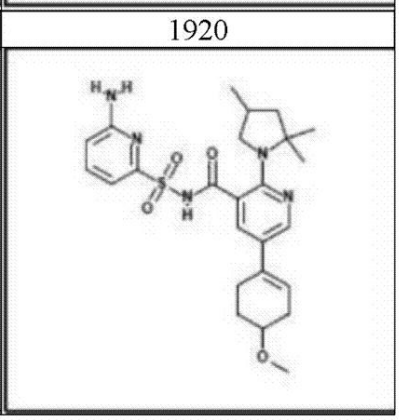
【表７２】

1885	1886	1887
		
1888	1889	
		
1891	1892	1893
		
1894	1895	1896
		

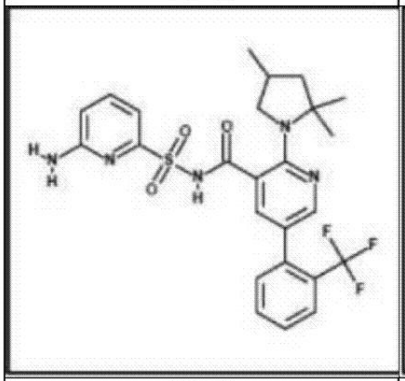
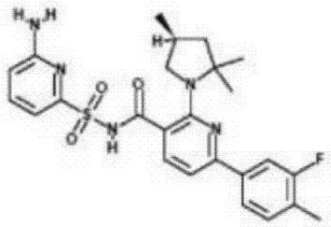
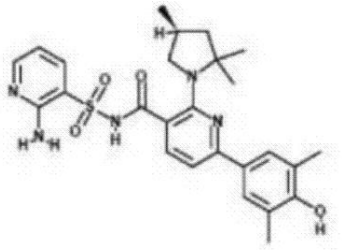
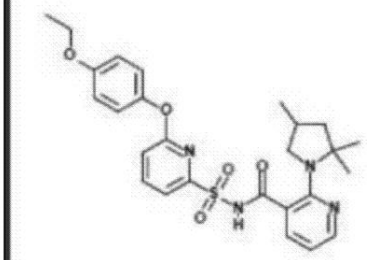
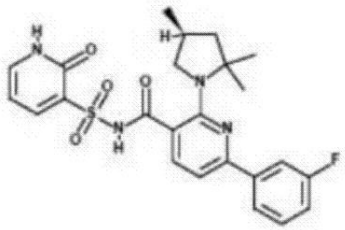
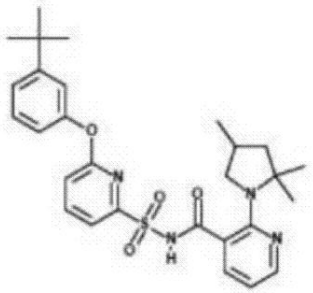
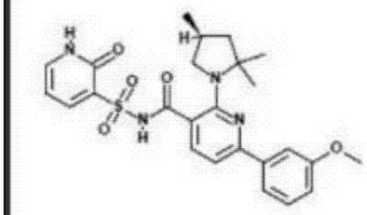
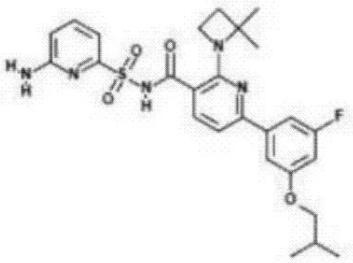
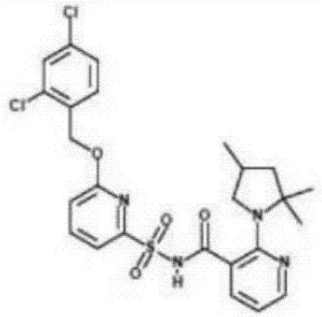
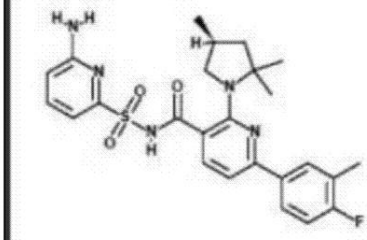
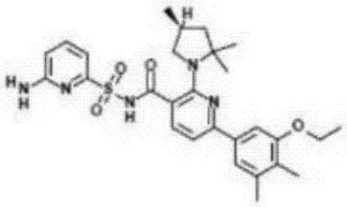
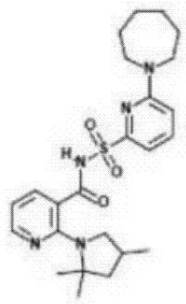
【表７３】

1897	1898	1899
		
1900	1901	1902
		
1903	1904	1905
		
1906	1907	1908
		

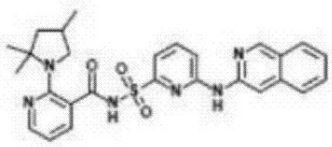
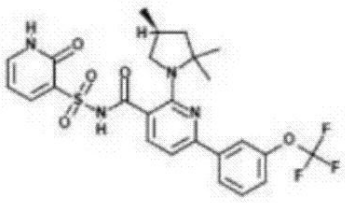
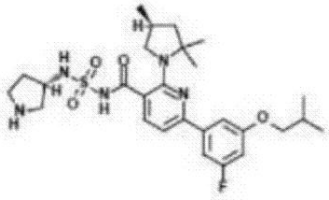
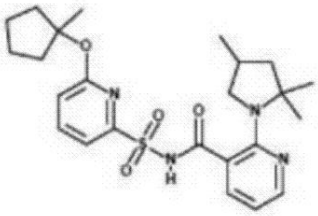
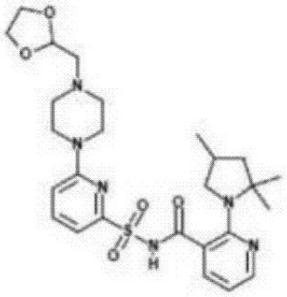
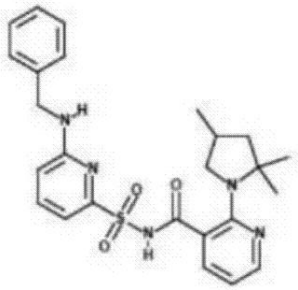
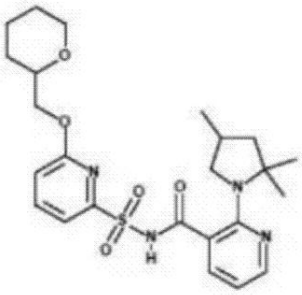
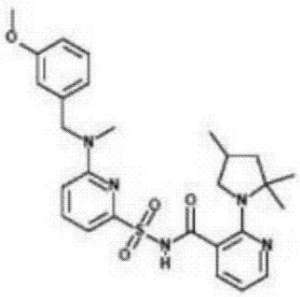
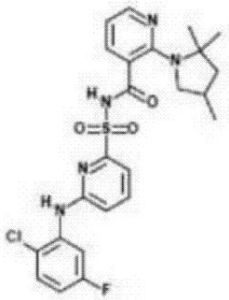
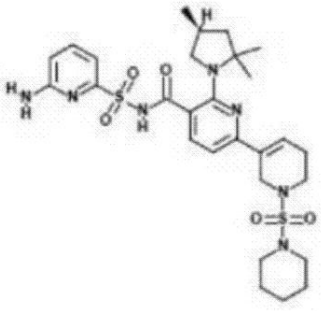
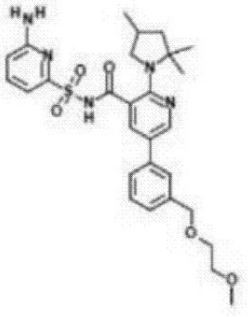
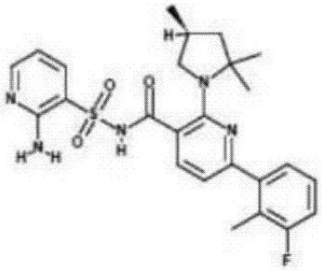
【表７４】

1909	1910	1911
		
1912	1913	1914
		
1915	1916	1917
		
1918	1919	1920
		

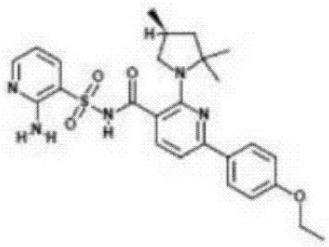
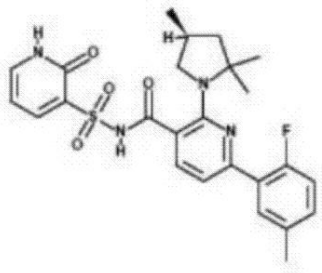
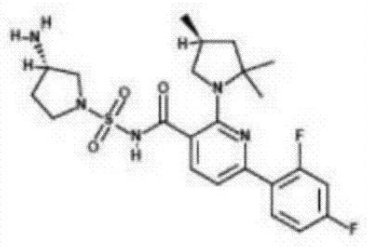
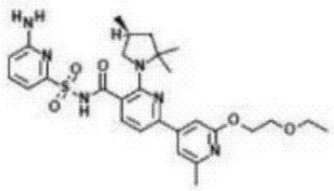
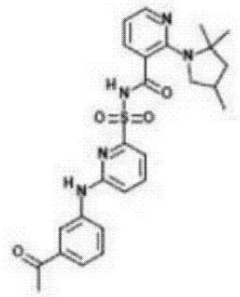
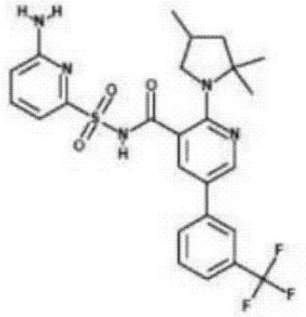
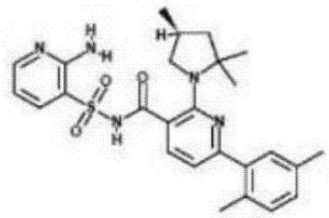
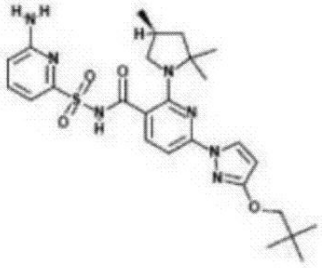
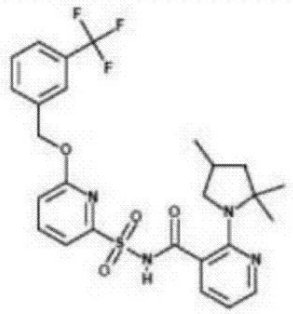
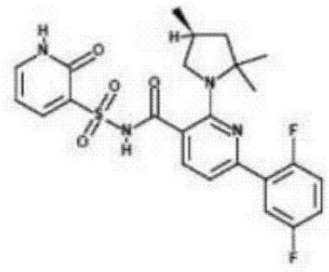
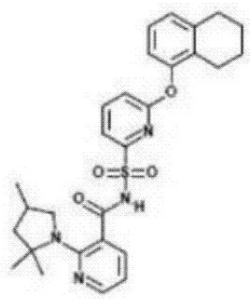
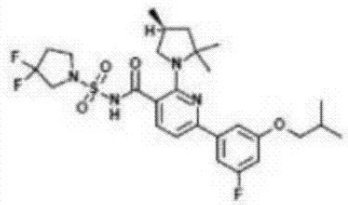
【表７５】

1921	1922	1923
		
1924	1925	1926
		
1927	1928	1929
		
1930	1931	1932
		

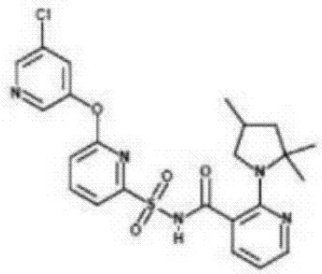
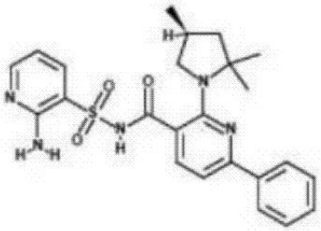
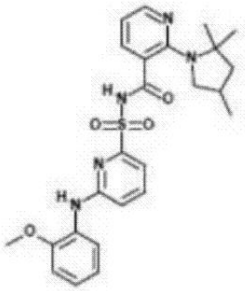
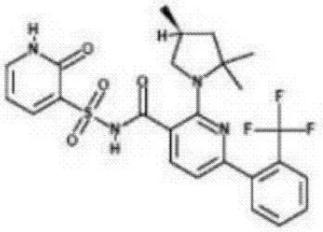
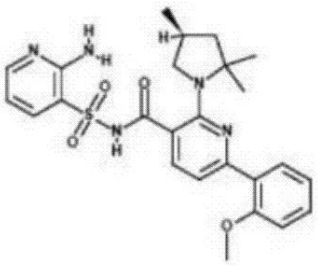
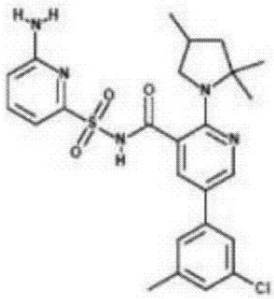
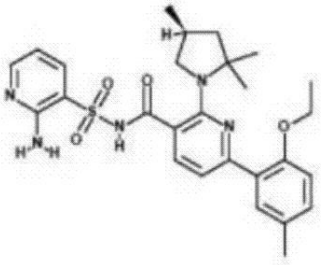
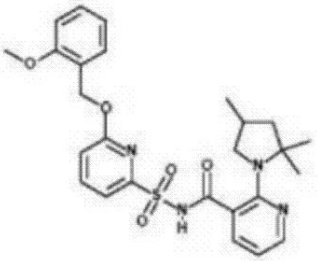
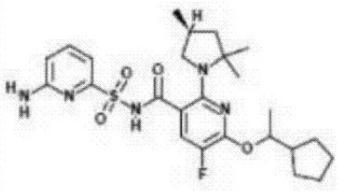
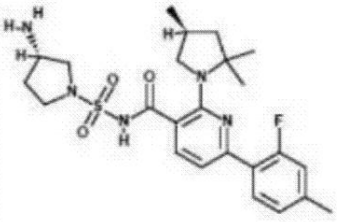
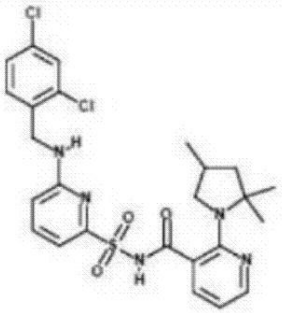
【表７６】

1933	1934	1935
		
1936	1937	1938
		
1939	1940	1941
		
1942	1943	1944
		

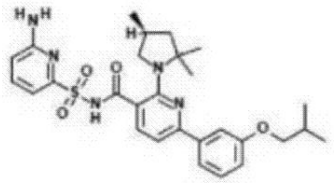
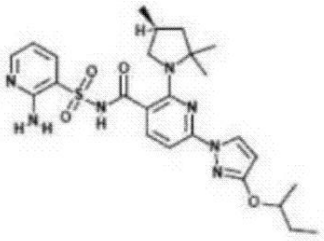
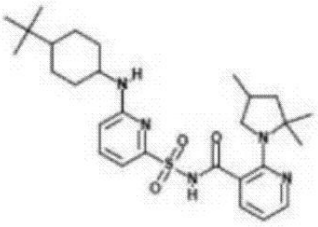
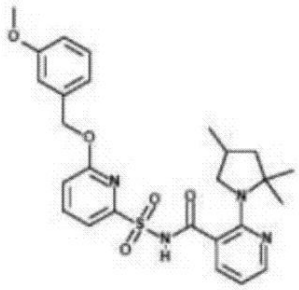
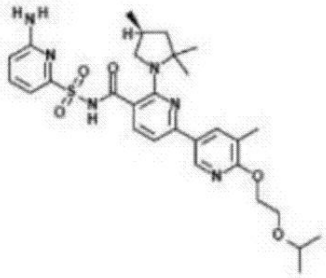
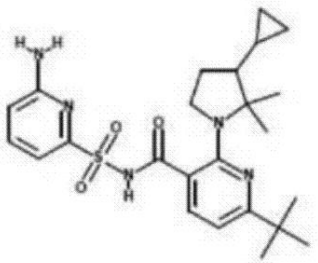
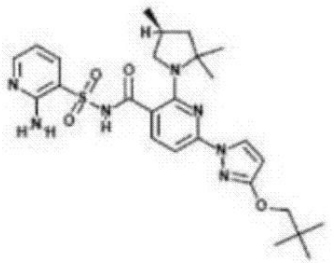
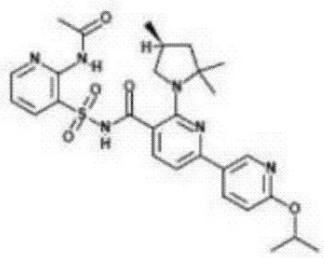
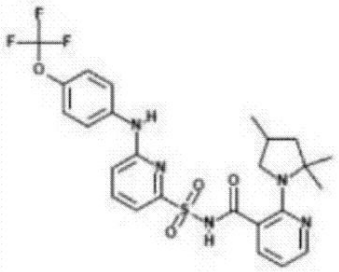
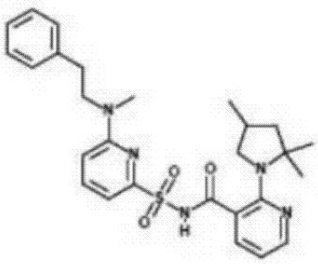
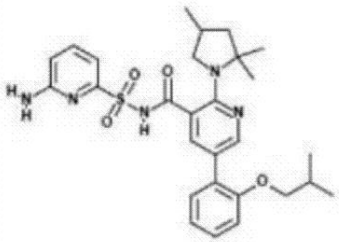
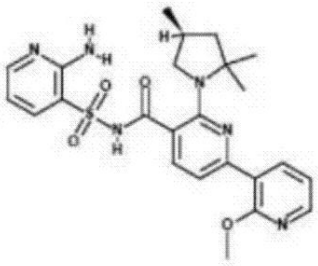
【表７７】

1945	1946	1947
		
1948	1949	1950
		
1951	1952	1953
		
1954	1955	1956
		

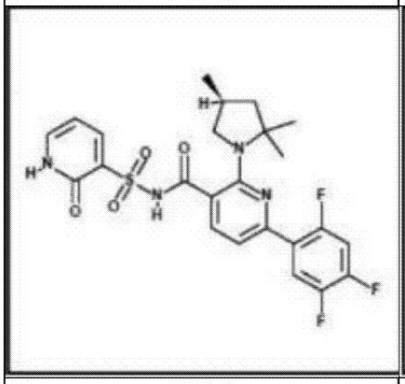
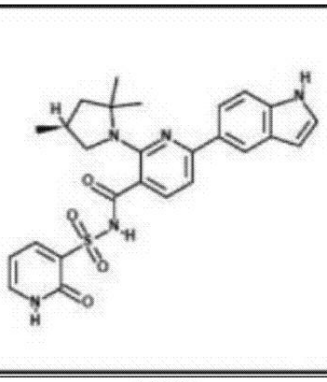
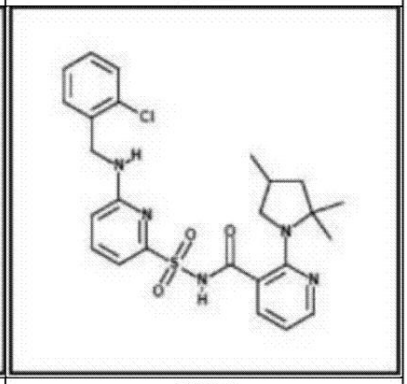
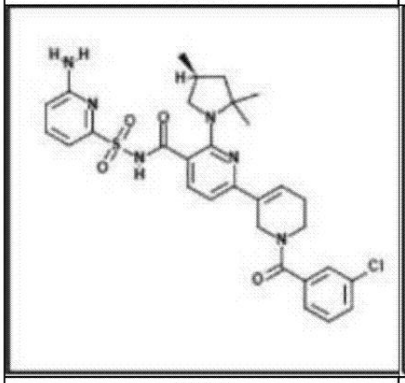
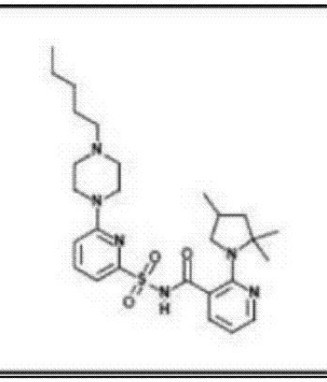
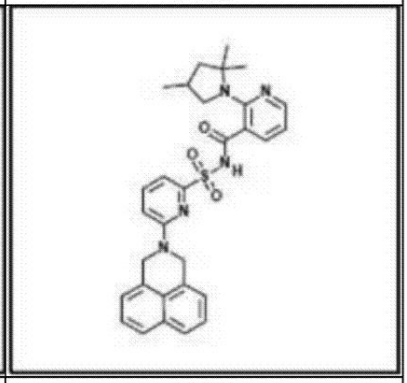
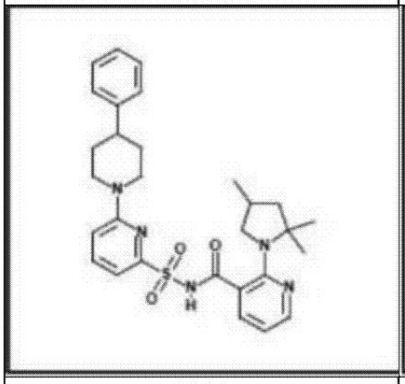
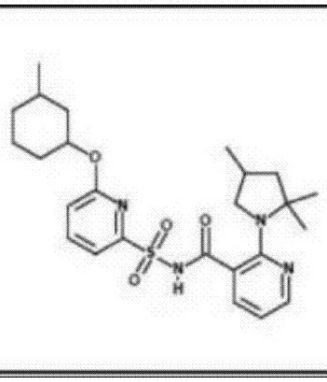
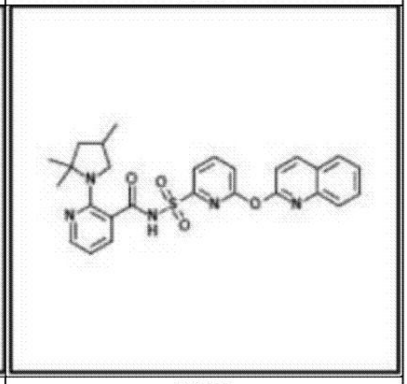
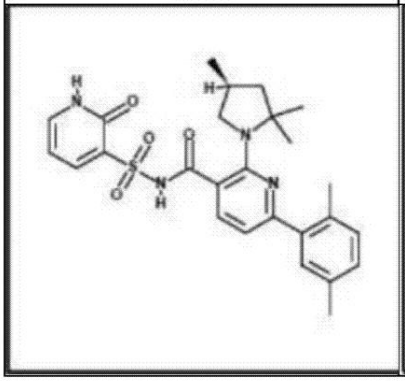
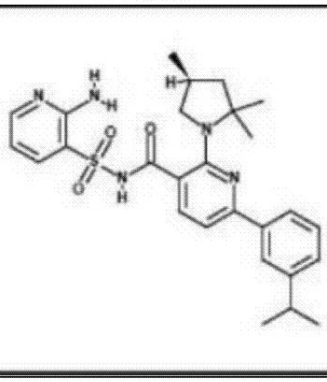
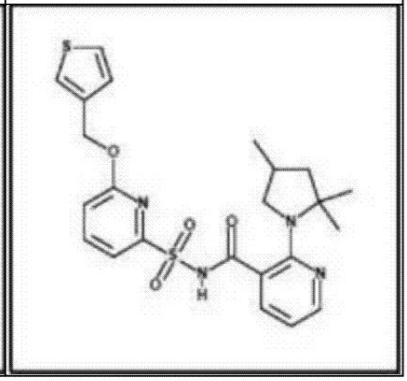
【表７８】

1957	1958	1959
		
1960		1962
		
1963	1964	1965
		
1966	1967	1968
		

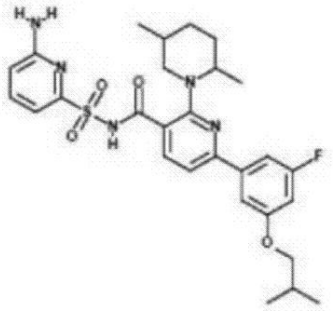
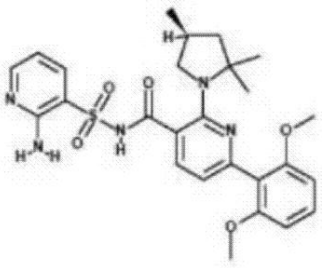
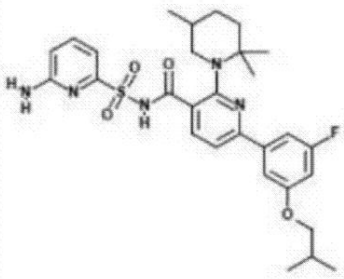
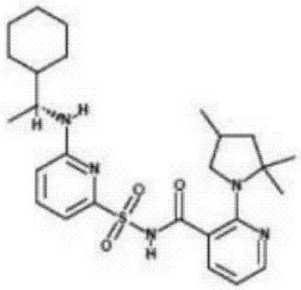
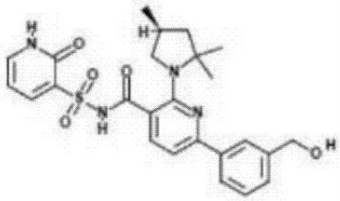
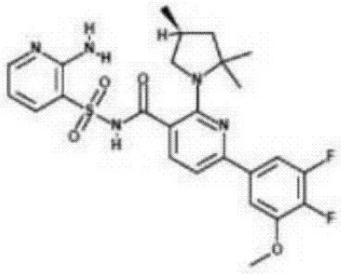
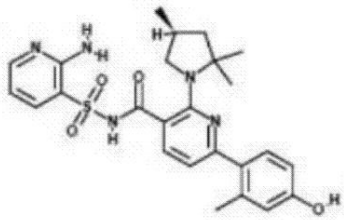
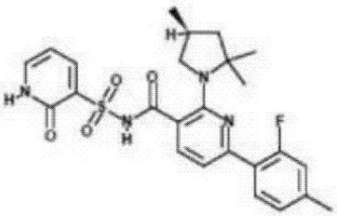
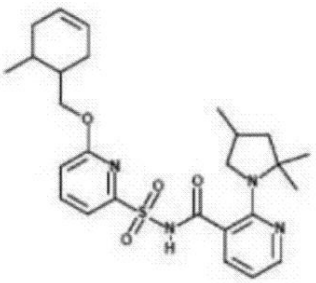
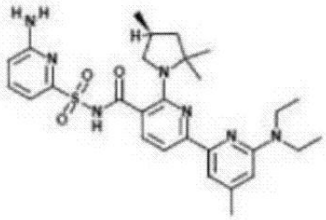
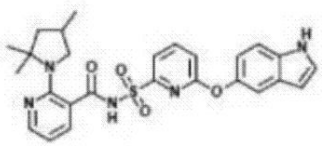
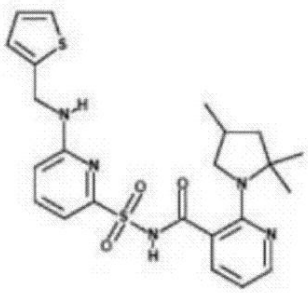
【表７９】

1969	1970	1971
		
1972	1973	1974
		
1975	1976	1977
		
1978	1979	1980
		

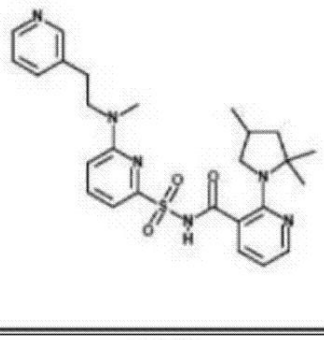
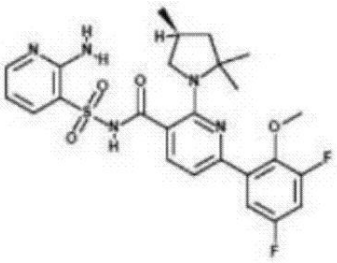
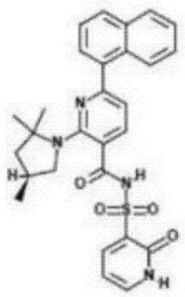
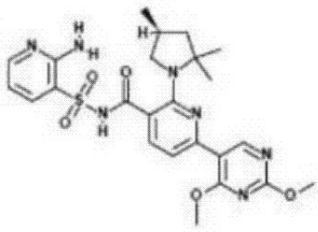
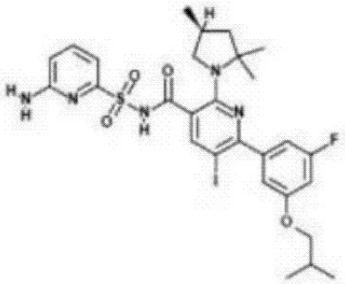
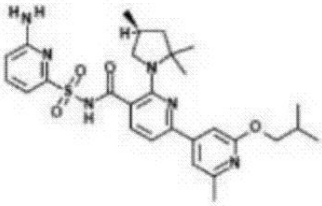
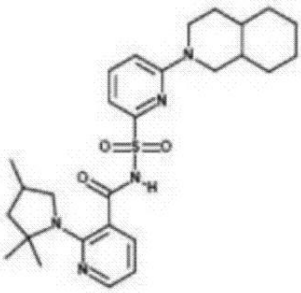
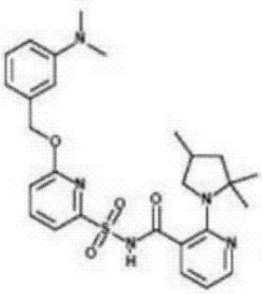
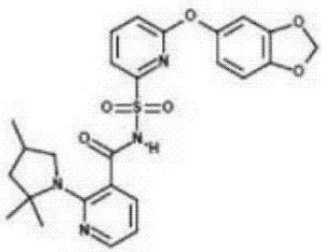
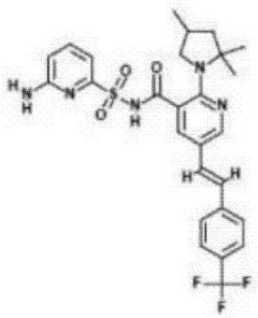
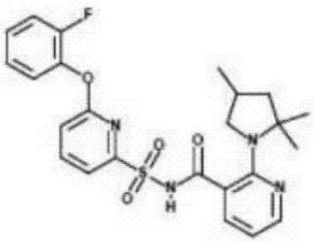
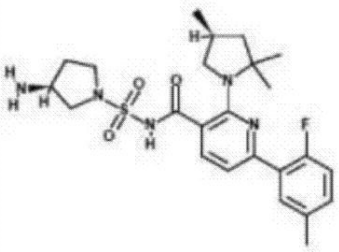
【表８０】

1981	1982	1983
		
1984	1985	1986
		
1987	1988	1989
		
1990	1991	1992
		

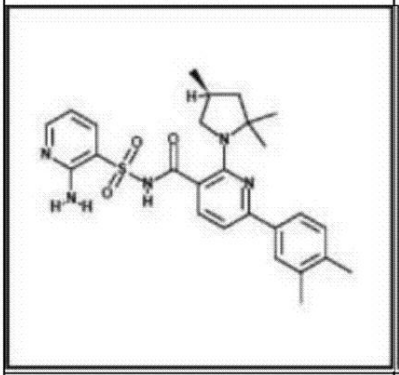
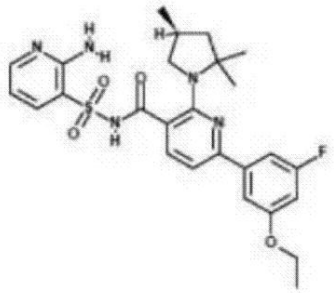
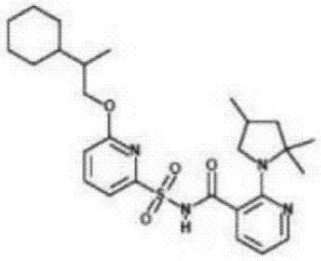
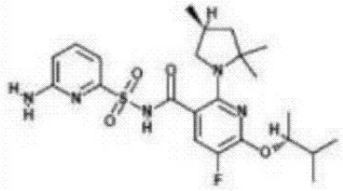
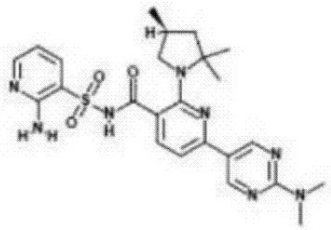
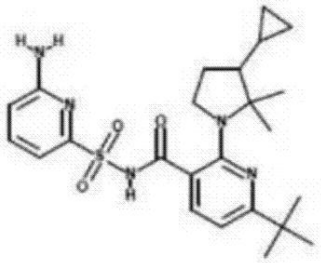
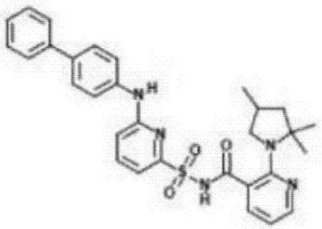
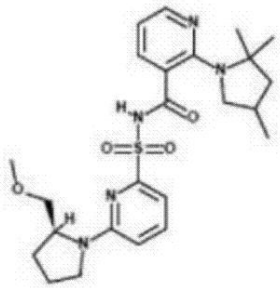
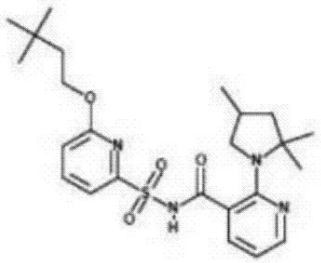
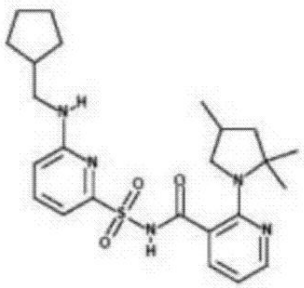
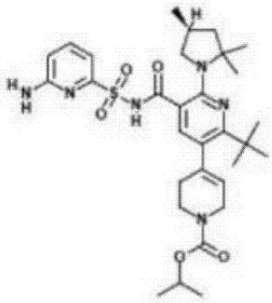
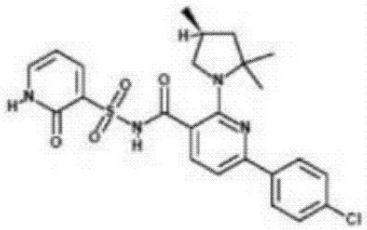
【表８１】

1993	1994	1995
		
1996	1997	1998
		
1999	2000	2001
		
2002	2003	2004
		

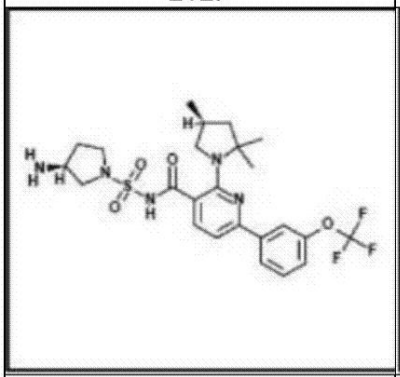
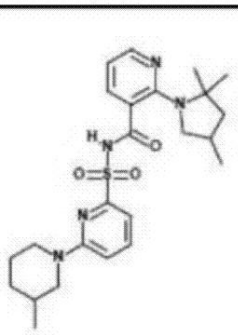
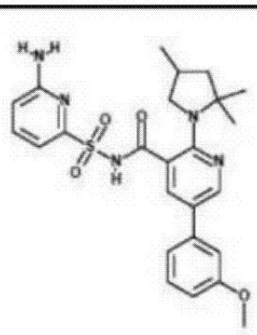
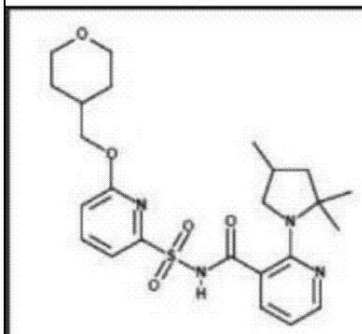
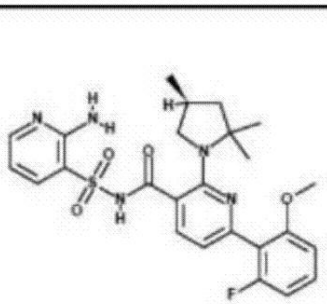
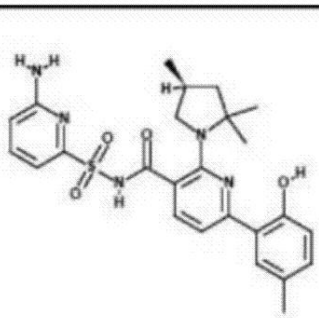
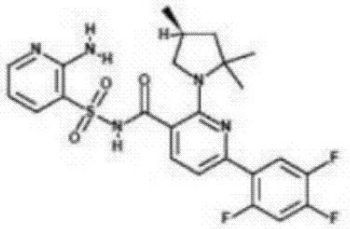
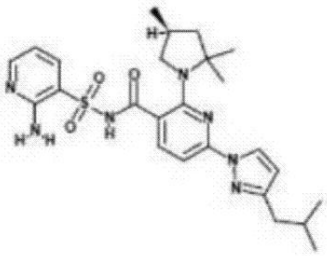
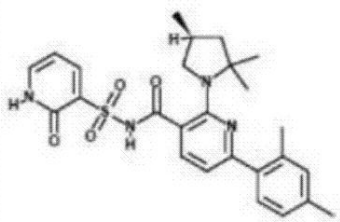
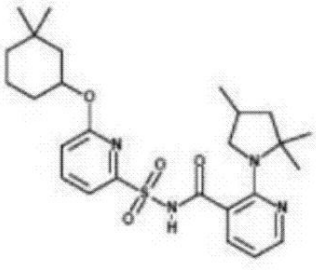
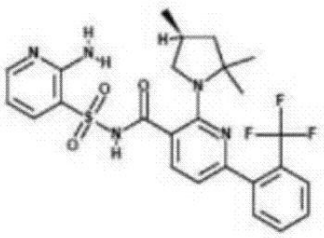
【表８２】

2005	2006	2007
		
2008	2009	2010
		
2011	2012	2013
		
2014	2015	2016
		

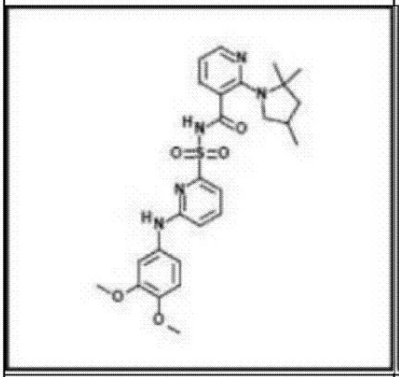
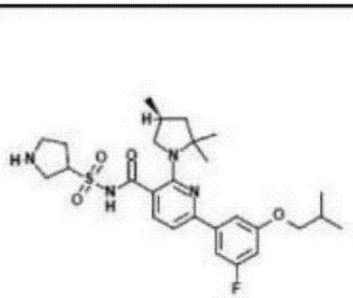
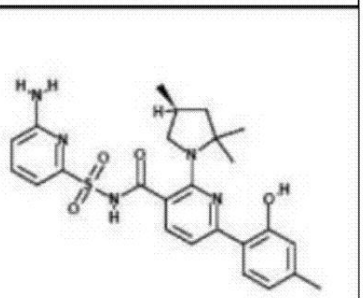
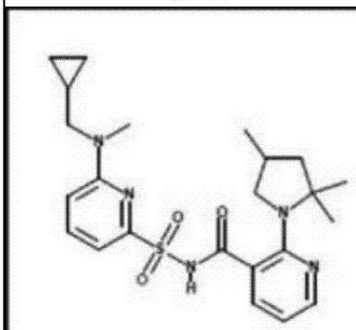
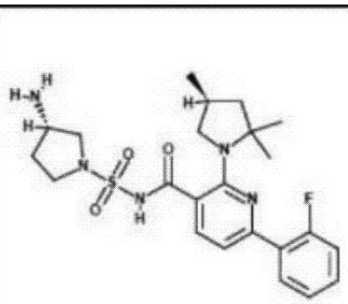
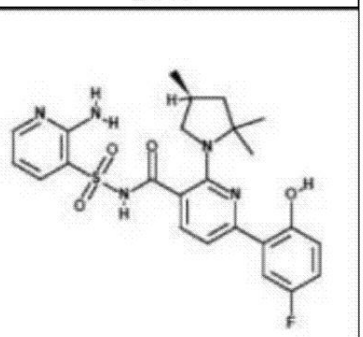
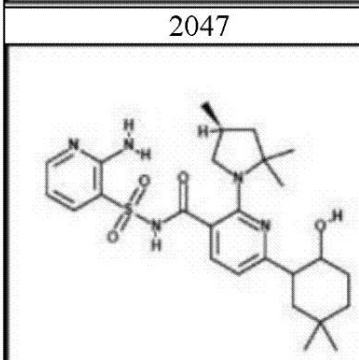
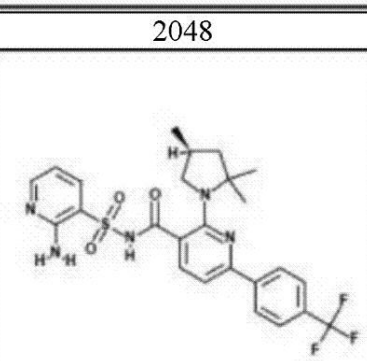
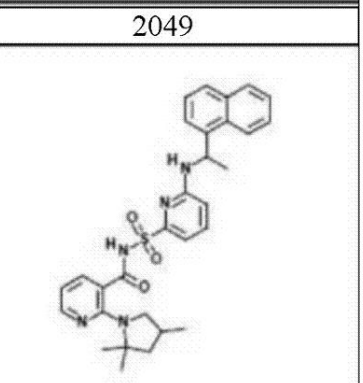
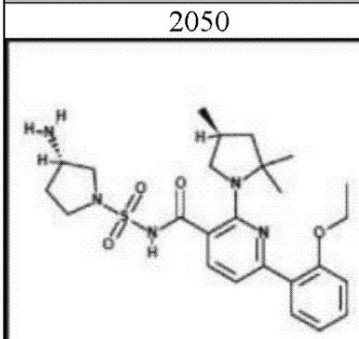
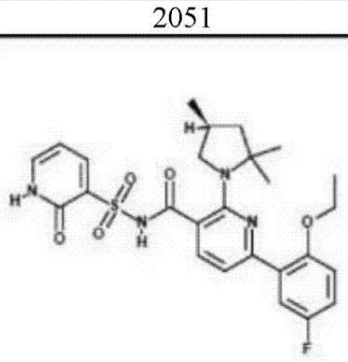
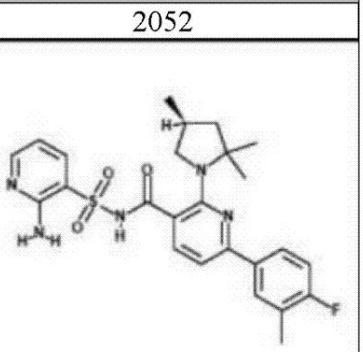
【表８３】

2017	2018	2019
		
2020	2021	2022
		
2023	2024	2025
		
2026	2027	2028
		

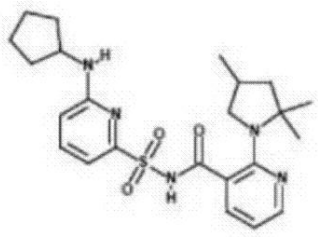
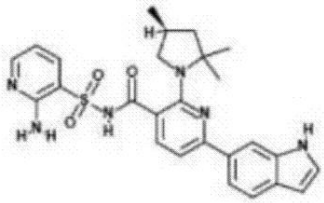
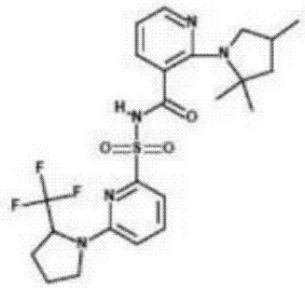
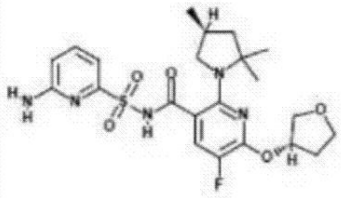
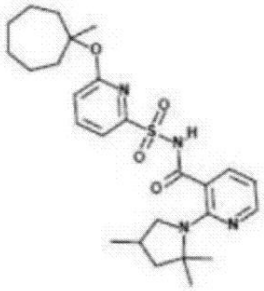
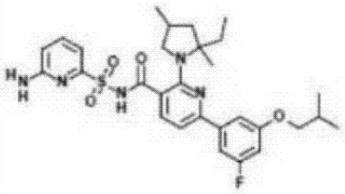
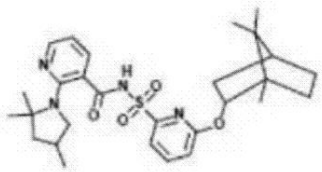
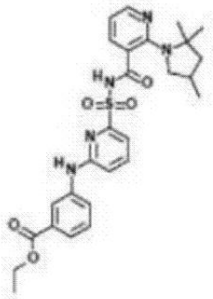
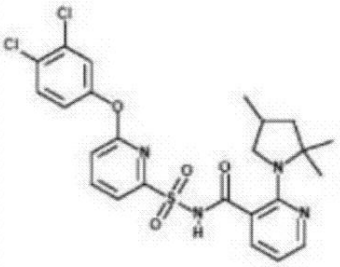
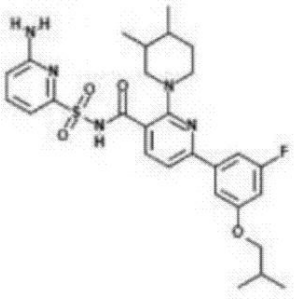
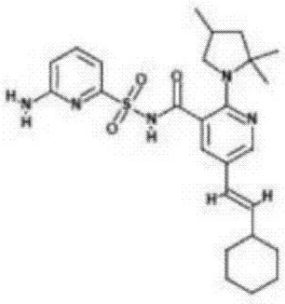
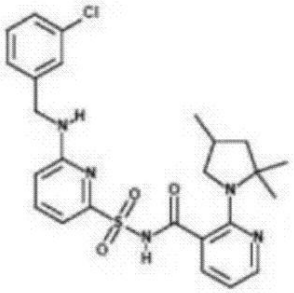
【表８４】

2029	2030	2031
		
2032	2033	2034
		
2035	2036	2037
		
2038		2040
		

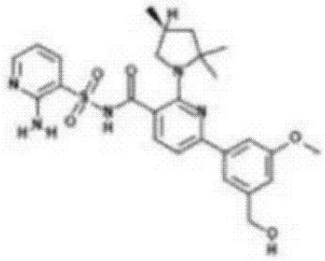
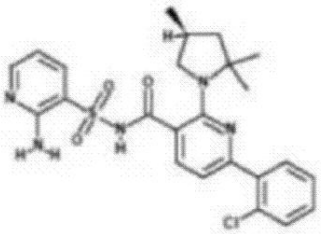
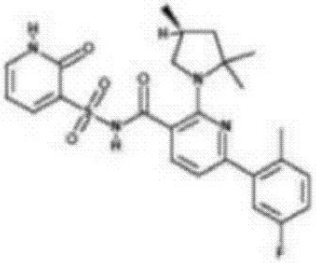
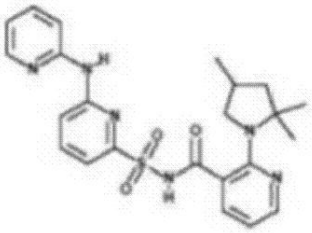
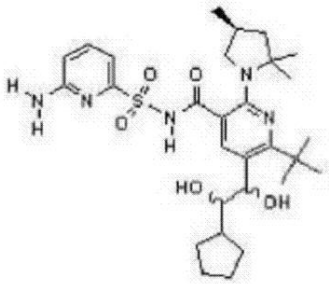
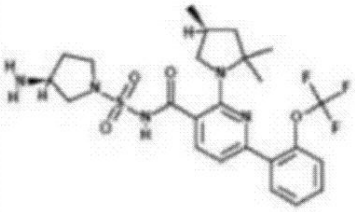
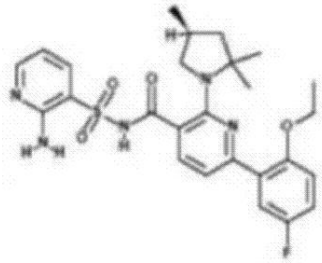
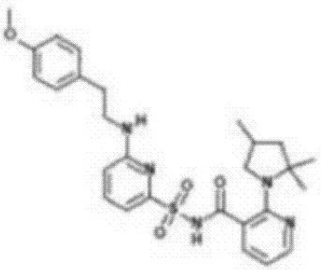
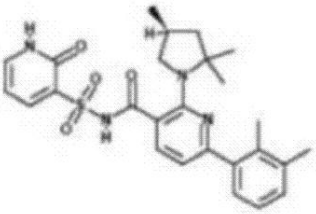
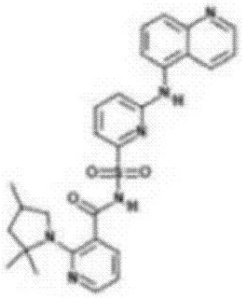
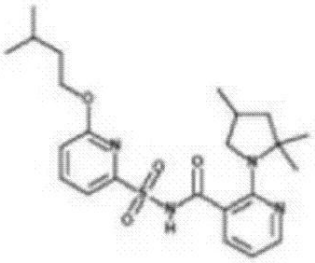
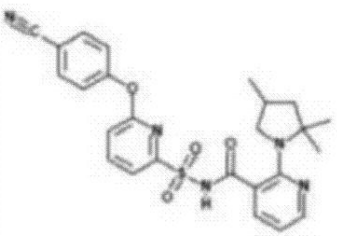
【表８５】

2041	2042	2043
		
2044	2045	2046
		
2047	2048	2049
		
2050	2051	2052
		

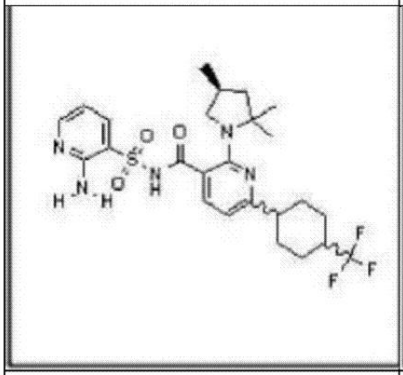
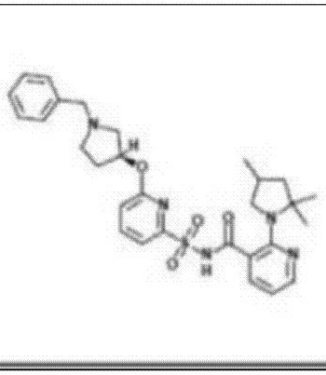
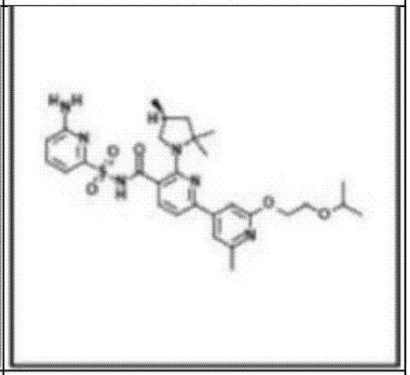
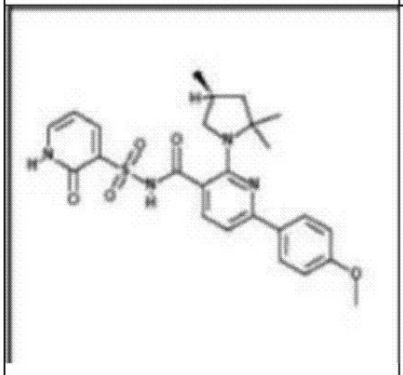
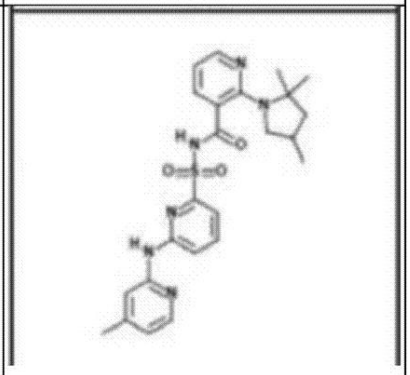
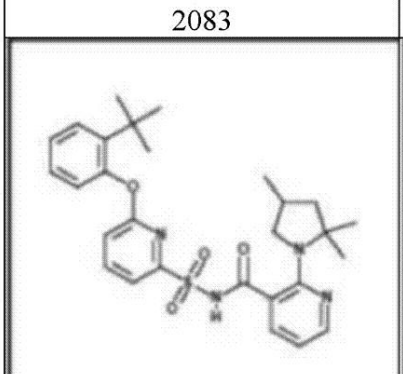
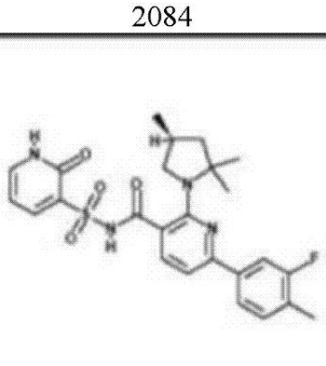
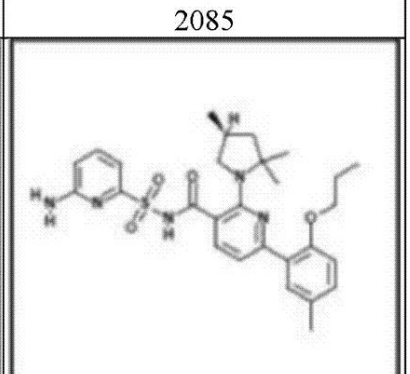
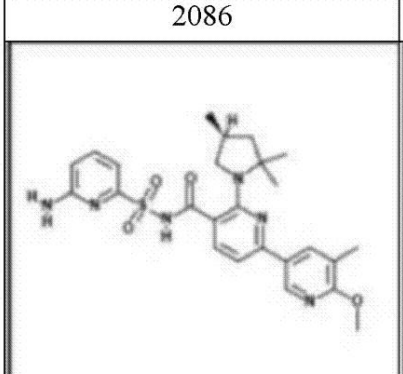
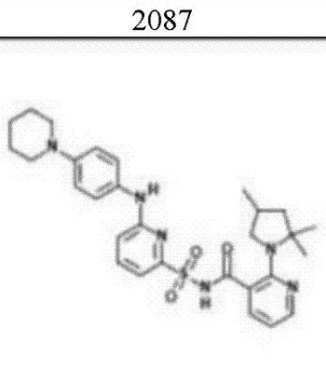
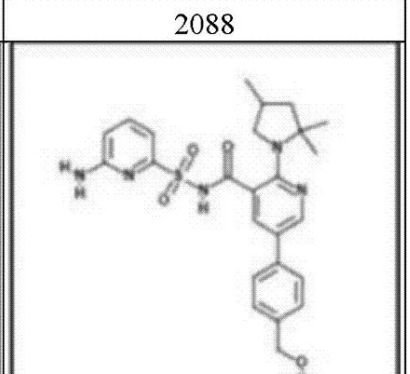
【表８６】

2053	2054	2055
		
2056	2057	2058
		
2059	2060	2061
		
2062	2063	2064
		

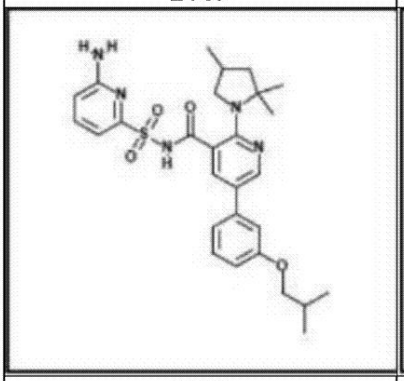
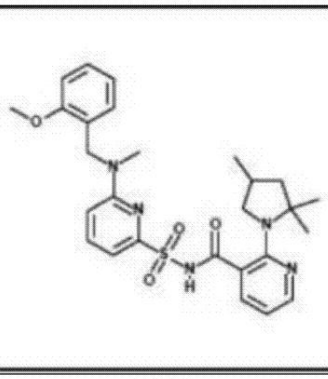
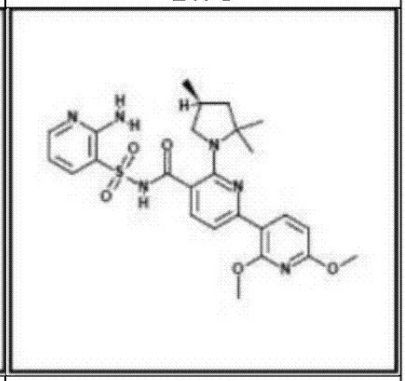
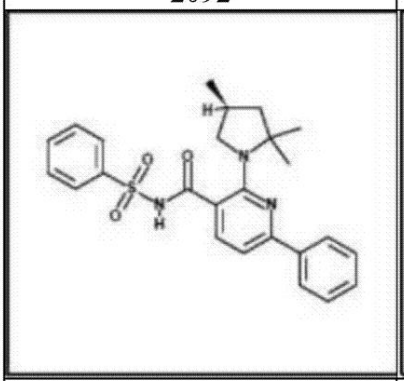
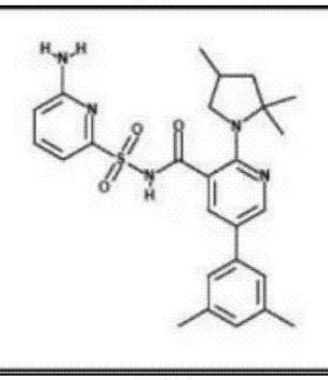
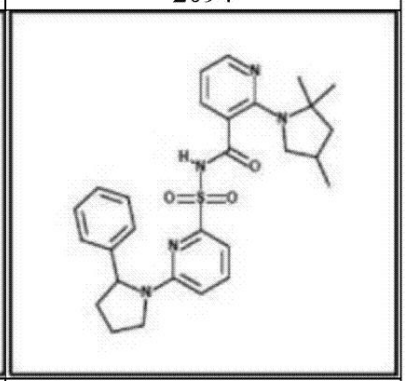
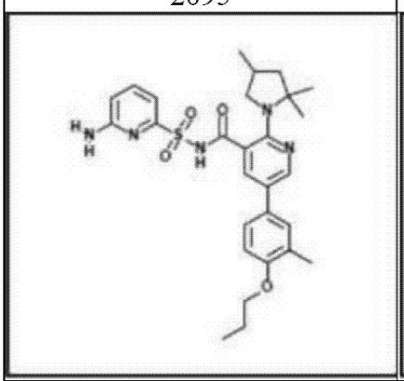
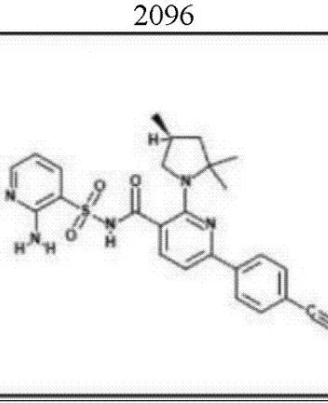
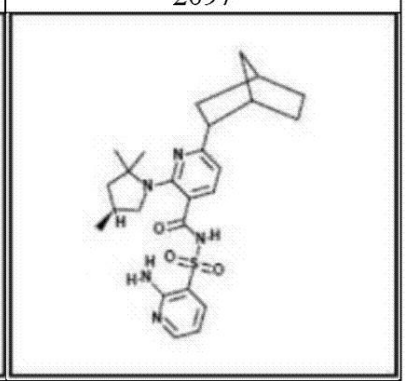
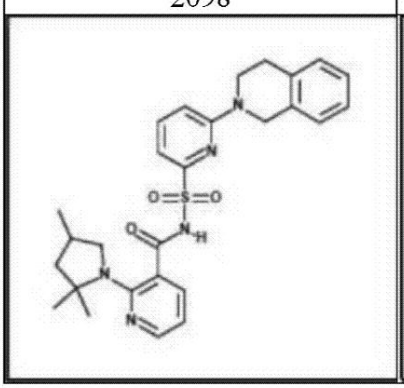
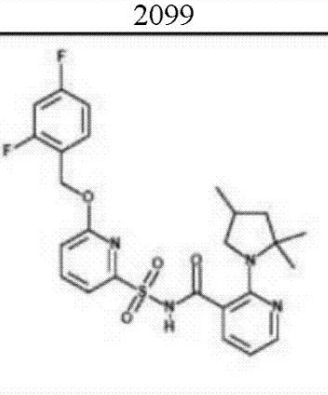
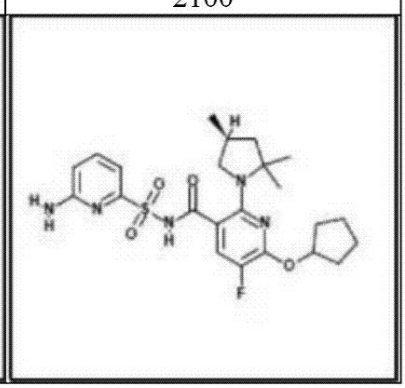
【表８７】

2065	2066	2067
		
2068	2069	2070
		
2071	2072	2073
		
2074	2075	2076
		

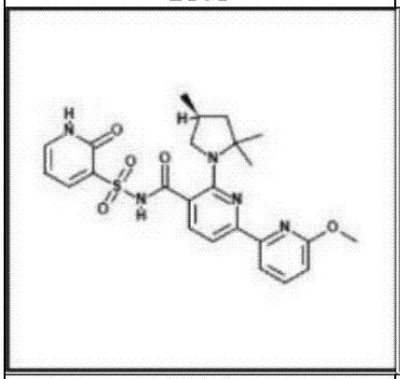
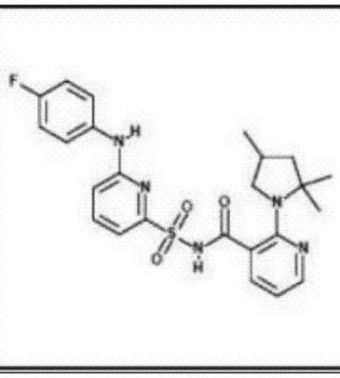
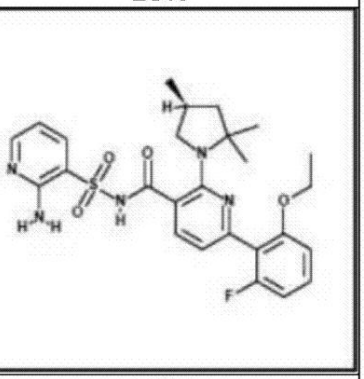
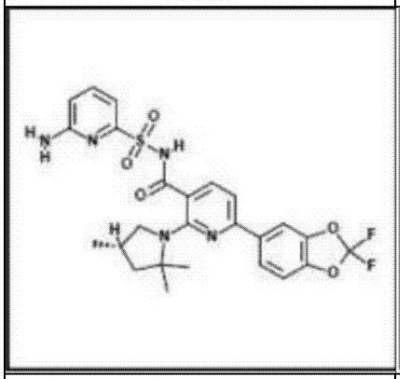
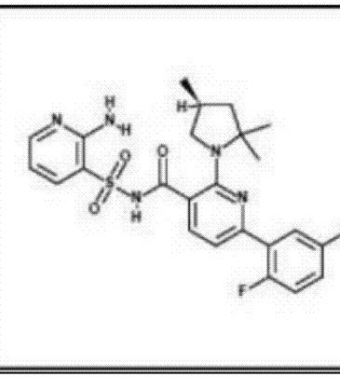
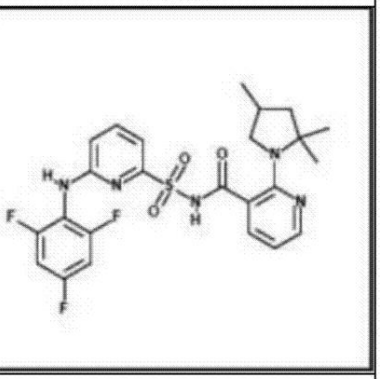
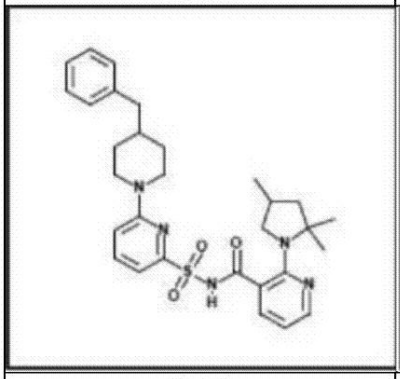
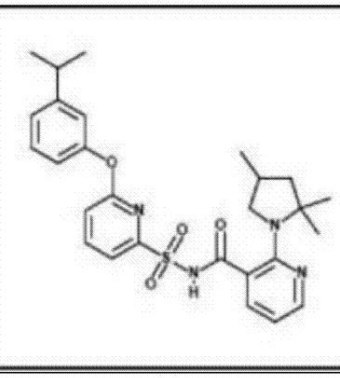
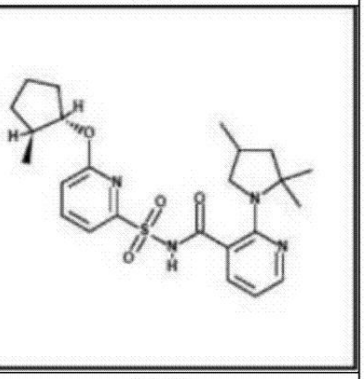
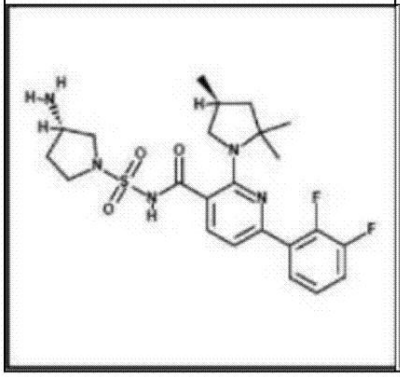
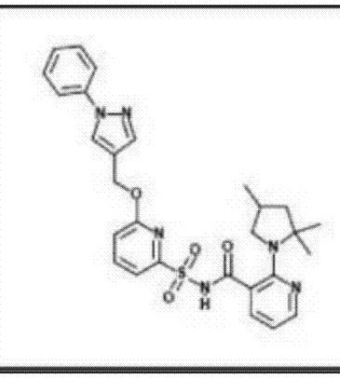
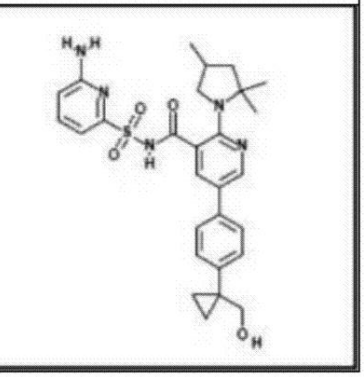
【表８８】

2077	2078	2079
		
2080		2082
		
2083	2084	2085
		
2086	2087	2088
		

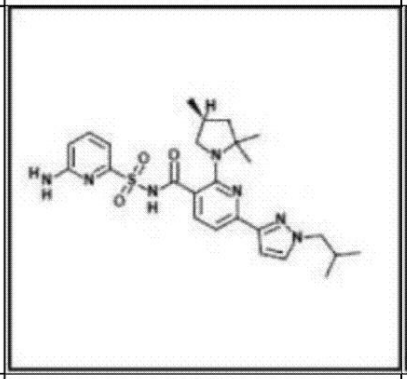
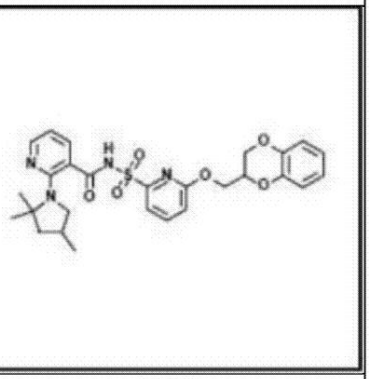
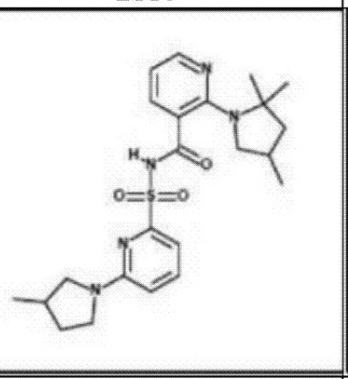
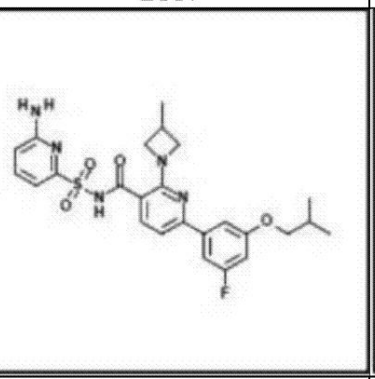
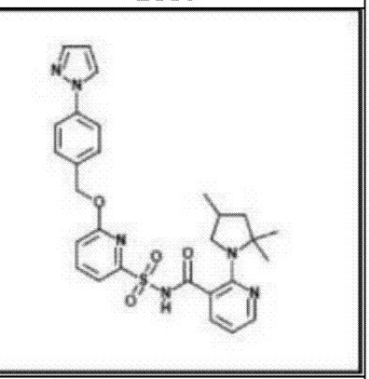
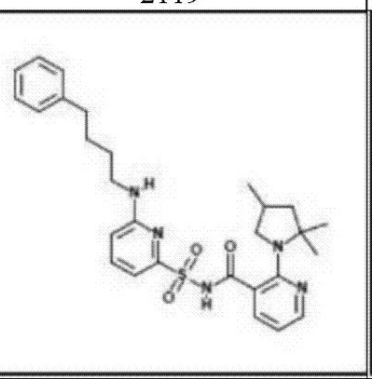
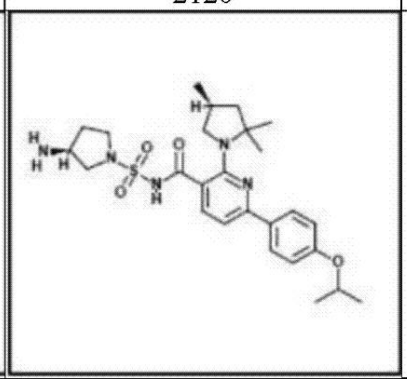
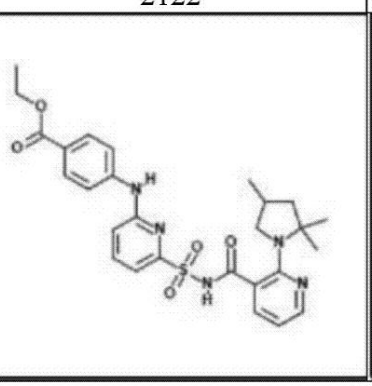
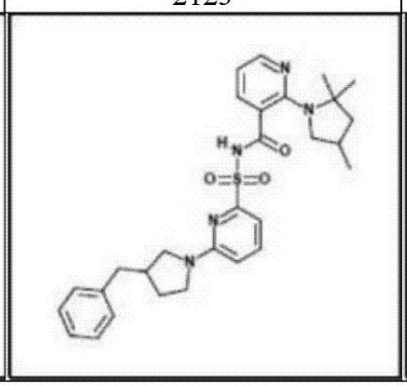
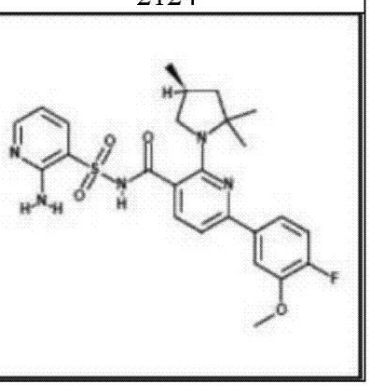
【表８９】

2089	2090	2091
		
2092	2093	2094
		
2095	2096	2097
		
2098	2099	2100
		

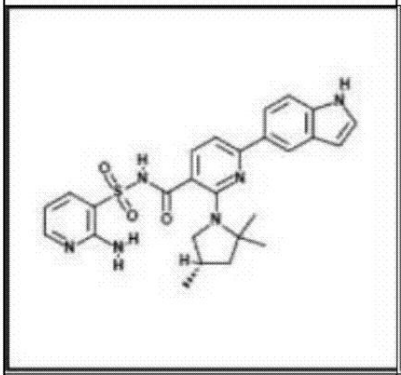
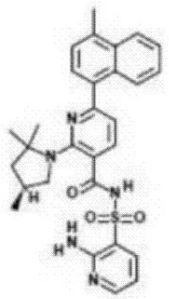
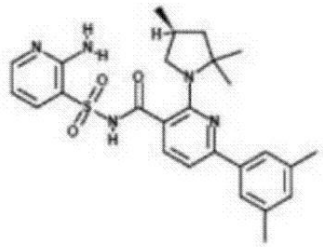
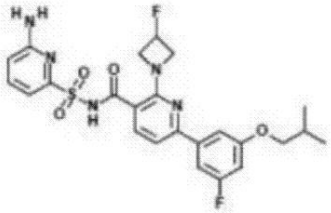
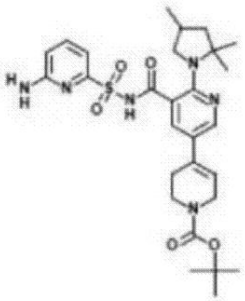
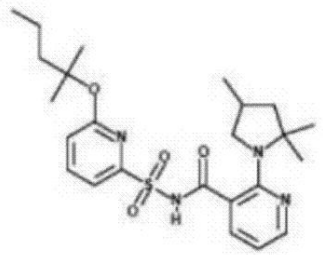
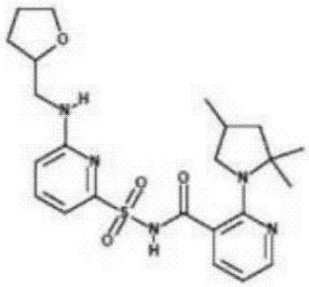
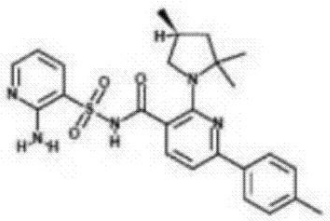
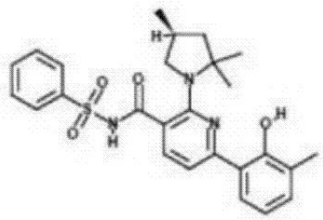
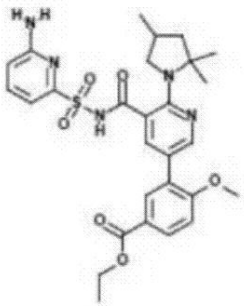
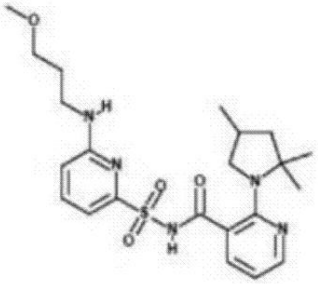
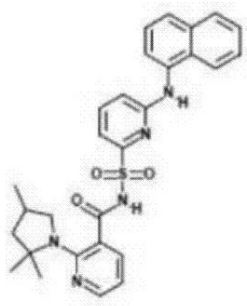
【表９０】

2101	2102	2103
		
2104	2105	2106
		
2107	2108	2109
		
2110	2111	2112
		

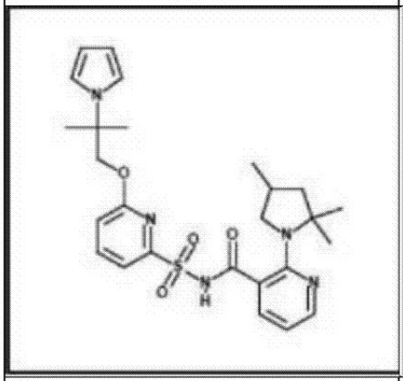
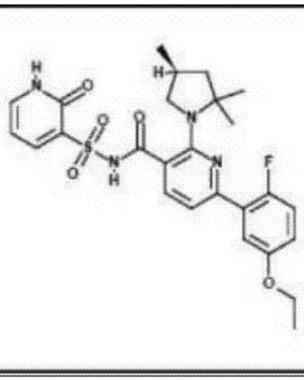
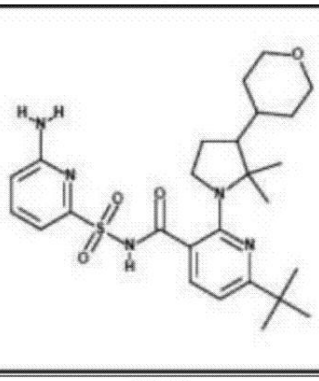
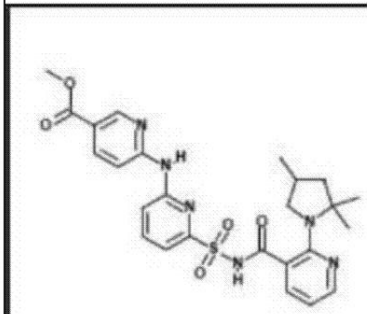
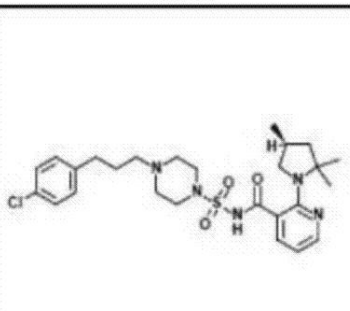
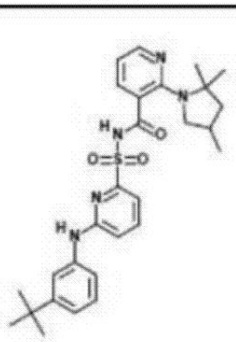
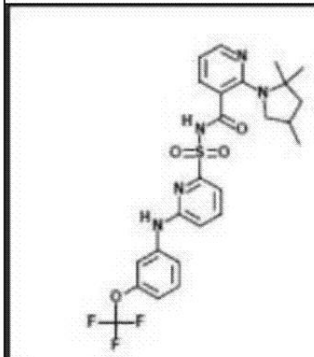
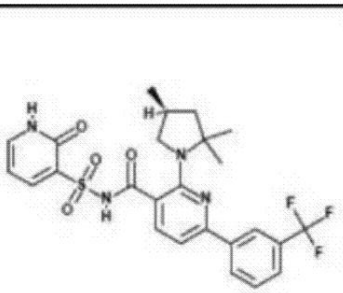
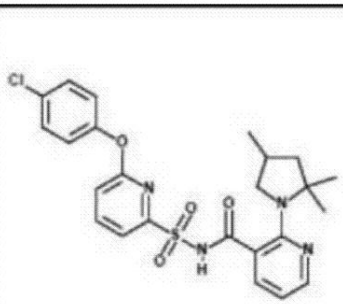
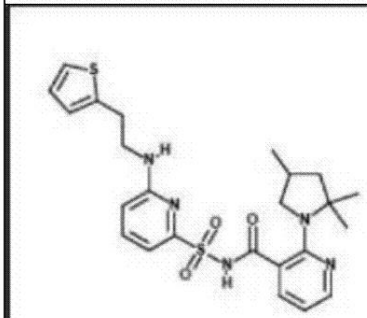
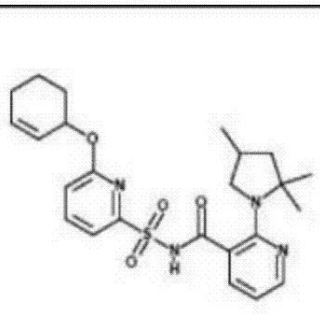
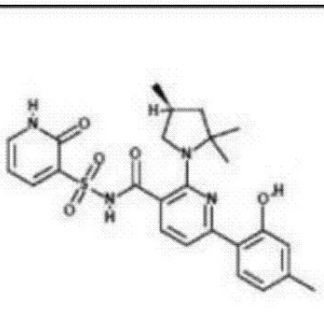
【表９１】

	2114	2115
		
2116	2117	2118
		
2119	2120	
		
2122	2123	2124
		

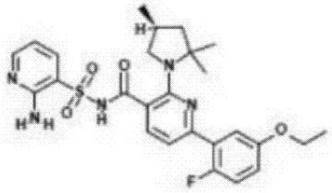
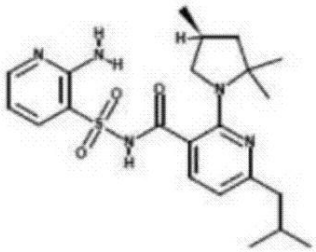
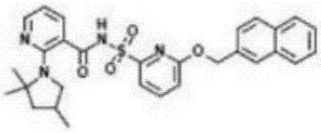
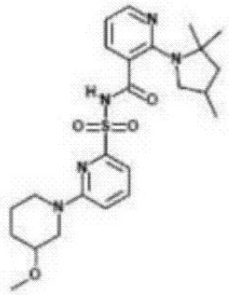
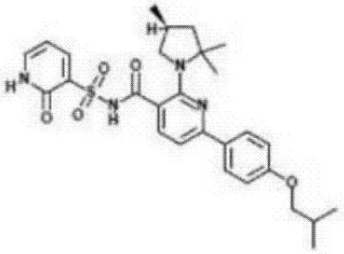
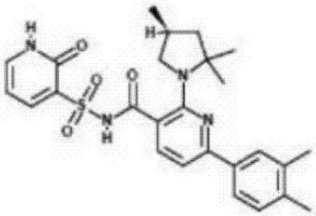
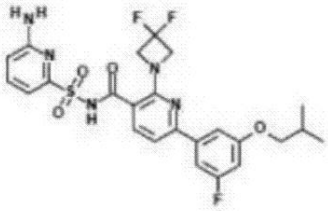
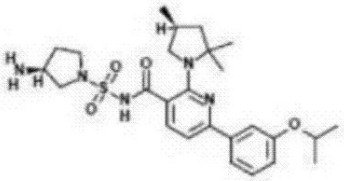
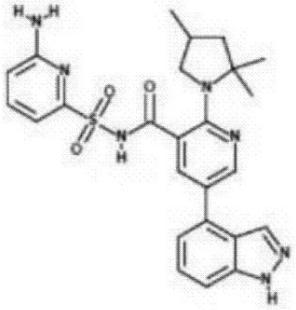
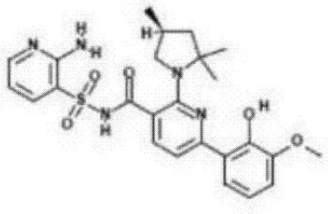
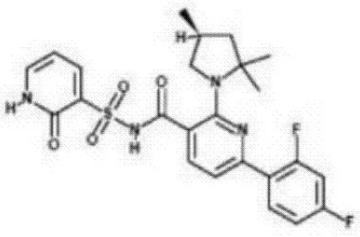
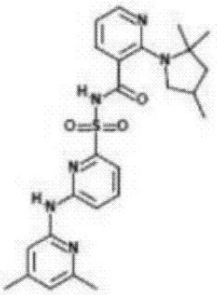
【表９２】

2125	2126	2127
		
2128	2129	2130
		
2131	2132	2133
		
2134	2135	2136
		

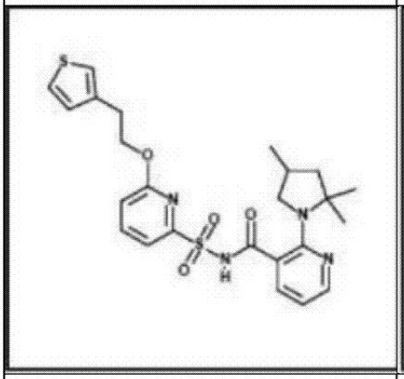
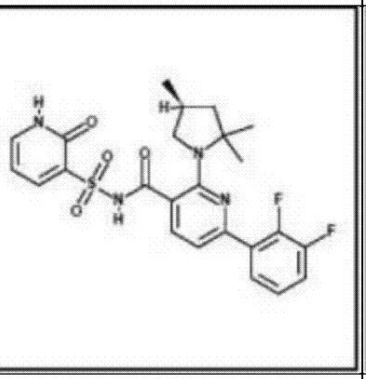
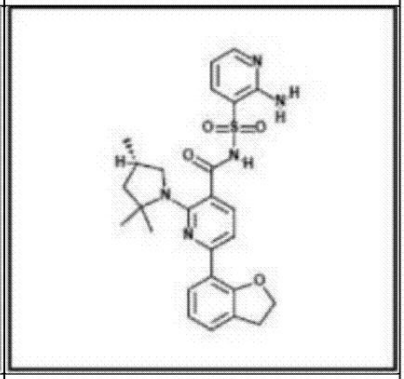
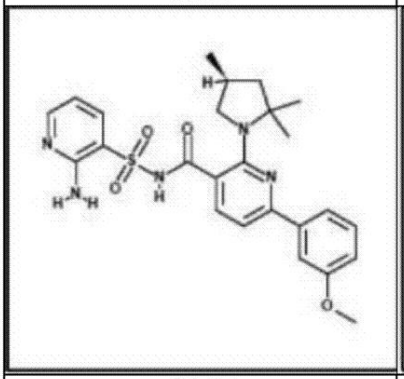
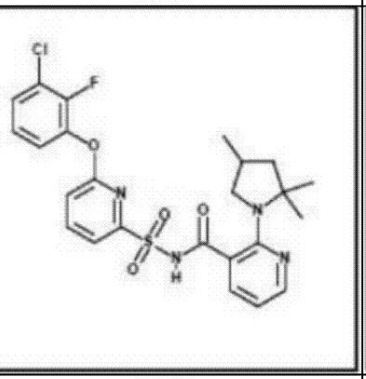
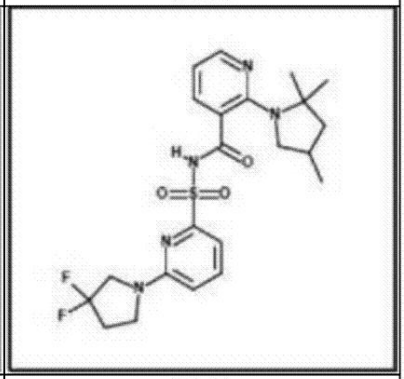
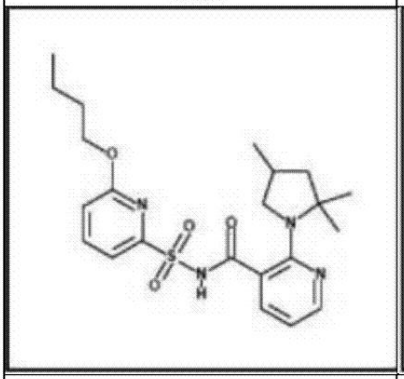
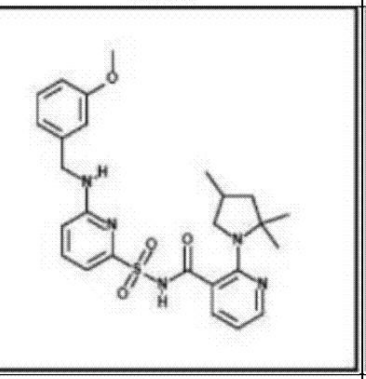
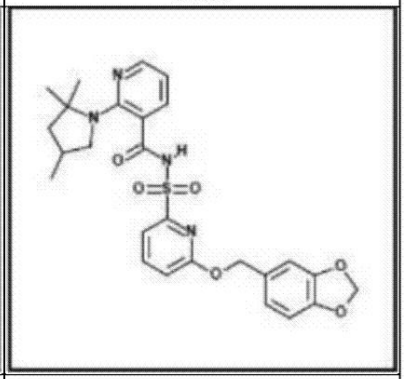
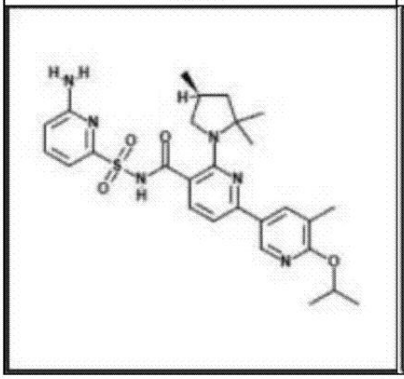
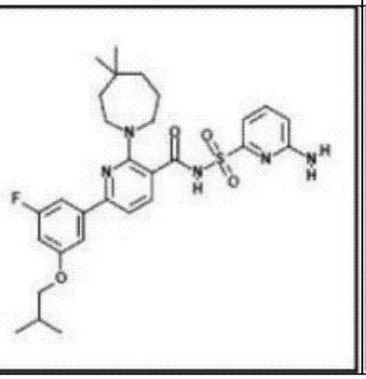
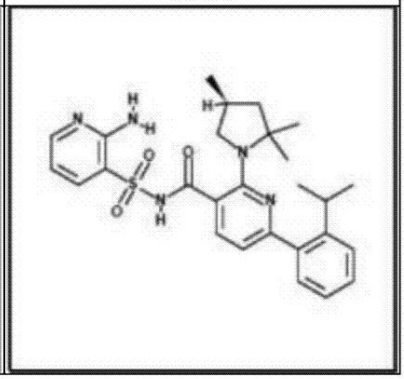
【表９３】

2137	2138	2139
		
2140	2141	2142
		
2143	2144	2145
		
2146	2147	2148
		

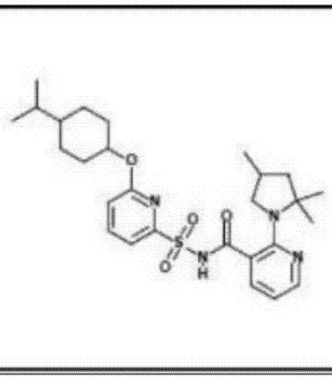
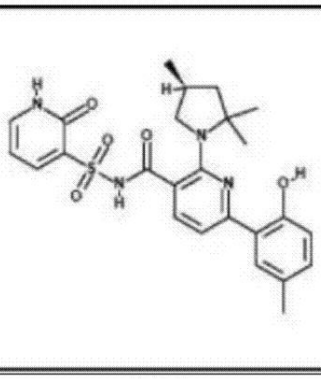
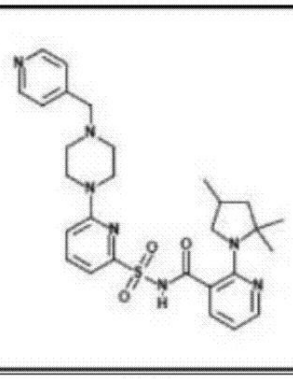
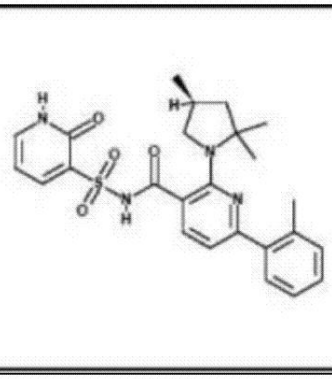
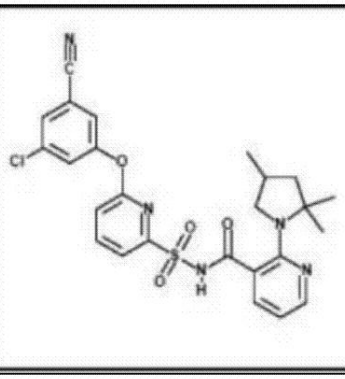
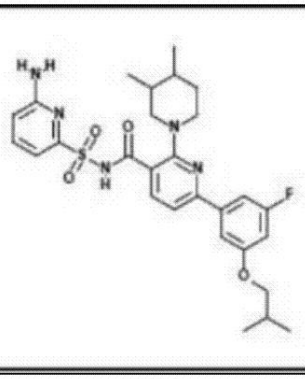
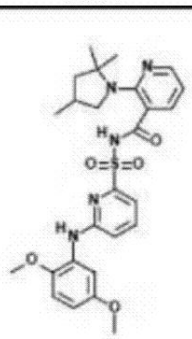
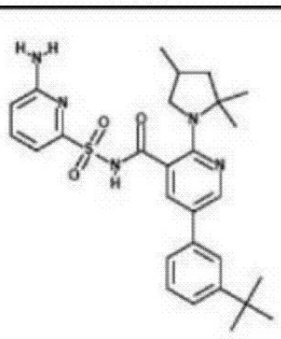
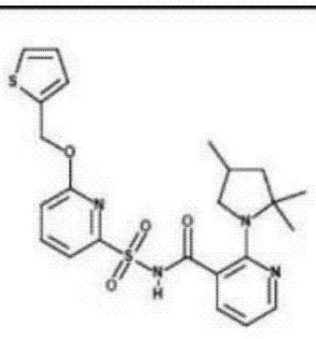
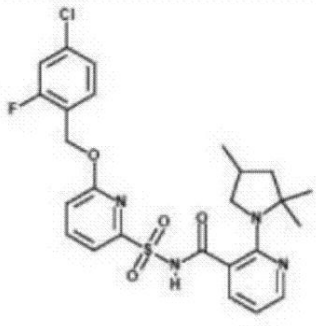
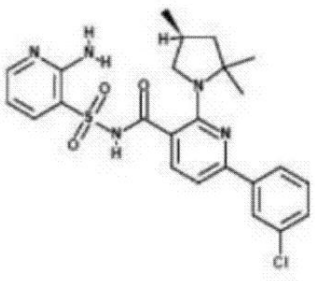
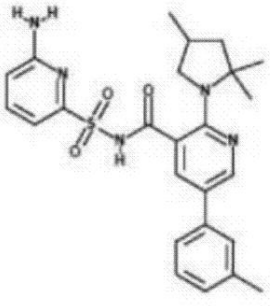
【表９４】

2149	2150	2151
		
2152	2153	2154
		
2155	2156	2157
		
2158	2159	2160
		

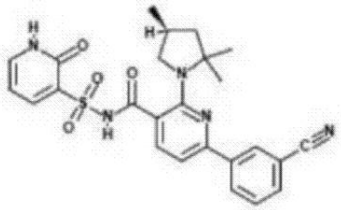
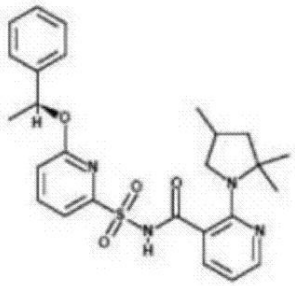
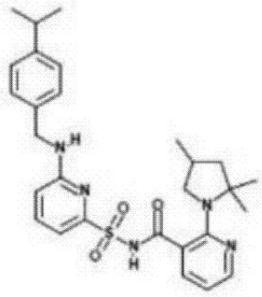
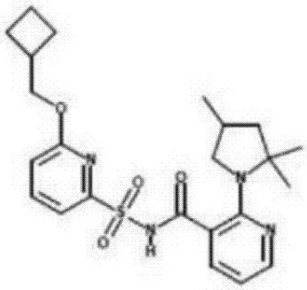
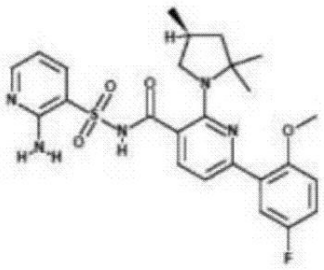
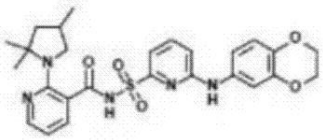
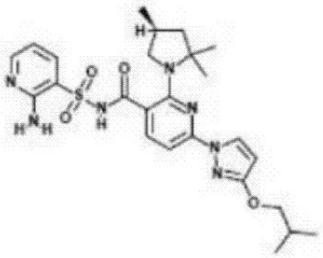
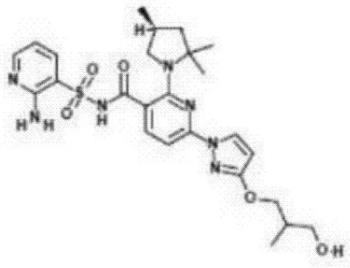
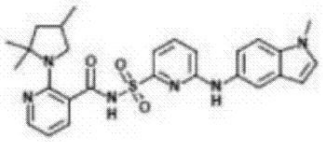
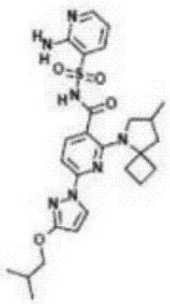
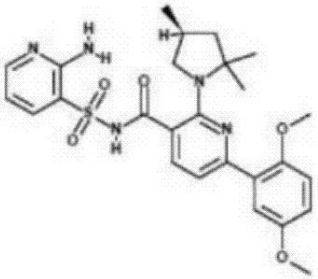
【表９５】

2161	2162	2163
		
2164	2165	2166
		
2167	2168	2169
		
2170	2171	2172
		

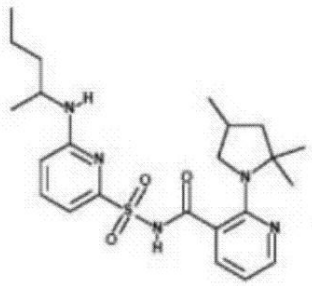
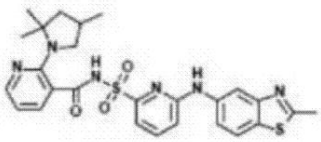
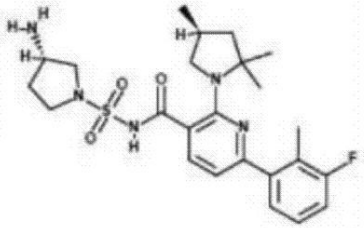
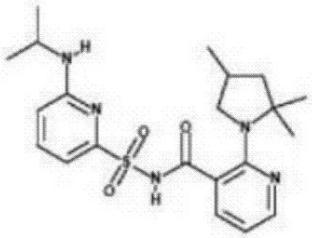
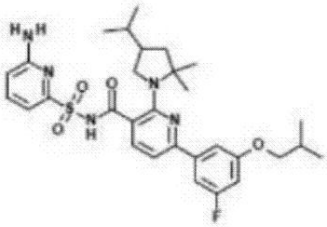
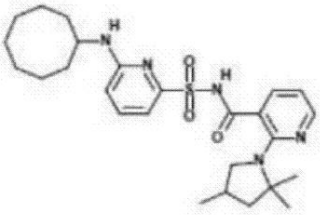
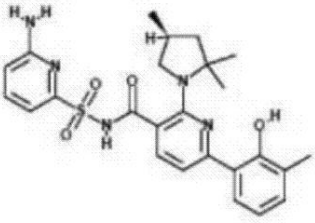
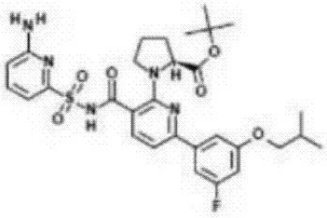
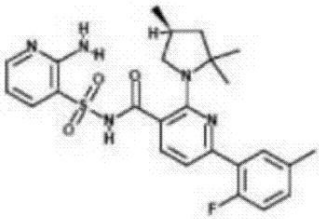
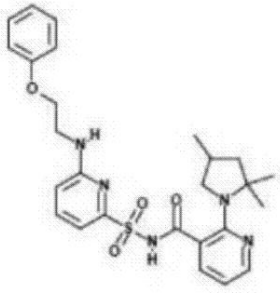
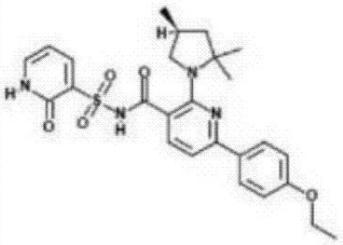
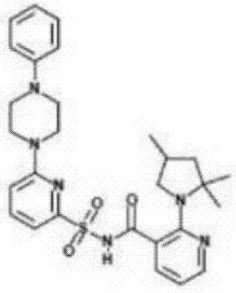
【表９６】

2173	2174	2175
		
2176	2177	2178
		
2179	2180	2181
		
2182	2183	2184
		

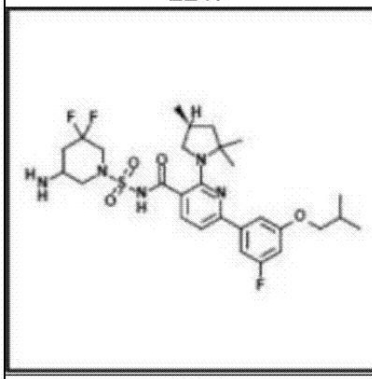
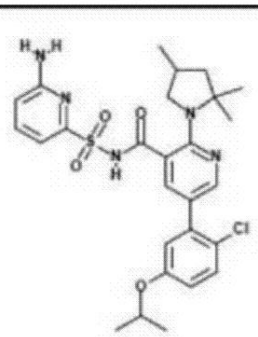
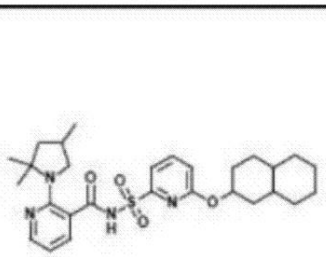
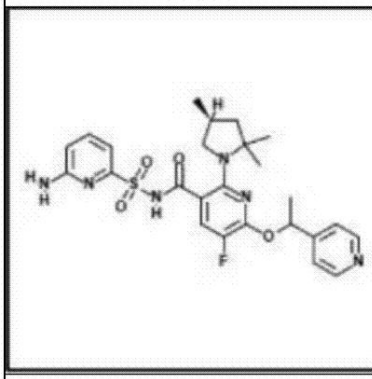
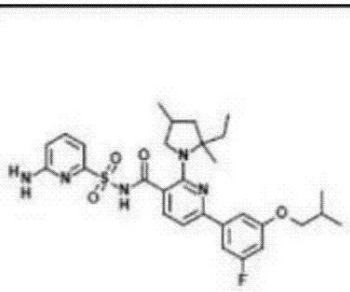
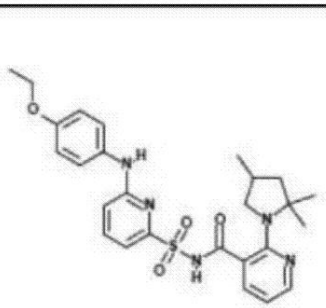
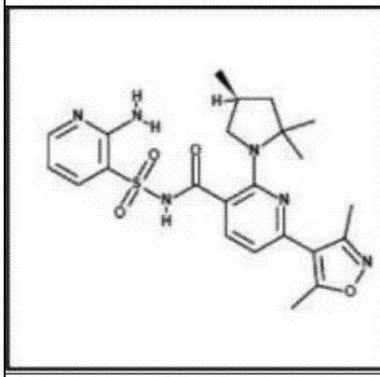
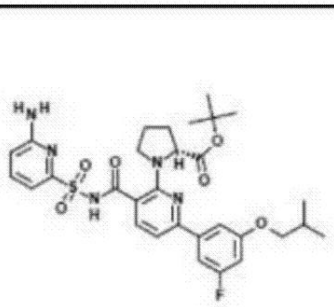
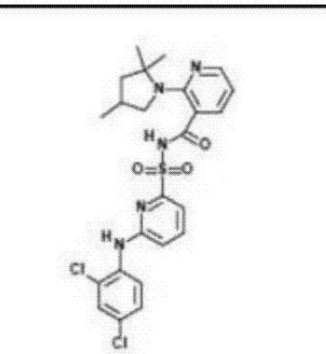
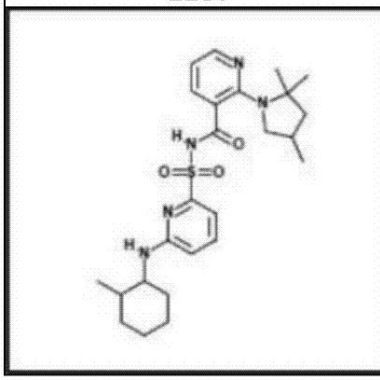
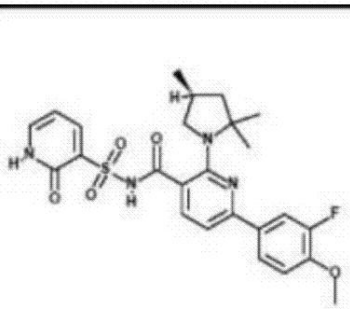
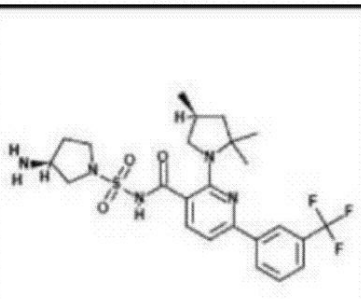
【表９７】

2185	2186	2187
		
2188	2189	2190
		
2191	2192	2193
		
2194	2195	
		

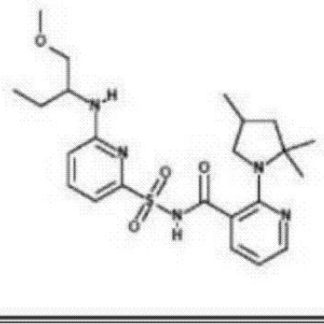
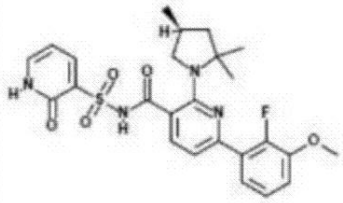
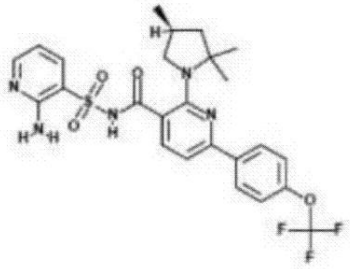
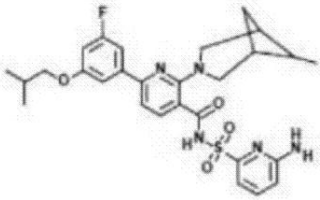
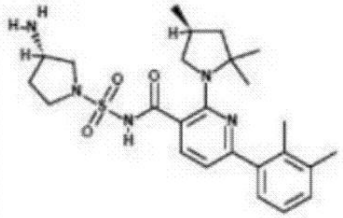
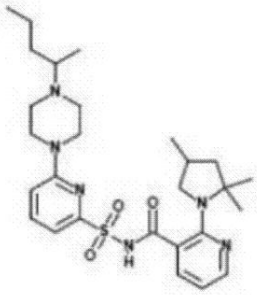
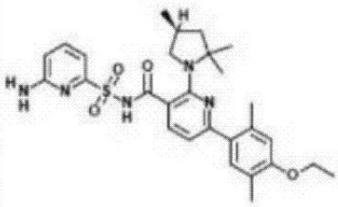
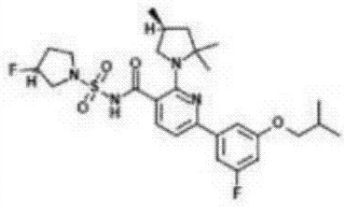
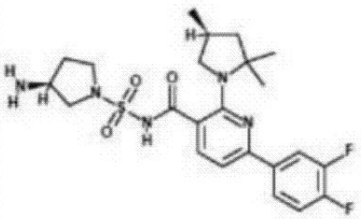
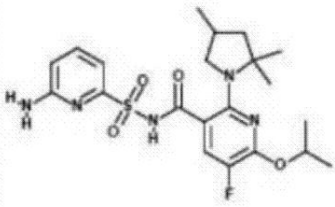
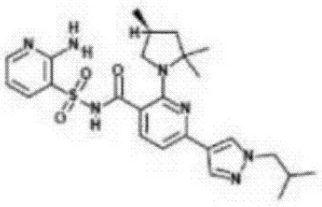
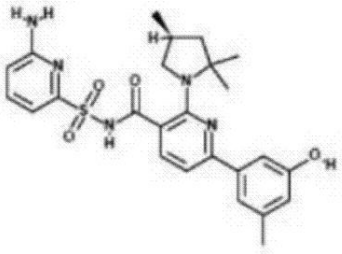
【表９８】

2197	2198	2199
		
2200	2201	2202
		
2203	2204	2205
		
2206	2207	2208
		

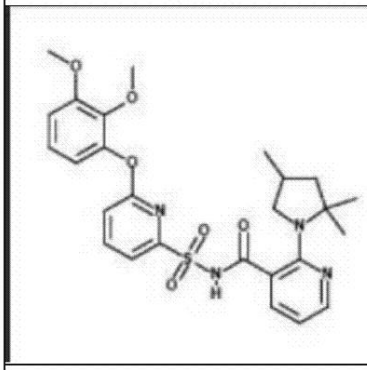
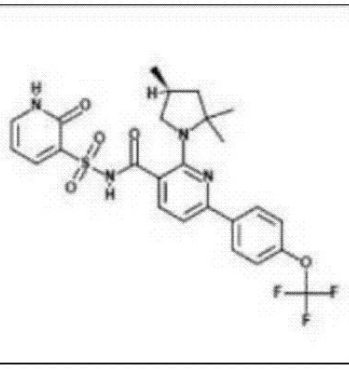
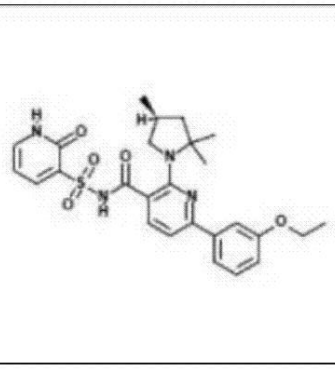
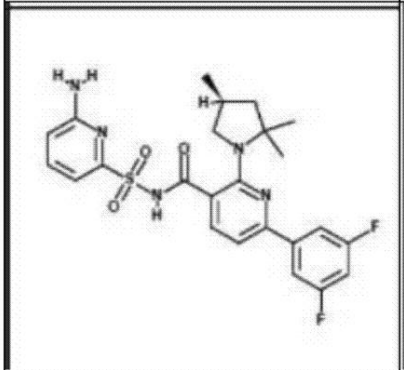
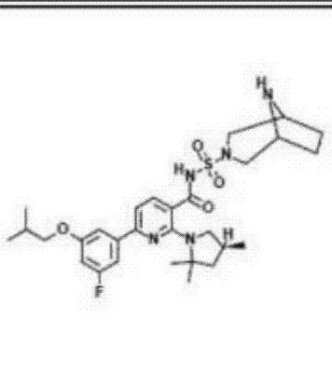
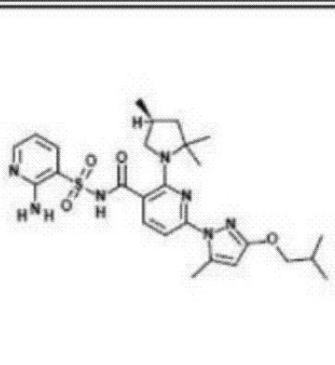
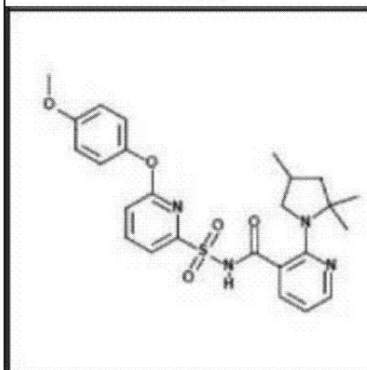
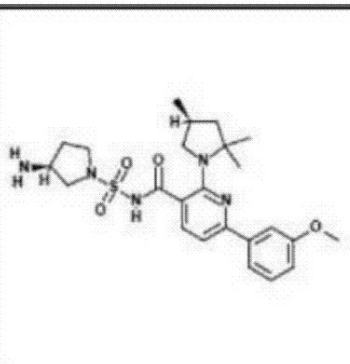
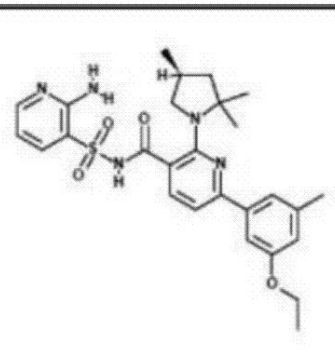
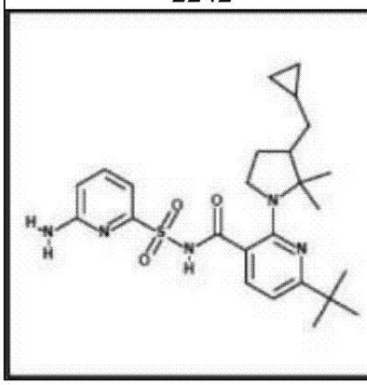
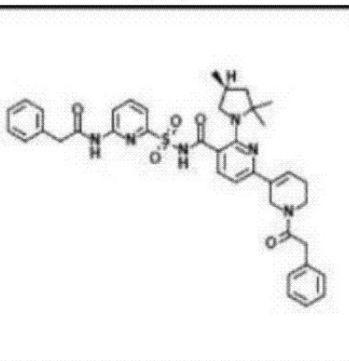
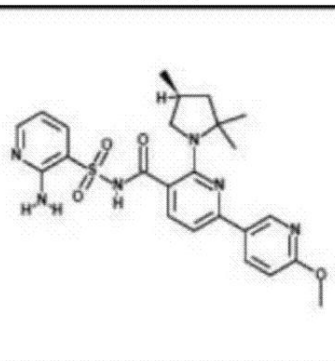
【表９９】

2209	2210	2211
		
2212	2213	2214
		
2215	2216	2217
		
2218	2219	2220
		

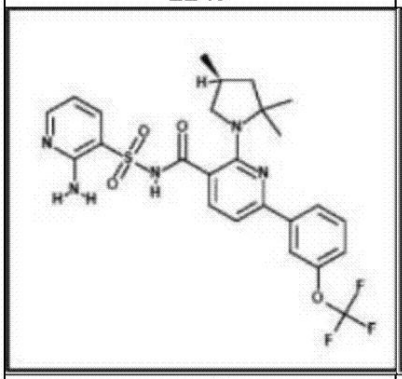
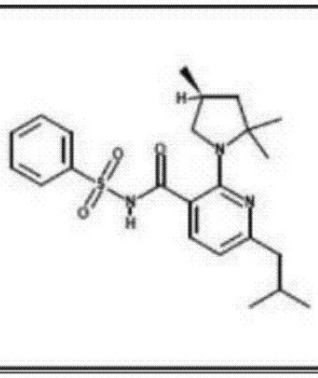
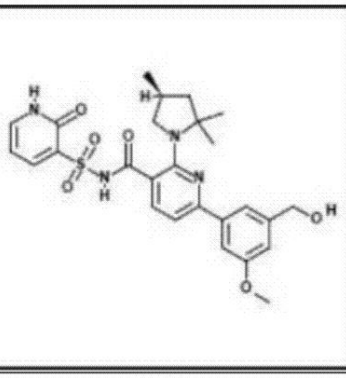
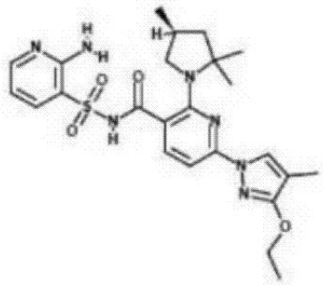
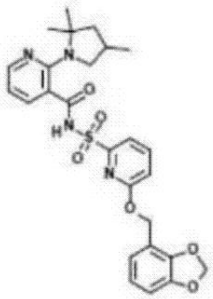
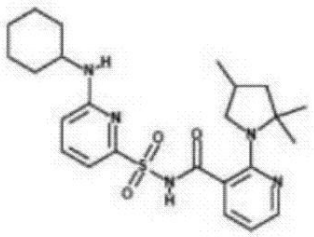
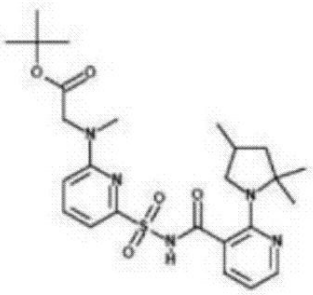
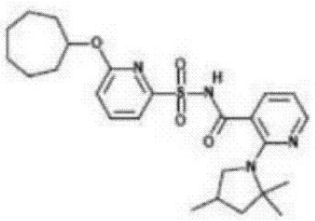
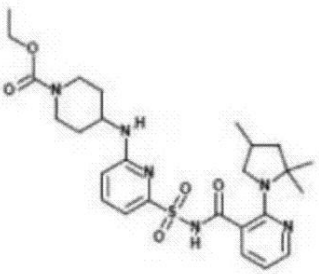
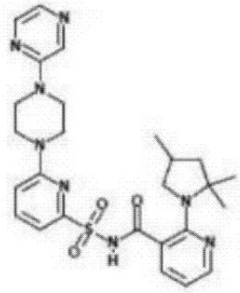
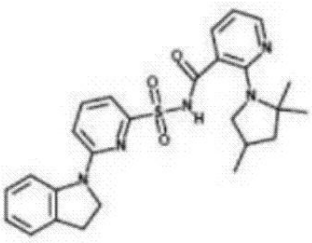
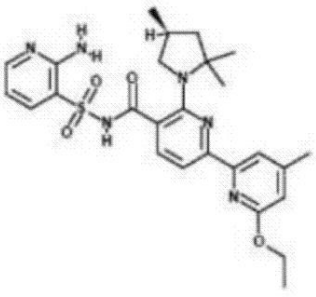
【表１００】

2221	2222	2223
		
2224	2225	2226
		
2227	2228	2229
		
2230	2231	2232
		

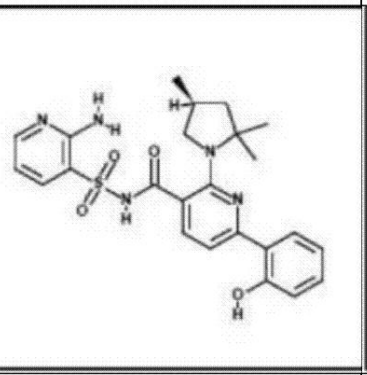
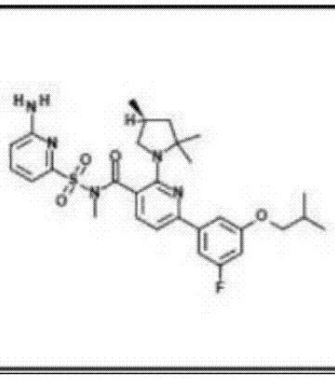
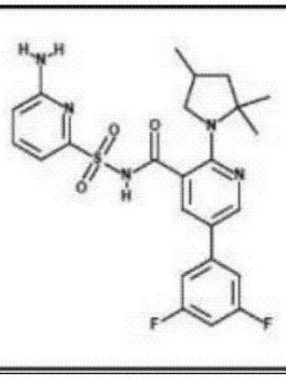
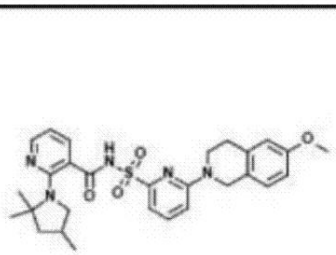
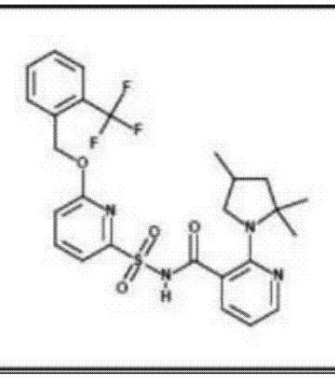
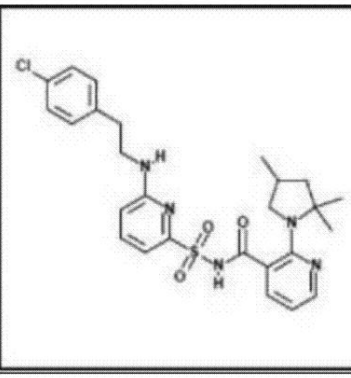
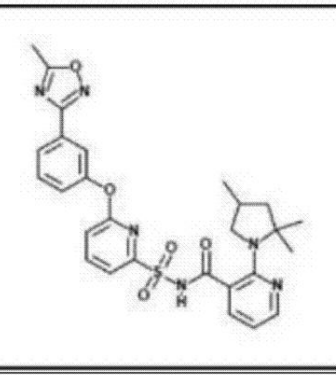
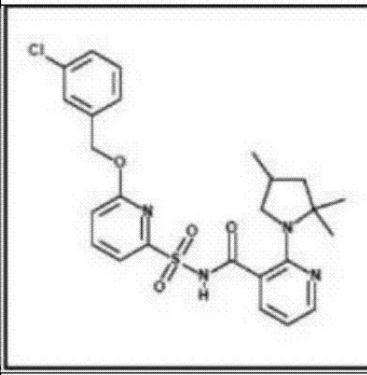
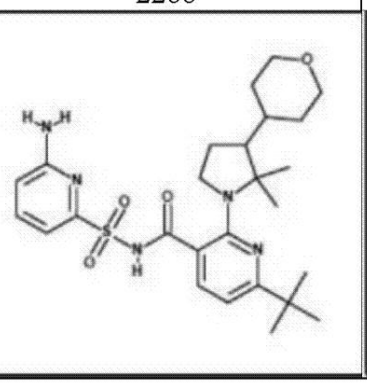
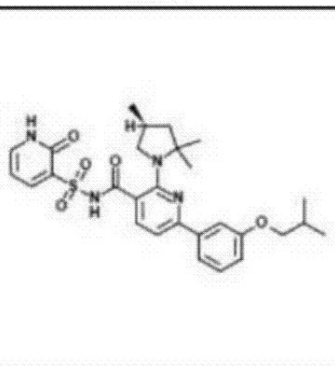
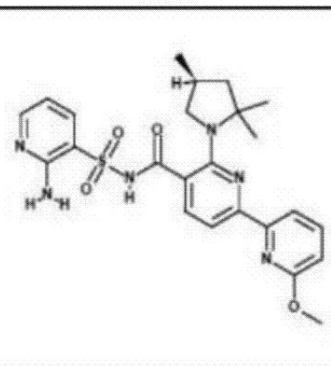
【表１０１】

2233	2234	2235
		
2236	2237	2238
		
2239	2240	2241
		
2242	2243	2244
		

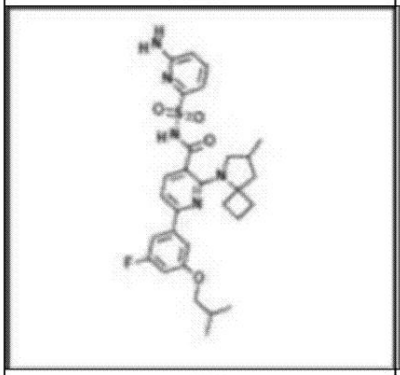
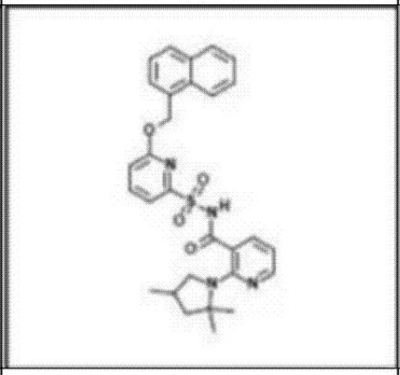
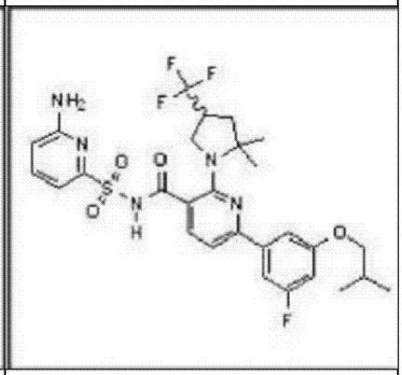
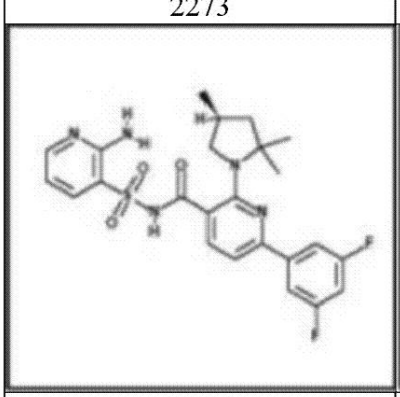
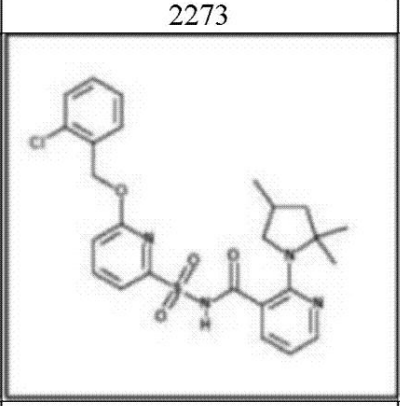
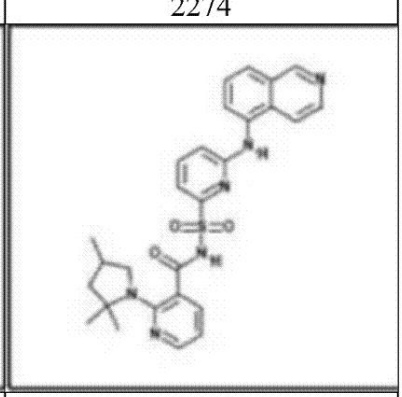
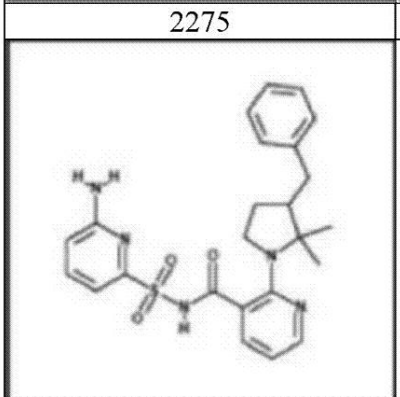
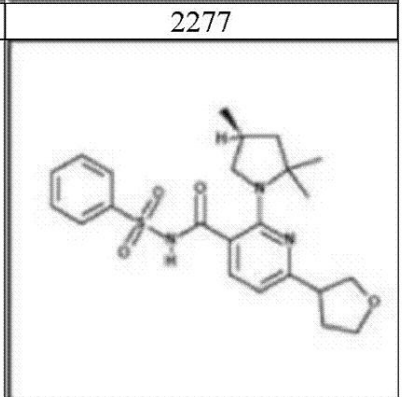
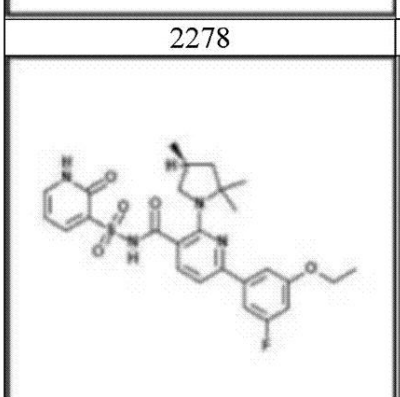
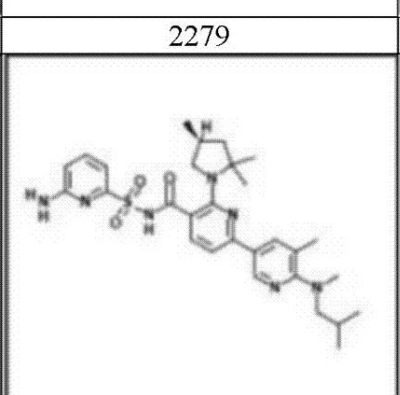
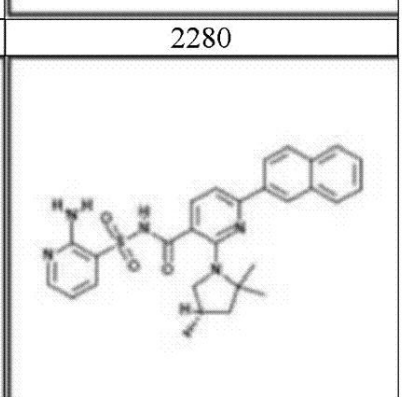
【表１０２】

2245	2246	2247
		
2248	2249	2250
		
2251	2252	2253
		
2254	2255	2256
		

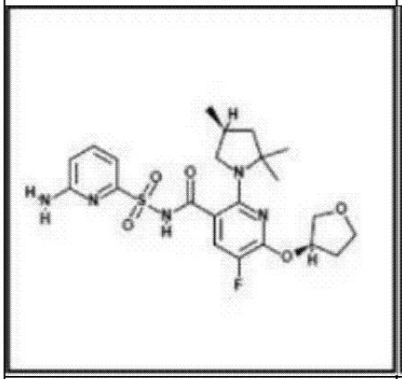
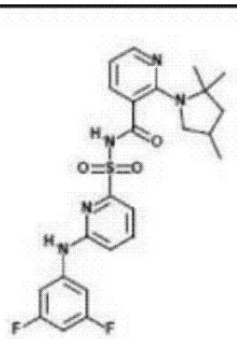
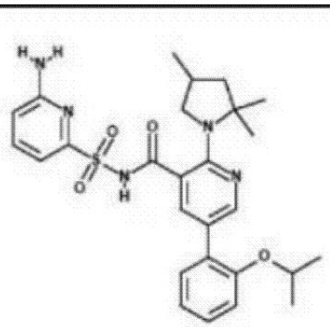
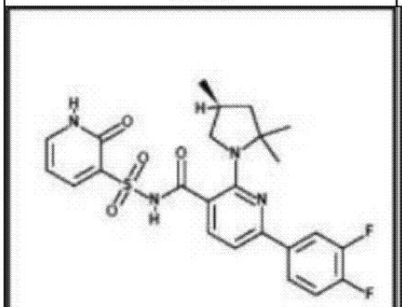
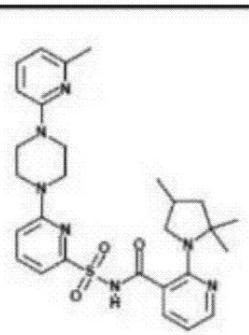
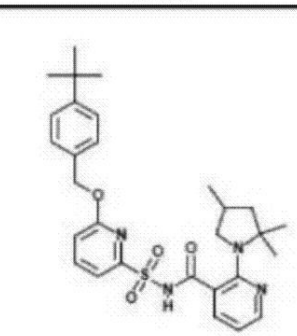
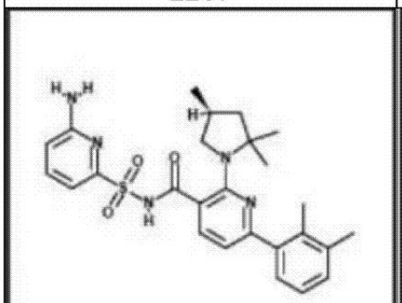
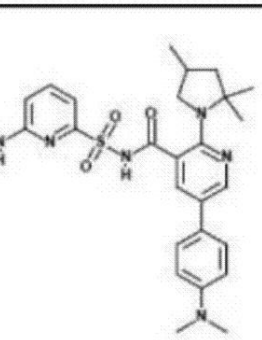
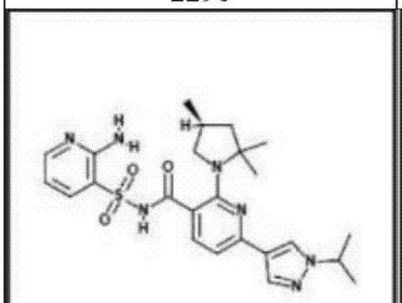
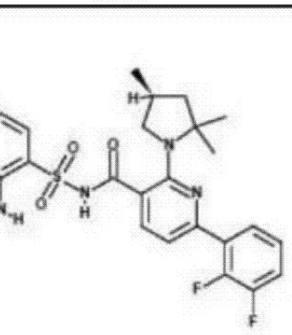
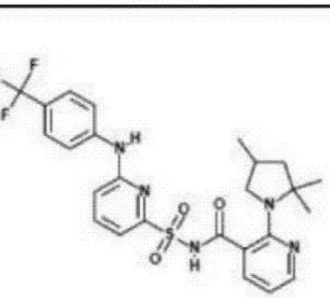
【表１０３】

2257	2258	2259
		
2260	2261	2262
		
2263	2264	
		
2266	2267	2268
		

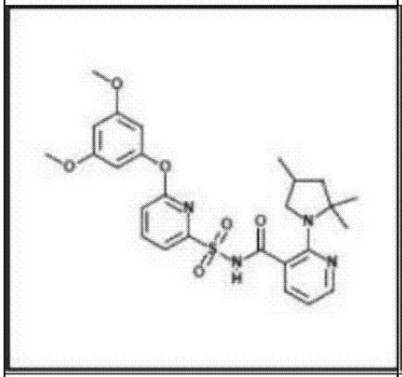
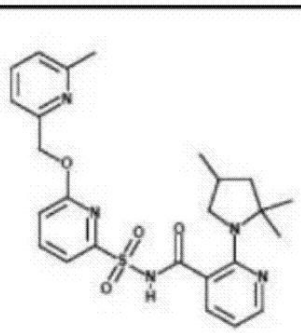
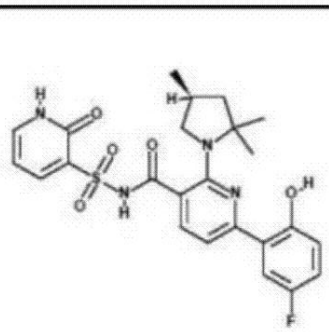
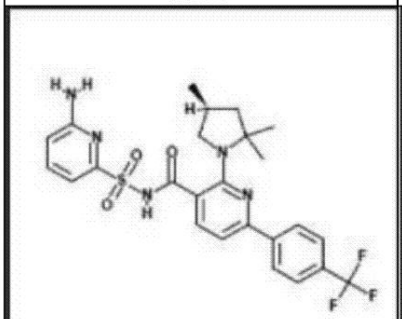
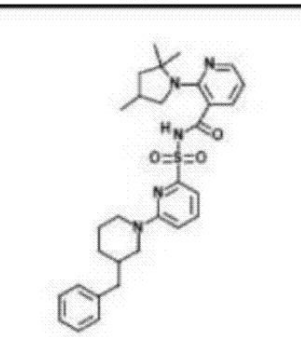
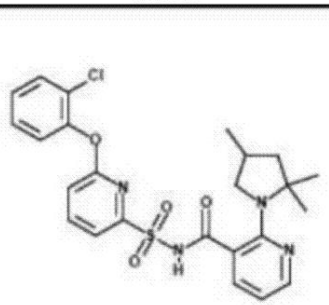
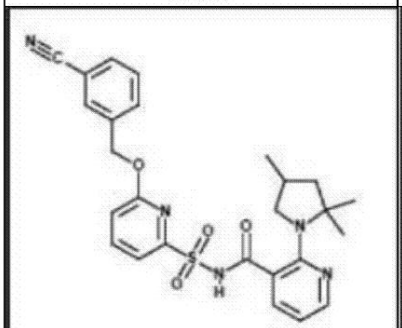
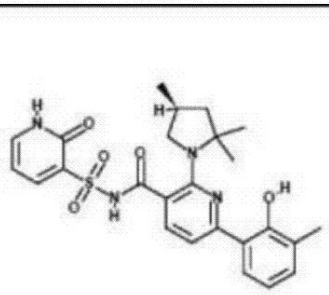
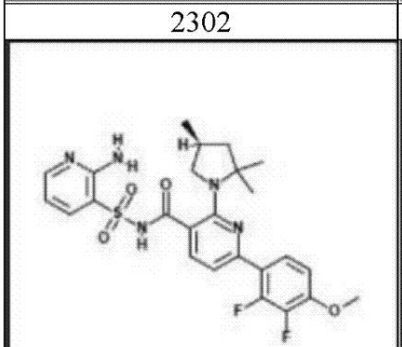
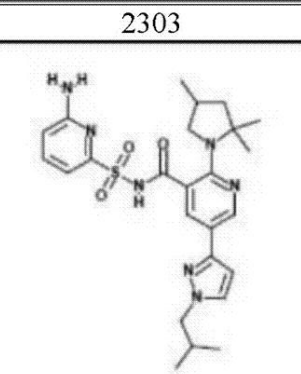
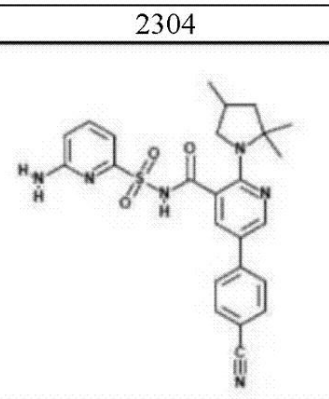
【表１０４】

2260	2270	2271
		
2273	2273	2274
		
2275		2277
		
2278	2279	2280
		

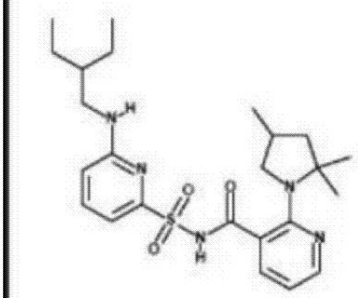
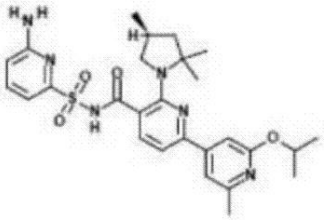
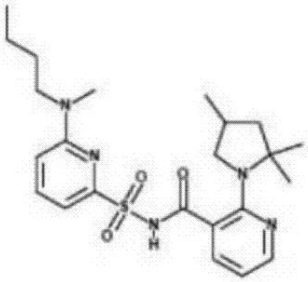
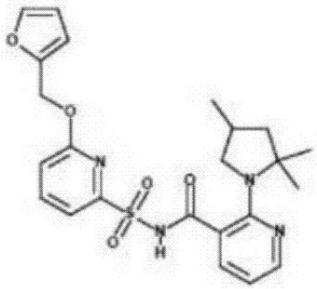
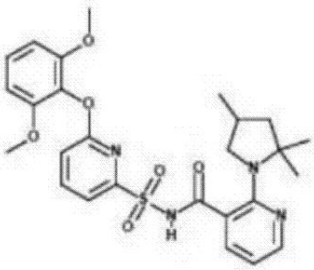
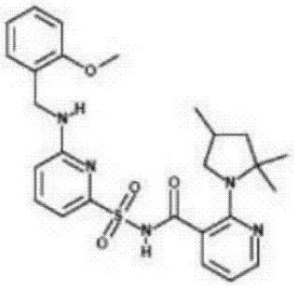
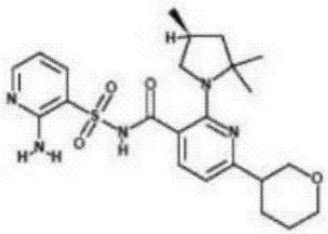
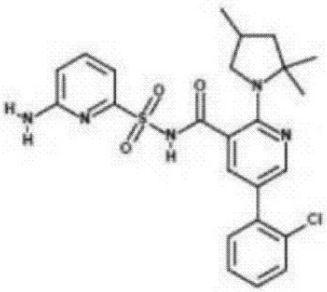
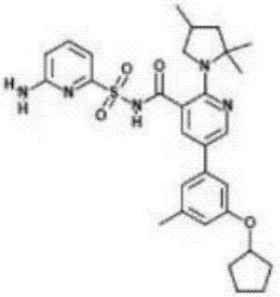
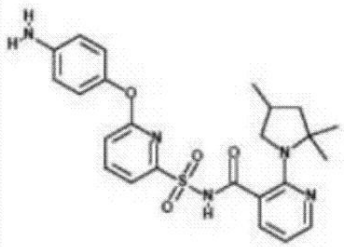
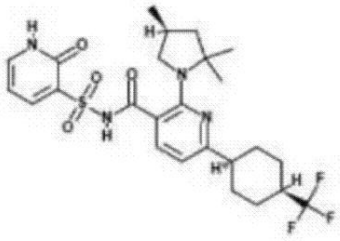
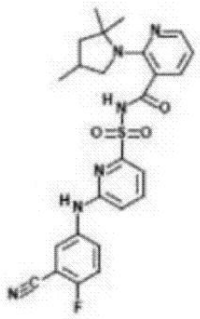
【表１０５】

2281	2282	2283
		
2284	2285	2286
		
2287	2288	
		
2290	2291	2292
		

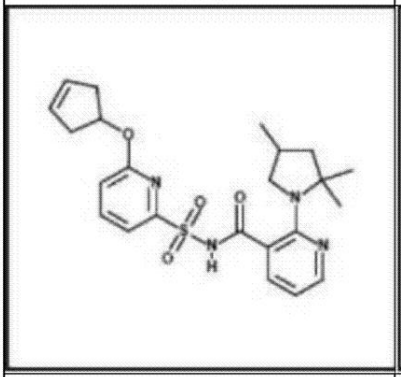
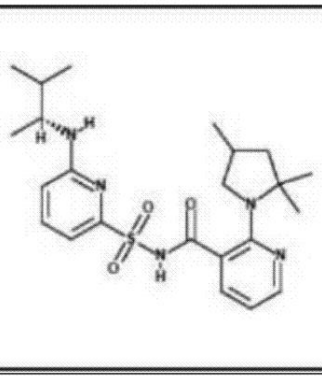
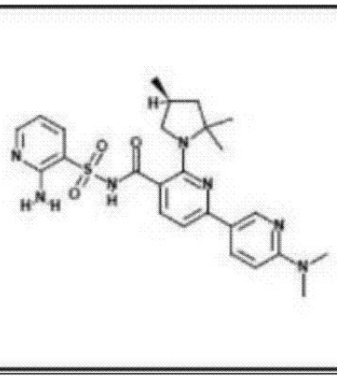
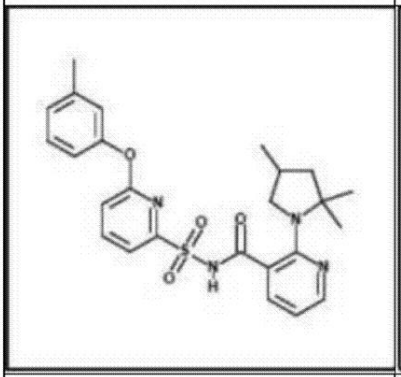
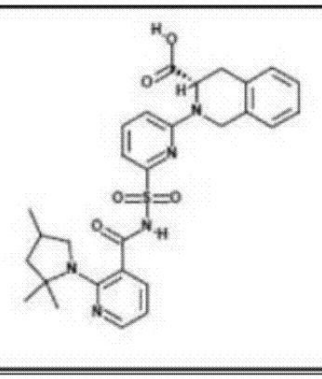
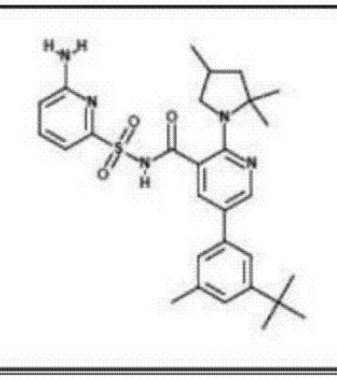
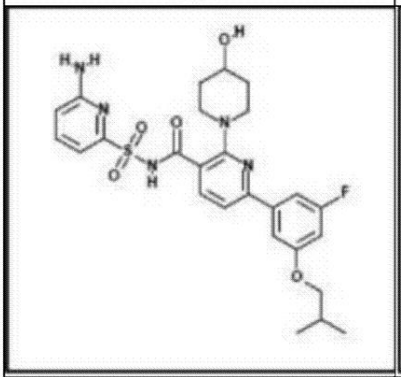
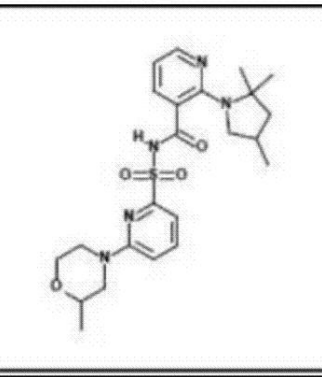
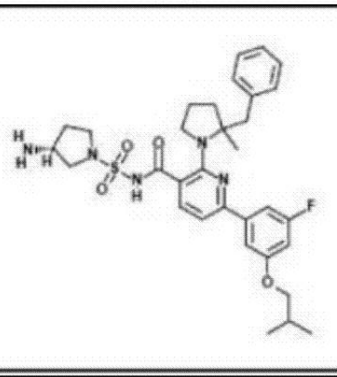
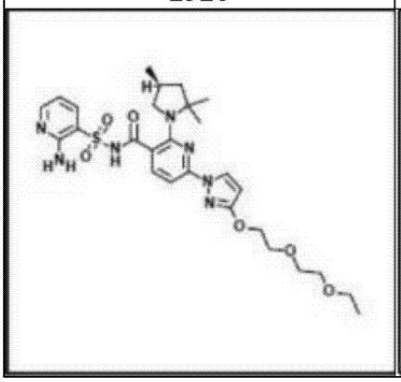
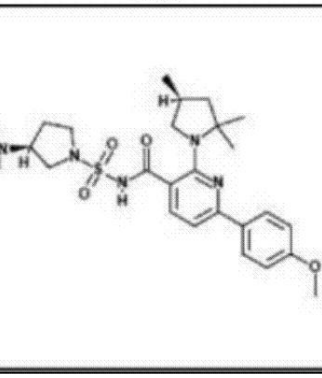
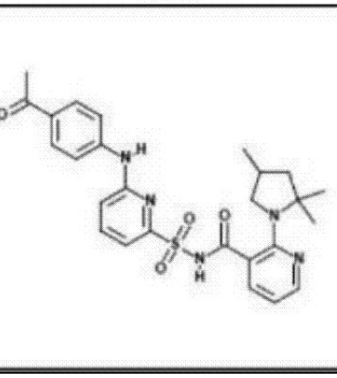
【表１０６】

2293	2294	2295
		
2296	2297	2298
		
2299	2300	
		
2302	2303	2304
		

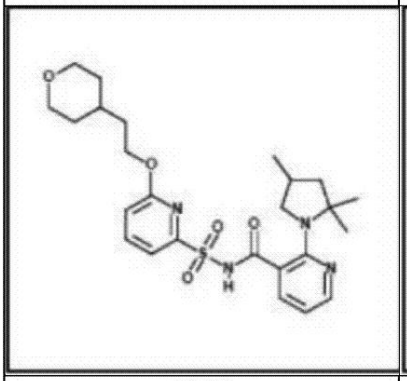
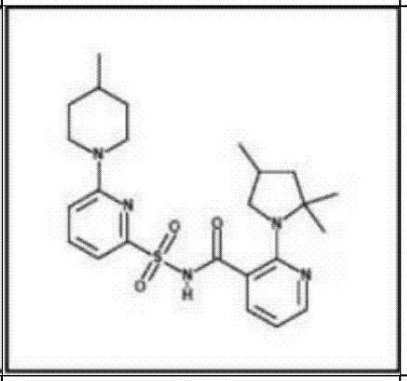
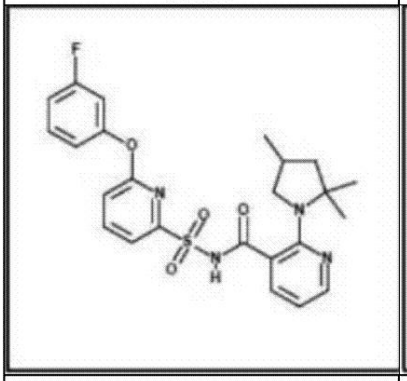
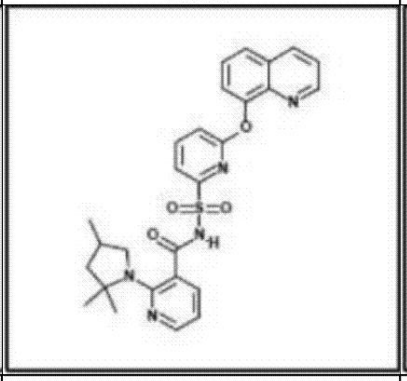
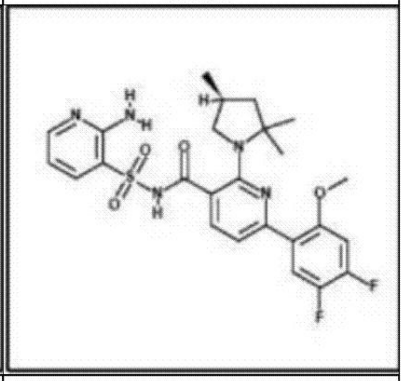
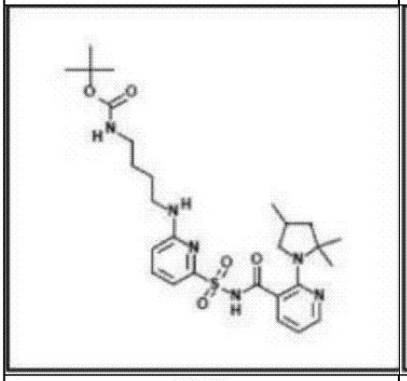
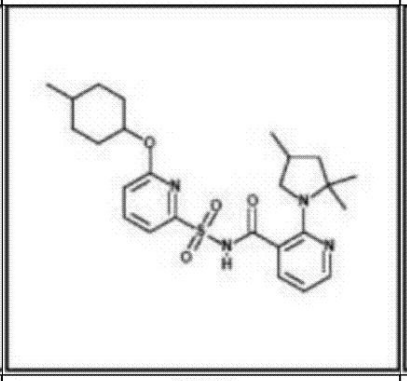
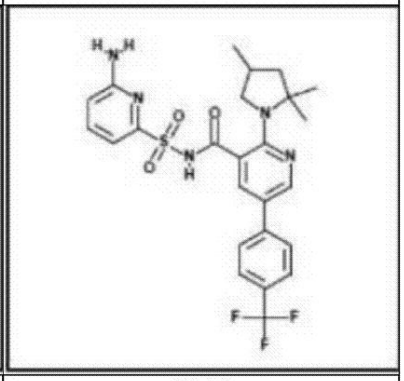
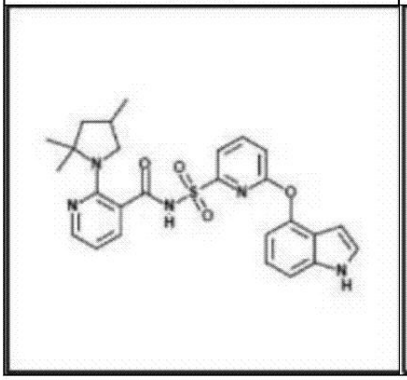
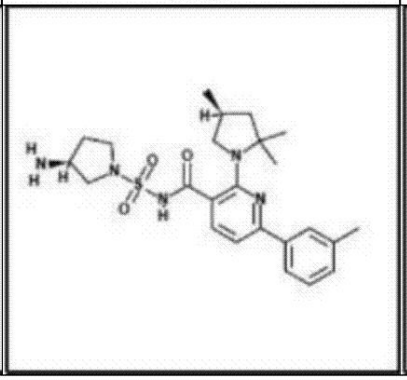
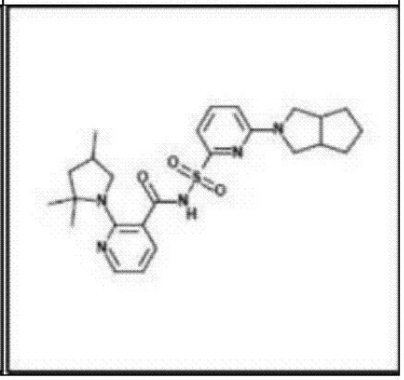
【表１０７】

2305	2306	2307
		
2308	2309	2310
		
2311	2312	2313
		
2314	2315	2316
		

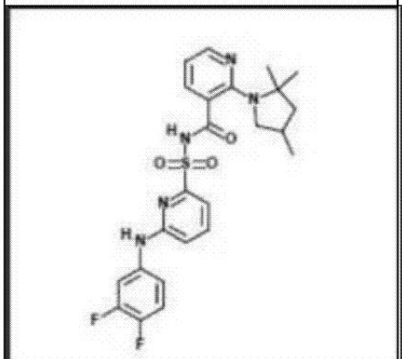
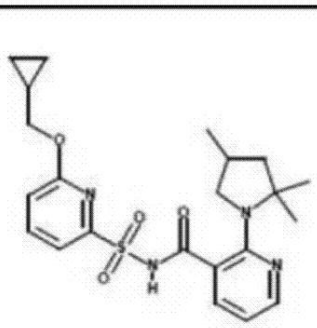
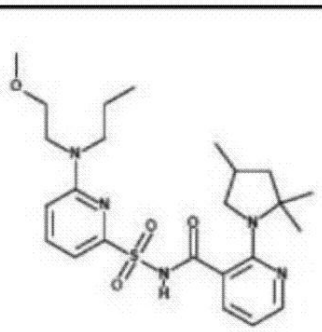
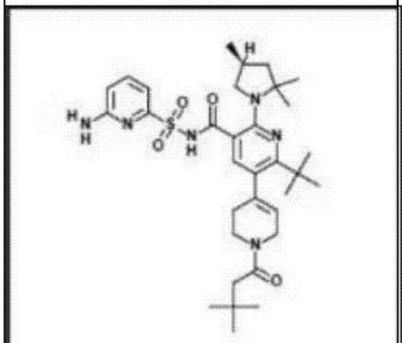
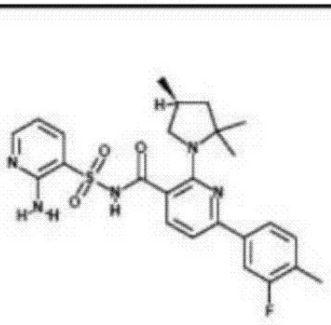
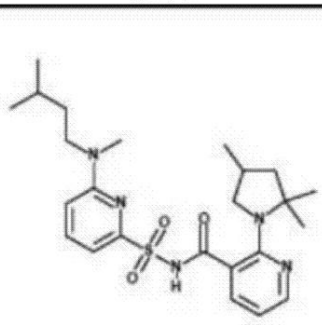
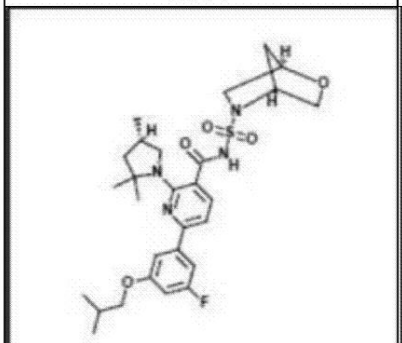
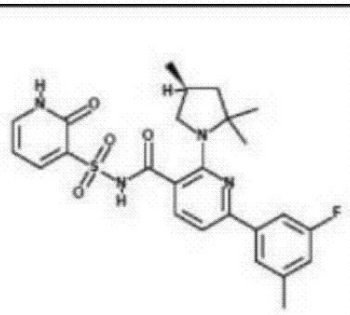
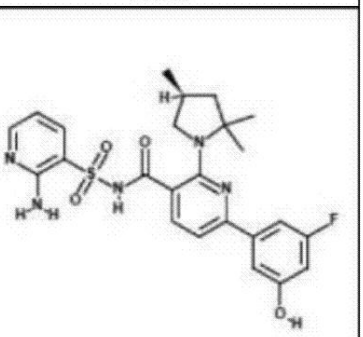
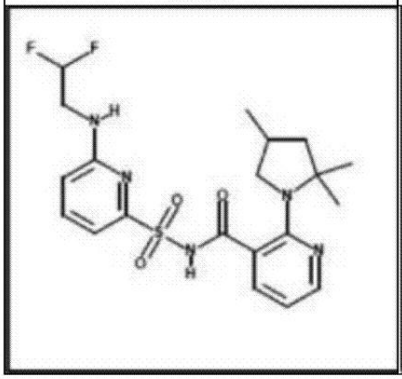
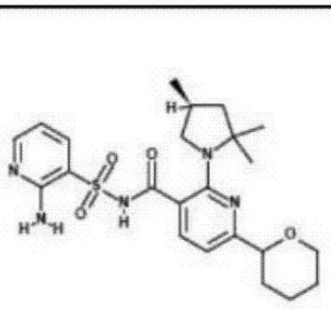
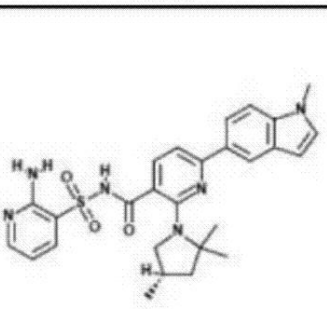
【表１０８】

2317	2318	2319
		
2320	2321	2322
		
2323	2324	2325
		
2326	2327	2328
		

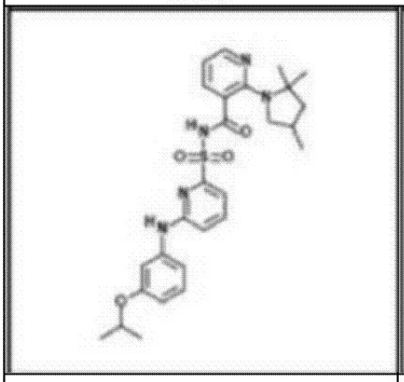
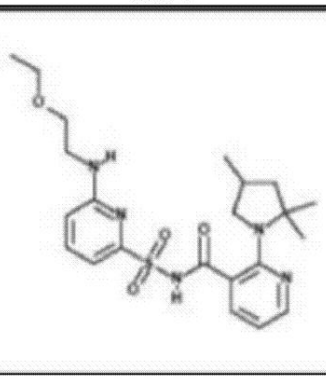
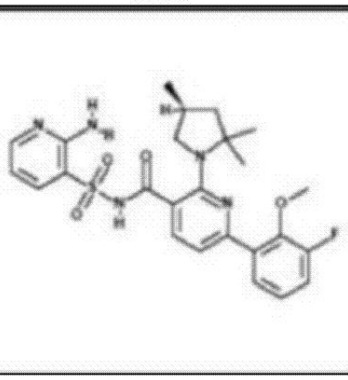
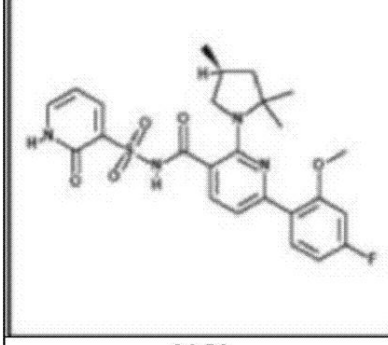
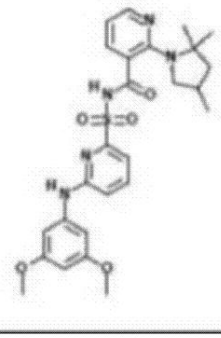
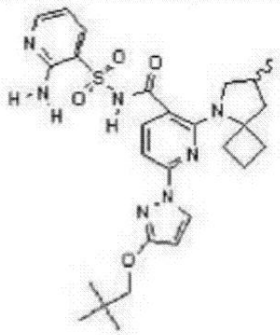
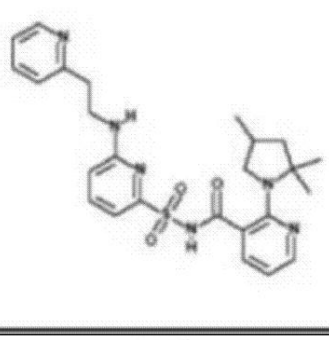
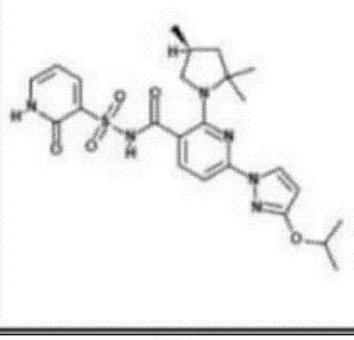
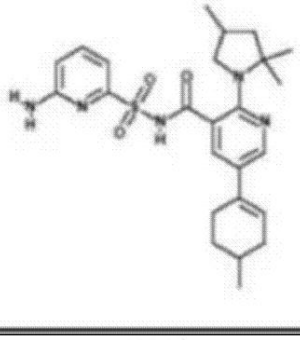
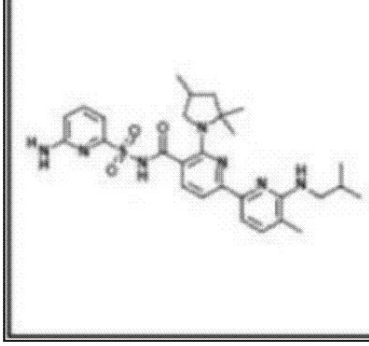
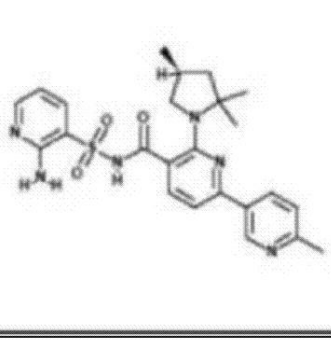
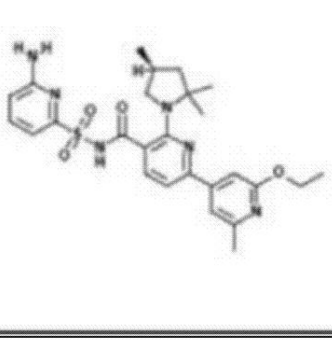
【表１０９】

2329	2330	
		
2332	2333	2334
		
2335	2336	2337
		
2338	2339	2340
		

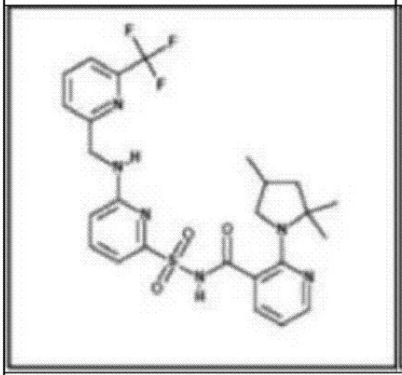
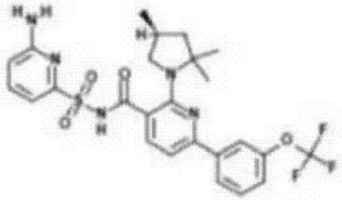
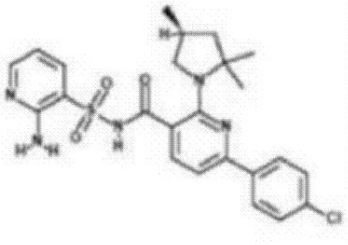
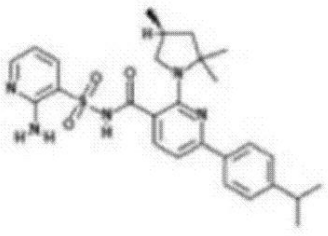
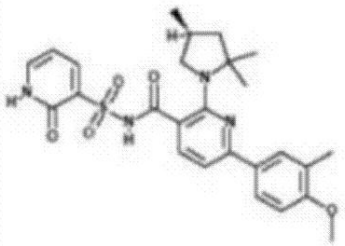
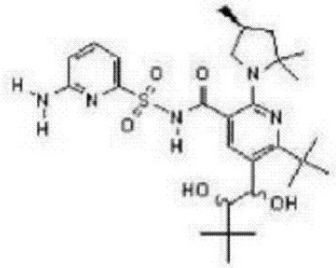
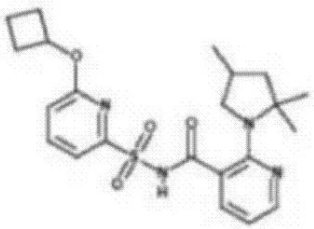
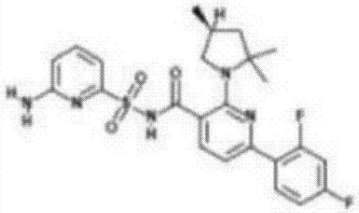
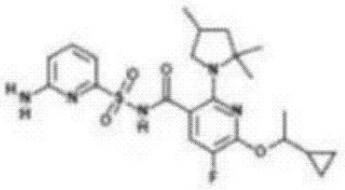
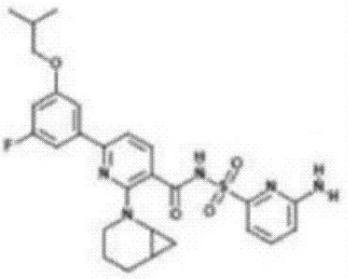
【表１１０】

2341	2342	2343
		
2344	2345	2346
		
2347	2348	2349
		
2350	2351	2352
		

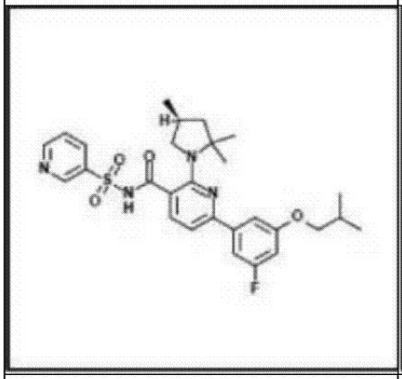
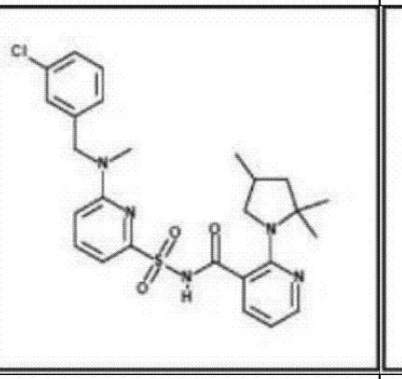
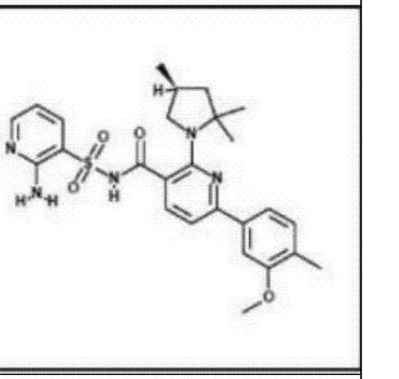
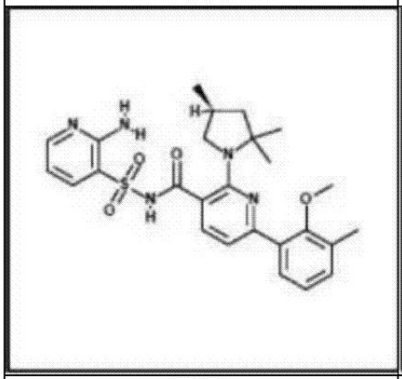
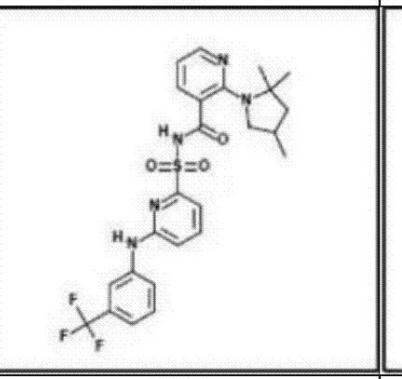
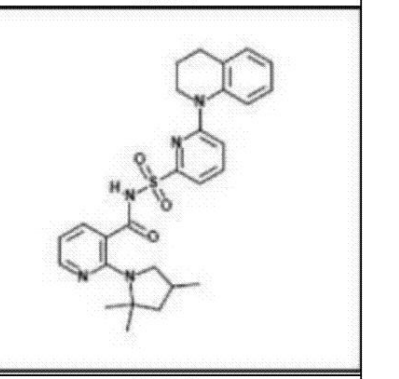
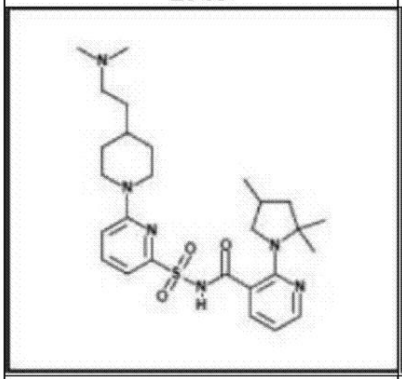
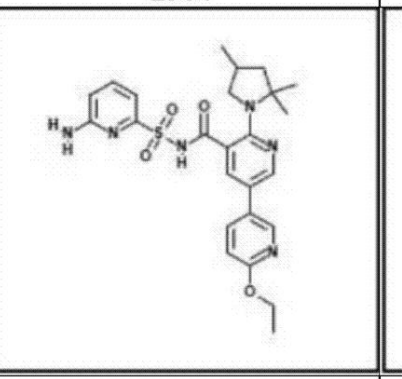
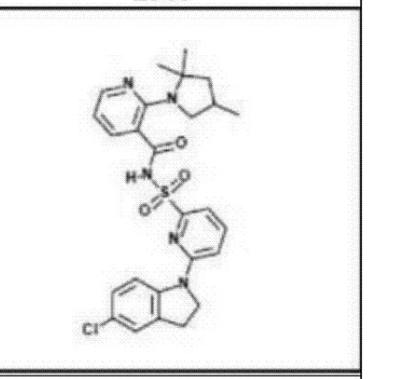
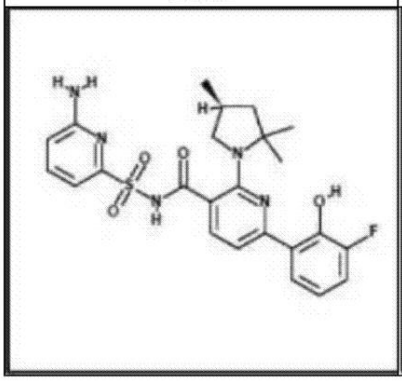
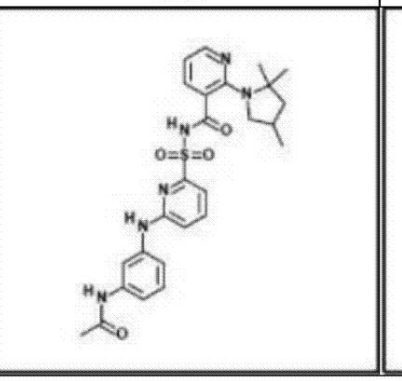
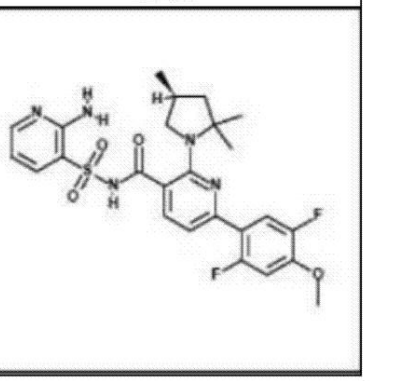
【表１１１】

2353	2354	2355
		
2356	2357	2358
		
2359	2360	2361
		
2362	2363	2364
		

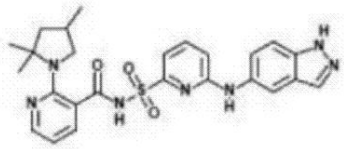
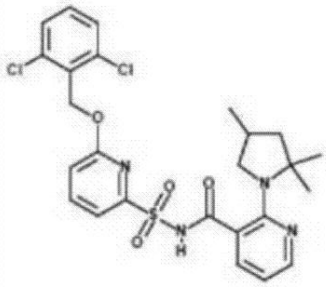
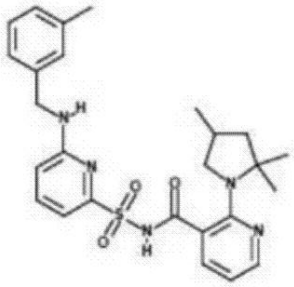
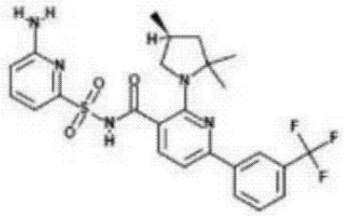
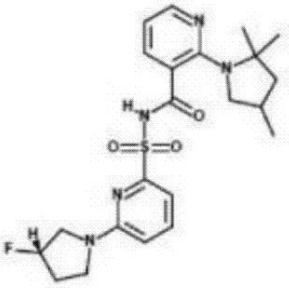
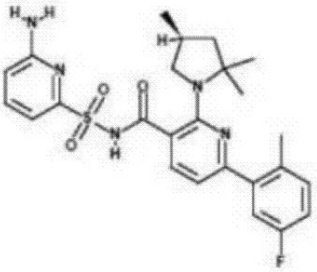
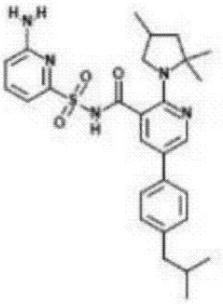
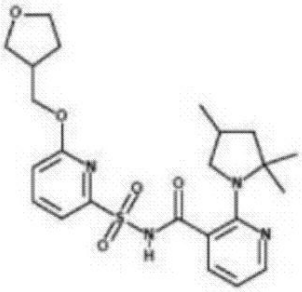
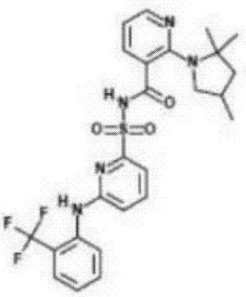
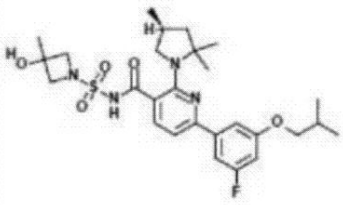
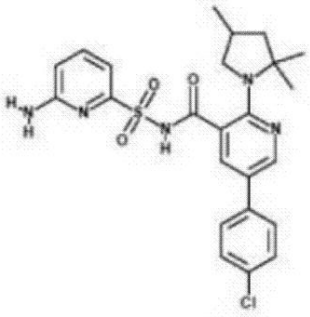
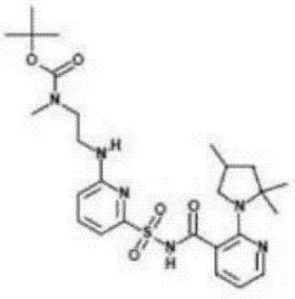
【表１１２】

2365	2366	2367
		
2368	2369	2370
		
2371	2372	2373
		
		2376
		

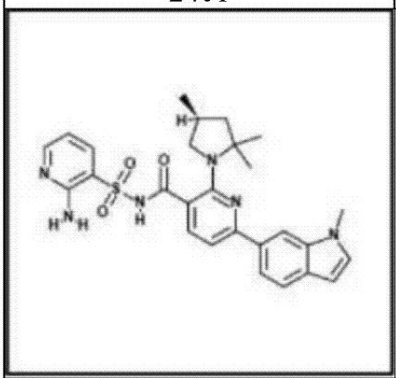
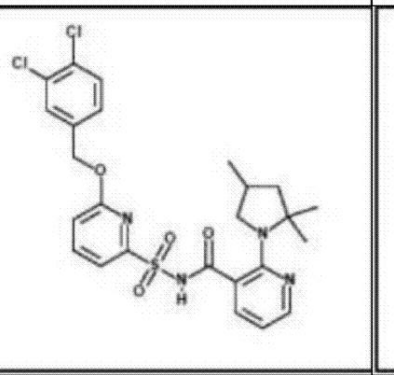
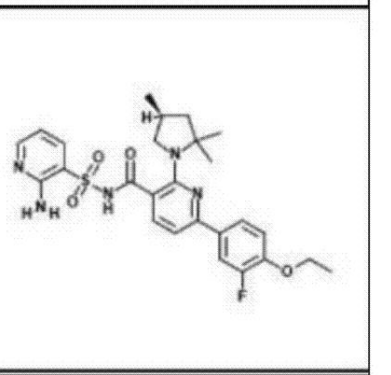
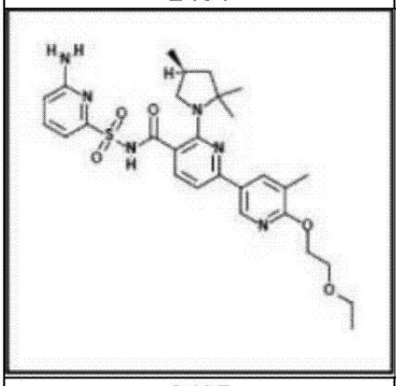
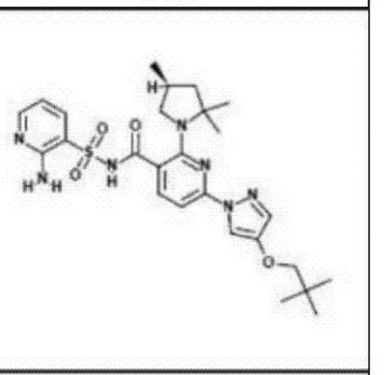
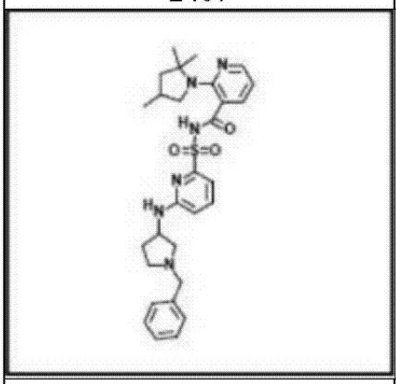
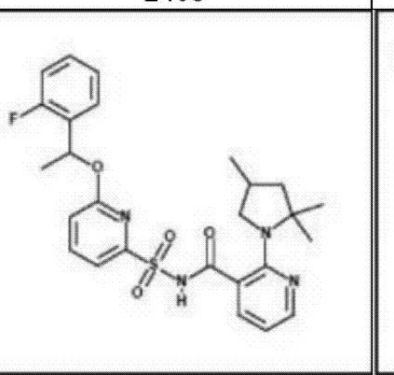
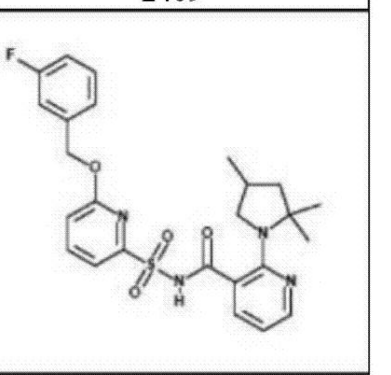
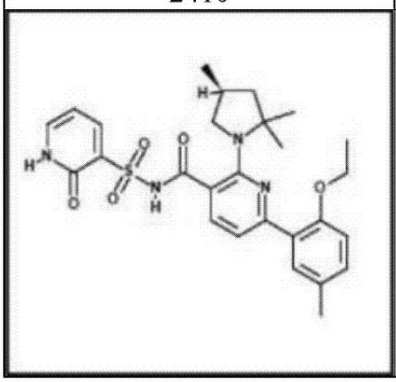
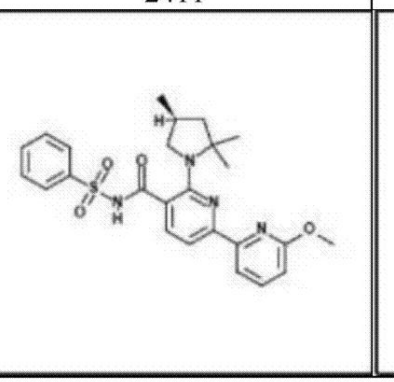
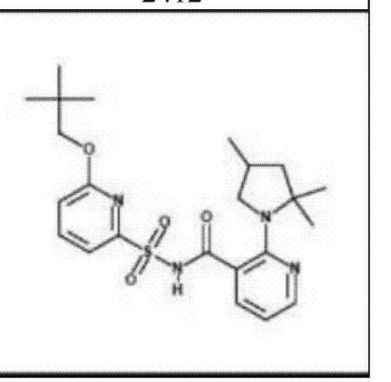
【表１１３】

2377	2378	2379
		
2380	2381	2382
		
2383	2384	2385
		
2386	2387	2388
		

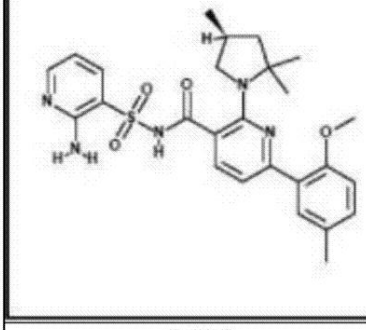
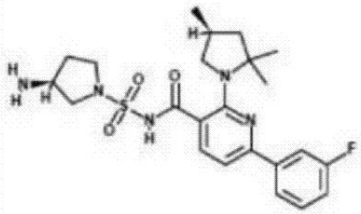
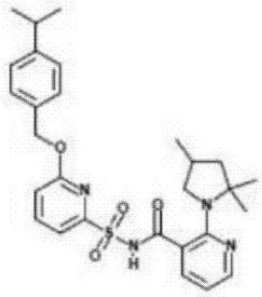
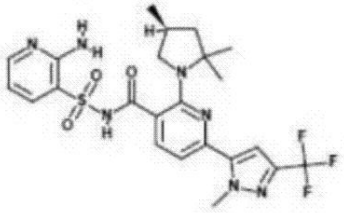
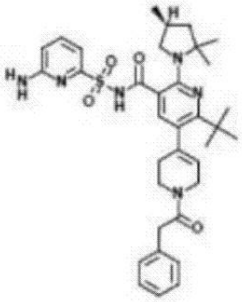
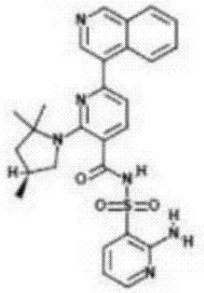
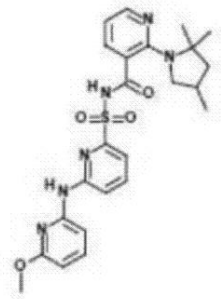
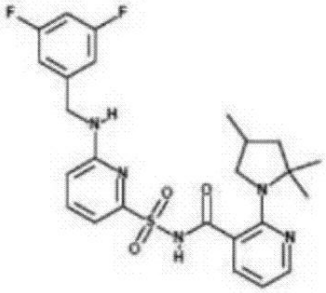
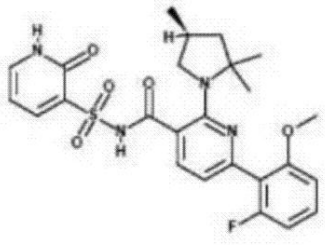
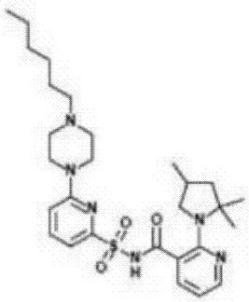
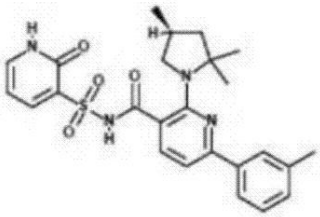
【表１１４】

2389	2390	2391
		
2392	2393	2394
		
2395	2396	2397
		
2398	2399	2400
		

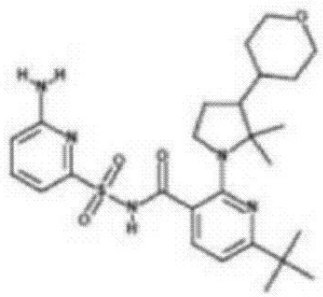
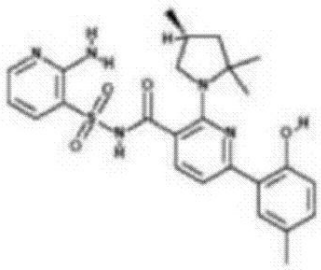
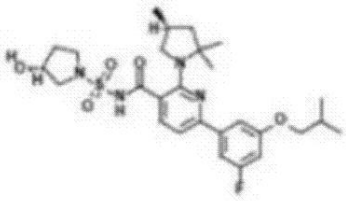
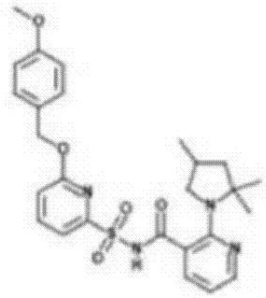
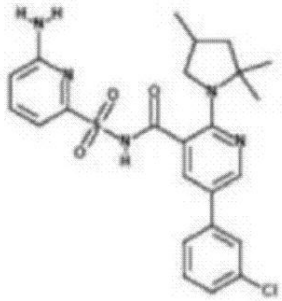
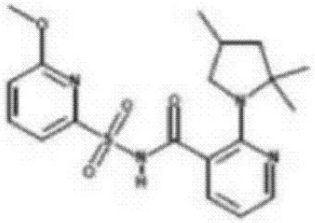
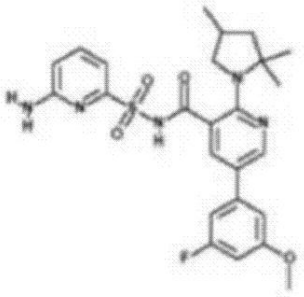
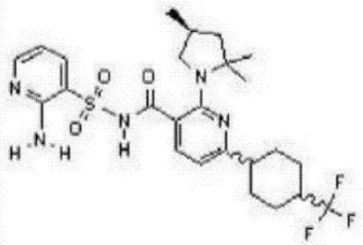
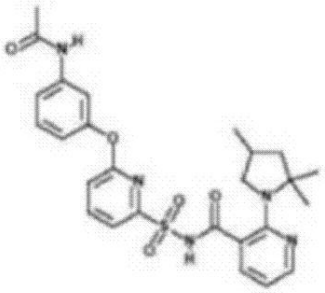
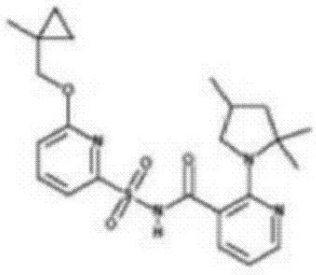
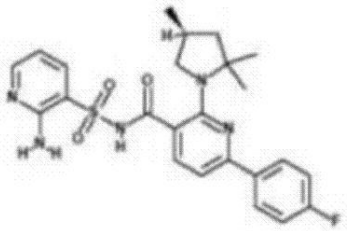
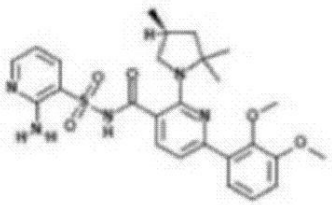
【表１１５】

2401	2402	2403
		
2404		2406
		
2407	2408	2409
		
2410	2411	2412
		

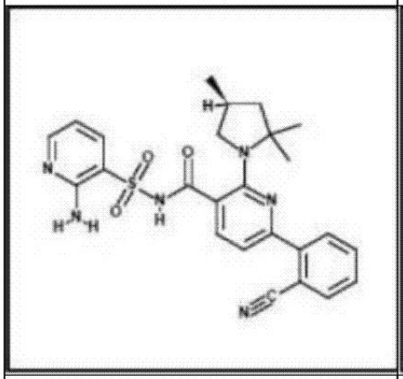
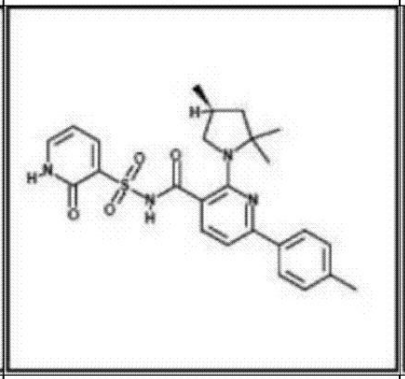
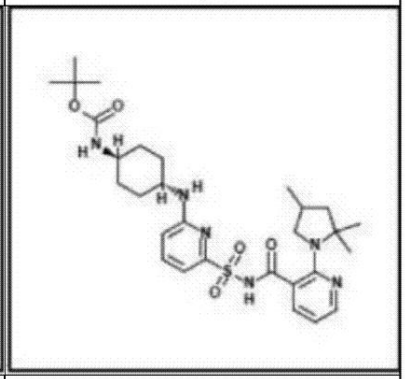
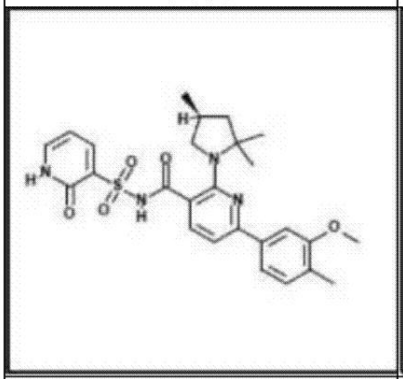
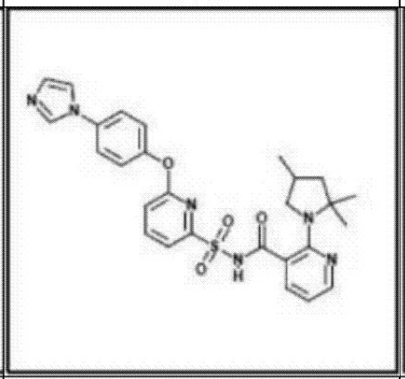
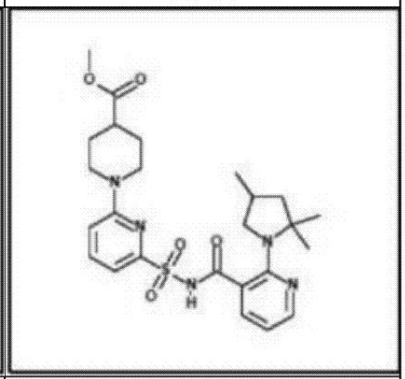
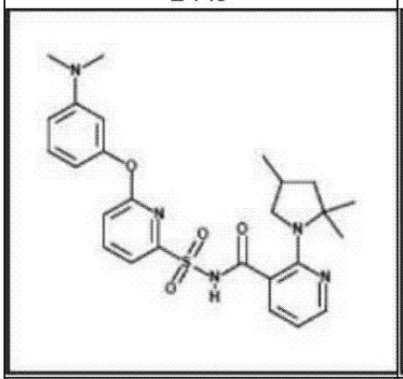
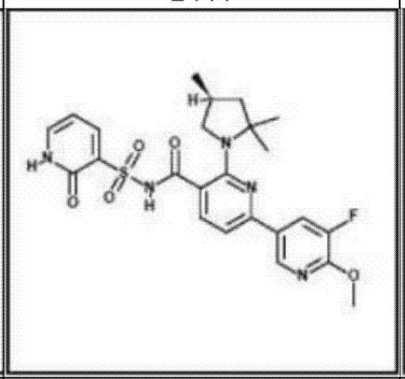
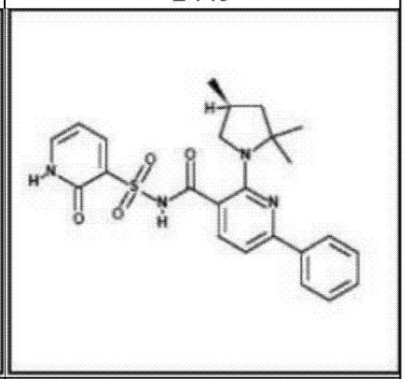
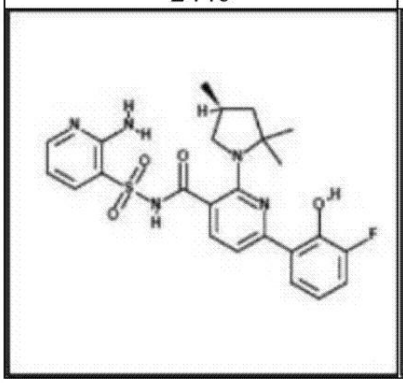
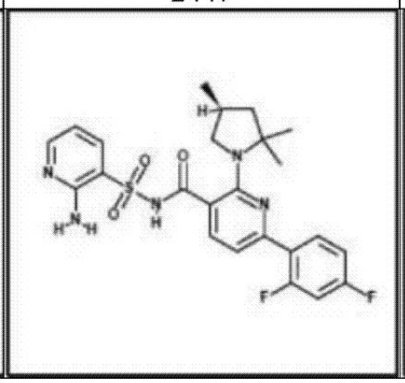
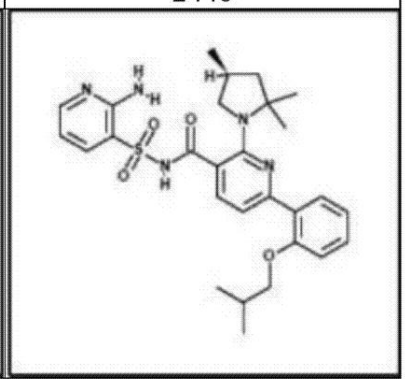
【表１１６】

2413	2414	2415
		
2416	2417	2418
		
	2420	2421
		
2422	2423	2424
		

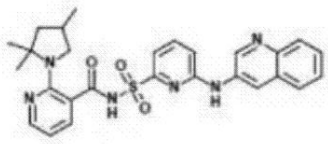
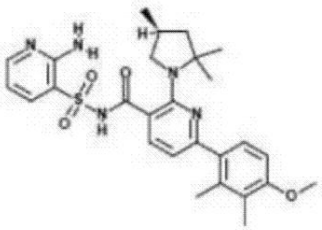
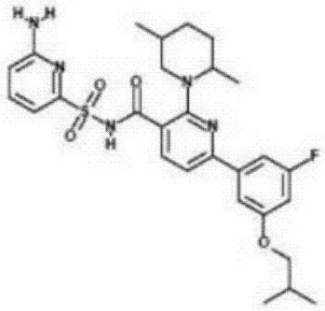
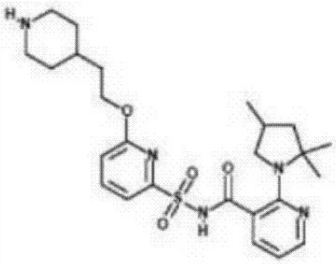
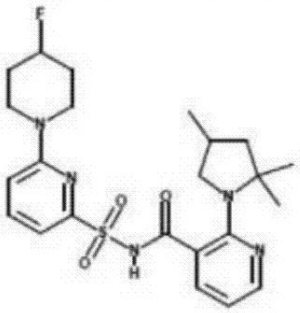
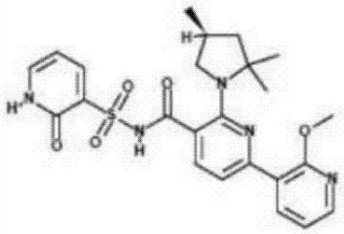
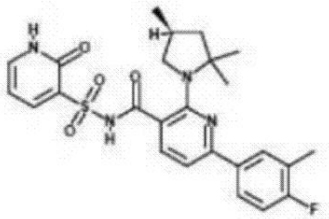
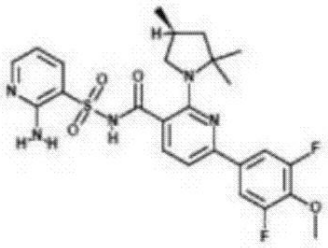
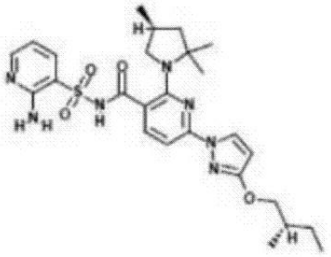
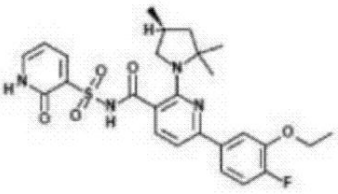
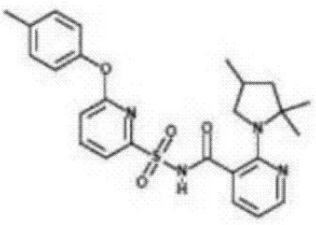
【表１１７】

2425	2426	2427
		
2428	2429	2430
		
2431	2432	2433
		
2434	2435	2436
		

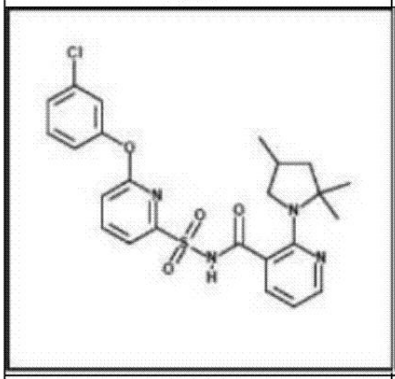
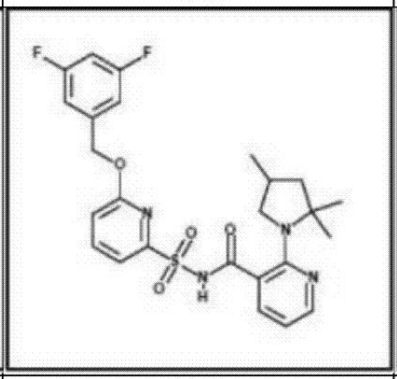
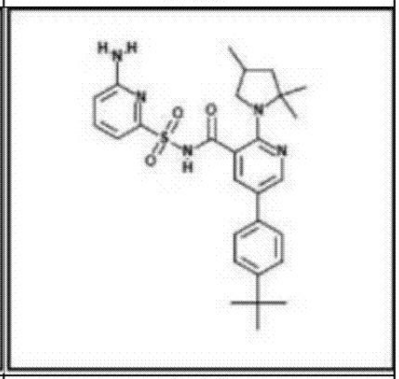
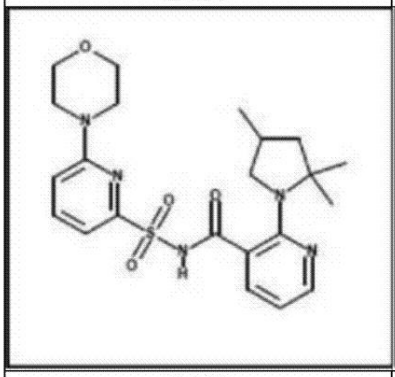
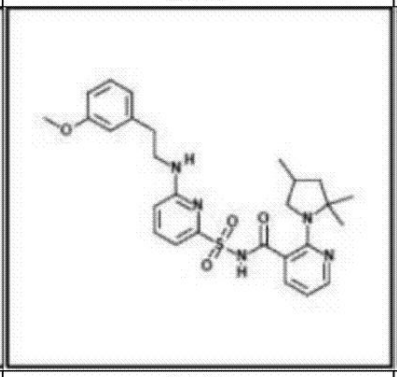
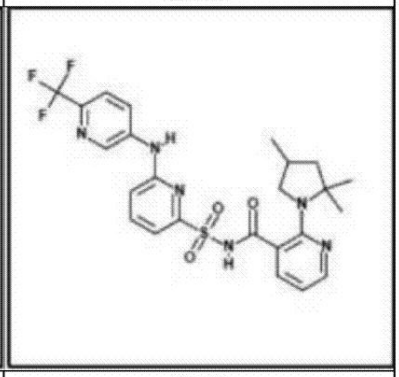
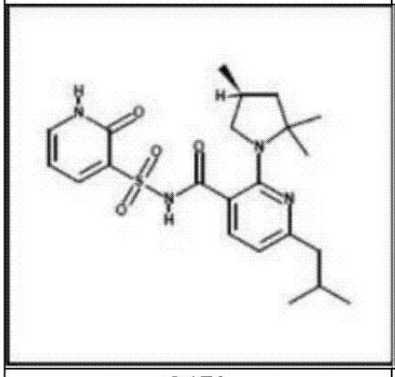
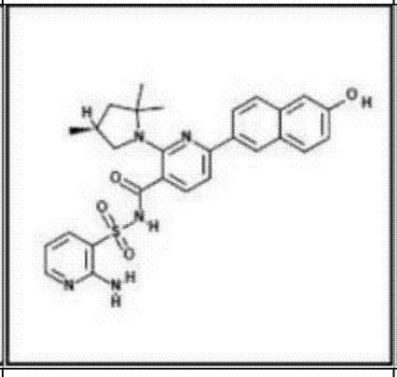
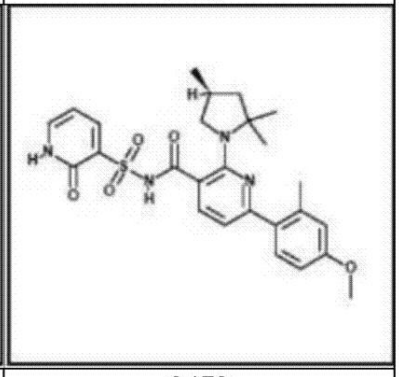
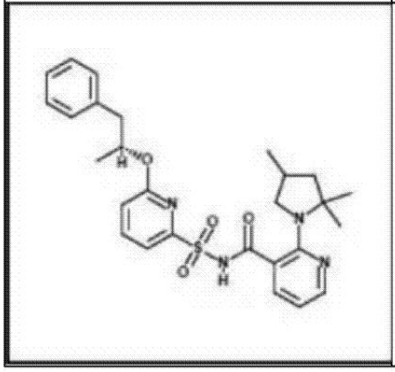
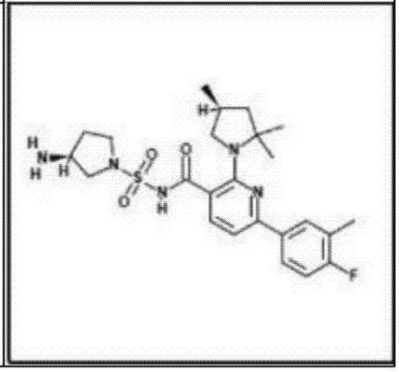
【表１１８】

2437	2438	2439
		
2440	2441	2442
		
2443	2444	2445
		
2446	2447	2448
		

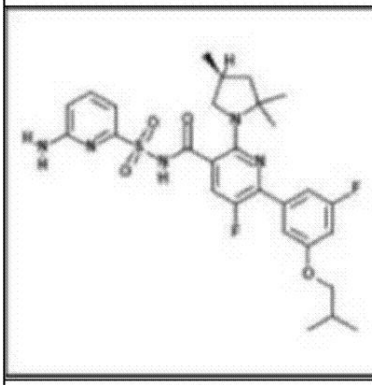
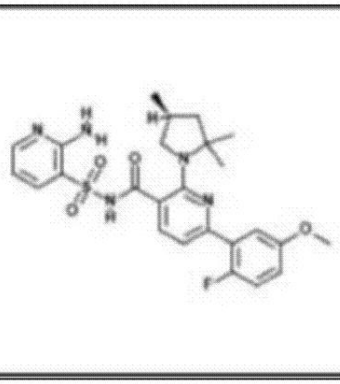
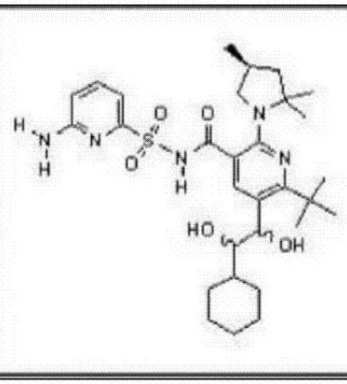
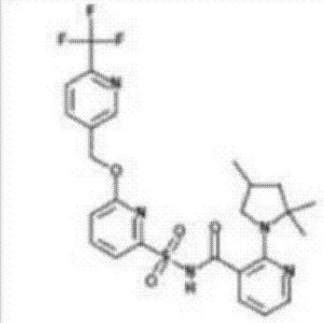
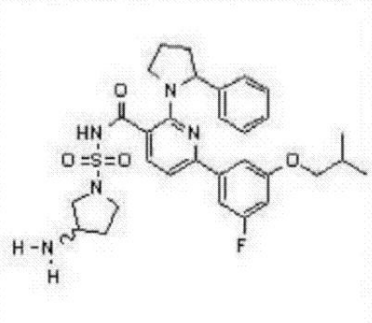
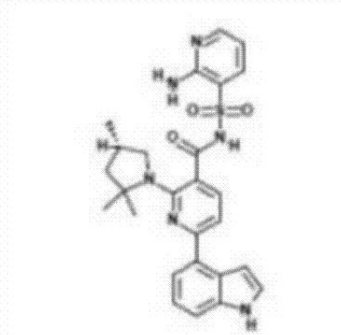
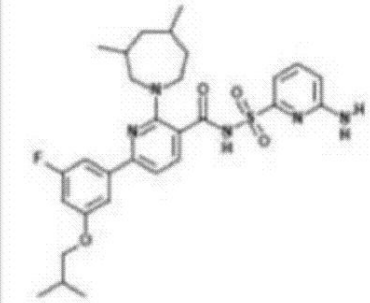
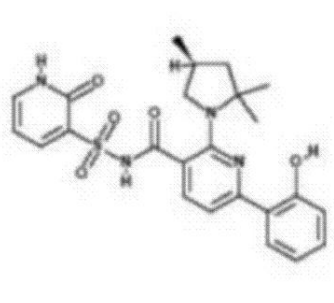
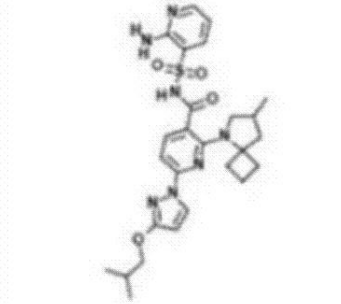
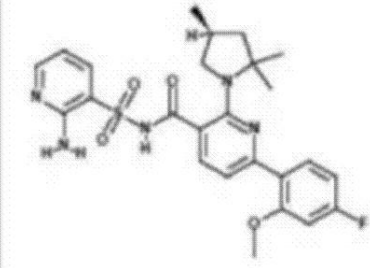
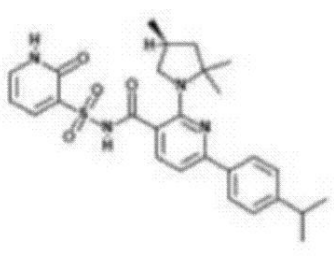
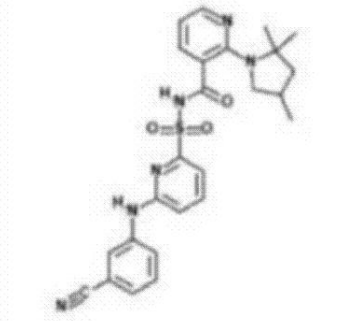
【表１１９】

2449	2450	2451
		
2452	2453	2454
		
	2456	2457
		
2458	2459	2460
		

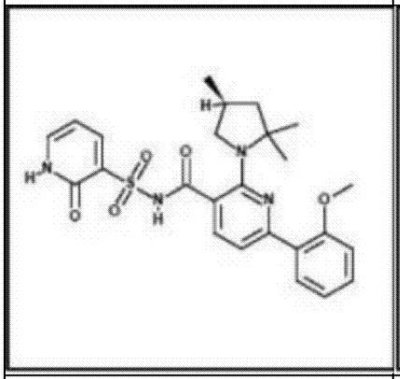
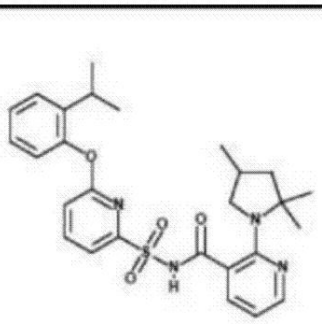
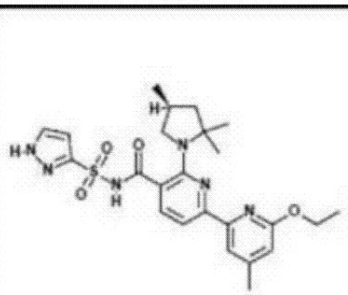
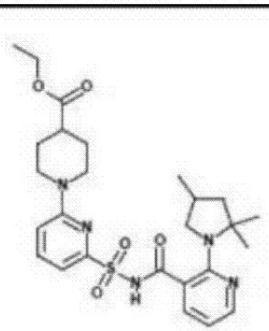
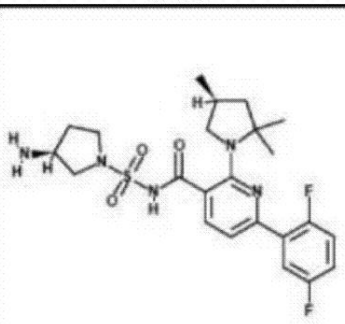
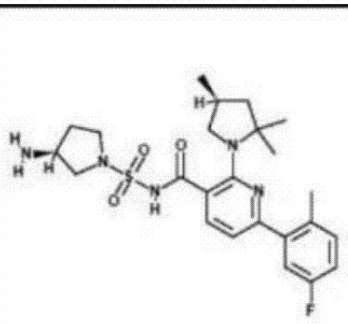
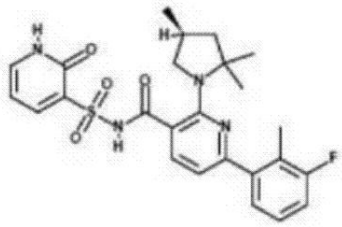
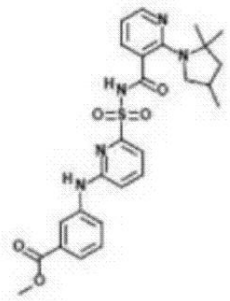
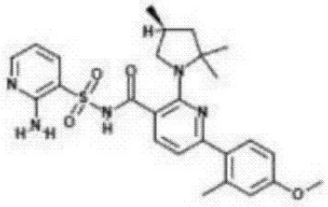
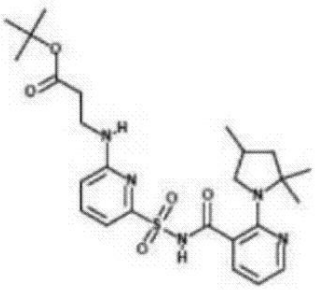
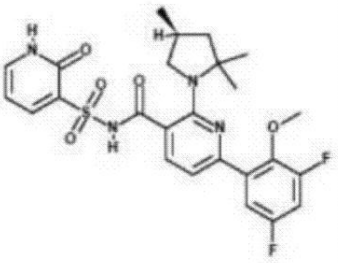
【表１２０】

2461	2462	2463
		
2464	2465	2466
		
2467	2468	2469
		
2470		2472
		

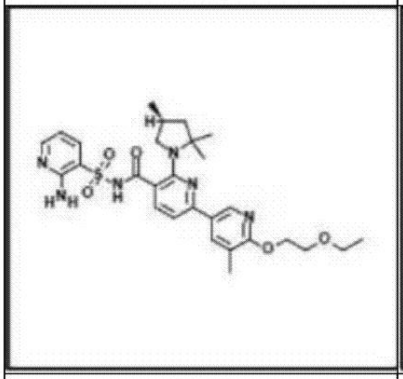
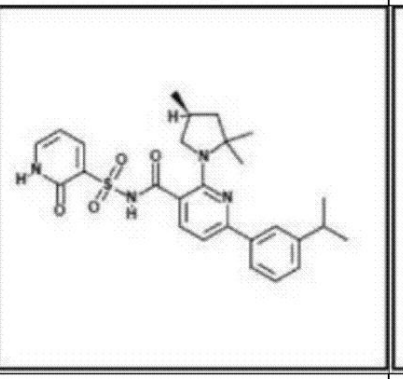
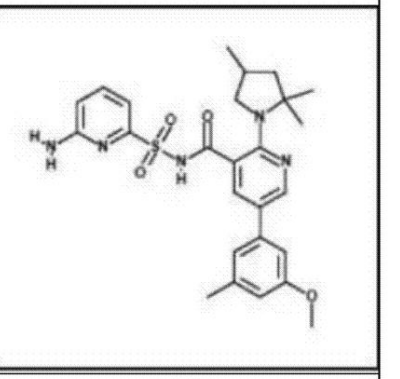
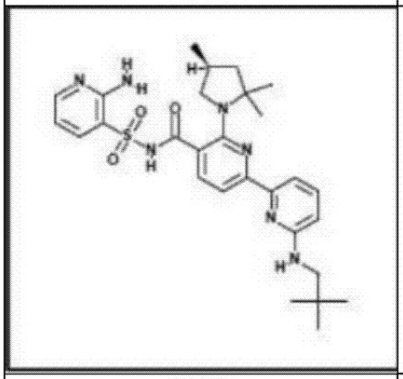
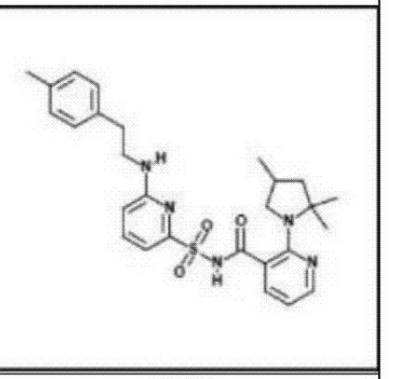
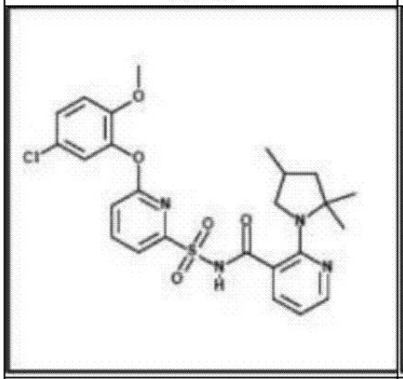
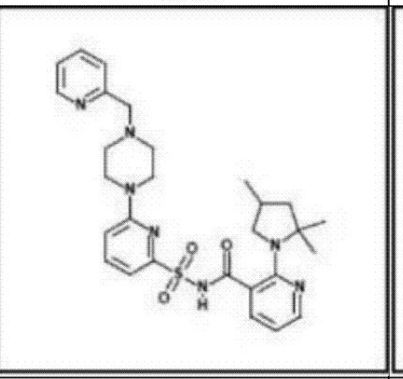
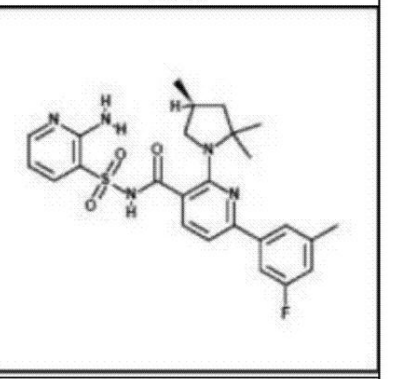
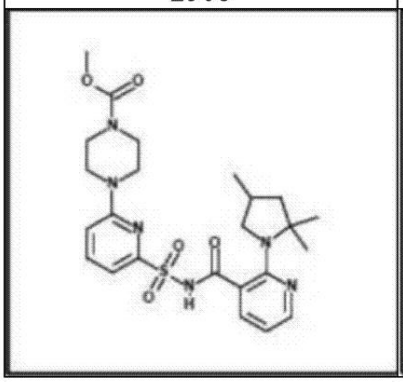
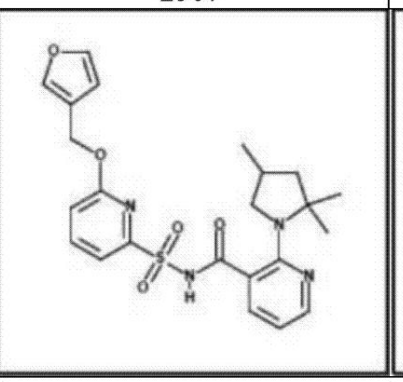
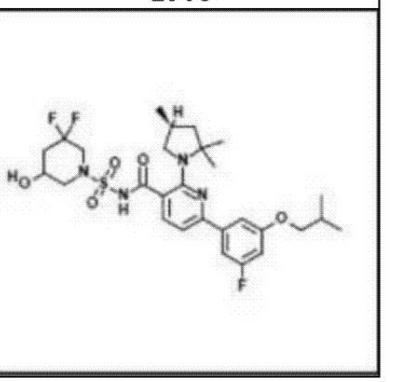
【表１２１】

2473	2474	2475
		
2476	2477	2478
		
2479	2480	2481
		
2482	2483	2484
		

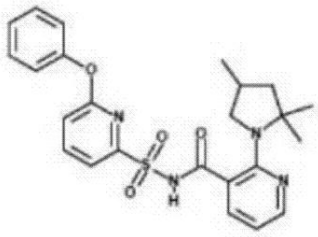
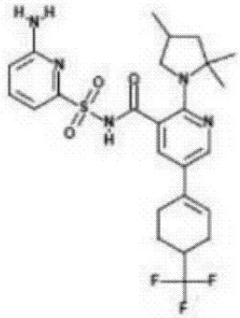
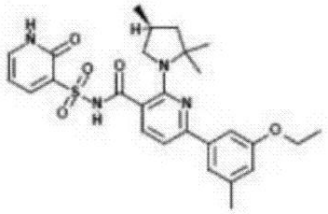
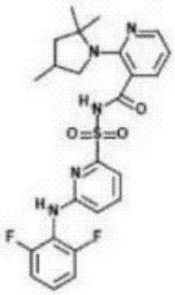
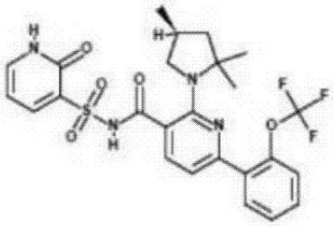
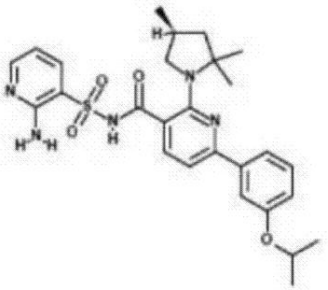
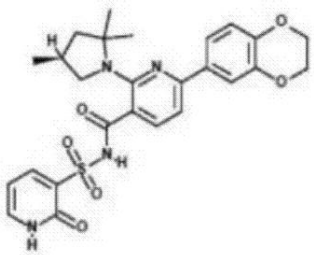
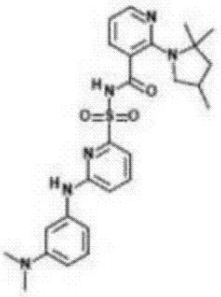
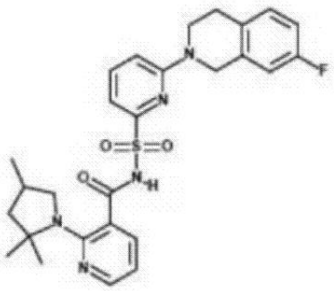
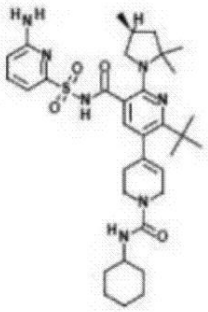
【表１２２】

2485	2486	2487
		
2488	2489	2490
		
2491		2493
		
2494	2495	2496
		

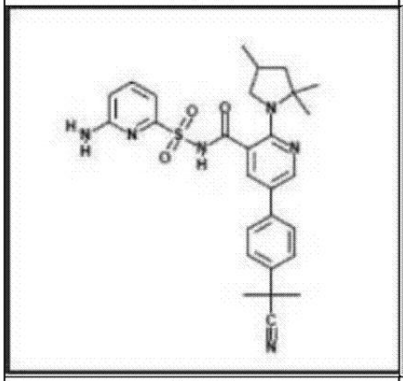
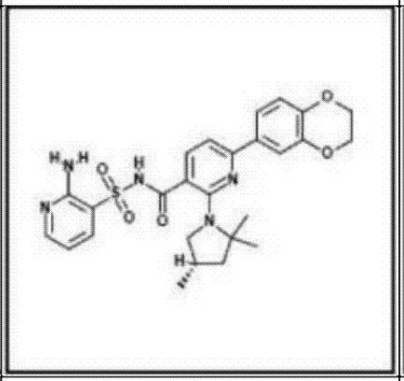
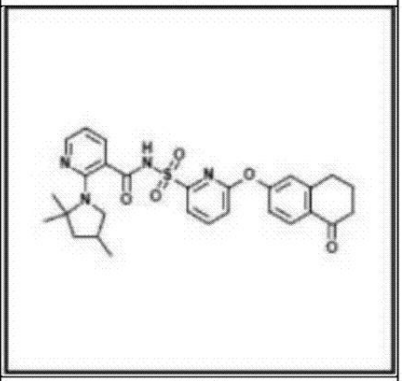
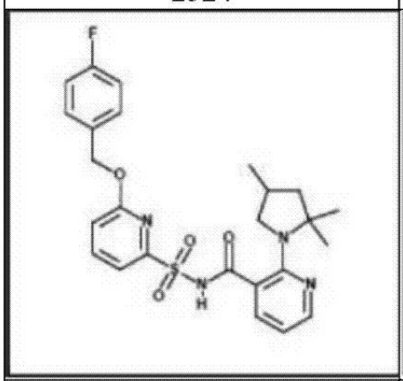
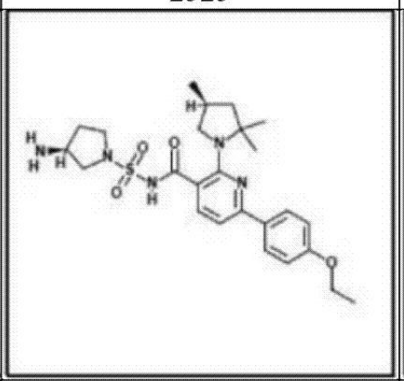
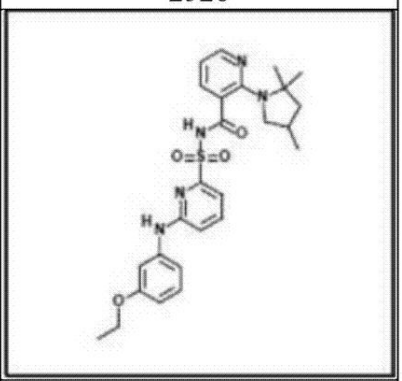
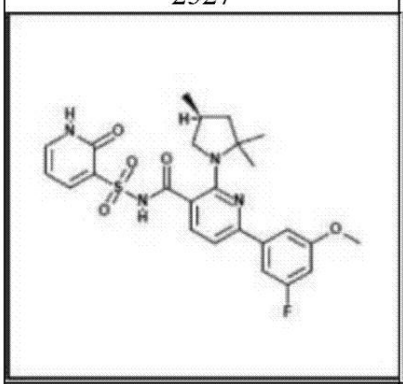
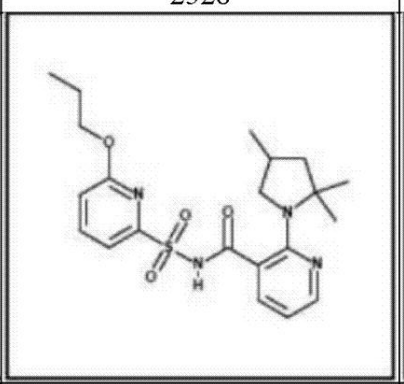
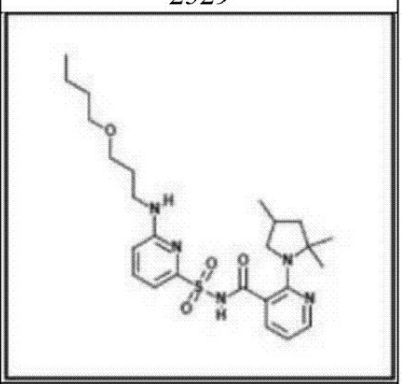
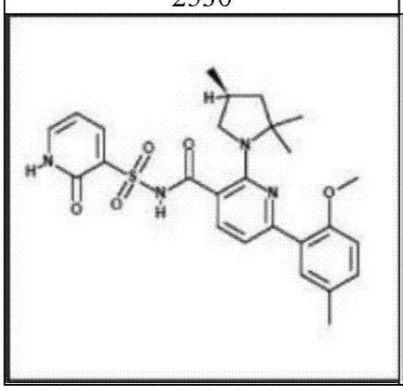
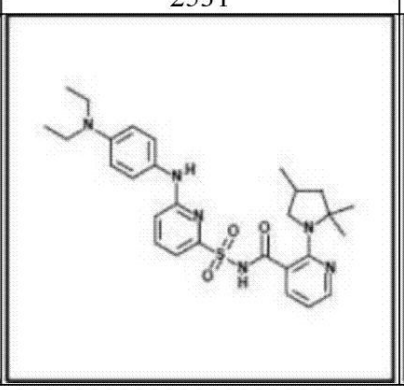
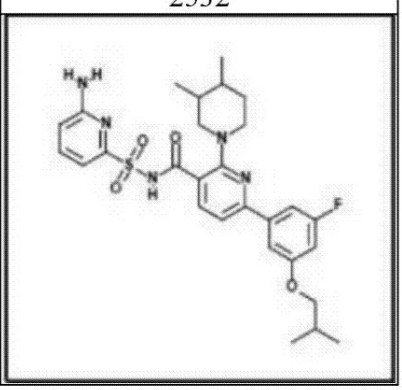
【表１２３】

2497	2498	2499
		
2500		2502
		
2503	2504	2505
		
2506	2507	2508
		

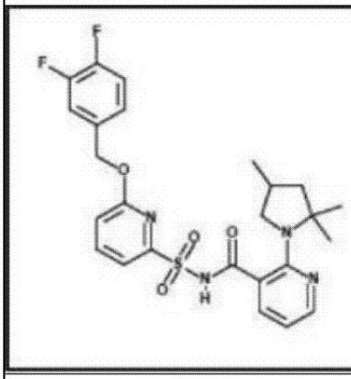
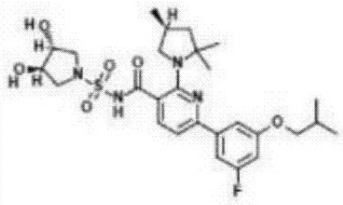
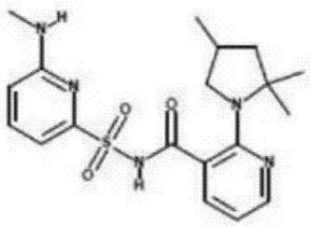
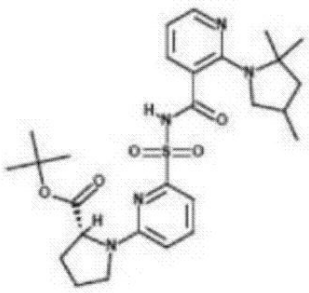
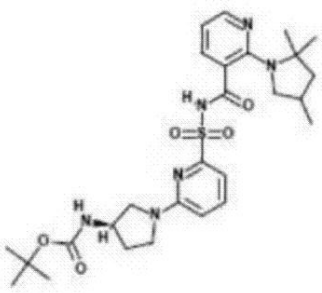
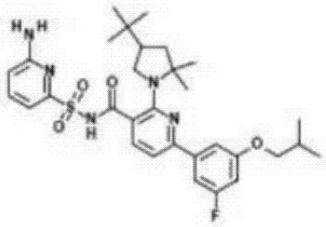
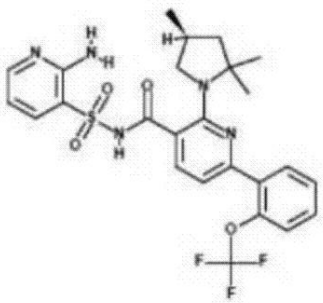
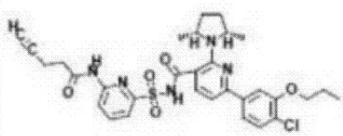
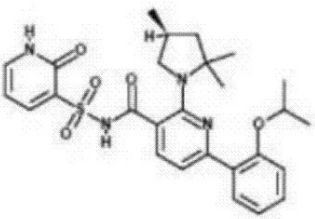
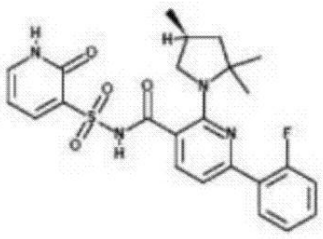
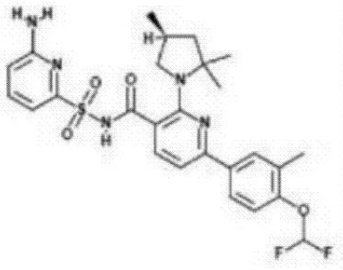
【表１２４】

2509	2510	
		
2512	2513	2514
		
2515	2516	2517
		
2518		2520
		

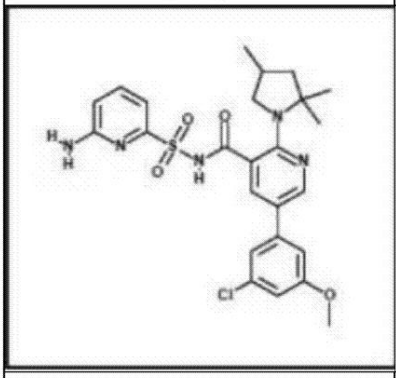
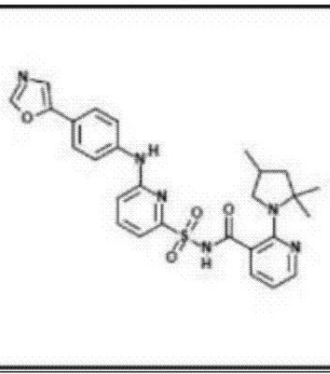
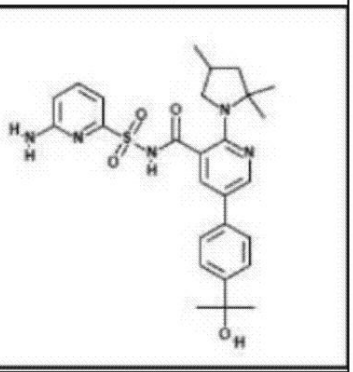
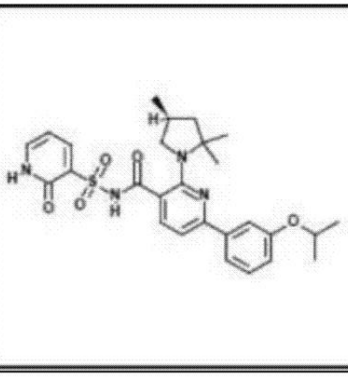
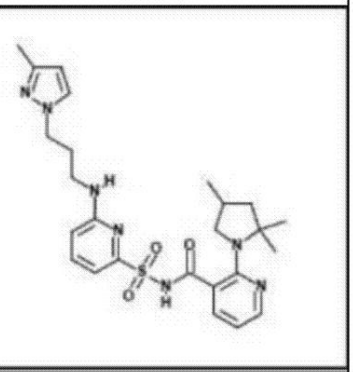
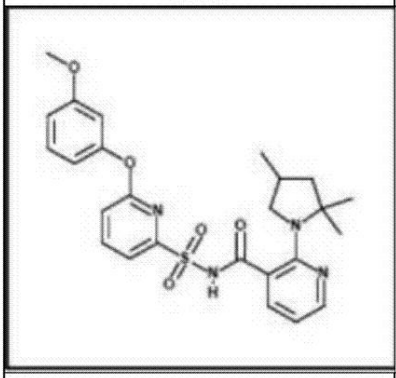
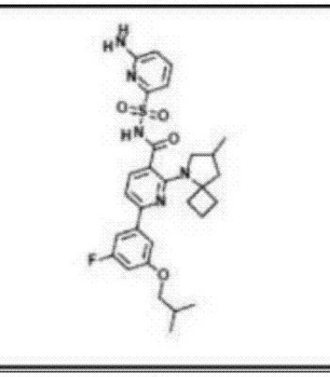
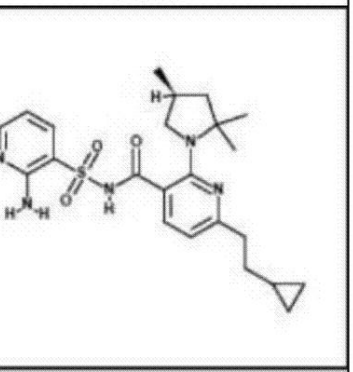
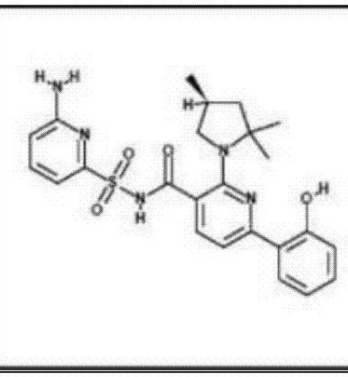
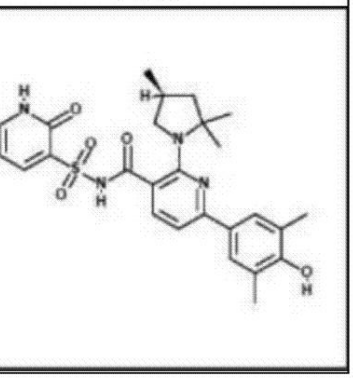
【表１２５】

2521	2522	2523
		
2524	2525	2526
		
2527	2528	2529
		
2530	2531	2532
		

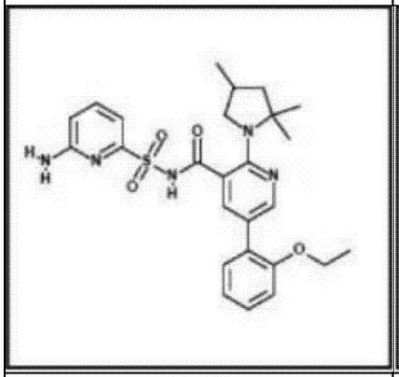
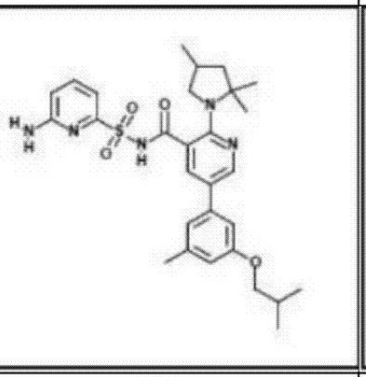
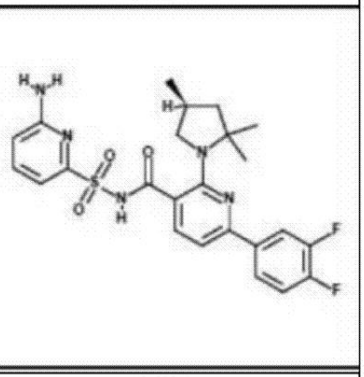
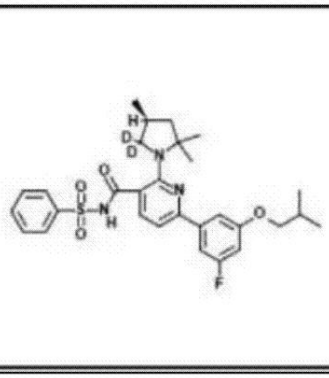
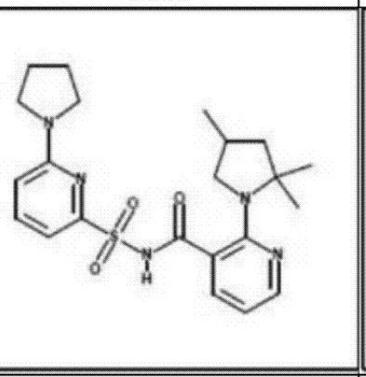
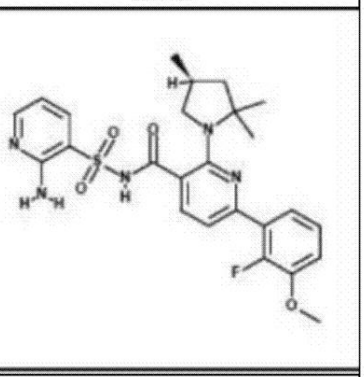
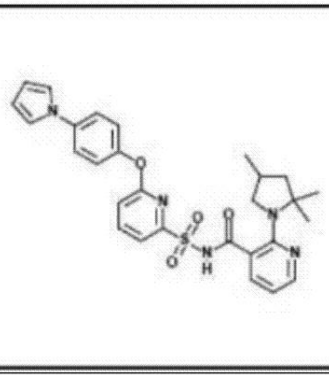
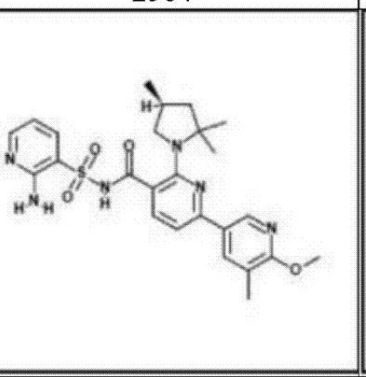
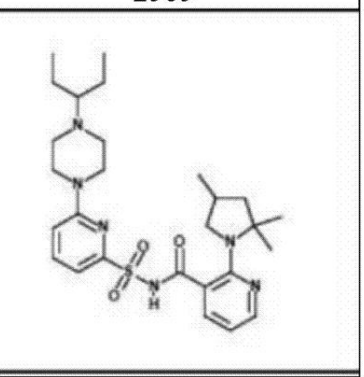
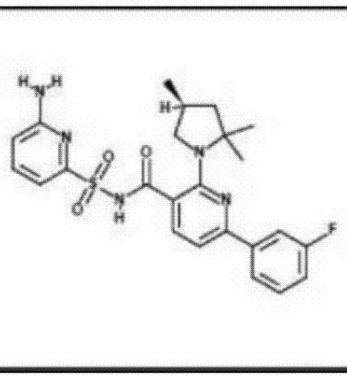
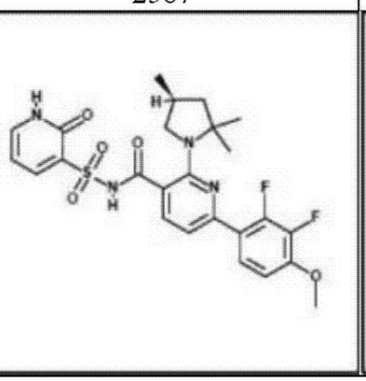
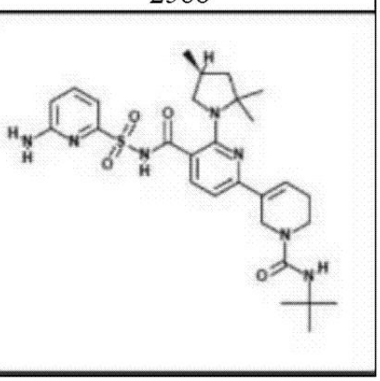
【表１２６】

2533	2534	2535
		
2536	2537	2538
		
2539	2540	2541
		
2542	2543	
		

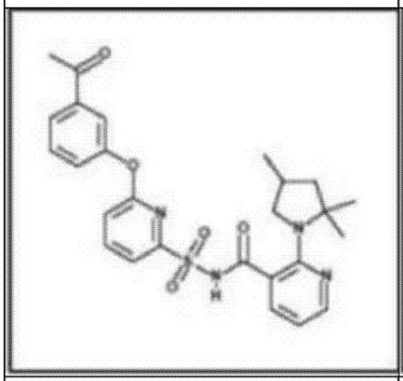
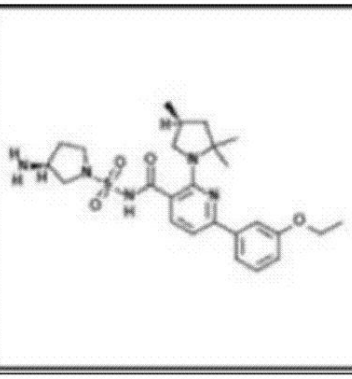
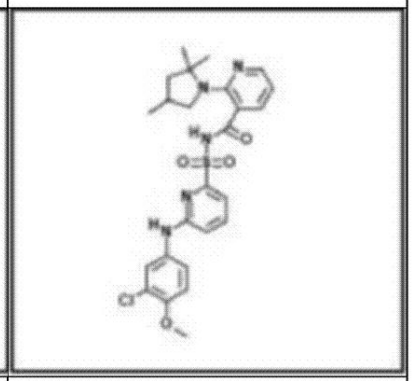
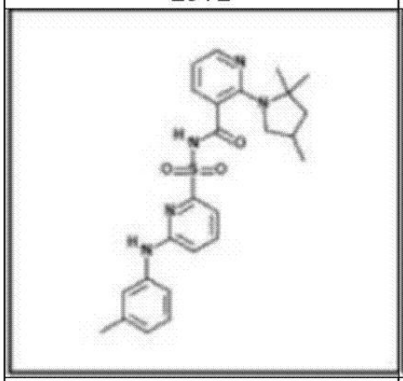
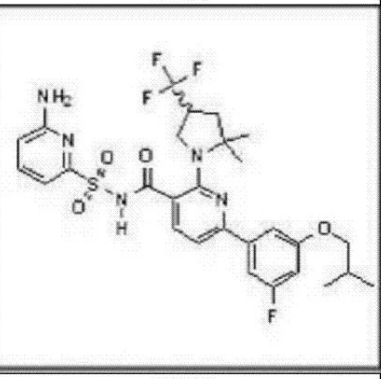
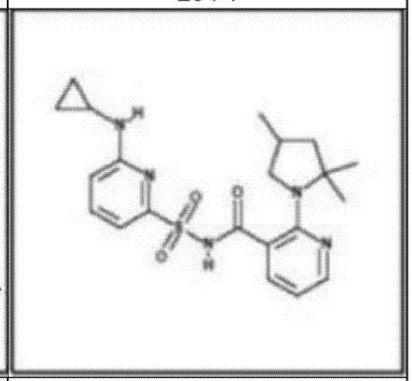
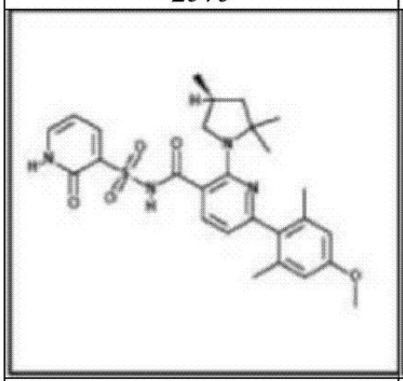
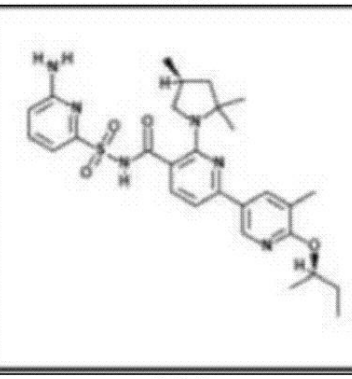
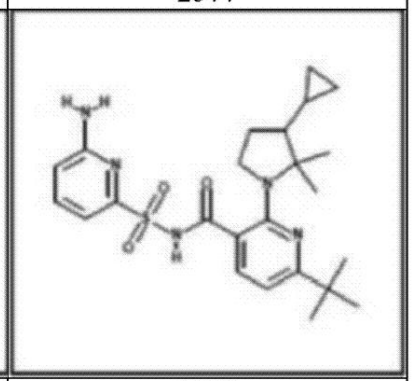
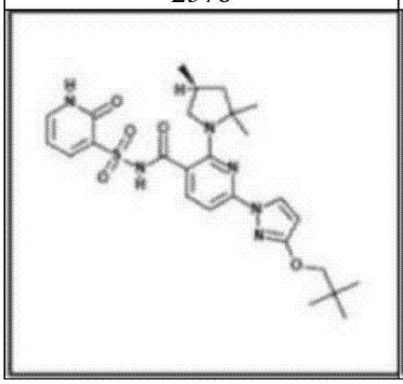
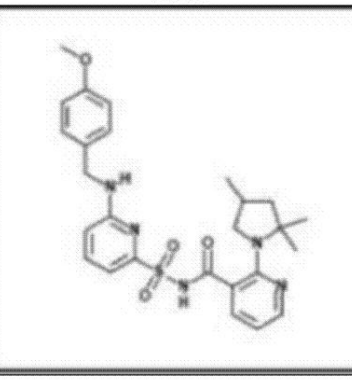
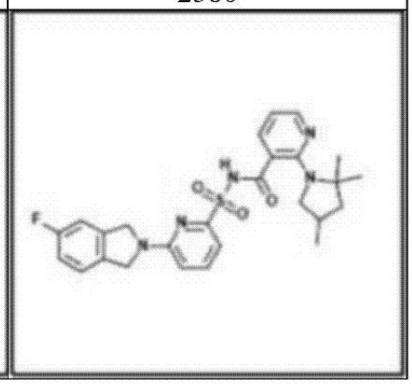
【表１２７】

2545	2546	2547
		
	2549	2550
		
2551	2552	2553
		
	2555	2556
		

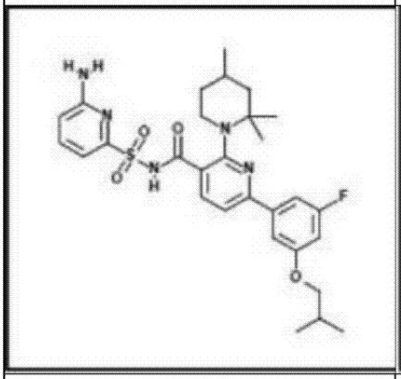
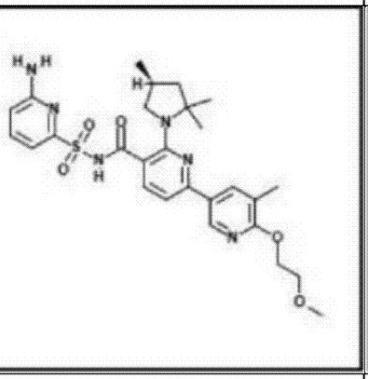
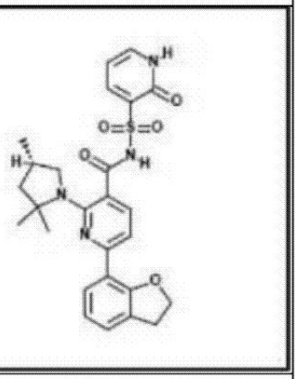
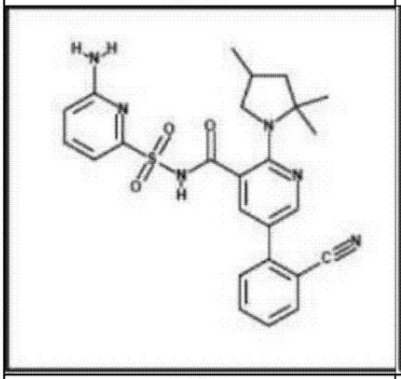
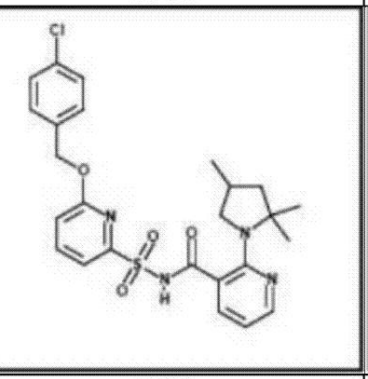
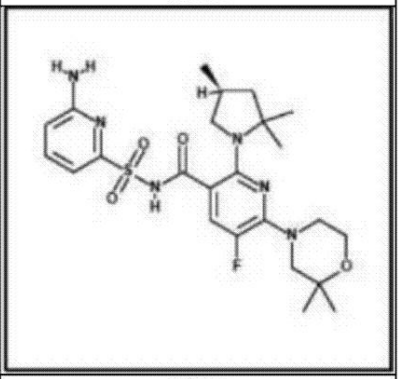
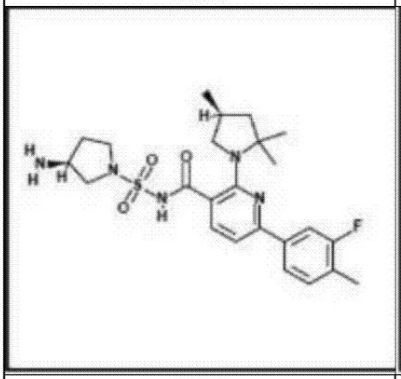
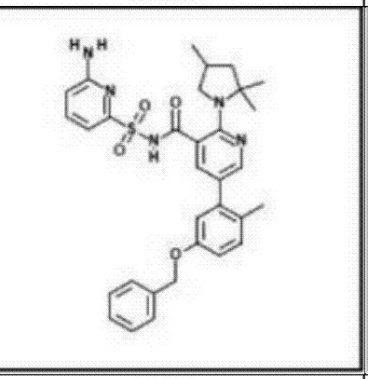
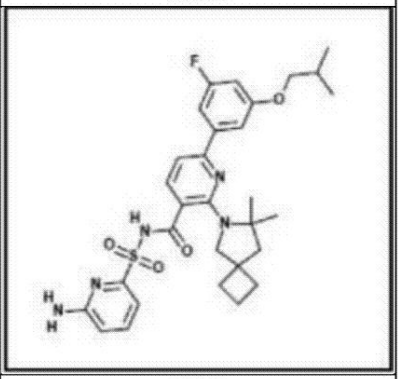
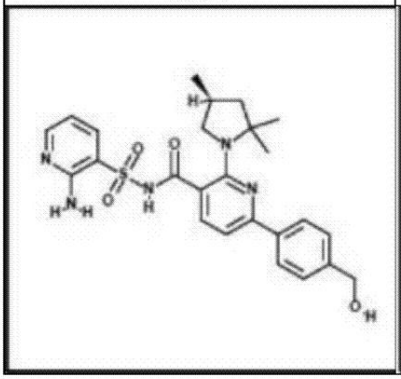
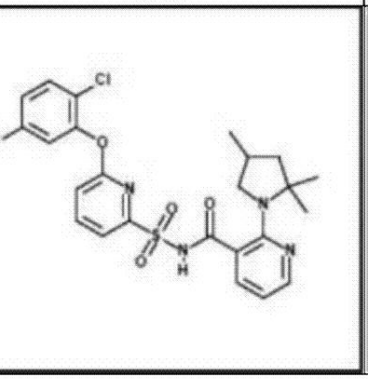
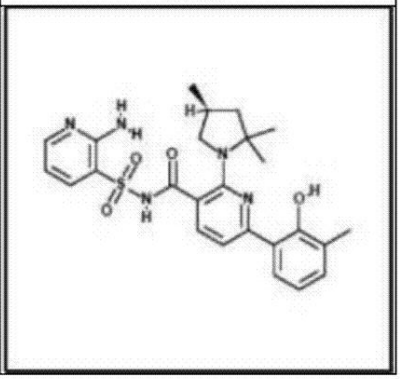
【表１２８】

2557	2558	2559
		
2560	2561	2562
		
2563	2564	2565
		
2566	2567	2568
		

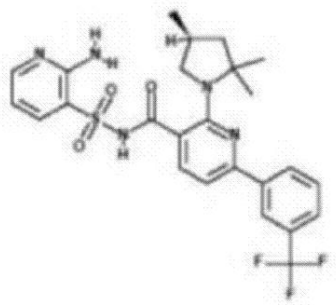
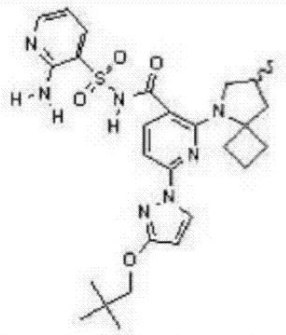
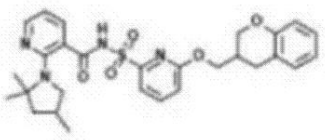
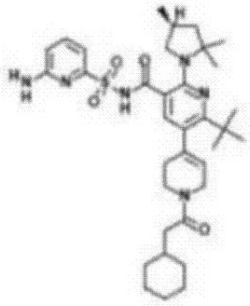
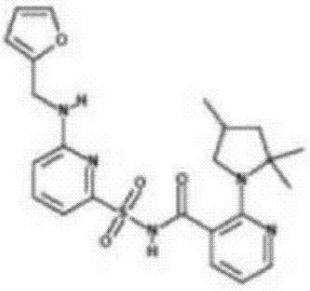
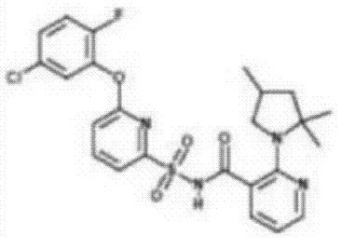
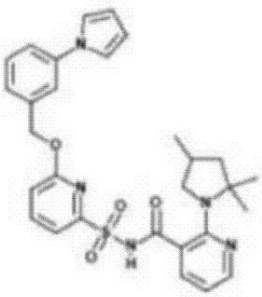
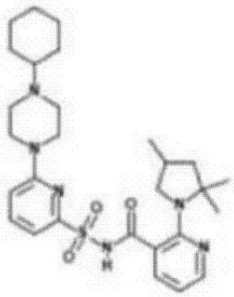
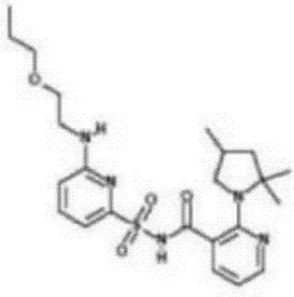
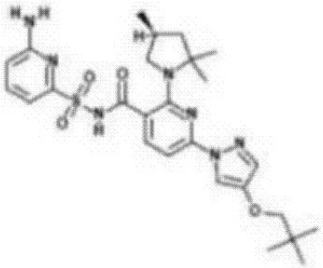
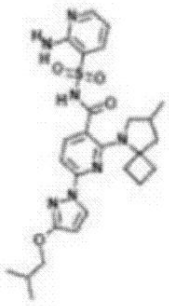
【表１２９】

2569	2570	2571
		
2572	2573	2574
		
2575	2576	2577
		
2578	2579	2580
		

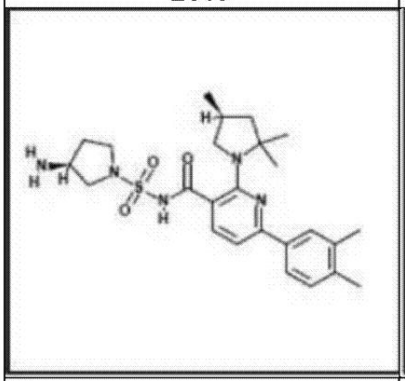
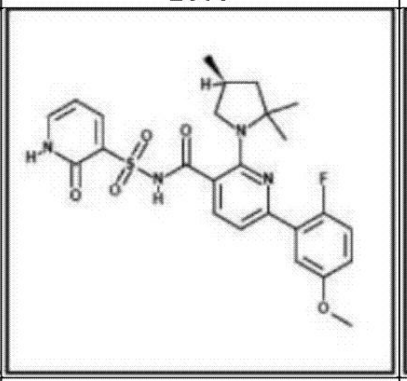
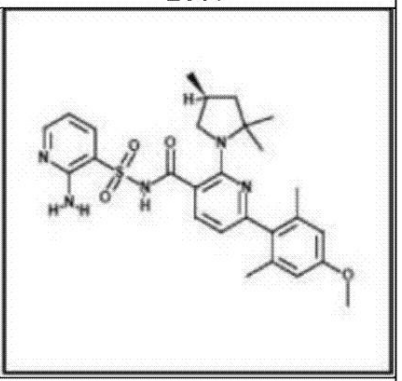
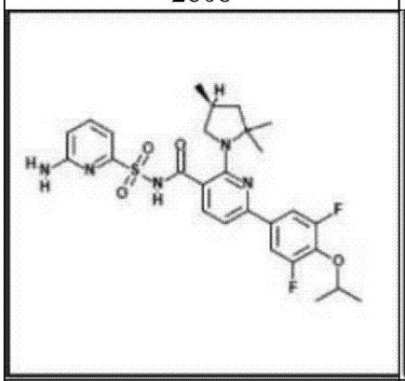
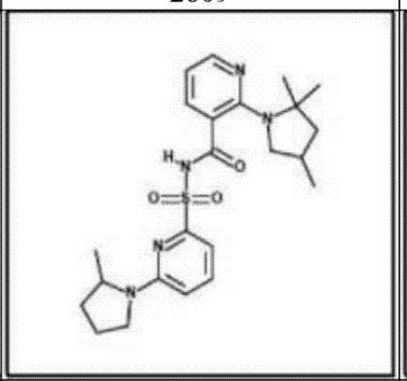
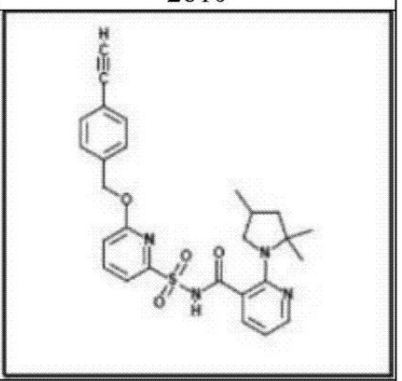
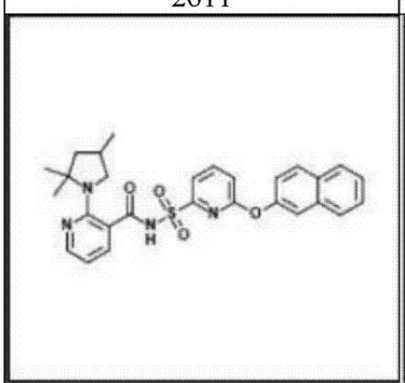
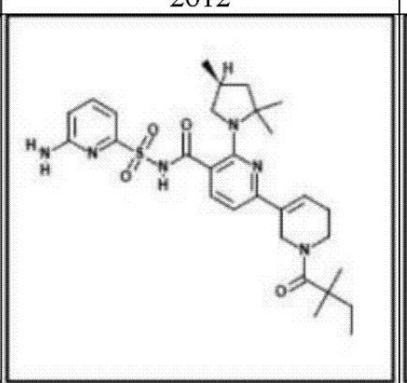
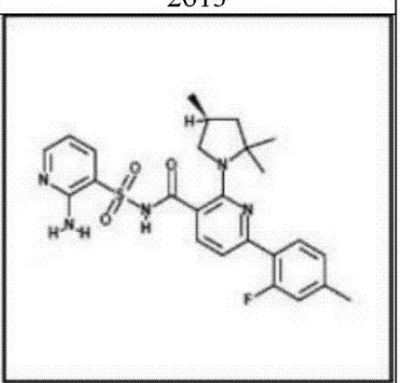
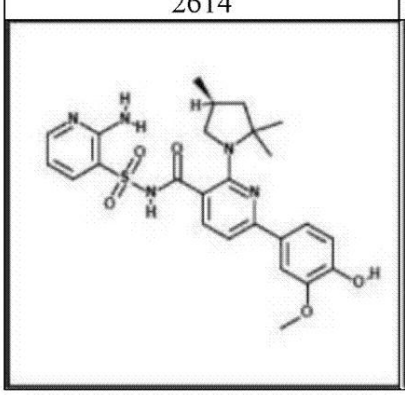
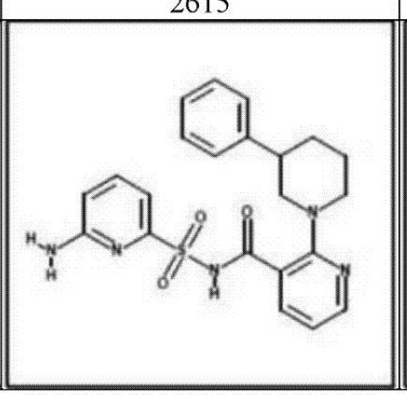
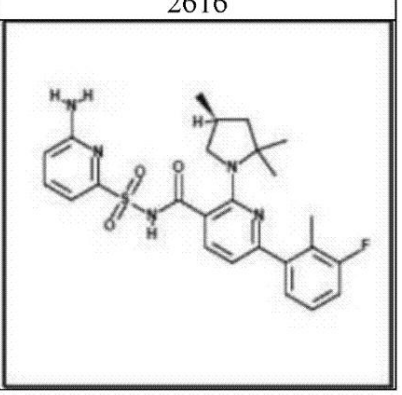
【表１３０】

2581	2582	2583
		
2584	2585	2586
		
2587	2588	2589
		
2590	2591	2592
		

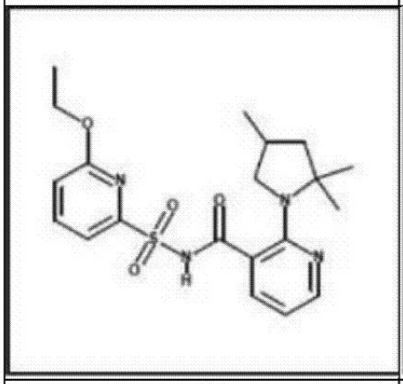
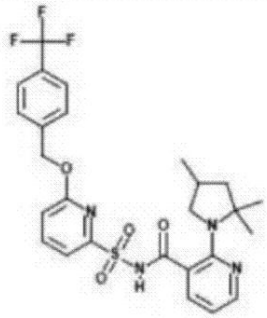
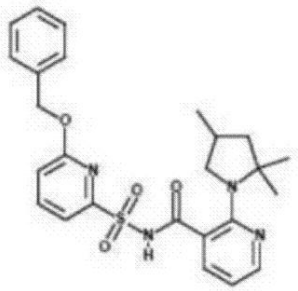
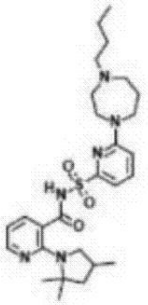
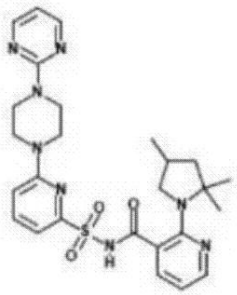
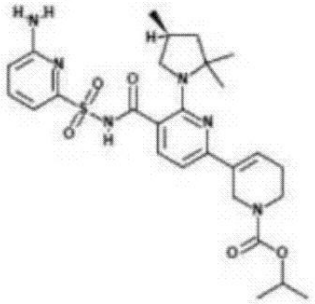
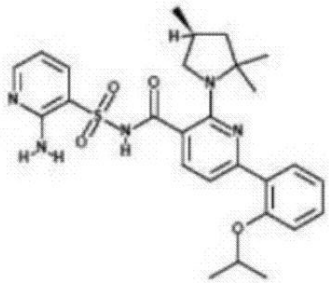
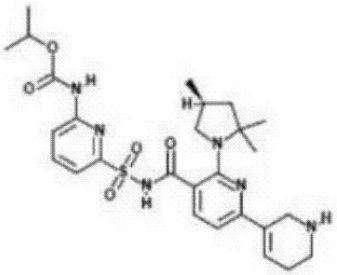
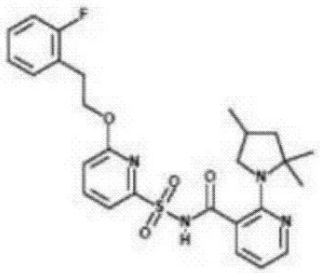
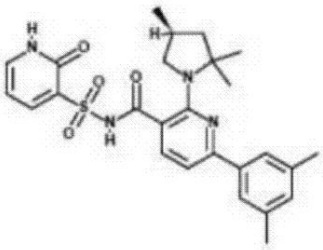
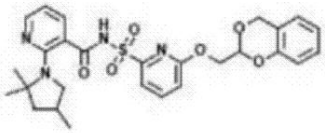
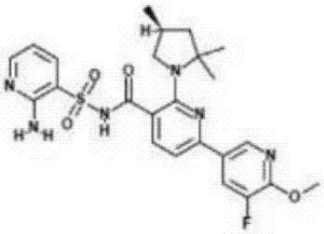
【表１３１】

2593	2594	2595
		
2596	2597	2598
		
	2600	2601
		
2602	2603	2604
		

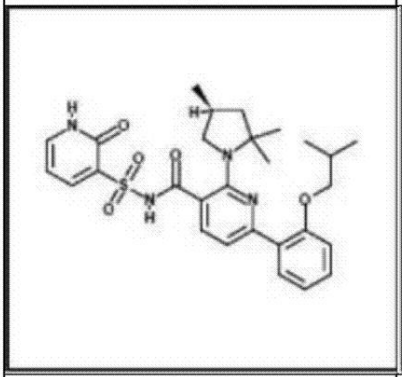
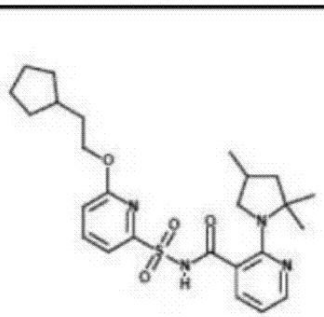
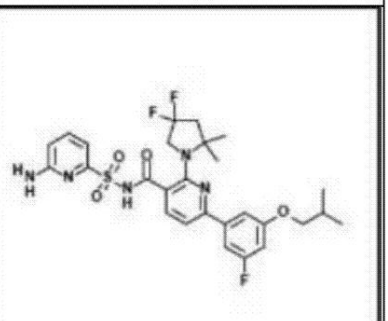
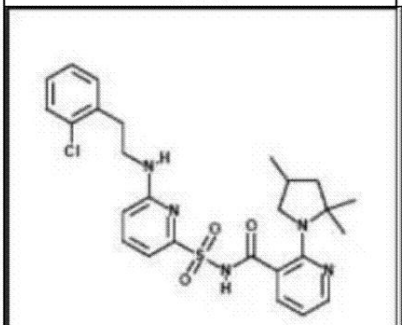
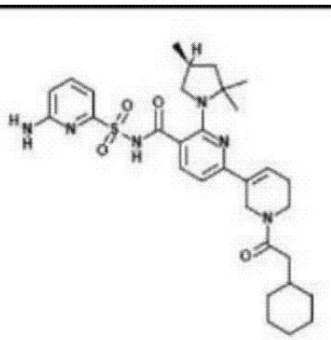
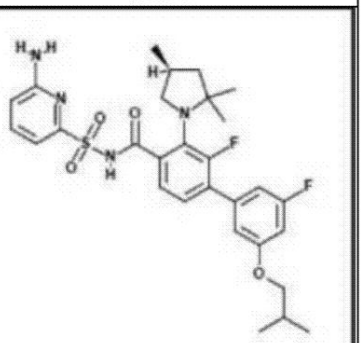
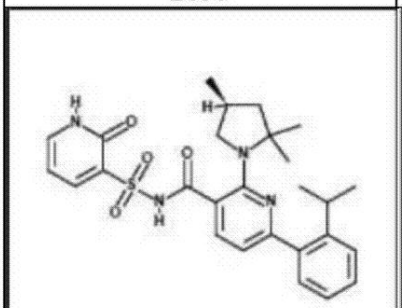
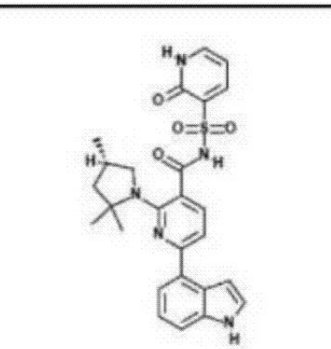
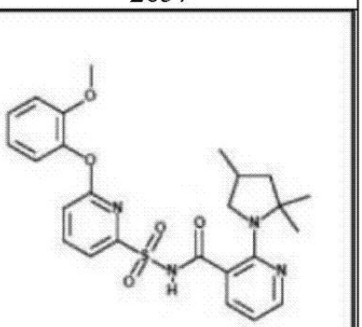
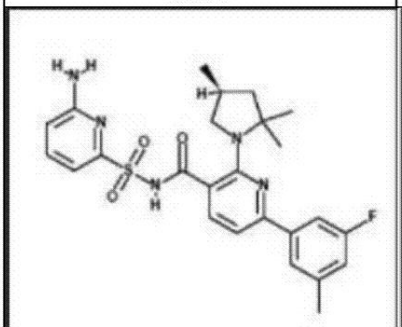
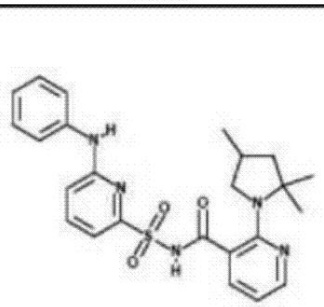
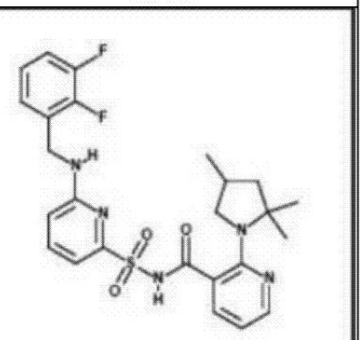
【表１３２】

2605	2606	2607
		
2608	2609	2610
		
2611	2612	2613
		
2614	2615	2616
		

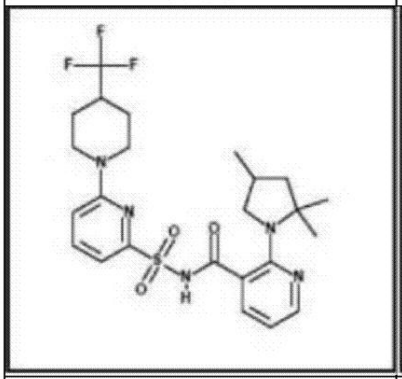
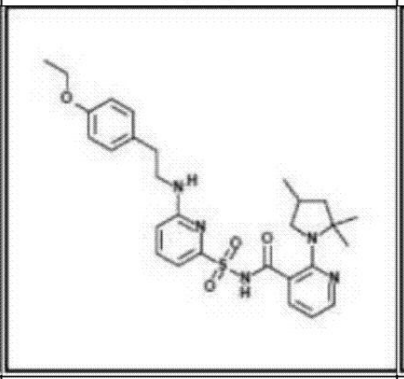
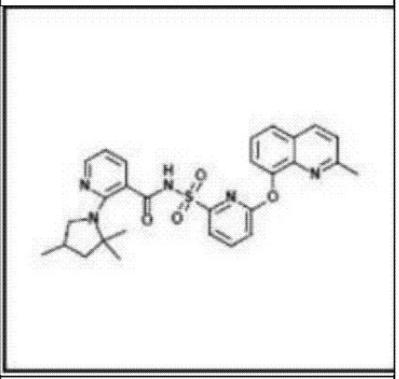
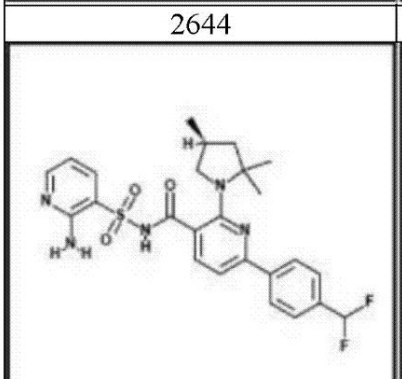
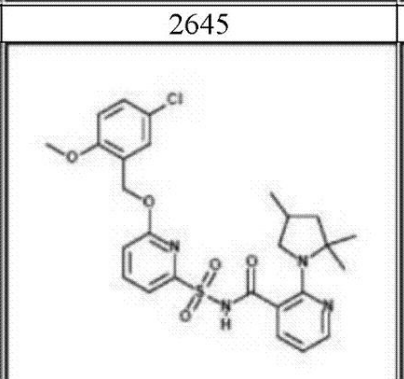
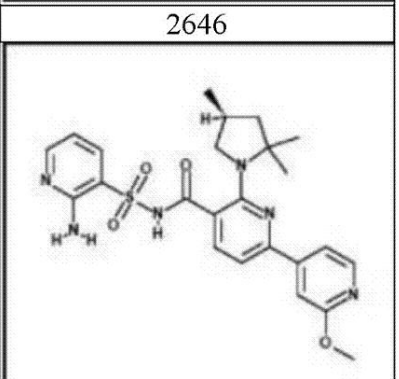
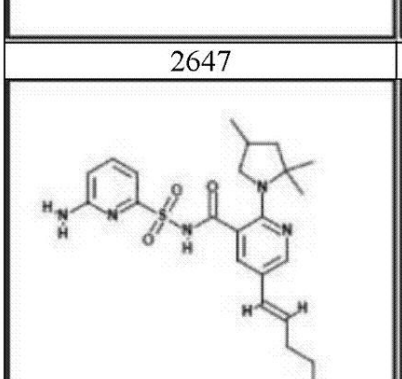
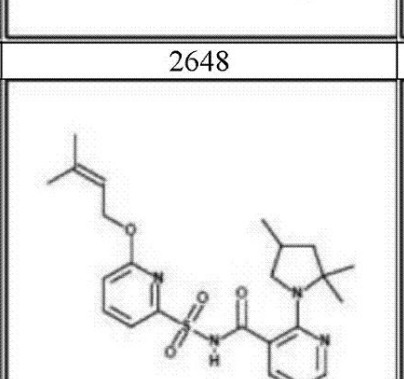
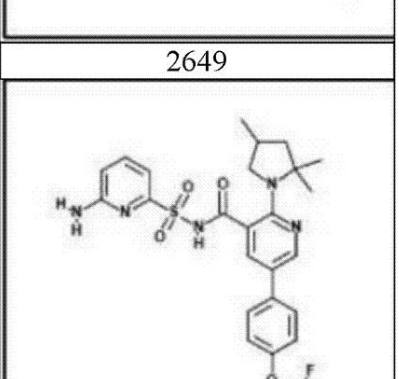
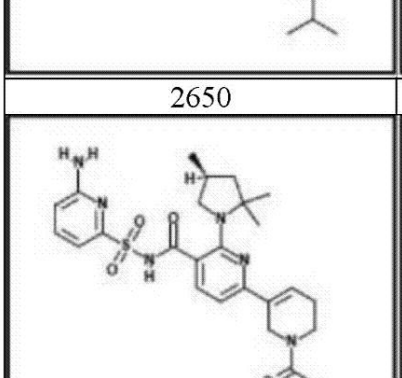
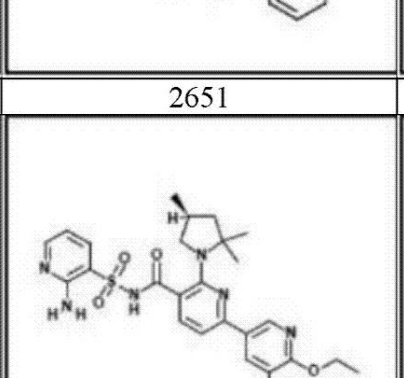
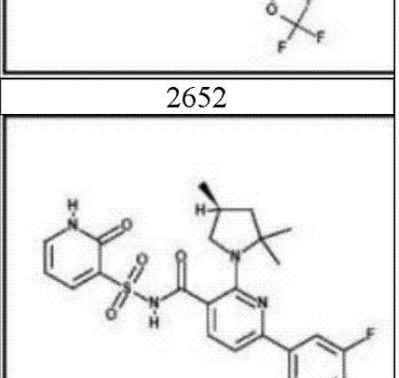
【表１３３】

2617	2618	2619
		
2620	2621	2622
		
2623	2624	2625
		
2626	2627	2628
		

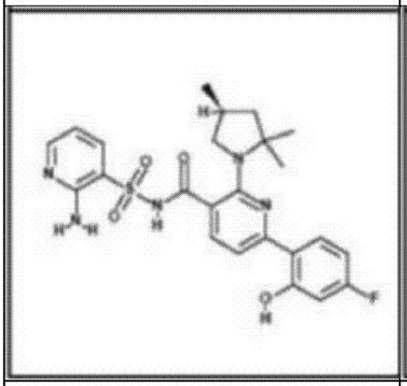
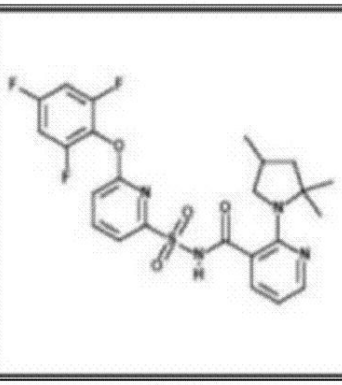
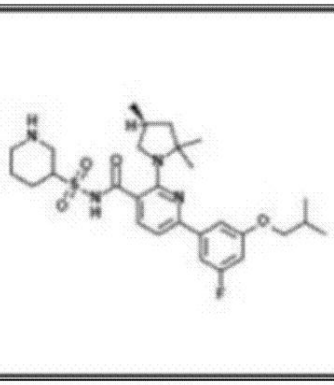
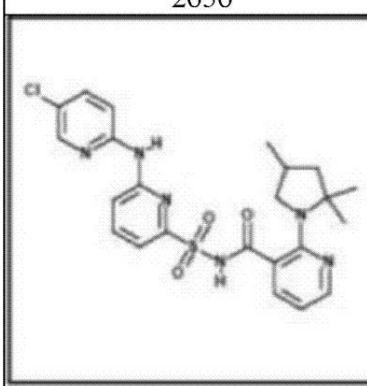
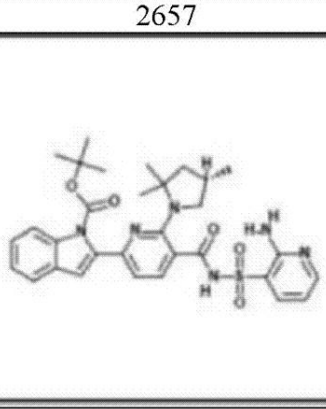
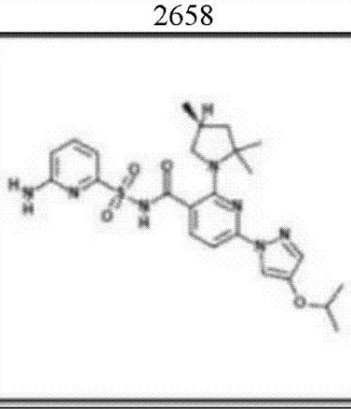
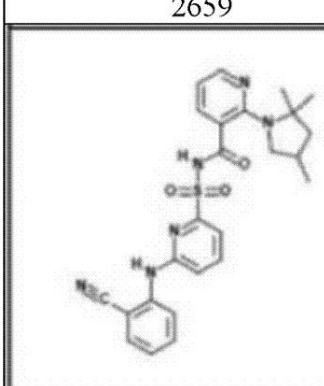
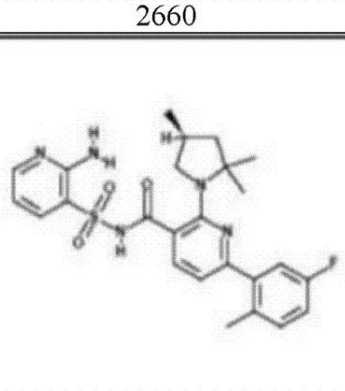
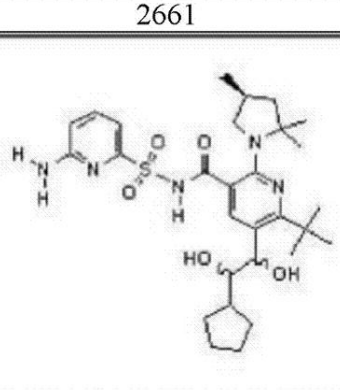
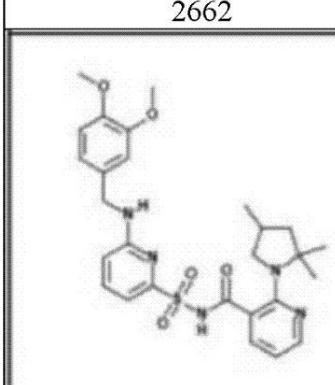
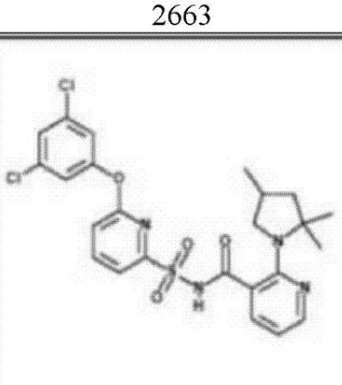
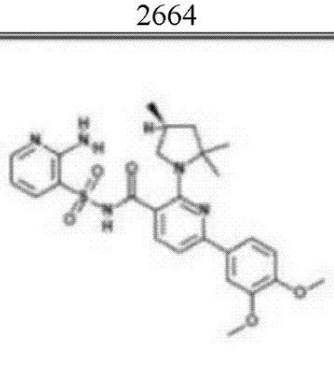
【表１３４】

2629	2630	2631
		
2632	2633	2634
		
2635	2636	2637
		
2638	2639	2640
		

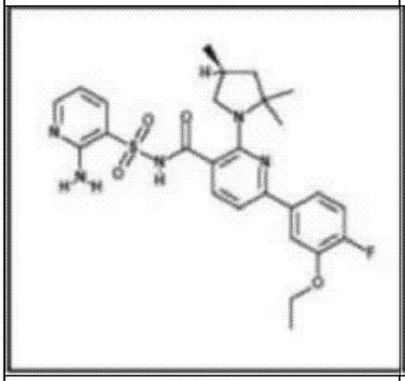
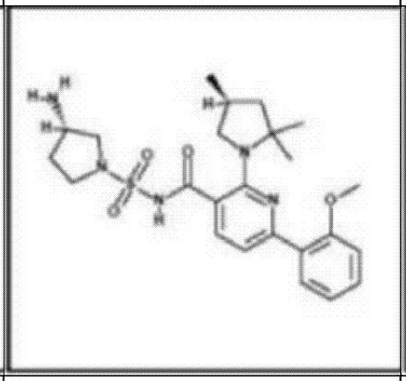
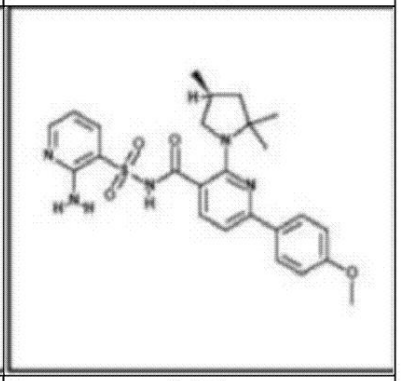
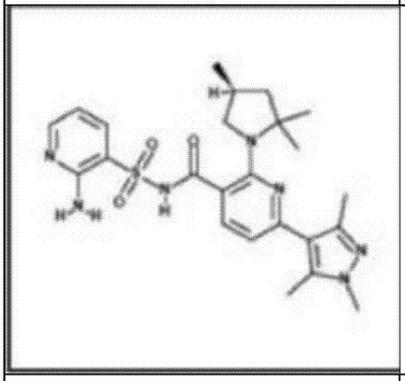
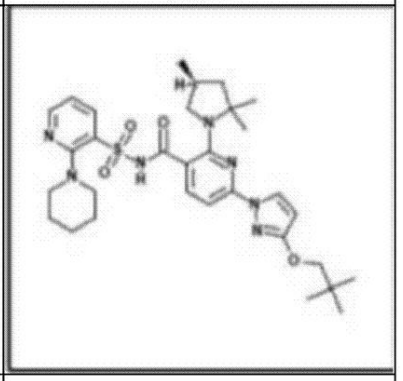
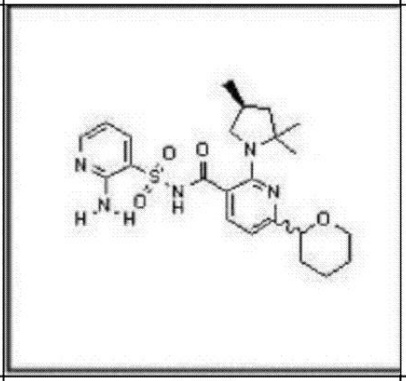
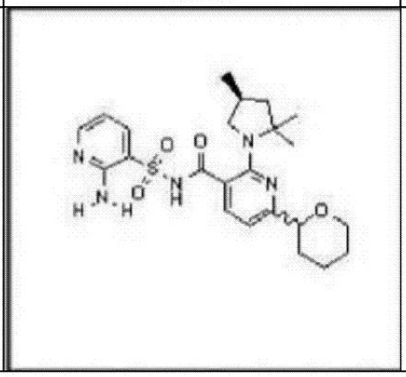
【表１３５】

2641	2642	2643
		
2644	2645	2646
		
2647	2648	2649
		
2650	2651	2652
		

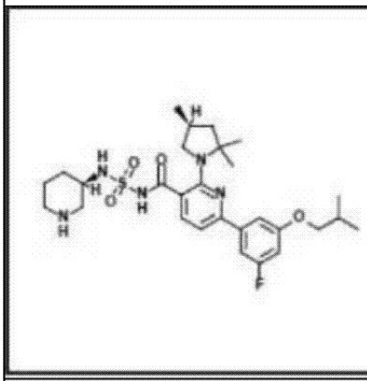
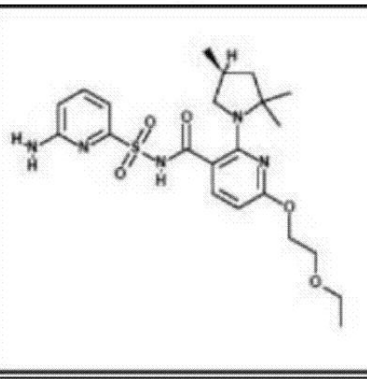
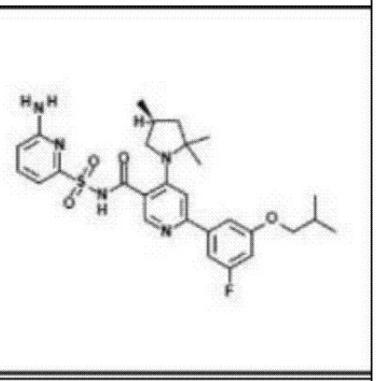
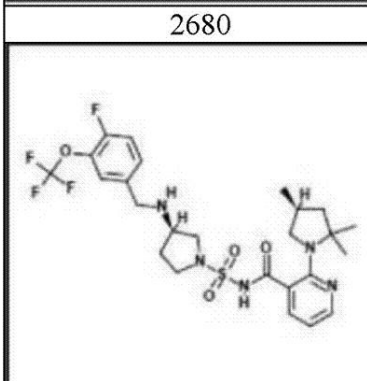
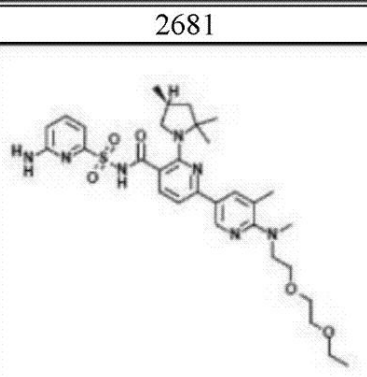
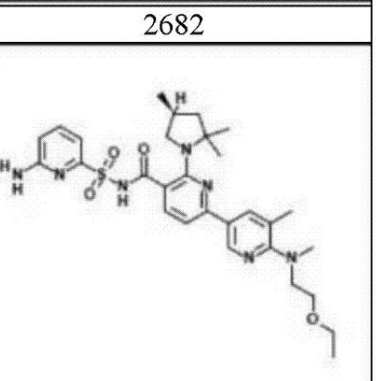
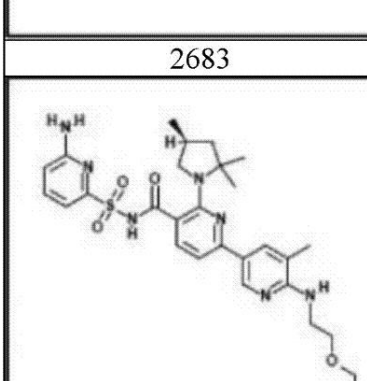
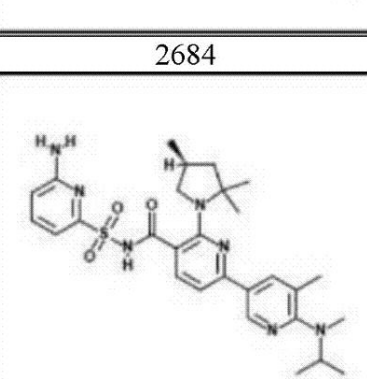
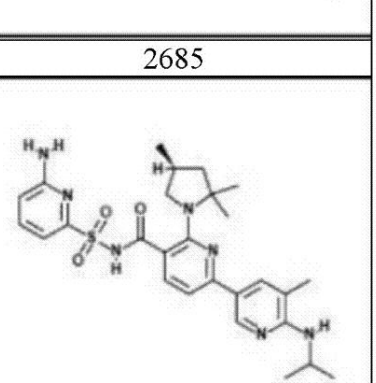
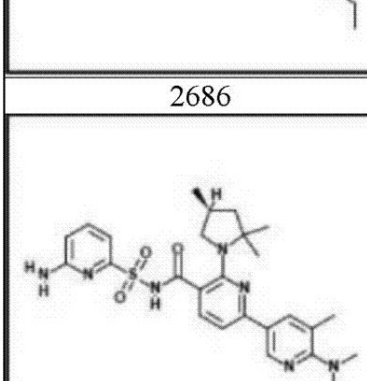
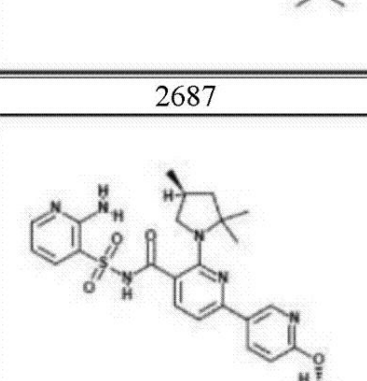
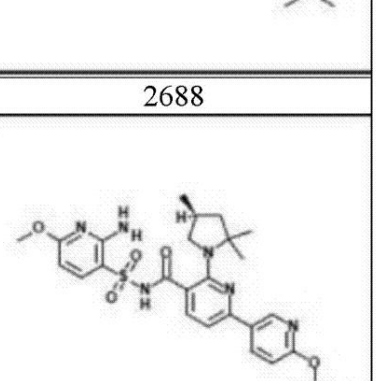
【表１３６】

2653	2654	2655
		
2656	2657	2658
		
2659	2660	2661
		
2662	2663	2664
		

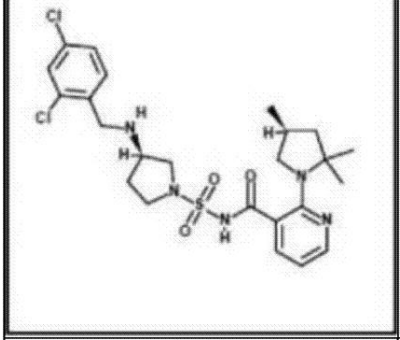
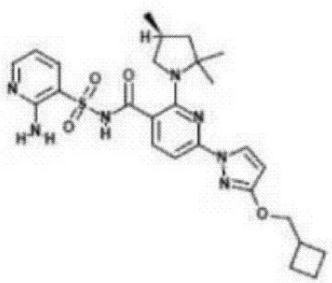
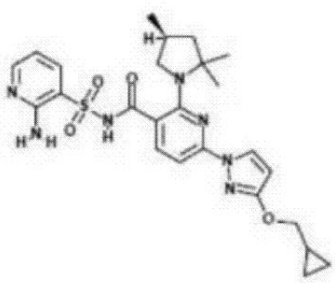
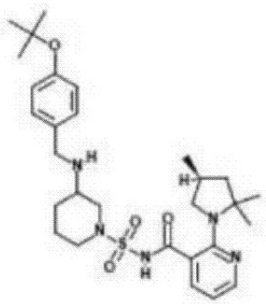
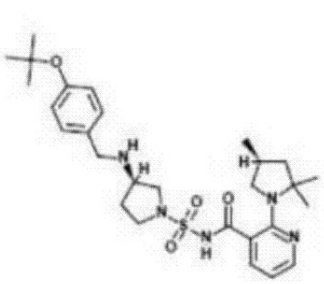
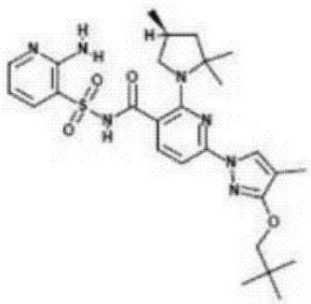
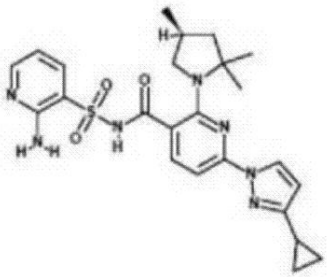
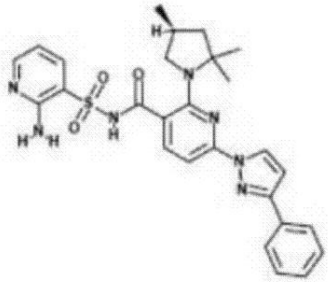
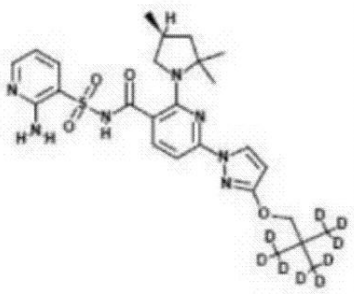
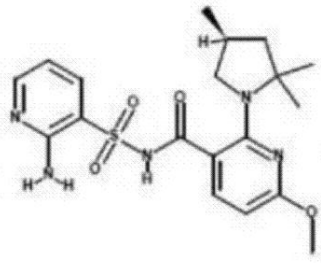
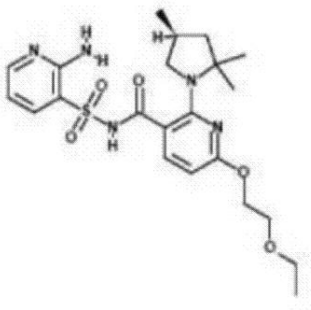
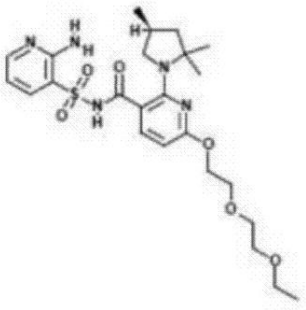
【表１３７】

2665	2666	2667
		
2668		2670
		
	2672	
		
	2675	
		

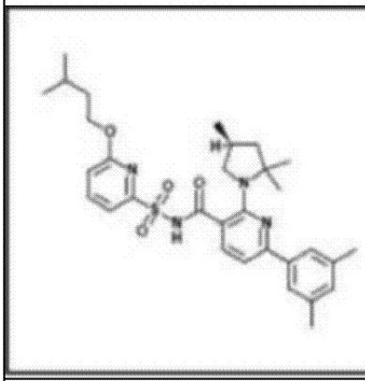
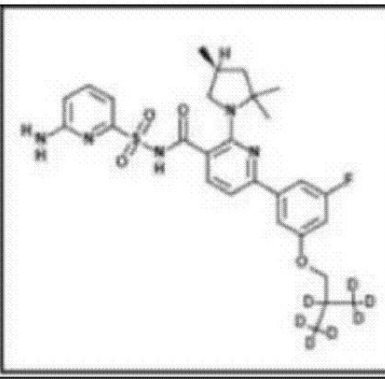
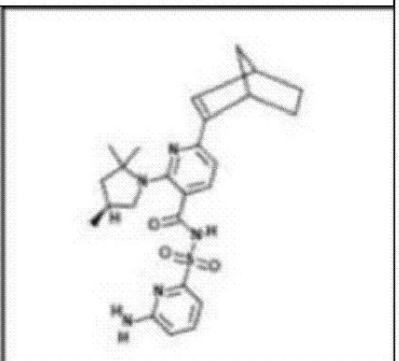
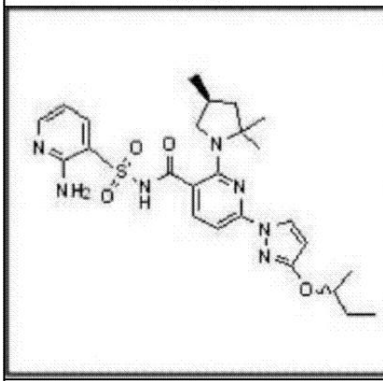
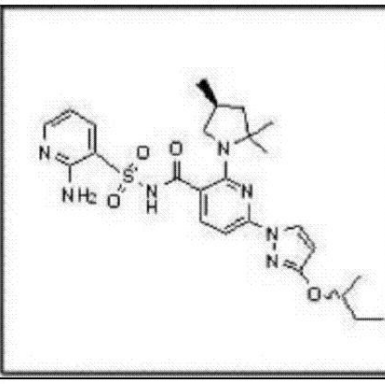
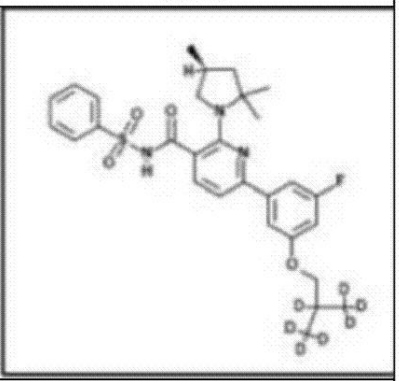
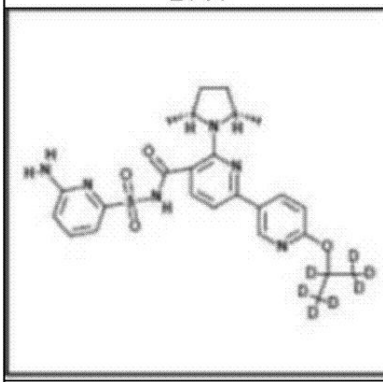
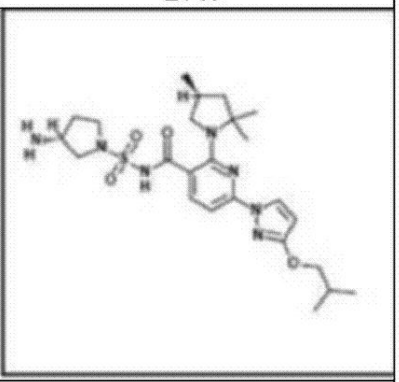
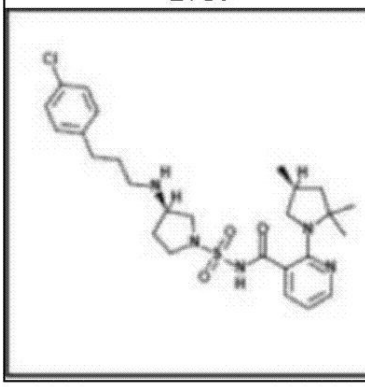
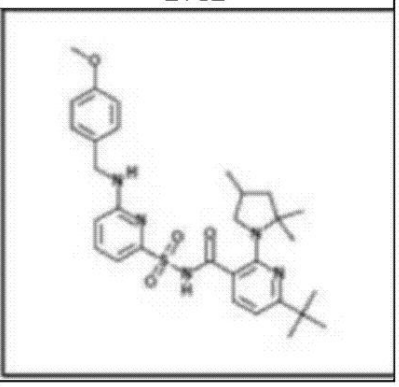
【表１３８】

2677	2678	2679
		
2680	2681	2682
		
2683	2684	2685
		
2686	2687	2688
		

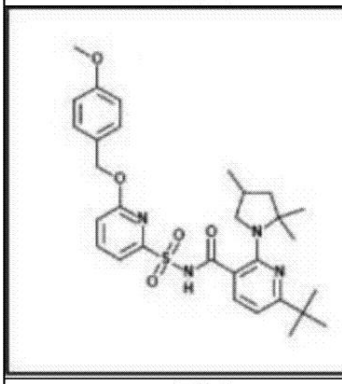
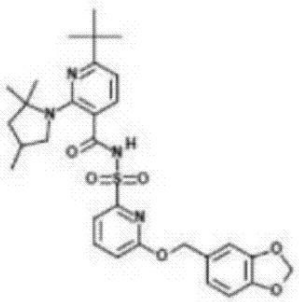
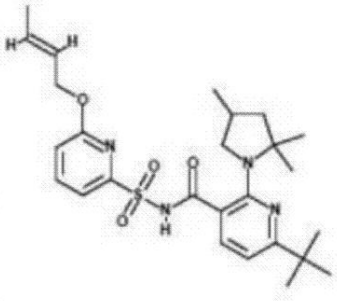
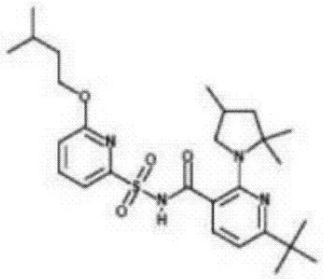
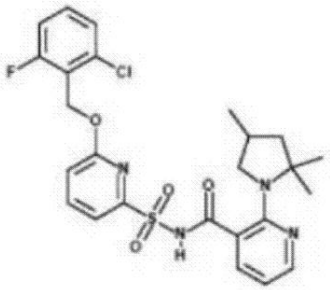
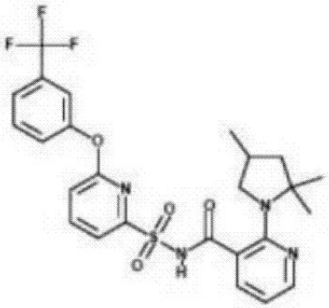
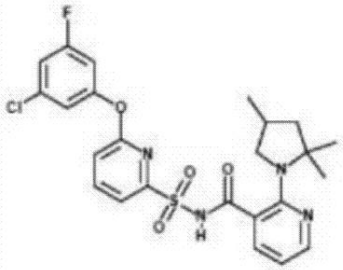
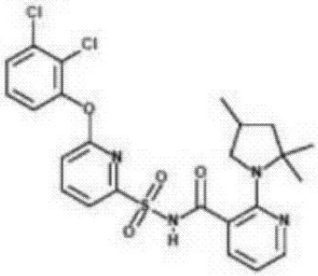
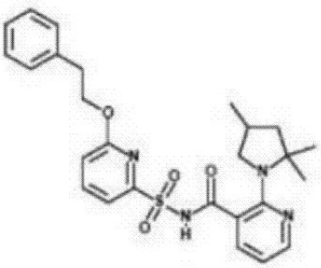
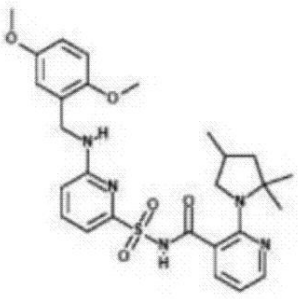
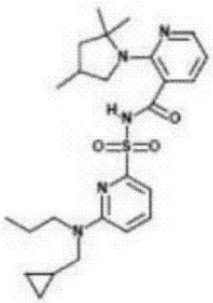
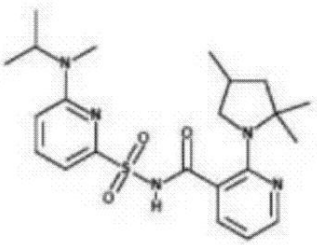
【表１３９】

2689	2690	2691
		
2692	2693	2694
		
2695	2696	2697
		
2698	2699	2700
		

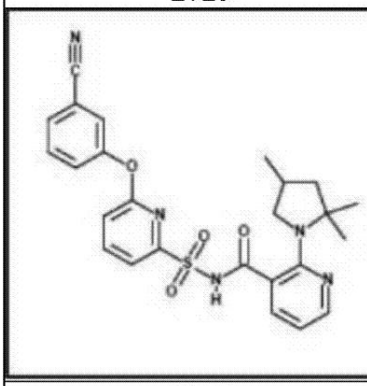
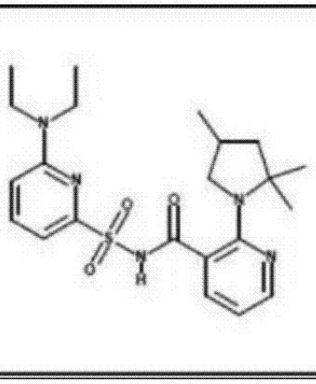
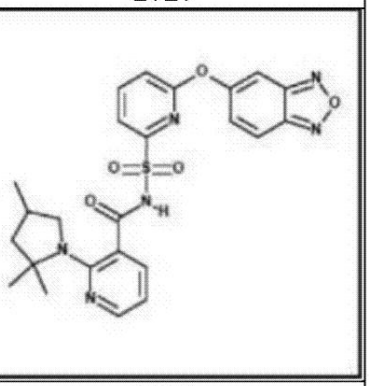
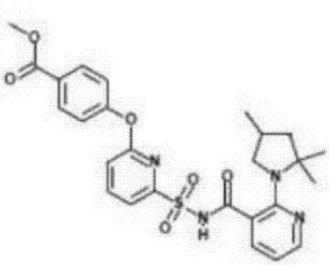
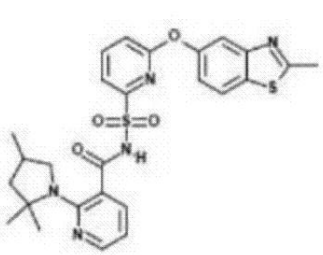
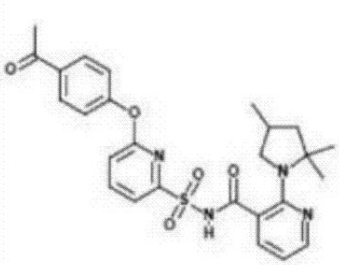
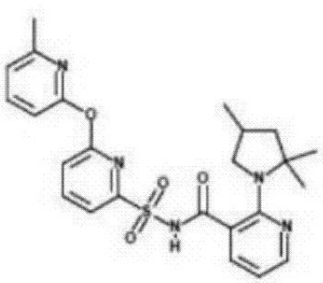
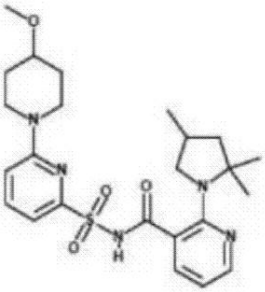
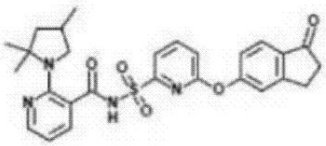
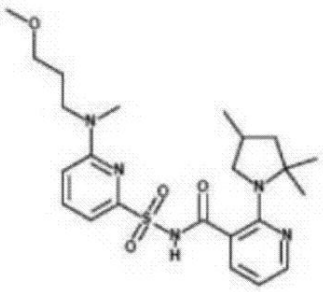
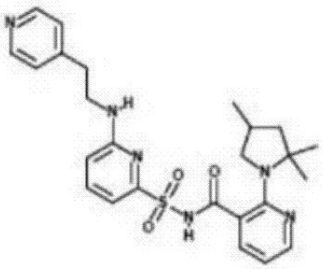
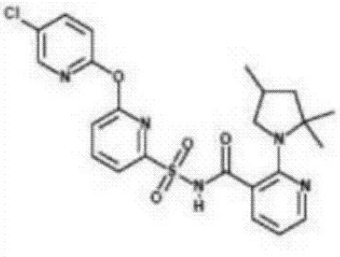
【表１４０】

2701	2702	2703
		
2704	2705	2706
		
2707		2709
		
2710		2712
		

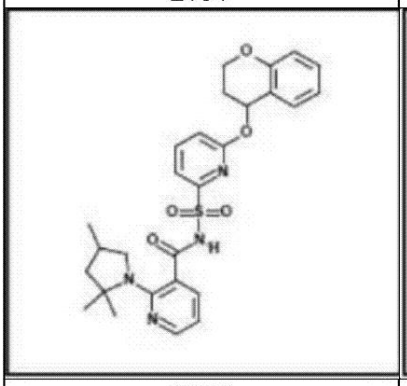
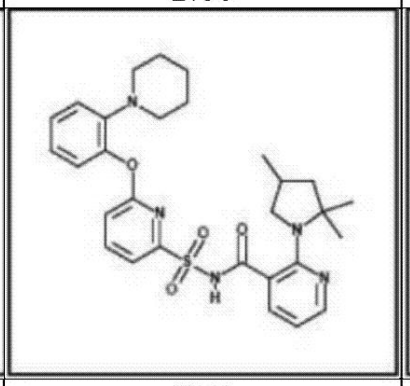
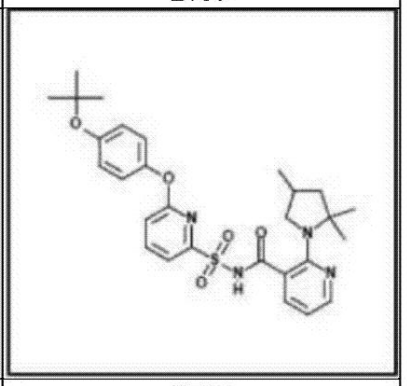
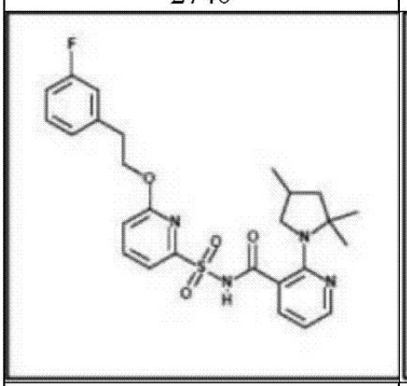
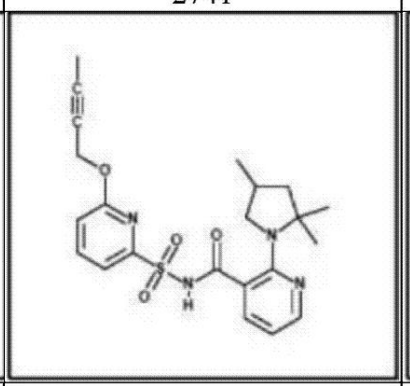
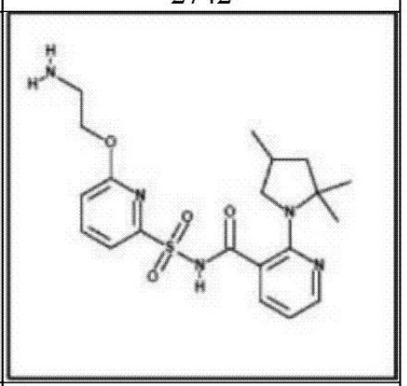
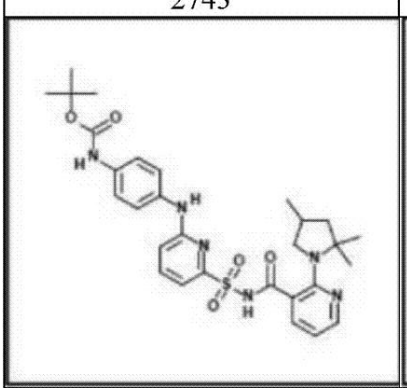
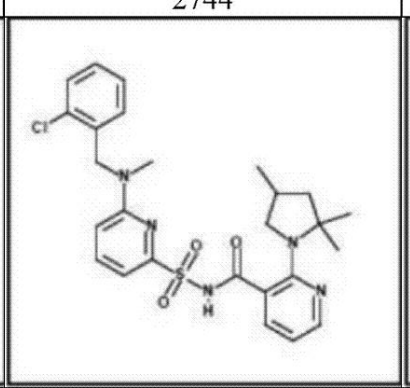
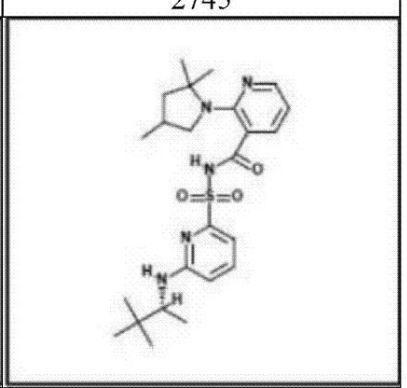
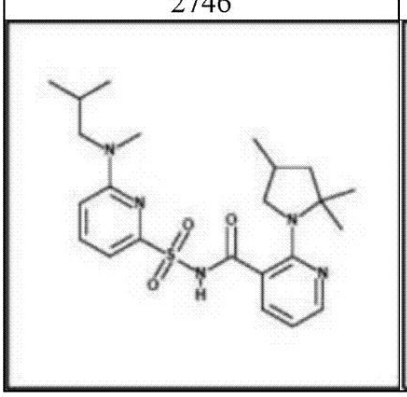
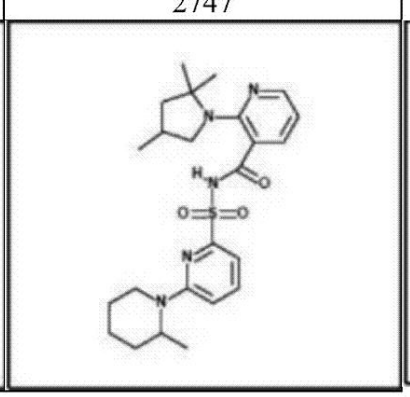
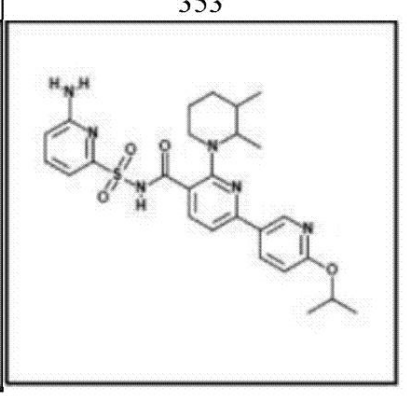
【表１４１】

2713	2714	2715
		
2716	2717	2718
		
2719	2720	2721
		
2722	2723	2724
		

【表１４２】

2725	2726	2727
		
2728	2729	2730
		
2731	2732	2733
		
2734	2735	2736
		

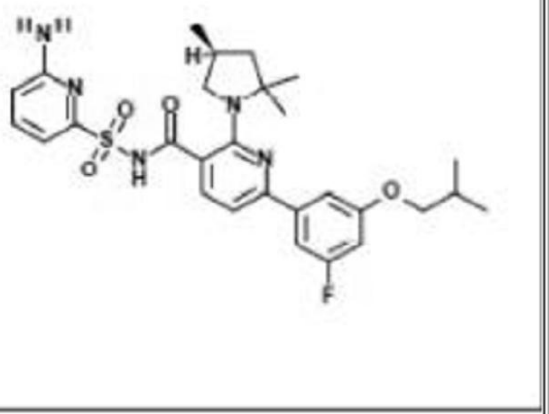
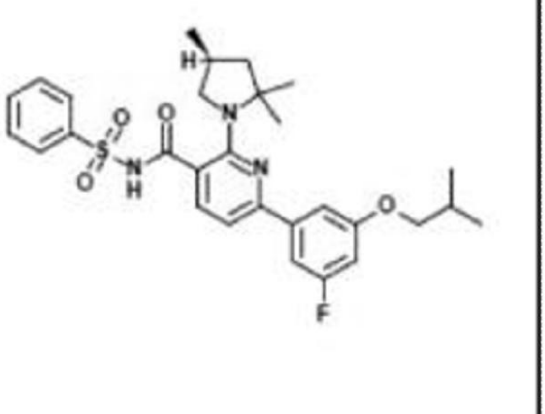
【表１４３】

2737	2738	2739
		
2740	2741	2742
		
2743	2744	2745
		
2746	2747	353
		

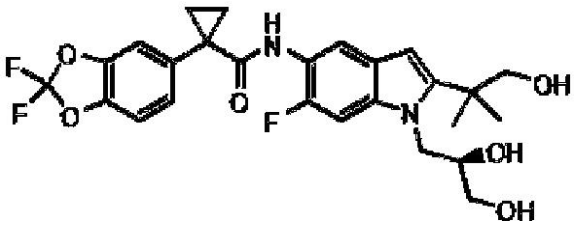
【請求項２５】

次のものから選択される、請求項２４に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそのいずれかの重水素化誘導体。

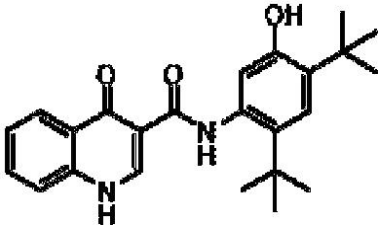
【表１４４】

368	1356
	

【請求項２６】
請求項１～２５のいずれかに記載の化合物、塩または重水素化誘導体および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【請求項２７】
１以上のさらなる治療剤を含む、請求項２６に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
１以上のさらなる治療剤がＣＦＴＲモジュレーターを含む、請求項２７に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
少なくとも１つのさらなる治療剤が
【化１３】

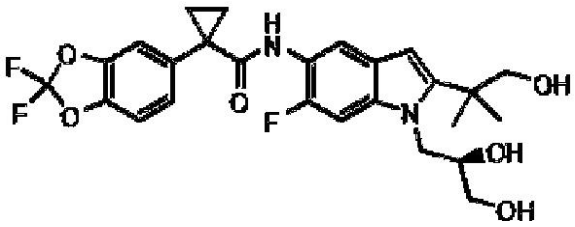


またはその薬学的に許容される塩である、請求項２７または２８に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
少なくとも１つのさらなる治療剤が
【化１４】

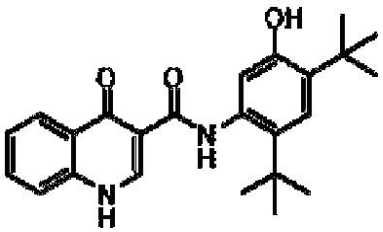


またはその薬学的に許容される塩である、請求項２７～２９のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項３１】
患者における嚢胞性線維症の処置に使用するための、請求項２６～３０のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項３２】
１以上のさらなる治療剤の前に、同時にまたは後に投与される、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
１以上のさらなる治療剤がＣＦＴＲモジュレーターを含む、請求項３２に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
少なくとも１つのさらなる治療剤が
【化１５】



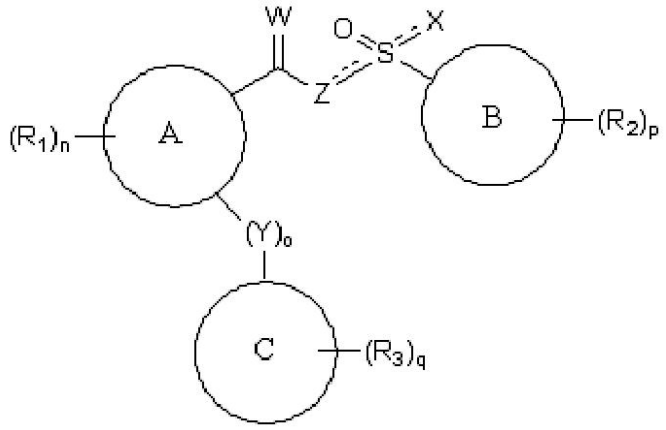
またはその薬学的に許容される塩である、請求項３２または３３に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
少なくとも１つのさらなる治療剤が
【化１６】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項３２～３４のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項３６】
患者が、Ｆ５０８ｄｅｌ変異についてホモ接合性である、請求項３１～３５のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項３７】
患者が、Ｆ５０８ｄｅｌ変異についてヘテロ接合性である、請求項３１～３５のいずれかに記載の医薬組成物
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、35 U.S.C. § 119の下、米国特許仮出願番号６２／０６０,１８２号(２０１４年１０月６日出願)；６２／１１４,７６７号(２０１５年2月１１日出願)；および６２／１５３,１２０号(２０１５年４月２７日出願)に基づく優先権を主張し、全出願の内容全体を、引用により本明細書に包含させる。
【０００２】
本発明の技術的分野
本発明は、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子のモジュレーター(ＣＦＴＲ)、その医薬組成物、処置法およびキットに関する。
【背景技術】
【０００３】
発明の背景
嚢胞性線維症(ＣＦ)は、米国で約３０,０００名の小児および成人に、そして欧州で約３０,０００名の小児および成人に影響する劣性遺伝子疾患である。ＣＦの処置が進歩し

ているにも関わらず、治癒はない。
【０００４】
ＣＦを有する患者において、呼吸器上皮に内因性に発現されるＣＦＴＲの変異は、頂端アニオン分泌を減少させ、イオンおよび流体輸送のアンバランスを引き起こす。結果として生じるアニオン輸送減少は、肺の粘液蓄積と、ＣＦ患者の最終的な死亡原因である随伴する微生物感染の増加に貢献する。呼吸器疾患に加えて、ＣＦ患者は、一般に消化器問題および膵臓機能不全を有し、未処置のままだと、死に至る。さらに、嚢胞性線維症を有する男性の大部分は不妊であり、嚢胞性線維症を有する女性の受胎能力は低い。ＣＦ関連遺伝子の２コピーの重篤な影響とは対照的に、１コピーのＣＦ関連遺伝子を有する個体は、コレラにおよび下痢による脱水に対する抵抗性の増加を示す　－　恐らく、人口におけるＣＦ遺伝子の比較的高い頻度の説明となる。
【０００５】
ＣＦ染色体のＣＦＴＲ遺伝子の配列分析は、多様な疾患原因変異を確認している(Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; and Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451)。今日まで、ＣＦ遺伝子における１０００を超える疾患原因変異が同定されている(http://cftr2.org)。最も優勢な変異は、ＣＦＴＲアミノ酸配列の５０８位のフェニルアラニン欠失であり、一般にＦ５０８ｄｅｌと呼ばれる。この変異は、嚢胞性線維症症例の約７０％で起こり、重篤な疾患と関係する。
【０００６】
Ｆ５０８ｄｅｌの残基５０８の欠失は、発生期タンパク質が正確に折りたたまれるのを阻害する。これは、変異体タンパク質がＥＲを出て、原形質膜に輸送されることを不可能とする。その結果、膜に存在するチャネル数は、野生型ＣＦＴＲを発現する細胞で見られるよりはるかに少なくなる。障害された輸送に加えて、本変異は、不完全チャネルゲーティングをもたらす。合わせて、膜におけるチャネル減少および欠損ゲーティングは、不完全イオンおよび流体輸送を生じる上皮を通過するアニオン輸送の減少に至る(Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727)。しかしながら、研究により、膜における減少した数のＦ５０８ｄｅｌが、野生型ＣＦＴＲより低いが、機能的であることが示されている(Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., supra; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50)。Ｆ５０８ｄｅｌに加えて、ＣＦＴＲにおける不完全輸送、合成および／またはチャネルゲーティングをもたらす他の疾患原因変異が、上方または下方制御され、アニオン分泌を変え、疾患進行および／または重症度を修飾する。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
よって、ＣＦＴＲ介在疾患の新規処置に対する必要性がある。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
発明の要約
本発明は、式Ｉ

【化１】



I

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＡはＣ６－Ｃ１０アリール環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル環；または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＢはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環；Ｃ６－Ｃ１０アリール環；または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ４－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環；任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＮＲ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＷはＯ、ＮＲまたはＳであり；
ＸはＯまたはＮＲであり；
Ｙは独立してＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
ＺはＮＲまたはＣＨＲであり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；ＯＨ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；

または２個のＲ$_3$基が一体となって＝ＣＨ$_2$または＝Ｏを形成してよく；
Ｒ$_4$はＨ；アジド；ＣＦ$_3$；ＣＨＦ$_2$；ＯＲ；ＣＣＨ；ＣＯ$_2$Ｒ；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはＳＯ$_2$Ｒであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；ＣＯ$_2$Ｈ；ＣＯ$_2$Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５であり；
【化２】

は単結合または二重結合である；
ただし、環Ｂおよび環Ｃを含む基は、環Ａと隣接する位置で置換されている。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０００９】

本発明はまた、さらなる薬剤を含み得るその医薬組成物および式Ｉの化合物を、処置を必要とする対象に投与することを含む、嚢胞性線維症のようなＣＦＴＲ介在疾患の処置法にも関する。本発明はまた式Ｉの化合物を含むキットにも関する。

【図面の簡単な説明】

【００１０】

【図１】ＣＦＴＲ変異の一覧を名称、タンパク質名および旧来名で開示し、これは、本発明のある面において患者が有する可能性があり、本発明の化合物および組成物により処置可能であり得る。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

発明の詳細な記載

定義

ここで使用する“ＣＦＴＲ”は、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子を意味する。

【００１２】

ここで使用する“変異”はＣＦＴＲ遺伝子またはＣＦＴＲタンパク質における変異をいうことができる。“ＣＦＴＲ変異”はＣＦＴＲ遺伝子における変異をいい、“ＣＦＴＲ変異”はＣＦＴＲタンパク質における変異をいう。遺伝子欠損または遺伝子におけるヌクレオチドの変異または変化は、一般に遺伝子から翻訳されたＣＦＴＲタンパク質の変異を生じる。

【００１３】

ここで使用する“Ｆ５０８ｄｅｌ変異”または“Ｆ５０８ｄｅｌ”は、ＣＦＴＲタンパク質内の特異的変異をいう。本変異は、５０８位のアミノ酸フェニルアラニンのコドンを含む３ヌクレオチドの欠失をいい、このフェニルアラニン残基を欠くＣＦＴＲタンパク質をもたらす。

【００１４】

ここで使用する用語“ＣＦＴＲゲーティング変異”は、優勢欠損が正常ＣＦＴＲと比較して低チャネル開放可能性である、ＣＦＴＲタンパク質の産生をもたらすＣＦＴＲ変異である(Van Goor, F., Hadida S. and Grootenhuis P., “Pharmacological Rescue of Mutant CFTR function for the Treatment of Cystic Fibrosis”, Top. Med. Chem. 3: 91-120 (2008))。ゲーティング変異は、Ｇ５５１Ｄ、Ｇ１７８Ｒ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９Ｒ

、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５１Ｎ、Ｓ１２５５ＰおよびＧ１３４９Ｄを含むが、これらに限定されない。

【００１５】

ここで使用する特定の変異、例えばＦ５０８ｄｅｌが“ホモ接合性”である患者は、各アレルに同じ変異を有する。

【００１６】

ここで使用する特定の変異、例えばＦ５０８ｄｅｌが“ヘテロ接合性”である患者は、一方のアレルにこの変異を有し、他のアレルに異なる変異を有する。

【００１７】

ここで使用する用語“モジュレーター”は、タンパク質のような生物学的化合物の活性を高める化合物をいう。例えば、ＣＦＴＲモジュレーターは、ＣＦＴＲの活性を高める化合物である。ＣＦＴＲモジュレーターにより生じる活性の増加は、下記のような補正因子機構または増強因子機構を経るものであり得る。

【００１８】

ここで使用する用語“ＣＦＴＲ補正因子”は、イオン輸送増加をもたらす、細胞表面への機能的ＣＦＴＲタンパク質の量を増加させる化合物をいう。

【００１９】

ここで使用する用語“ＣＦＴＲ増強因子”は、イオン輸送増加をもたらす、細胞表面に位置するＣＦＴＲタンパク質のチャネル活性を増加させる化合物をいう。

【００２０】

ＣＦＴＲ活性の誘発におけるような、ここで使用する用語“誘発”は、補正因子、増強剤または他の機構のいずれによるものであれ、ＣＦＴＲ活性の増加をいう。

【００２１】

ここで使用する用語“活性医薬成分”または“ＡＰＩ”は、生物学的活性化合物をいう。

【００２２】

“患者”、“対象”または“個体”は相互交換可能に使用し、ヒトまたは非ヒト動物をいう。本用語は、ヒトのような哺乳動物をいう。

【００２３】

用語“有効用量”または“有効量”はここでは相互交換可能に使用し、投与したものに対して所望の効果を生じる量をいう(例えば、ＣＦまたはＣＦの症状の改善またはＣＦまたはＣＦの症状の重症度低減)。正確な量は、処置の目的により、既知技術を使用して当業者により確認できる(例えば、Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding参照)。

【００２４】

ここで使用する用語“処置”、“処置する”などは、一般に対象におけるＣＦまたはその症状の改善またはＣＦまたはその症状の重症度の低減をいう。ここで使用する“処置”は、次のものを含むが、これらに限定されない：対象の成長増加、体重増加の増加、肺粘液減少、膵臓および／または肝臓機能改善、胸部感染の例の減少および／または咳または息切れの場合の減少。これらの状態の改善または重症度軽減は、標準法および当分野で知られる技術により容易に評価できる。

【００２５】

ここで使用する用語“組み合わせて”は、２以上の化合物または薬剤をいうとき、投与の順番が、これら化合物または薬剤を一緒にまたは互いに逐次的に患者に投与されることを意味する。

【００２６】

ここで使用する用語“場合により置換されていてよい”は、用語“置換または非置換”と相互交換可能に使用する。

【００２７】

ここで使用する本発明の組成物内の化合物は、所望により、一般に上記のまたは本発明

の特定のクラス、サブクラスおよび種(例えば表１に挙げる化合物)に説明するような、１以上の置換基で置換されていてよい。式Ｉ～Ｉｄ－iiにおいてここに記載するように、式Ｉ～Ｉｄ－iiにおける可変基$Ｒ_{1}$～$Ｒ_{4}$は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロ環式、シクロアルキルおよびアリールなどのような、特定の基を包含する。特に断らない限り、可変基$Ｒ_{1}$～$Ｒ_{4}$の各々の特定の基は、ハロ、ホスホ、ＯＨ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ、ＣＮ、ヒドロキシルおよび最大４$ＣＨ_{2}$単位がＯ、Ｓ、$ＳＯ_{2}$、ＳＯ、ＣＯ、ＮＨ、Ｎ－アルキル、Ｎ－アルケニルまたはＮ－アルキニルで独立して置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｅから選択される１以上の基で場合により置換されていてよく、ここで、ＥはＨ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、ＣＮまたは$ＣＦ_{3}$であり、さらに、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールの各々は場合によりハロ、アルキル、アミノ、ＣＮ、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシから選択される１以上の基で置換されていてよい。

【００２８】

当業者には認識されるように、本発明において企図される置換基の組み合わせは、安定なまたは化学的に実行可能な化合物の形成をもたらすものである。ここで使用する用語“安定な”は、ここに記載する１以上の目的のために、産生、検出および好ましくは回収、精製および使用を可能にする条件に付したときに、実質的に変わらない化合物をいう。ある態様において、安定な化合物または化学的に実行可能な化合物は、４０℃以下の温度で、湿気または他の化学的に反応性の条件の非存在下で維持したとき、少なくとも１週間実質的に変わらないものをいう。２アルコキシ基が同じ原子または隣接原子に結合しているとき、２アルコキシ基は、それらが結合している原子と一体となって環を形成できる。

【００２９】

ここで開示するように、置換基または可変基(例えば式Ｉ～Ｉｄ－iiにおけるＲおよび$Ｒ_{1}$～$Ｒ_{4}$)を、１を超える特定の基から選択できる。可変基について一つの特定の基が同じ可変基の他の特定の基を含むかまたは重複する限り、狭い特定の基が広い特定の基から除外され得る。換言すると、二重包含は存在できない。

【００３０】

一般に、用語“置換”は、用語“場合により”が前についていようがいまいが、ある構造における水素基の、特定の置換基での置き換えをいう。特定の置換基は、上の定義および下の化合物の記載およびその例に記載されている。特に断らない限り、場合により置換されていてよい基は、基の置換可能な位置の各々に置換基を有してよく、ある構造の１か所以上が特定の基から選択される１を超える置換基で置換可能ならば、該置換基は、すべての位置で同一でも異なってもよい。当業者には認識されるように、本発明において企図される置換基の組み合わせは、安定なまたは化学的に実行可能な化合物の形成をもたらすものである。

【００３１】

ここで使用する用語“最大”は、０または当該用語に続く数字以下のあらゆる整数をいう。例えば、“最大３”は、０、１、２および３のいずれか一つを意味する。

【００３２】

用語“約”および“およそ”は、組成物または剤型の成分の用量、量または重量パーセントと組み合わせて使用するとき、特定の用量、量または重量パーセントにより得られるのと等しい薬理学的効果を提供する、当業者に認識される用量、量または重量パーセントを意味する。特に用語“約”または“およそ”は、当業者により決定される特定の値について許容される誤差を意味し、これは、一部、どのようにその値が測定または決定されるかによる。ある態様において、用語“約”または“およそ”は、１、２、３または４標準偏差内を意味する。ある態様において、用語“約”または“およそ”は、ある値または範囲の３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０.５％、０.１％または０.０５％内を意味する。

【００３３】
ここで使用する用語“隣接”は、２環原子が互いに結合している、環の位置をいう。介入環原子を伴う２環原子は、介入原子が原子価のために置換が可能ではなくても、隣接とはみなさない。
【００３４】
ここで使用する用語“脂肪族”、“脂肪族基”は、完全に飽和であるまたは１以上の単位の不飽和を含む、直鎖(すなわち、非分枝)または分枝炭化水素鎖をいう。特に断らない限り、脂肪族基は、１～２０脂肪族炭素原子を含む。ある態様において、脂肪族基は、１～１０脂肪族炭素原子を含む。他の態様において、脂肪族基は、１～８脂肪族炭素原子を含む。さらに他の態様において、脂肪族基は、１～６脂肪族炭素原子を含み、さらに他の態様において、脂肪族基は１～４脂肪族炭素原子を含む。適当な脂肪族基は、直鎖または分枝鎖、置換または非置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基を含むが、これらに限定されない。
【００３５】
ここで使用する用語“スピロ”は、両環が１個のみの共通原子を共有する、２環系をいう。
【００３６】
用語“シクロ脂肪族”または“シクロアルキルは、分子の残りへの１結合点を有し、完全に飽和であるかまたは１以上の単位の不飽和を有するが、単環式、二環式または三環式炭化水素における個々の環がいずれも芳香族ではない、単環式、二環式(縮合またはスピロ)、三環式(縮合またはスピロ)またはプロペラン炭化水素をいう。１結合点は、飽和または不飽和炭素にあり得る。ある態様において、“シクロ脂肪族”または“シクロアルキル”は、完全に飽和であるかまたは１以上の単位の不飽和を含むが、単環式C_3－C_8炭化水素または縮合二環式C_8－C_{12}炭化水素の個々の環がいずれも芳香族ではなく、分子の残りに１結合点を有し、ここで、該二環式環系任意の個々の環が３～７員を有する、単環式C_3－C_8炭化水素または二環式C_8－C_{12}炭化水素をいう。
【００３７】
ここで使用する“アルキル”基は、１～２０(例えば、１～６または１～１２)炭素原子を含む、飽和炭化水素基をいう。アルキル基は、直鎖でも分枝鎖でもよい。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘプチルまたは２－エチルヘキシルを含むが、これらに限定されない。
【００３８】
ここで使用する“アルケニル”基は、２～２０(例えば、２～１２、２～６または２－４)炭素原子を含み、少なくとも１二重結合を有する、炭化水素基をいう。アルキル基と同様、アルケニル基は、直鎖でも分枝鎖でもよい。結合点は、飽和炭素または不飽和炭素であり得る。アルケニル基の例は、アリル、イソプレニル、２－ブテニルおよび２－ヘキセニルを含むが、これらに限定されない。
【００３９】
ここで使用する“アルキニル”基は、２～２０(例えば、２～１２、２～６または２－４)炭素原子を含み、少なくとも１三重結合を有する、炭化水素基をいう。アルキニル基は、直鎖でも分枝鎖でもよい。結合点は、飽和炭素または不飽和炭素であり得る。アルキニル基の例は、プロパルギルおよびブチニルを含むが、これらに限定されない。
【００４０】
ここで使用する“アルコキシ”基は、－Ｏ－アルキル、Ｏ－アルケニルまたはＯ－アルキニルをいい、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、上に定義したとおりである。
【００４１】
ここで使用する“フルオロアルキル”または“フルオロアルコキシ”は、１以上の水素がフルオロで置換されている、アルキルまたはアルコキシをいう。

【００４２】
ここで使用する“アミノ”は、場合によりアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１または２基で置換されていてよい、NH_2をいう。
【００４３】
ここで使用する用語“電子求引基”は、水素に対して陰性である原子または基をいう。例えば、“Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,” Jerry March, 4th Ed., John Wiley & Sons (1992), e.g., pp. 14-16, 18-19など参照。このような置換基の例は、Ｃｌ、ＢｒまたはＦのようなハロ、ＣＮ、ＣＯＯＨ、CF_3などを含む。
【００４４】
特に断らない限り、ここで使用する用語“ヘテロ環”、“ヘテロシクリル”、“ヘテロシクロ脂肪族”、“ヘテロシクロアルキル”または“ヘテロ環式”は、環員の１以上の環原子がヘテロ原子から独立して選択され、系の個々の環のいずれも芳香族ではない、単環式、二環式(縮合またはスピロ)、三環式(縮合またはスピロ)またはプロペラン環系をいう。ヘテロ環式環は飽和であってよくまたは１以上の不飽和結合を含んでよい。ある態様において、“ヘテロ環”、“ヘテロシクリル”、“ヘテロシクロ脂肪族”、“ヘテロシクロアルキル”または“ヘテロ環式”基は、３～１４環員を有し、１以上の環員が、酸素、硫黄、窒素またはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、環系の各環は、３～７環員を含む。結合点は、炭素でもヘテロ原子でもよい。
【００４５】
用語“ヘテロ原子”は、酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素(窒素、硫黄、リンまたはケイ素のあらゆる酸化形態；あらゆる塩基性窒素の四級化形態または；ヘテロ環式環における置換可能窒素、例えばN(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにおけるような)、ＮＨ(ピロリジニルにおけるような)またはNR^+(Ｎ－置換ピロリジニルにおけるような)を含む)を意味する。
【００４６】
ここで使用する用語“不飽和”は、基が１以上の単位の不飽和を有するが、芳香族ではないことを意味する。
【００４７】
ここで使用する用語“アルコキシ”または“チオアルキル”は、酸素(“アルコキシ”)または硫黄(“チオアルキル”)原子を介して主要炭素鎖に結合した、先に定義したようなアルキル基をいう。
【００４８】
単独でまたは“アラルキル”、“アラルコキシ”または“アリールオキシアルキル”のような大きな基の一部として使用される用語“アリール”は、計５～１４環炭素原子を有する単環式、二環式(縮合)および三環式(縮合またはスピロ)炭化水素環系をいい、ここで、系の少なくとも１環は芳香族であり、系の各環は、３～７環炭素原子を含む。用語“アリール”は、用語“アリール環”と相互交換可能に使用され得る。
【００４９】
単独でまたは“ヘテロアラルキル”または“ヘテロアリールアルコキシ”のような大きな基の一部として使用される用語“ヘテロアリール”は、計５～１４環員を有する単環式、二環式(縮合)および三環式(縮合またはスピロ)環系をいい、ここで、系の少なくとも１環は芳香族であり、系の少なくとも１環は１以上のヘテロ原子を含み、系の各環は、３～７環員を含む。用語“ヘテロアリール”は、用語“ヘテロアリール環”または用語“ヘテロ芳香族”と相互交換可能に使用し得る。
【００５０】
用語“アルキレン”は、完全飽和でも１以上の単位の不飽和でもよく、分子の残りへの２結合点を有する、直鎖または分枝鎖炭化水素鎖をいう。
【００５１】
ここで使用する用語“プロドラッグ”は、インビボでここに挙げる式のいずれかの化合

物に変換される、化合物をいう。このような変換は、血液または組織における、プロドラッグ形態の親形態への、例えば、血中の加水分解または酵素変換により起こり得る。本発明の化合物のプロドラッグは、例えば、アミドであり得る。本発明においてプロドラッグとして利用し得るアミドは、フェニルアミド、脂肪族(C_1－C_{24})アミド、アシルオキシメチルアミド、尿素、カルバメートおよびアミノ酸アミドである。例えば、ＮＨ基を含む本発明の化合物を、プロドラッグ形態におけるその位置でアシル化し得る。他のプロドラッグ形態は、例えばフェニルエステル、脂肪族(C_1－C_{24})エステル、アシルオキシメチルエステル、カーボネート、カルバメートおよびアミノ酸エステルのような、エステルを含む。プロドラッグの詳細な記載は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987およびJudkins et al., Synthetic Communications 26(23):4351-4367, 1996に提供され、この各々を、引用によりその全体を本明細書に包含させる。ある態様において、本発明は、ここに挙げる式または化合物のいずれかのプロドラッグに関する。

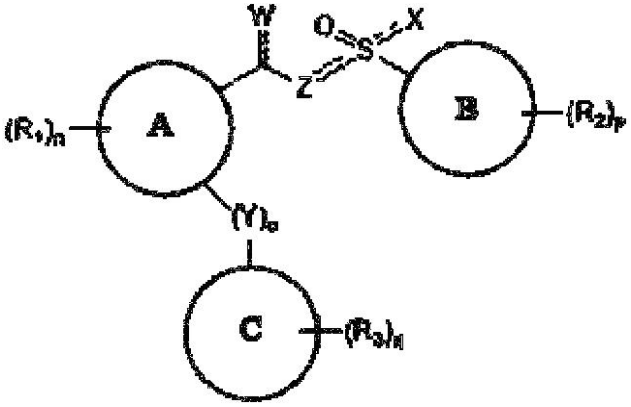
【００５２】

ここで使用する用語“アイソスター”または“バイオアイソスター”は、親化合物と類似する生物学的特性を有する新規化合物を作るための、原子または原子の基の交換に由来する化合物をいう。生物学的等価性置換は、物理化学的または位相幾何学的ベースであり得る。例えば、カルボン酸の等配電子置換は、$CONHSO_2$(アルキルまたはアリール))、例えば、$CONHSO_2Me$である。アイソステリズムのさらなる記載は、その全体を引用により本明細書に包含させる、R. Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, second edition, Elsevier Academic Press, 2004に提供される。ある態様において、本発明は、ここに挙げる式または化合物のいずれかのアイソスターに関する。

【００５３】

式および図において、例えば、下式のR_2

【化３】



のような、環を突き抜け、Ｒ基へ結合する線は、Ｒ基が、あらゆる縮合環を含む、環の、原子価が許容する任意の炭素または妥当ならばＮのようなヘテロ原子に結合できることを意味する。

【００５４】

例えば、R_1～R_3における、CH_2単位、または相互交換可能に、メチレン単位はＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置換されていてよいような用語定義内で、末端メチルまたはメチレン基内のCH_2を含む、あらゆるCH_2単位を含むことを意味する。例えば、－$CH_2CH_2CH_2SH$は、末端メチル基のCH_2単位がＳで置き換えられているため、最大４CH_2単位が、独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられているＣ１－Ｃ９アルキレン－R_4の定義内である。同様のことは、－CH_2CH_2OH、－CH_2CH_2CNまたは－$CH_2CH_2NH_2$のような定義に当てはまる。

【００５５】
特に断らない限り、ここに記載する構造は、構造の全異性(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何(または立体構造的))形態；例えば、各不斉中心のＲおよびＳ配置、(Ｚ)および(Ｅ)二重結合異性体および(Ｚ)および(Ｅ)立体構造的異性体を含む。それゆえに、本化合物単の一立体化学異性体ならびにエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何(または立体構造的)混合物は、本発明の範囲内である。ラセミ混合物のエナンチオマーが分離されているが、絶対化学がまた決定されていないとき、化合物の構造は波線で記載する。
【００５６】
特に断らない限り、本発明の化合物の全互変異性形態は、本発明の範囲内である。それゆえに、本発明の範囲に含まれるのは、式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物の互変異性体である。
【００５７】
本明細書の定義が、引用により包含される出願における何らかの定義と異なる限り、本明細書における定義が取って代わる。
【００５８】
ＣＦＴＲは、膜を超えるアニオン流動ならびに他のイオンチャネルおよびタンパク質の活性を制御する、吸収性および分泌性上皮細胞を含む多様な細胞型に発現されるｃＡＭＰ／ＡＴＰ介在アニオンチャネルである。上皮細胞において、ＣＦＴＲの正常機能は、呼吸および消化組織を含む、体内の電解質輸送の維持に重要である。ＣＦＴＲは、各々６膜貫通ヘリックスおよびヌクレオチド結合ドメインを含む、膜貫通ドメインのタンデム反復からなるタンパク質をコードする約１４８０アミノ酸からなる。２膜貫通ドメインは、チャネル活性および細胞輸送を制御する複数リン酸化部位を有する、大きな、極性、制御性(Ｒ)ドメインにより連結される。
【００５９】
嚢胞性線維症患者において、内因性に発現されるＣＦＴＲの変異は、頂端アニオン分泌を減少させ、イオンと流体輸送のアンバランスに至る。生じるアニオン輸送減少は、肺における粘液蓄積およびＣＦ患者を最終的に死亡させる附随する微生物感染の増加に貢献する。呼吸器疾患に加えて、ＣＦ患者は、一般に消化器問題および膵臓機能不全を有し、未処置のままだと、死に至る。さらに、嚢胞性線維症を有する男性の大部分は不妊であり、嚢胞性線維症を有する女性の受胎能力は低下する。ＣＦ関連遺伝子の２コピーの重篤な影響とは対照的に、１コピーのＣＦ関連遺伝子を有する個体は、コレラにおよび下痢による脱水に対する抵抗性の増加を示す　－　恐らく、その集団におけるＣＦ遺伝子の比較的高い頻度の説明となる。
【００６０】
ＣＦ染色体のＣＦＴＲ遺伝子の配列分析は、多様な疾患原因変異を確認している(Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; およびKerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451)。今日まで、ＣＦ遺伝子における１０００を超える疾患原因変異が同定されており、科学および医学論文に報告されている。最も優勢な変異は、ＣＦＴＲアミノ酸配列の５０８位のフェニルアラニン欠失であり、一般にＦ５０８ｄｅｌと呼ばれる。この変異は、嚢胞性線維症症例の約７０％で起こり、重篤な疾患と関係する。同定された変異のより完全な一覧は、www.cftr2.orgに見ることができる。
【００６１】
これらの要素は、一体となって、選択的発現および細胞の局在化を経る上皮を超える、指向性輸送を達成するように働く。クロライド吸収は、頂端膜に存在するＥＮａＣとＣＦＴＲおよび細胞の側底表面に発現されるＮａ$^{+}$－Ｋ$^{+}$－ＡＴＰａｓｅポンプとＣｌ$^{-}$チャネルの協調的活性により起こる。管腔側からのクロライドの二次的能動的輸送は、細胞内クロライドの蓄積をもたらし、次いで、これが、細胞から受動的にＣｌ$^{-}$チャネルを経て離れ、指向性輸送をもたらし得る。Ｎａ$^{+}$／２Ｃｌ$^{-}$／Ｋ$^{+}$共輸送体、側底表面のＮａ$^{+}$

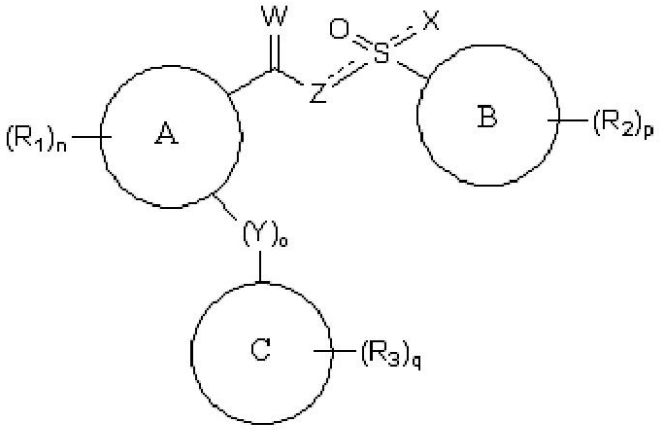
－K^+－ＡＴＰａｓｅポンプおよび側底膜K^+チャネルおよび管腔側のＣＦＴＲの配置が、管腔側のＣＦＴＲを経るクロライドの分泌に協調する。水は、それ自体受動的に輸送されることはおそらくないため、上皮を超えるその輸送は、ナトリウムおよびクロライドの総体流により形成される、小さい経上皮性浸透圧勾配による。

【００６２】

式Ｉの化合物

ある態様において、本発明は、式Ｉ

【化４】



Ｉ

〔式中、

各場合互いに独立して、

環ＡはＣ６－Ｃ１０アリール環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル環；または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；

環ＢはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環；Ｃ６－Ｃ１０アリール環；または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ４－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；

環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環；任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＮＲ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；

ＷはＯ、ＮＲまたはＳであり；

ＸはＯまたはＮＲであり；

Ｙは独立してＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；

ＺはＮＲまたはＣＨＲであり；

R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；

R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；

R_3はハロ；ＣＮ；ＯＨ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ

１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５であり；
【化５】

は単結合または二重結合である；
ただし、環Ｂおよび環Ｃを含む基は、環Ａと隣接する位置で置換されている。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００６３】

他の態様において、本発明の化合物は、式Ｉおよび附随する定義であり、ただし:ｉ)環Ａがインドールであるならば、ｎは０ではなく、環ＢおよびＣはCF_3またはハロで置換されていないアリールであり；ii)環Ａがピラゾールであるならば、ｎは０ではなく；iii)環Ａがピリジルであるならば、環Ｂおよび環Ｃ部分は、相互交換可能に、ピリジル環の２位および３位を置換されており；そしてiv)環Ａがイミダゾールであるとき、環Ｂ部分は、イミダゾール環の２位を置換されている。

【００６４】

ある態様において、本発明の化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグの形態である。

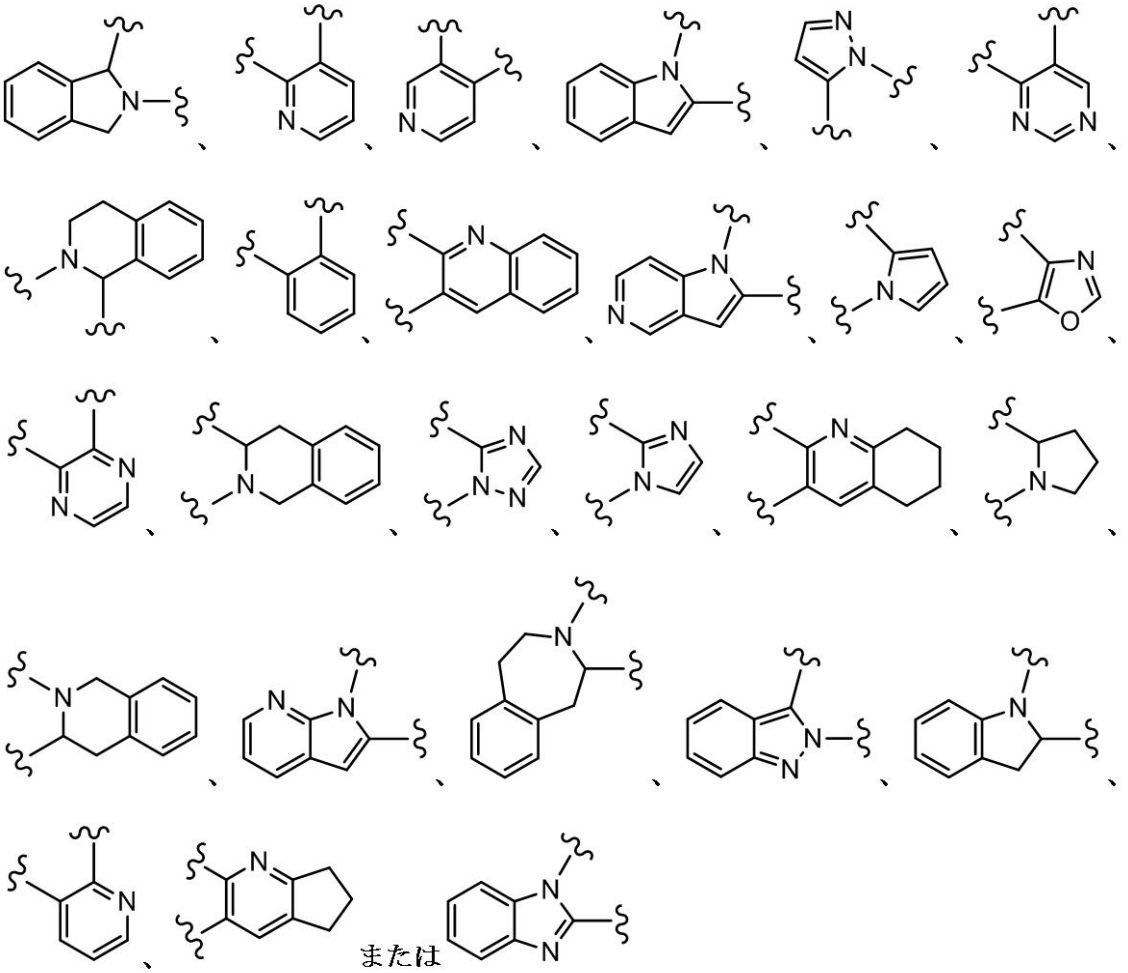
【００６５】

ある態様において、環ＡはＣ６－Ｃ１０アリール環、例えば、フェニル、インダン、１,２,３,４－テトラヒドロナフタレンまたはナフタレンである。ある態様において、環Ａは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１１ヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり、例えば、ピリジル、インドール、インドリン、イソインドリン、ピラゾール、ピリミジン、１,２,３,４－テトラヒドロキノリン、キノリン、５,６,７,８－テトラヒドロキノリン、１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン、ピロロジン、アザ－インドール、ピロール、オキサゾール、ピラジン、トリアゾール、インダゾール、２,３,４,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]アゼピン、１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾールまたはイミダゾール環である。

【００６６】

ある態様において、環Ａは表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ａは

【化６】



である。

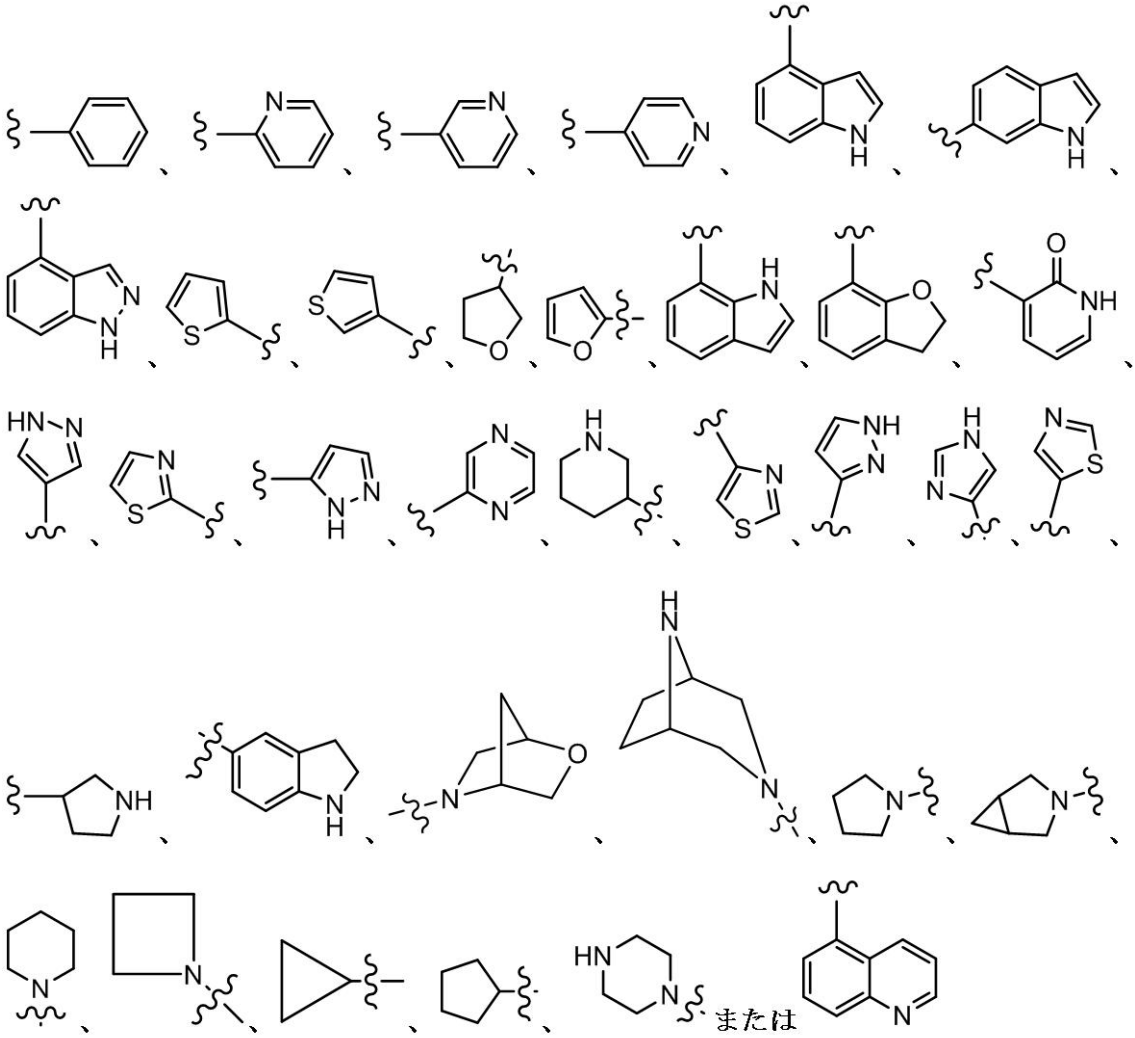
【００６７】

ある態様において、環Ｂは、シクロアルキル環、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンである。ある態様において、環Ｂは、Ｃ６－Ｃ１０アリール環、例えば、フェニルである。ある態様において、環Ｂは、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり、例えば、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、インドリン、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロフラン、フラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノン、３－アザビシクロ[３.１.０]ヘキサン、(１Ｒ,４Ｒ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン、ピロリジン、アゼチジン、ピペリジン、ピペラジンまたはキノリンである。

【００６８】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは、

【化７】



である。

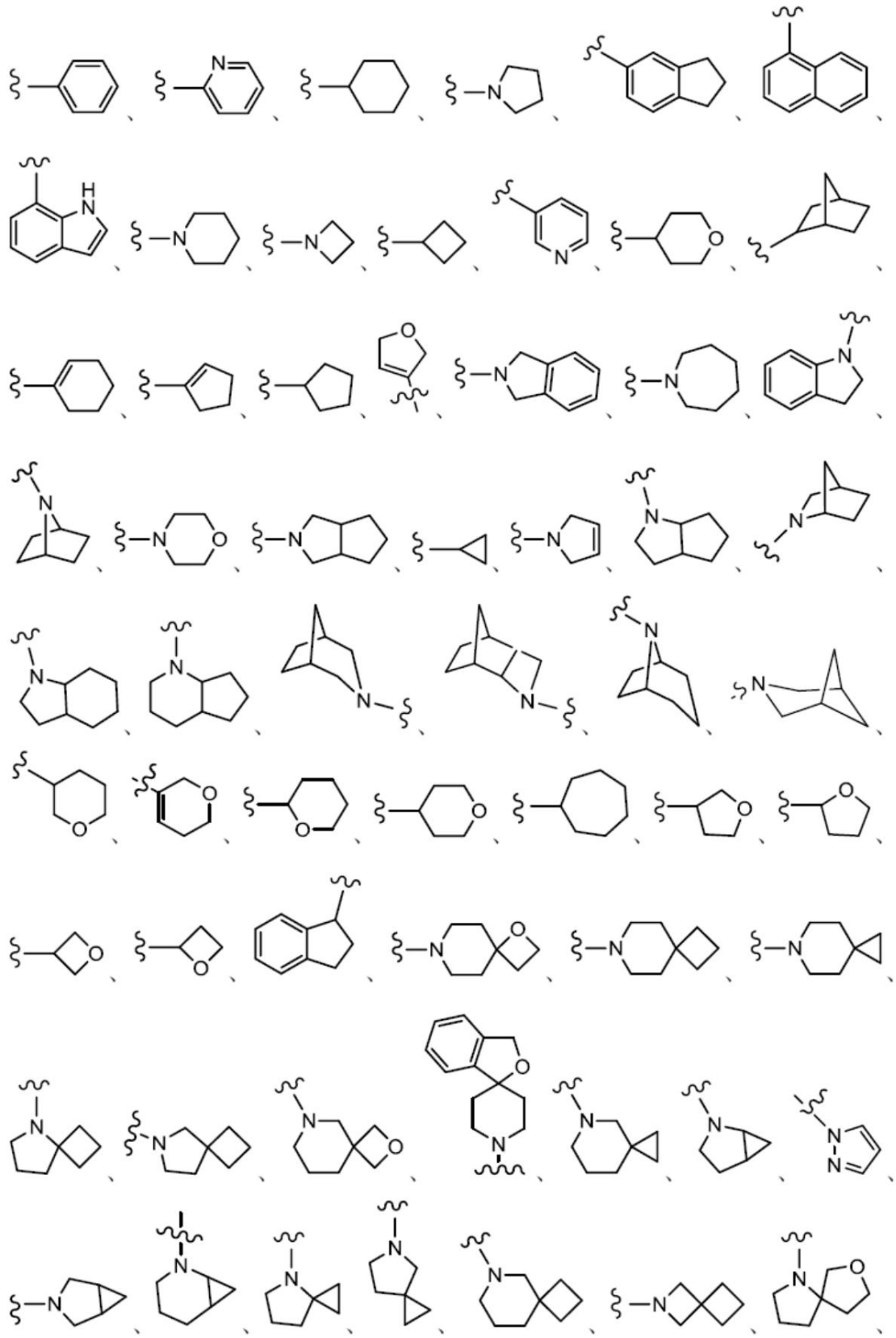
【００６９】

ある態様において、環Ｃは、Ｃ６－Ｃ１０アリール環、例えば、フェニル、インダンまたはナフタレンである。ある態様において、環Ｃは、Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル環、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタンまたは(１ｓ,４ｓ)－ビシクロ[２.２.１]ヘプタンである。ある態様において、環Ｃは、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＮＲ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり、例えば、インドール、イソインドリン、インドリン、ピリジル、ピロリジン、２,５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール、モルホリン、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン、テトラヒドロフラン、オキセタン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、アゼチジン、オクタヒドロシクロペンタ[ｃ]ピロール、オクタヒドロシクロペンタ[ｂ]ピロール、オクタヒドロ－１Ｈ－インドール、オクタヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ[ｂ]ピリジン、(１ｓ,４ｓ)－７－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン、２－アザビシクロ[４.１.０]ヘプタン、(１Ｓ,４Ｒ)－２－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン、(１Ｒ,５Ｓ)－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン、３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピランまたは(１Ｒ,５Ｓ)－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタンである。

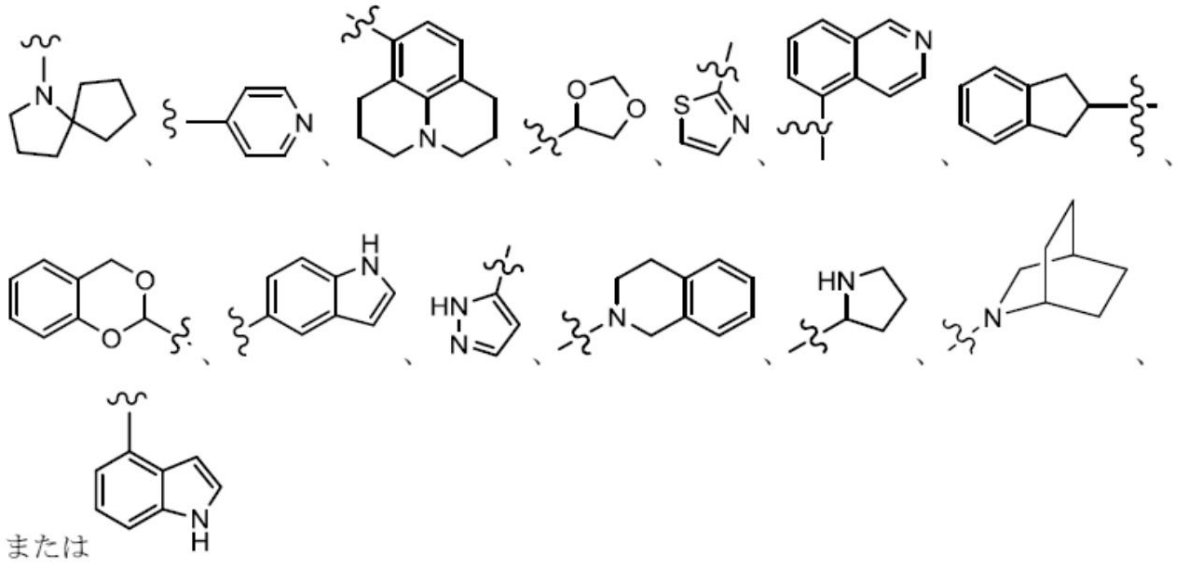
【００７０】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは、

【化８】



【化９】



である。

【００７１】

ある態様において、ＸはＯである。ある態様において、ＸはＮＲである。ある態様において、ＸはＮＨである。

【００７２】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはＣＲＲ、例えば、CH_2、ＣH(Ｃ１－Ｃ６アルキル)、ＣH(ＣH_3)またはＣH(ＣH_2ＣH_3)である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、(Ｙ)$_o$は結合、Ｏ、ＮＨ、(ＣH_2)$_m$、Ｏ－(ＣH_2)$_m$(ここで、ｍ＝１～４である)、ＣH(ＣH_3)、Ｏ－ＣH(ＣH_3)、Ｏ－ＣH(ＣH_2ＣH_3)、Ｏ－ＣH(ＣH_3)ＣH_2、Ｏ－Ｃ(ＣH_3)$_2$ＣH_2、Ｏ－ＣH_2ＣH_2ＣH(ＣH_3)、Ｎ(ＣH_3)、ＮＨ－ＣH_2、Ｎ(ＣH_3)－ＣH_2、ＮＣＨ(ＣH_3)$_2$－ＣH_2、Ｎ(ＣH_2ＣH_2ＣH_3)－ＣH_2、ＮＨ－ＣH(ＣH_3)、Ｎ(ＣH_3)－ＣH(ＣH_3)またはＮ(ＣH_2ＣＣＨ)－ＣH_2ＣH_2である。

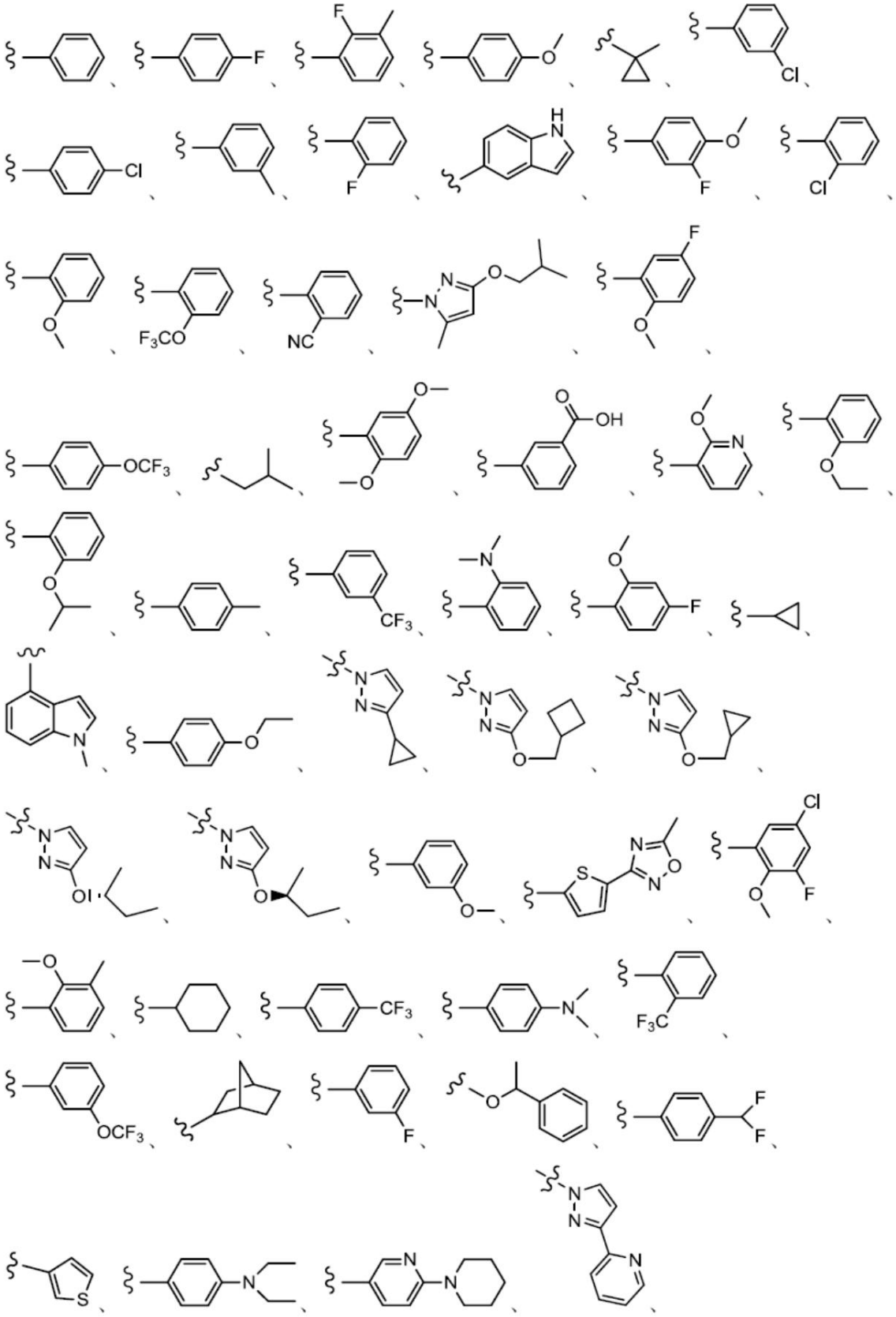
【００７３】

ある態様において、Ｒ$_1$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、アゼチジン、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４ＣH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、ＣH_2ＯＨ、ＣH_2ＯＣH_3、ＣＮ、ＣO_2Ｈ、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

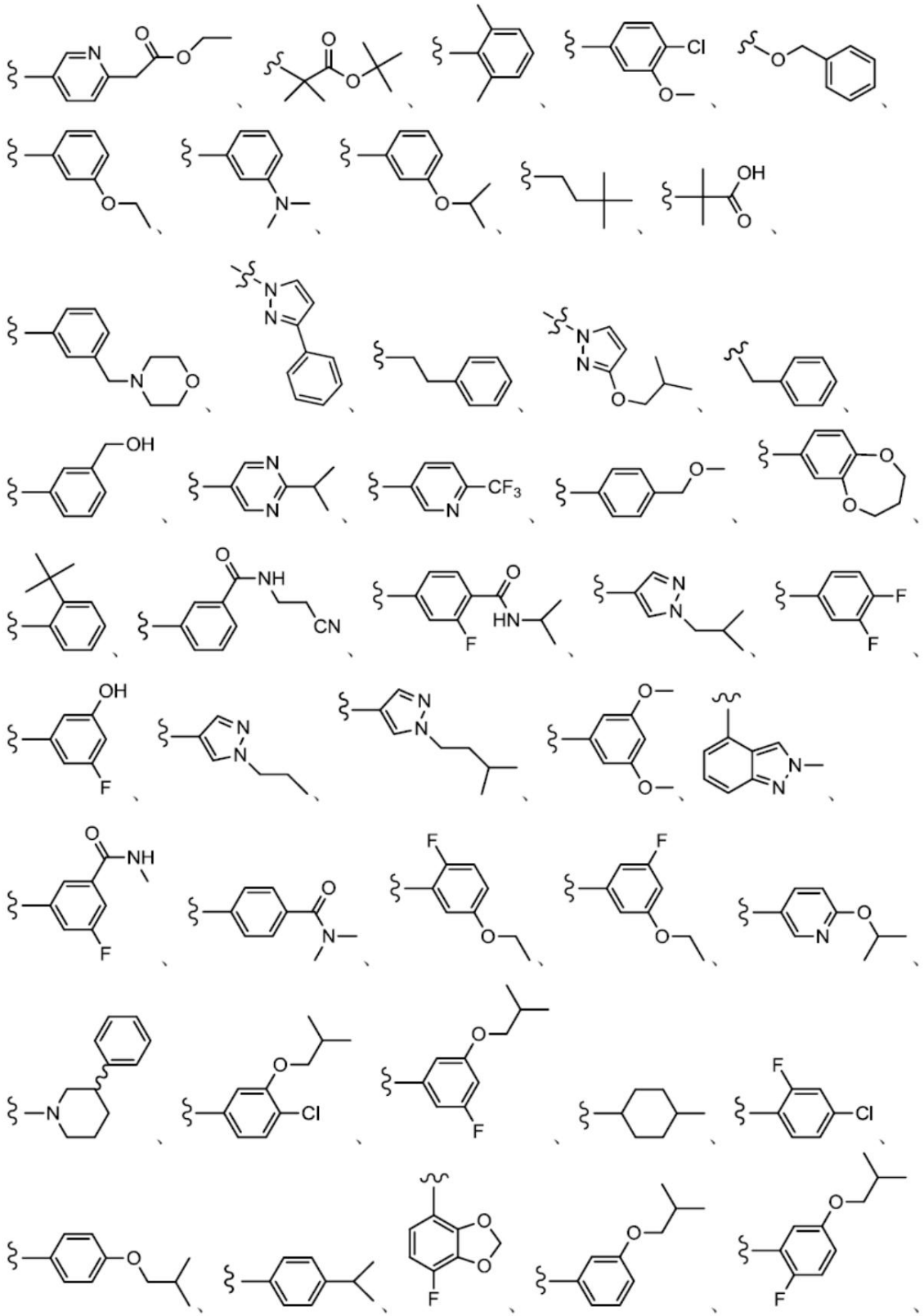
【００７４】

ある態様において、Ｒ$_1$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えばＲ$_1$は、ＣH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、ＯＣH_3、ＣF_3、ＣH_2ＣH_3、ｔＢｕ、ＣH(ＣH_3)$_2$、ＯＣH_2ＣH_2ＯＣH_2ＣH_3、

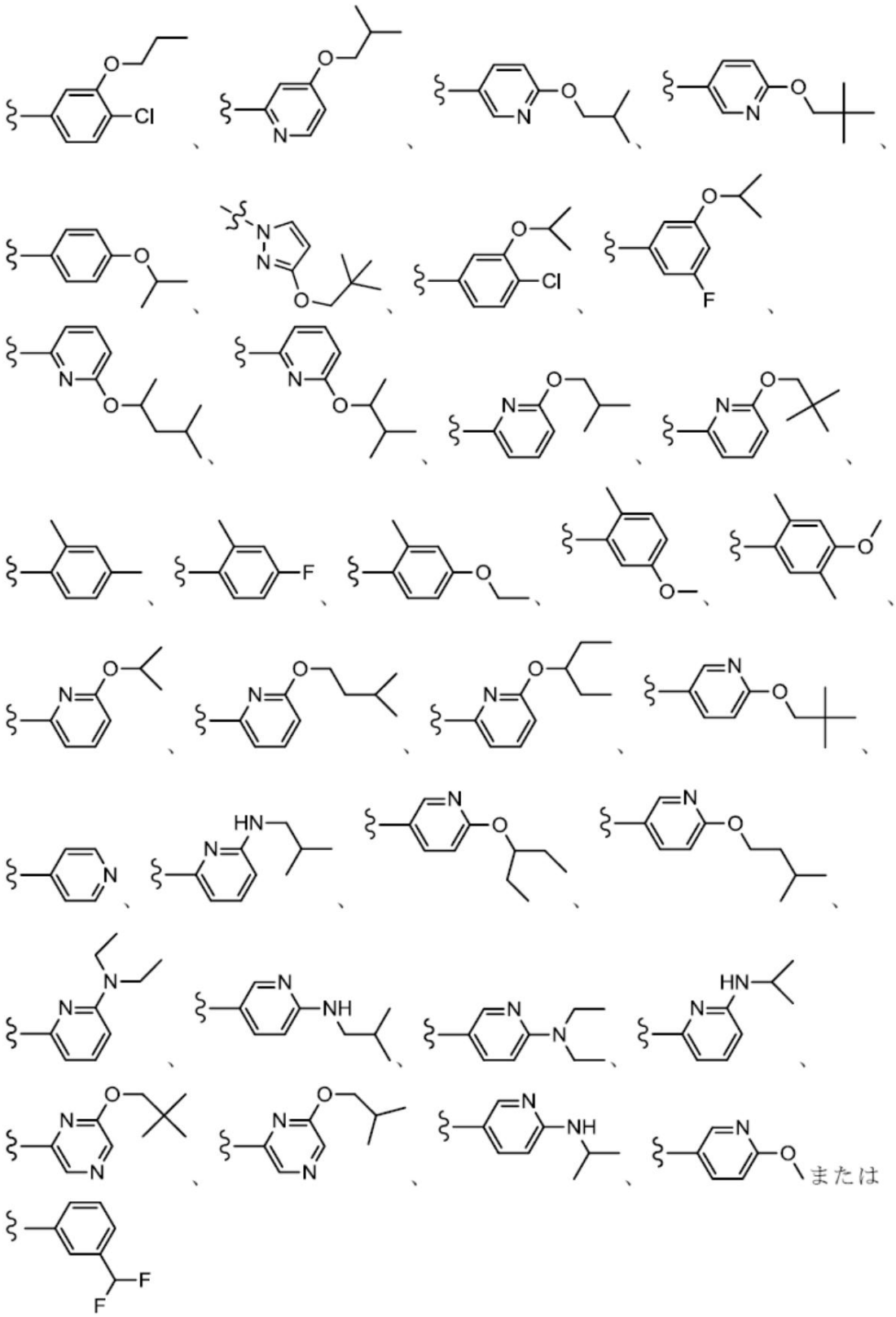
【化１０】



【化１１】



【化１２】



である。

【００７５】

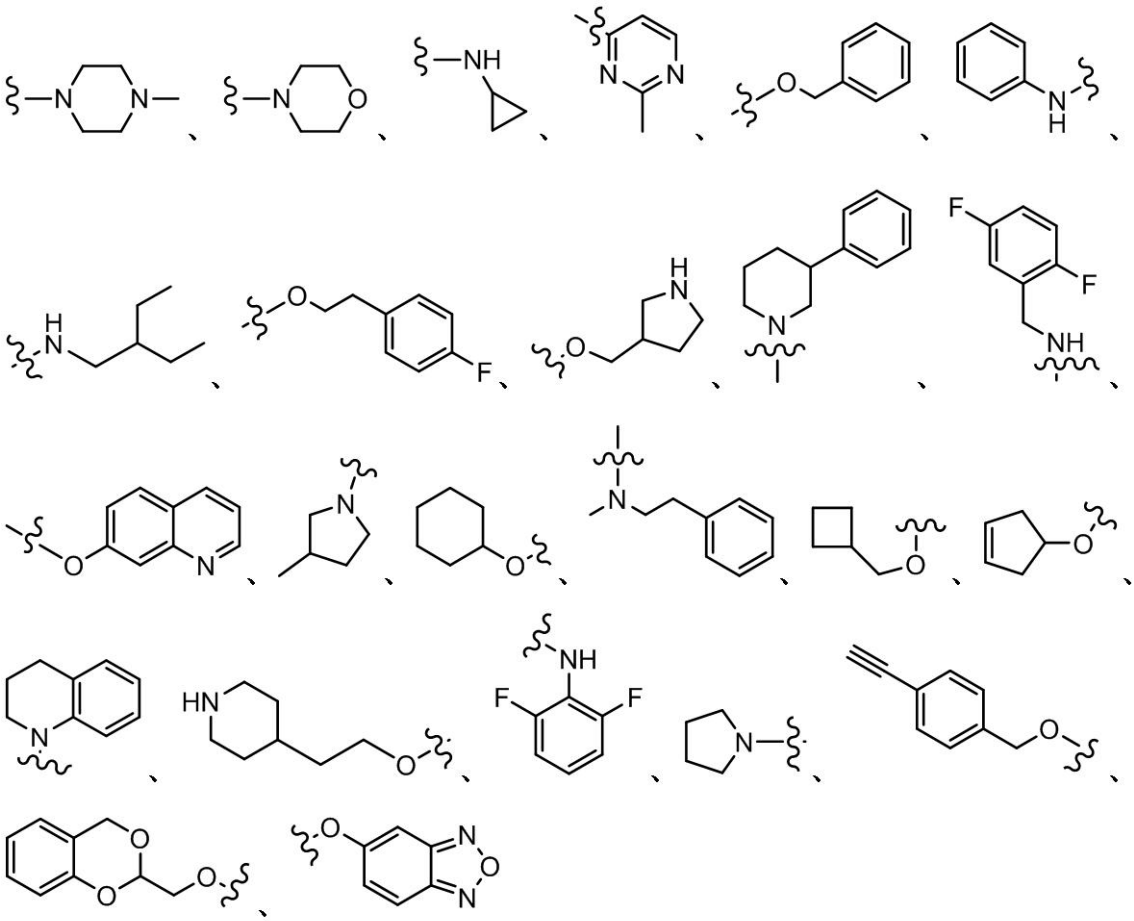
ある態様において、R_2は、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４炭素原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またＮＲで置き換え

られていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$である。

【００７６】

ある態様において、Ｒ$_2$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えばＲ$_2$はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、Ｎ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_3$)、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、＝Ｏ、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$ＮＨ、ＣＦ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮ(ＣＨ$_3$)、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、(ＣＨ$_3$)$_2$ＣＨＯＣＯＮＨ、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＨＦ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣ(ＣＨ$_3$)$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ｔＢｕ、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_2$ＣＨ$_3$、Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＨ、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_3$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化１３】

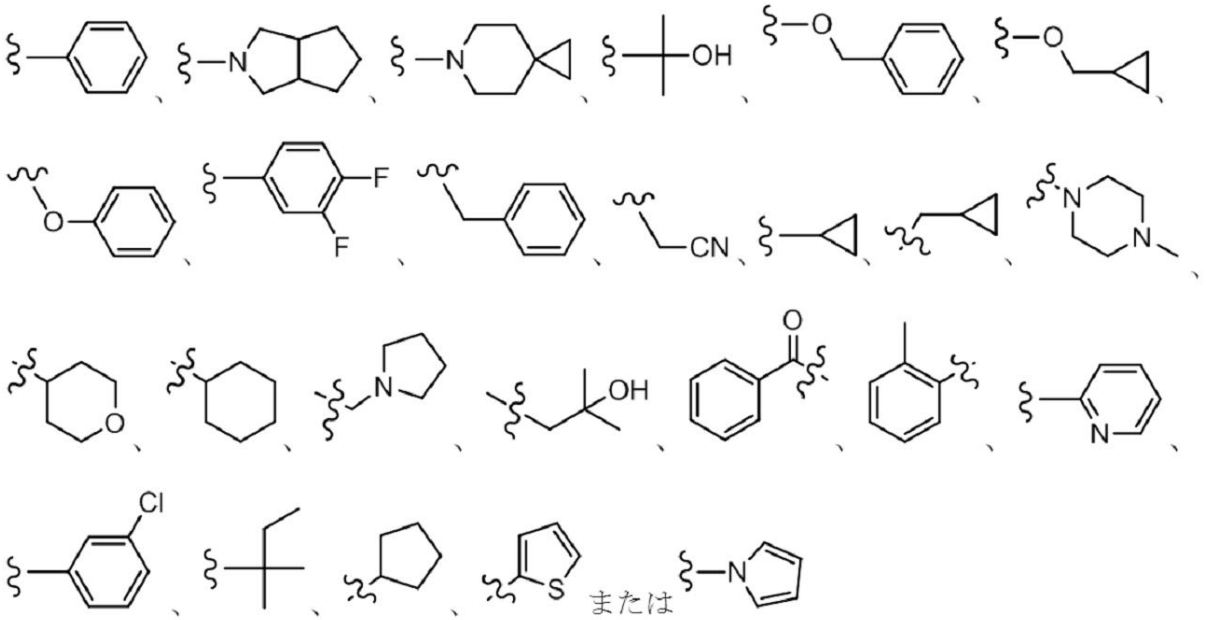


またはＣＯ$_2$Ｈである。

【００７７】

ある態様において、Ｒ$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＣＨ、ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$ｔＢｕ、ｔＢｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、

【化１４】



である。

【００７８】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【００７９】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

【００８０】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【００８１】

ある態様において、環Ａは

【化１５】

であり、ｎは１である。ある態様において、環Ａは

【化１６】

であり、ｎは１であり、R_1はｔＢｕである。ある態様において、環Ａは

【化１７】

であり、ｎは１であり、R_1はフェニルである。ある態様において、環Ａは

【化１８】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_{1}$はフェニルであり、ＹはＯである。ある態様において、環Ａは

【化１９】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_{1}$はｔＢｕであり、ＹはＯである。ある態様において、環Ａは

【化２０】

であり、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはフェニルである。ある態様において、Ｒ$_{1}$はフェニルであり、Ｒ$_{2}$はアミノであり、Ｒ$_{3}$はＣＨ$_{3}$である。

【００８２】

ある態様において、環Ａは

【化２１】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_{1}$はピリジルである。ある態様において、環Ａは

【化２２】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_{1}$はピリジルであり、ｏは０である。ある態様において、環Ａは

【化２３】

であり、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはピロリジンである。

【００８３】

ある態様において、環Ａは

【化２４】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_{1}$はピラゾールである。ある態様において、環Ａは

【化２５】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_{1}$はピラゾールであり、ｏは０である。

【００８４】

ある態様において、環Ａは

【化２６】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_{1}$はシクロアルキルである。ある態様において、環Ａは

【化２７】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_{1}$はシクロアルキルであり、ＹはＯである。ある態様において、環Ａは

【化２８】

であり、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはシクロアルキルである。ある態様において、Ｒ$_{1}$はシクロアルキルであり、Ｒ$_{2}$はアルコキシであり、Ｒ$_{3}$はＣＨ$_{3}$である。

【００８５】

ある態様において、環Ａは

【化２９】

であり、ｎは１である。ある態様において、環Ａは

【化３０】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_{1}$はフェニルである。ある態様において、環Ａは

【化３１】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_{1}$はｔＢｕである。ある態様において、環Ａは

【化３２】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_1$はフェニルであり、ＹはＯである。ある態様において、環Ａは

【化３３】

であり、ｎは１であり、Ｒ$_1$はｔＢｕであり、ＹはＯである。ある態様において、環Ａは

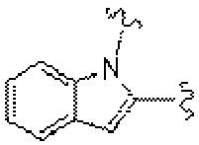
【化３４】

であり、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはフェニルである。

【００８６】

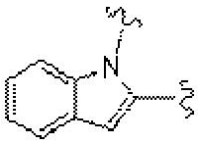
ある態様において、環Ａは

【化３５】



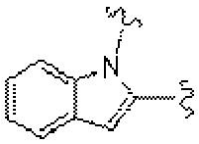
であり、ｎは１である。ある態様において、環Ａは

【化３６】



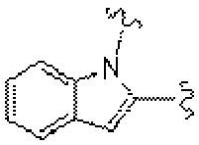
であり、ｎは１であり、Ｒ$_1$はフェニルである。ある態様において、環Ａは

【化３７】



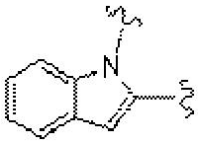
であり、ｎは１であり、Ｒ$_1$はｔＢｕである。ある態様において、環Ａは

【化３８】



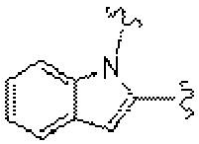
であり、ｎは１であり、Ｒ$_1$はフェニルであり、ＹはＯである。ある態様において、環Ａは

【化３９】



であり、ｎは１であり、Ｒ$_1$はｔＢｕであり、ＹはＯである。ある態様において、環Ａは

【化４０】

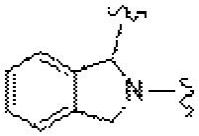


であり、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはフェニルである。

【００８７】

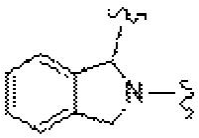
ある態様において、環Ａは

【化４１】



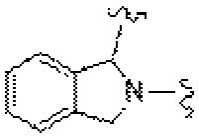
であり、ｎは１である。ある態様において、環Ａは

【化４２】



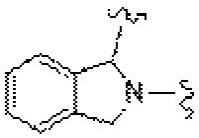
であり、ｎは１であり、Ｒ$_1$はフェニルである。ある態様において、環Ａは

【化４３】



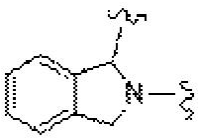
であり、ｎは１であり、Ｒ$_1$はｔＢｕである。ある態様において、環Ａは

【化４４】



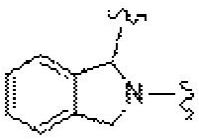
であり、ｎは１であり、Ｒ$_1$はフェニルであり、ＹはＯである。ある態様において、環Ａは

【化４５】



であり、ｎは１であり、Ｒ$_1$はｔＢｕであり、ＹはＯである。ある態様において、環Ａは

【化４６】

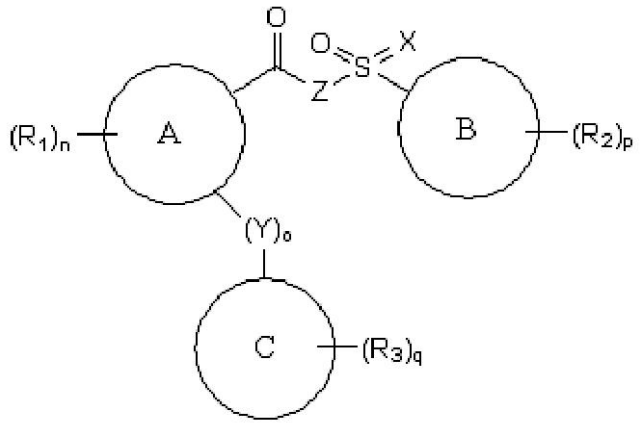


であり、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはフェニルである。

【００８８】

ある態様において、本発明は、式Ｉ－ｉ

【化４７】



I-i

〔式中、

各場合互いに独立して：

環Ａは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；

環Ｂは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリール環であり

環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が場合によりＮ、ＯまたはＳで置き換えられているＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；

ＸはＯまたはＮＲであり；

ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；

ＺはＮＲまたはＣＨＲであり；

R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；

R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；

または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；

R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；

または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；

R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である；
ただし、環Ｂおよび環Ｃを含む基は、環Ａと隣接する位置で置換されている。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００８９】

ある態様において、式Ｉ－ｉの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

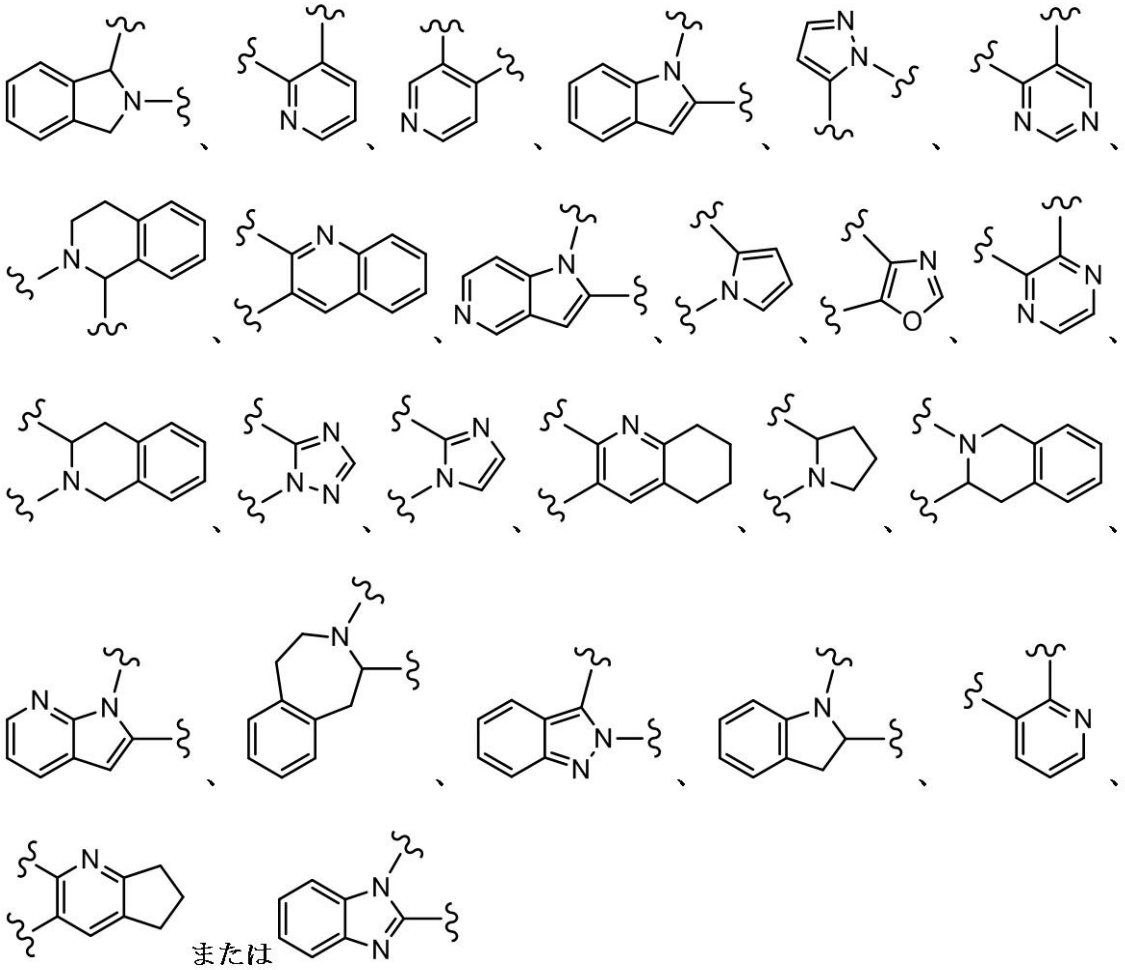
【００９０】

ある態様において、環Ａはピリジル、インドール、インドリン、イソインドリン、ピラゾール、ピリミジン、キノリン、５，６，７，８－テトラヒドロキノリン、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、ピロロジン、アザ－インドール、ピロール、オキサゾール、ピラジン、トリアゾール、インダゾールまたはイミダゾール環である。

【００９１】

ある態様において、環Ａは表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ａは

【化４８】



である。

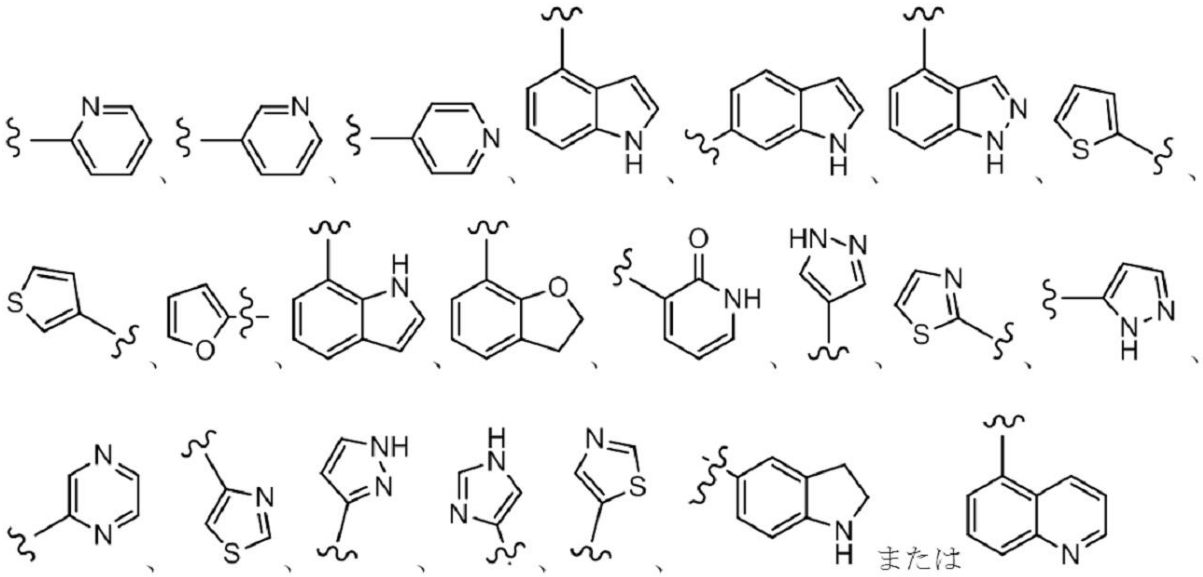
【００９２】

ある態様において、環Ｂはピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、チアゾール、ピロリジノンまたはキノリンである。

【００９３】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化４９】



である。

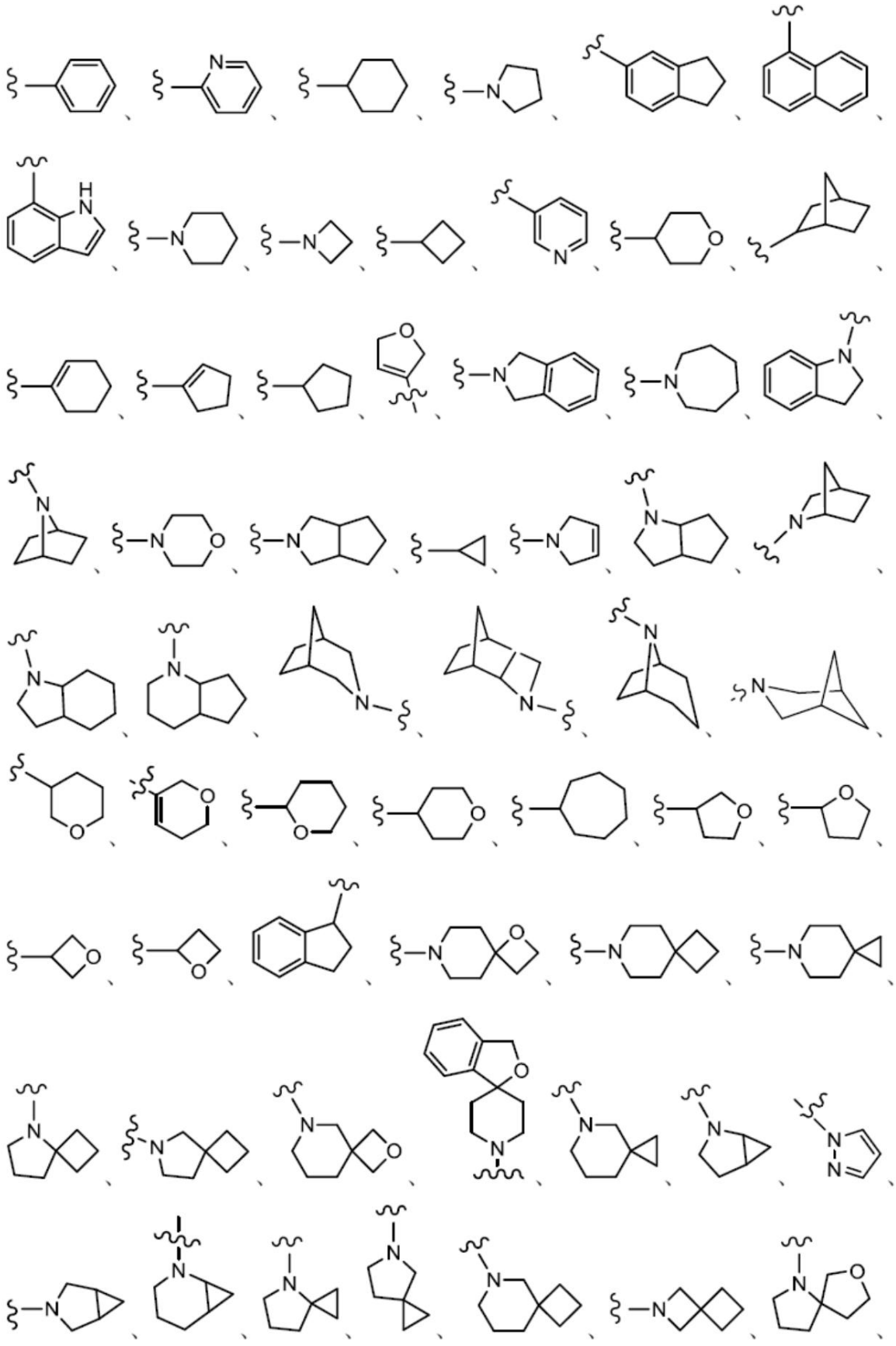
【００９４】

ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン、アゼパン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ナフタレン、ピペリジン、アゼチジンまたはジヒドロインデンである。

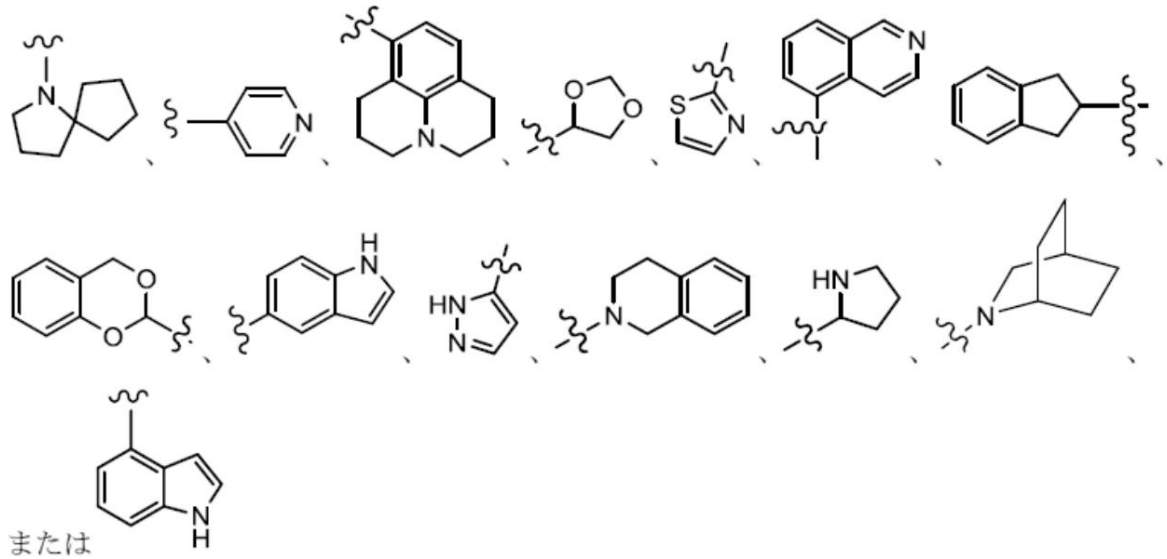
【００９５】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化５０】



【化５１】



または

である。

【００９６】

ある態様において、ＸはＯである。ある態様において、ＸはＮＲである。ある態様において、ＸはＮＨである。

【００９７】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

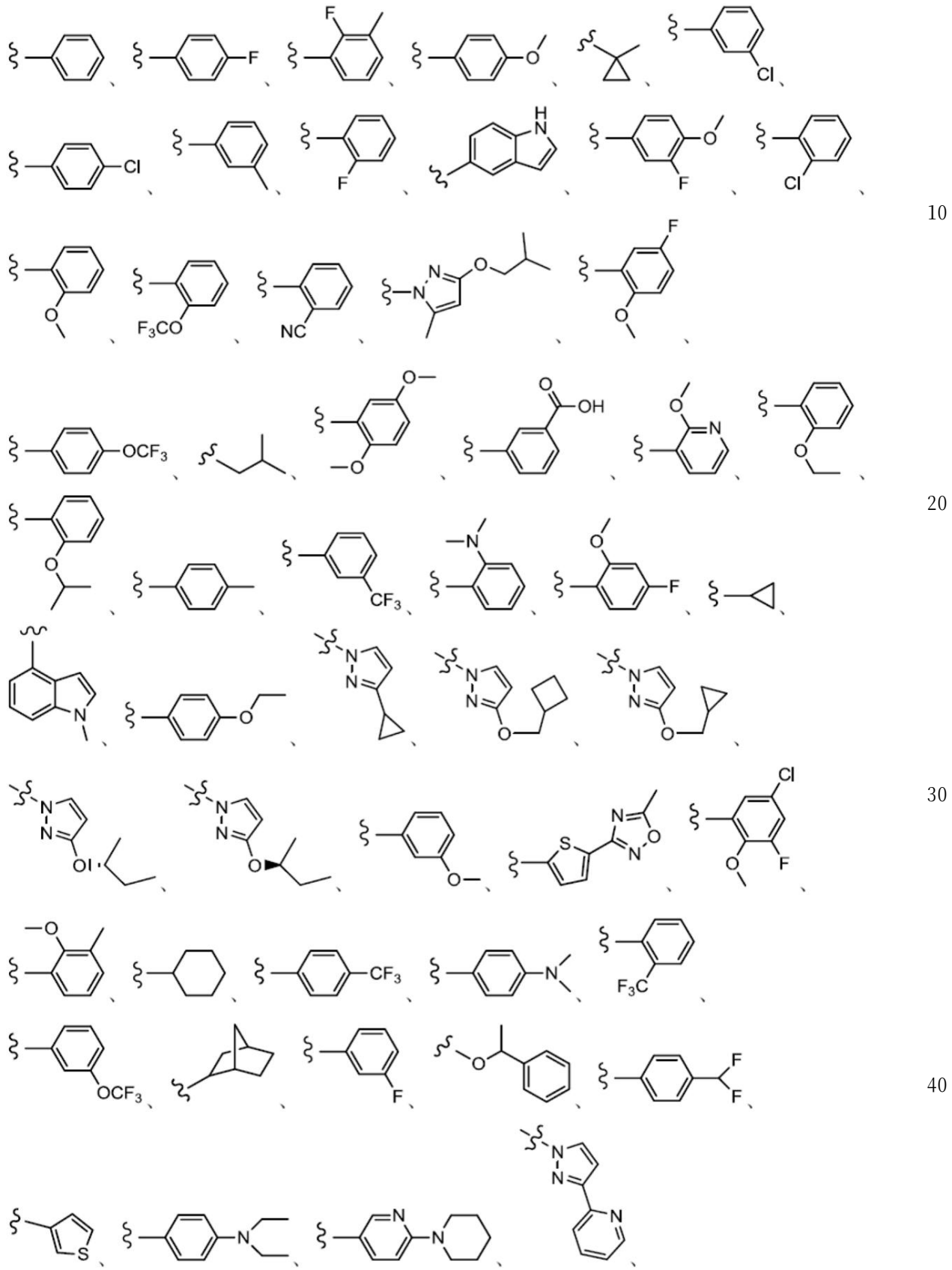
【００９８】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、アゼチジン、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

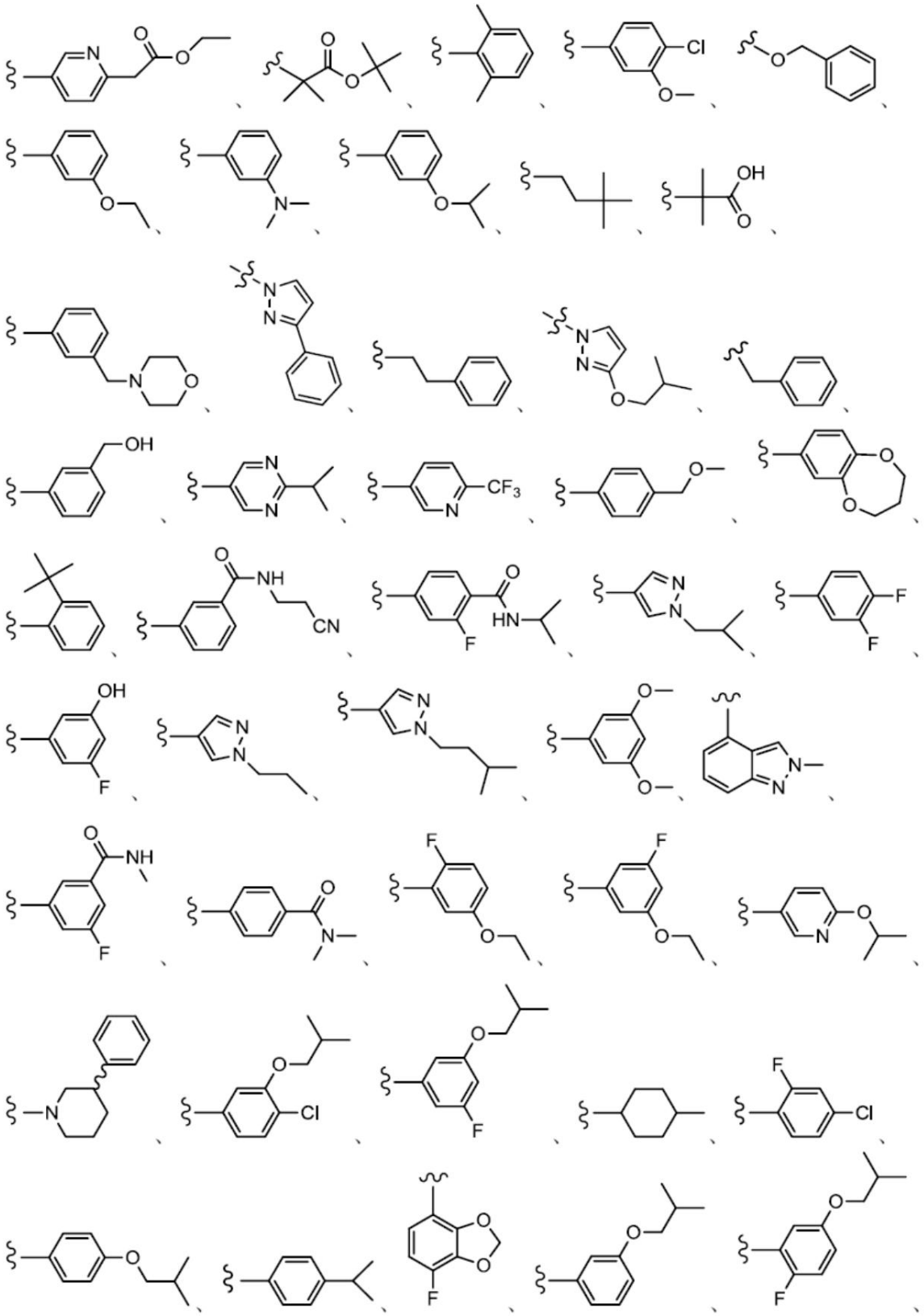
【００９９】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

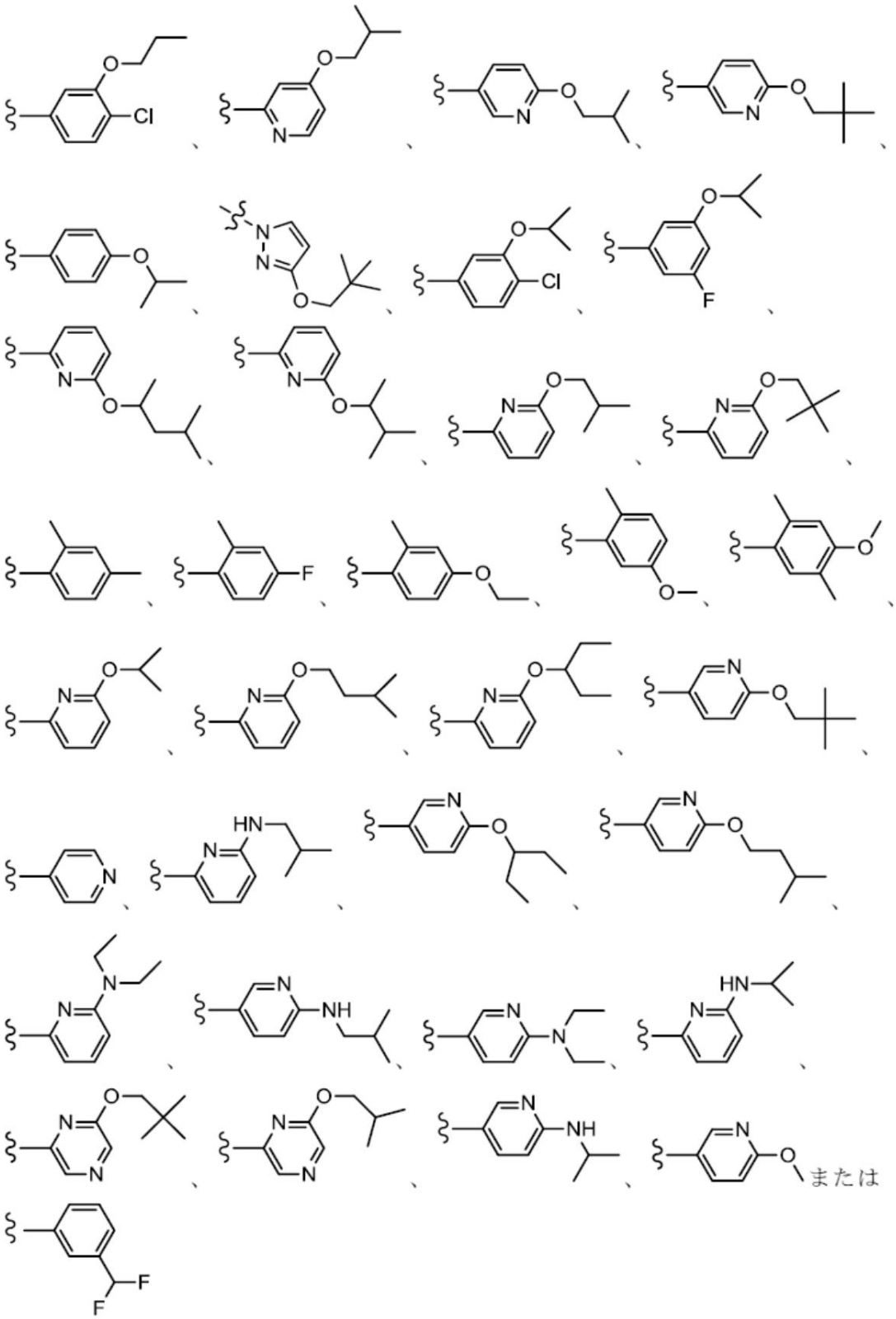
【化５２】



【化５３】



【化５４】



である。

【０１００】

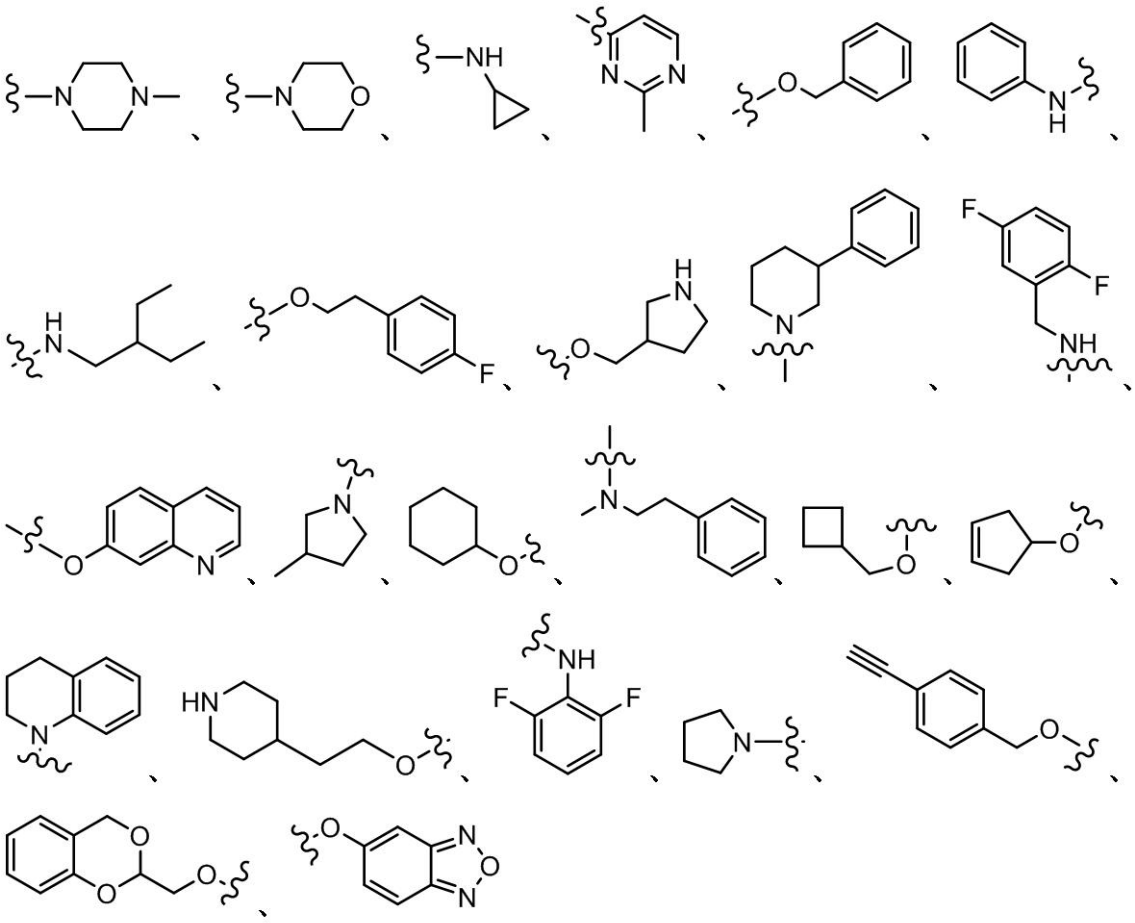
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が場合によりＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられてよいＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；および最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくは

ＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$である。

【０１０１】

ある態様において、Ｒ$_2$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_2$はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、Ｎ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_3$)、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、＝Ｏ、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$ＮＨ、ＣＦ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮ(ＣＨ$_3$)、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、(ＣＨ$_3$)$_2$ＣＨＯＣＯＮＨ、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＨＦ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣ(ＣＨ$_3$)$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ｔＢｕ、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_2$ＣＨ$_3$、Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＨ、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_3$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化５５】



またはＣＯ$_2$Ｈである。

【０１０２】

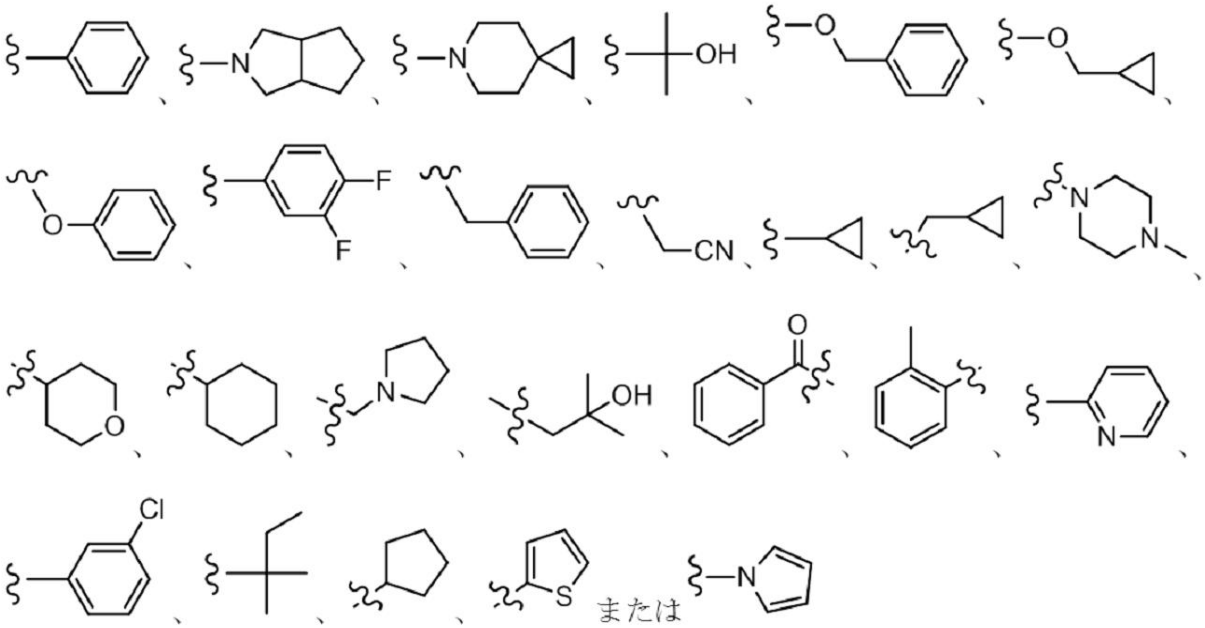
ある態様において、Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ６－Ｃ１０アリールまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルである。

【０１０３】

ある態様において、Ｒ$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ

$_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tBu、$=CH_2$、=O、

【化５６】



である。

【０１０４】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０１０５】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

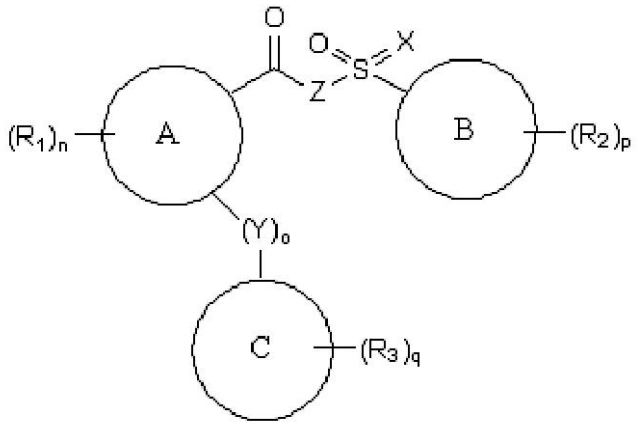
【０１０６】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０１０７】

ある態様において、式Ｉの化合物は、式Ｉ－ii

【化５７】



I-ii

〔式中、各場合互いに独立して：

環Ａは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１４

ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が場合によりＮ、ＯまたはＳで置き換えられているＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＸはＯまたはＮＲであり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
ＺはＮＲまたはＣＨＲであり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である；
ただし、環Ｂおよび環Ｃを含む基は、環Ａと隣接する位置で置換されている。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

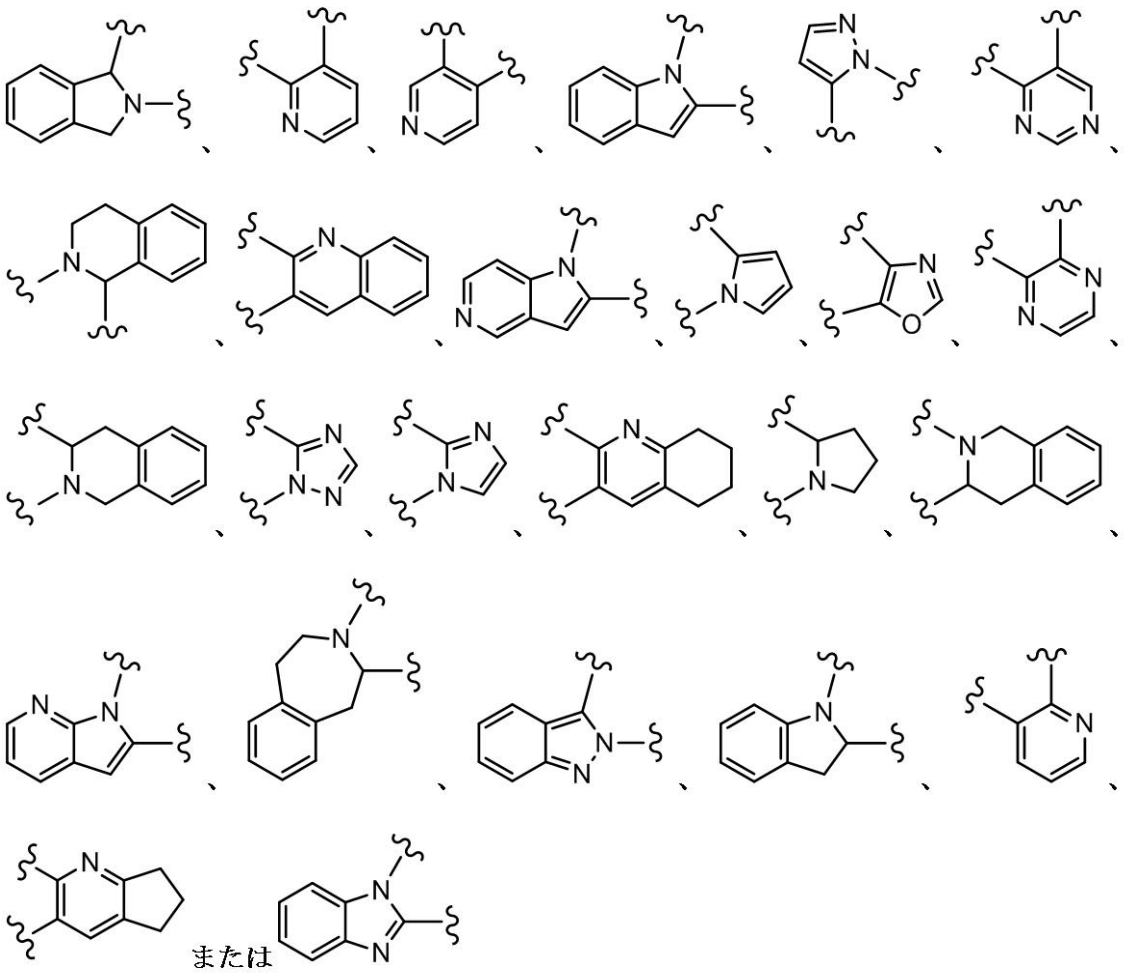
【０１０８】

ある態様において、式Ｉ－iiの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

【０１０９】

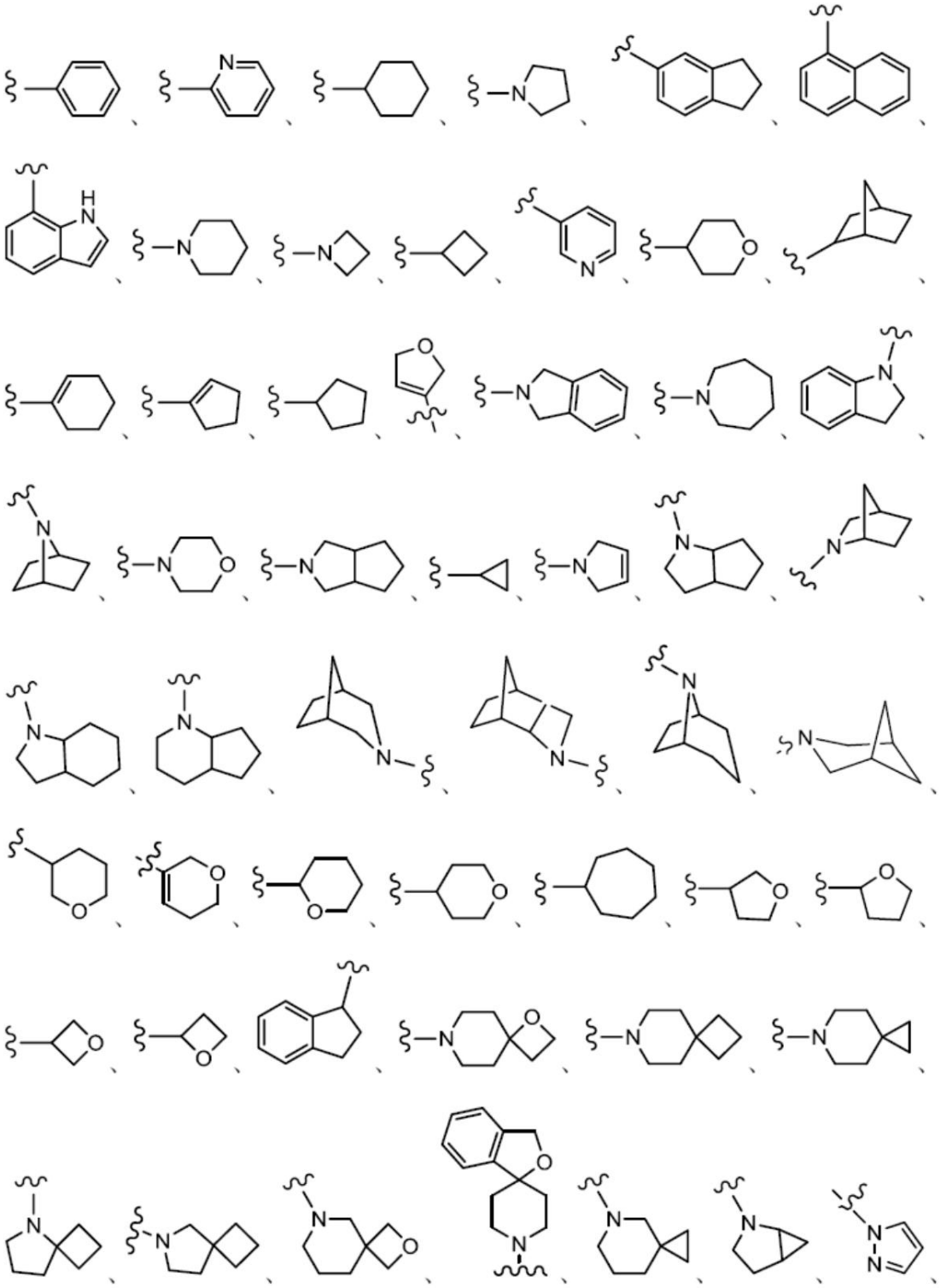
ある態様において、環Ａはピリジル、インドール、インドリン、イソインドリン、ピラゾール、ピリミジン、キノリン、５,６,７,８－テトラヒドロキノリン、１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン、ピロロジン、アザ－インドール、ピロール、オキサゾール、ピラジン、トリアゾール、インダゾールまたはイミダゾール環である。

【０１１０】
ある態様において、環Ａは表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ａは
【化５８】

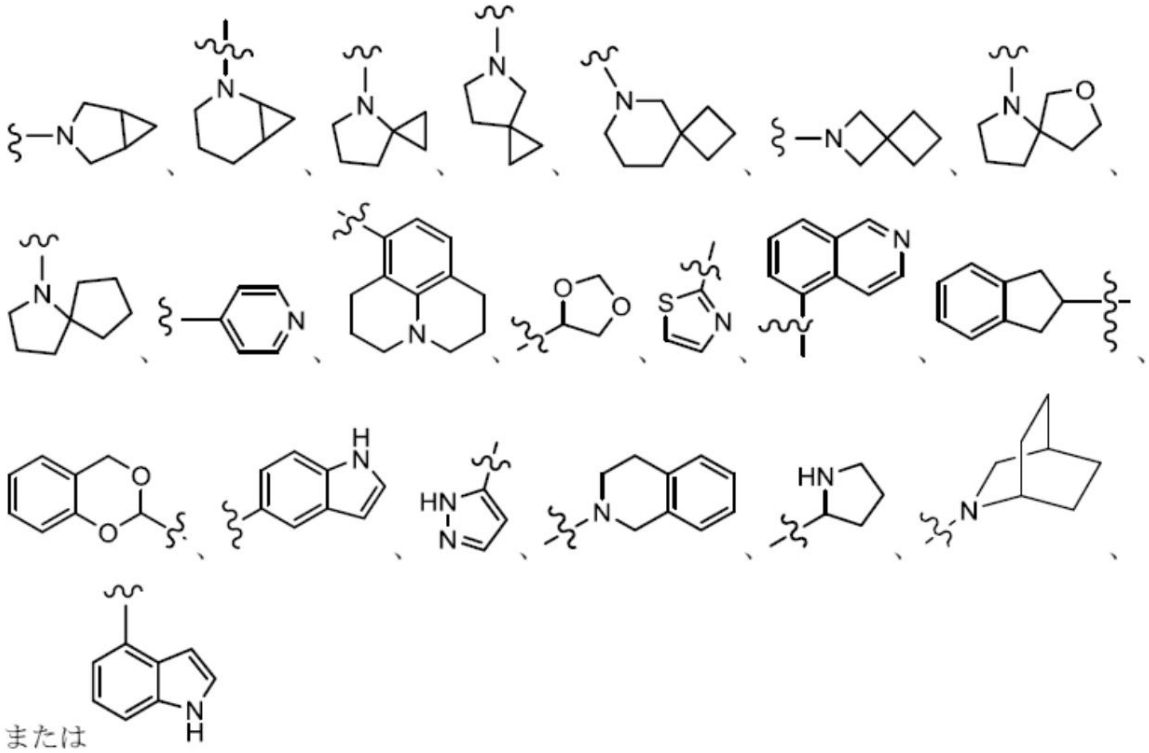


である。
【０１１１】
ある態様において、環Ｂはフェニルまたはナフタレンである。
【０１１２】
ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレン、ピペリジン、アゼチジンまたはジヒドロインデンである。
【０１１３】
ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化５９】



【化６０】



である。

【０１１４】

ある態様において、ＸはＯである。他の態様において、ＸはＮＲである。ある態様において、ＸはＮＨである。

【０１１５】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

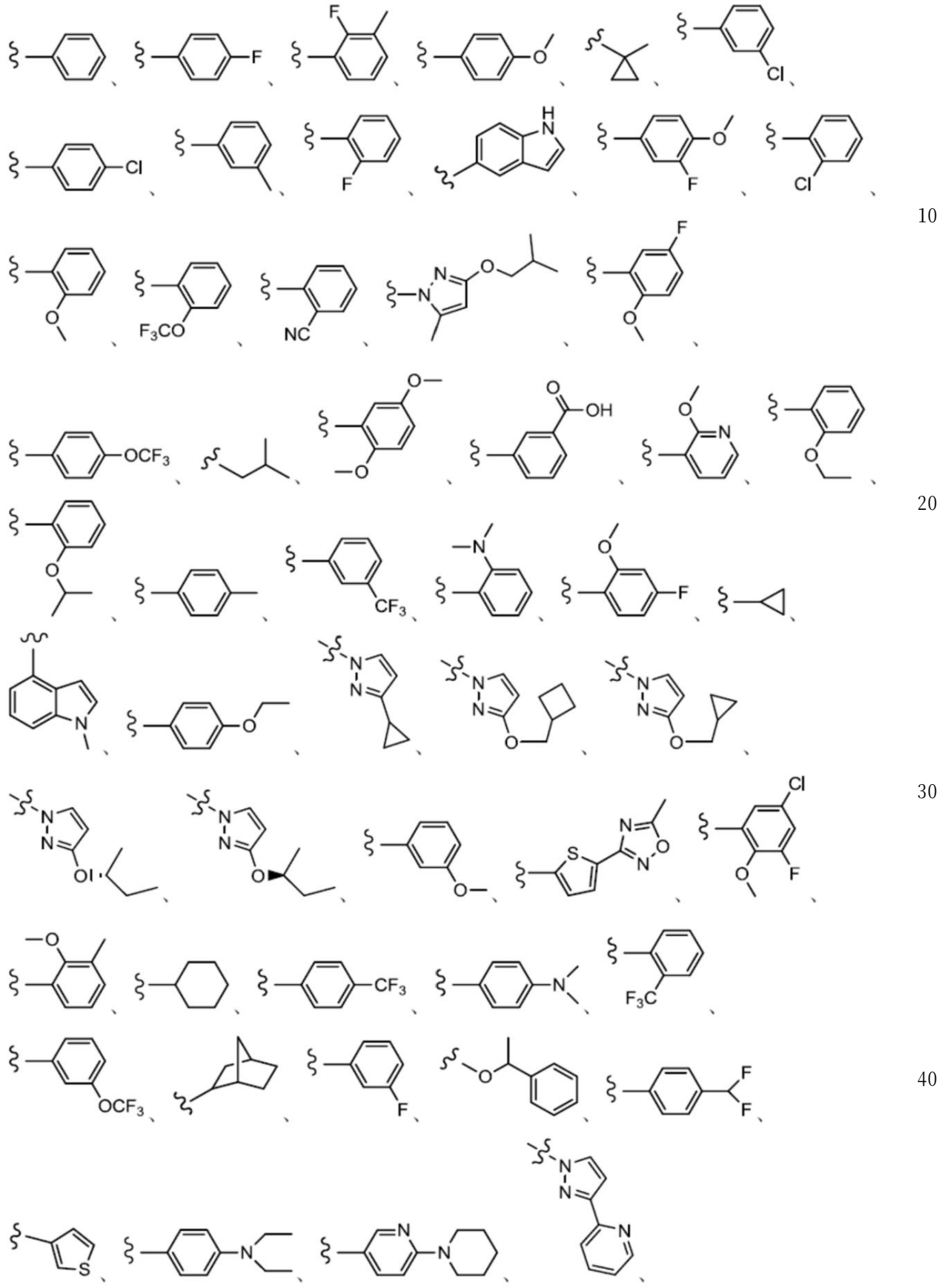
【０１１６】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、アゼチジン、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

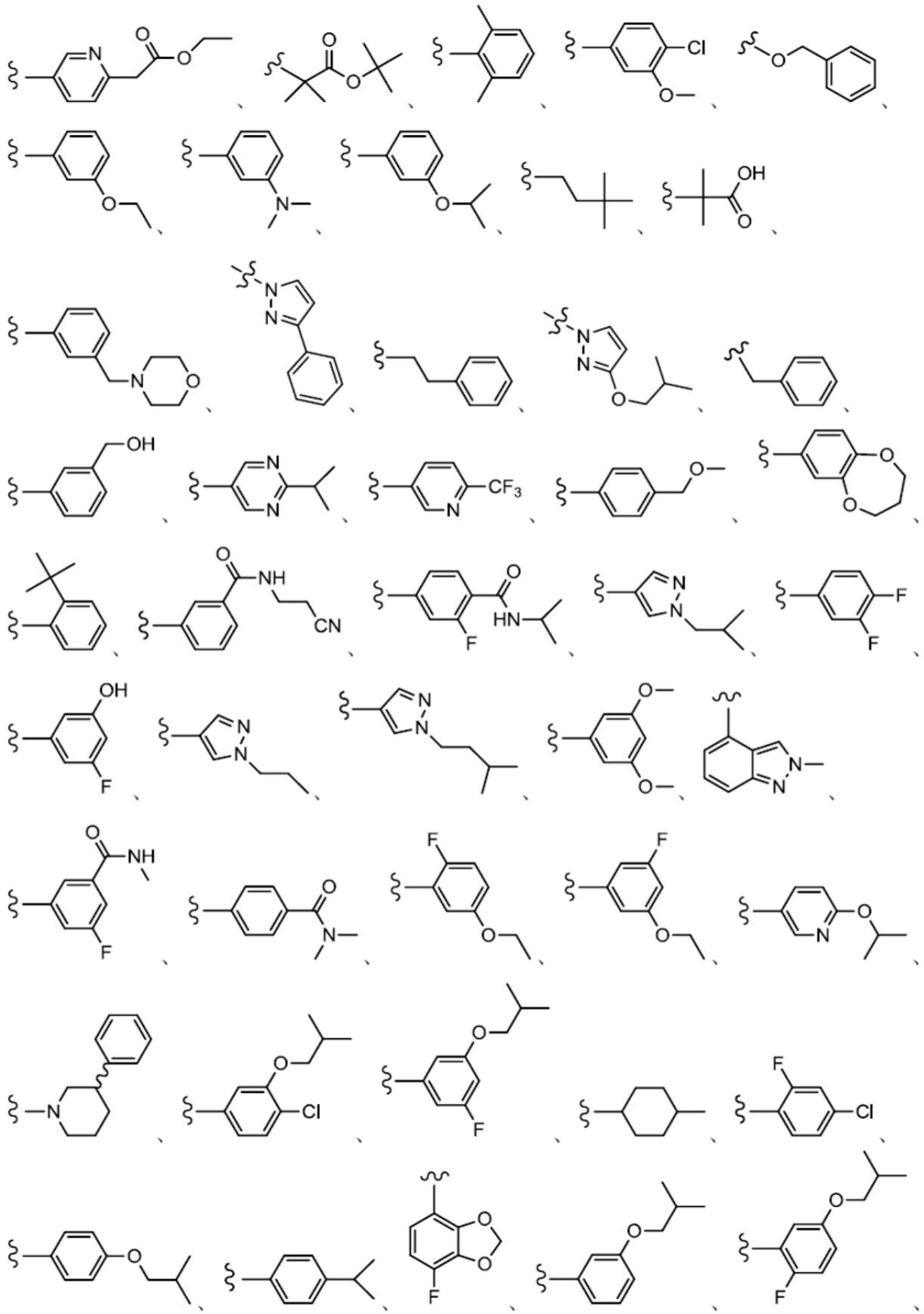
【０１１７】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

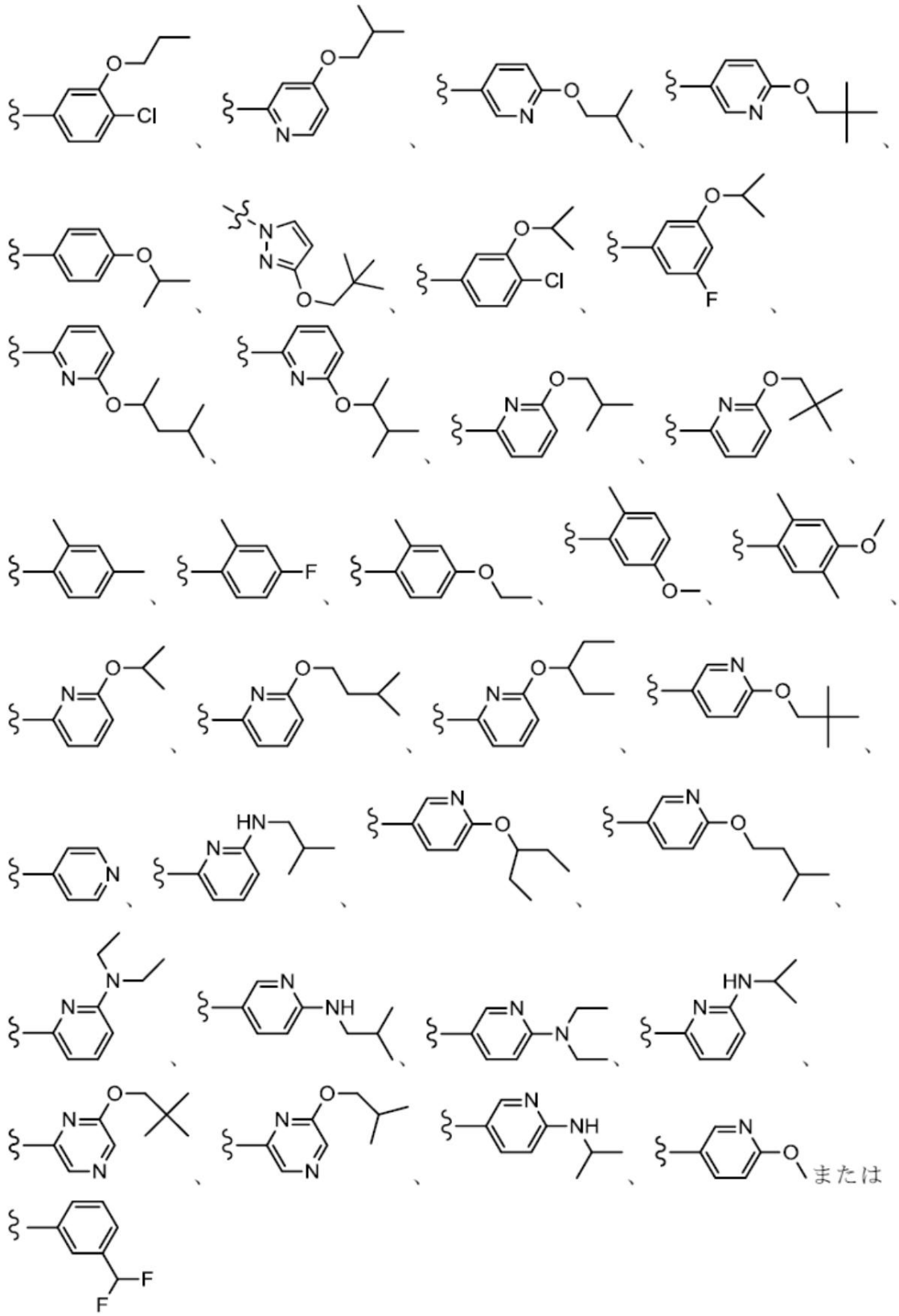
【化６１】



【化６２】



【化６３】



である。

【０１１８】

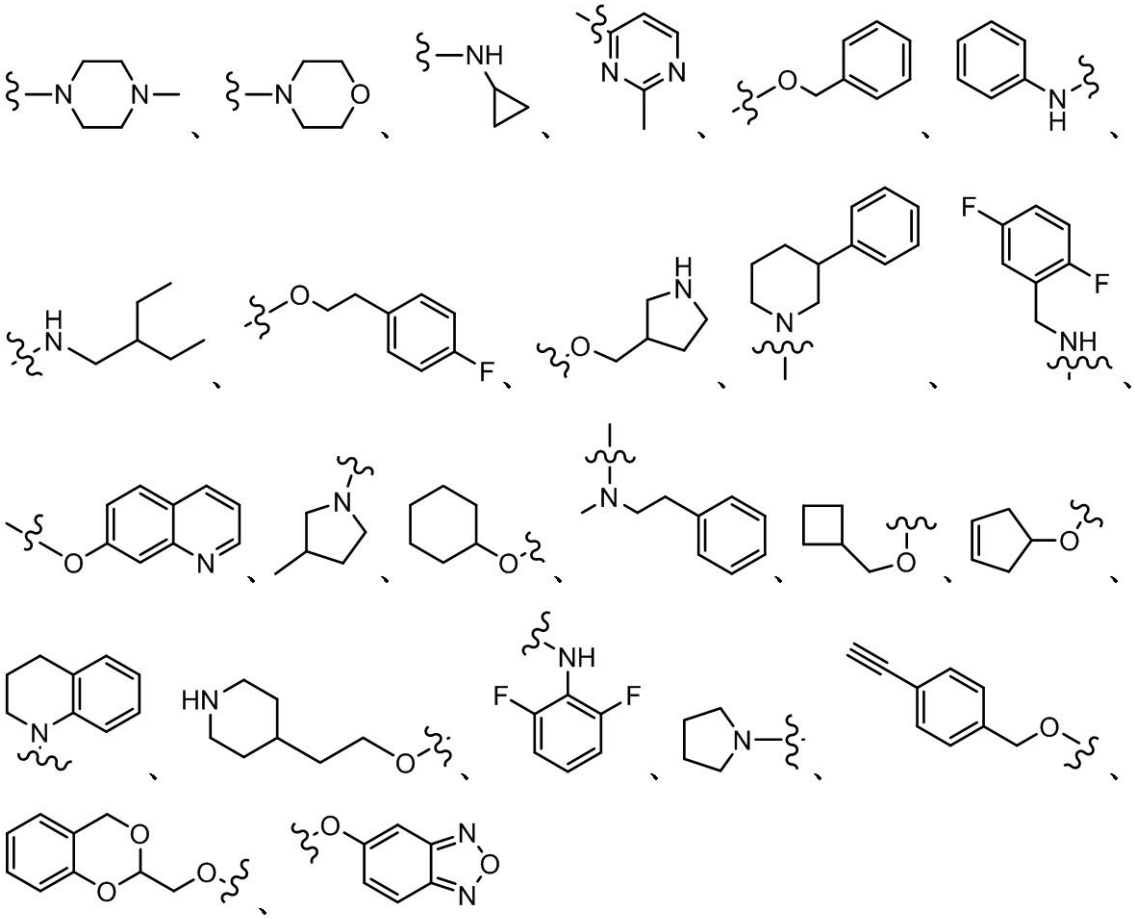
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；

または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０１１９】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化６４】



またはCO_2Hである。

【０１２０】

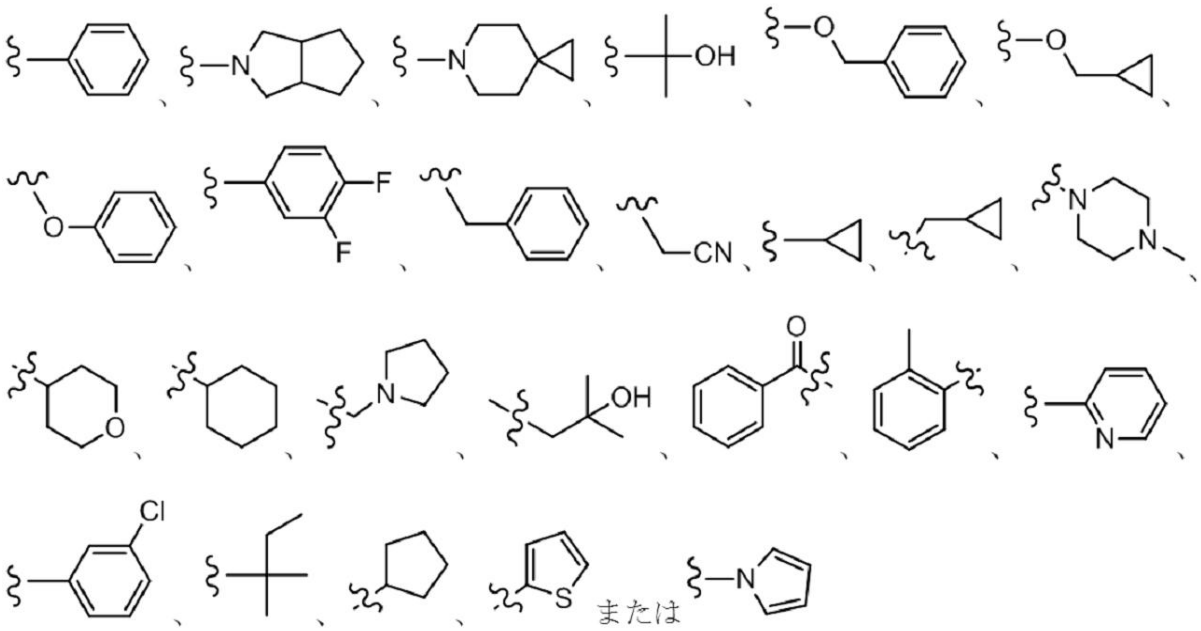
ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ６－Ｃ１０アリールまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキルである。

【０１２１】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3

、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tBu、$=CH_2$、=O、

【化６５】



である。

【０１２２】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０１２３】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

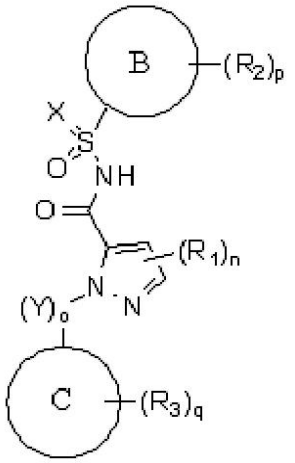
【０１２４】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０１２５】

ある態様において、本発明は、式Ｉａ

【化６６】



Ia

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環またはＣ３－Ｃ１０任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＸはＯまたはＮＲであり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１または２であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０１２６】

ある態様において、式Ｉａの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

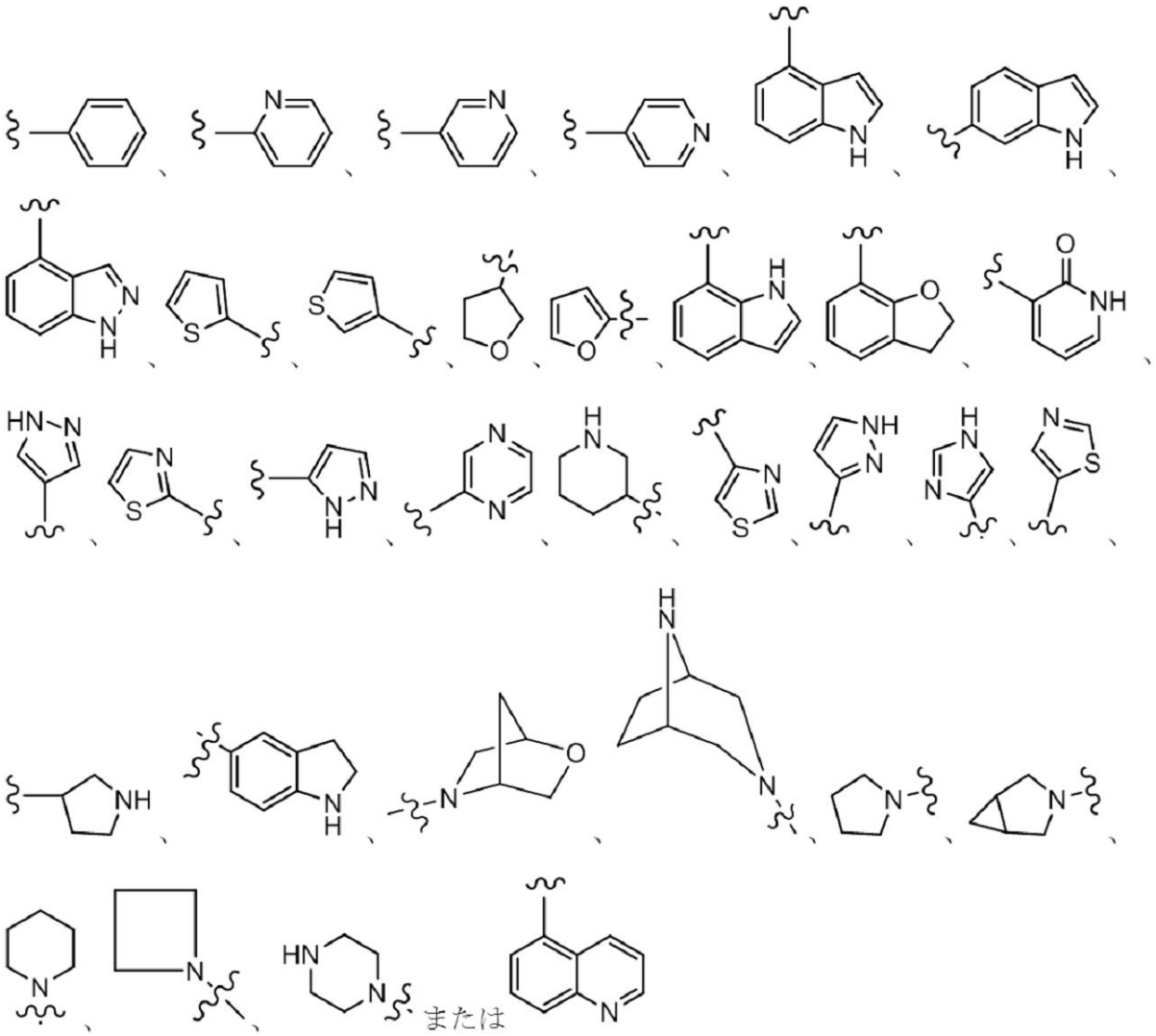
【０１２７】

ある態様において、環Ｂはフェニルであり、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０１２８】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化６７】



である。

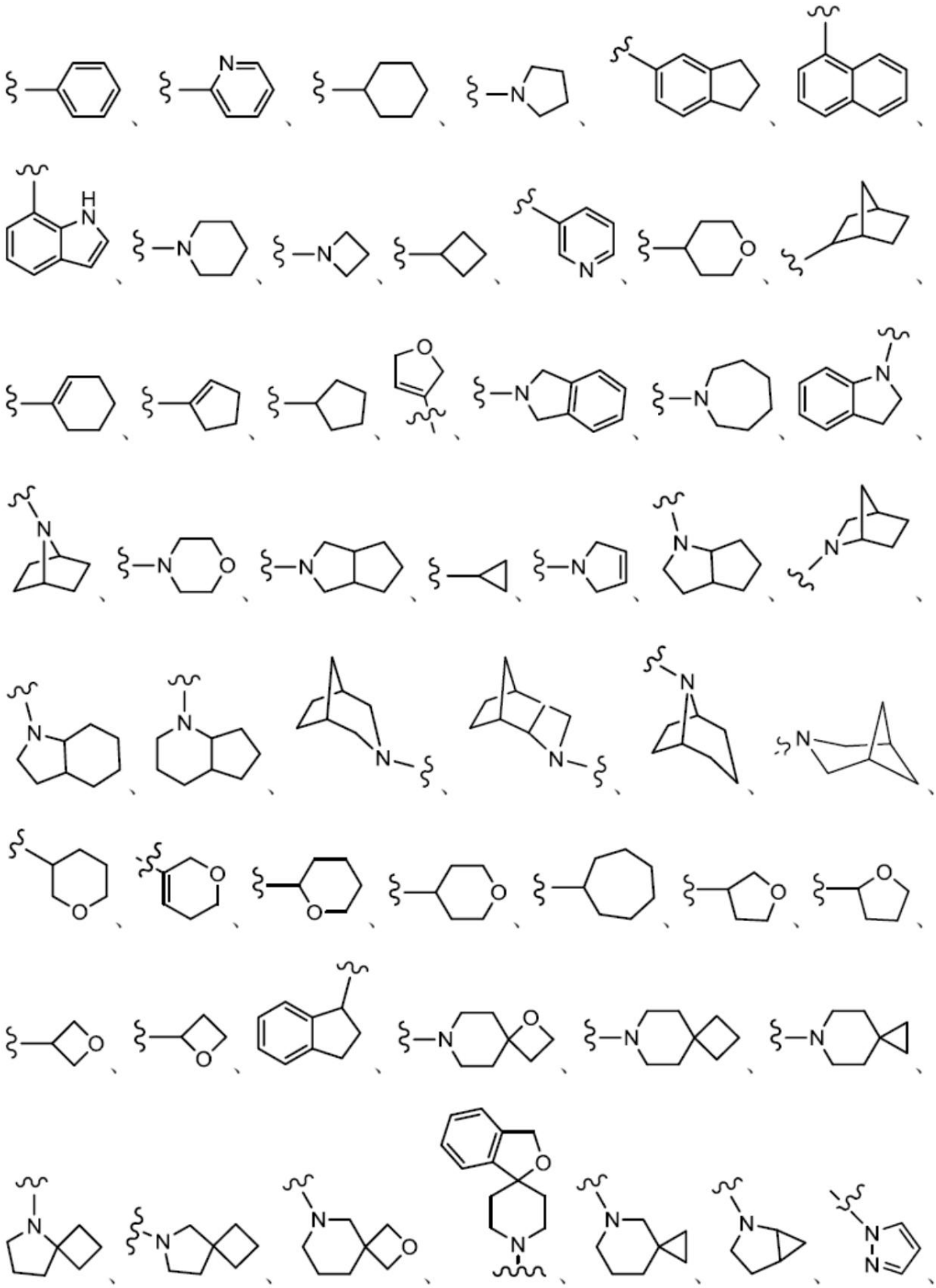
【０１２９】

ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレン、ピペリジンまたはジヒドロインデンである。

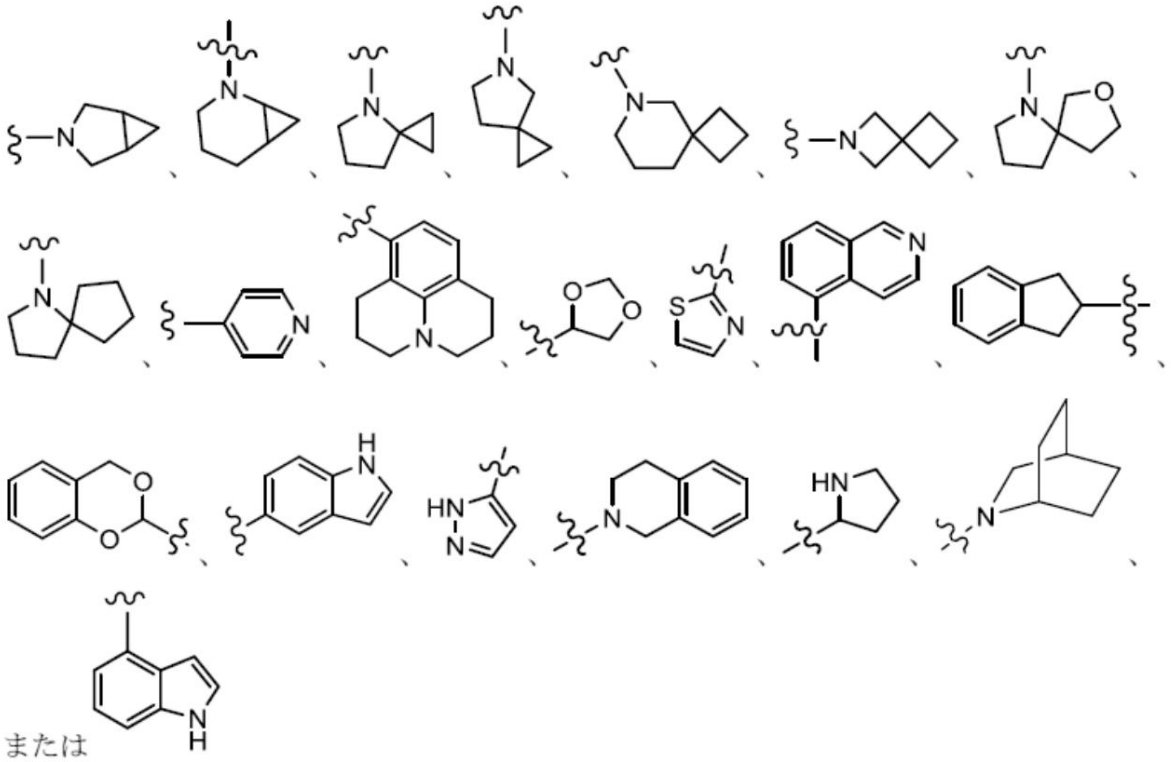
【０１３０】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化６８】



【化６９】



である。

【０１３１】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

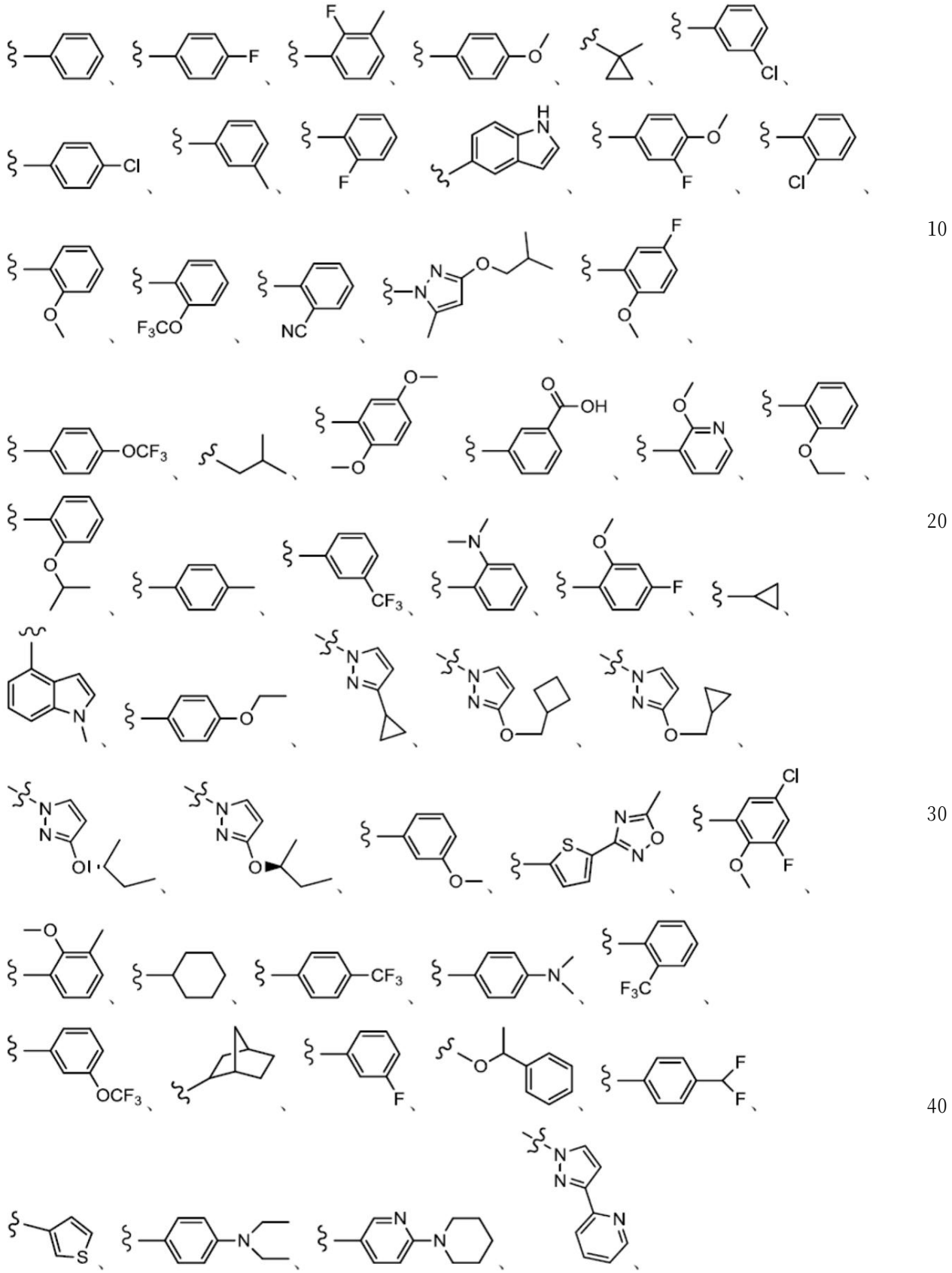
【０１３２】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

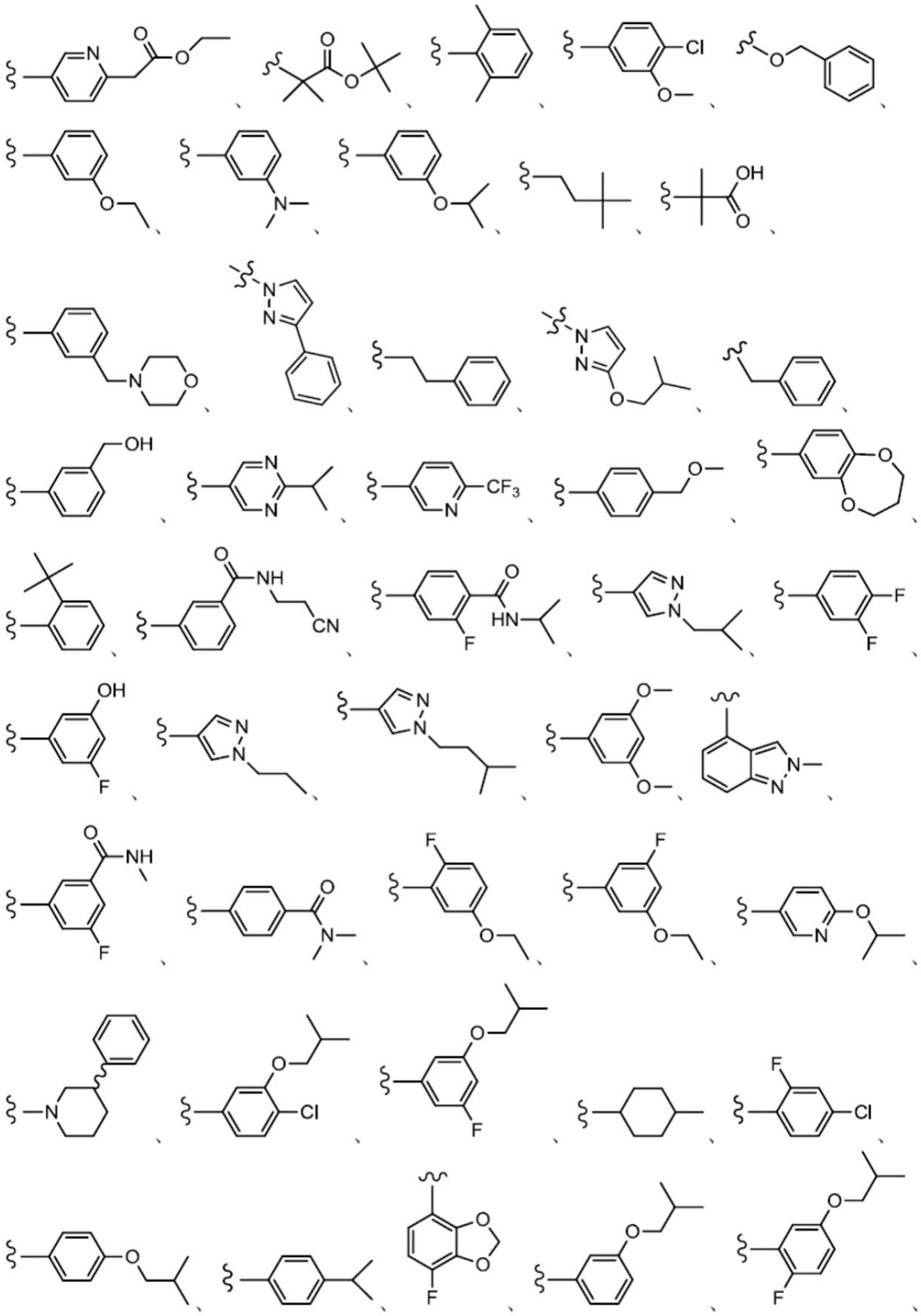
【０１３３】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

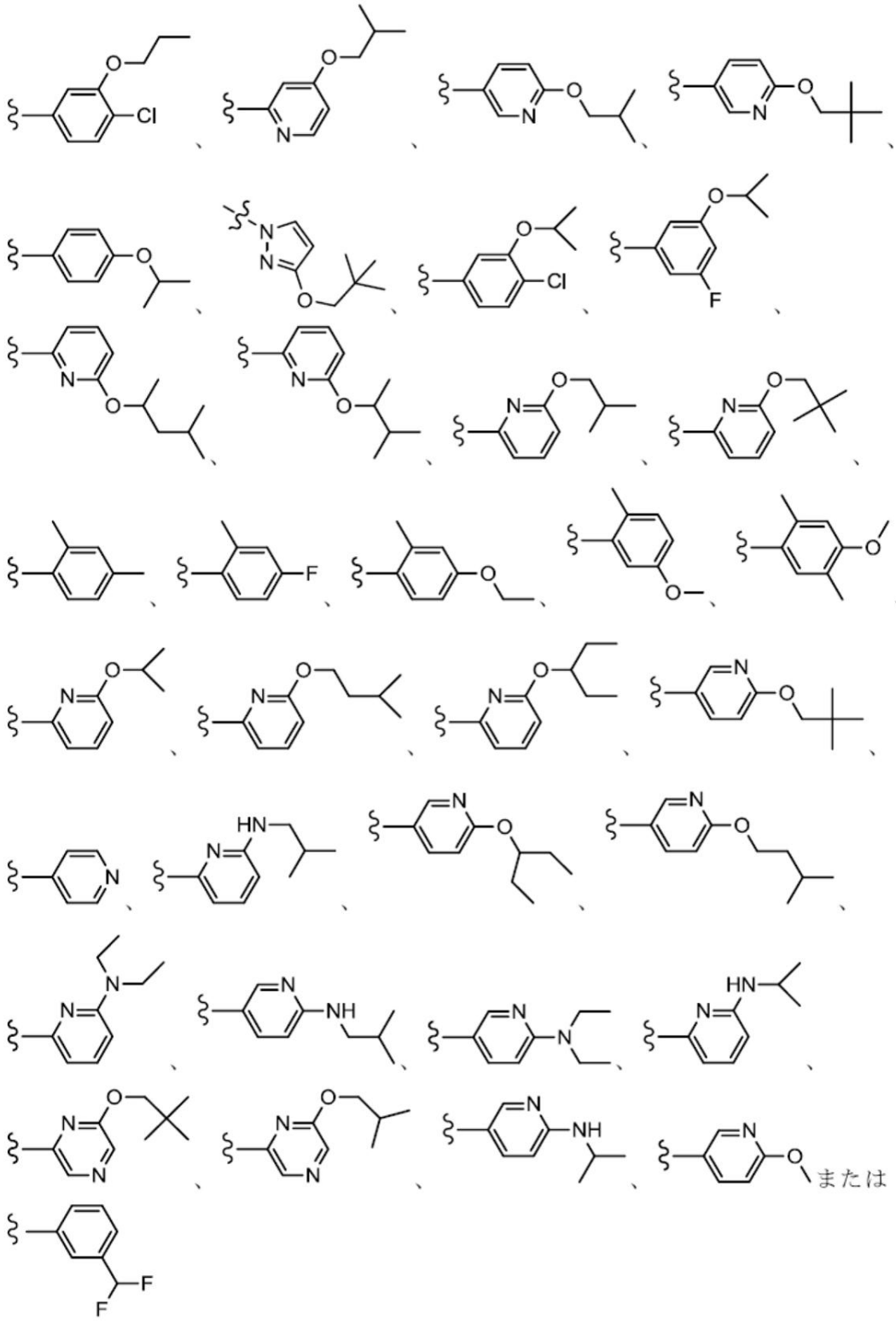
【化７０】



【化７１】



【化７２】



である。

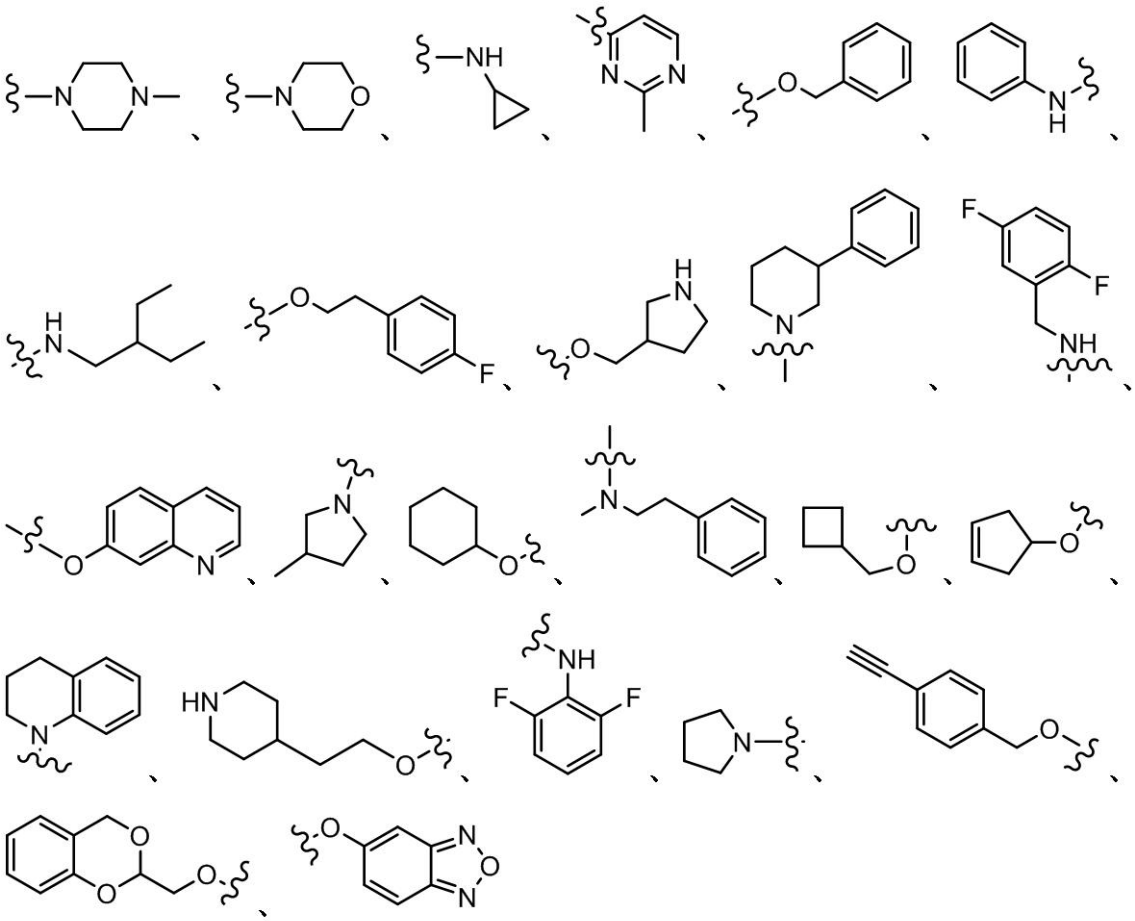
【０１３４】

ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０１３５】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はCl、F、OH、CN、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝O、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、$tBuOCONH$、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化７３】



またはCO_2Hである。

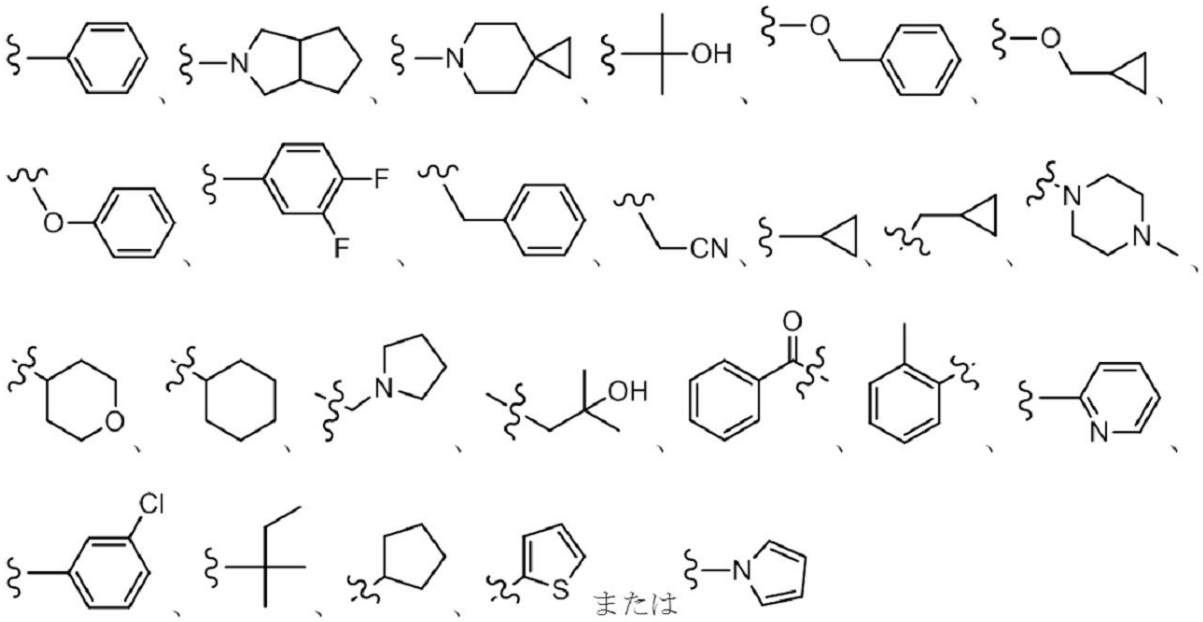
【０１３６】

ある態様において、R_3はハロ、CN、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してO、S、NもしくはNRであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０１３７】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はCl、I、重水素、F、CN、CH_3、OH、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tBu、＝CH_2、＝O、

【化７４】



である。

【０１３８】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０１３９】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０１４０】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

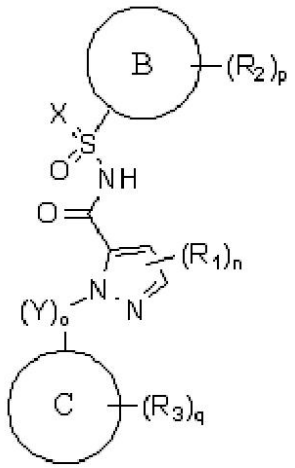
【０１４１】

ある態様において、環Ｂはフェニルである。ある態様において、環Ｂおよび環Ｃはフェニルである。ある態様において、R_1はｔＢｕである。ある態様において、環Ｂおよび環Ｃはフェニルであり、R_1はｔＢｕである。ある態様において、ＹはＣＨ$_2$である。ある態様において、環Ｂおよび環Ｃはフェニルであり、R_1はｔＢｕであり、ＹはＣＨ$_2$である。ある態様において、環Ｂ、環ＣおよびR_1はフェニルであり、ＹはＣＨ$_2$である。

【０１４２】

ある態様において、本発明は、式Ｉａ－ｉ

【化７５】



Ia-i

〔式中、
各場合互いに独立して：
環Ｂは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリール環であり
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＸはＯまたはＮＲであり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ

１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１または２であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０１４３】

ある態様において、式Ｉａ－ｉの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

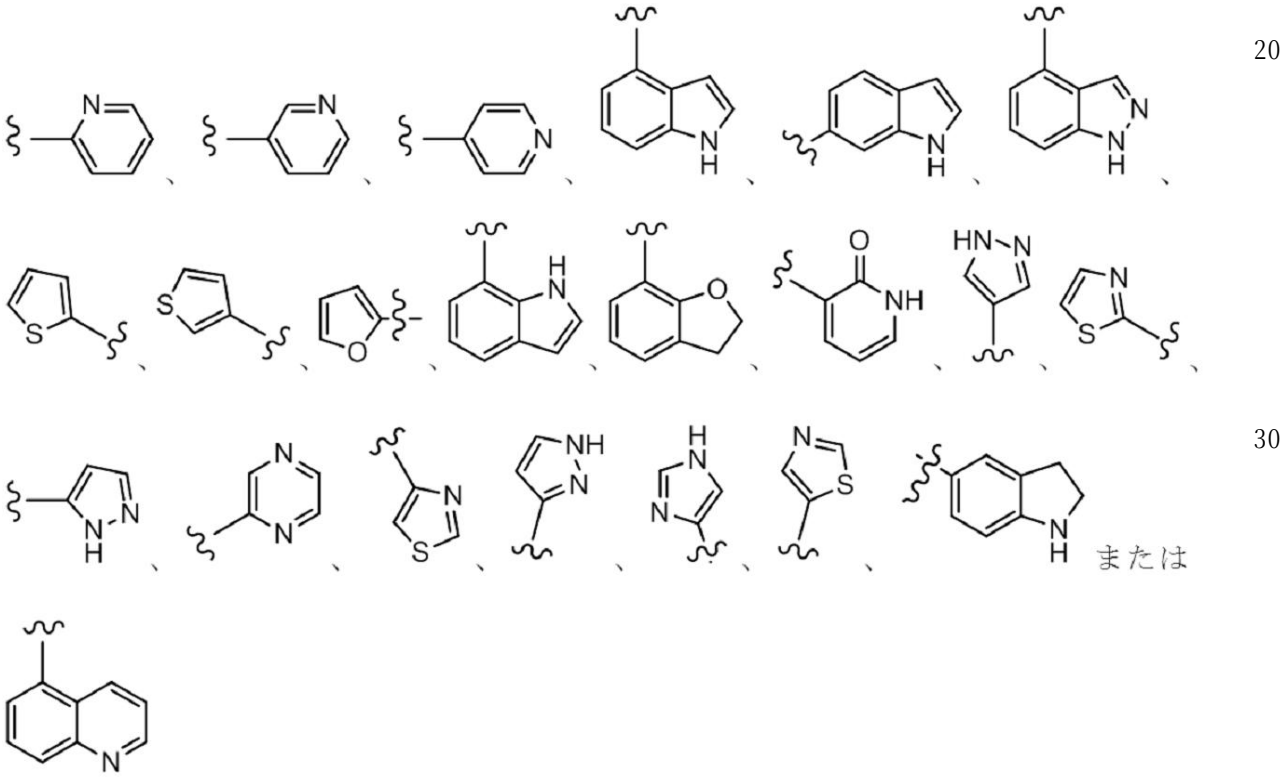
【０１４４】

ある態様において、環Ｂはピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０１４５】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化７６】



である。

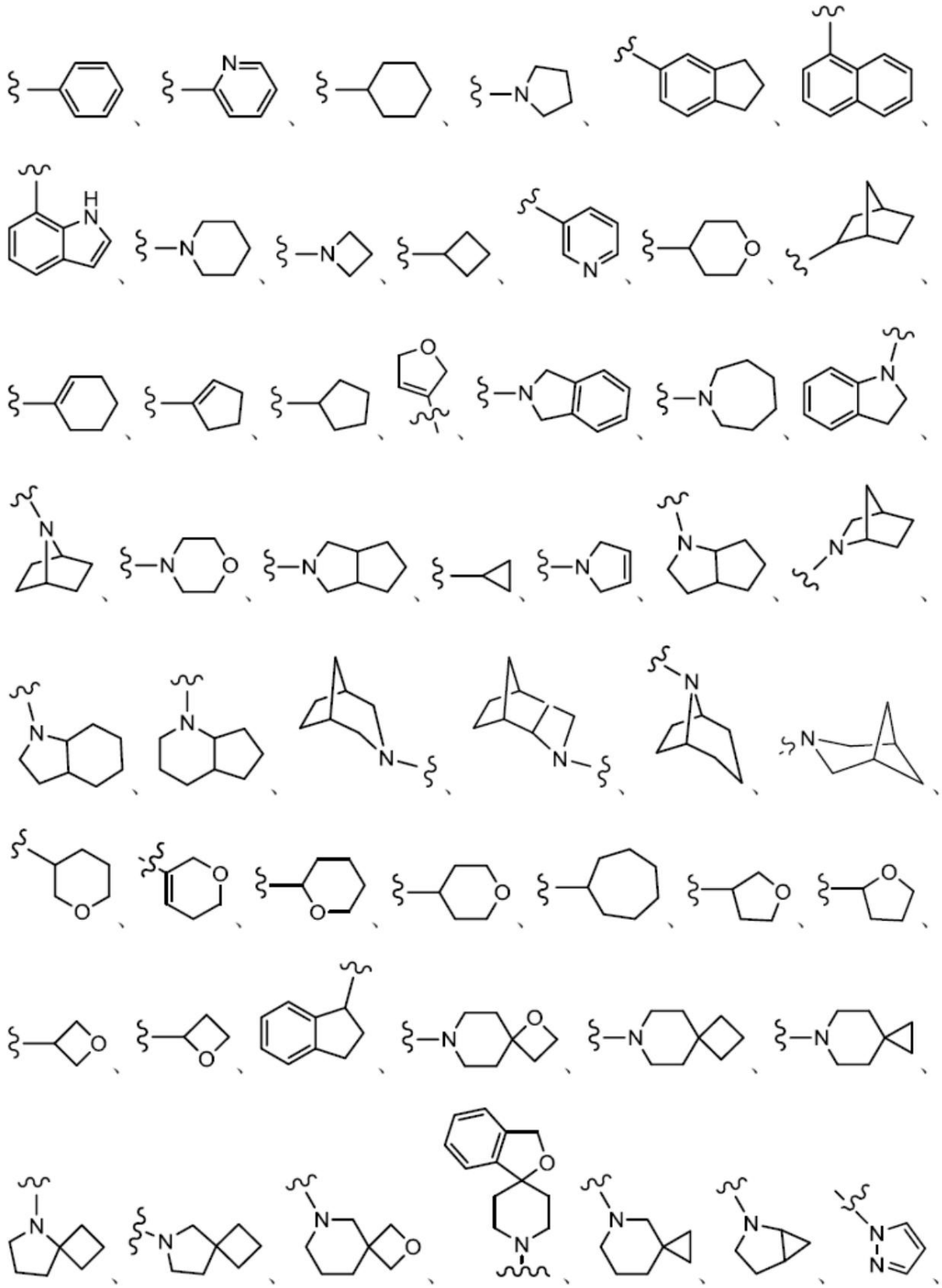
【０１４６】

ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレン、ピペリジンまたはジヒドロインデンである。

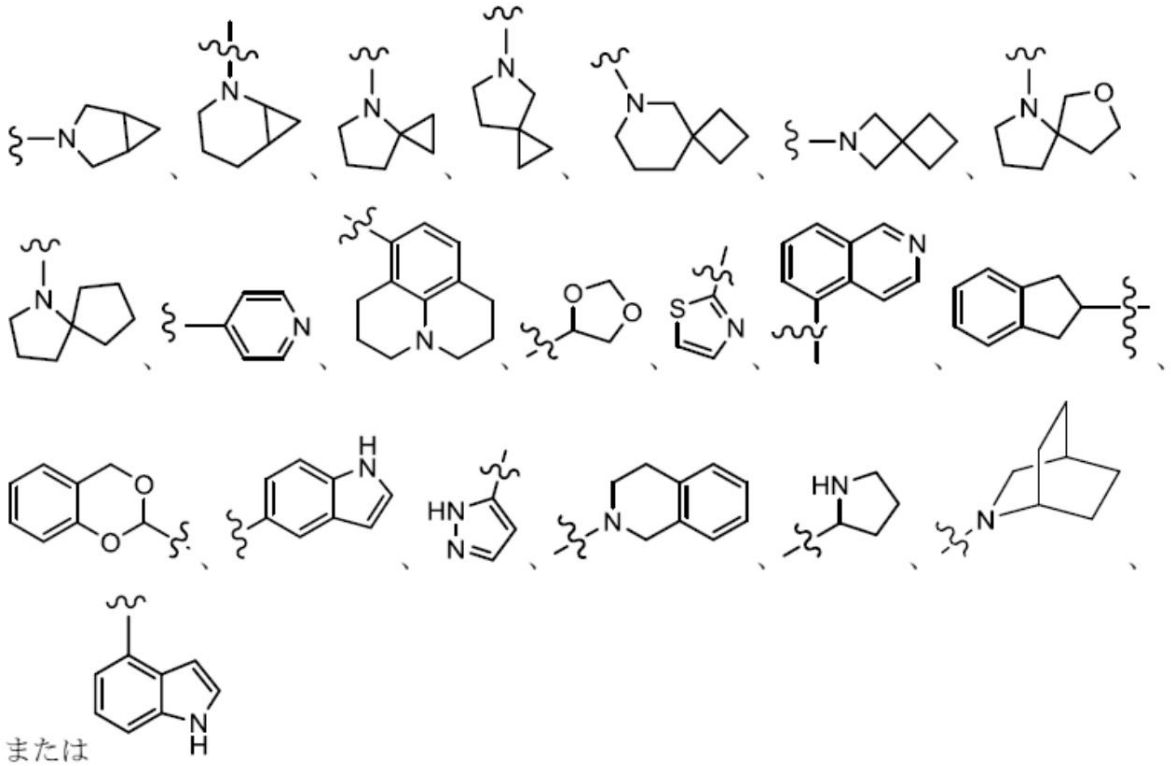
【０１４７】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化７７】



【化７８】



または

である。

【０１４８】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

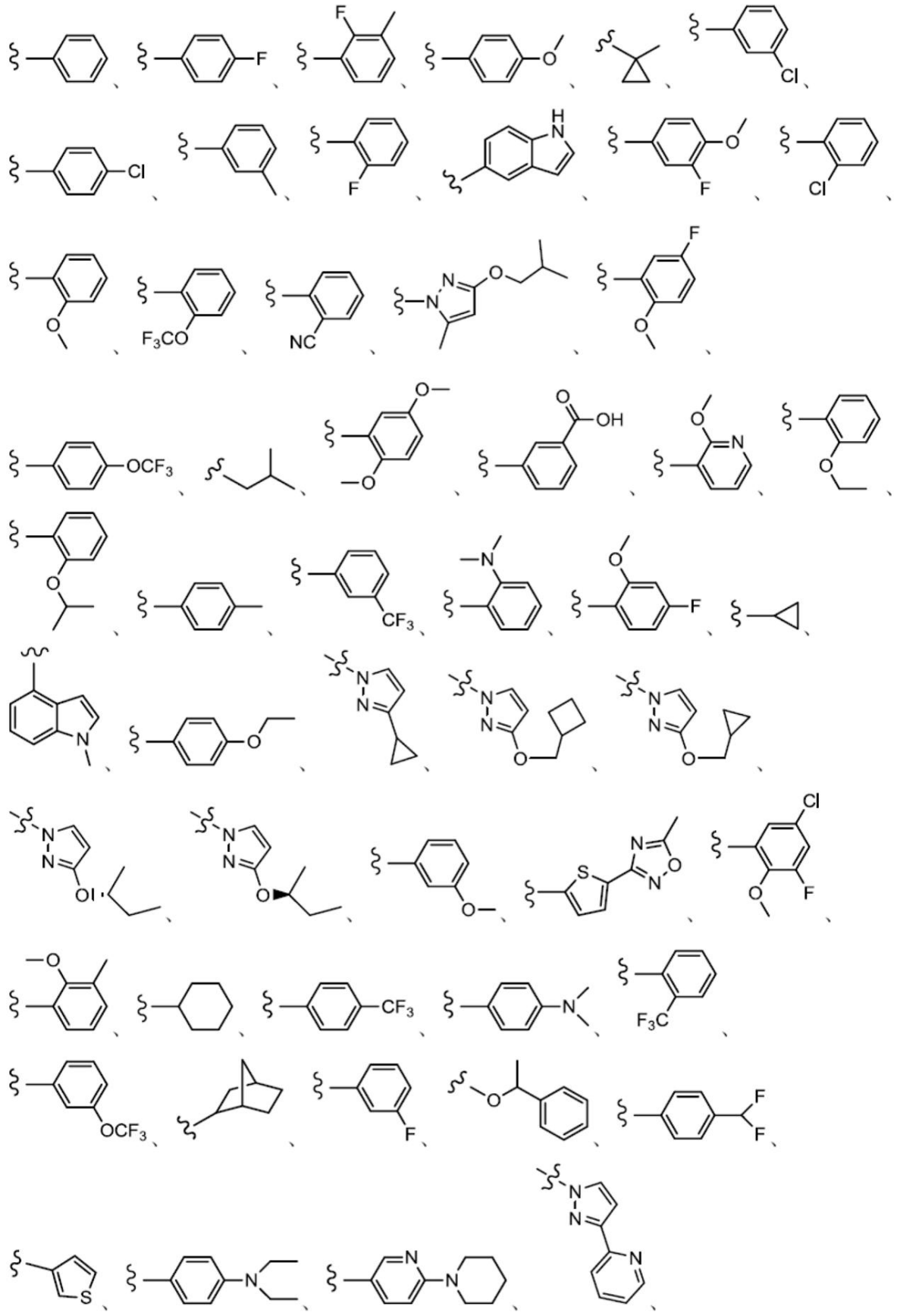
【０１４９】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

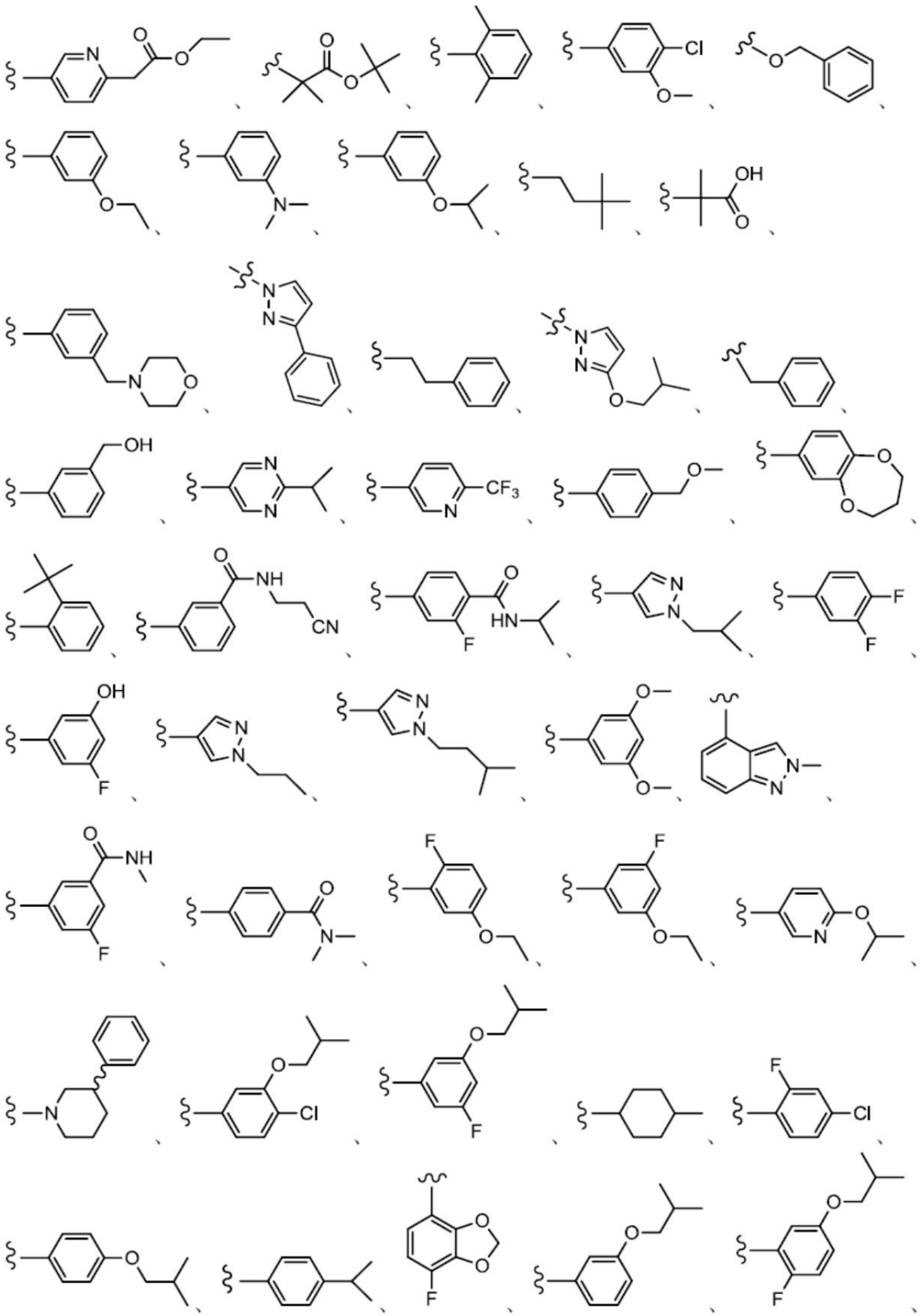
【０１５０】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば,R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

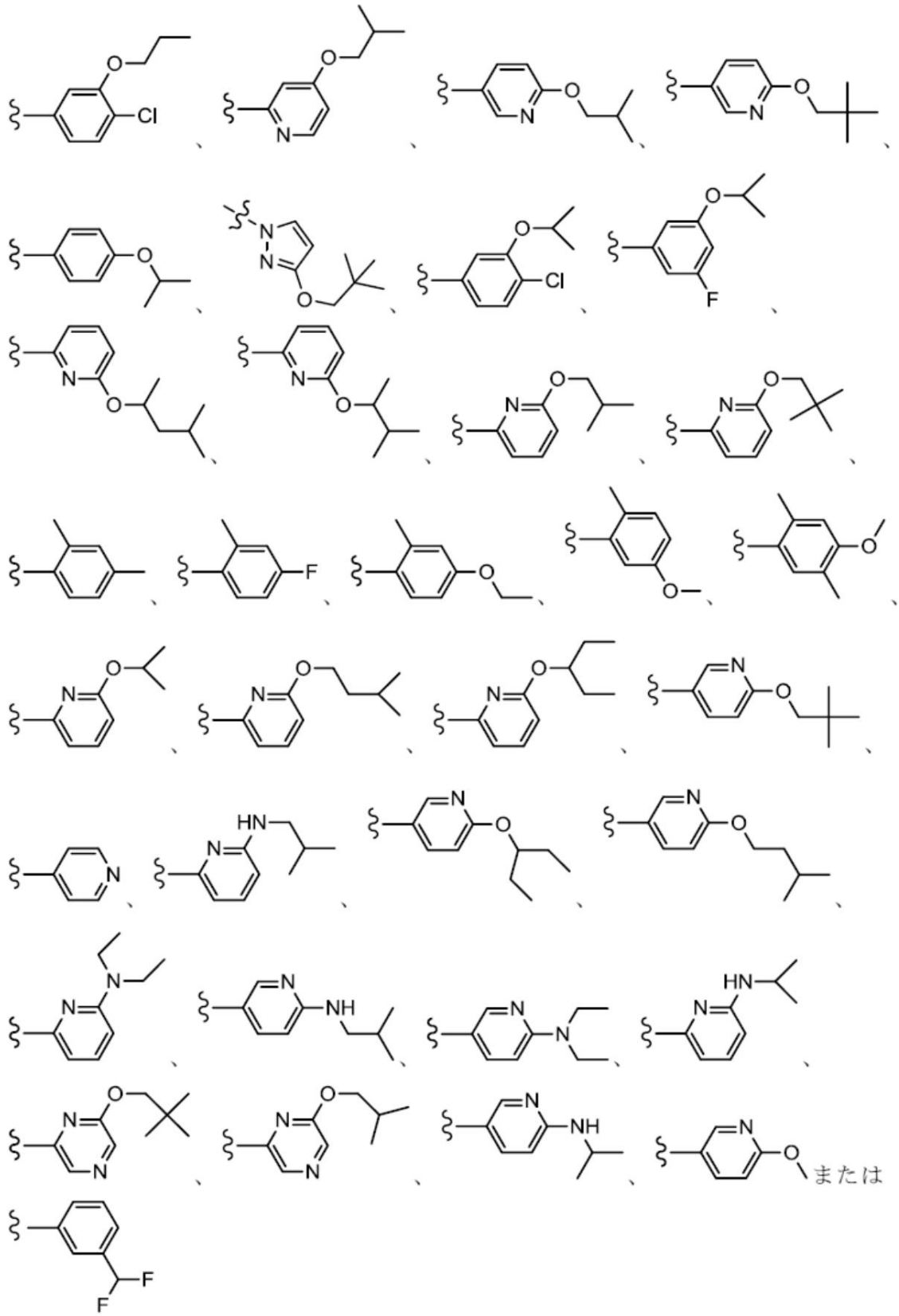
【化７９】



【化８０】



【化８１】



である。

【０１５１】

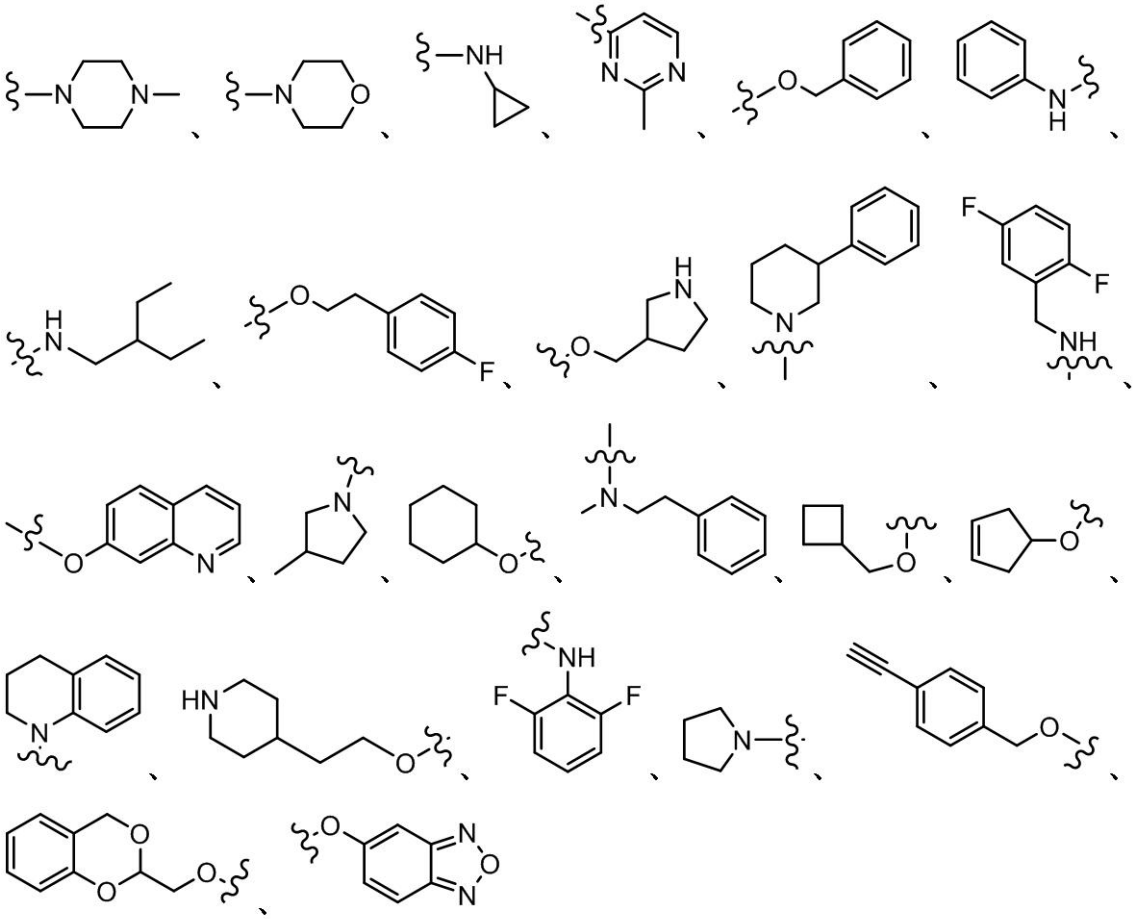
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；

または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０１５２】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化８２】



またはCO_2Hである。

【０１５３】

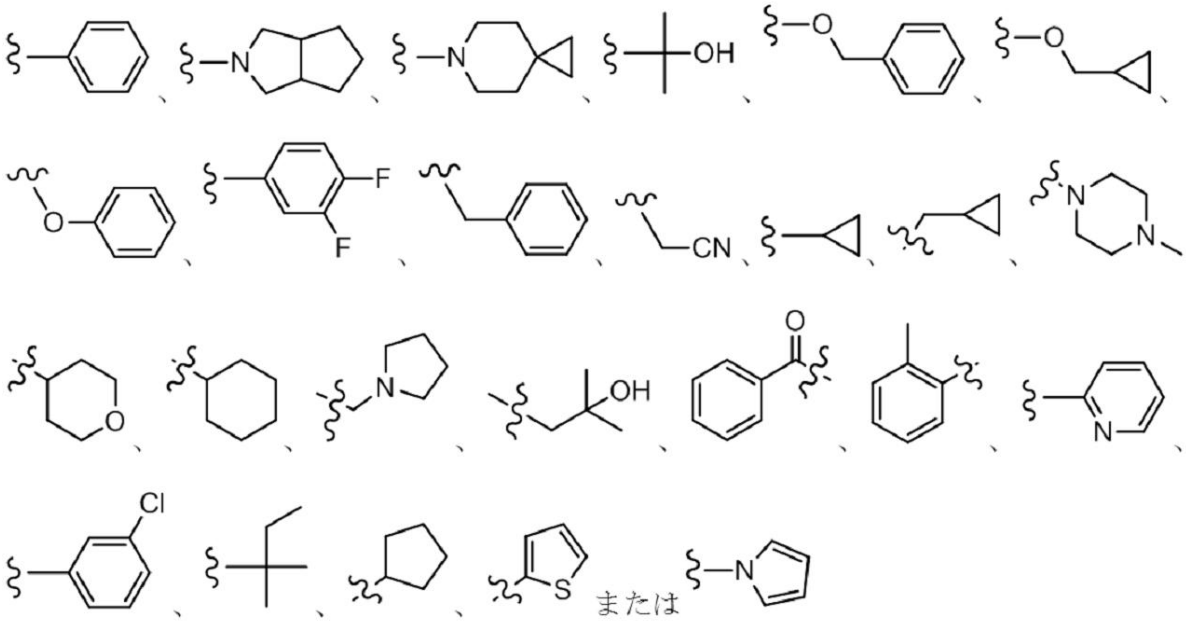
ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、Ｎもしくはは、ＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０１５４】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH$

$_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tBu、$=CH_2$、=O、

【化８３】



である。

【０１５５】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０１５６】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

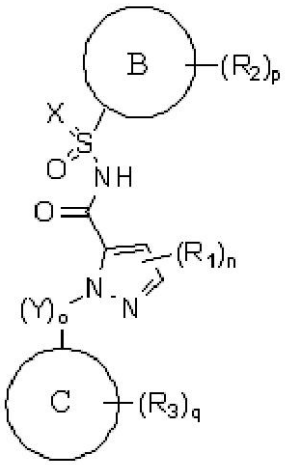
【０１５７】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０１５８】

ある態様において、本発明は、式Ｉａ－ｉｉ

【化８４】



Ia-ii

〔式中、

各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＸはＯまたはＮＲであり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１または２であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０１５９】
ある態様において、式Ｉａ－iiの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

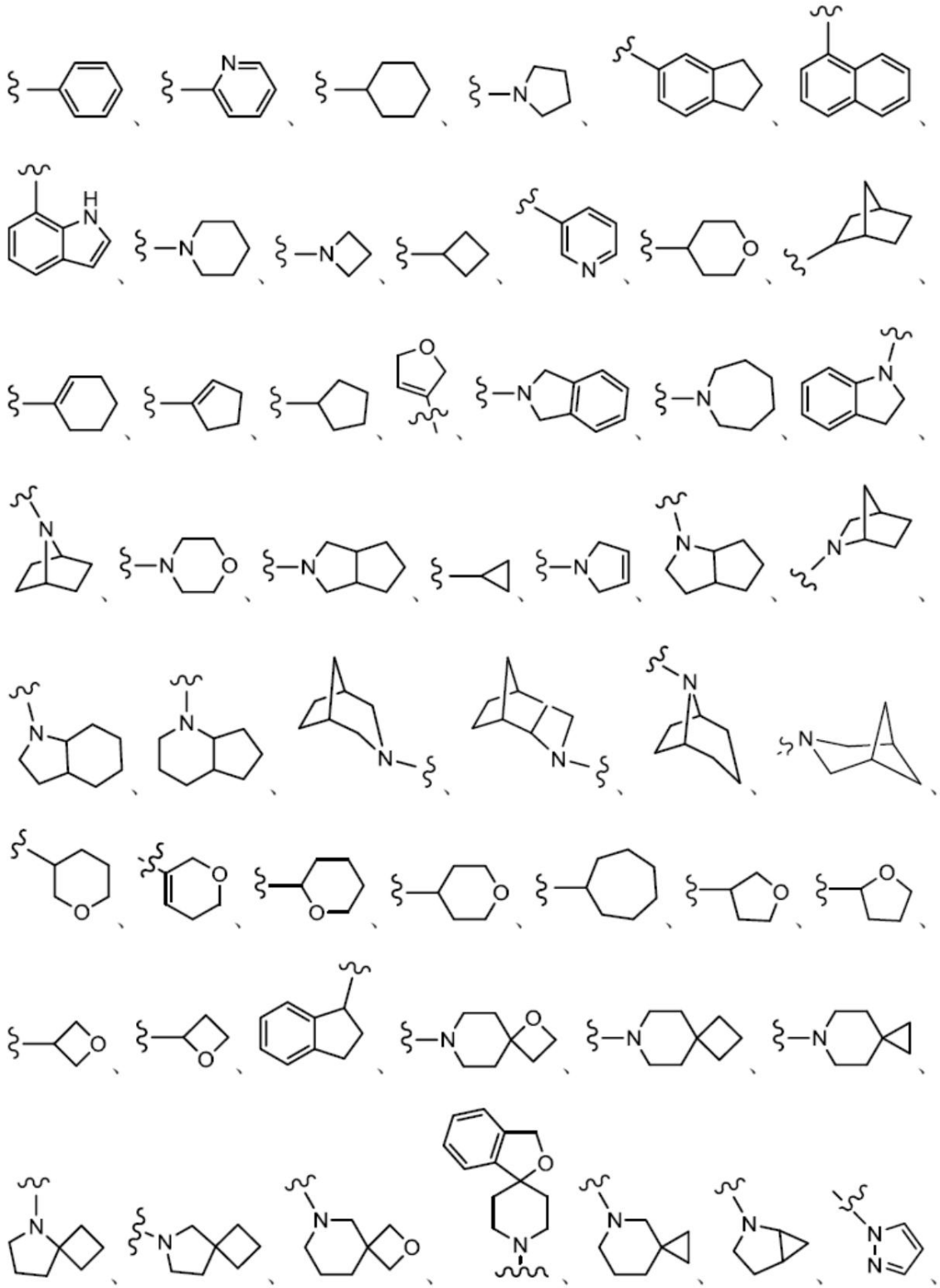
【０１６０】
ある態様において、環Ｂはフェニルまたはナフタレンである。

【０１６１】
ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレン、ピペリジンまたはジヒドロインデンである。

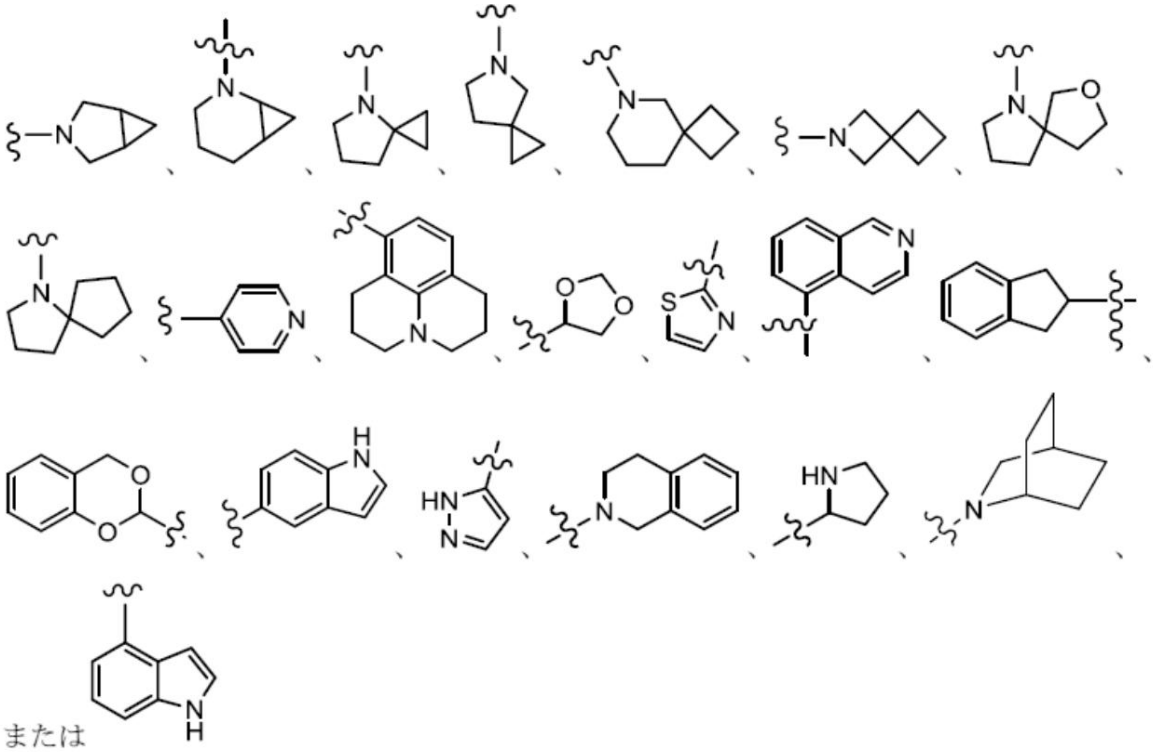
【０１６２】
ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である

。例えば、環Ｃは

【化８５】



【化８６】



である。

【０１６３】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

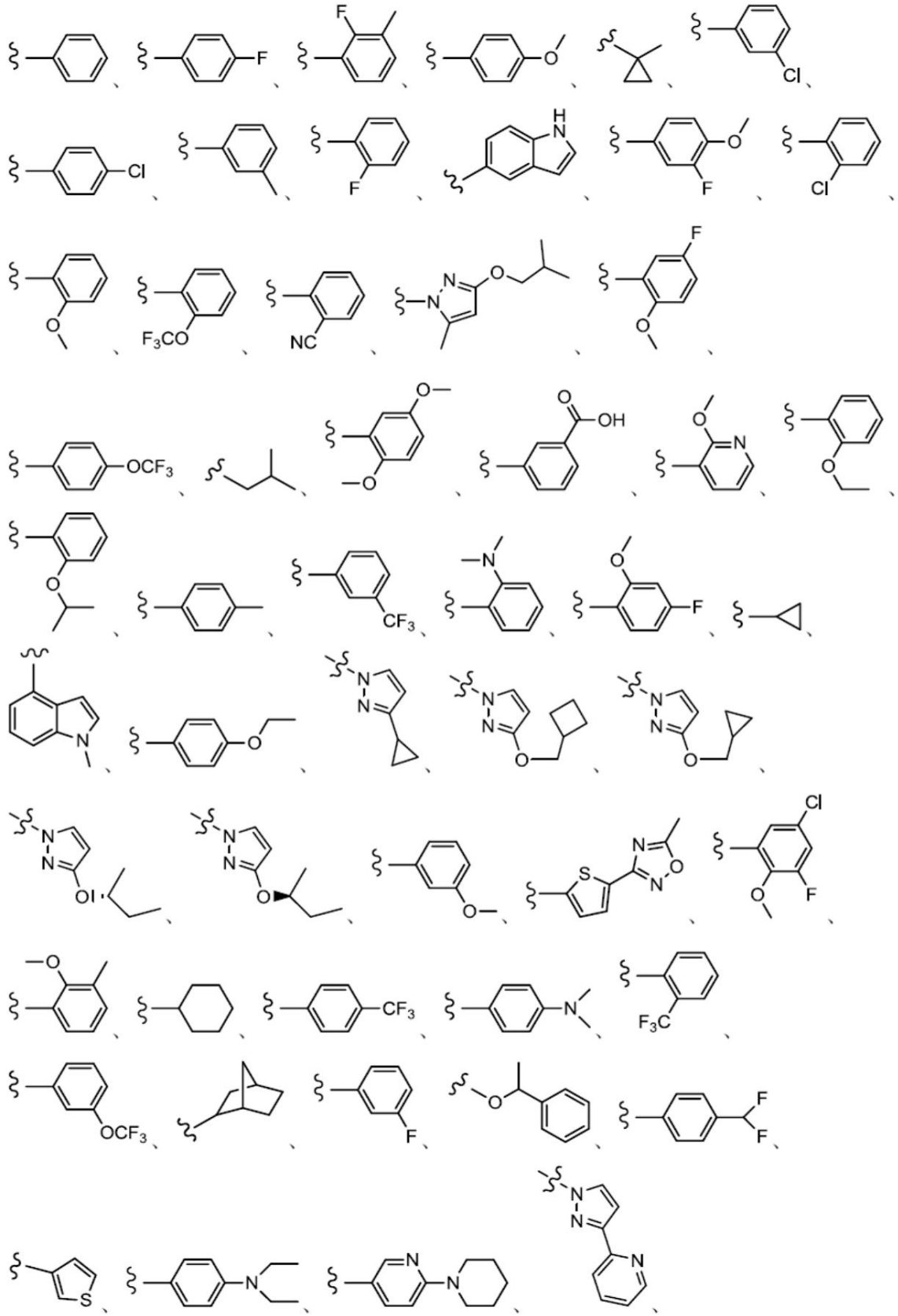
【０１６４】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

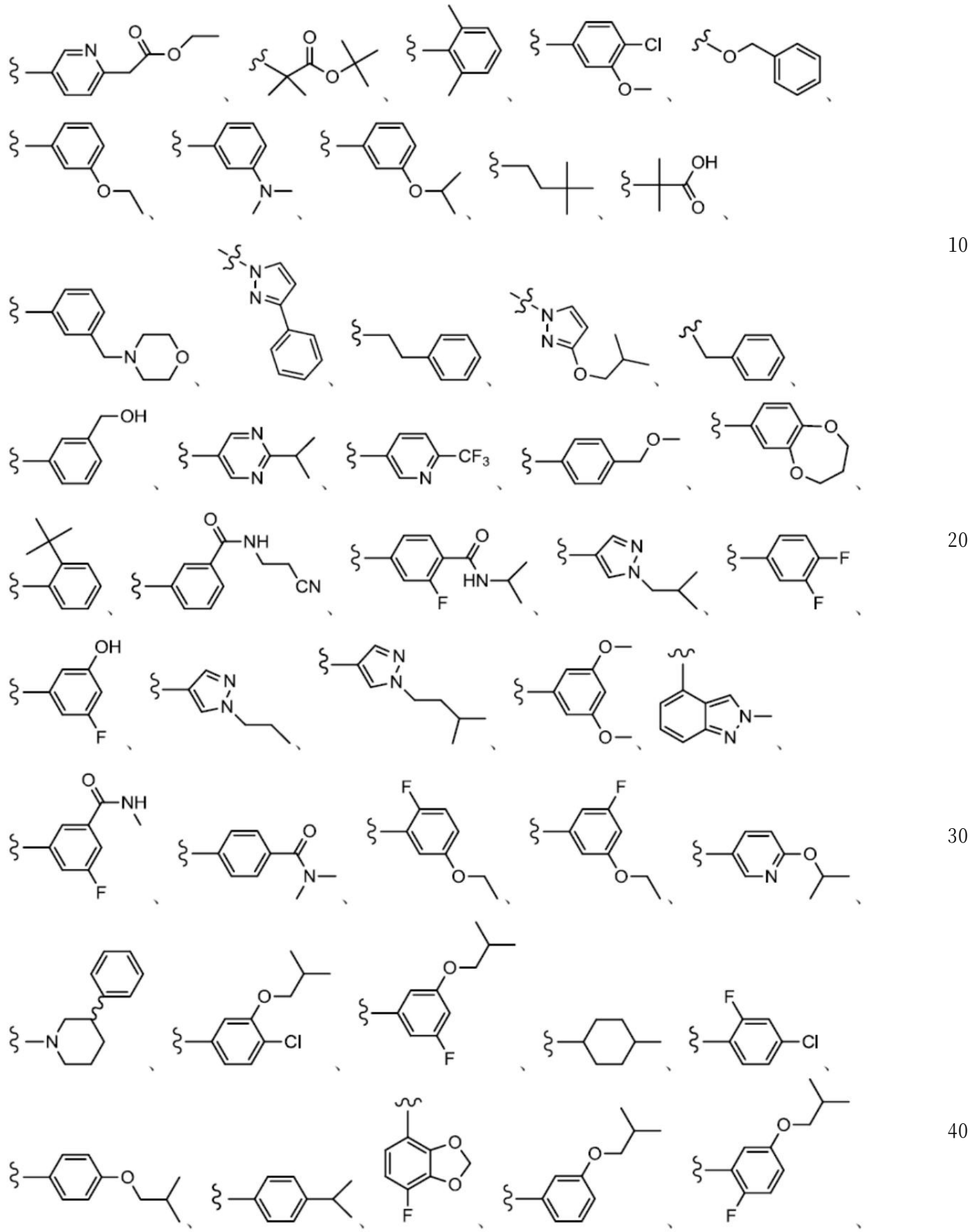
【０１６５】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

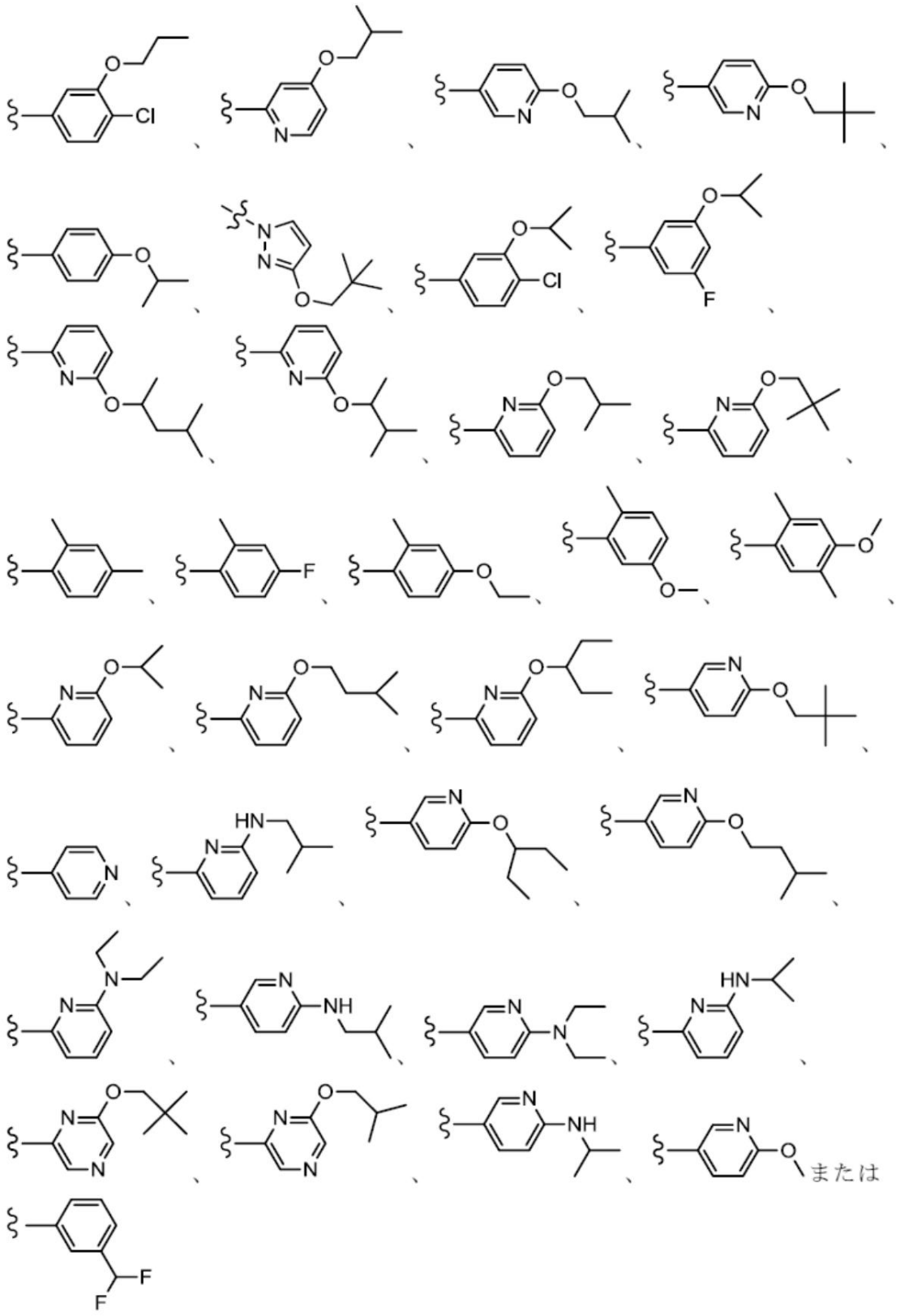
【化８７】



【化８８】



【化８９】



である。

【０１６６】

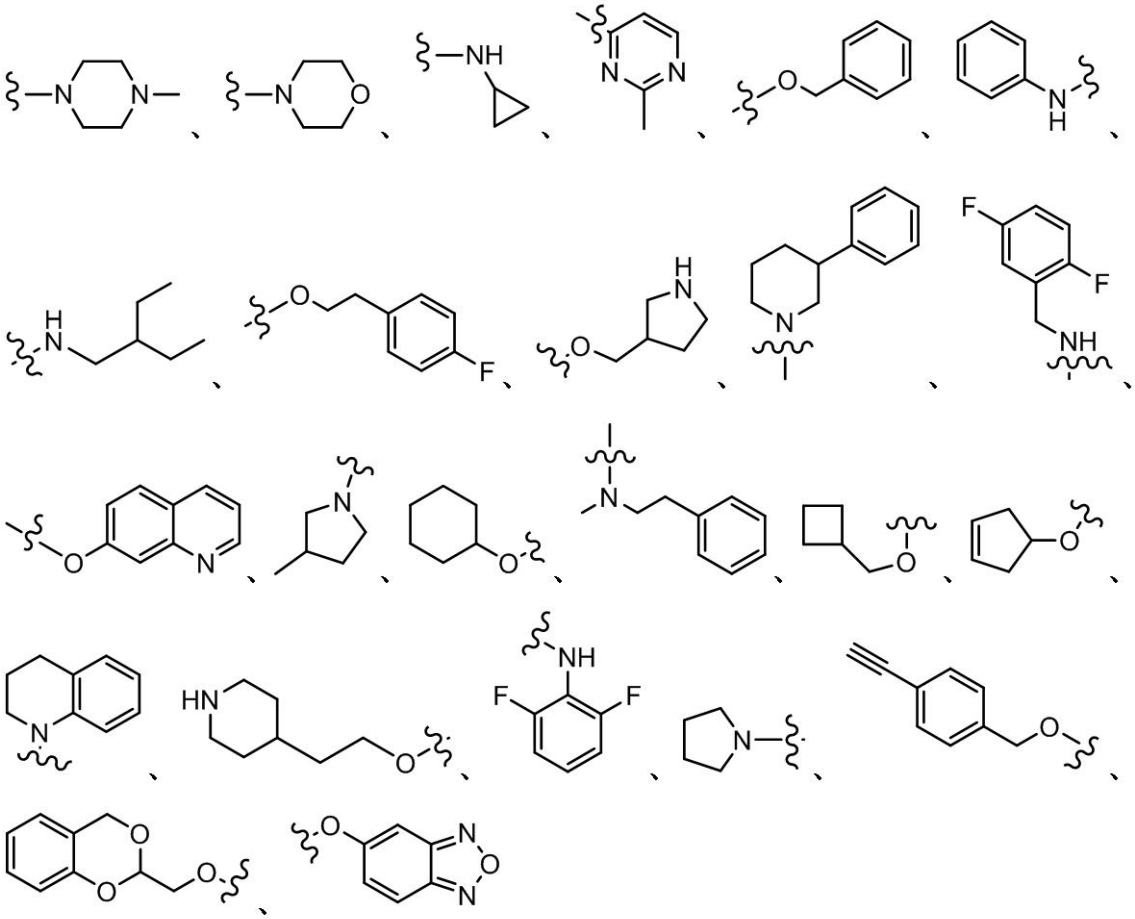
ある態様において、Ｒ$_2$はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；

または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０１６７】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化９０】



またはCO_2Hである。

【０１６８】

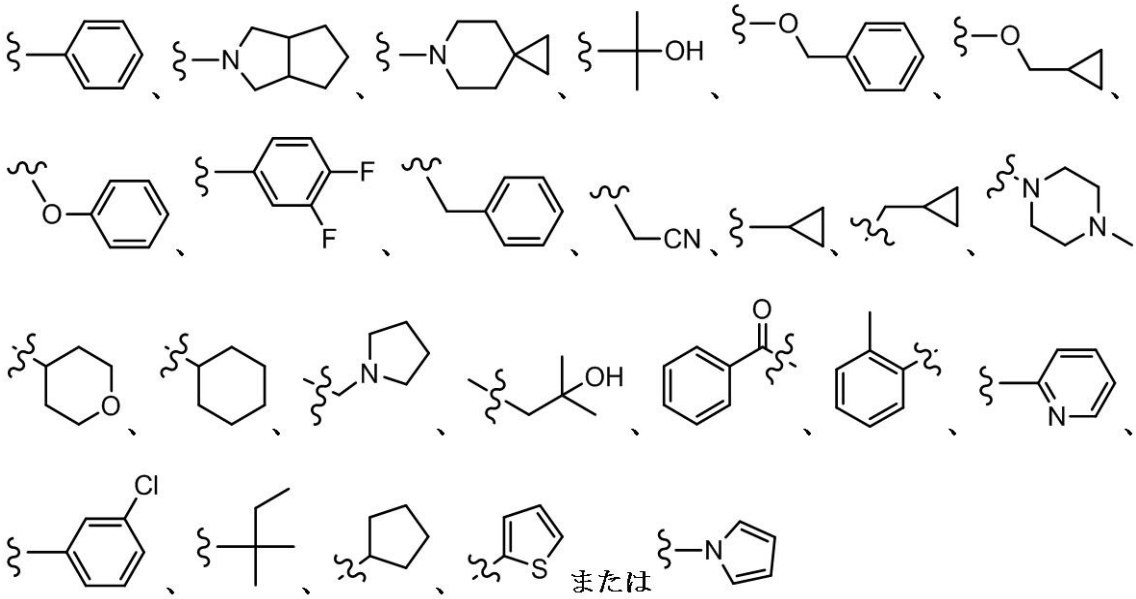
ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、Ｎもしくはは、ＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０１６９】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH$

$_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tBu、$=CH_2$、=O、

【化９１】



である。

【０１７０】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０１７１】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

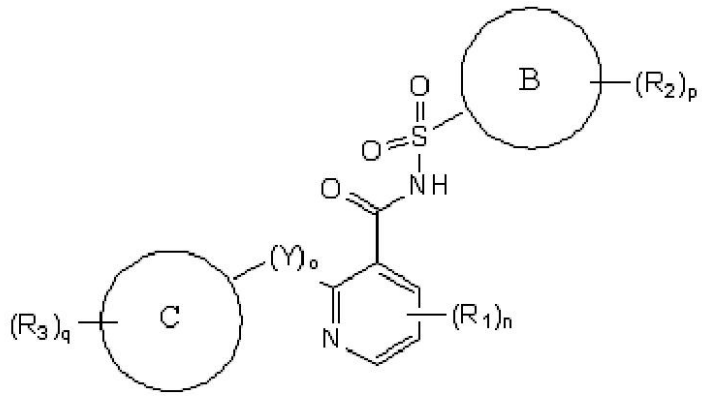
【０１７２】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０１７３】

ある態様において、式Ｉの化合物は、式Ｉｂ

【化９２】



Ib

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環またはＣ３－Ｃ１０任意の位置の１～４環原子が独立して

Ｏ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【０１７４】

ある態様において、式Ｉｂの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

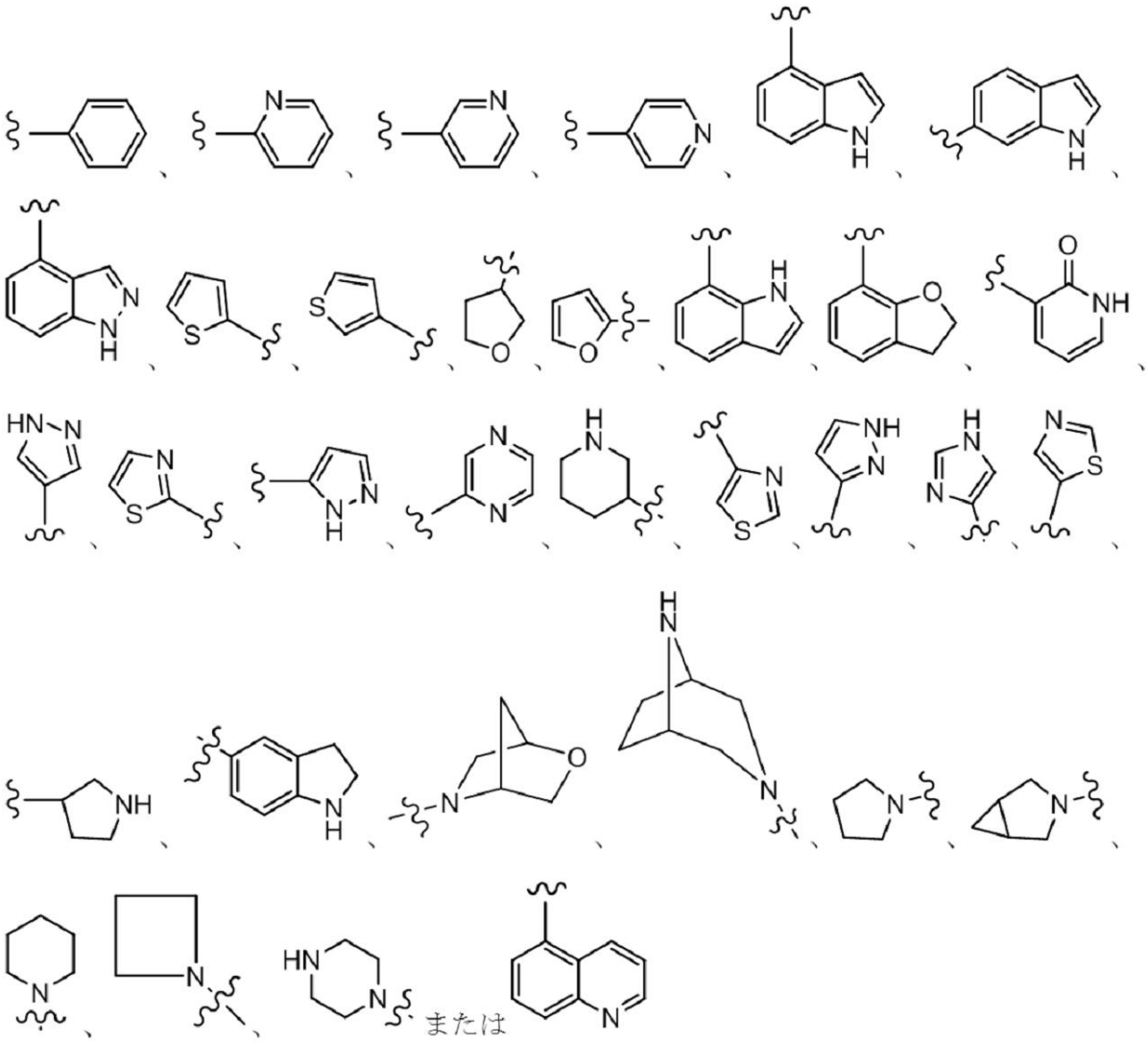
【０１７５】

ある態様において、環Ｂはフェニルであり、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０１７６】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化９３】



である。

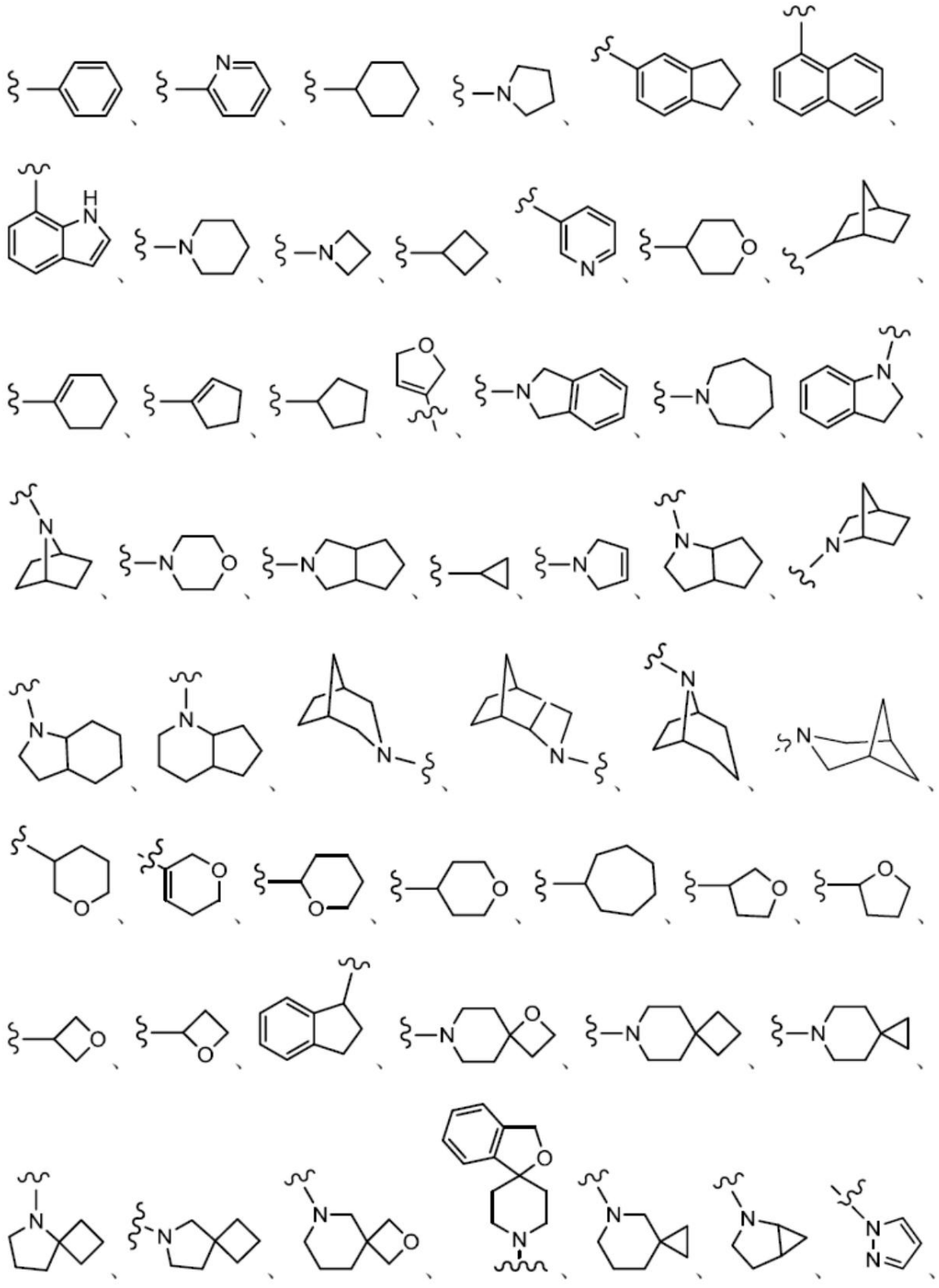
【０１７７】

ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ナフタレン、ピロリジンまたはジヒドロインデンである。

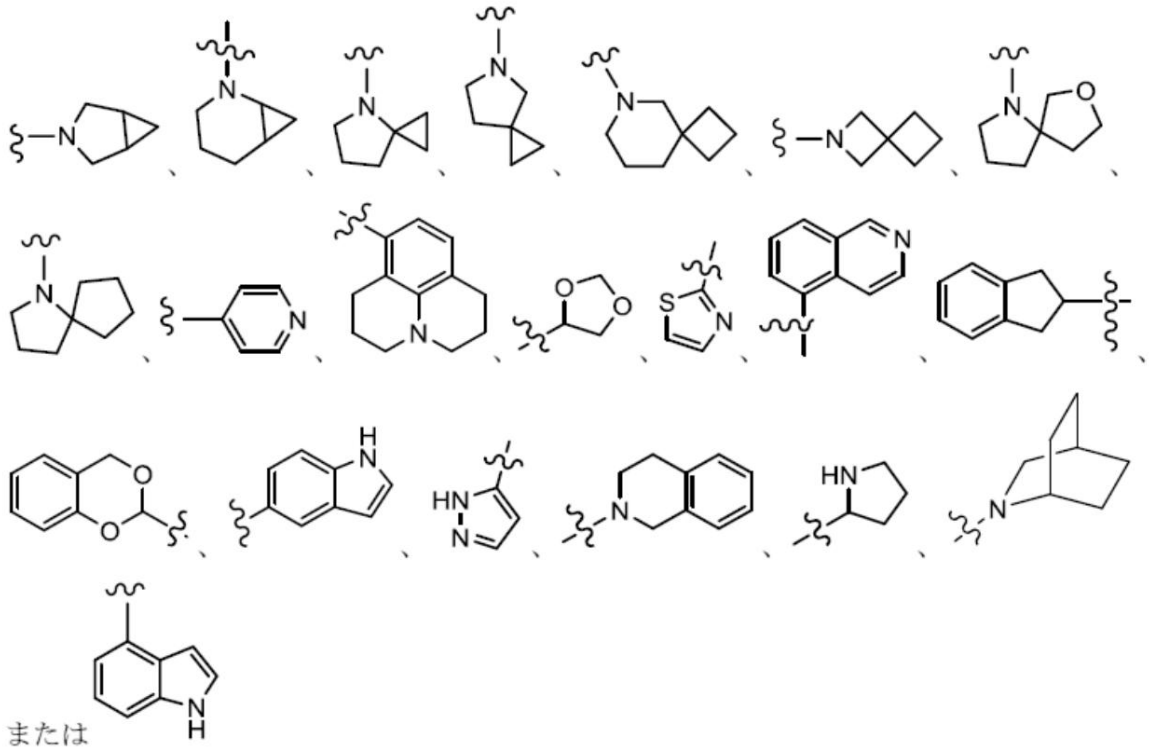
【０１７８】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化９４】



【化９５】



である。

【０１７９】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

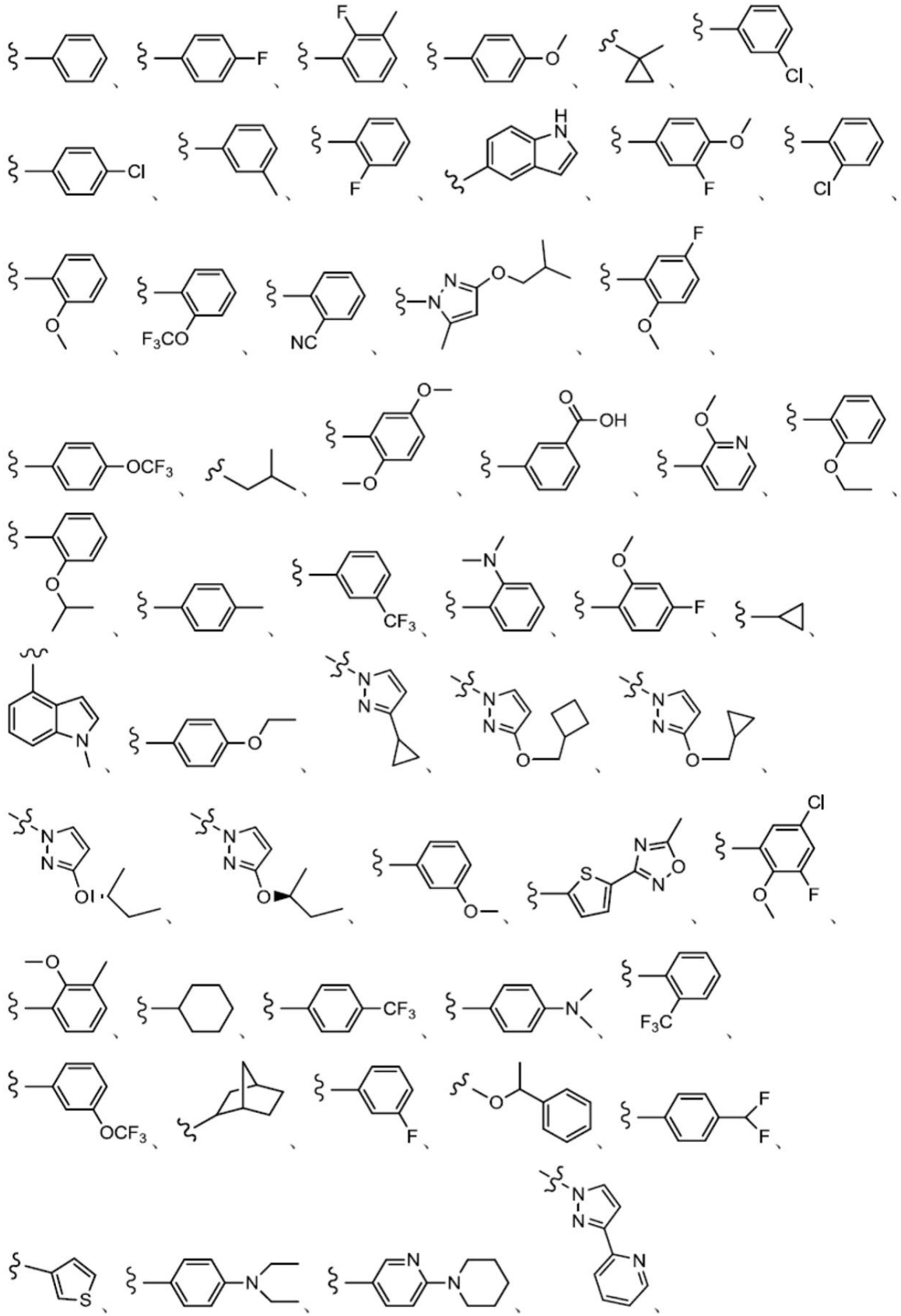
【０１８０】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

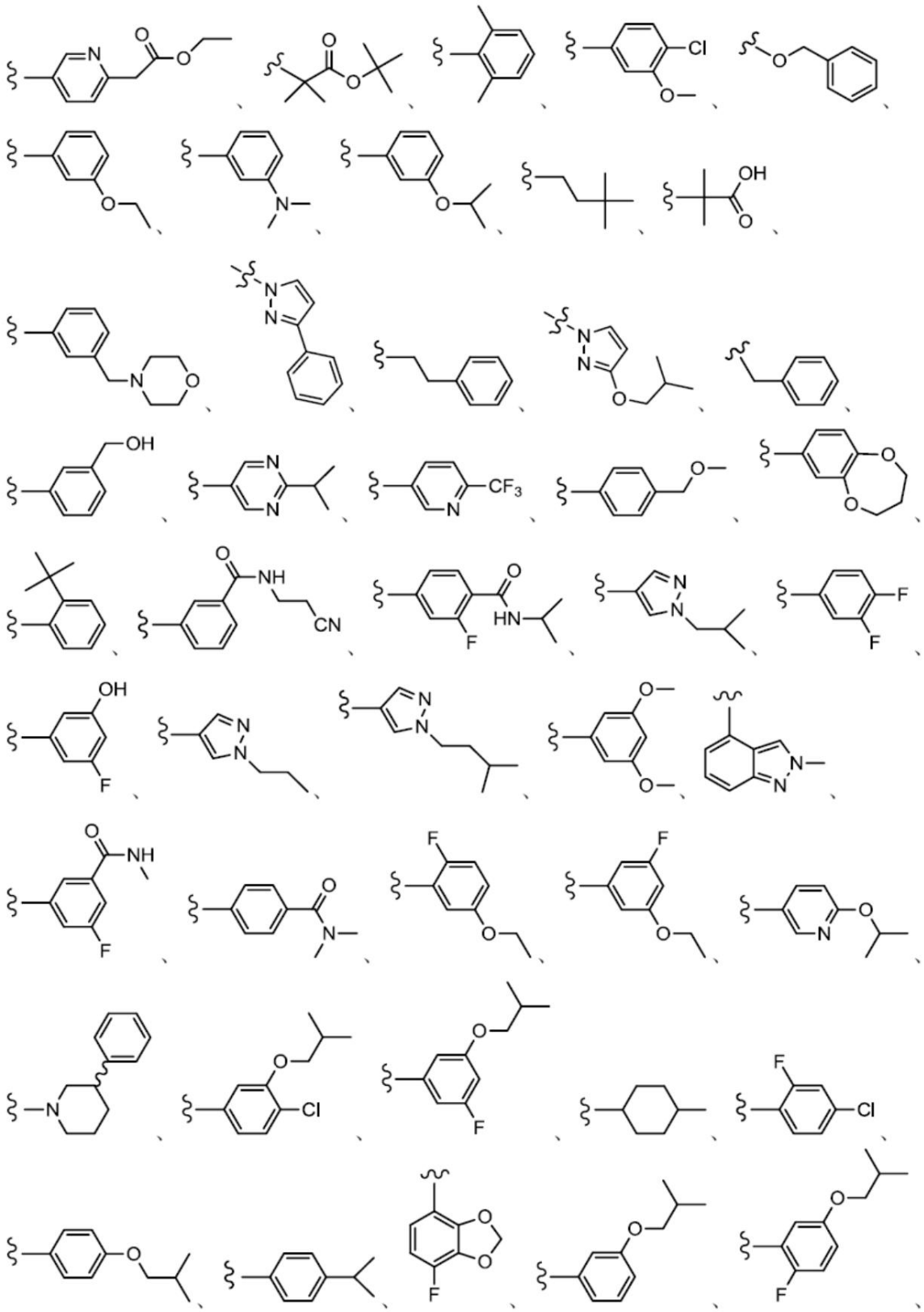
【０１８１】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

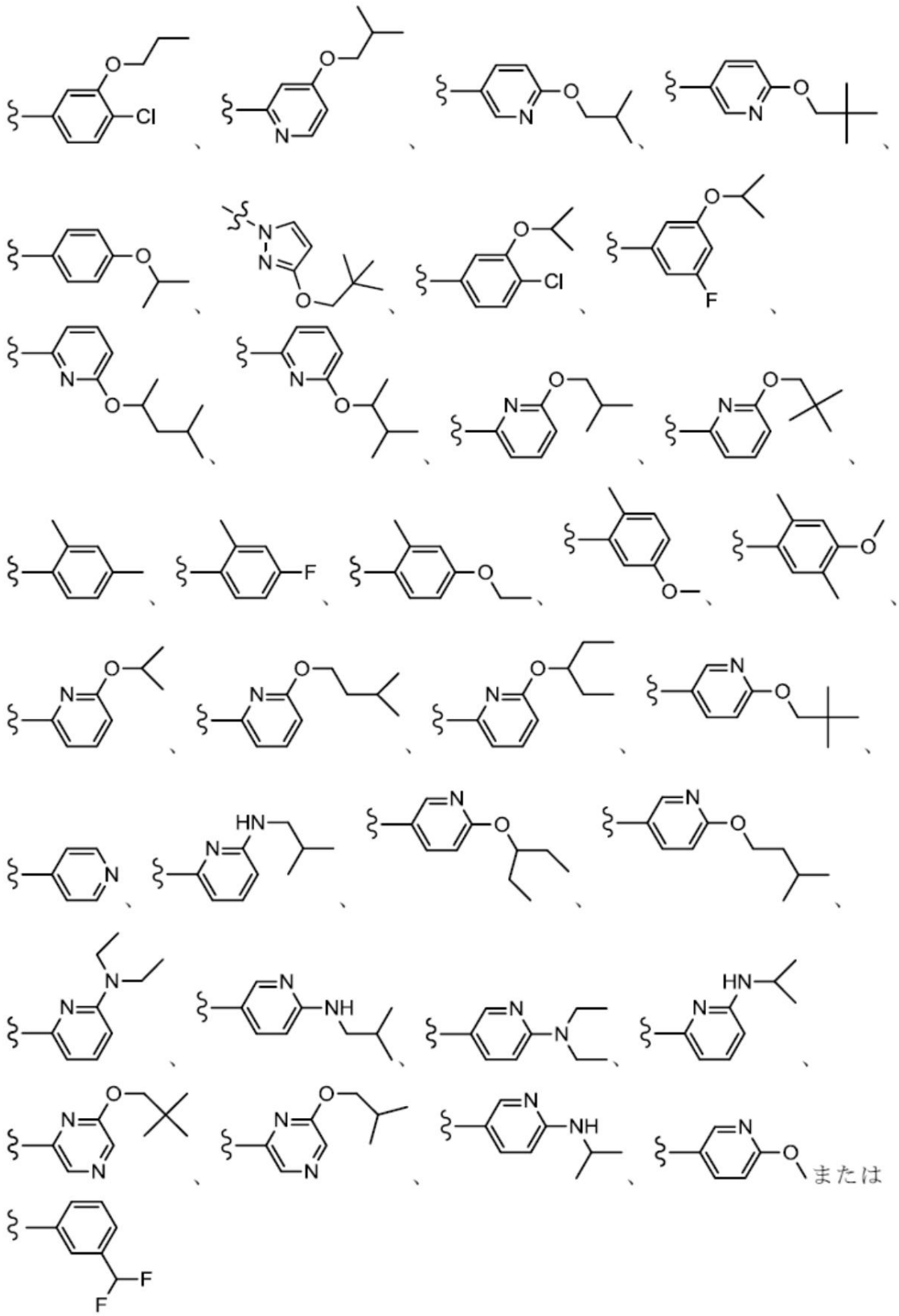
【化９６】



【化９７】



【化９８】



である。

【０１８２】

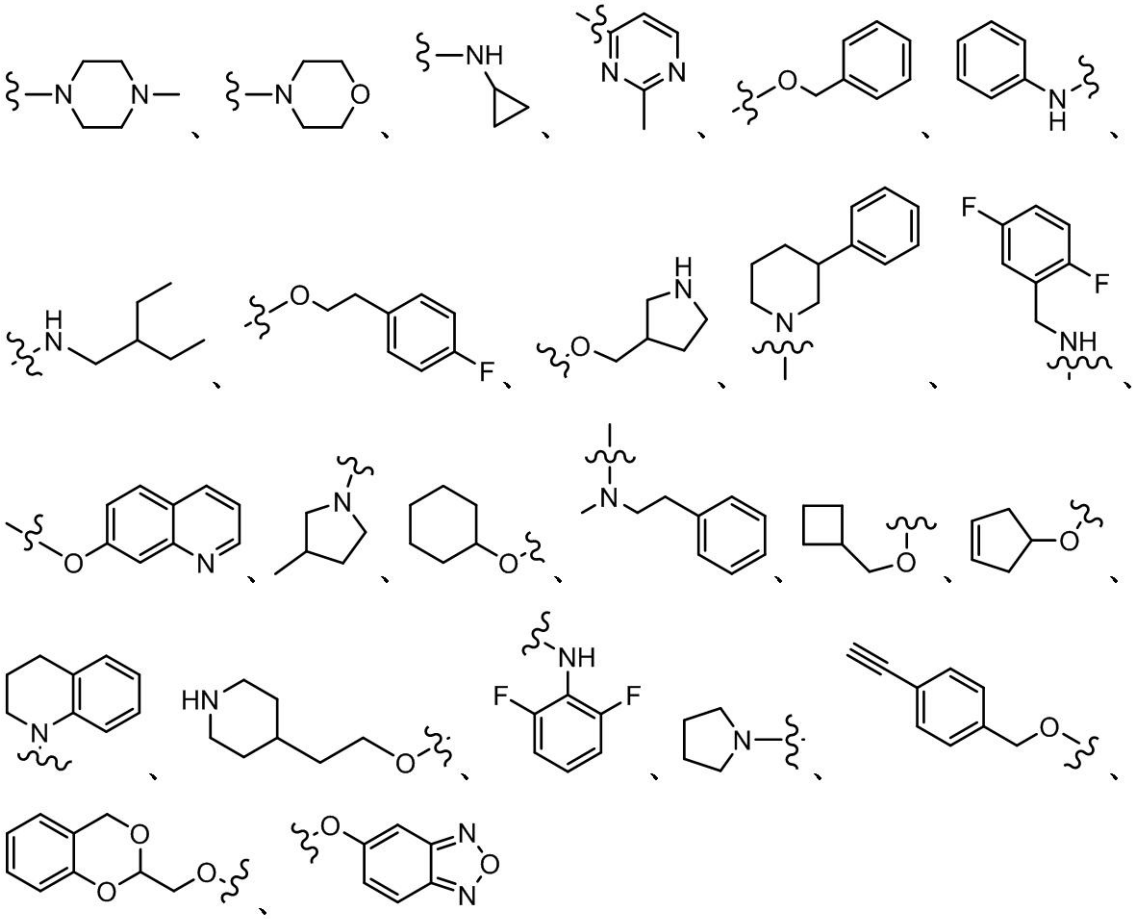
ある態様において、Ｒ$_2$はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４

CH_2単位が独立してO、CO、S、SO、SO_2もしくはNRで置き換えられていてよい(C1－C9アルキレン)－R_4である。

【0183】

ある態様において、R_2は、表1の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はCl、F、OH、CN、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝O、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、tBuOCONH、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化99】



またはCO_2Hである。

【0184】

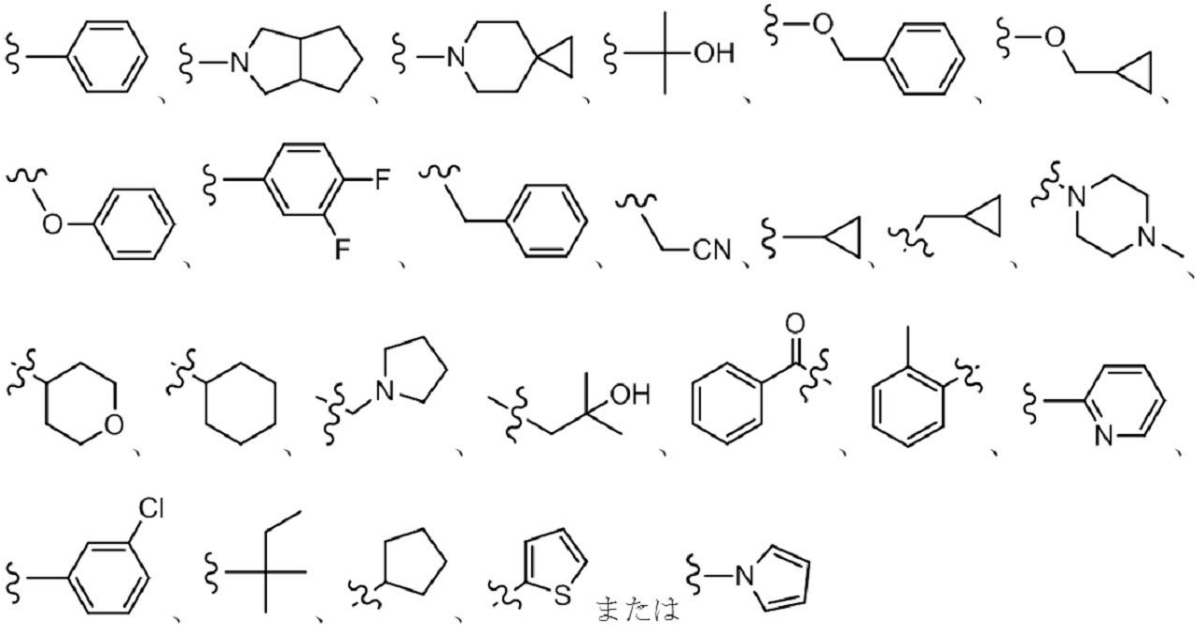
ある態様において、R_3はハロ、CN、C1－C6アルキルもしくはフルオロアルキル、C1－C6アルコキシまたは任意の位置の1～4環原子が独立してO、S、Nもしくは NRであるC3－C10ヘテロアリールである。

【0185】

ある態様において、R_3は、表1の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はCl、I、重水素、F、CN、CH_3、OH、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、OCH(CH

$_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tBu、$=CH_2$、=O、

【化１００】



である。

【０１８６】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０１８７】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

【０１８８】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０１８９】

ある態様において、環Ｂはピリジルである。ある態様において、環Ｂはフェニルである。ある態様において、環Ｂおよび環Ｃはフェニルである。ある態様において、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはフェニルである。ある態様において、ＹはＣＨ$_2$である。ある態様において、ＹはＯである。

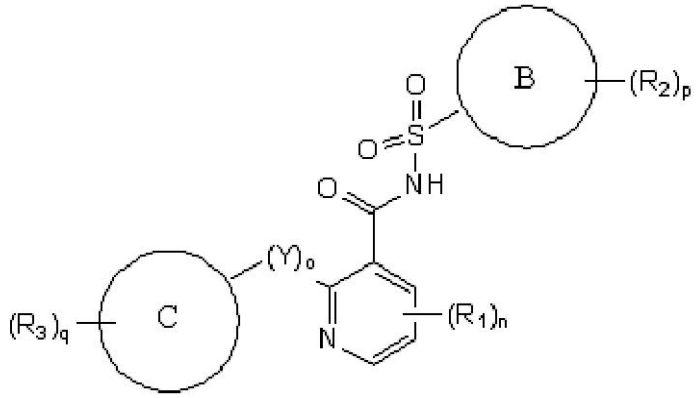
【０１９０】

ある態様において、Ｒ$_1$はアリールである。ある態様において、環Ｂ、環ＣおよびＲ$_1$はフェニルである。ある態様において、環Ｂはピリジル、環Ｃはフェニルであり、Ｒ$_1$はフェニルである。ある態様において、環Ｂ、環ＣおよびＲ$_1$はフェニルであり、ＹはＣＨ$_2$である。ある態様において、環Ｂ、環ＣおよびＲ$_1$はフェニルであり、ＹはＯである。ある態様において、環Ｂはピリジル、環Ｃはフェニルであり、Ｒ$_1$はフェニルであり、ＹはＣＨ$_2$である。ある態様において、環Ｂはピリジル、環Ｃはフェニルであり、Ｒ$_1$はフェニルであり、ＹはＯである。

【０１９１】

ある態様において、環Ｃはヘテロ環式である。ある態様において、環Ｃはピロロジンである。ある態様において、環Ｃはピペリジン。ある態様において、環Ｂはピリジル、環Ｃはヘテロ環式である。ある態様において、環Ｂはピリジル、環Ｃはヘテロシクロアルキルであり、Ｒ$_1$はフェニルである。ある態様において、環Ｂはフェニルであり、環Ｃはヘテロシクロアルキルであり、Ｒ$_1$はフェニルである。

【０１９２】
ある態様において、R_1はヘテロアリールである。ある態様において、環ＣはピロリジンおよびR_1はヘテロアリールである。ある態様において、環Ｃはピロリジンであり、R_1はピラゾールである。ある態様において、環Ｂはピリジル、環ＣはピロリジンおよびR_1はヘテロアリールである。ある態様において、環Ｂはピリジル、環Ｃはヘテロシクロアルキルであり、R_1はピリジルである。
【０１９３】
ある態様において、R_1はシクロアルキルである。ある態様において、環Ｂはピリジルであり、R_1はシクロアルキルである。
【０１９４】
ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｉ
【化１０１】



Ib-i

〔式中、
各場合互いに独立して：
環Ｂは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリール環であり
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロ

アルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０１９５】

ある態様において、式Ｉｂ－ｉの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

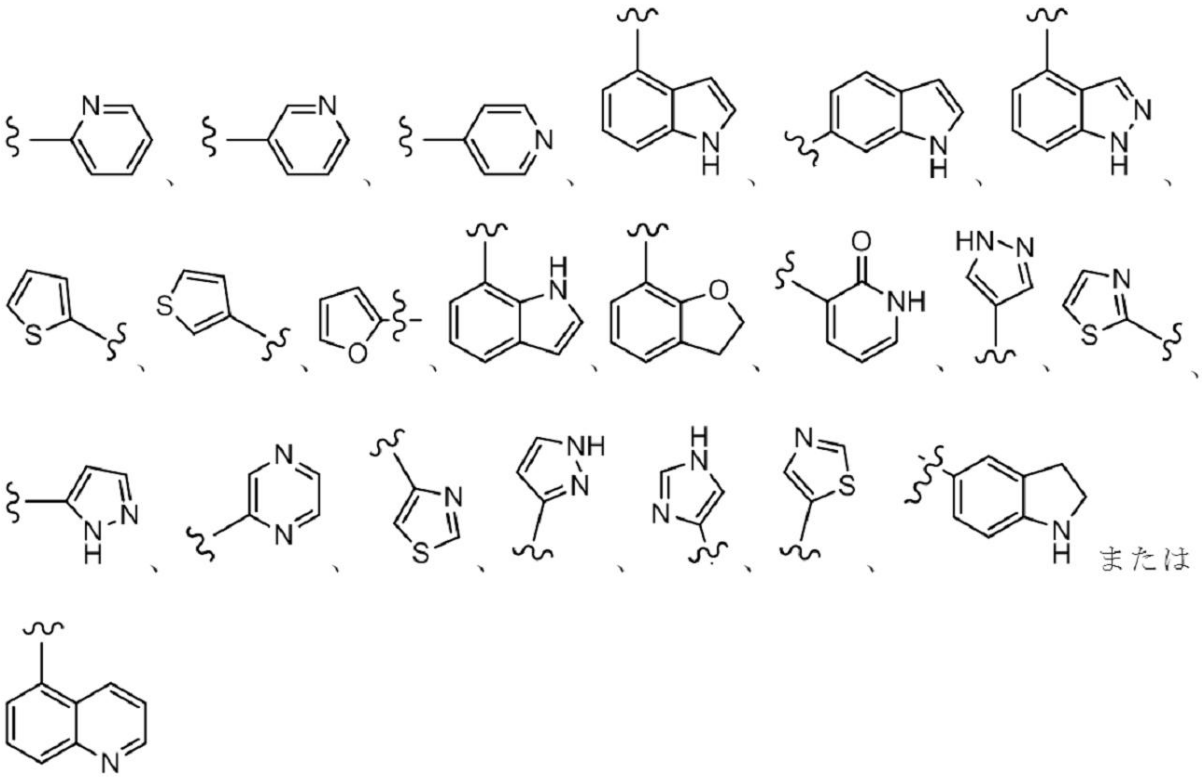
【０１９６】

ある態様において、環Ｂはピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０１９７】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化１０２】



である。

【０１９８】

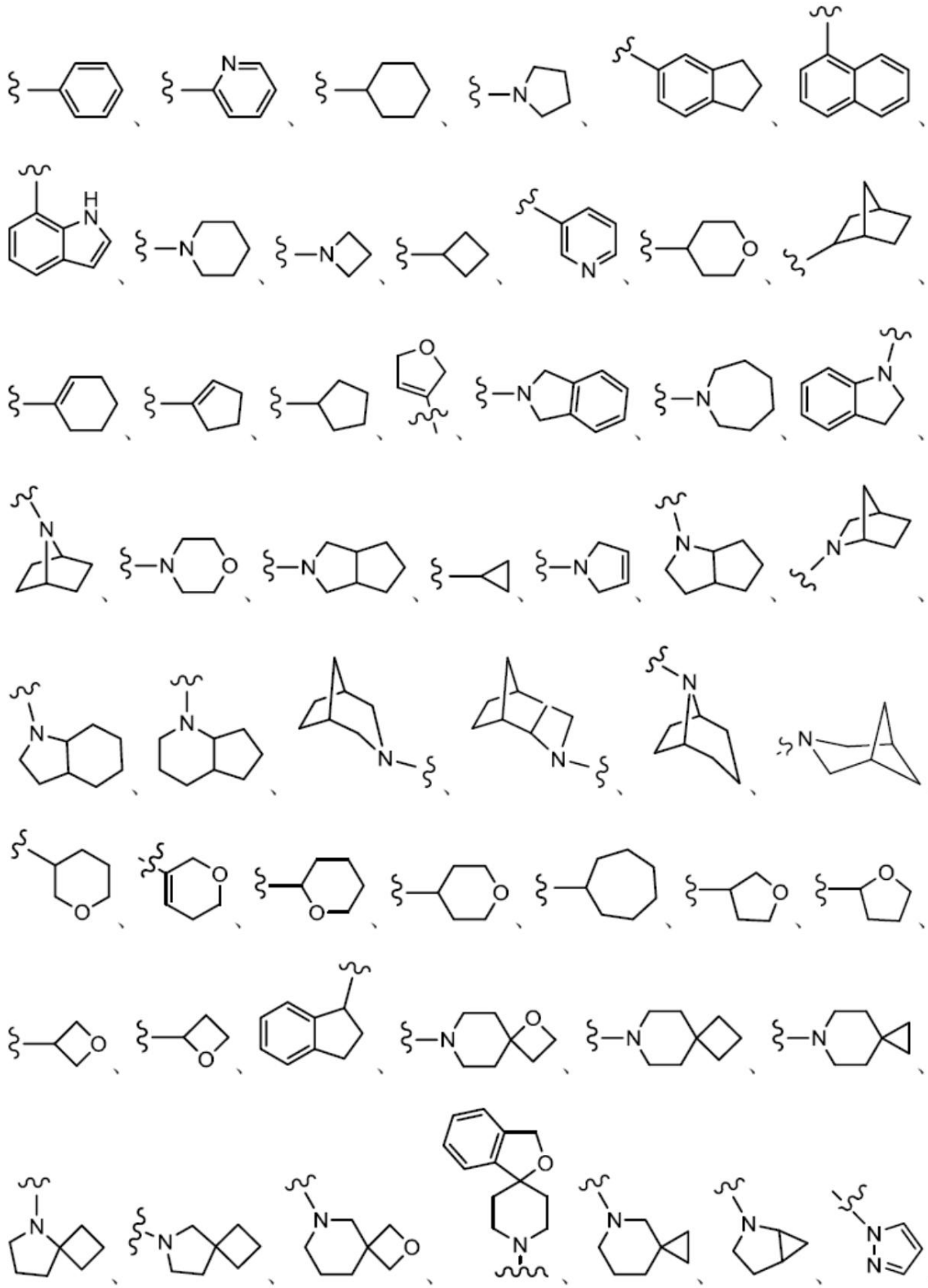
ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ナフタ

レン、ピロリジンまたはジヒドロインデンである。

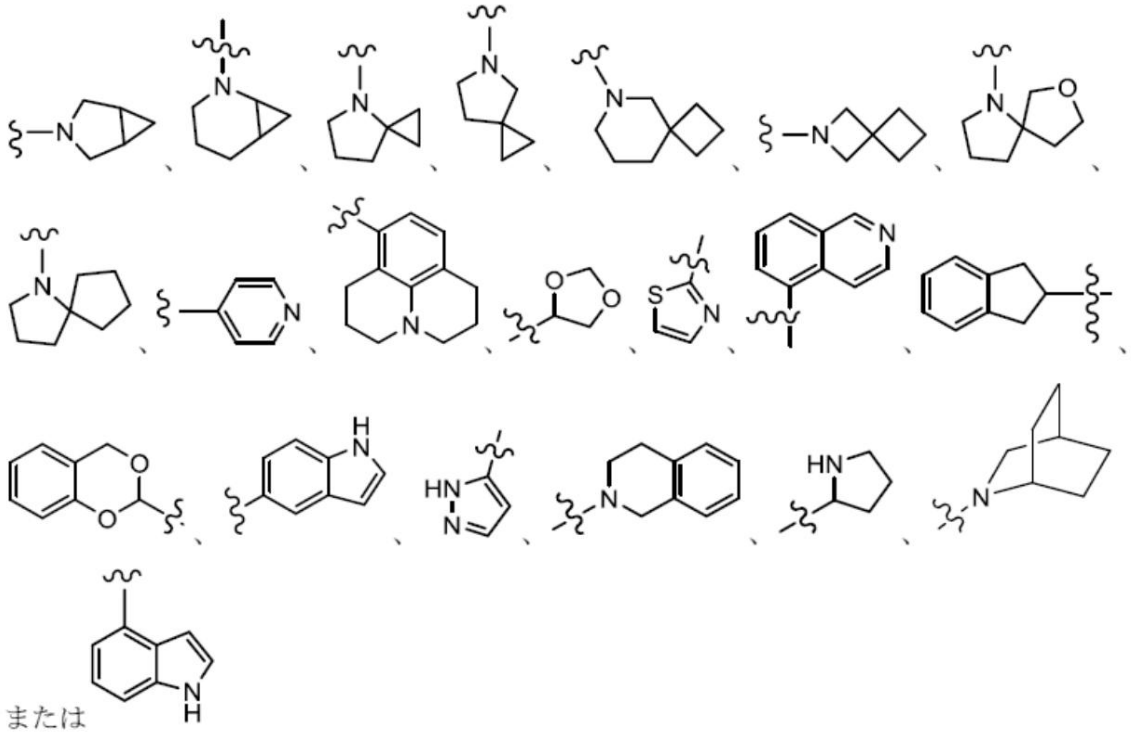
【０１９９】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化１０３】



【化１０４】



である。

【０２００】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

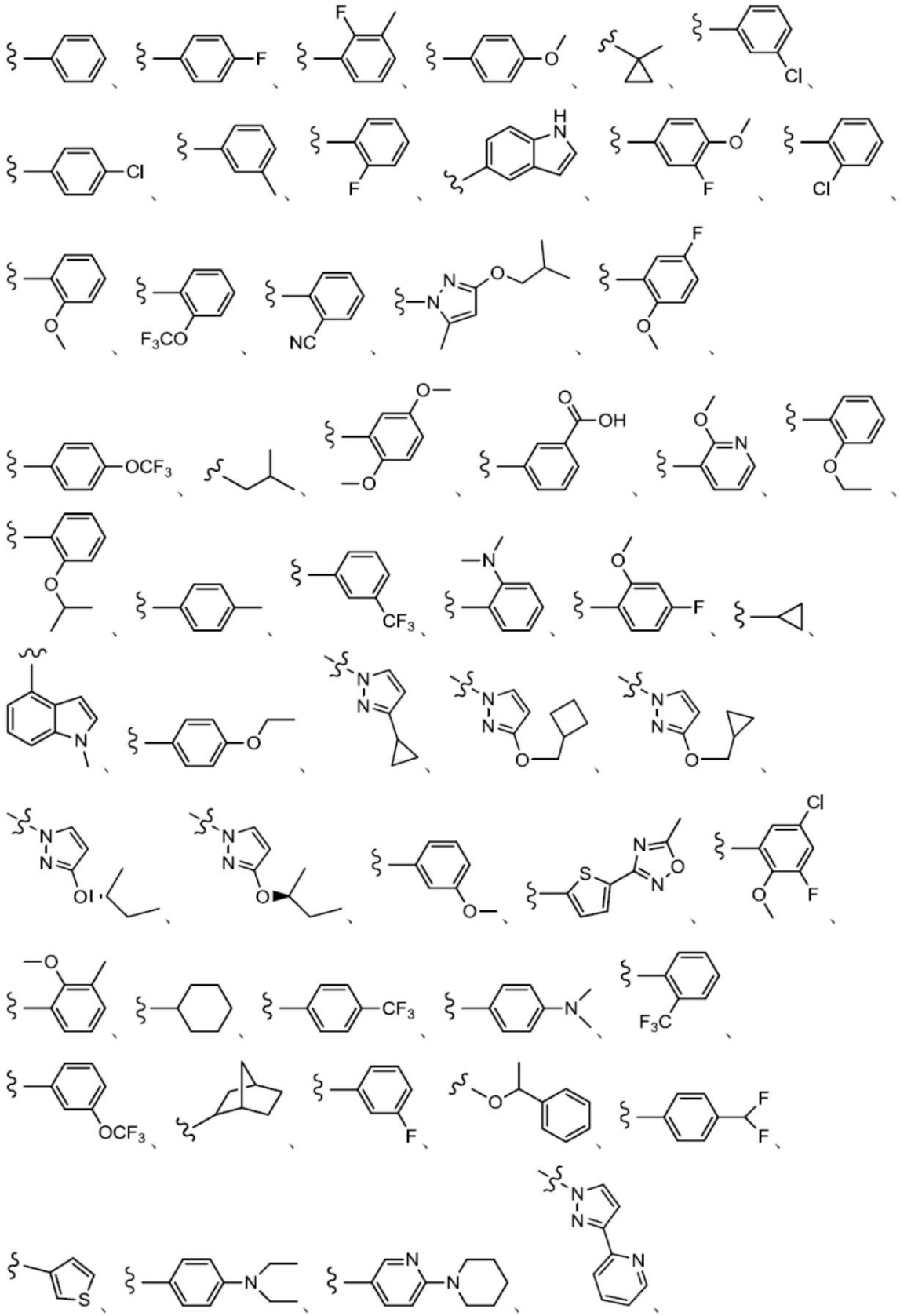
【０２０１】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

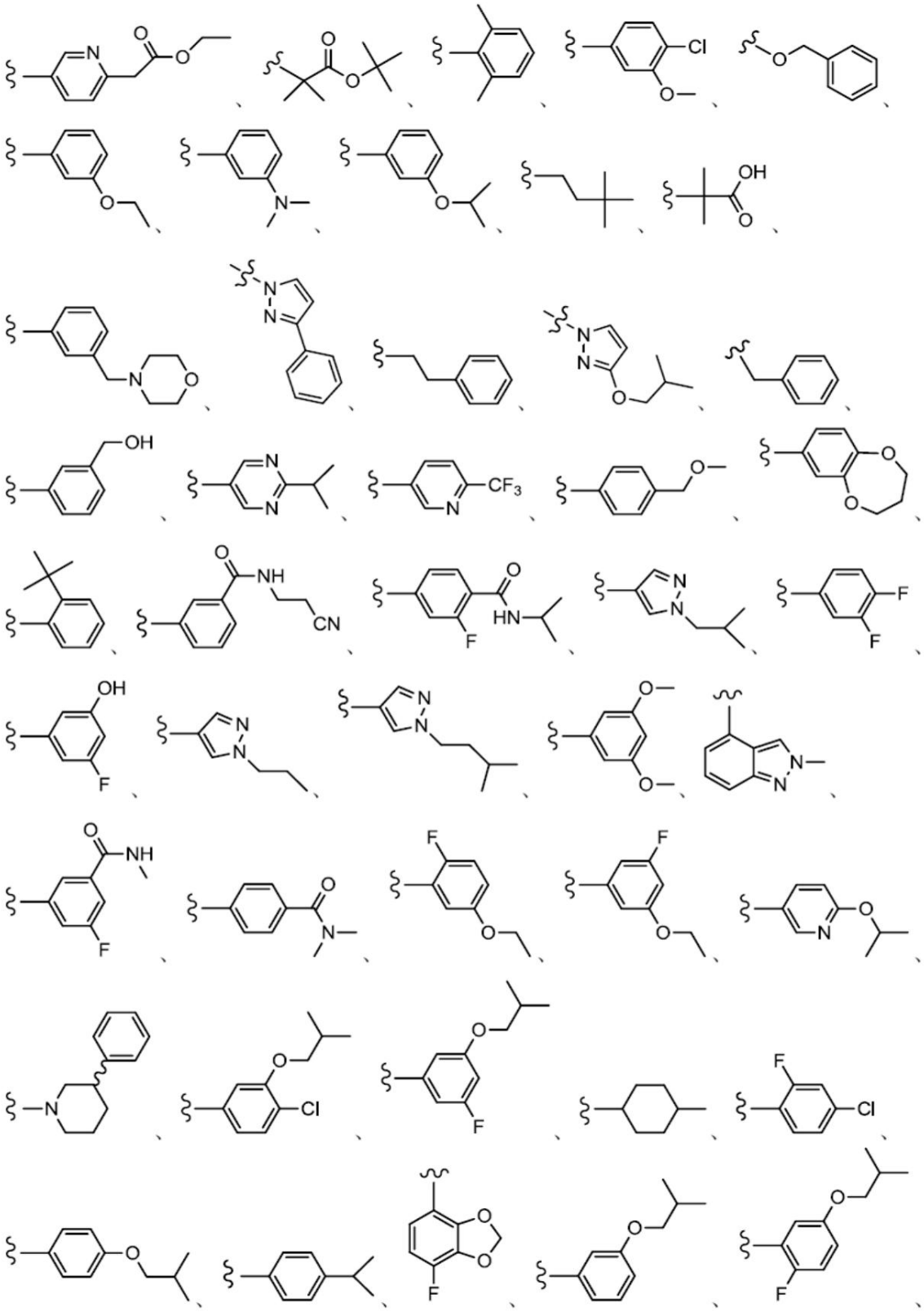
【０２０２】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

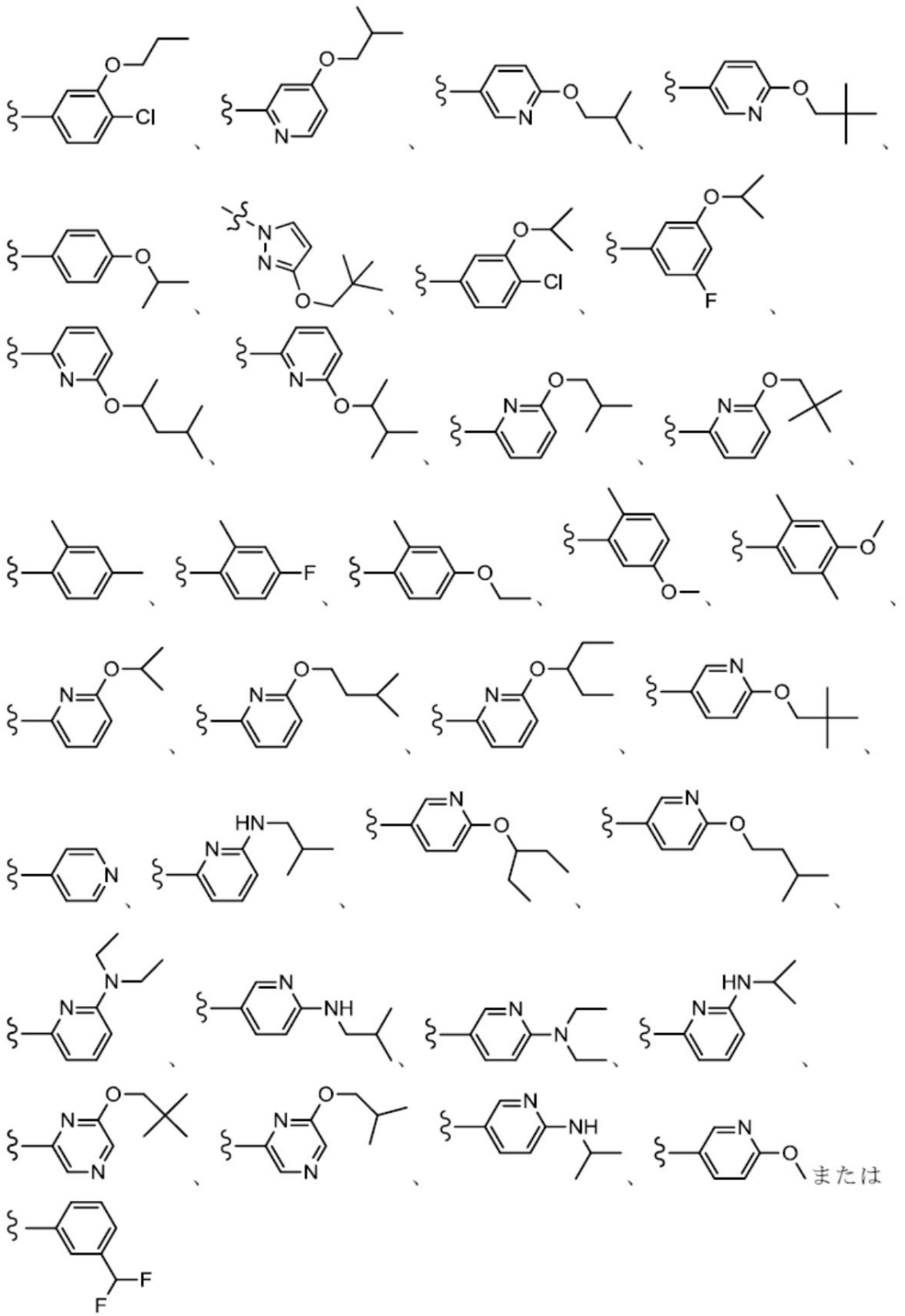
【化１０５】



【化１０６】



【化１０７】



である。

【０２０３】

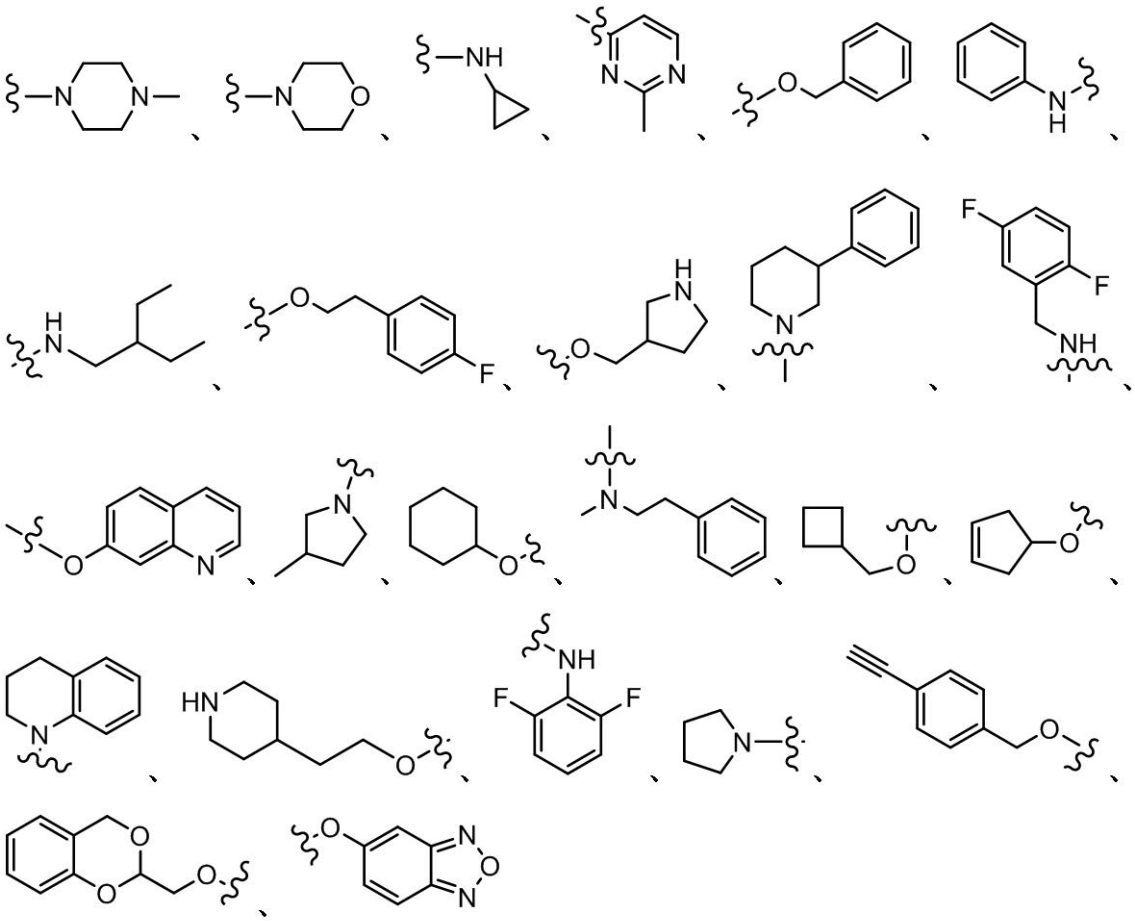
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換え

られていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$である。

【０２０４】

ある態様において、Ｒ$_2$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_2$はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、Ｎ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_3$)、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、＝Ｏ、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$ＮＨ、ＣＦ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮ(ＣＨ$_3$)、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、(ＣＨ$_3$)$_2$ＣＨＯＣＯＮＨ、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＨＦ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣ(ＣＨ$_3$)$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ｔＢｕ、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_2$ＣＨ$_3$、Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＨ、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_3$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化１０８】



またはＣＯ$_2$Ｈである。

【０２０５】

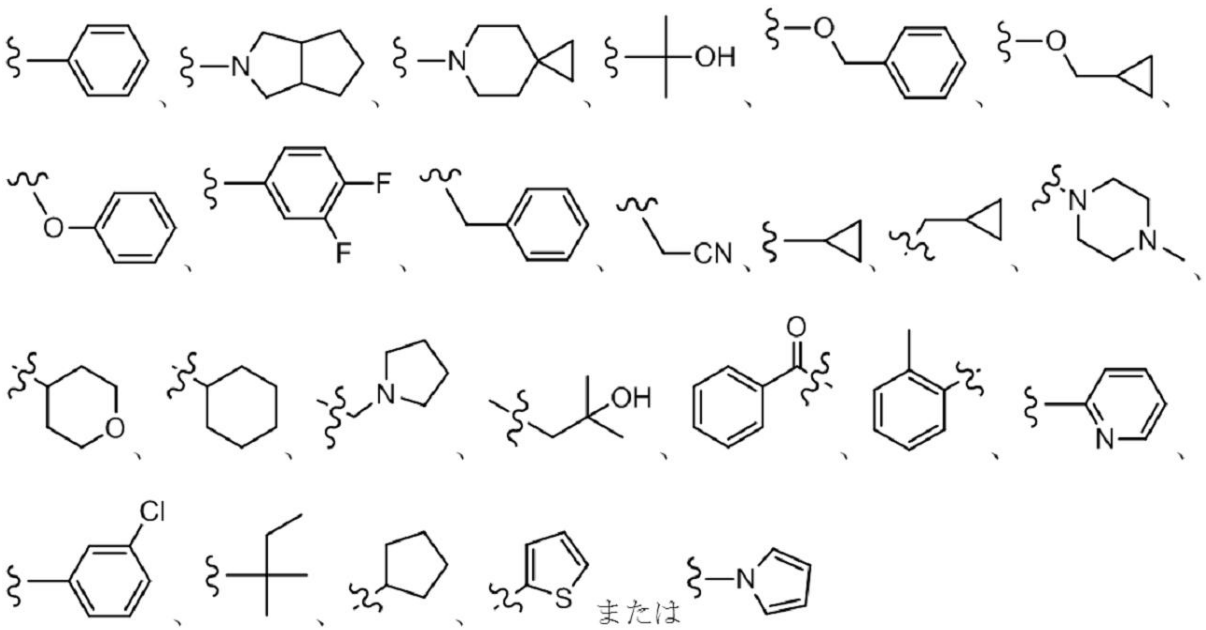
ある態様において、Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０２０６】

ある態様において、Ｒ$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化１０９】



または

である。

【０２０７】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０２０８】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

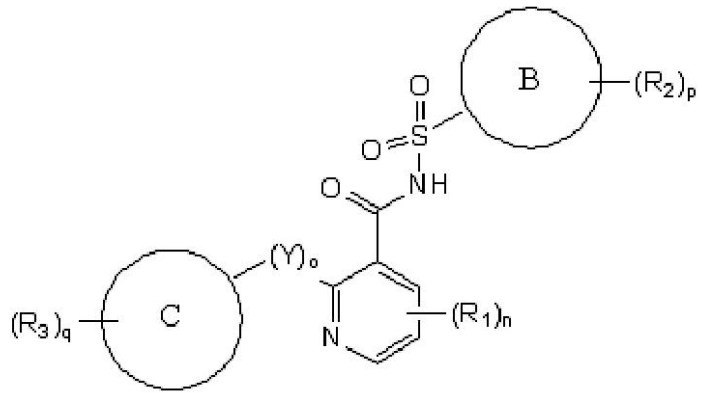
【０２０９】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０２１０】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｉｉ

【化１１０】



Ib-ii

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環であり；

環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳで

あるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、$ＳＯ_2$、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
$Ｒ_1$はハロ；Ｎ；$Ｆ_5Ｓ$；$ＳｉＲ_3$；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４$ＣＨ_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、$ＳＯ_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－$Ｒ_4$；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
$Ｒ_2$はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；$ＣＯ_2Ｒ$；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４$ＣＨ_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、$ＳＯ_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－$Ｒ_4$であるか；
または２個の$Ｒ_2$基が一体となって＝$ＣＨ_2$または＝Ｏを形成してよく；
$Ｒ_3$はハロ；ＣＮ；$ＣＯ_2Ｒ$；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４$ＣＨ_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、$ＳＯ_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－$Ｒ_4$であるか；
または２個の$Ｒ_3$基が一体となって＝$ＣＨ_2$または＝Ｏを形成してよく；
$Ｒ_4$はＨ；アジド；$ＣＦ_3$；$ＣＨＦ_2$；ＯＲ；ＣＣＨ；$ＣＯ_2Ｒ$；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたは$ＳＯ_2Ｒ$であり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；$ＣＯ_2Ｈ$；$ＣＯ_2$Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０２１１】

ある態様において、式Ｉｂ－iiの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

【０２１２】

ある態様において、環Ｂはフェニルまたはナフタレンである。

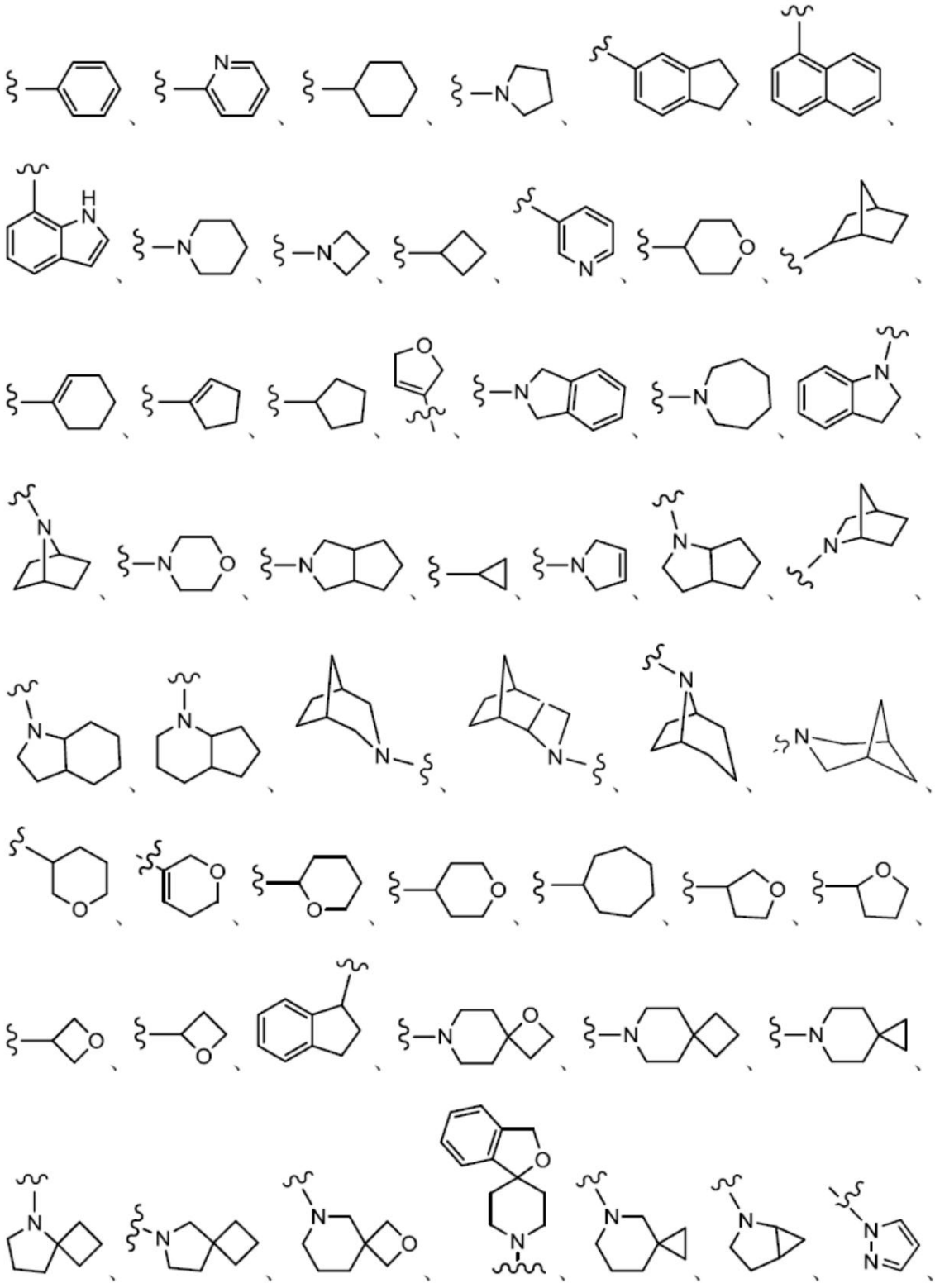
【０２１３】

ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ナフタレン、ピロリジンまたはジヒドロインデンである。

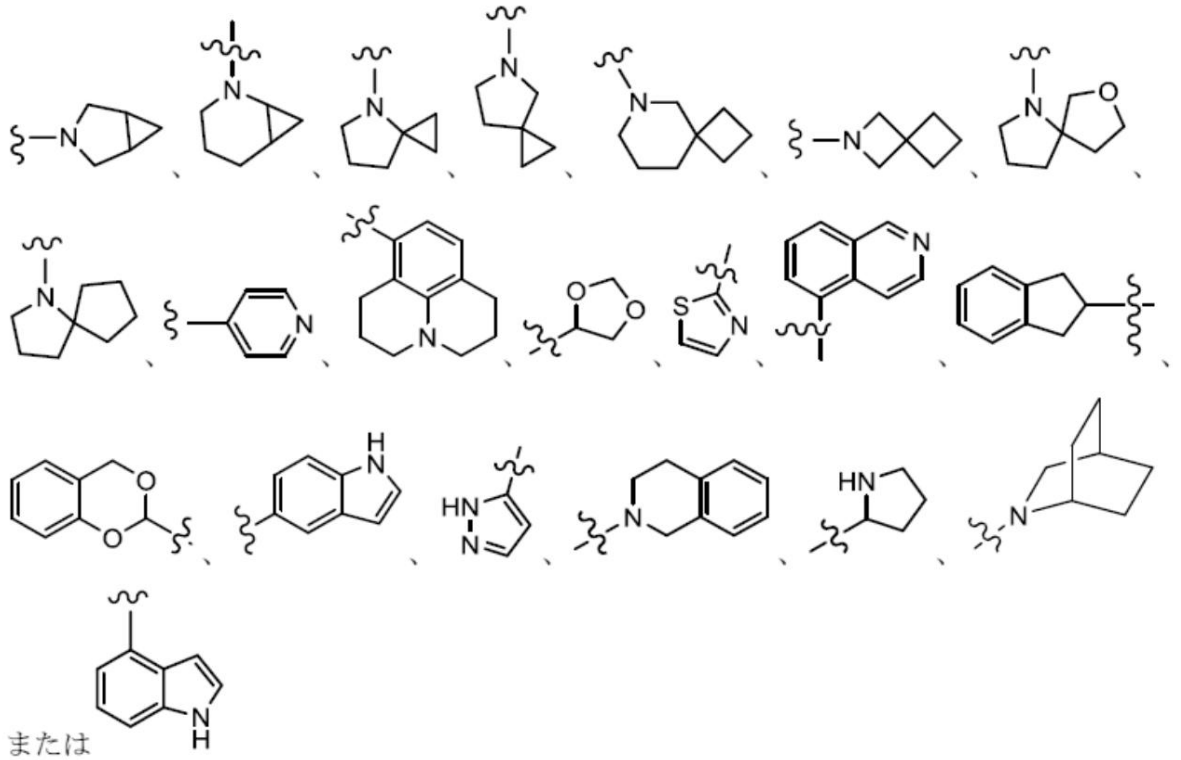
【０２１４】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化１１１】



【化１１２】



である。

【０２１５】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

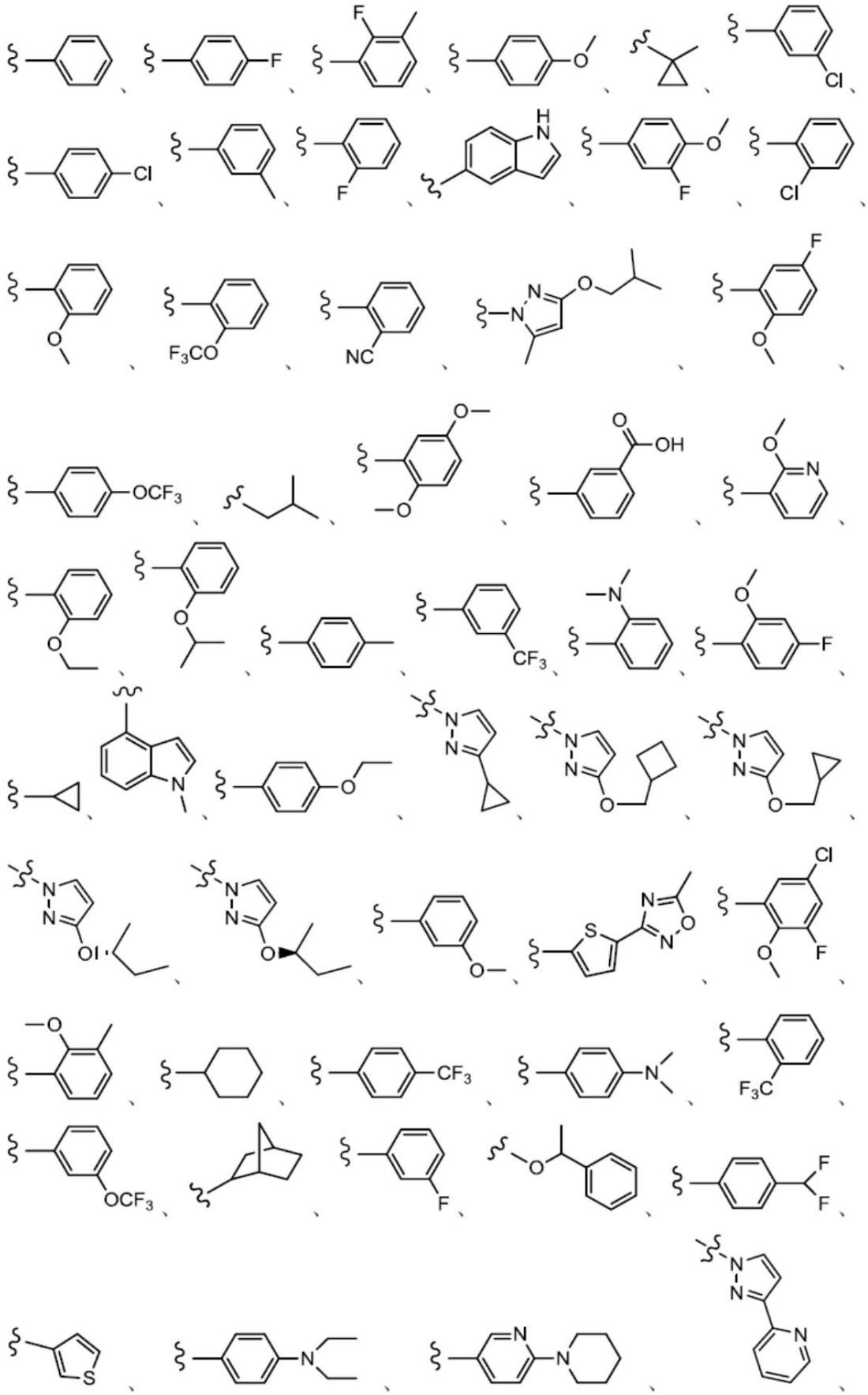
【０２１６】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

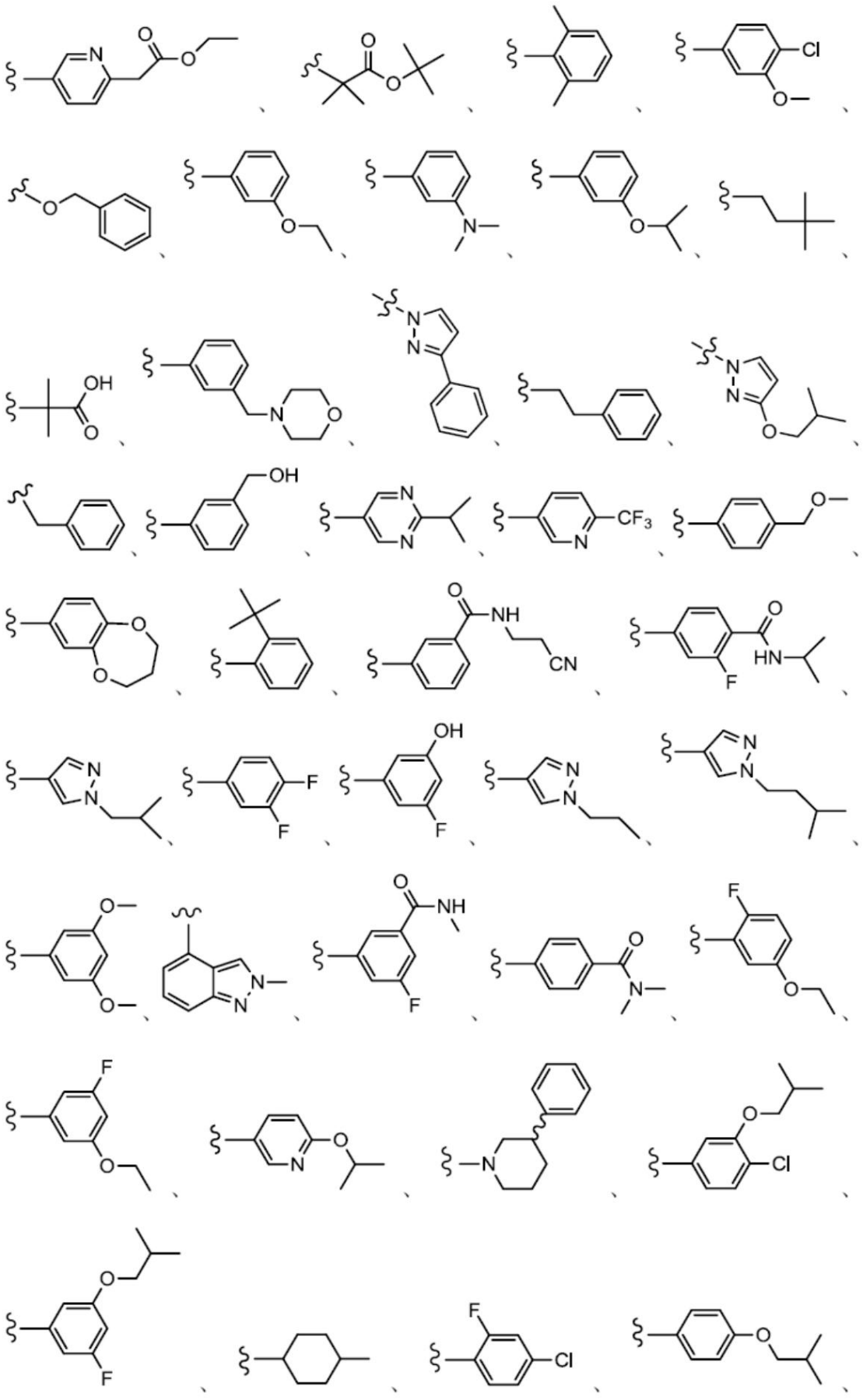
【０２１７】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

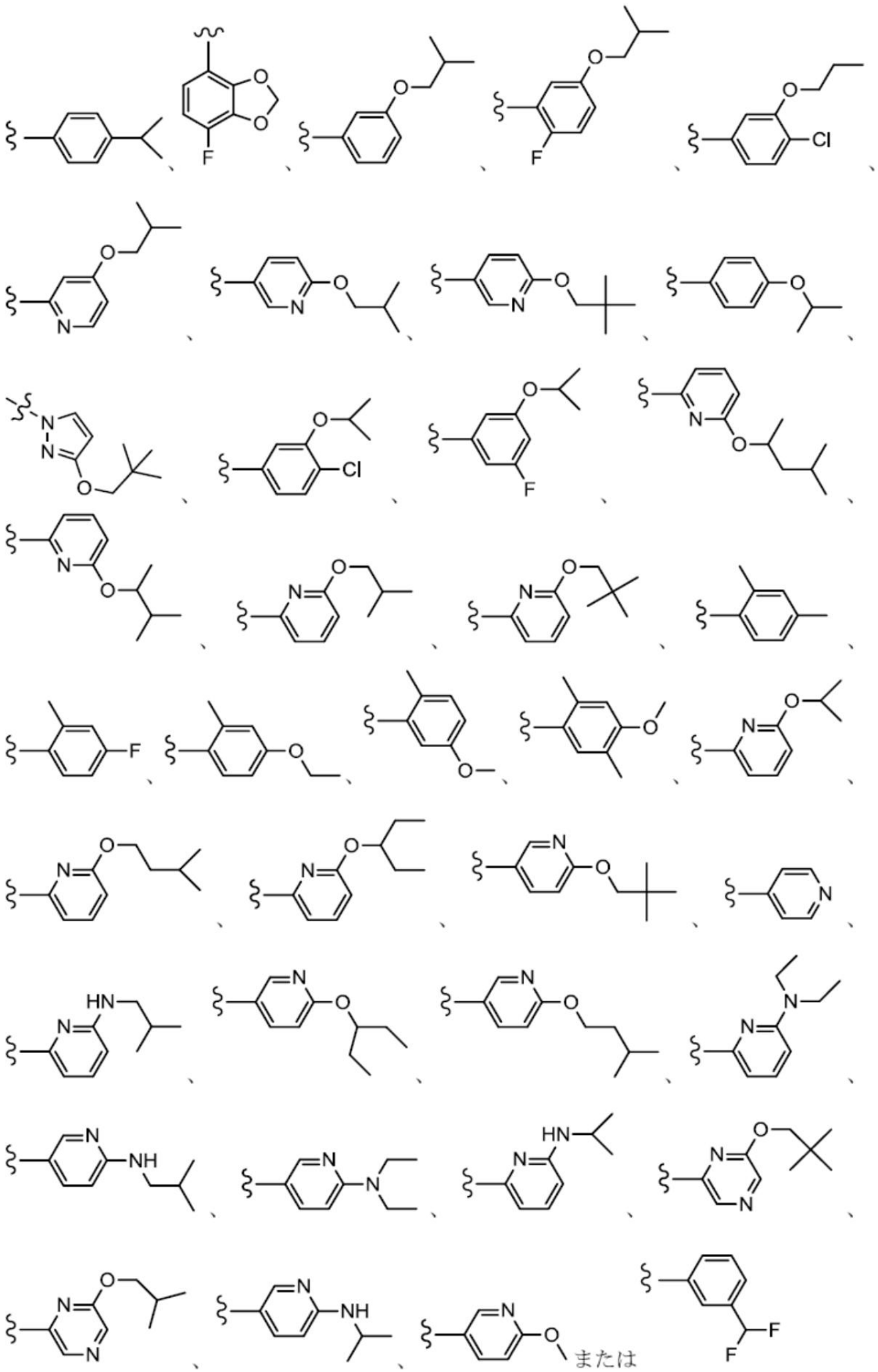
【化１１３】



【化１１４】



【化１１５】



である

【０２１８】

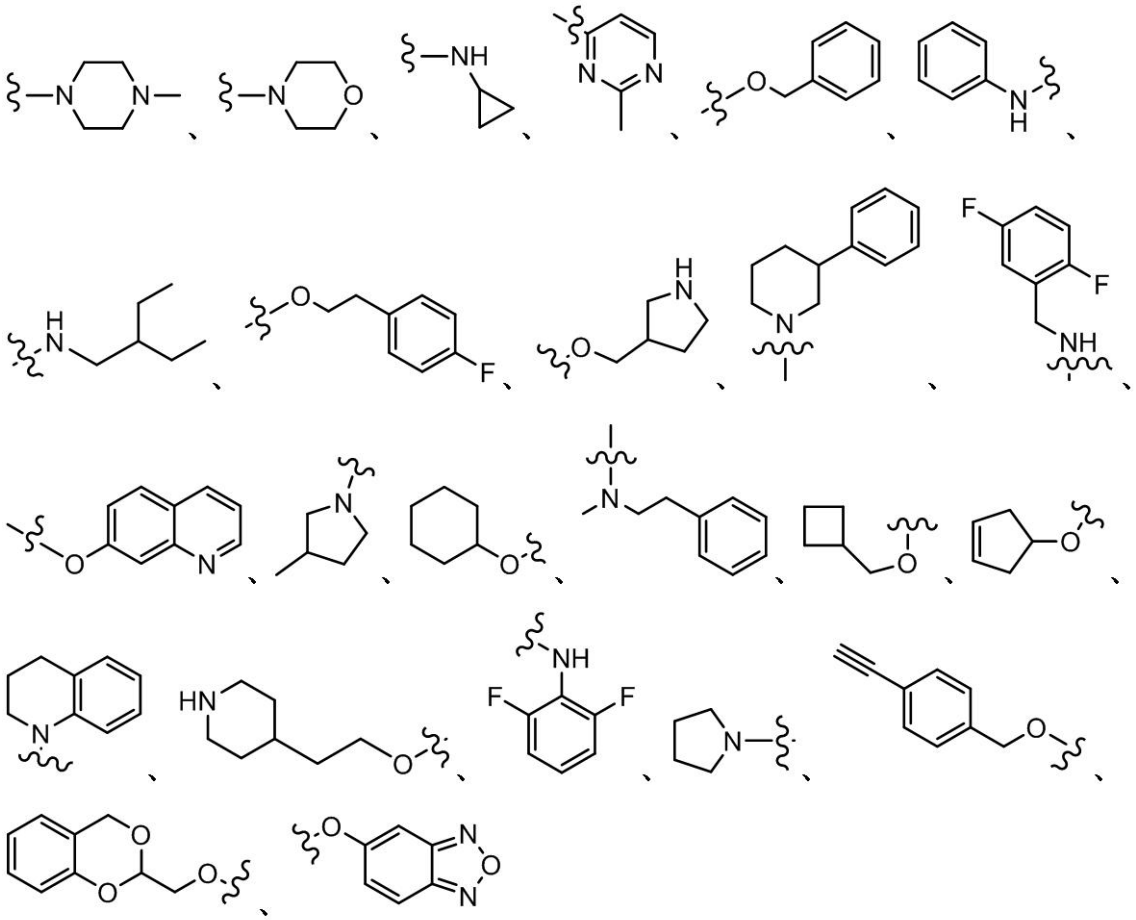
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルも

しくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０２１９】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化１１６】



またはCO_2Hである

【０２２０】

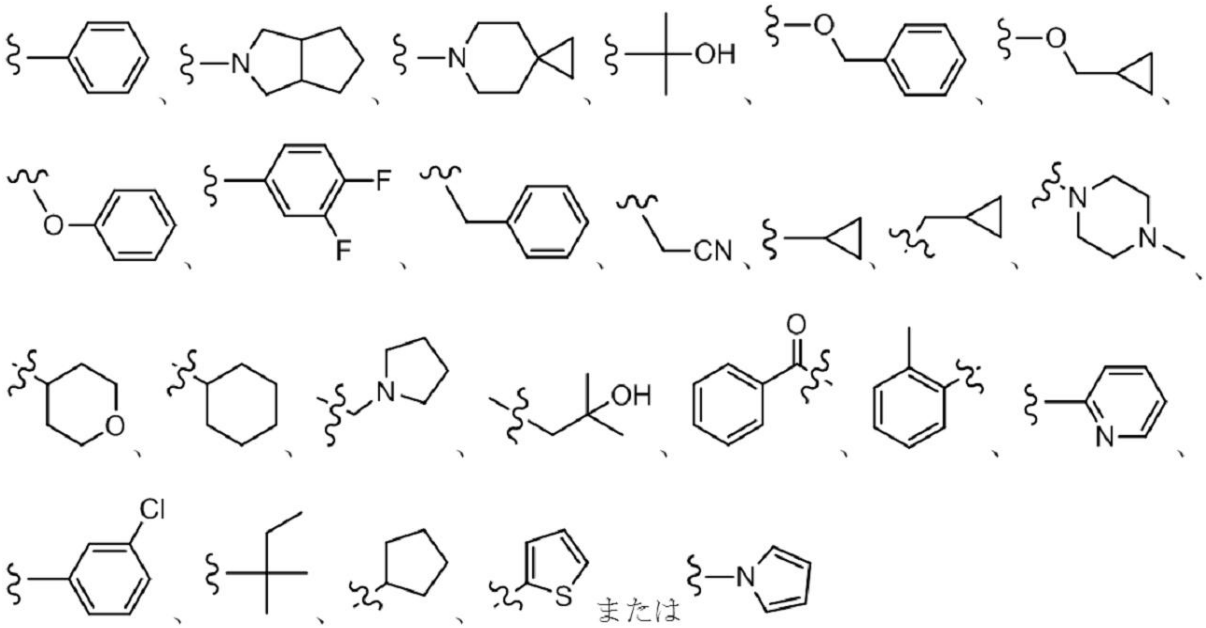
ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０２２１】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である

。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化１１７】



である

【０２２２】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０２２３】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

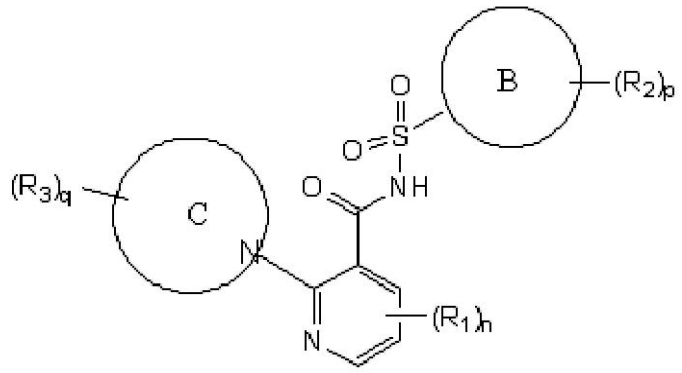
【０２２４】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０２２５】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｉｉｉ

【化１１８】



Ib-iii

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環Ｃは任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり、環Ｃの１窒素はピリジン環への結合点であり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０２２６】

ある態様において、式Ｉｂ－iiiの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

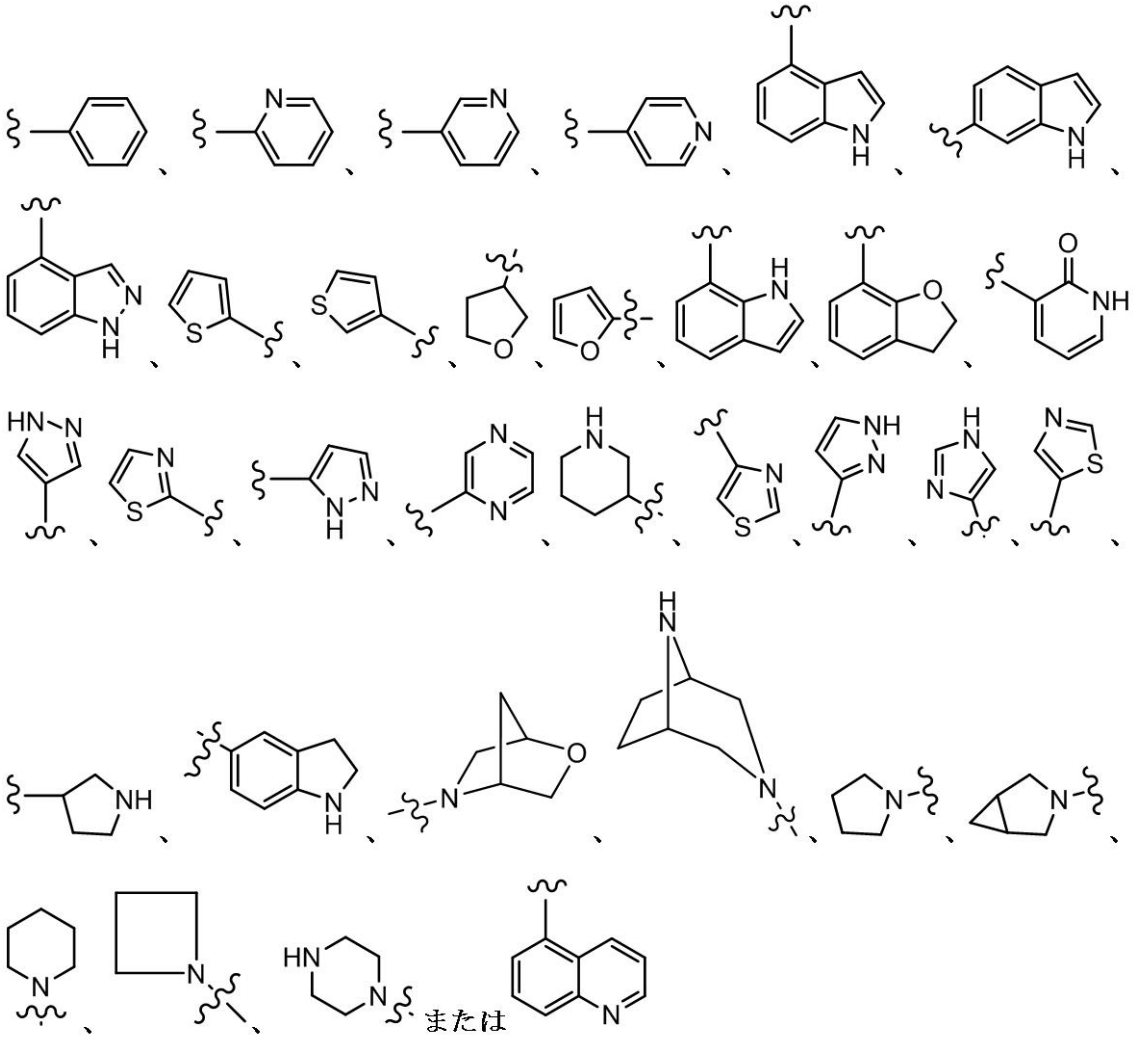
【０２２７】

ある態様において、環Ｂはフェニルであり、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０２２８】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化１１９】



である。

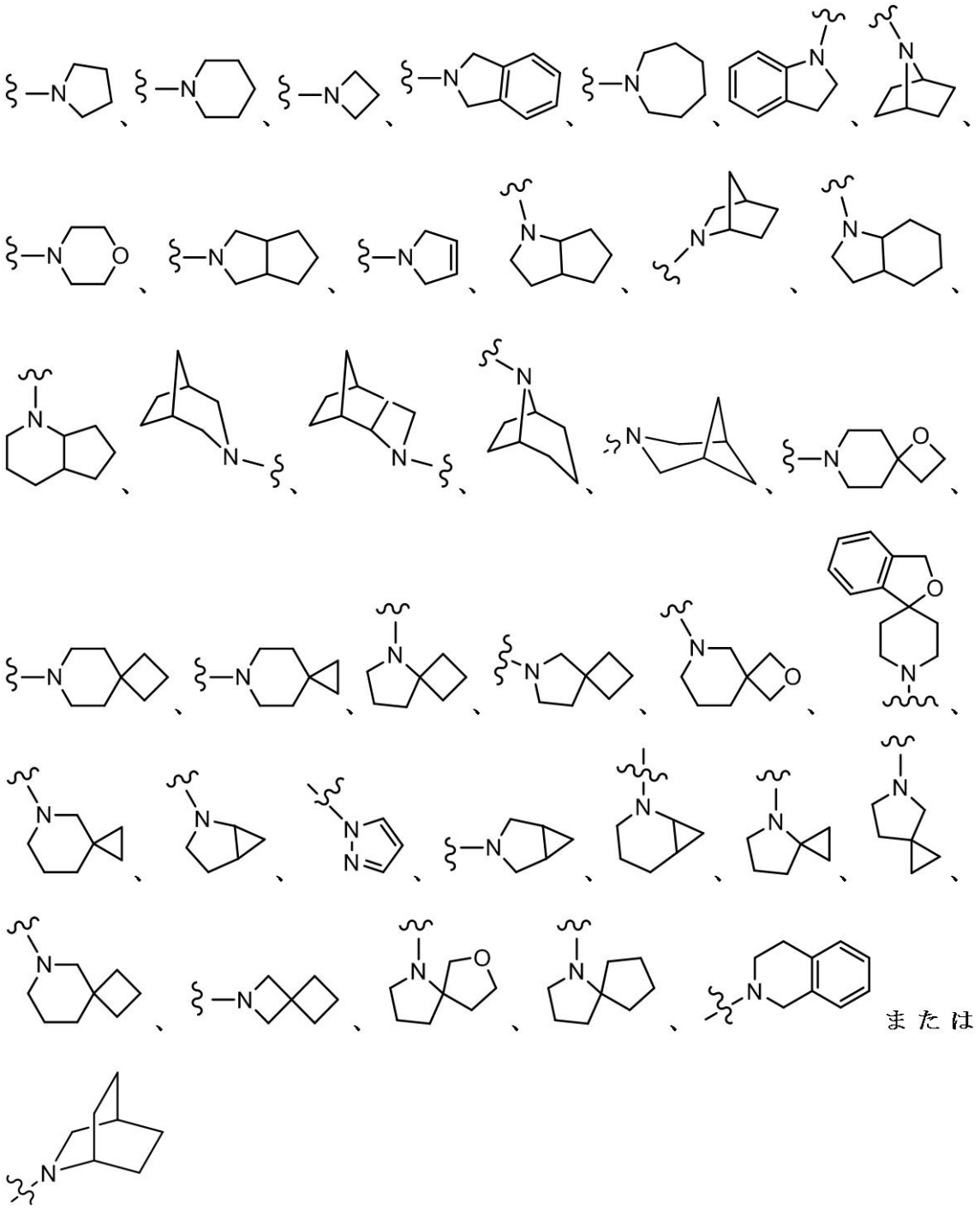
【０２２９】

ある態様において、環Ｃはインドール、ピペリジン、アゼパン、アゼタジン、インドリン、イソインドリンまたはピロリジンである。

【０２３０】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化１２０】



である。

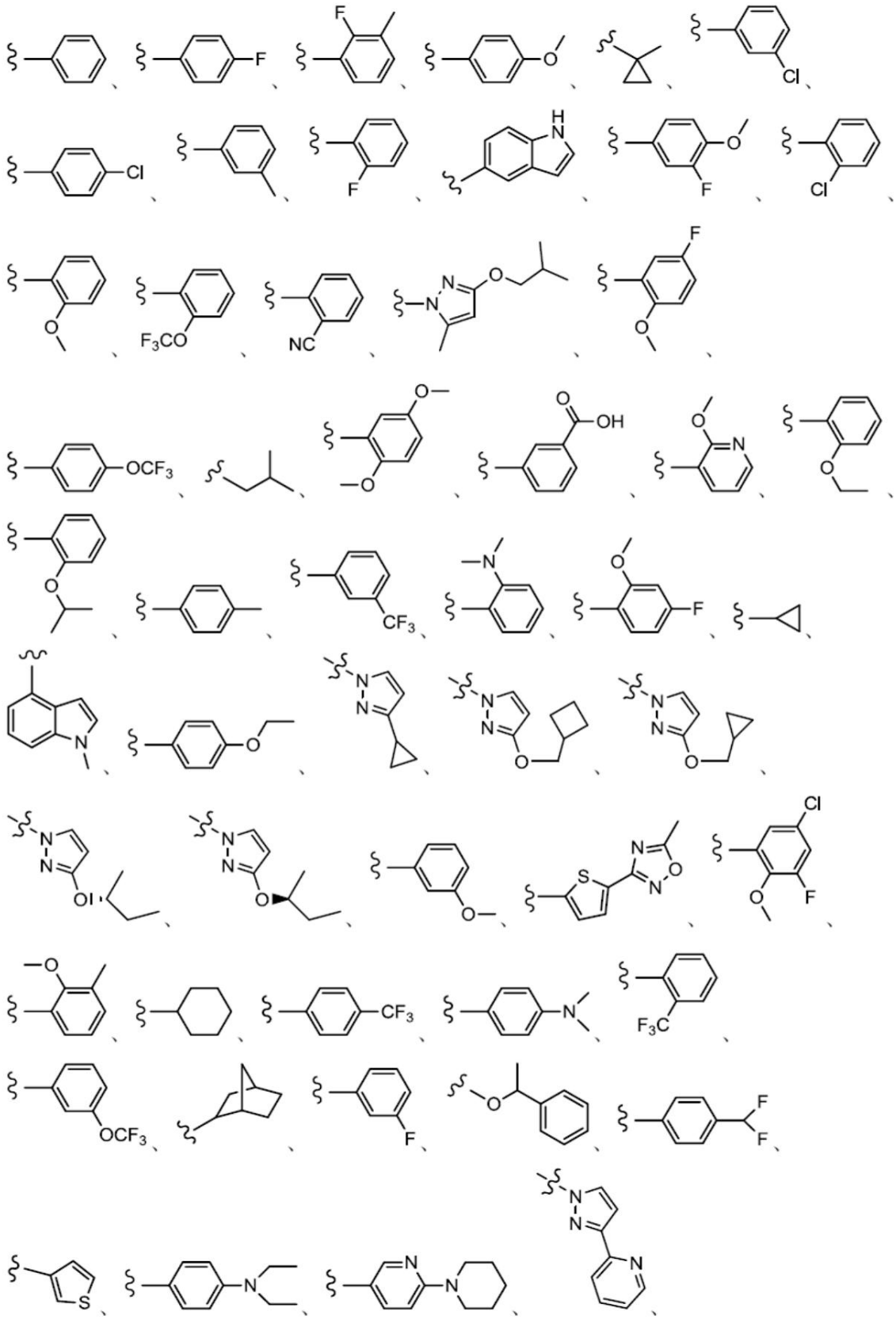
【０２３１】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

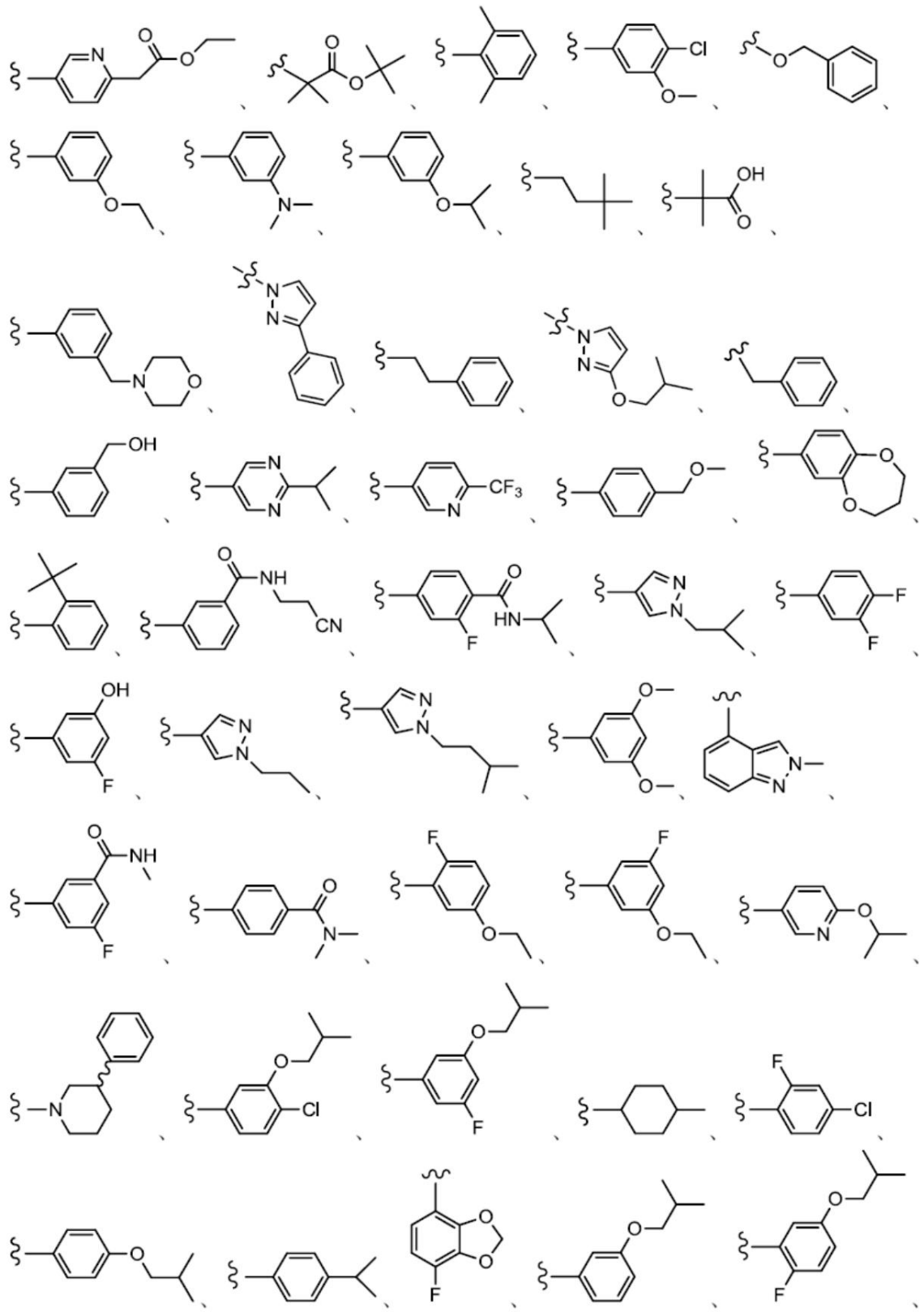
【０２３２】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

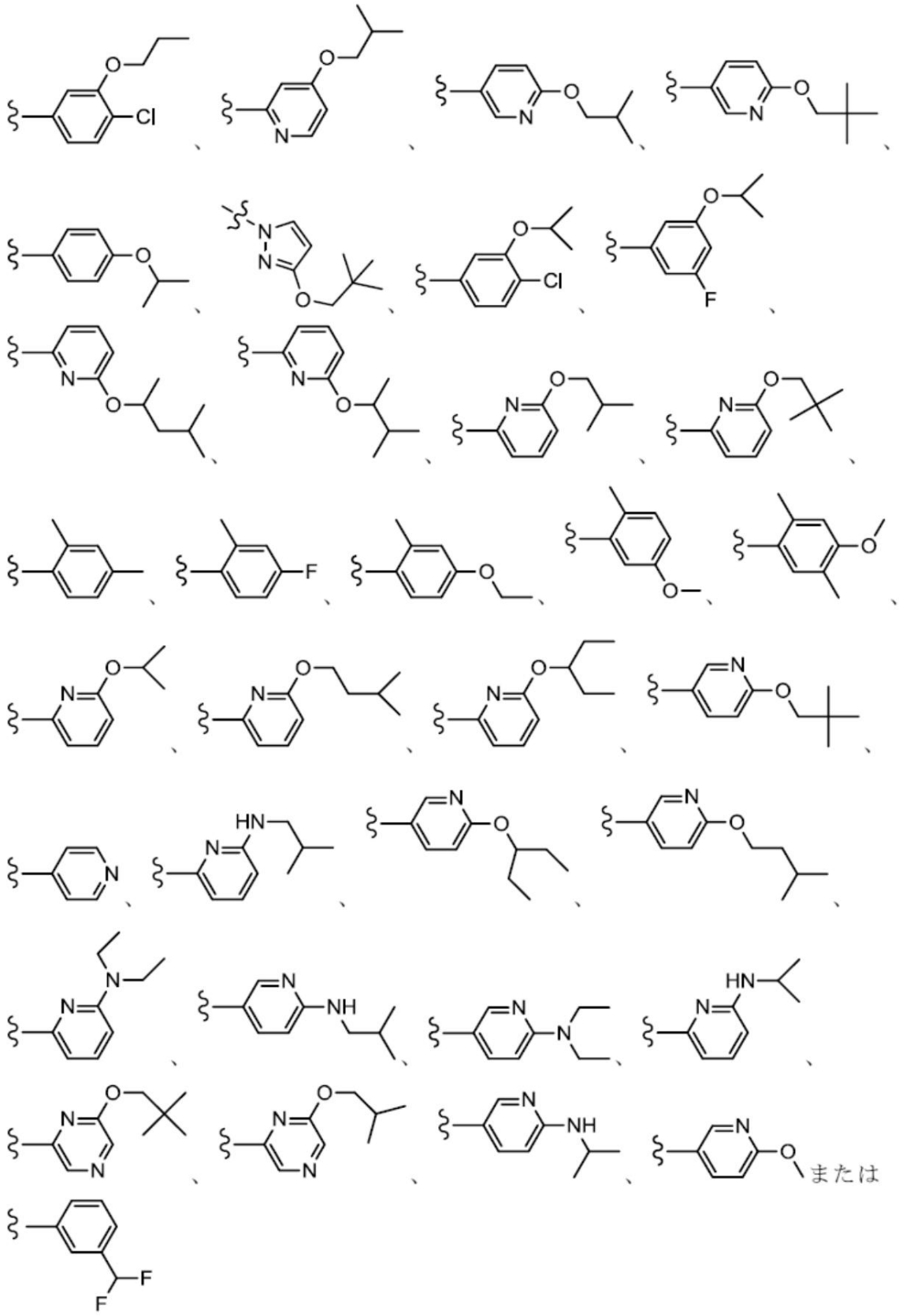
【化１２１】



【化１２２】



【化１２３】



である。

【０２３３】

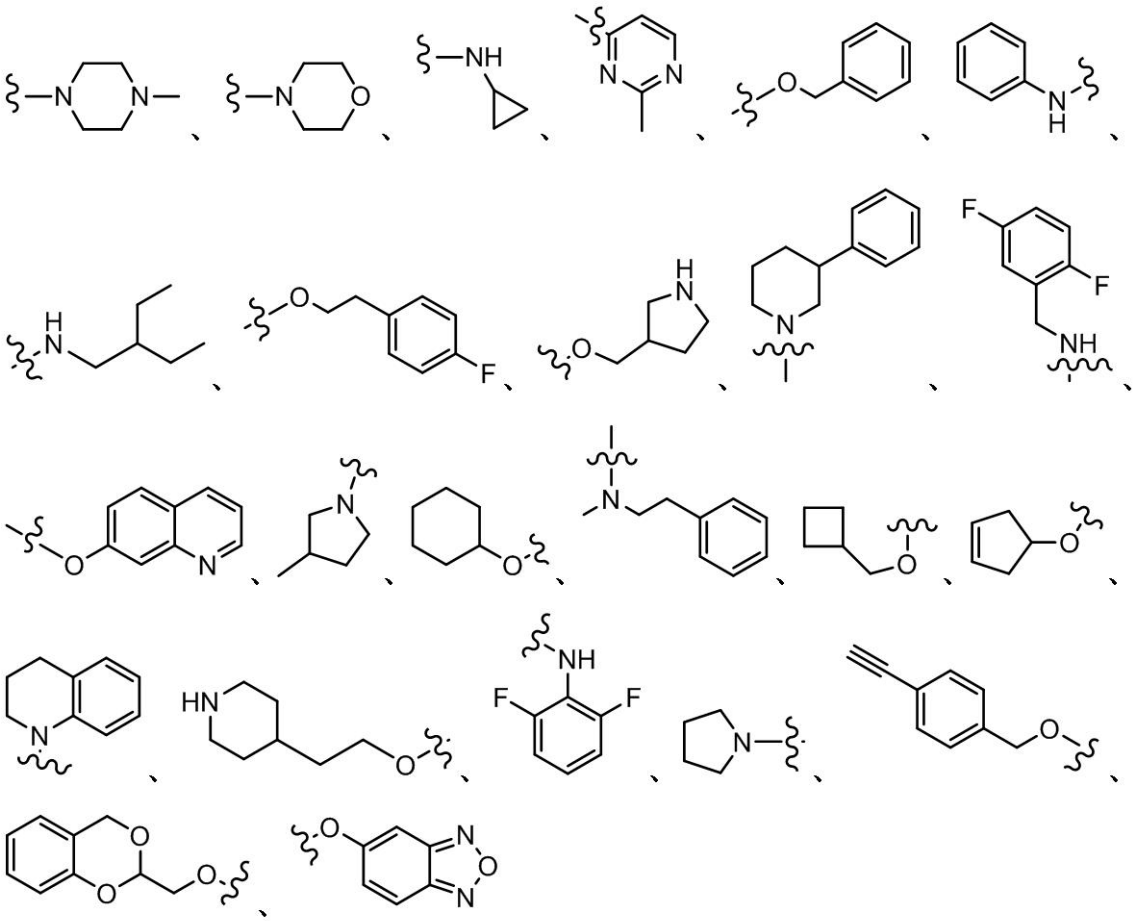
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４

CH_2単位が独立してO、CO、S、SO、SO_2もしくはNRで置き換えられていてよい(C1－C9アルキレン)－R_4である。

【0234】

ある態様において、R_2は、表1の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はCl、F、OH、CN、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝O、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、tBuOCONH、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化124】



またはCO_2Hである。

【0235】

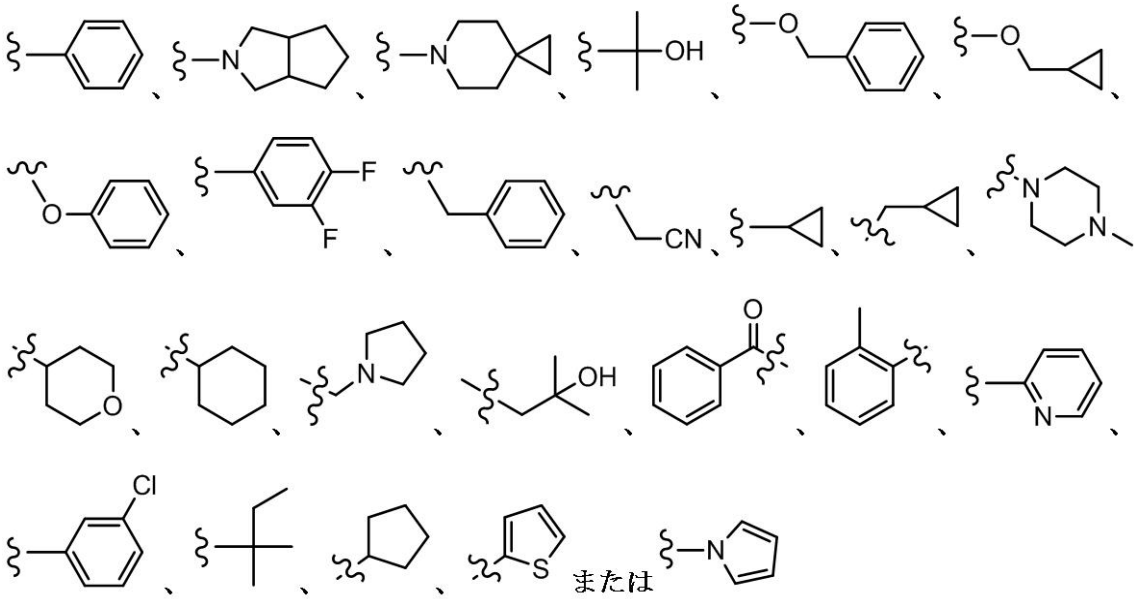
ある態様において、R_3はハロ、CN、C1－C6アルキルもしくはフルオロアルキル、C1－C6アルコキシまたは任意の位置の1～4環原子が独立してO、S、Nもしくは NRであるC3－C10ヘテロアリールである。

【0236】

ある態様において、R_3は、表1の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はCl、I、重水素、F、CN、CH_3、OH、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、OCH(CH

$_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tBu、$=CH_2$、=O、

【化１２５】



である。

【０２３７】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

【０２３８】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

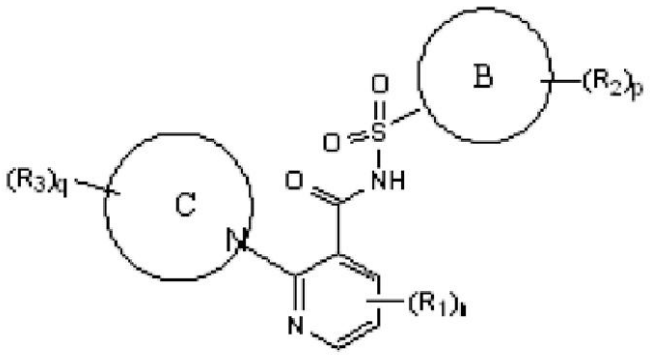
【０２３９】

ある態様において、R_1はフェニルであり、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１である。ある態様において、R_1はフェニルであり、ピリジンまたはピラゾール、ｎは１であり、R_2はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、R_1はフェニルであり、ピリジンまたはピラゾール、ｎは１であり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０２４０】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｉｉｉ－１

【化１２６】



Ib-iii-1

〔式中、

各場合互いに独立して：
環Ｂは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリール環であり；
環Ｃは任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり、環Ｃの１窒素はピリジン環への結合点であり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０２４１】

ある態様において、式Ｉｂ－ｉｉｉ－１の化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

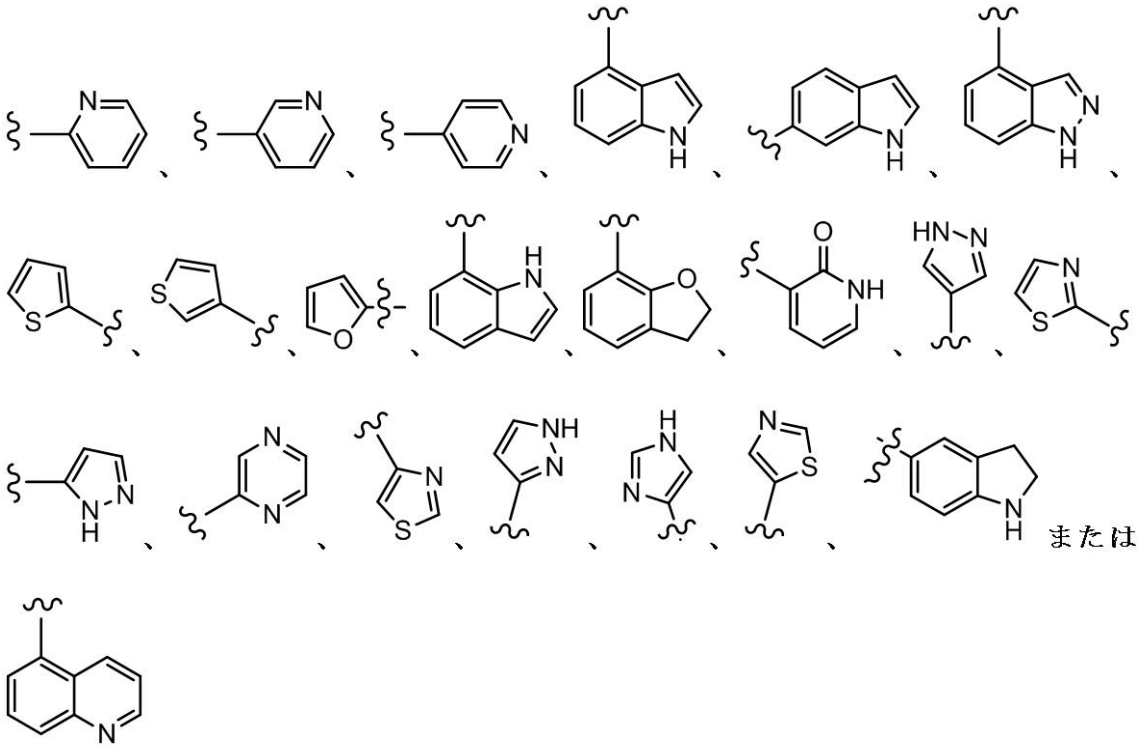
【０２４２】

ある態様において、環Ｂはピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０２４３】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化１２７】



である。

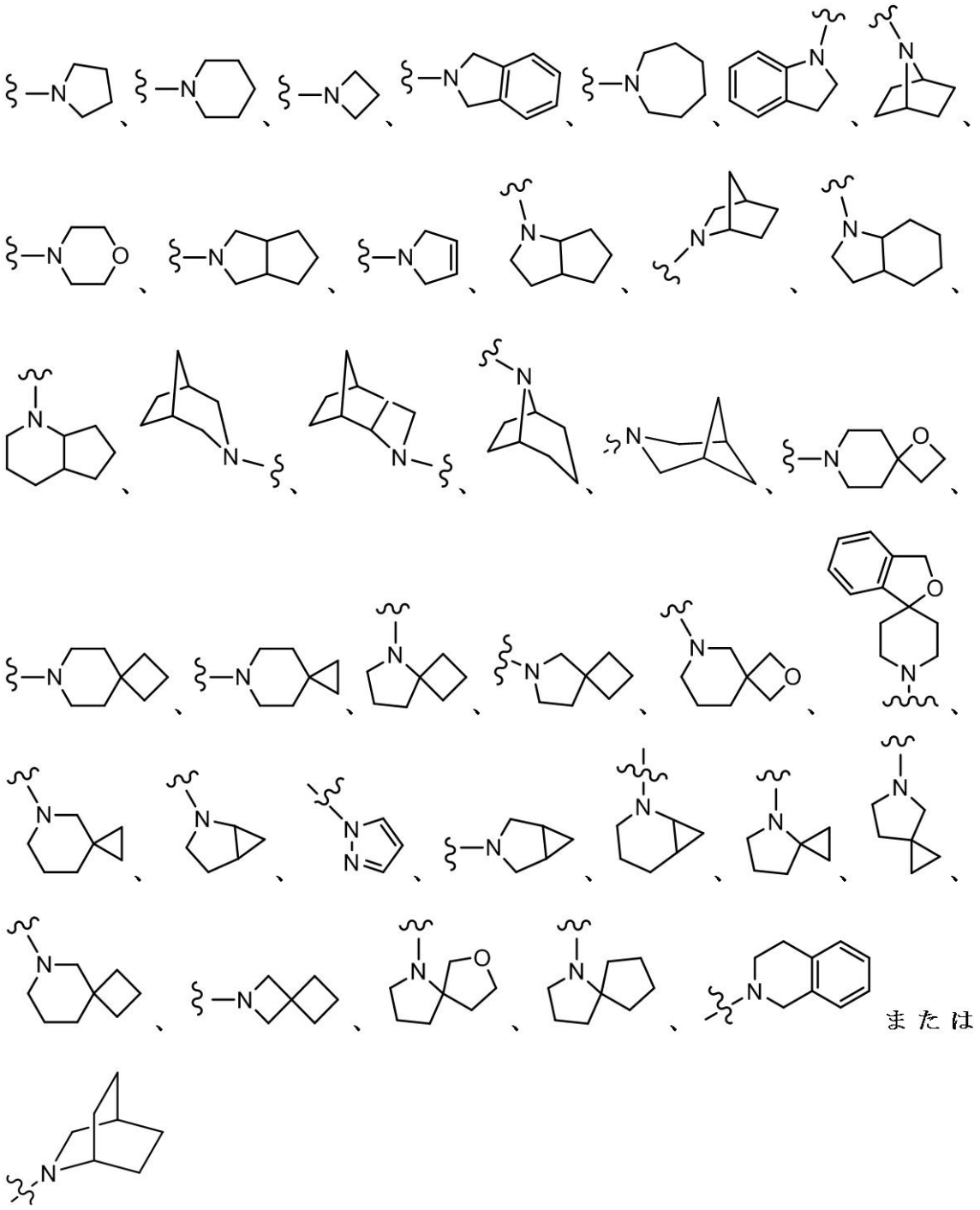
【０２４４】

ある態様において、環Ｃはインドール、ピペリジン、アゼパン、アゼタジン、インドリン、イソインドリンまたはピロリジンである。

【０２４５】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化１２８】



である。

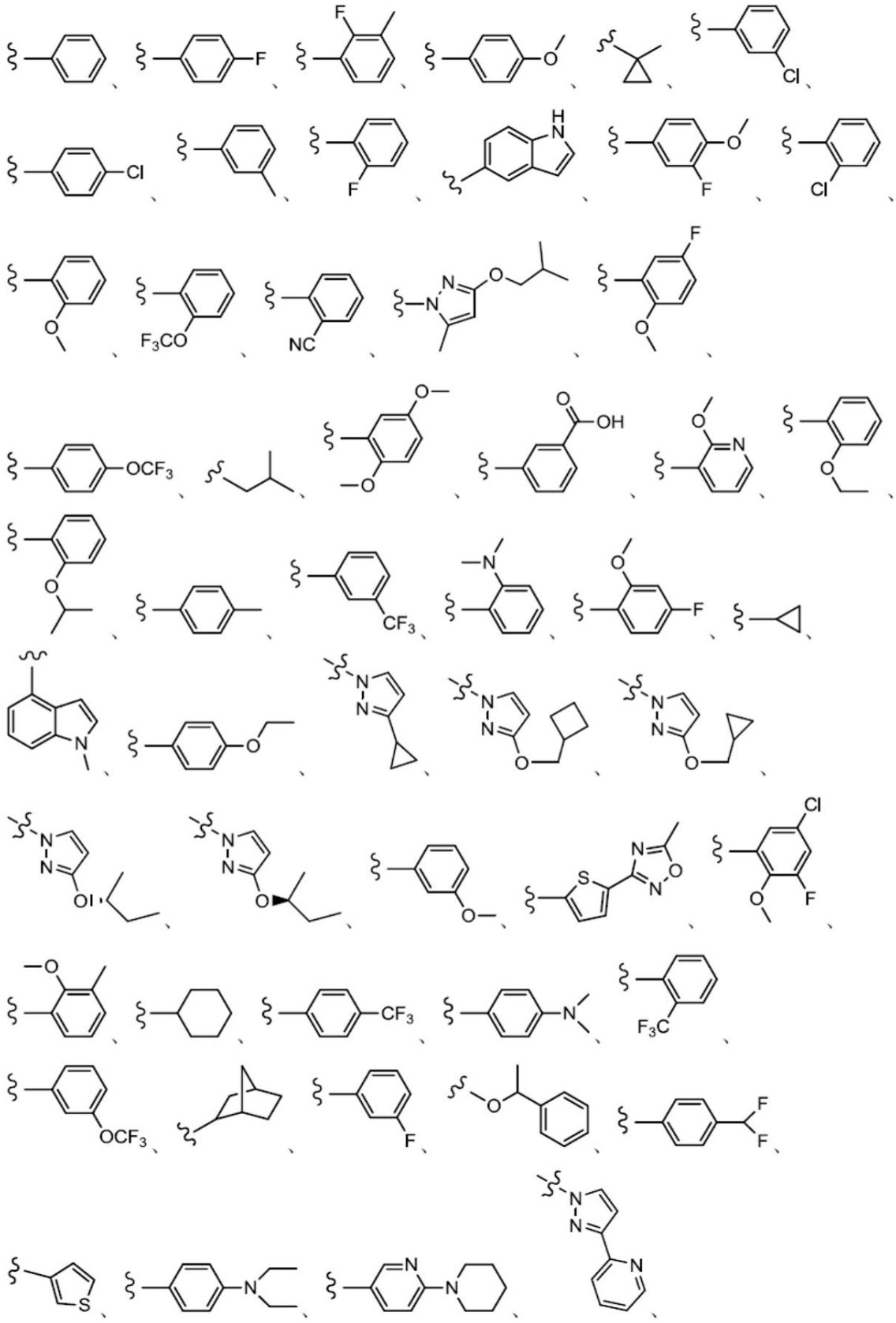
【０２４６】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

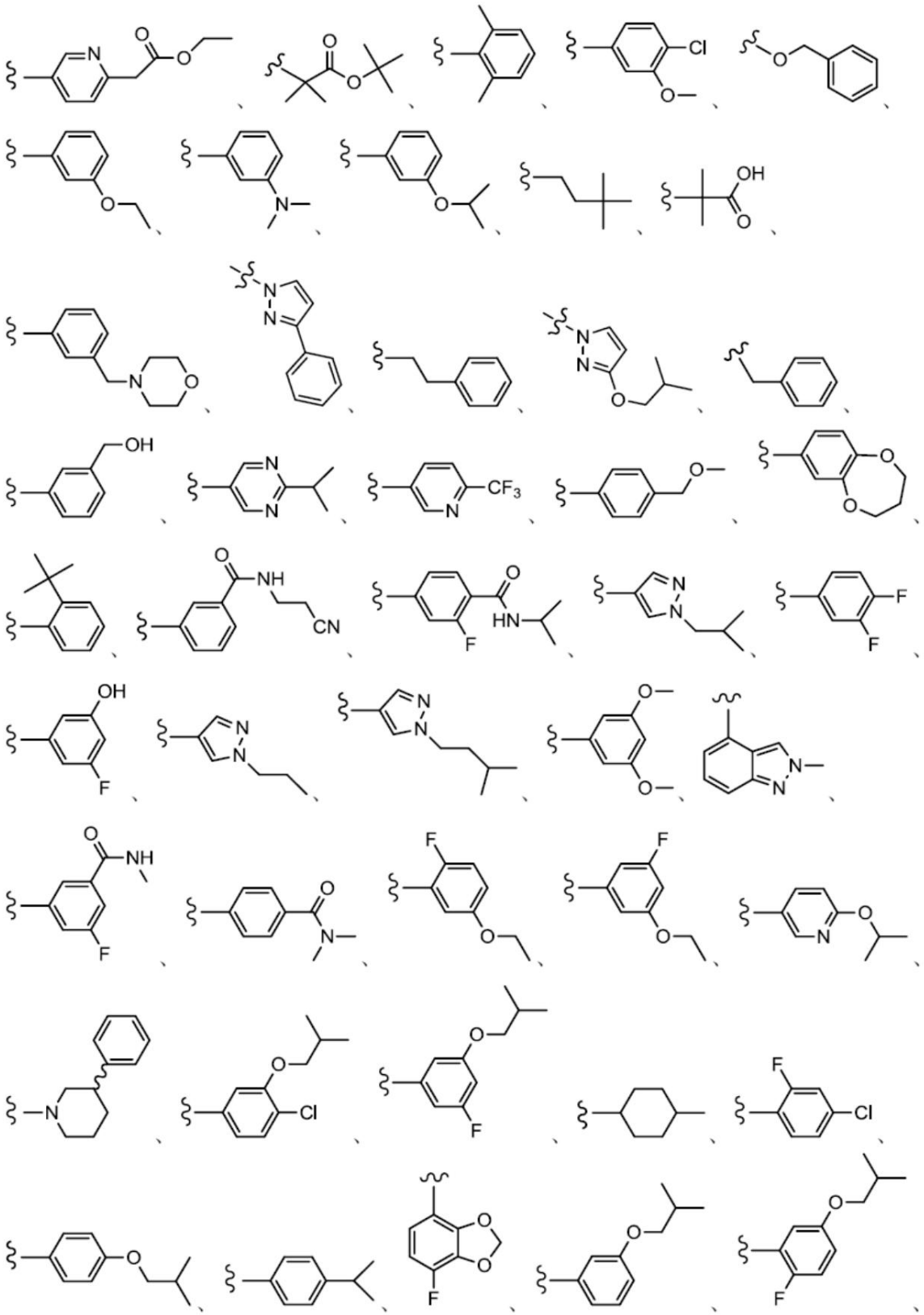
【０２４７】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

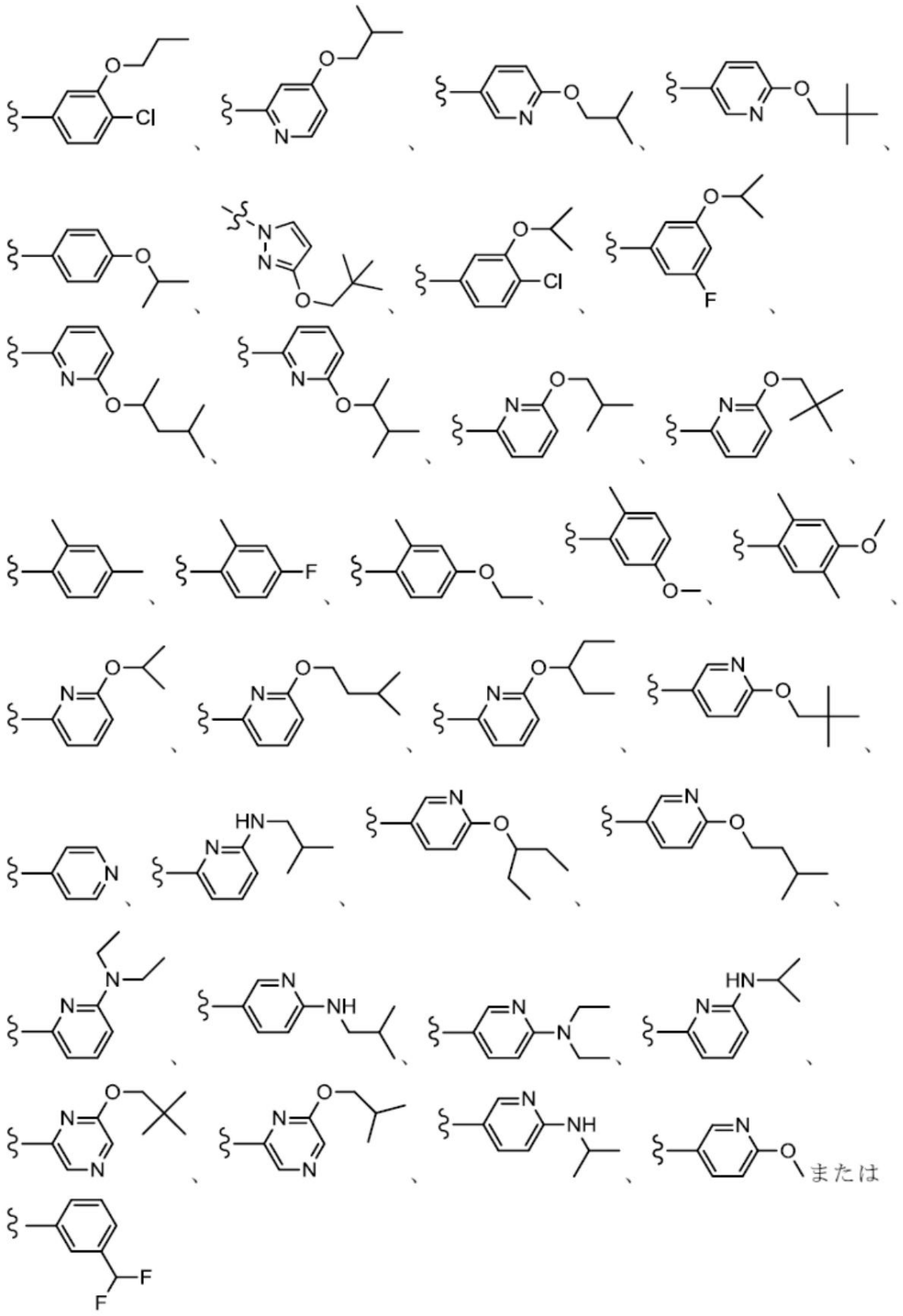
【化１２９】



【化１３０】



【化１３１】



である。

【０２４８】

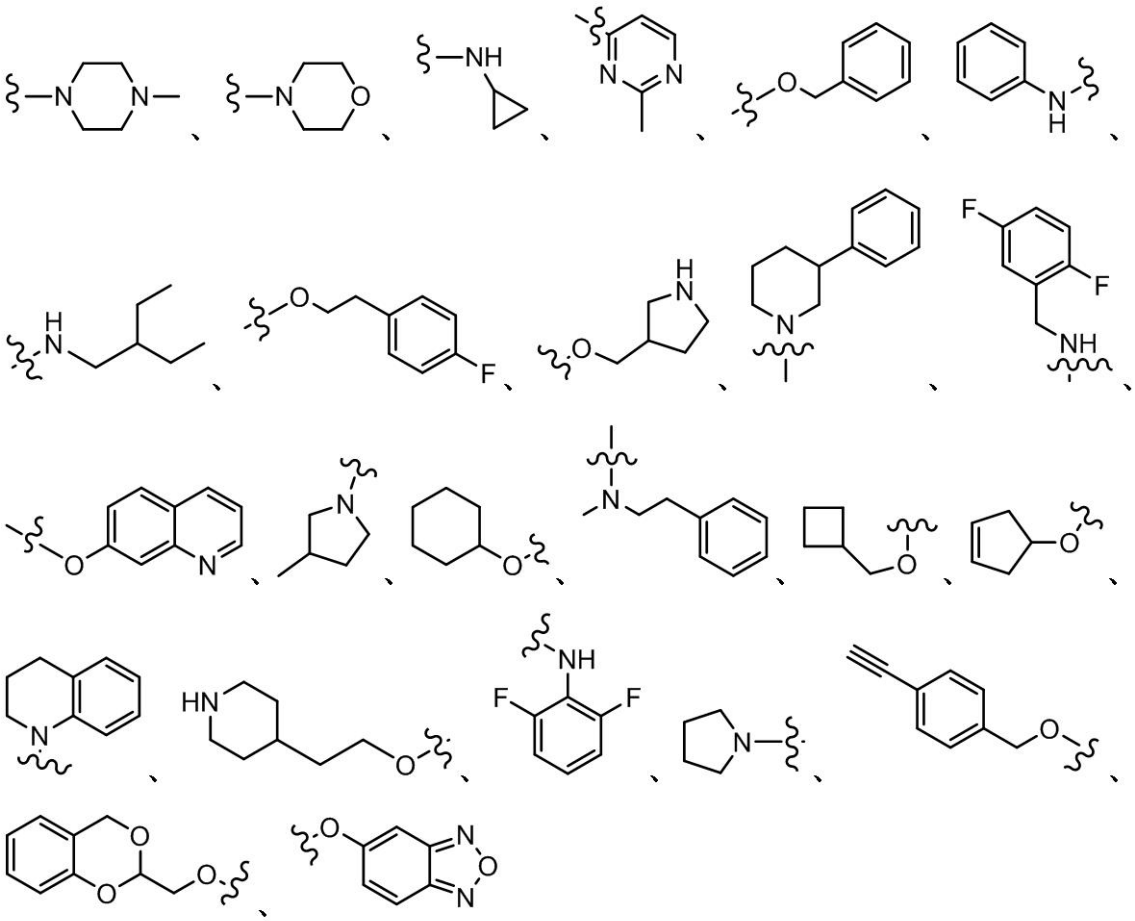
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよ

い(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$である。

【０２４９】

ある態様において、Ｒ$_2$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_2$はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、Ｎ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_3$)、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、＝Ｏ、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$ＮＨ、ＣＦ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮ(ＣＨ$_3$)、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、(ＣＨ$_3$)$_2$ＣＨＯＣＯＮＨ、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＨＦ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣ(ＣＨ$_3$)$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ｔＢｕ、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_2$ＣＨ$_3$、Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＨ、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_3$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化１３２】



またはＣＯ$_2$Ｈである。

【０２５０】

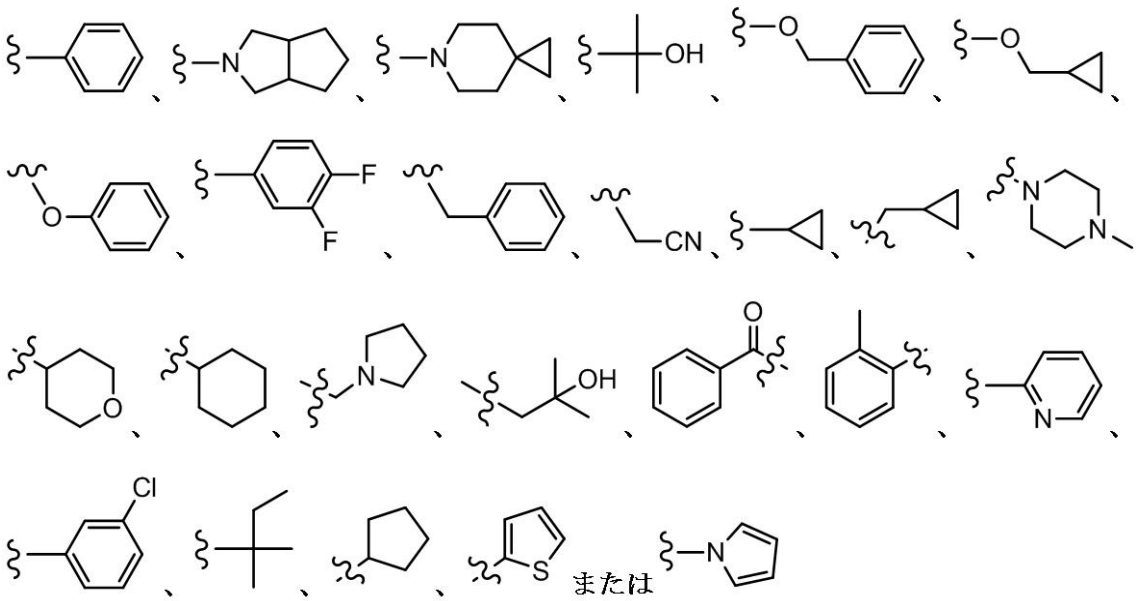
ある態様において、Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０２５１】

ある態様において、Ｒ$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

ＣＣＨ、ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$ｔＢｕ、ｔＢｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、

【化１３３】



または

である。

【０２５２】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

【０２５３】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

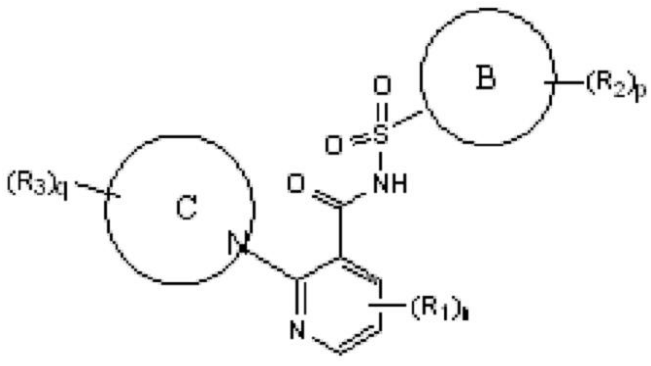
【０２５４】

ある態様において、Ｒ$_1$はフェニルであり、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１である。ある態様において、Ｒ$_1$はフェニルであり、ピリジンまたはピラゾール、ｎは１であり、Ｒ$_2$はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、Ｒ$_1$はフェニルであり、ピリジンまたはピラゾール、ｎは１であり、Ｒ$_3$はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０２５５】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｉｉｉ－２

【化１３４】



Ib-iii-2

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環であり；
環Ｃは任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり、環Ｃの１窒素はピリジン環への結合点であり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０２５６】

ある態様において、式Ｉｂ－ｉｉｉ－２の化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

【０２５７】

ある態様において、環Ｂはフェニルまたはナフタレンである。

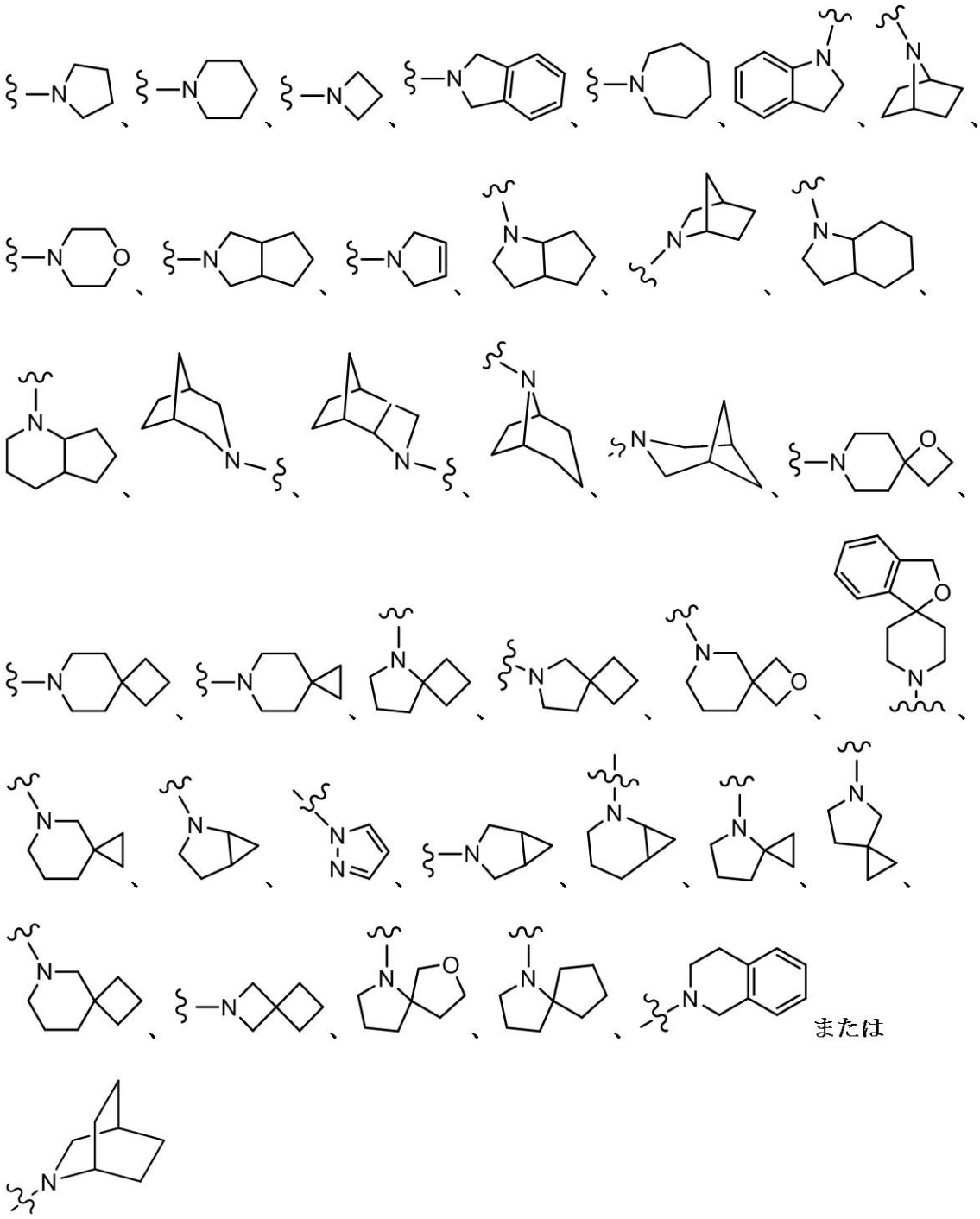
【０２５８】

ある態様において、環Ｃはインドール、ピペリジン、アゼパン、アゼタジン、インドリン、イソインドリンまたはピロリジンである。

【０２５９】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化１３５】



である。

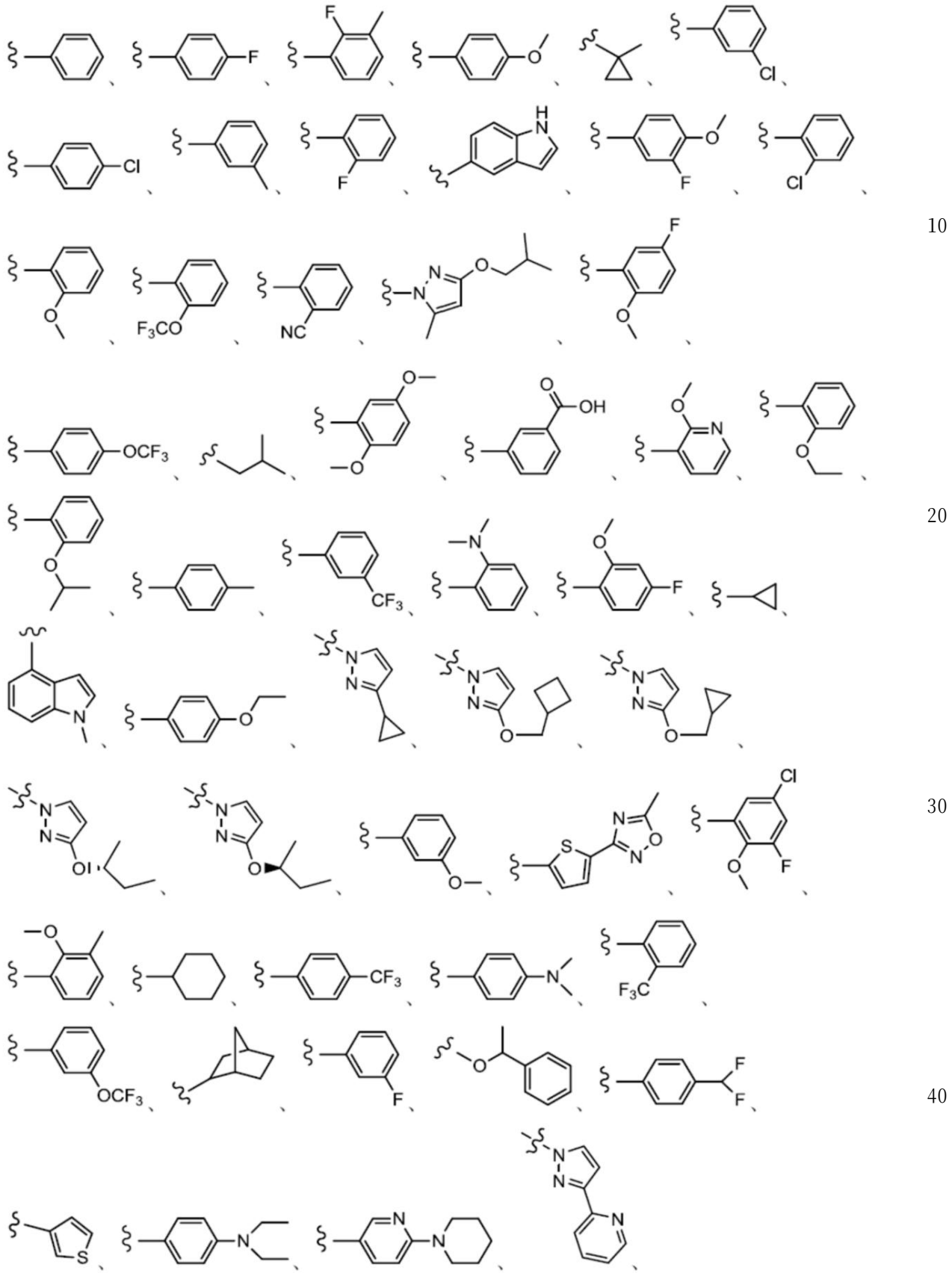
【０２６０】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

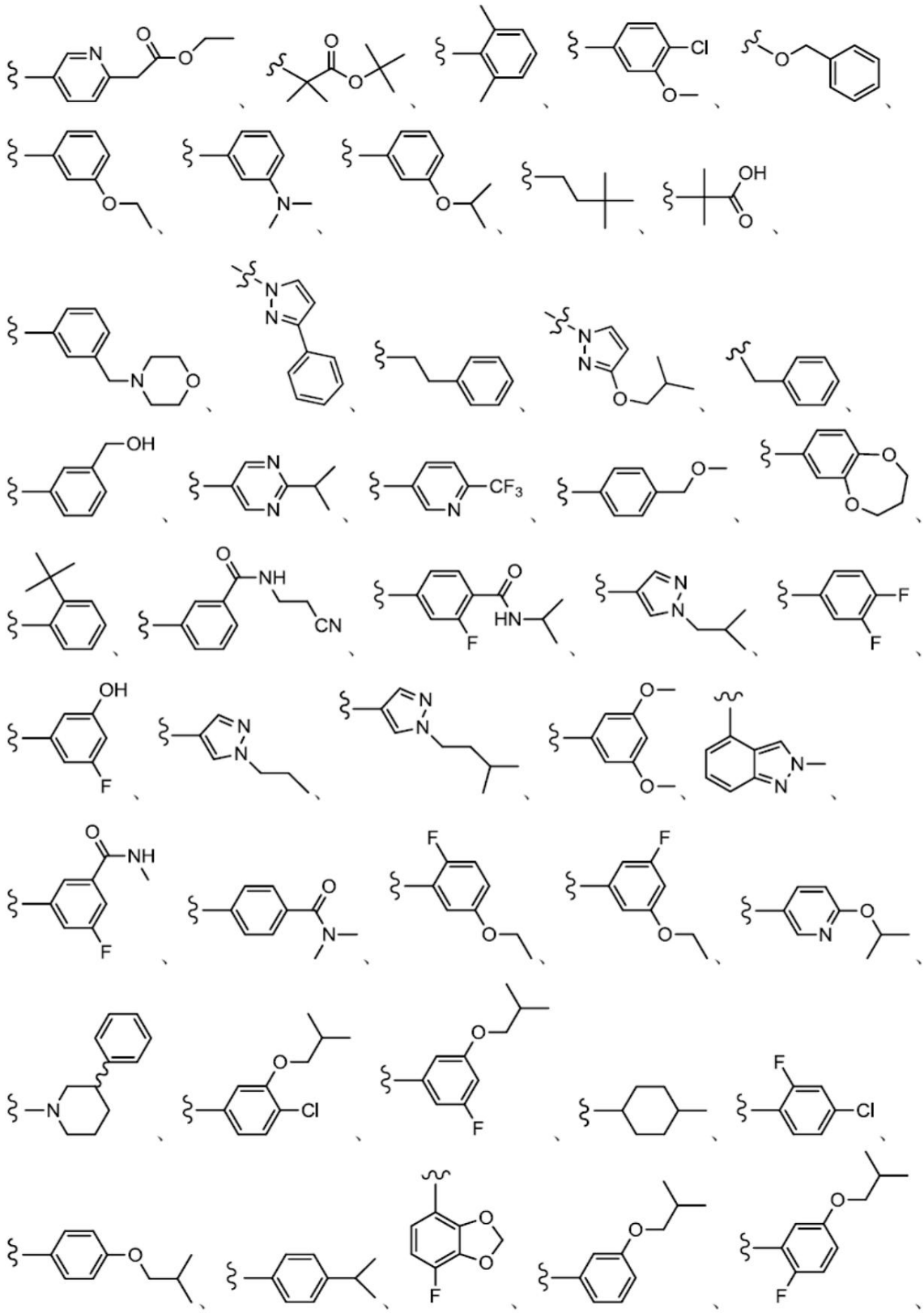
【０２６１】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

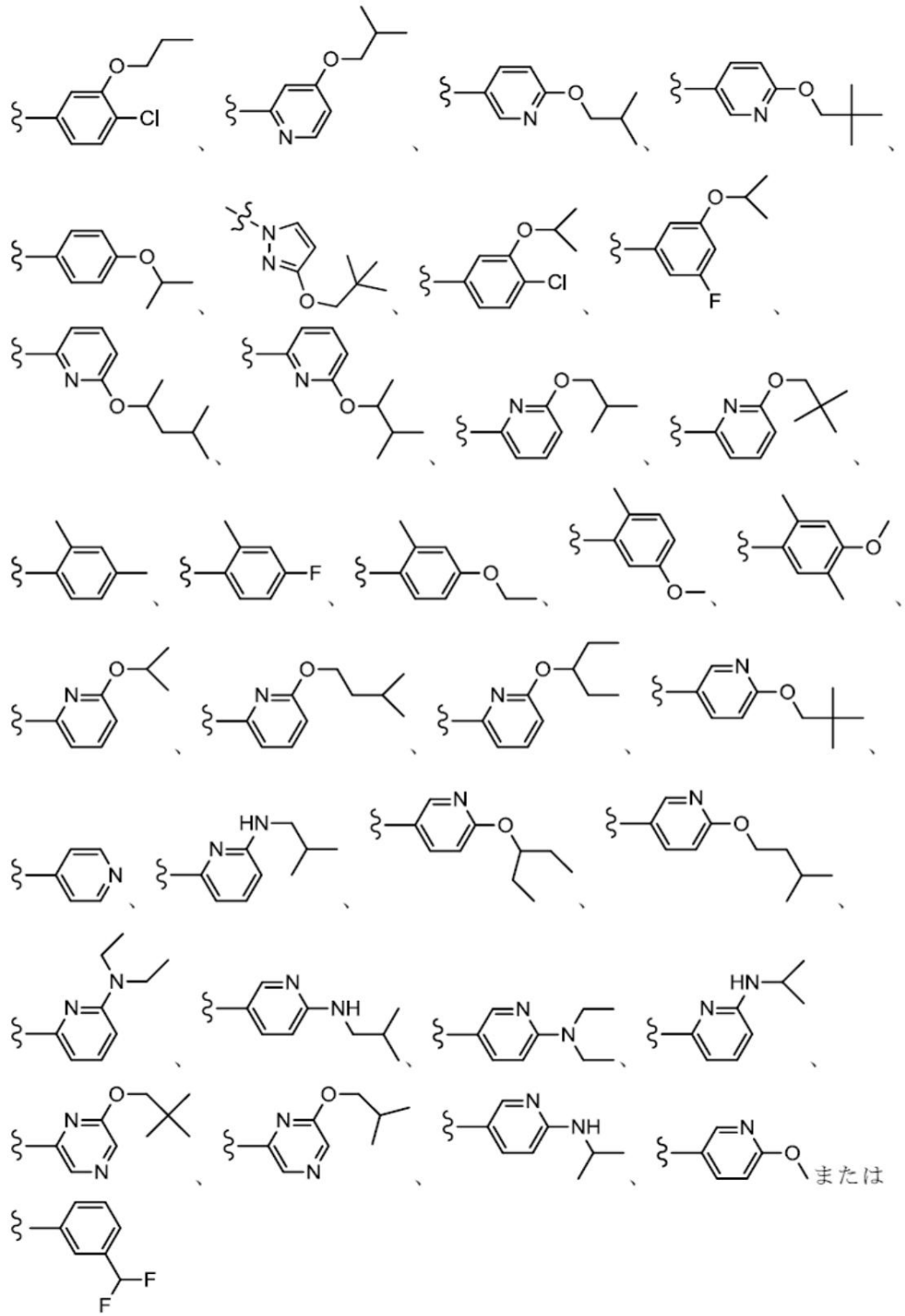
【化１３６】



【化１３７】



【化１３８】



である。

【０２６２】

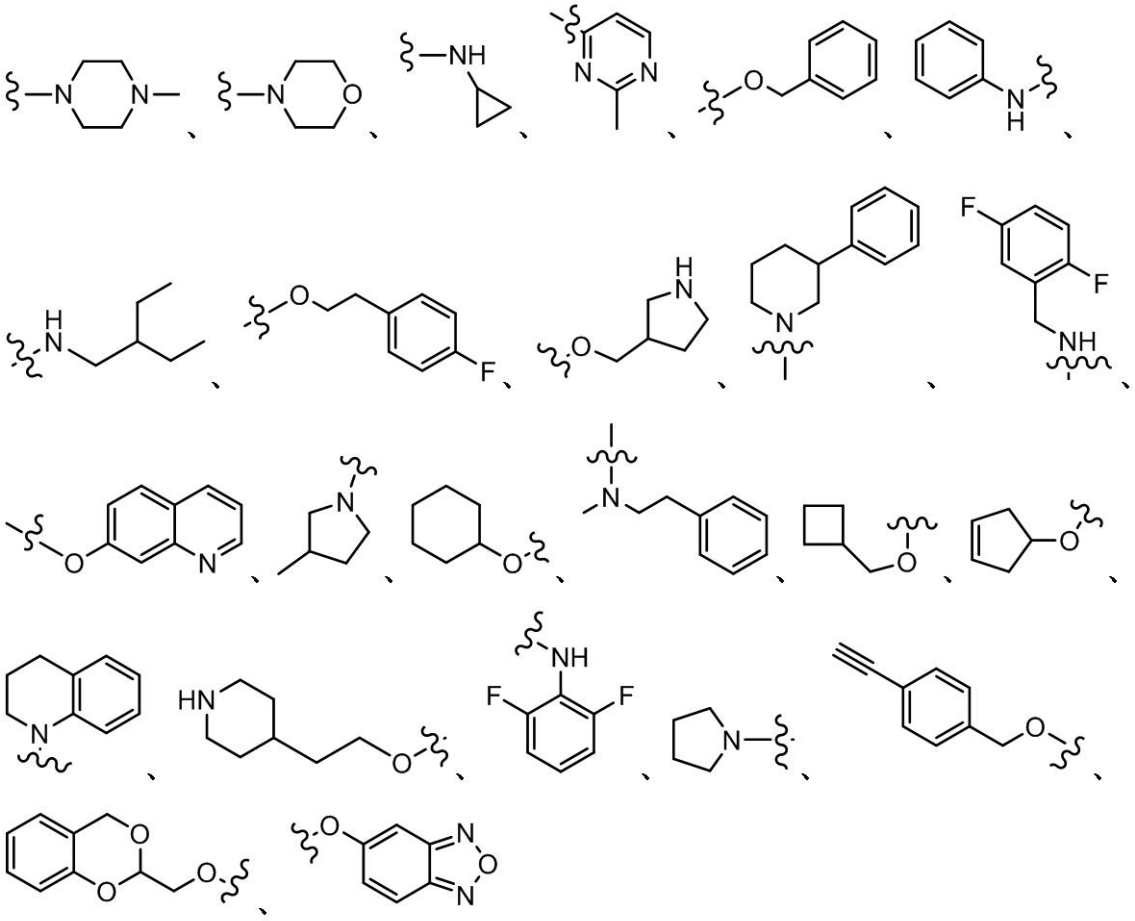
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０２６３】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である

。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、NH(CH$_3$)、N(CH$_3$)$_2$、N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_3$、N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、CH$_3$、CH$_2$ＯＨ、CH$_2$CH$_3$、CH$_2$CH$_2$CH$_3$、＝Ｏ、CH$_3$SO$_2$、CH$_3$SO$_2$NH、CF$_3$CONH、CH$_3$CONH、CH$_3$CON(CH$_3$)、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、(CH$_3$)$_2$CHOCONH、CH(CH$_3$)$_2$、CHF$_2$、OCH$_3$、OCH$_2$CH$_3$、OCH$_2$CH$_2$CH$_3$、OCH$_2$CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、OCF$_3$、OCHF$_2$、OC(CH$_3$)$_3$、OCH$_2$CH$_2$ｔＢｕ、NHCH(CH$_3$)(CH$_2$CH$_2$CH$_3$)、OCH(CH$_3$)$_2$、NH(CH$_2$)$_2$O(CH$_2$)$_2$CH$_3$、C(O)CH$_3$、CH$_2$CH$_2$ＯＨ、CH$_2$NH$_2$、NH(CH$_2$)$_2$ＯＨ、N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$OCH$_3$、NHCH$_2$CH$_2$ＣＯＯＨ、NH(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$、NH(CH$_2$)$_2$NH$_2$、NH(CH$_2$)$_3$NH$_2$、NH(CH$_2$)$_2$OCH$_3$、NHCH(CH$_3$)$_2$、

【化１３９】



またはＣＯ$_2$Ｈである。

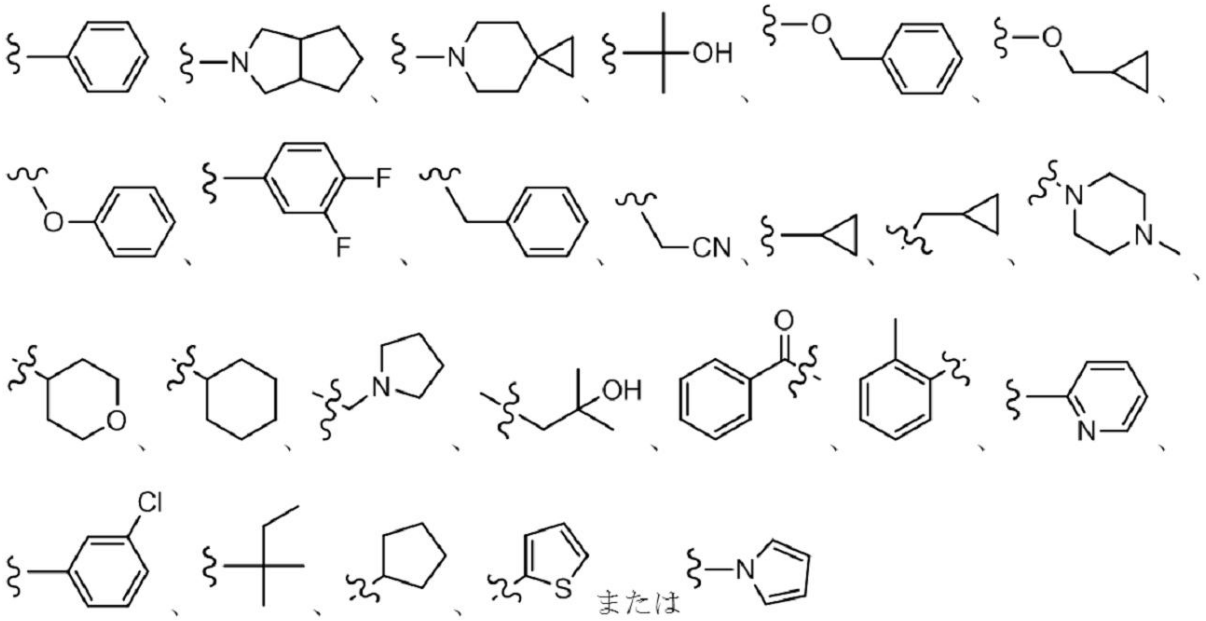
【０２６４】

ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０２６５】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH$_3$、ＯＨ、OCH$_3$、CF$_3$、CH$_2$CH$_3$、CH$_2$CF$_3$、CH$_2$CH$_2$CH$_3$、OCH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、OCH(CH$_3$)$_2$、CO$_2$Ｈ、CO$_2$NH$_2$、OCH$_2$CH$_3$、CH$_2$OCH$_3$、CH(CH$_3$)$_2$、ＣＣＨ、CH$_2$CONH$_2$、CO$_2$CH$_3$、－CH$_2$N(CH$_3$)$_2$、CO$_2$ｔＢｕ、ｔＢｕ、＝CH$_2$、＝Ｏ、

【化１４０】



である。

【０２６６】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

【０２６７】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

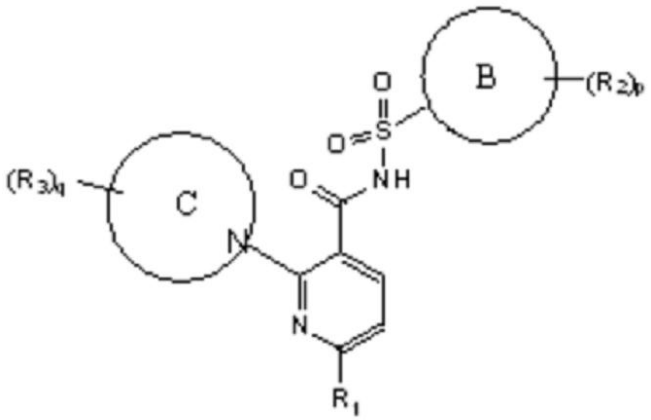
【０２６８】

ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１である。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１であり、R_2はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１であり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０２６９】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｉｖ

【化１４１】



Ib-iv

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで

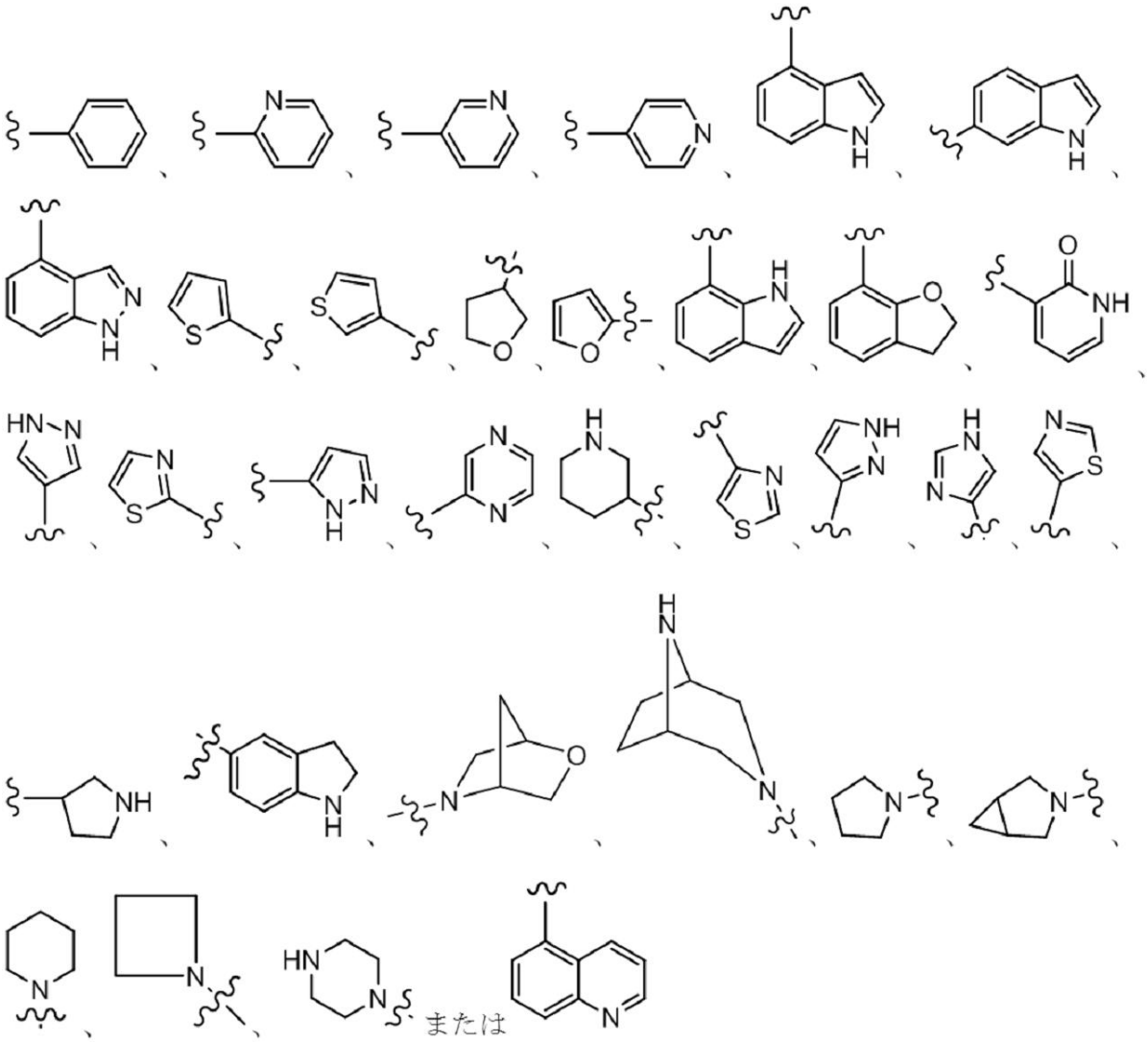
あるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環Ｃは任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり、環Ｃの１窒素はピリジン環への結合点であり；
R_1はＣ６－Ｃ１０アリールまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０２７０】
ある態様において、式Ｉｂ－ivの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

【０２７１】
ある態様において、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０２７２】
ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化１４２】



である。

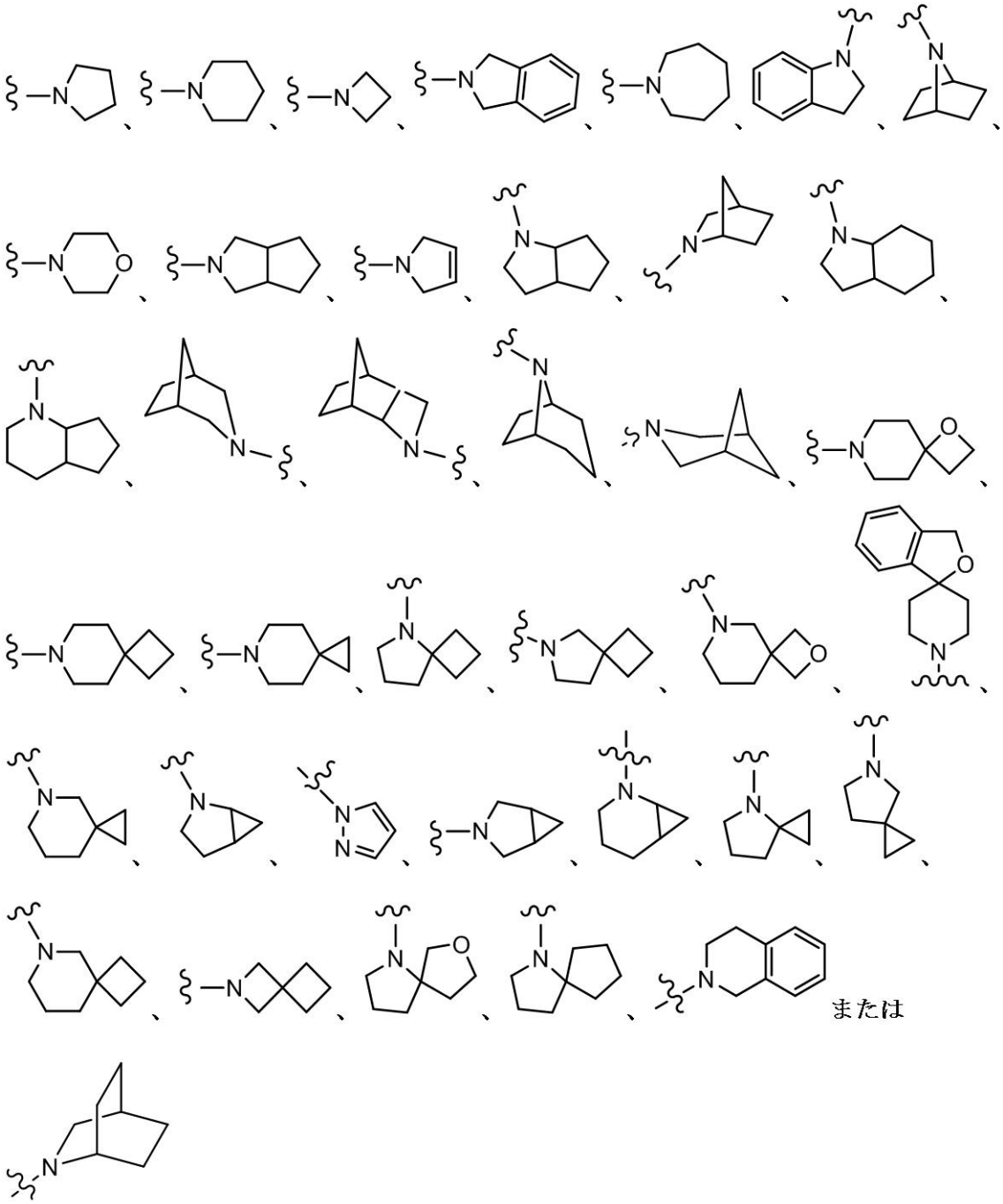
【０２７３】

ある態様において、環Ｃはインドール、ピペリジン、アゼパン、アゼタジン、インドリン、イソインドリンまたはピロリジンである。

【０２７４】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化１４３】



または

である。

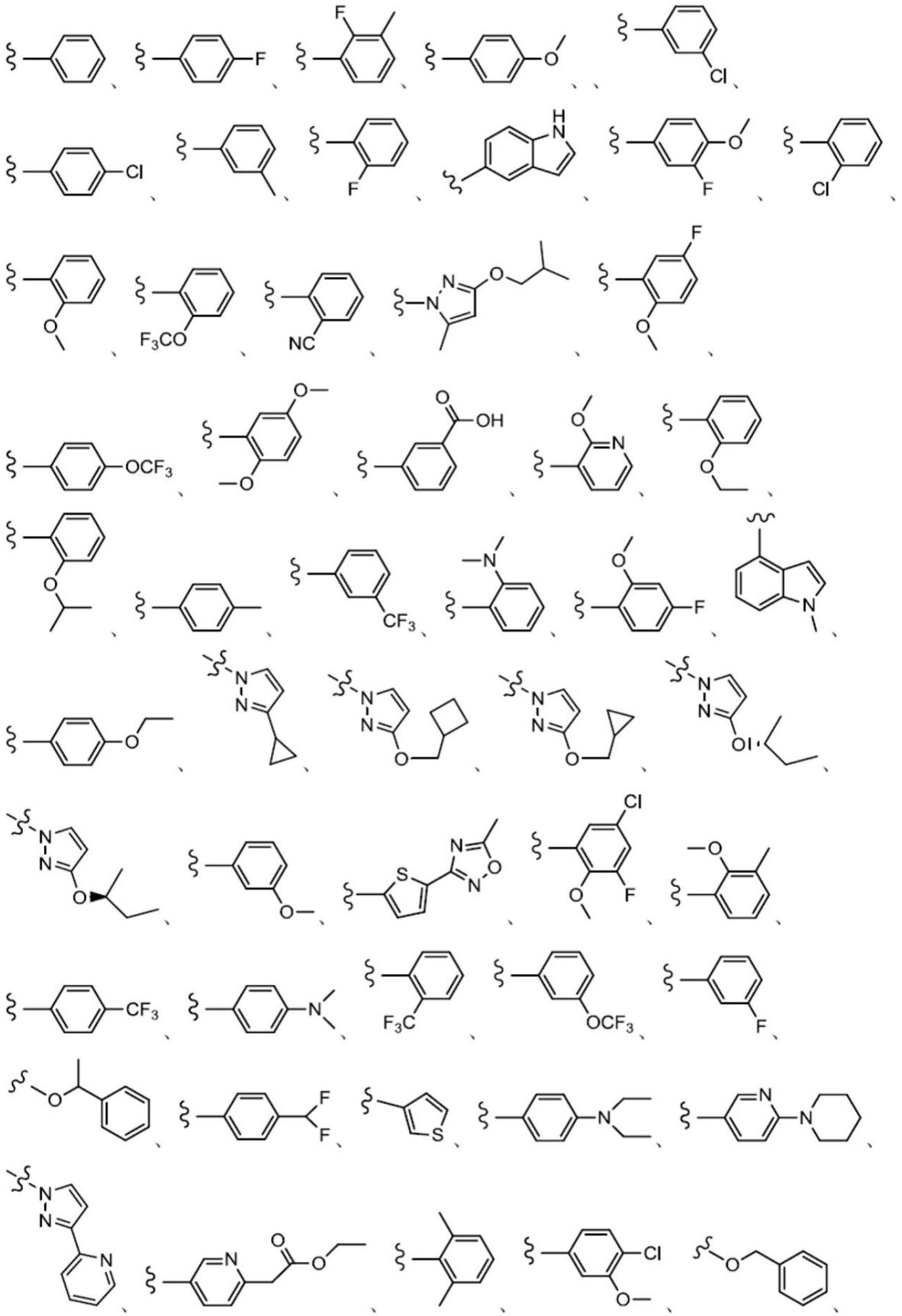
【０２７５】

ある態様において、R_1はフェニル、チオフェン、ピリジンまたはピラゾールである。

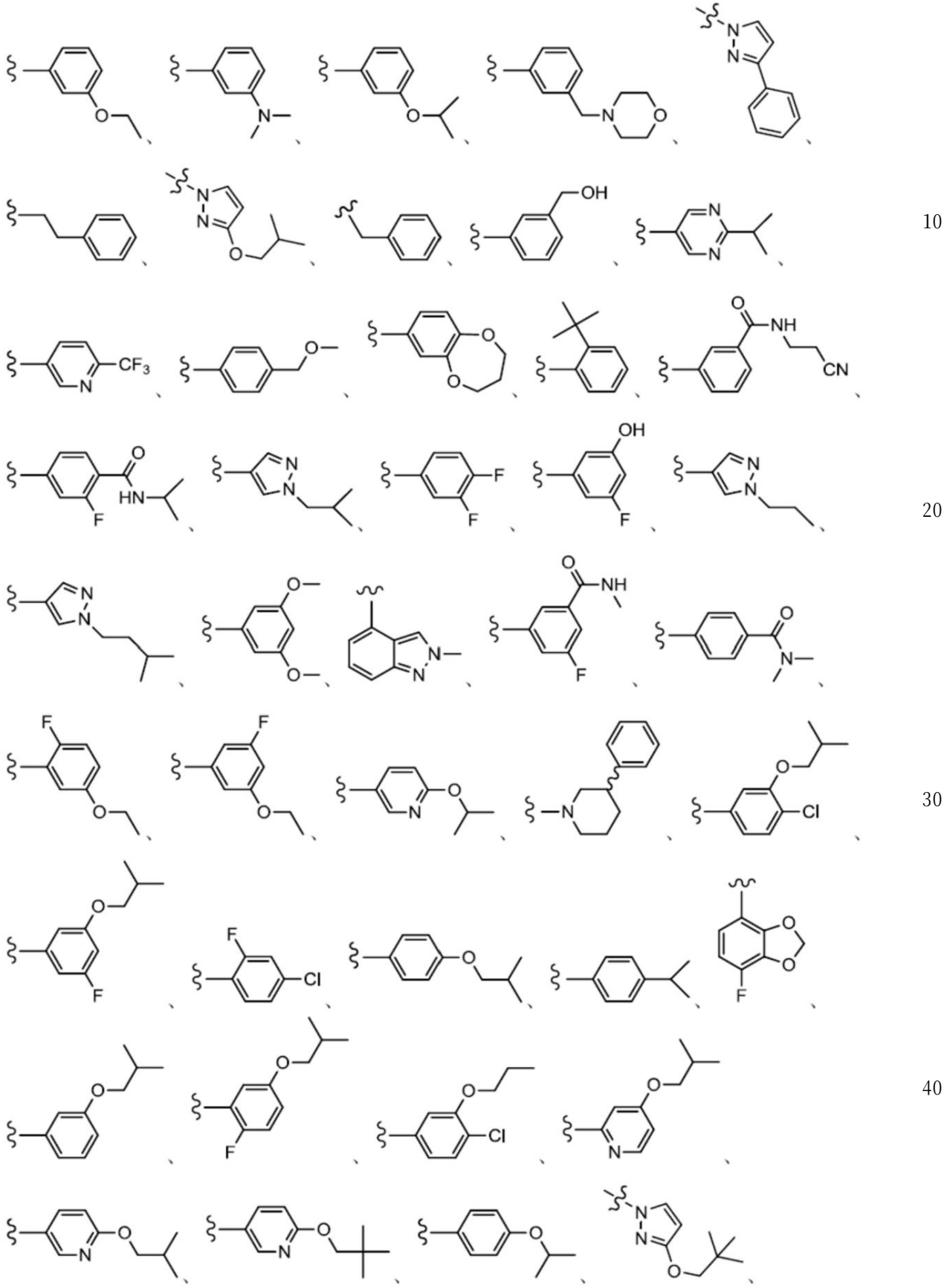
【０２７６】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1は

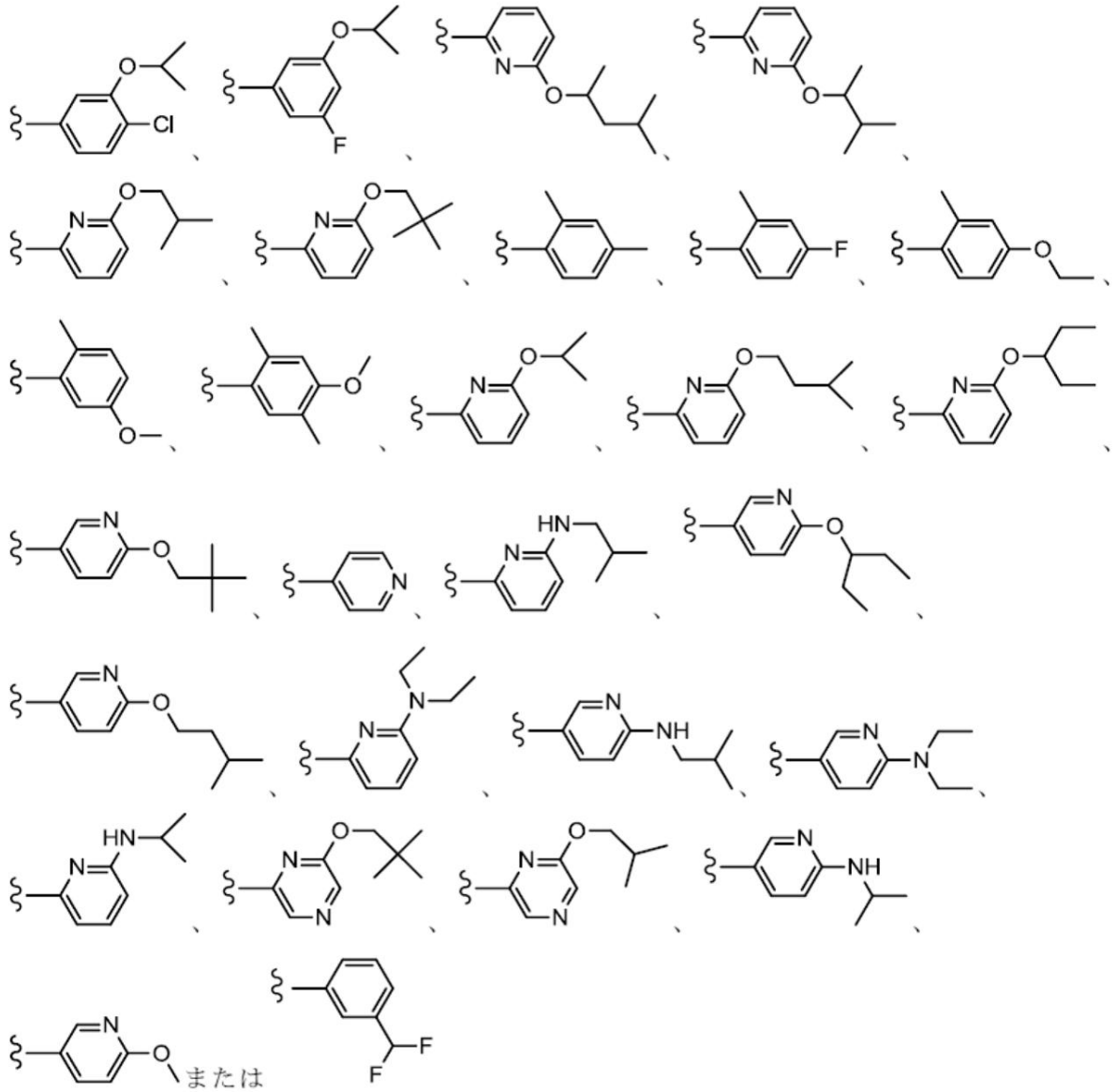
【化１４４】



【化１４５】



【化１４６】



である。

【０２７７】

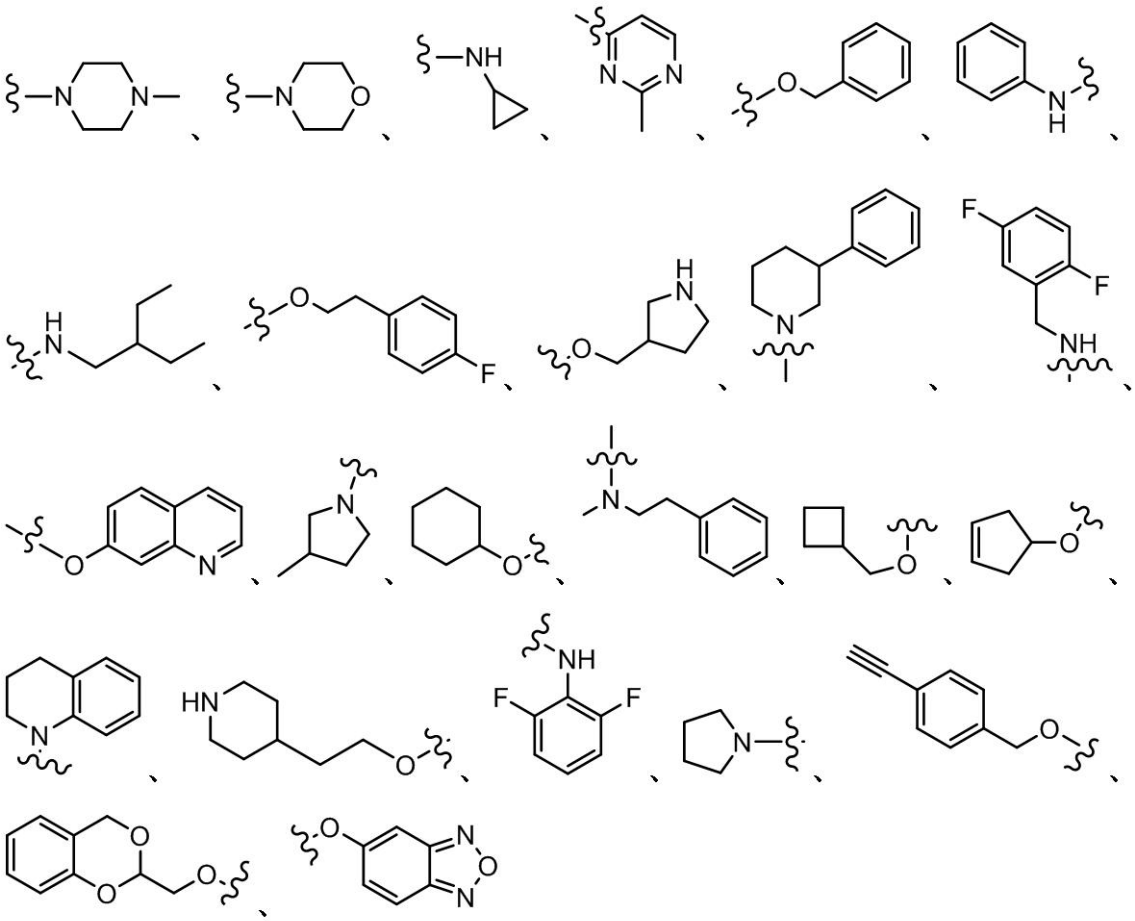
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０２７８】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、ＮＨ

$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化１４７】



またはCO_2Hである。

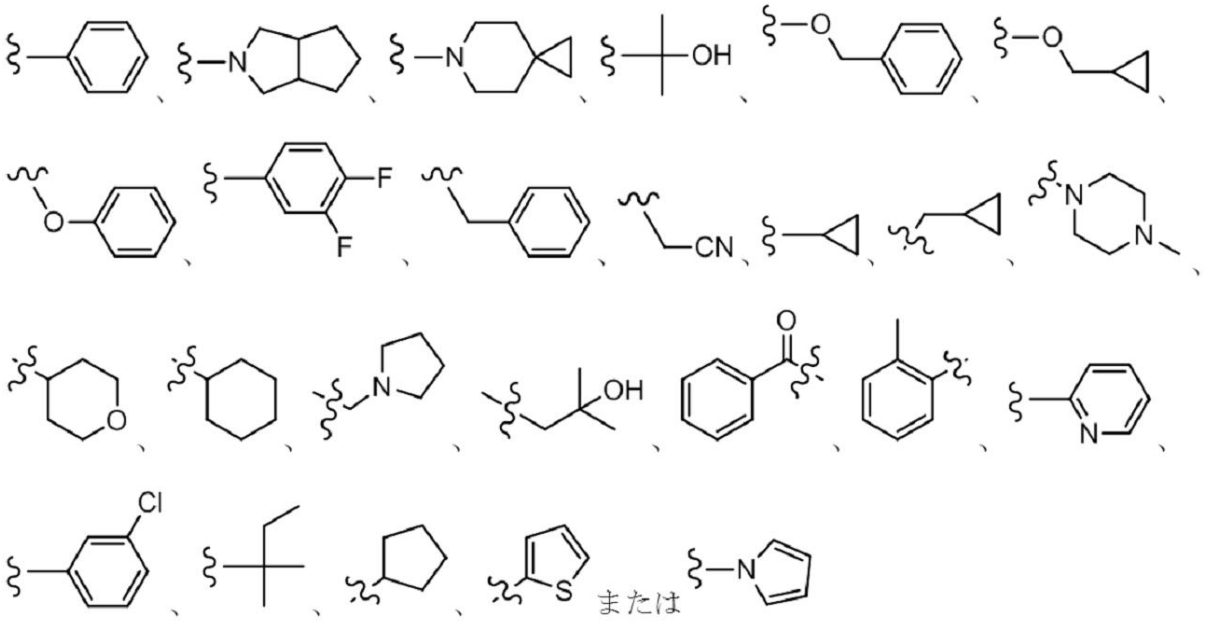
【０２７９】

ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０２８０】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化１４８】



である。

【０２８１】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

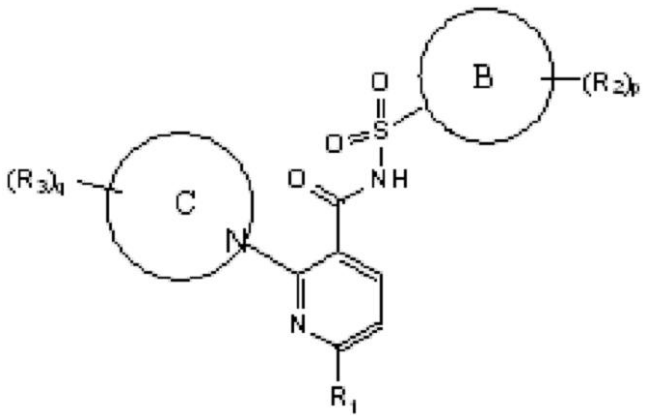
【０２８２】

ある態様において、Ｒ１はフェニル、ピリジンまたはピラゾールである。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_2はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０２８３】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｉｖ－１

【化１４９】



Ib-iv-1

〔式中、
各場合互いに独立して：
環Ｂは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリール環であり；
環Ｃは任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり、環Ｃの１窒素はピリジン環への結合点であり；

R_1はＣ６－Ｃ１０アリールまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

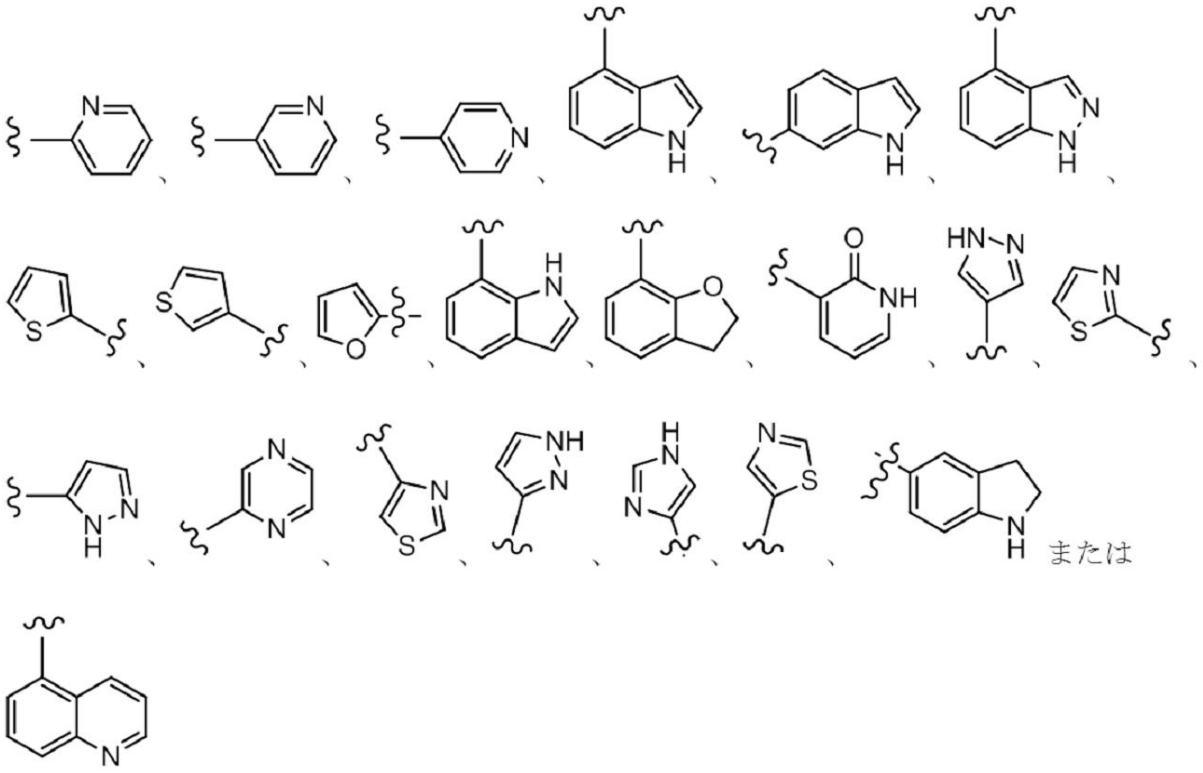
【０２８４】

ある態様において、環Ｂはピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０２８５】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化１５０】



または

である。

【０２８６】

ある態様において、式Ｉｂ－ｉｖ－１の化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

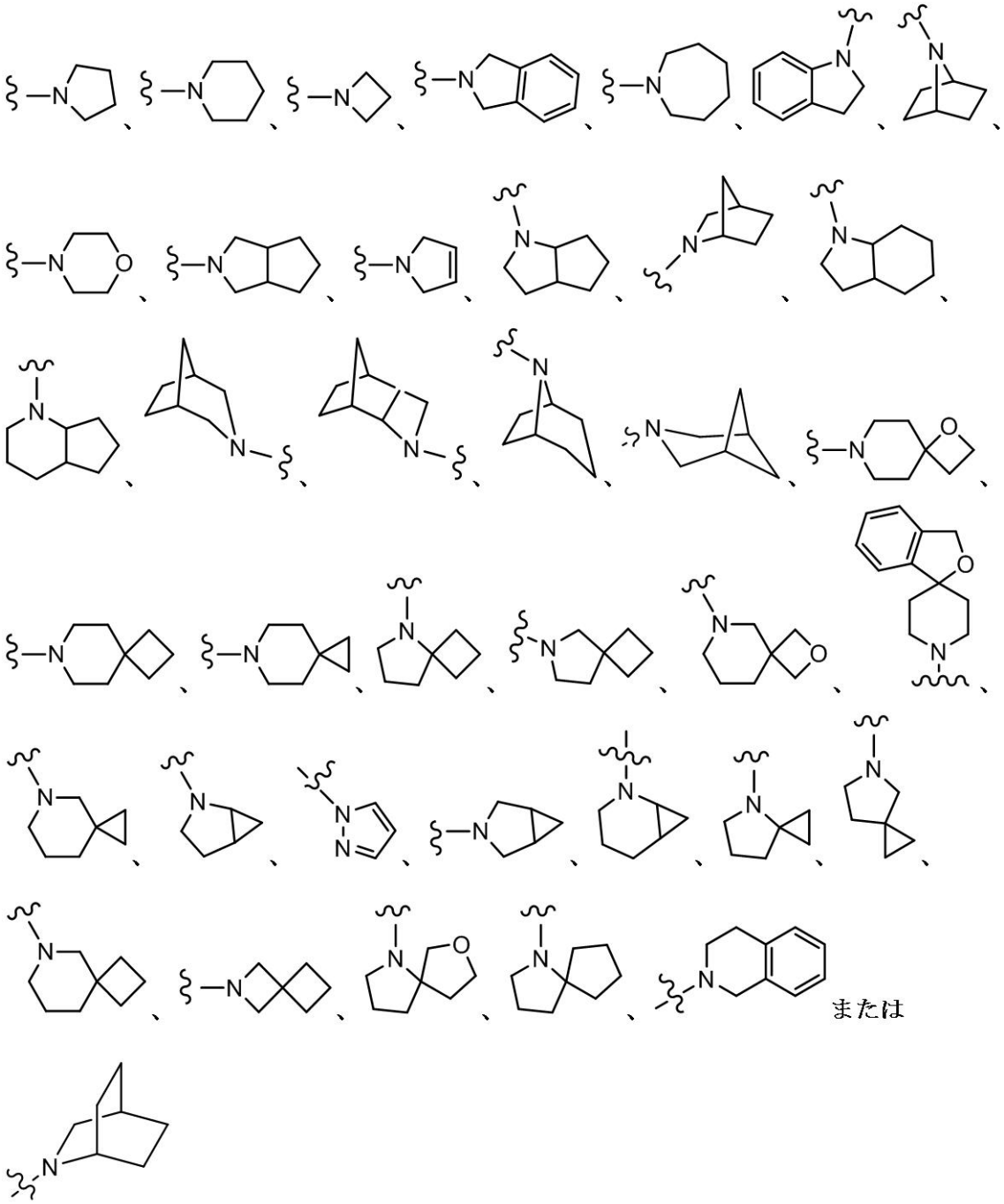
【０２８７】

ある態様において、環Ｃはインドール、ピペリジン、アゼパン、アゼタジン、インドリン、イソインドリンまたはピロリジンである。

【０２８８】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化１５１】



または

である。

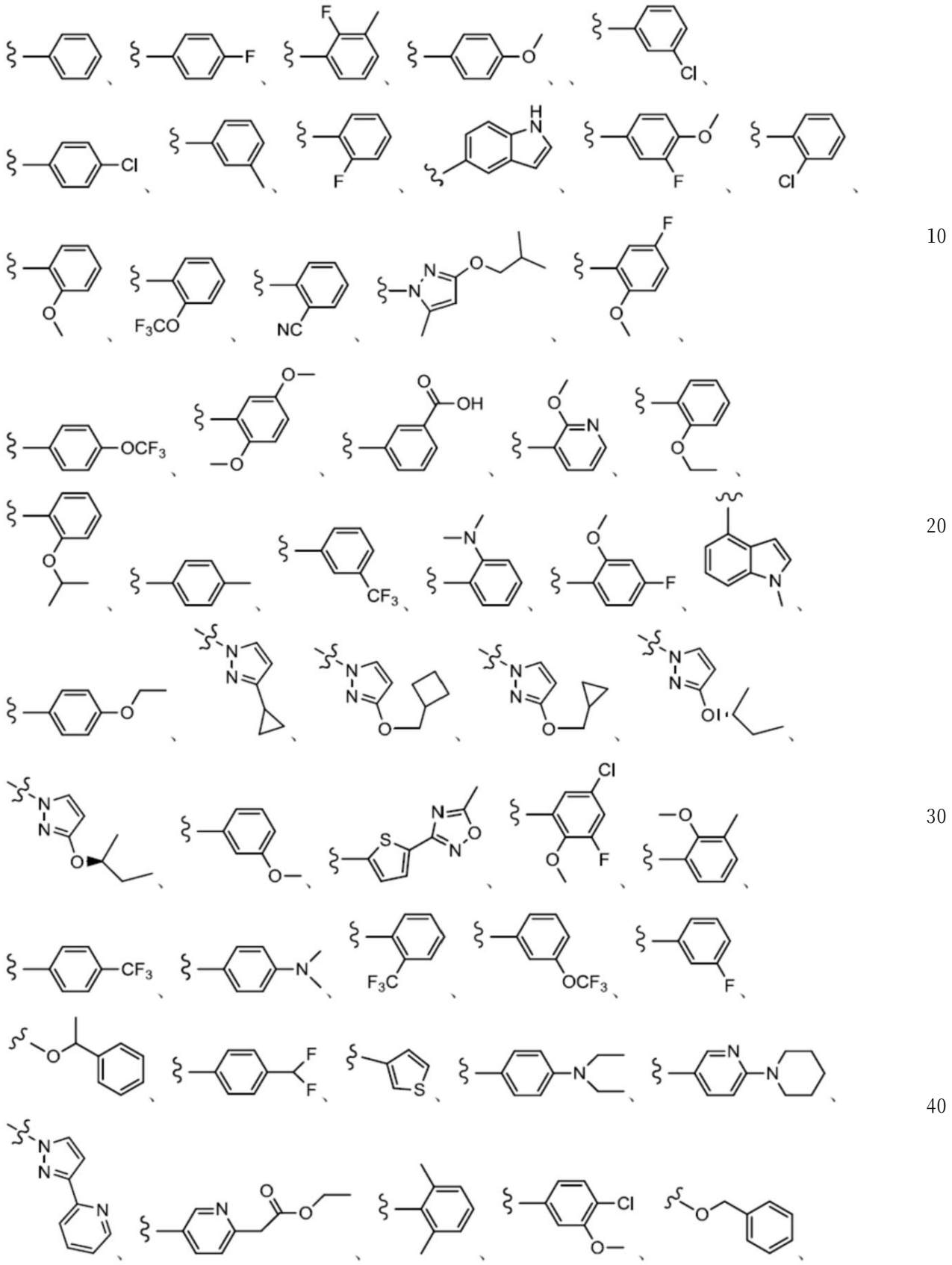
【０２８９】

ある態様において、R_1はフェニル、チオフェン、ピリジンまたはピラゾールである。

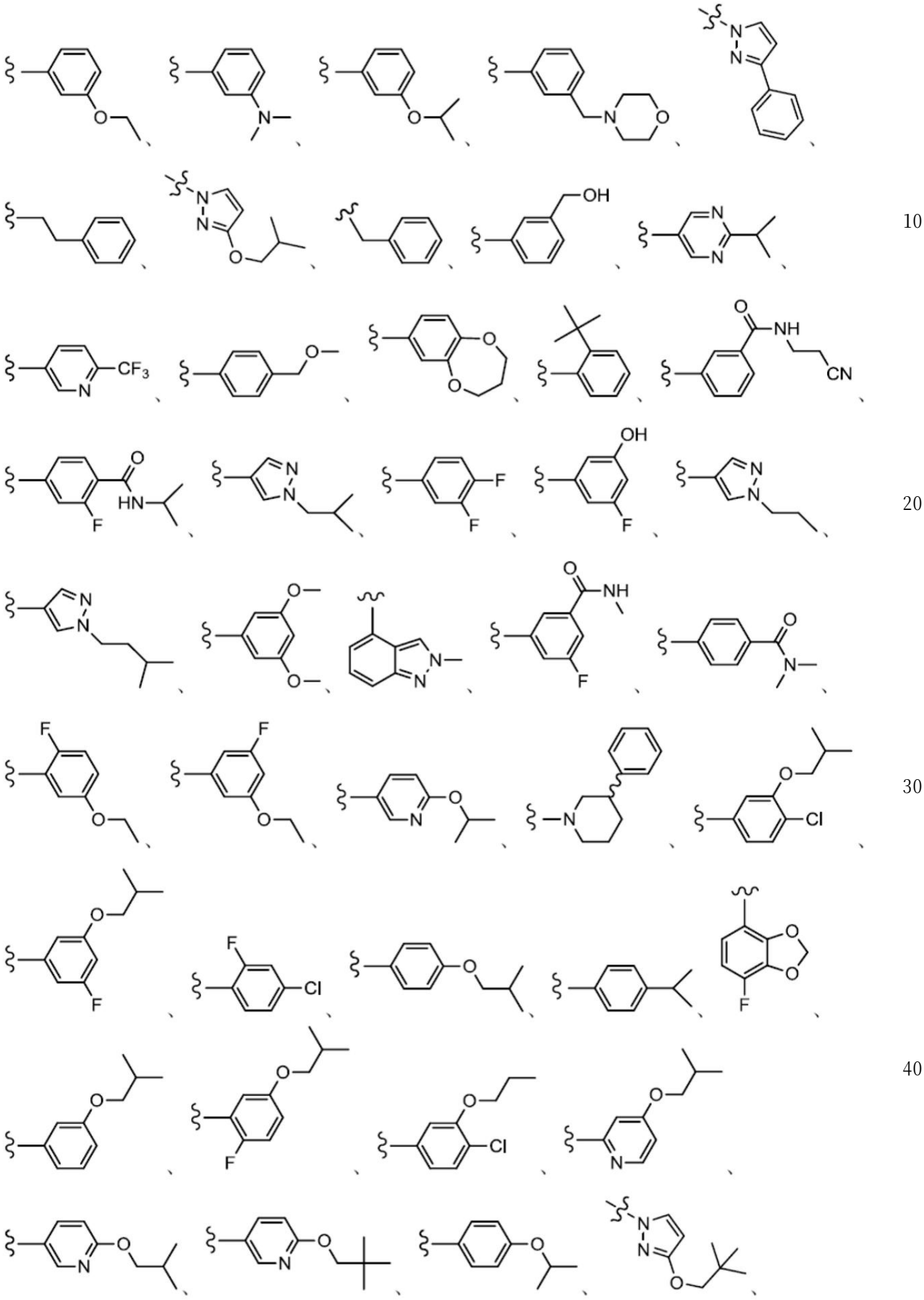
【０２９０】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1は

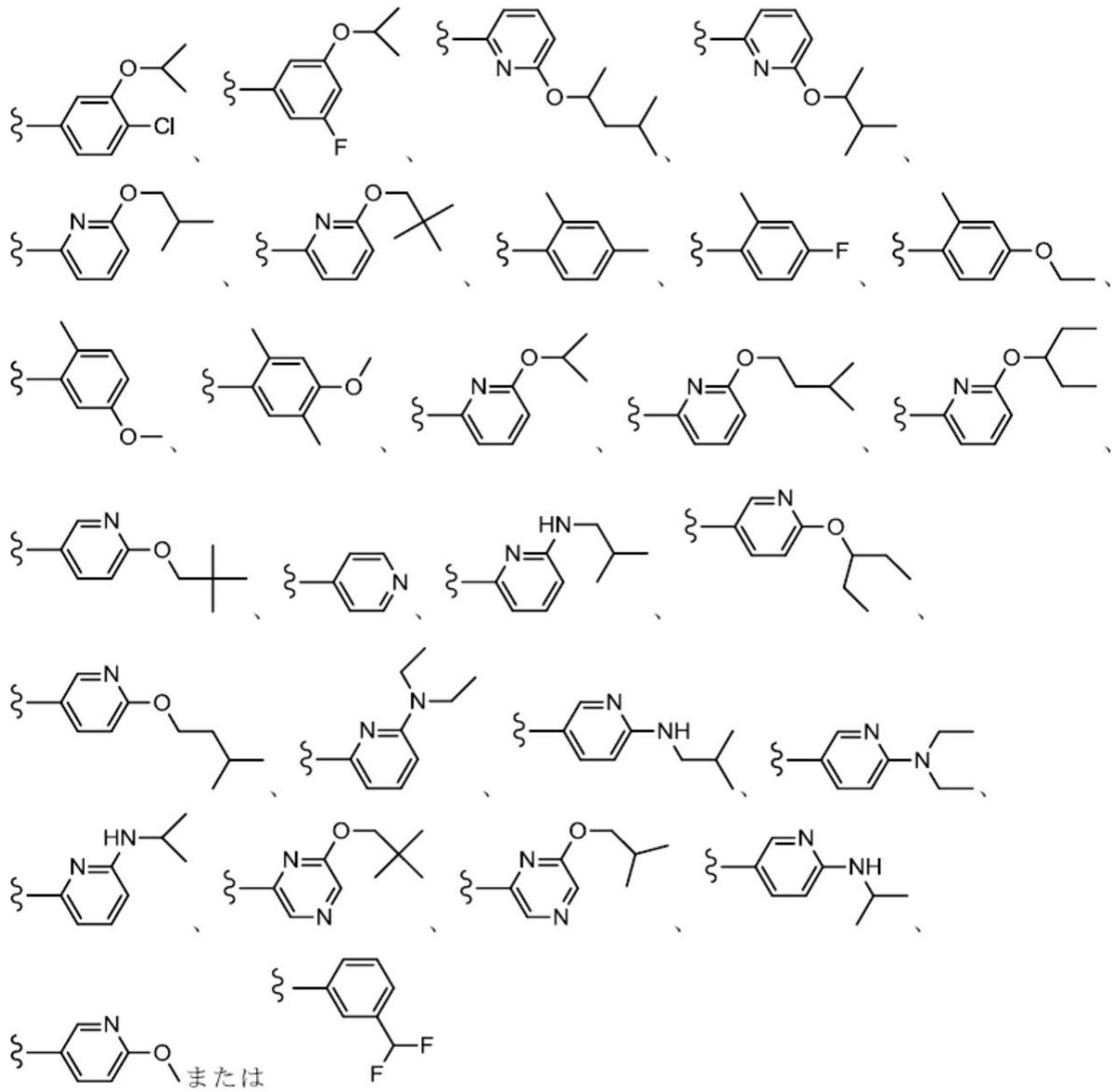
【化１５２】



【化１５３】



【化１５４】



である。

【０２９１】

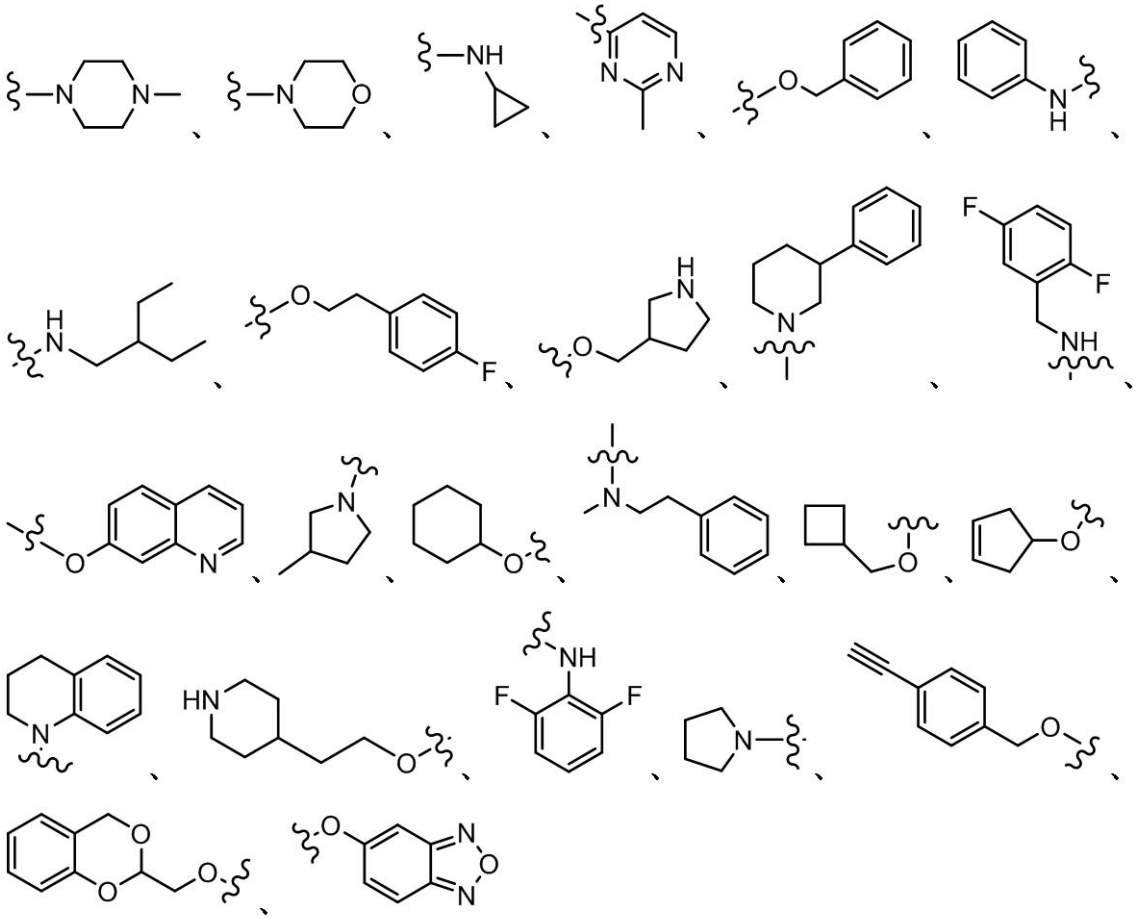
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０２９２】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、NH

$(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化１５５】



またはCO_2Hである。

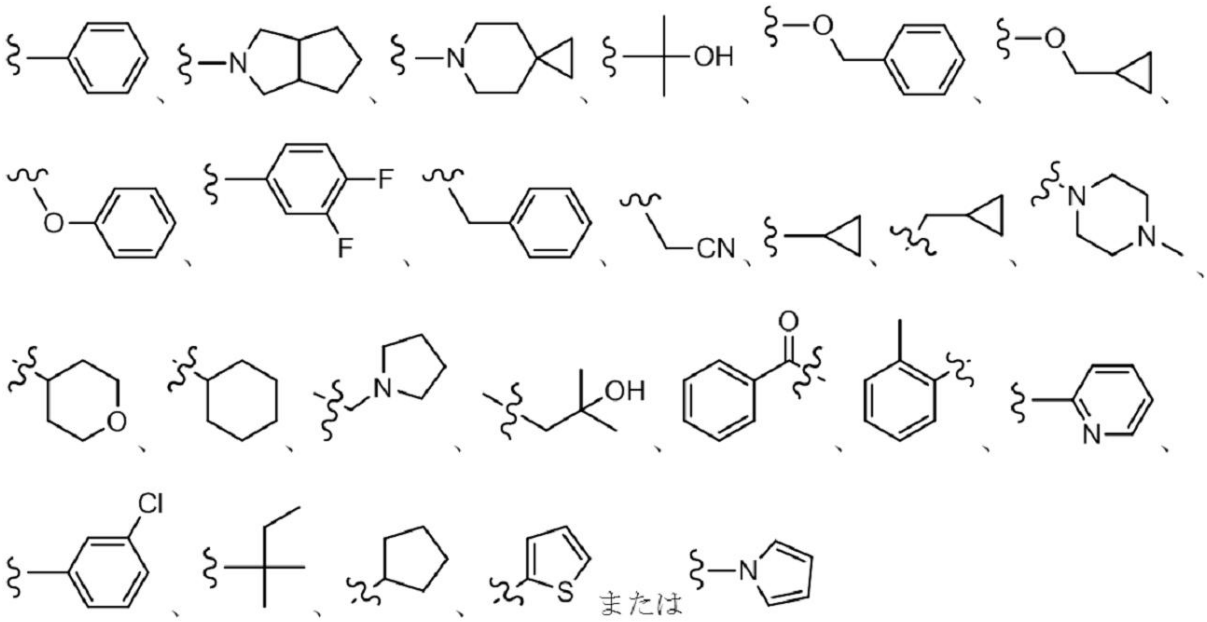
【０２９３】

ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０２９４】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化１５６】



である。

【０２９５】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

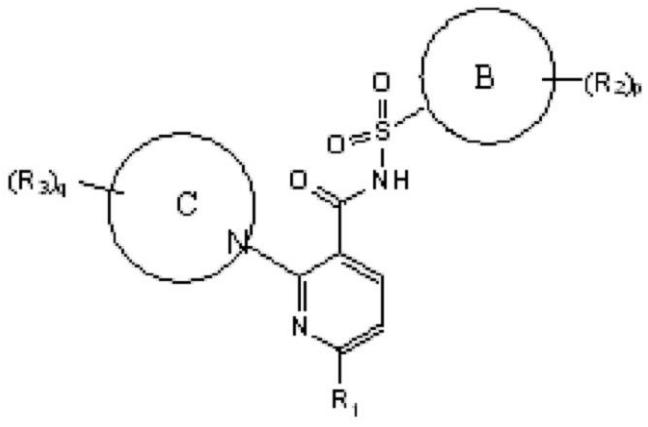
【０２９６】

ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールである。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_2はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０２９７】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｉｖ－２

【化１５７】



Ib-iv-2

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環であり；
環Ｃは任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり、環Ｃの１窒素はピリジン環への結合点であり；
R_1はＣ６－Ｃ１０アリールまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、Ｎもし

くはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０２９８】

ある態様において、式Ｉｂ－iv－２の化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

【０２９９】

ある態様において、環Ｂはフェニルまたはナフタレンである。

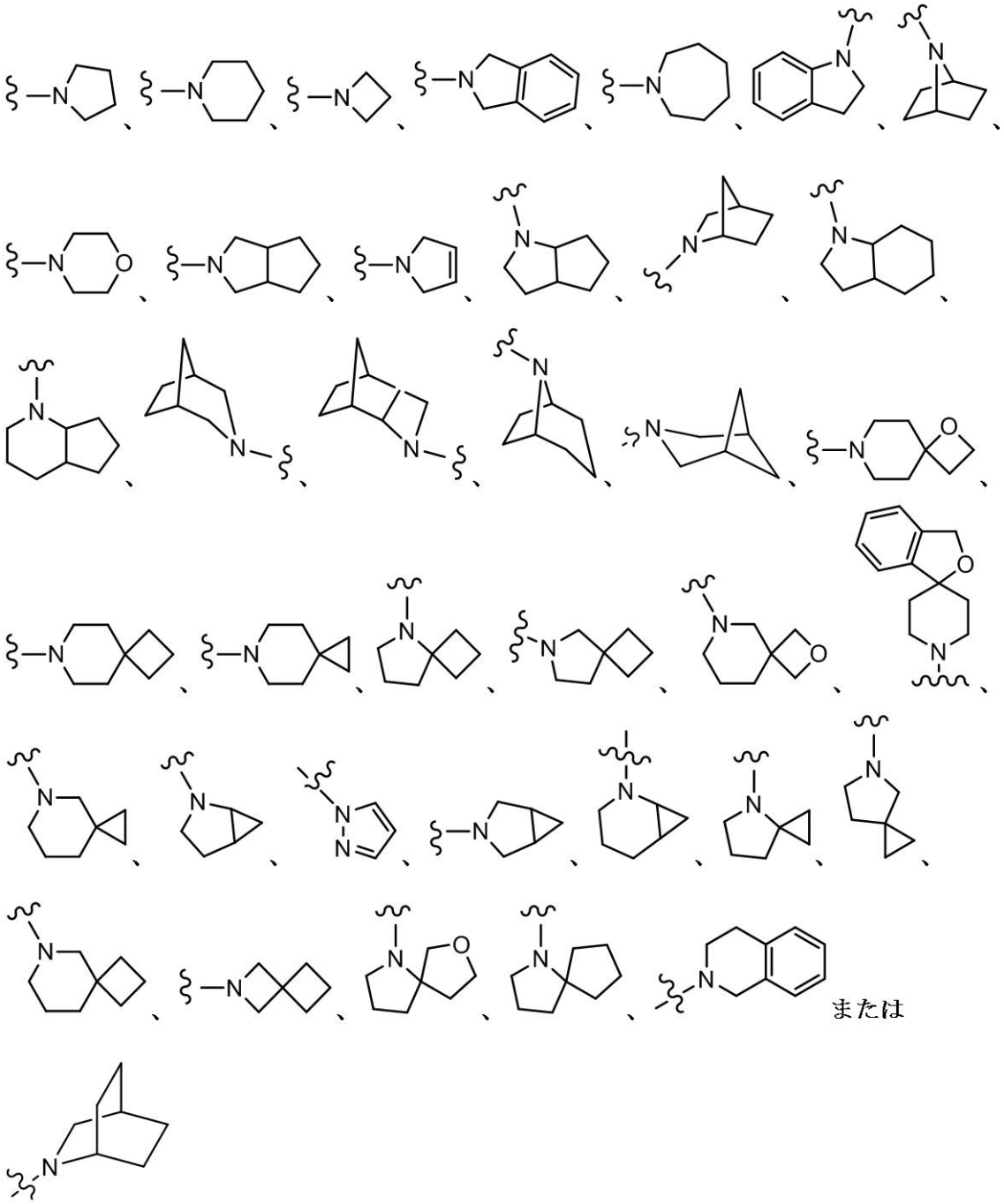
【０３００】

ある態様において、環Ｃはインドール、ピペリジン、アゼパン、アゼタジン、インドリン、イソインドリンまたはピロリジンである。

【０３０１】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化１５８】



である。

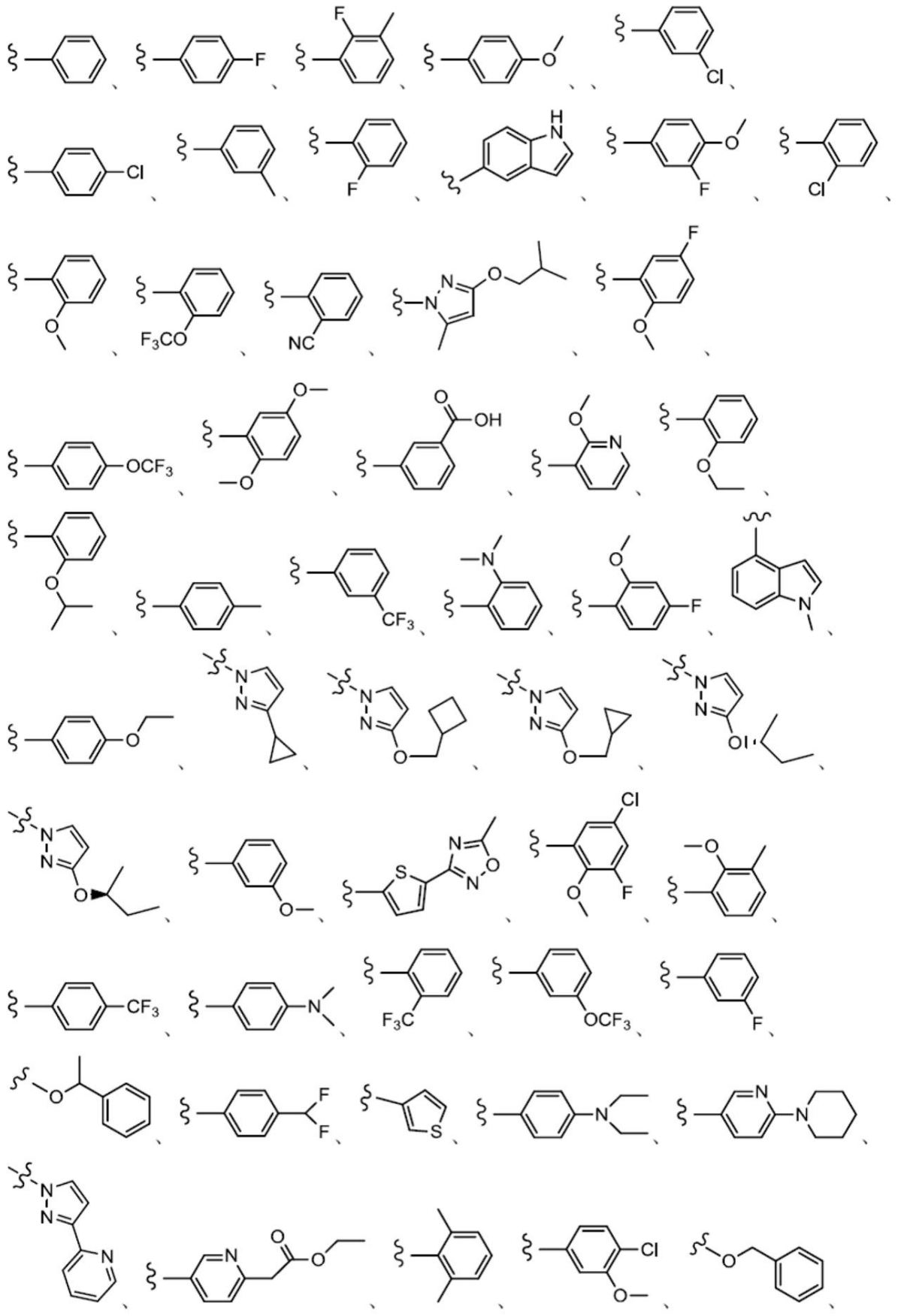
【０３０２】

ある態様において、R_1はフェニル、チオフェン、ピリジンまたはピラゾールである。

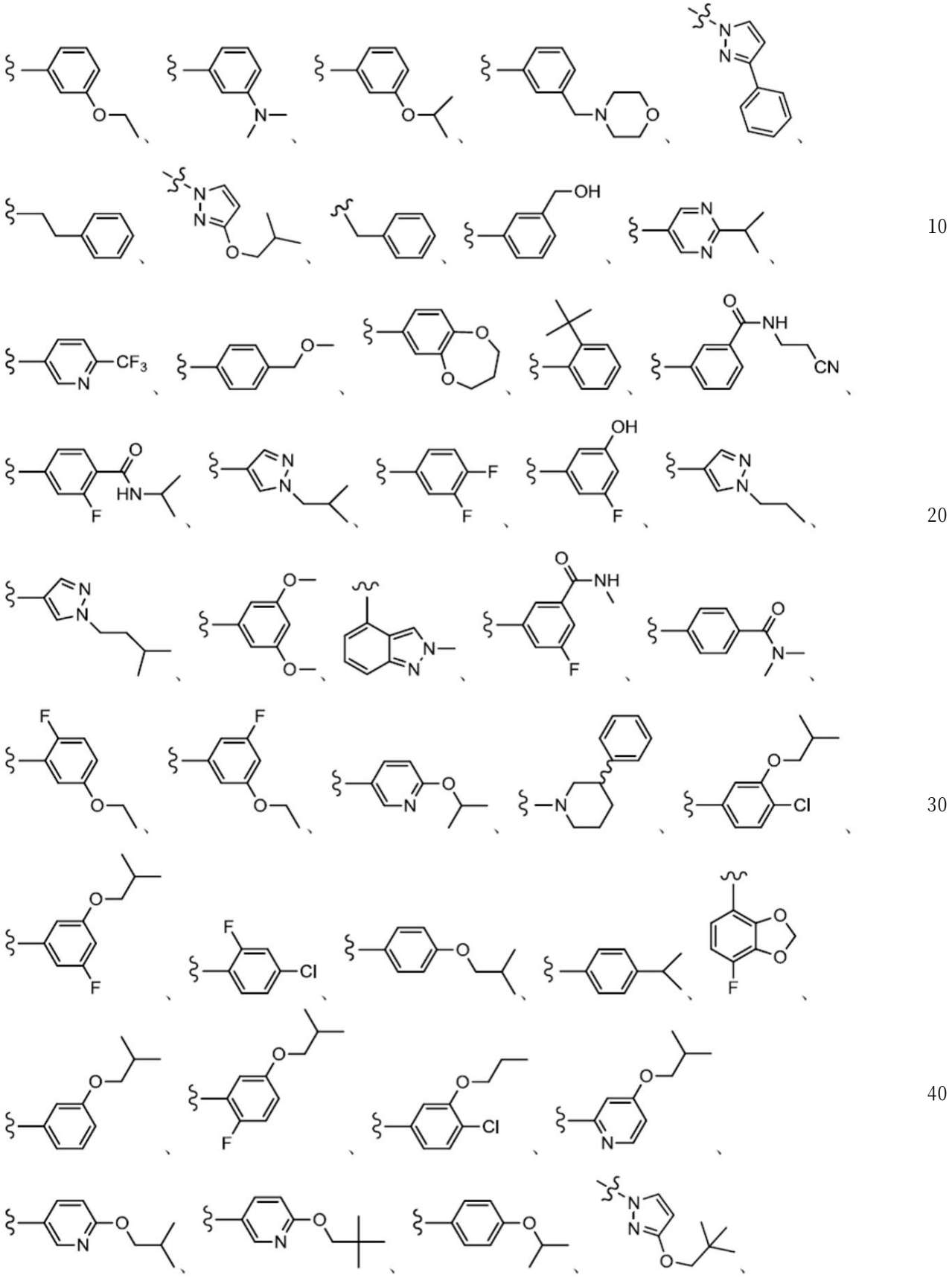
【０３０３】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1は

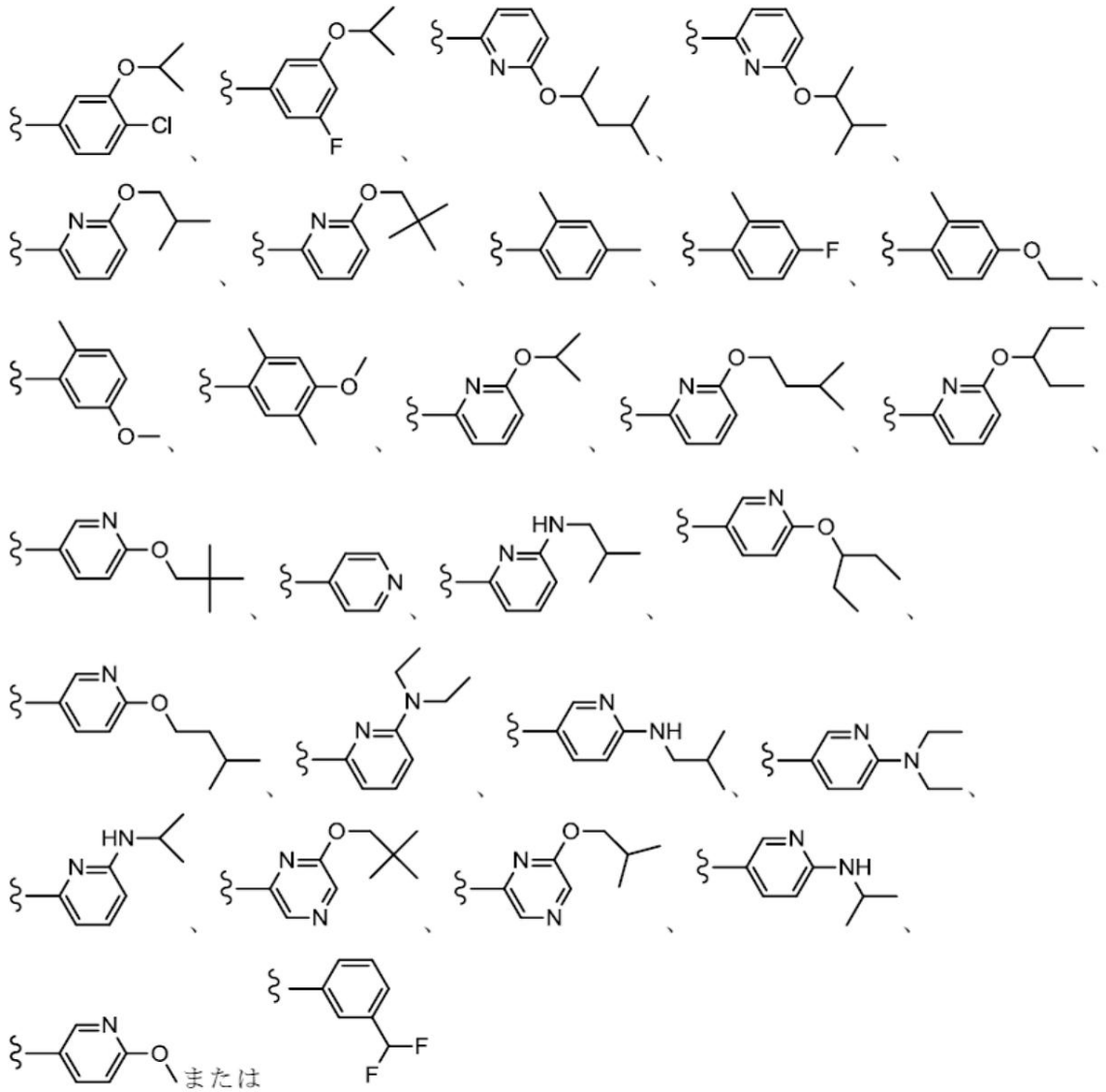
【化１５９】



【化１６０】



【化１６１】



である。

【０３０４】

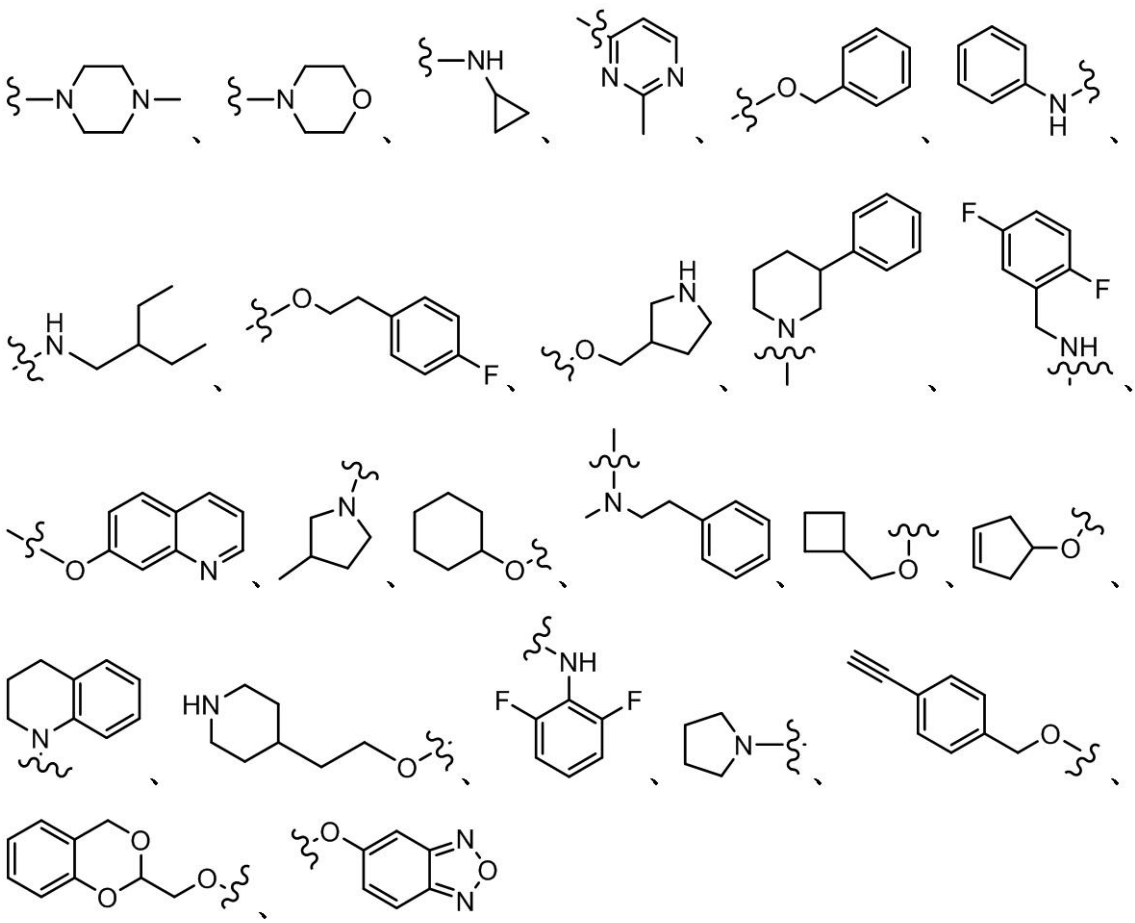
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０３０５】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、

$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化１６２】



またはCO_2Hである。

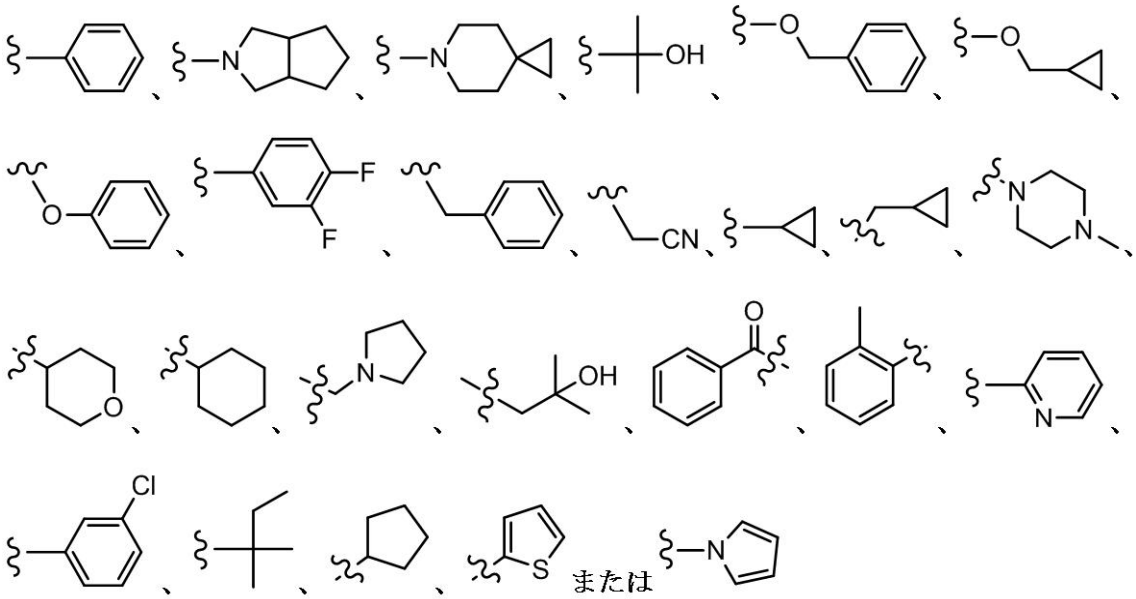
【０３０６】

ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０３０７】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化１６３】



である。

【０３０８】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

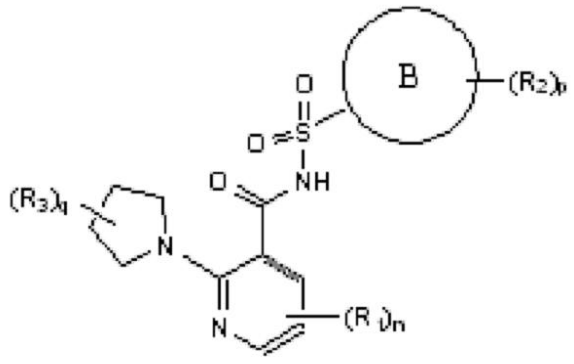
【０３０９】

ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールである。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_2はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０３１０】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｖ

【化１６４】



Ib-v

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；ＳｉＲ$_3$；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もし

くはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
Ｒ$_2$はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；ＣＯ$_2$Ｒ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４ＣＨ$_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$であるか；
または２個のＲ$_2$基が一体となって＝ＣＨ$_2$または＝Ｏを形成してよく；
Ｒ$_3$はハロ；ＣＮ；ＣＯ$_2$Ｒ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４ＣＨ$_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$であるか；
または２個のＲ$_3$基が一体となって＝ＣＨ$_2$または＝Ｏを形成してよく；
Ｒ$_4$はＨ；アジド；ＣＦ$_3$；ＣＨＦ$_2$；ＯＲ；ＣＣＨ；ＣＯ$_2$Ｒ；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはＳＯ$_2$Ｒであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；ＣＯ$_2$Ｈ；ＣＯ$_2$Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０３１１】

ある態様において、式Ｉｂ－ｖの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

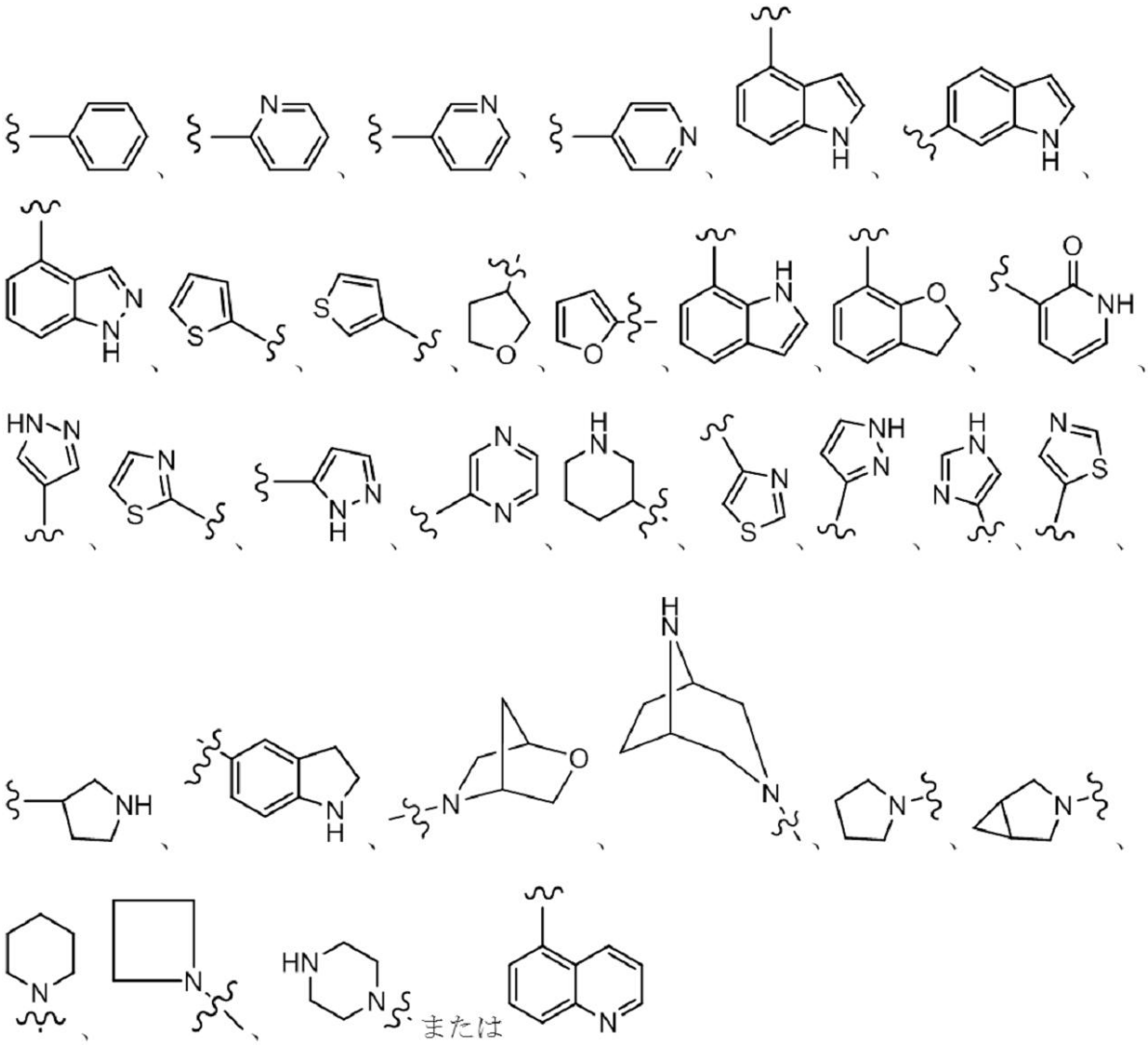
【０３１２】

ある態様において、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０３１３】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化１６５】



である。

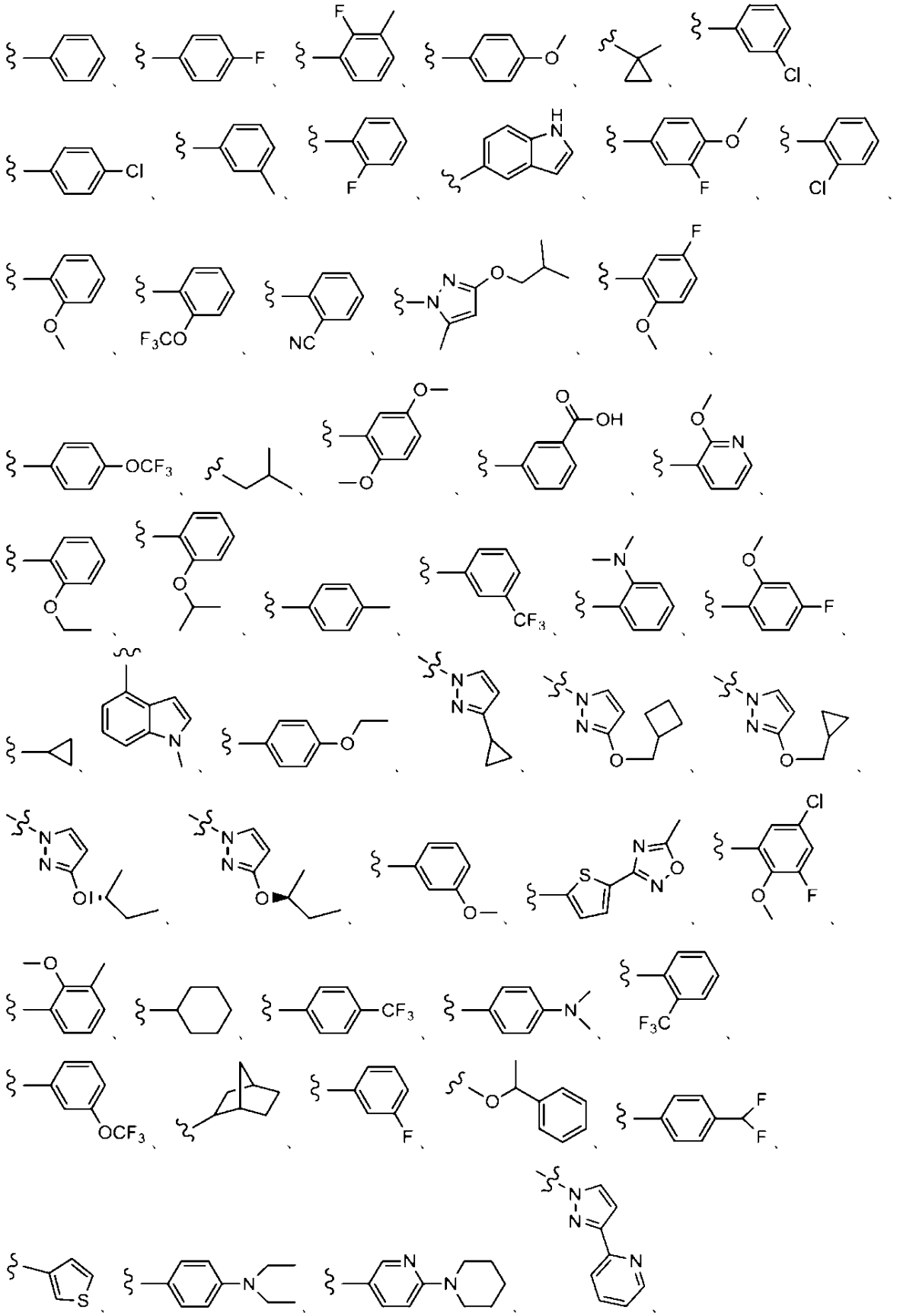
【０３１４】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

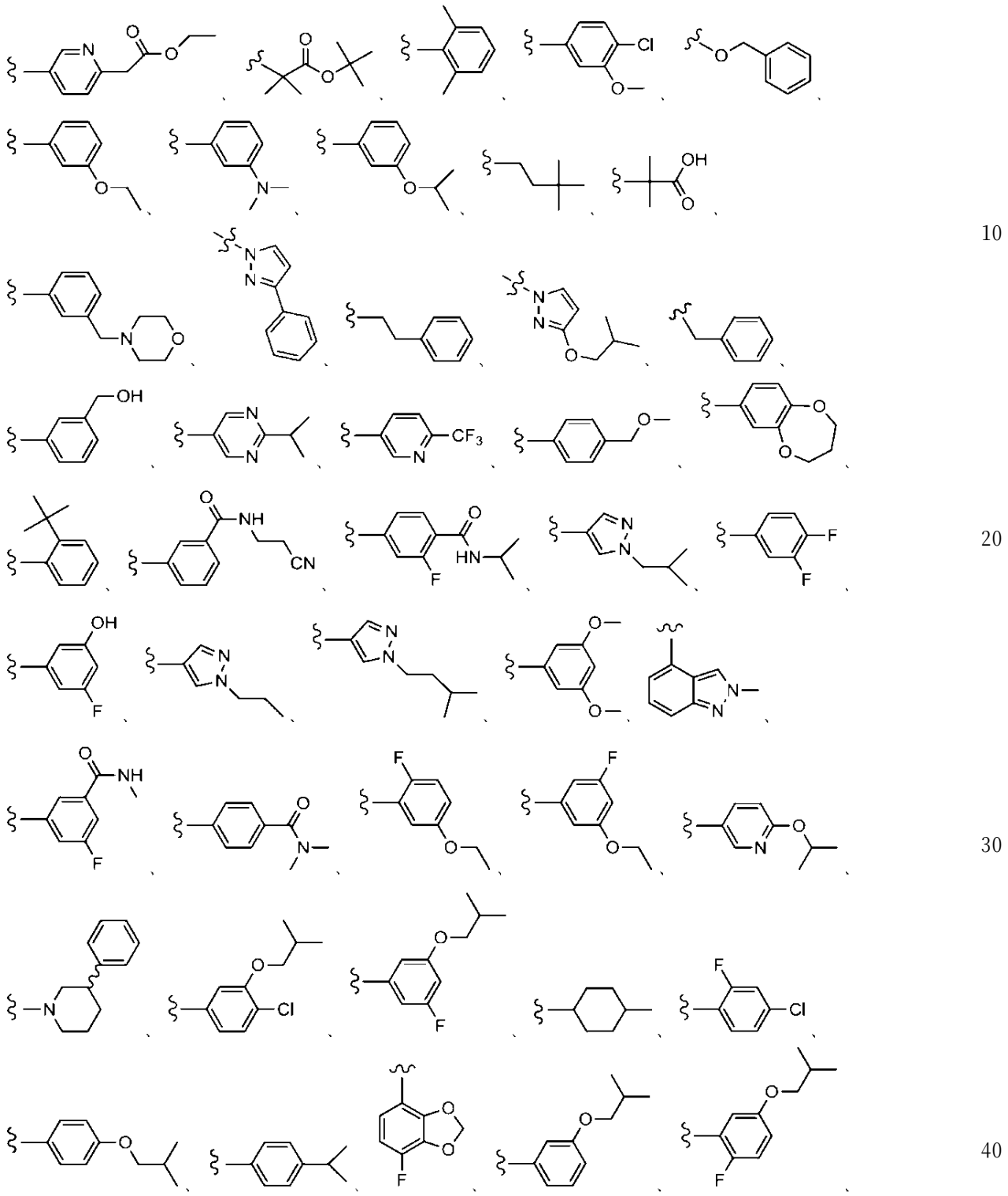
【０３１５】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

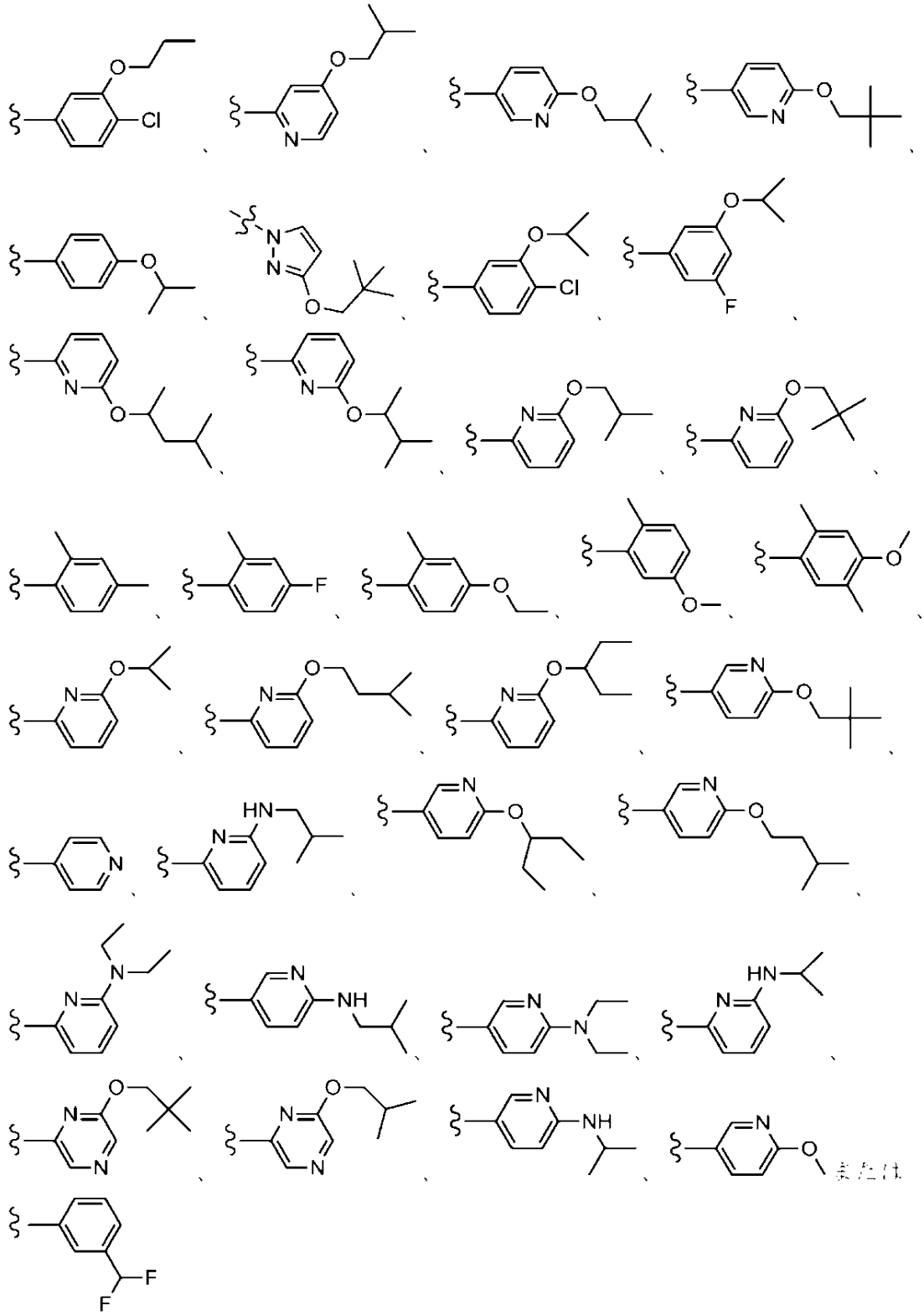
【化１６６】



【化１６７】



【化１６８】



である。

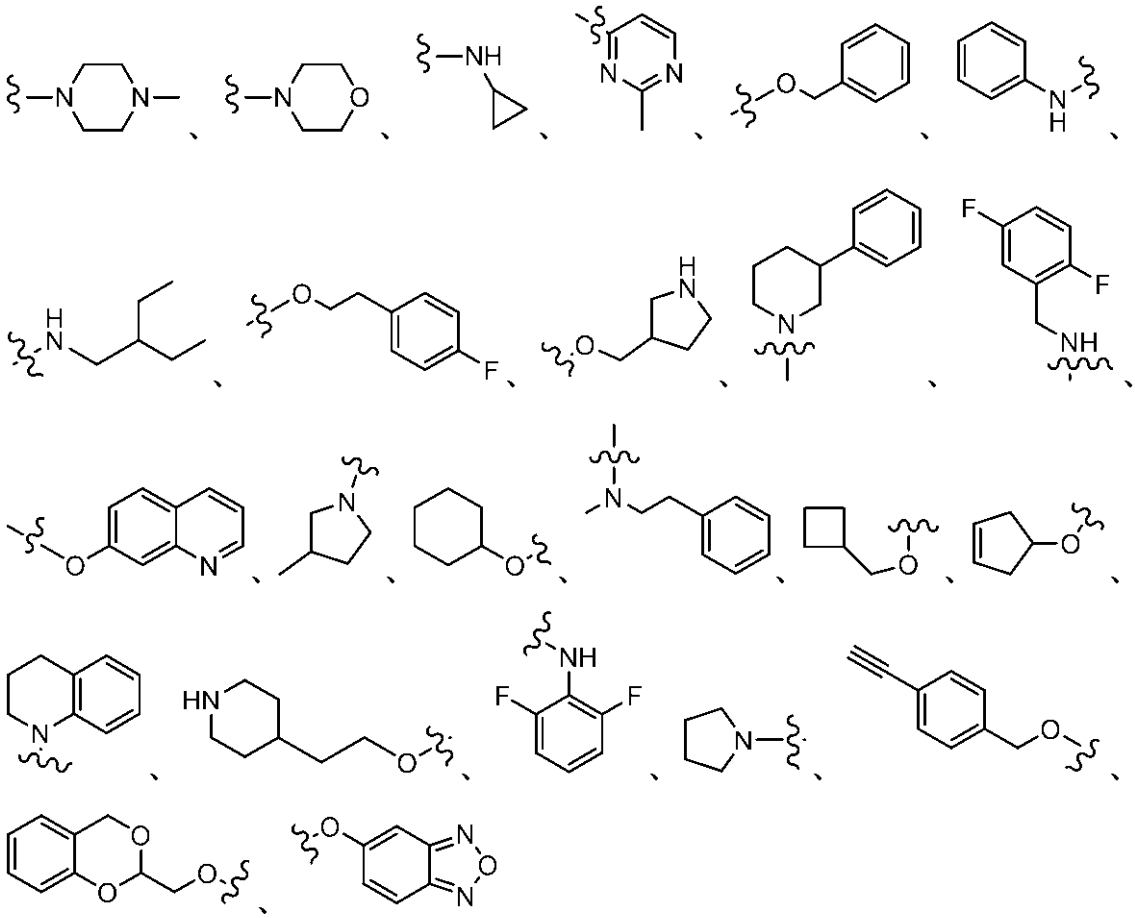
【０３１６】

ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０３１７】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はCl、F、OH、CN、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝O、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、tBuOCONH、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化１６９】



またはCO_2Hである。

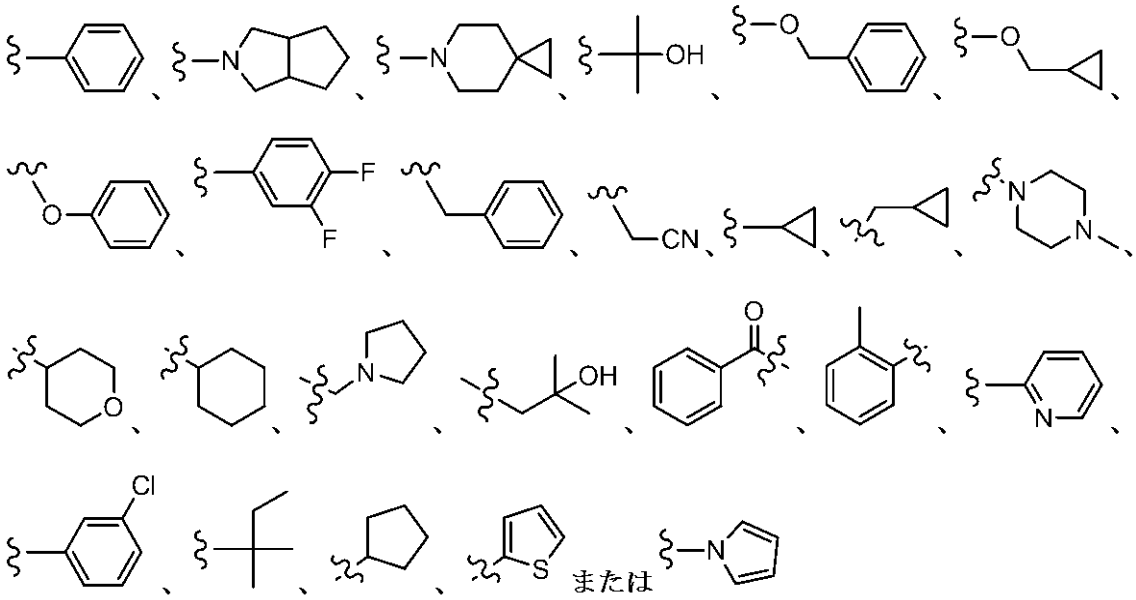
【０３１８】

ある態様において、R_3はハロ、CN、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してO、S、NもしくはNRであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

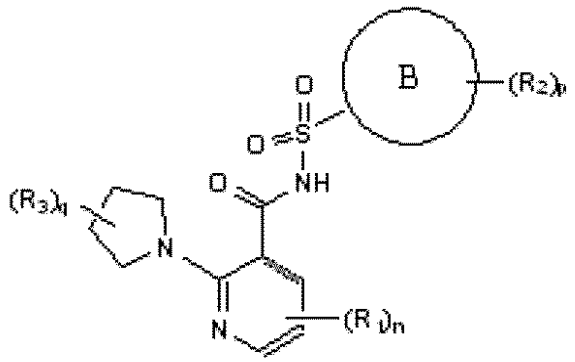
【０３１９】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はCl、I、重水素、F、CN、CH_3、OH、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tB

ｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、
【化１７０】



である。
【０３２０】
ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。
【０３２１】
ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。
【０３２２】
ある態様において、Ｒ$_1$はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１である。ある態様において、Ｒ$_1$はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１であり、Ｒ$_2$はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、Ｒ$_1$はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１であり、Ｒ$_3$はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。
【０３２３】
ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｖ－１
【化１７１】



Ib-v-1

〔式中、
各場合互いに独立して：
環Ｂは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０

ヘテロアリール環であり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０３２４】

ある態様において、式Ｉｂ－ｖ－１の化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

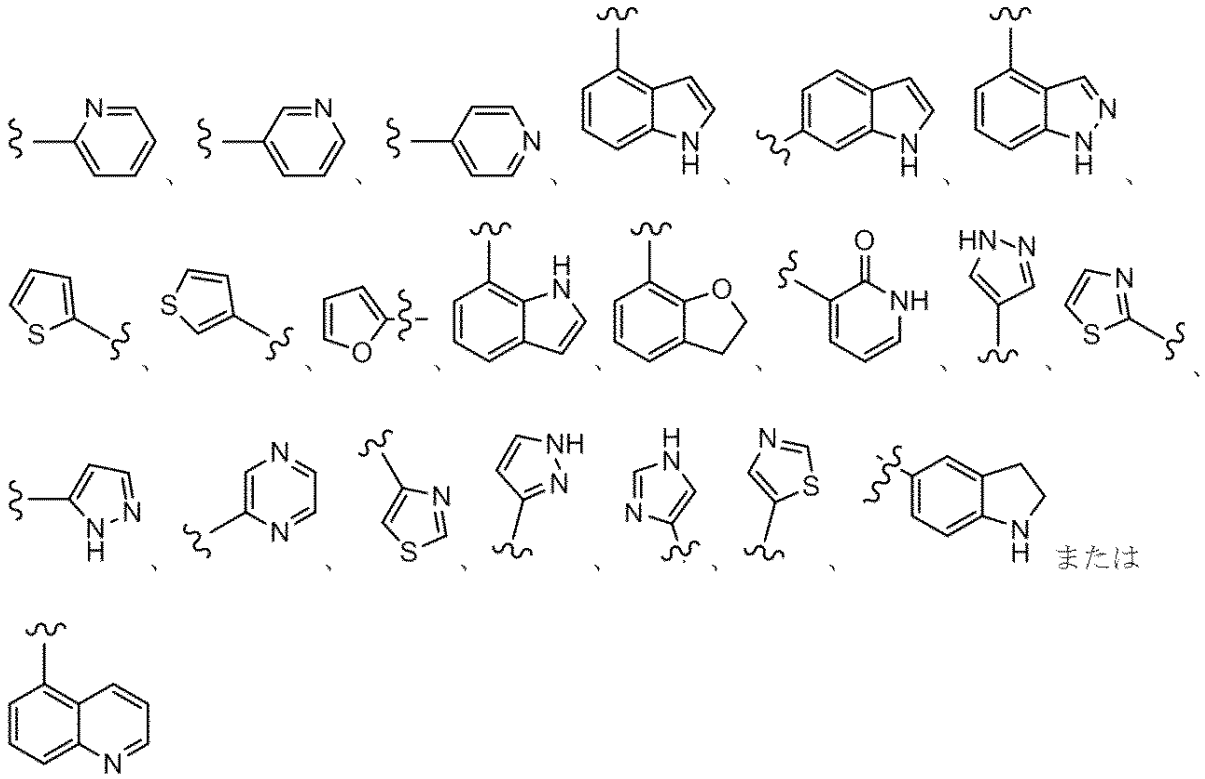
【０３２５】

ある態様において、環Ｂはピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０３２６】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化１７２】



または

である。

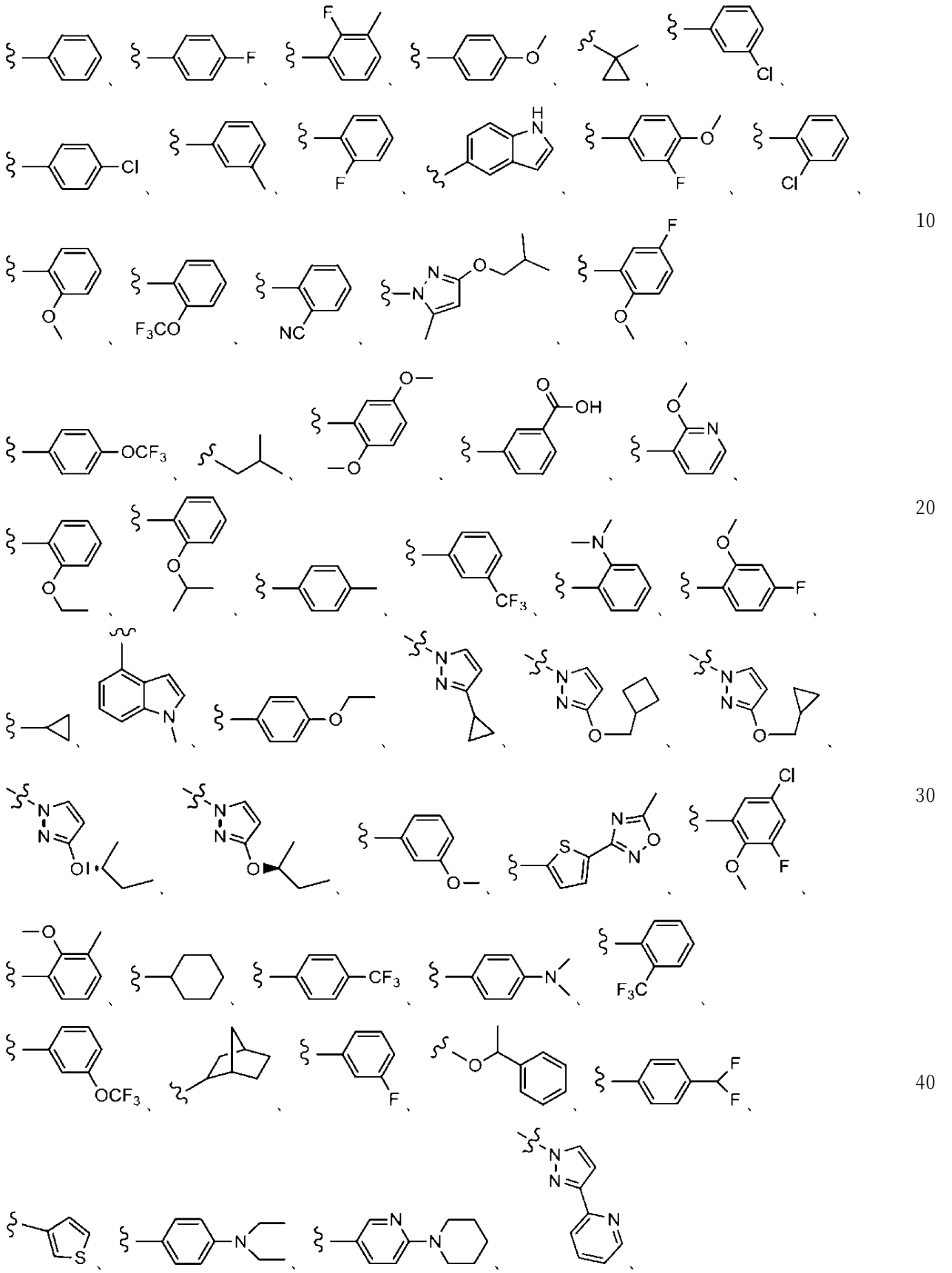
【０３２７】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

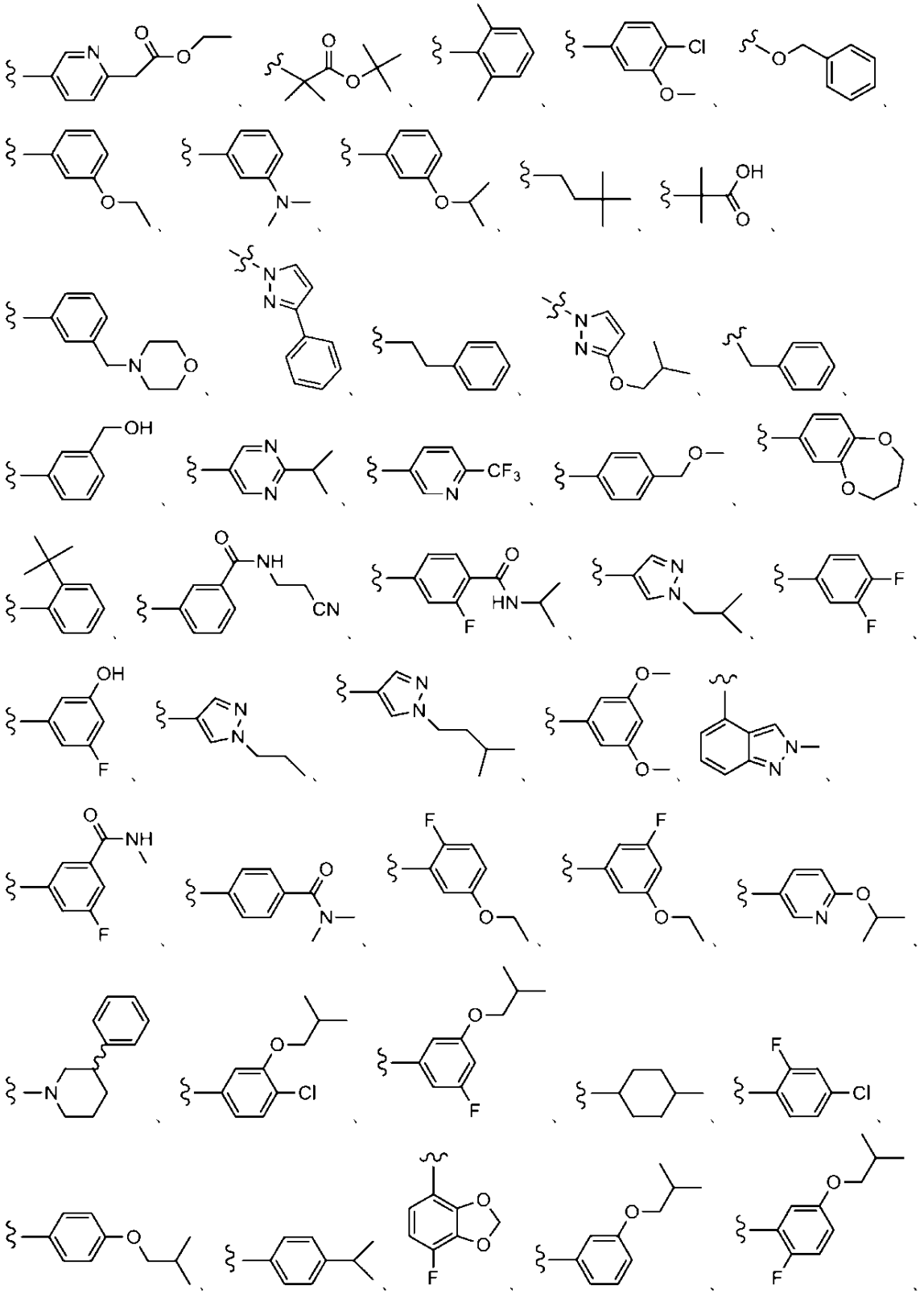
【０３２８】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

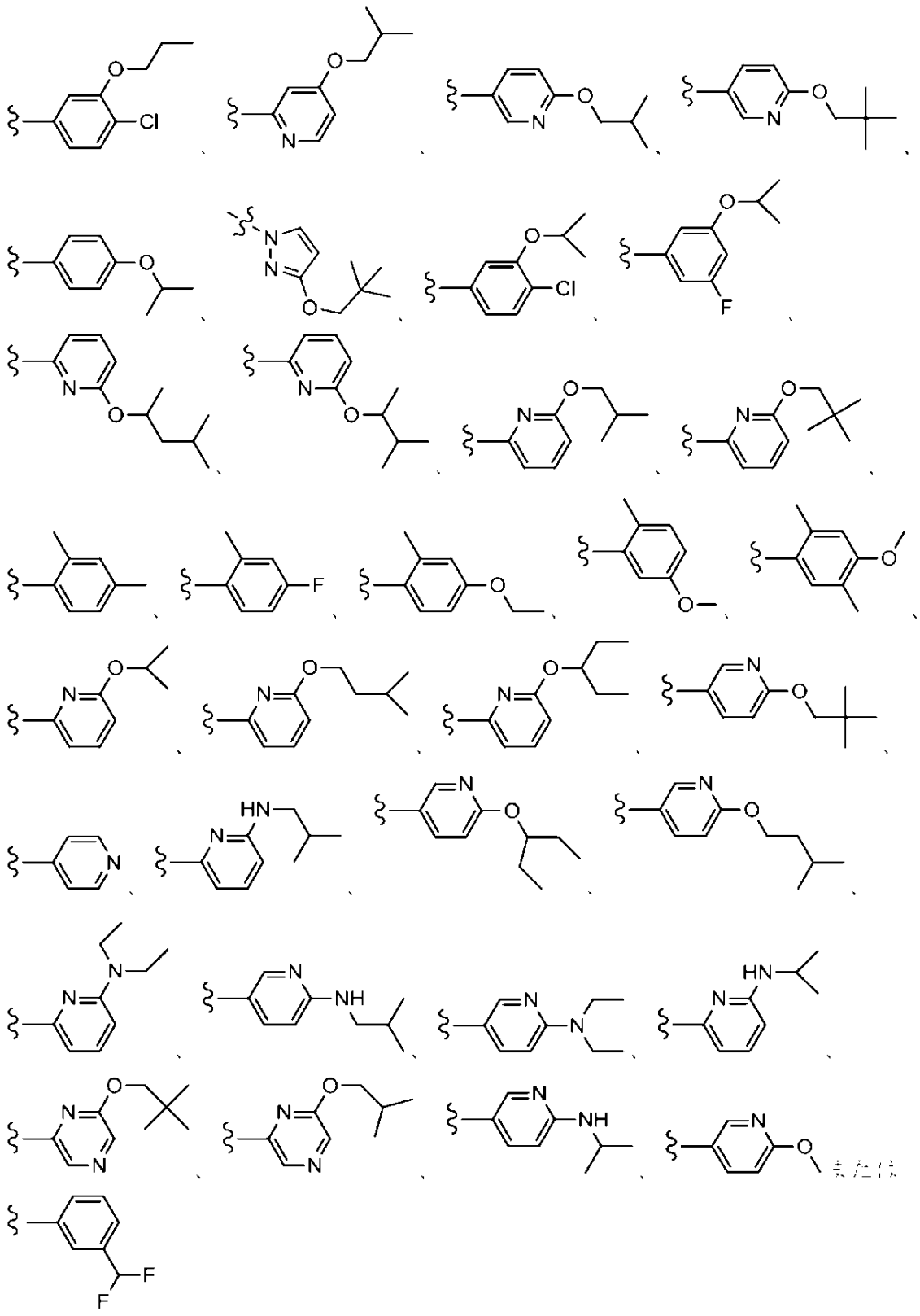
【化１７３】



【化１７４】



【化１７５】



である。

【０３２９】

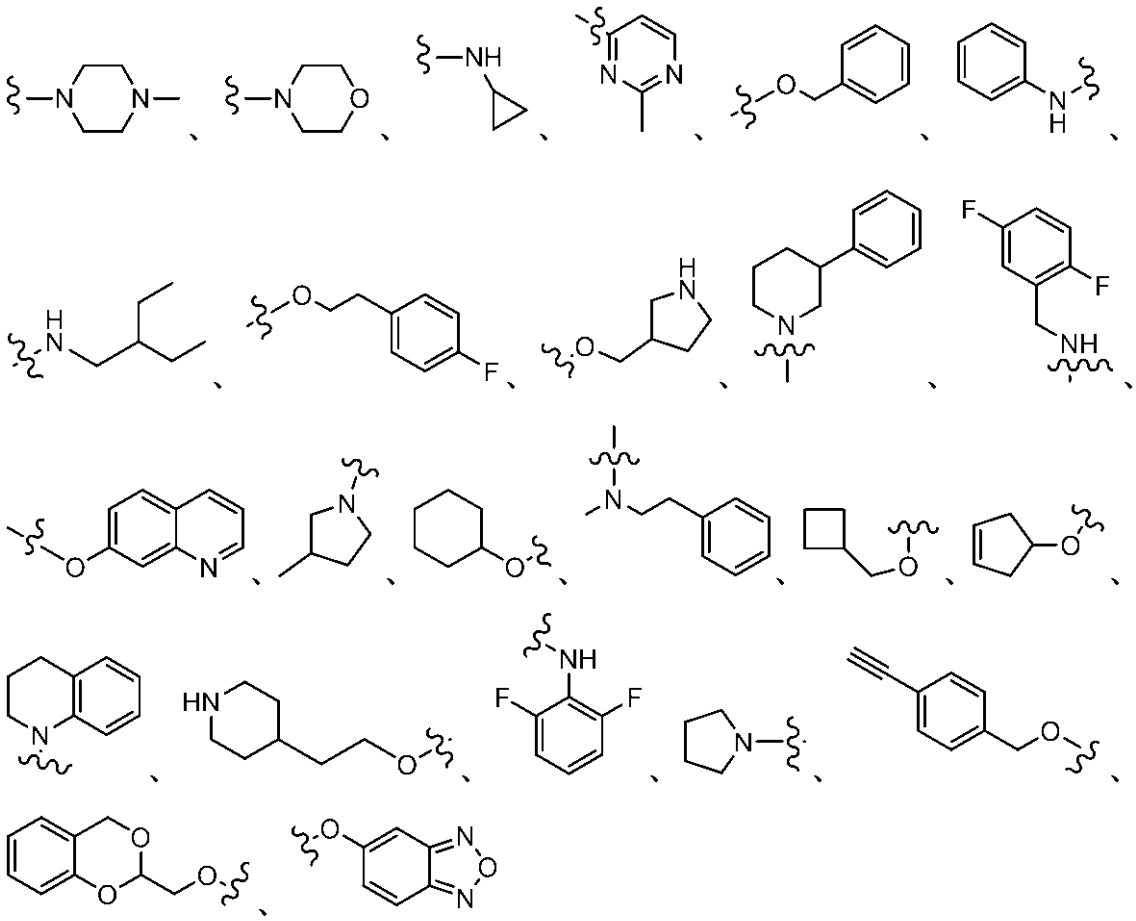
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよ

い(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$である。

【０３３０】

ある態様において、Ｒ$_2$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_2$はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、Ｎ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_3$)、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、＝Ｏ、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$ＮＨ、ＣＦ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮ(ＣＨ$_3$)、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、(ＣＨ$_3$)$_2$ＣＨＯＣＯＮＨ、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＨＦ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣ(ＣＨ$_3$)$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ｔＢｕ、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_2$ＣＨ$_3$、Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＨ、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_3$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化１７６】



またはＣＯ$_2$Ｈである。

【０３３１】

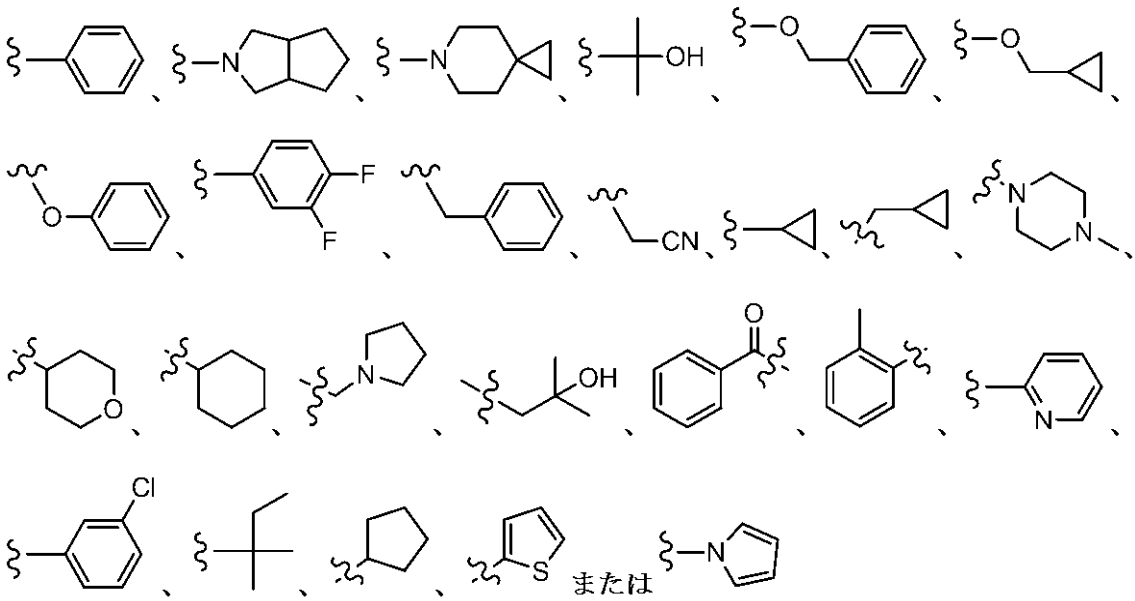
ある態様において、Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０３３２】

ある態様において、Ｒ$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

ＣＣＨ、ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$ｔＢｕ、ｔＢｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、

【化１７７】



である。

【０３３３】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

【０３３４】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

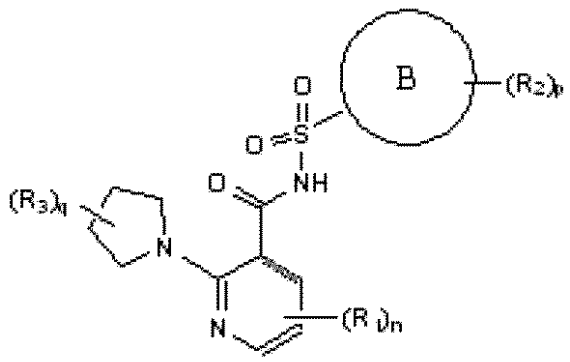
【０３３５】

ある態様において、Ｒ$_1$はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１である。ある態様において、Ｒ$_1$はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１であり、Ｒ$_2$はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、Ｒ$_1$はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１であり、Ｒ$_3$はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０３３６】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｖ－２

【化１７８】



Ib-v-2

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環であり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０３３７】

ある態様において、式Ｉｂ－ｖ－２の化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

【０３３８】

ある態様において、環Ｂはフェニルまたはナフタレンである。

【０３３９】

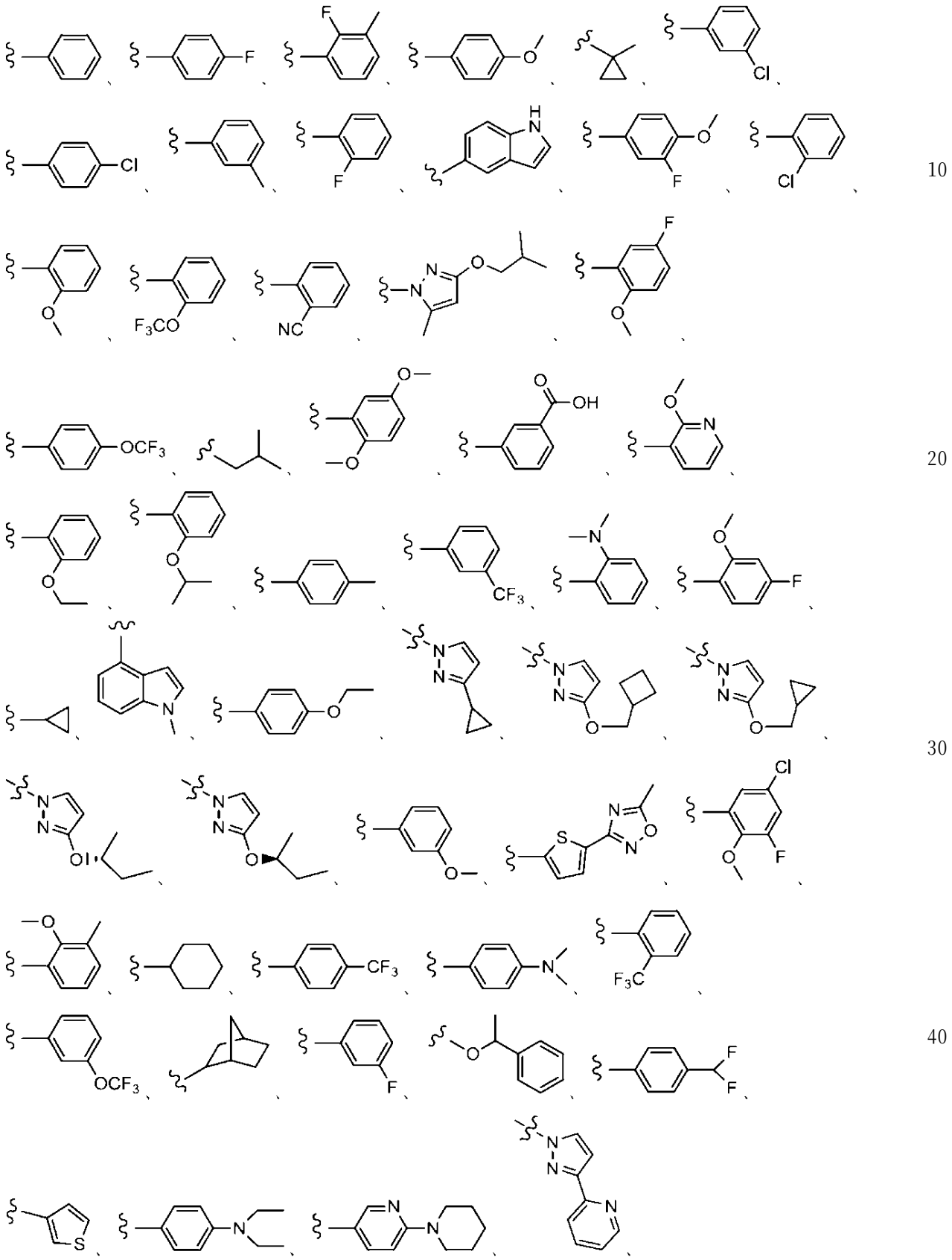
ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2ＯＨ、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

【０３４０】

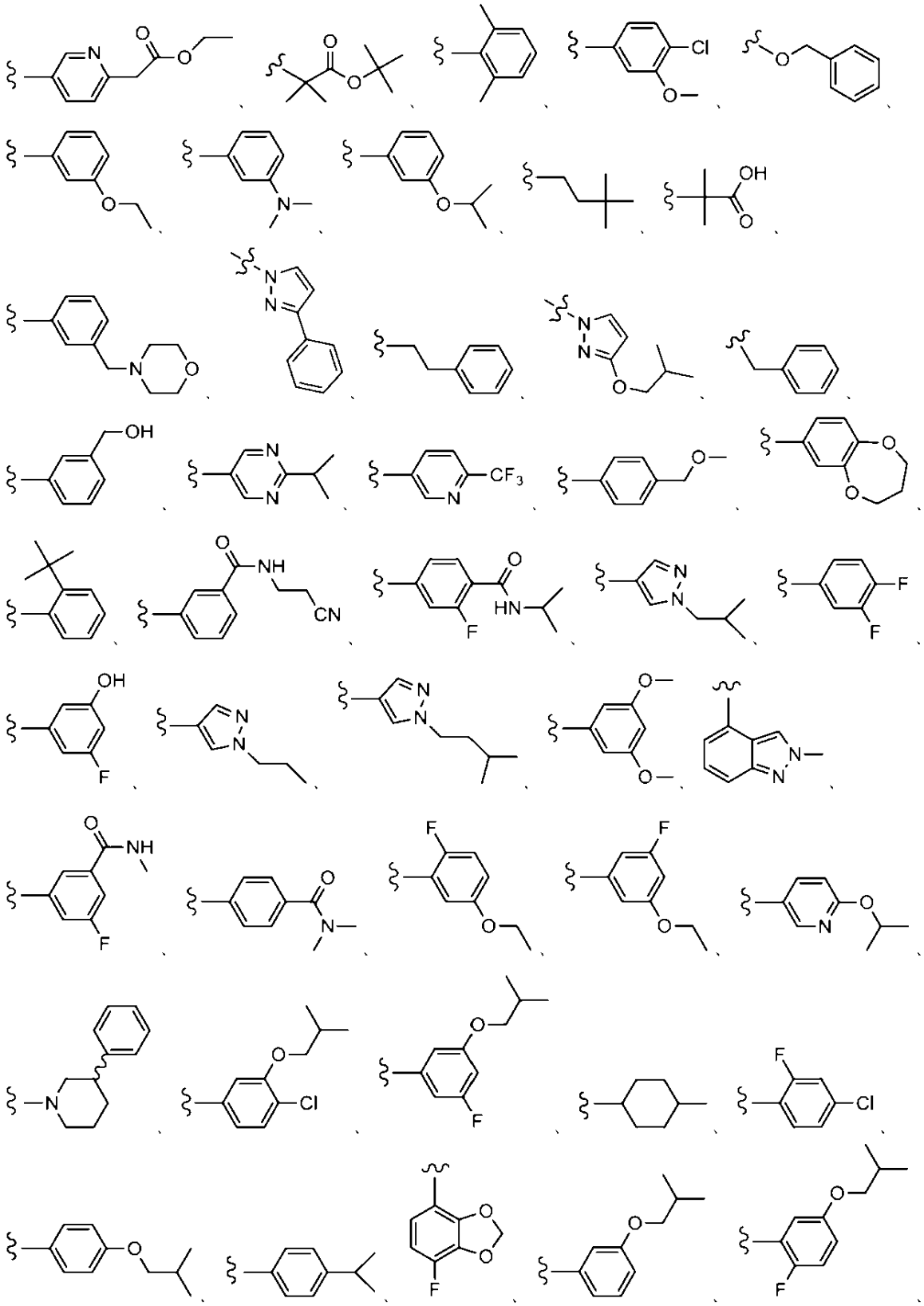
ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である

。例えば、R_1はCH_3、Cl、F、CN、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、tBu、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

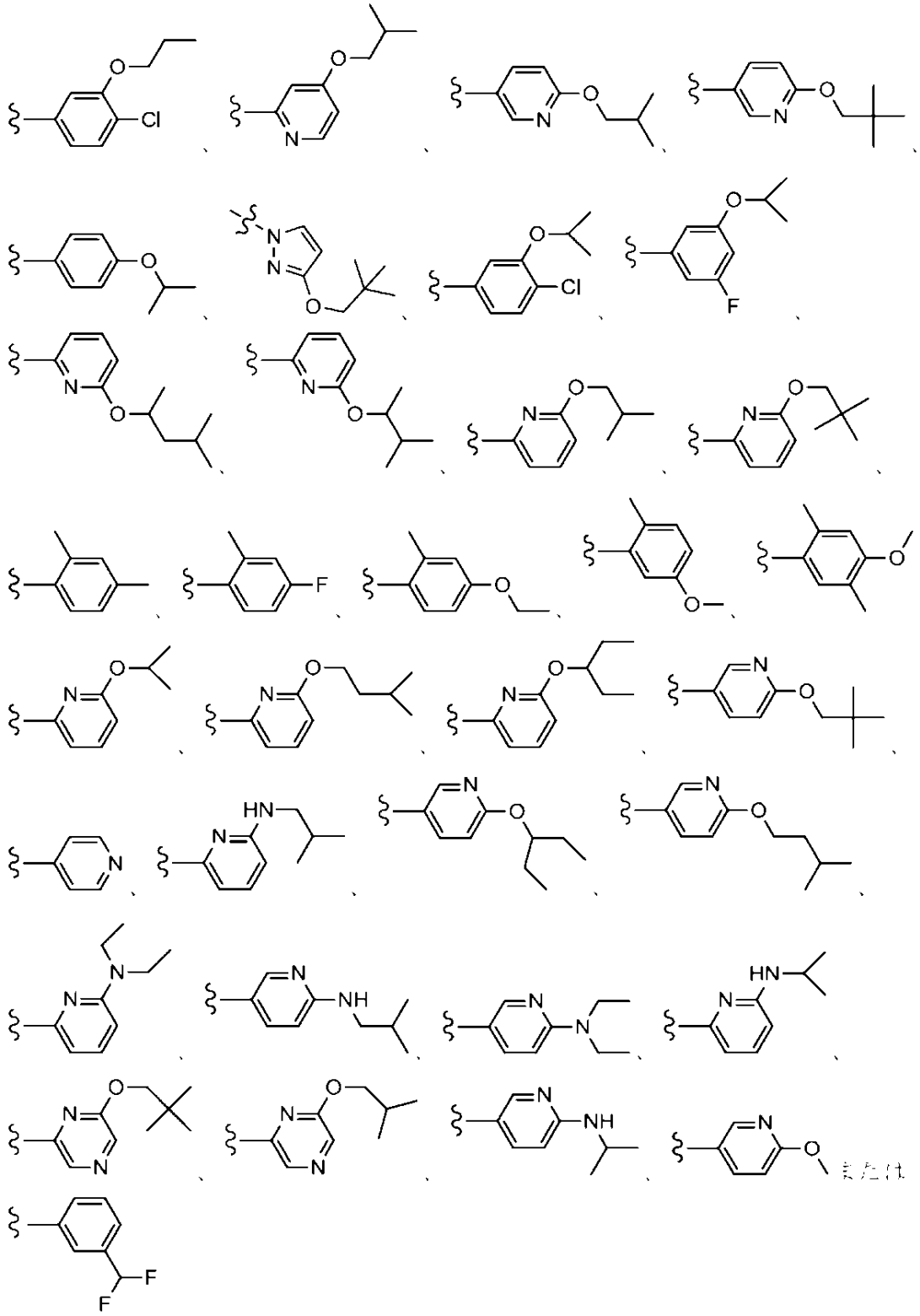
【化１７９】



【化１８０】



【化１８１】



である。

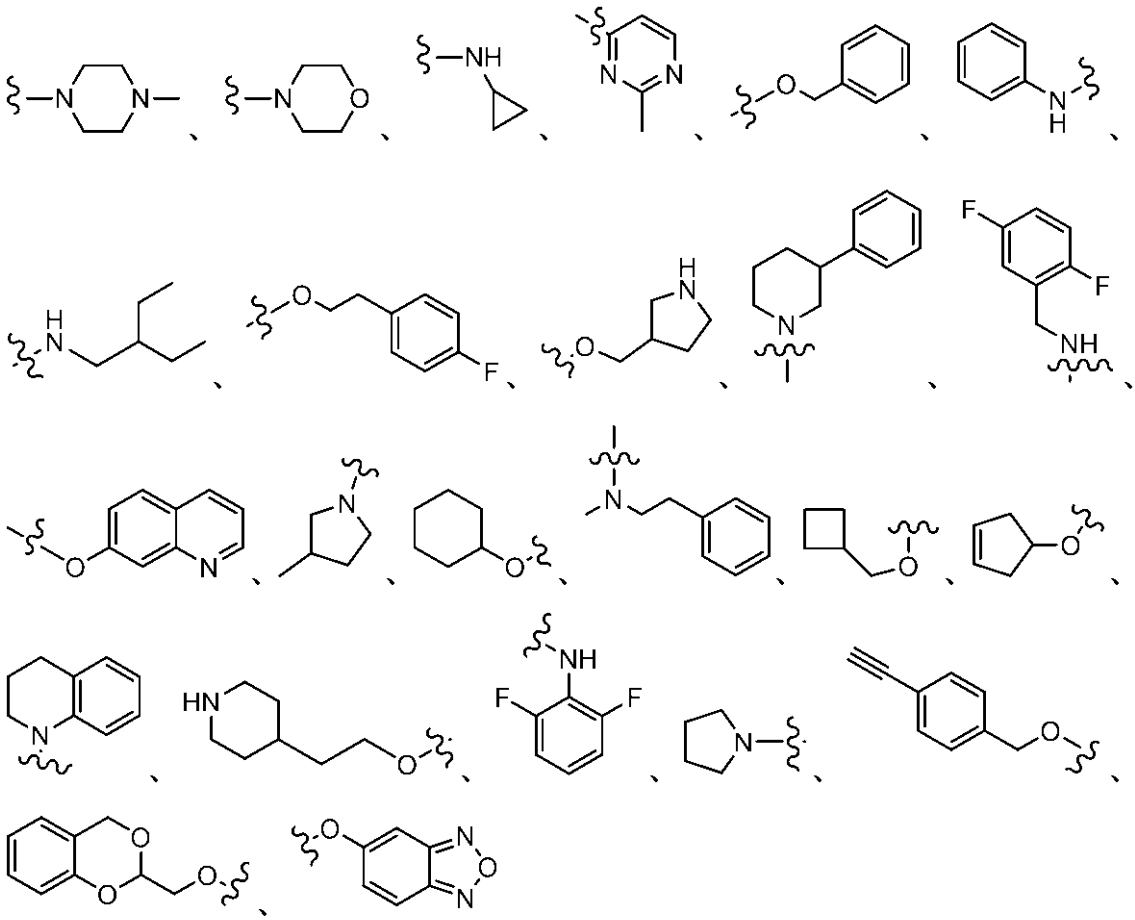
【０３４１】

ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０３４２】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はCl、F、OH、CN、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝O、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、$tBuOCONH$、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化１８２】



またはCO_2Hである。

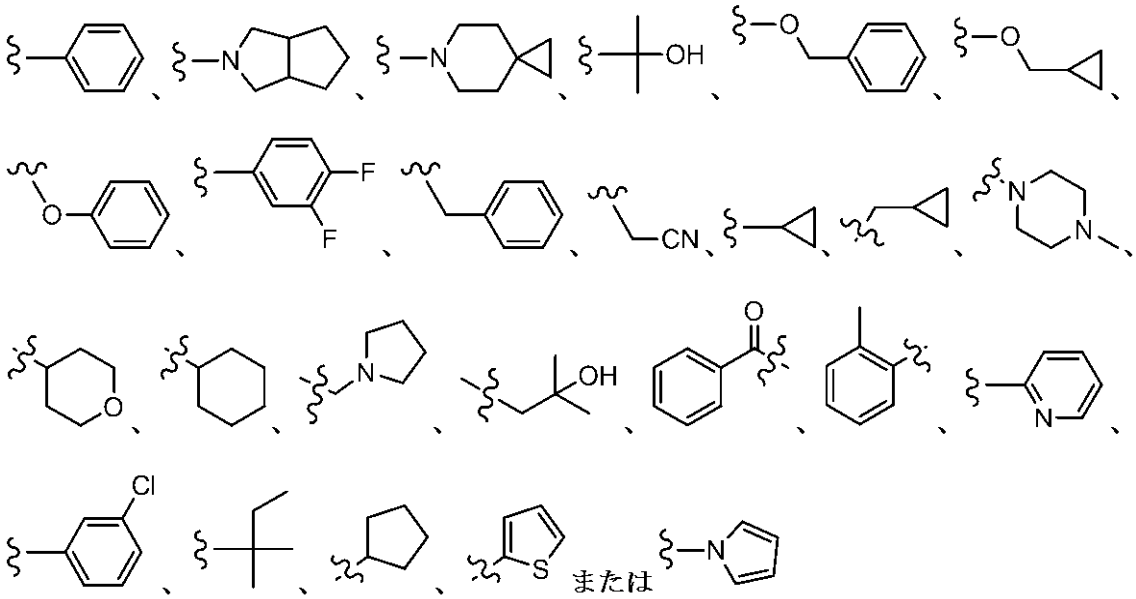
【０３４３】

ある態様において、R_3はハロ、CN、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してO、S、NもしくはNRであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０３４４】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はCl、I、重水素、F、CN、CH_3、OH、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tBu、$=CH_2$、＝O、

【化１８３】



である。

【０３４５】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｎは１である。ある態様において、ｎは２である。

【０３４６】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

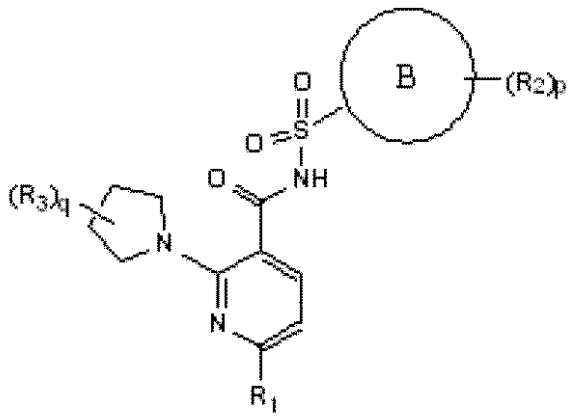
【０３４７】

ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１である。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１であり、R_2はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、ｎは１であり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０３４８】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－vi

【化１８４】



Ib-vi

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで

あるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
R_1はＣ６－Ｃ１０アリールまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０３４９】

ある態様において、式Ｉｂ－viの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

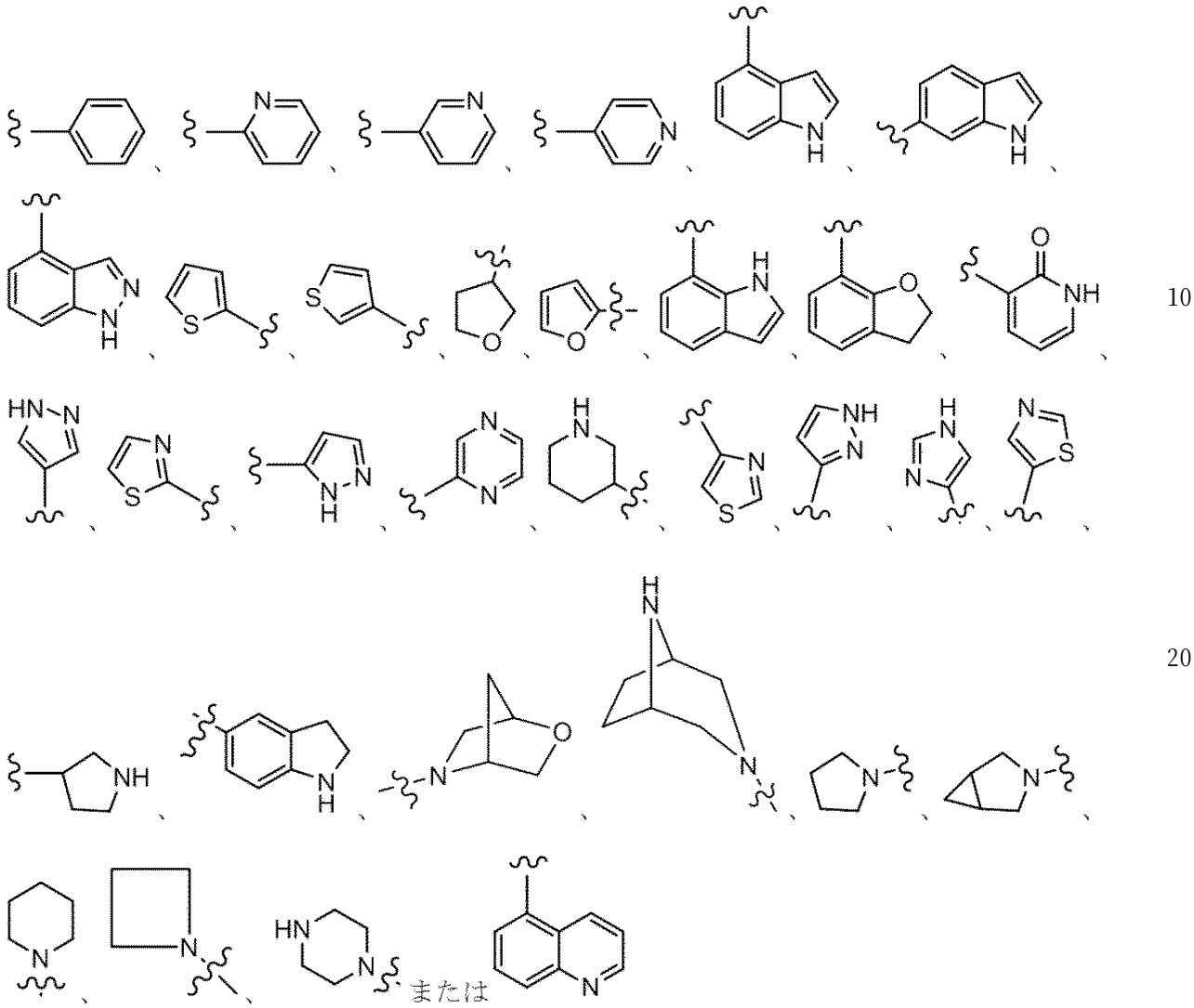
【０３５０】

ある態様において、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０３５１】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化１８５】



である。

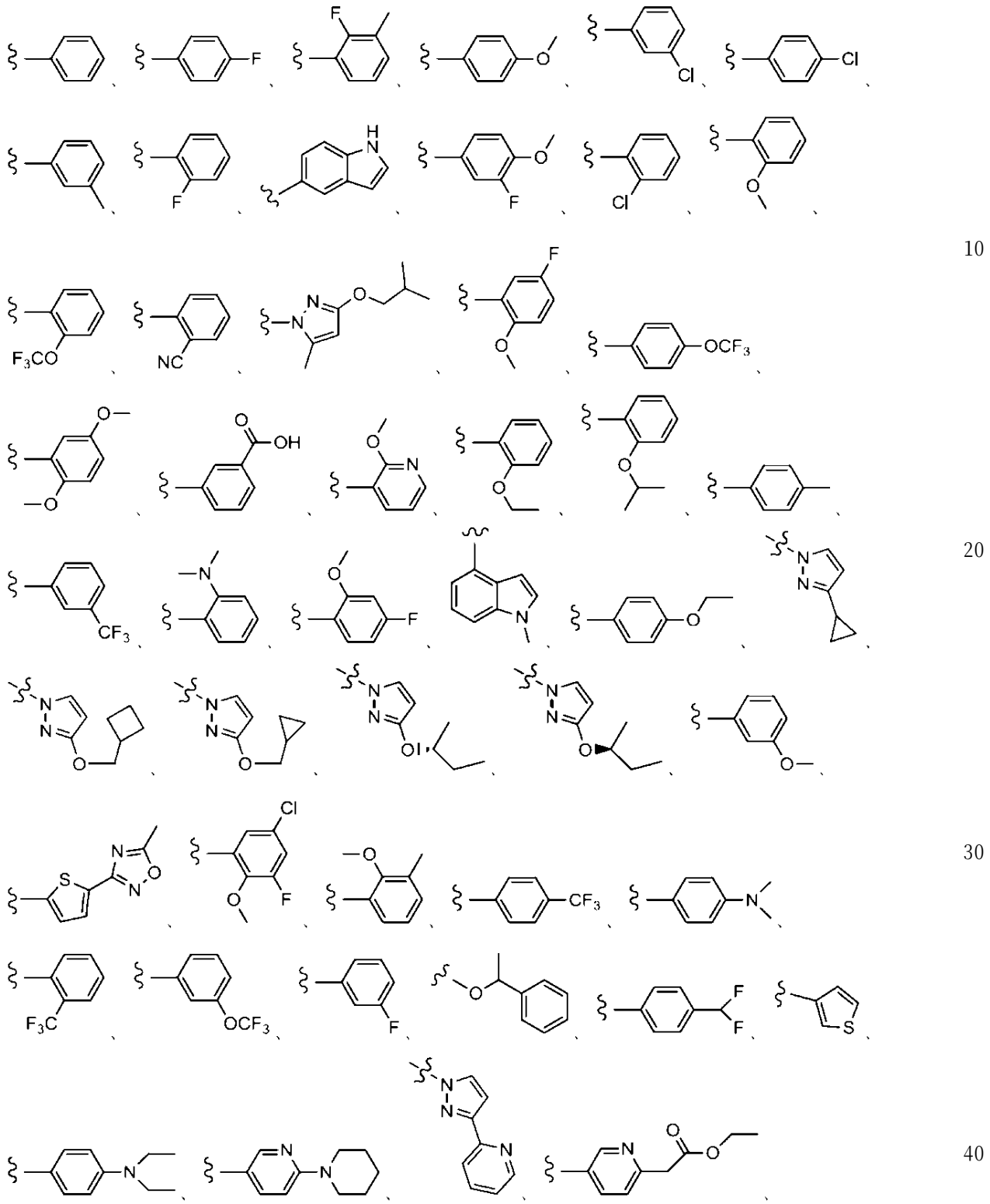
【０３５２】

ある態様において、R_1はフェニル、チオフェン、ピリジンまたはピラゾールである。

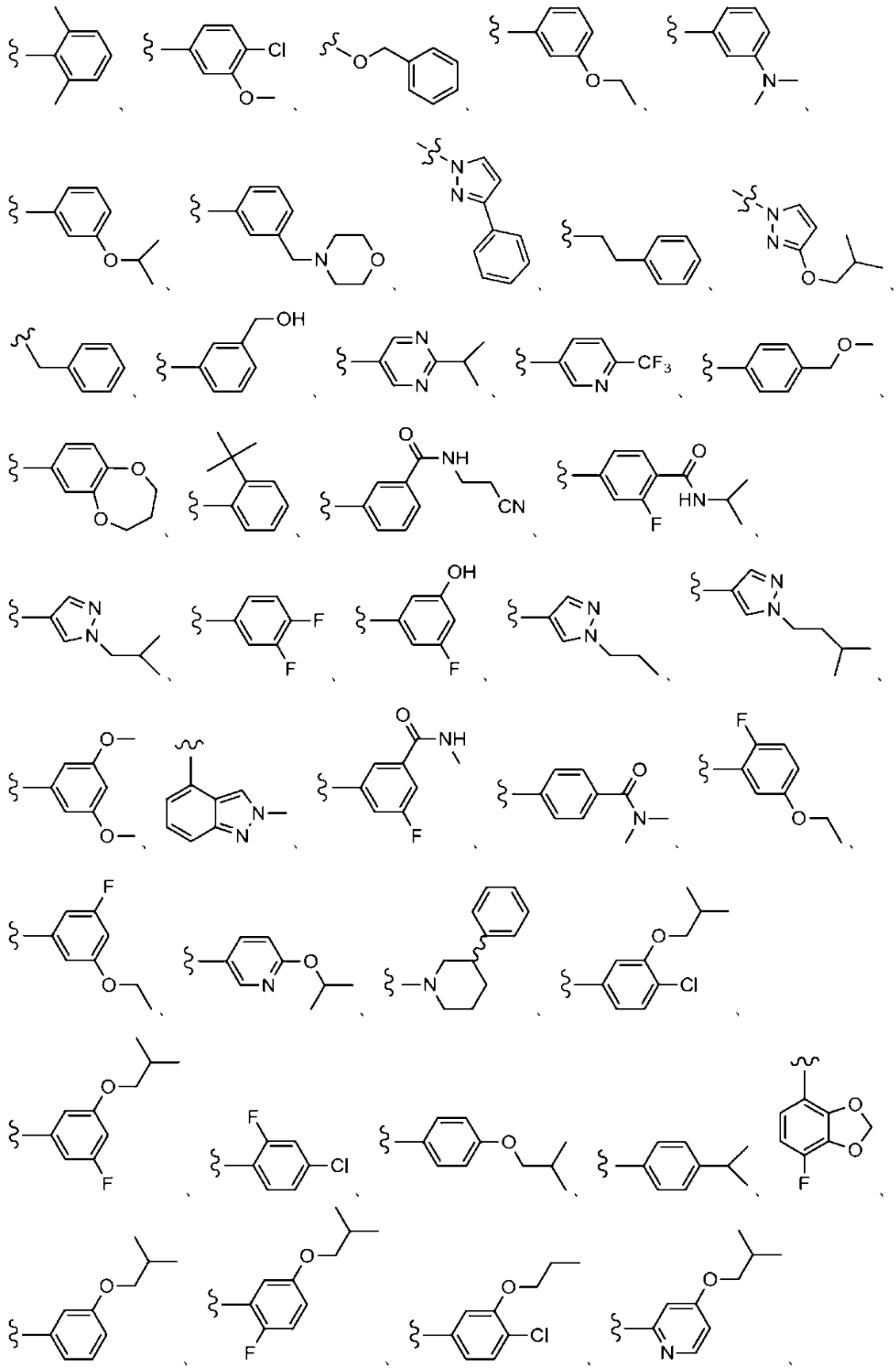
【０３５３】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1は

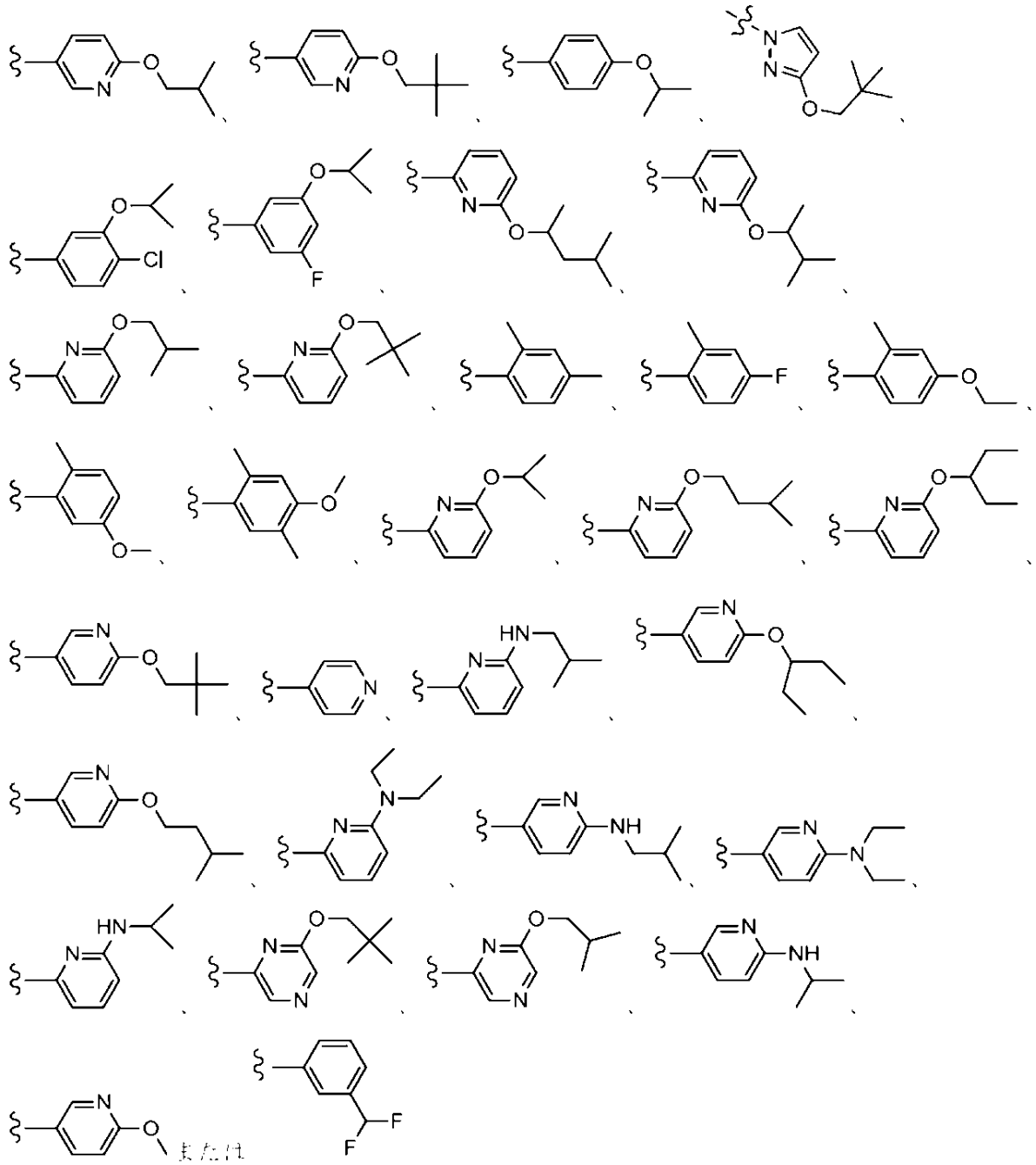
【化１８６】



【化１８７】



【化１８８】



である。

【０３５４】

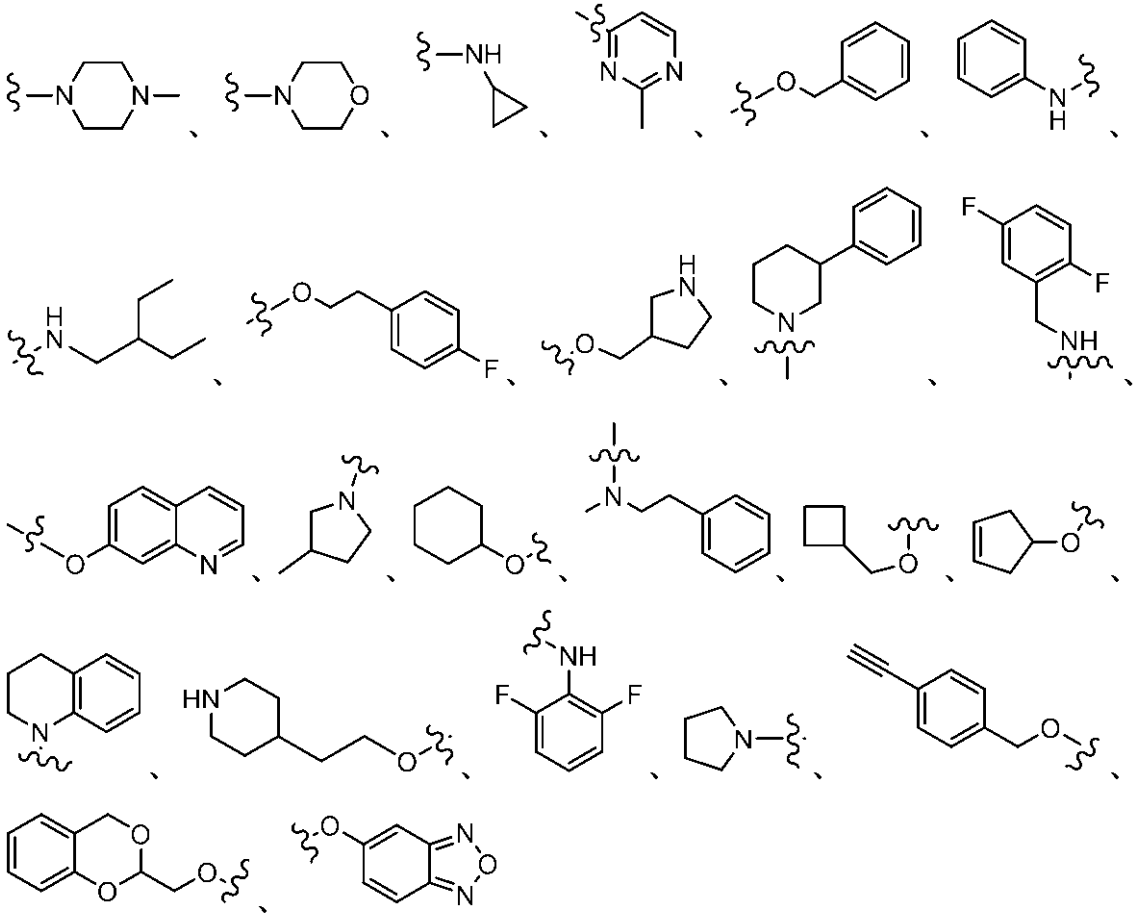
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０３５５】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、Ｃ

F_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、$tBuOCONH$、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化１８９】



またはCO_2Hである。

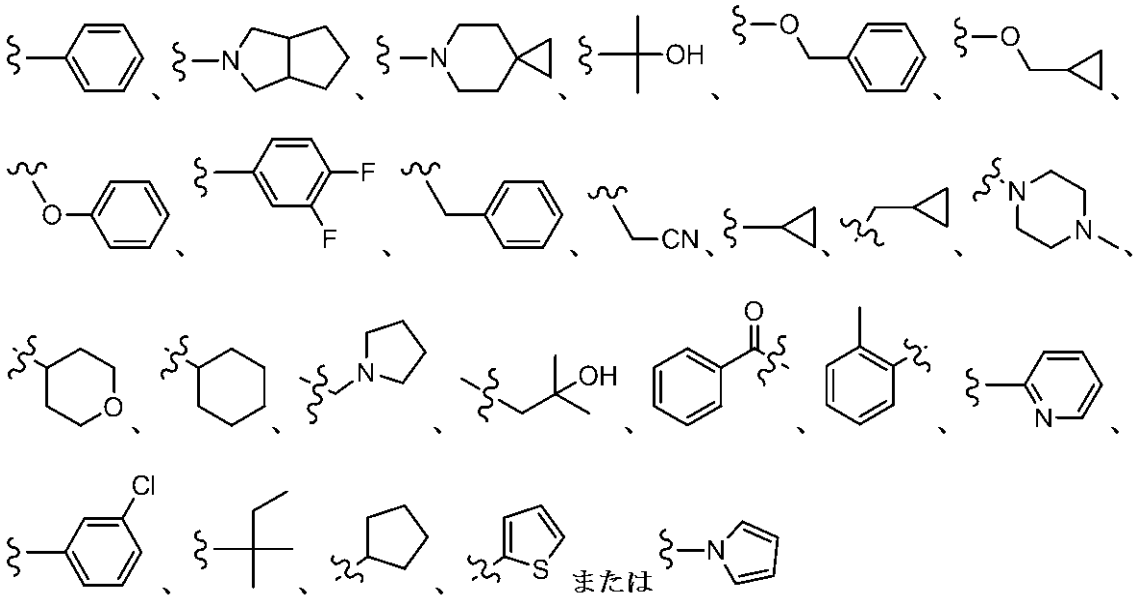
【０３５６】

ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０３５７】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化１９０】



である。

【０３５８】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

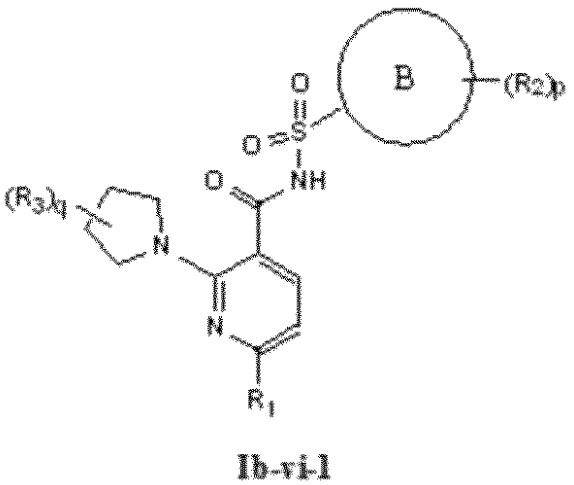
【０３５９】

ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールである。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_2はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０３６０】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｖｉ－１

【化１９１】



Ib-vi-1

〔式中、
各場合互いに独立して：
環Ｂは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリール環であり；
R_1はＣ６－Ｃ１０アリールまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールであり；

R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０３６１】

ある態様において、式Ｉｂ－ｖｉ－１の化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

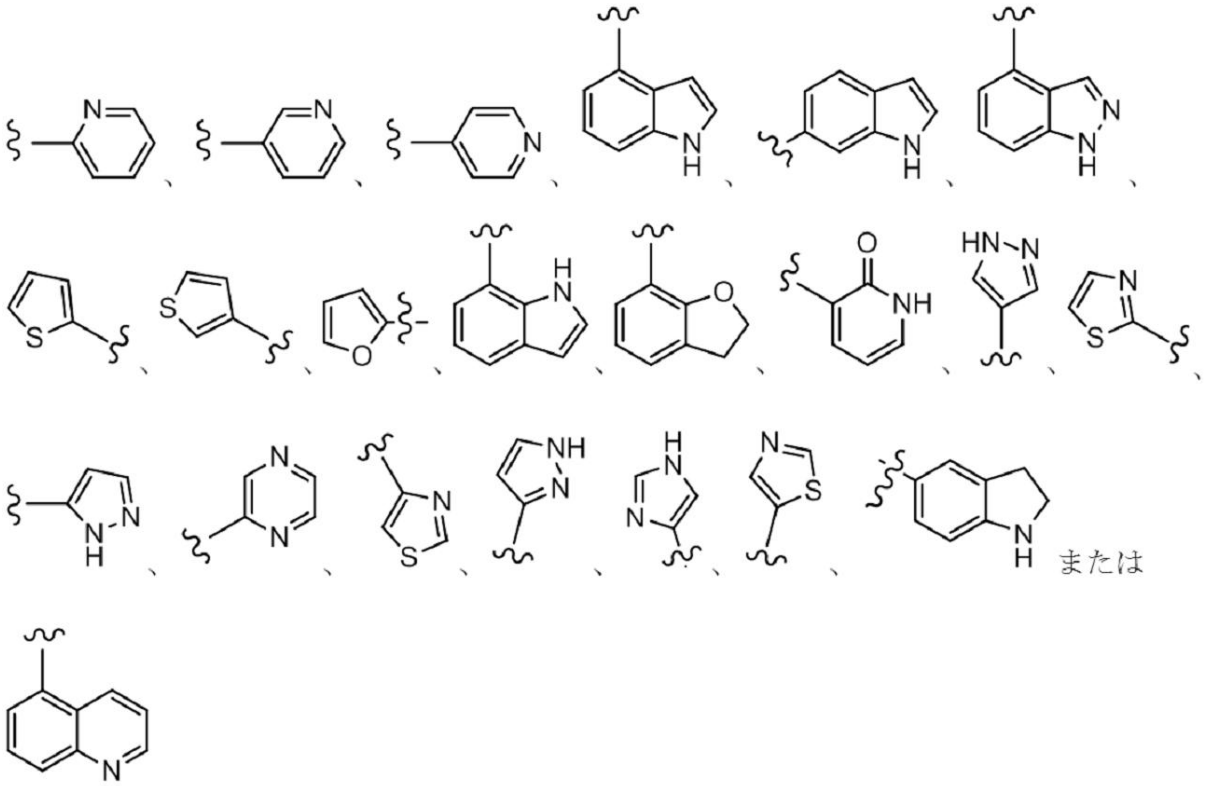
【０３６２】

ある態様において、環Ｂはピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０３６３】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化１９２】



または

である。

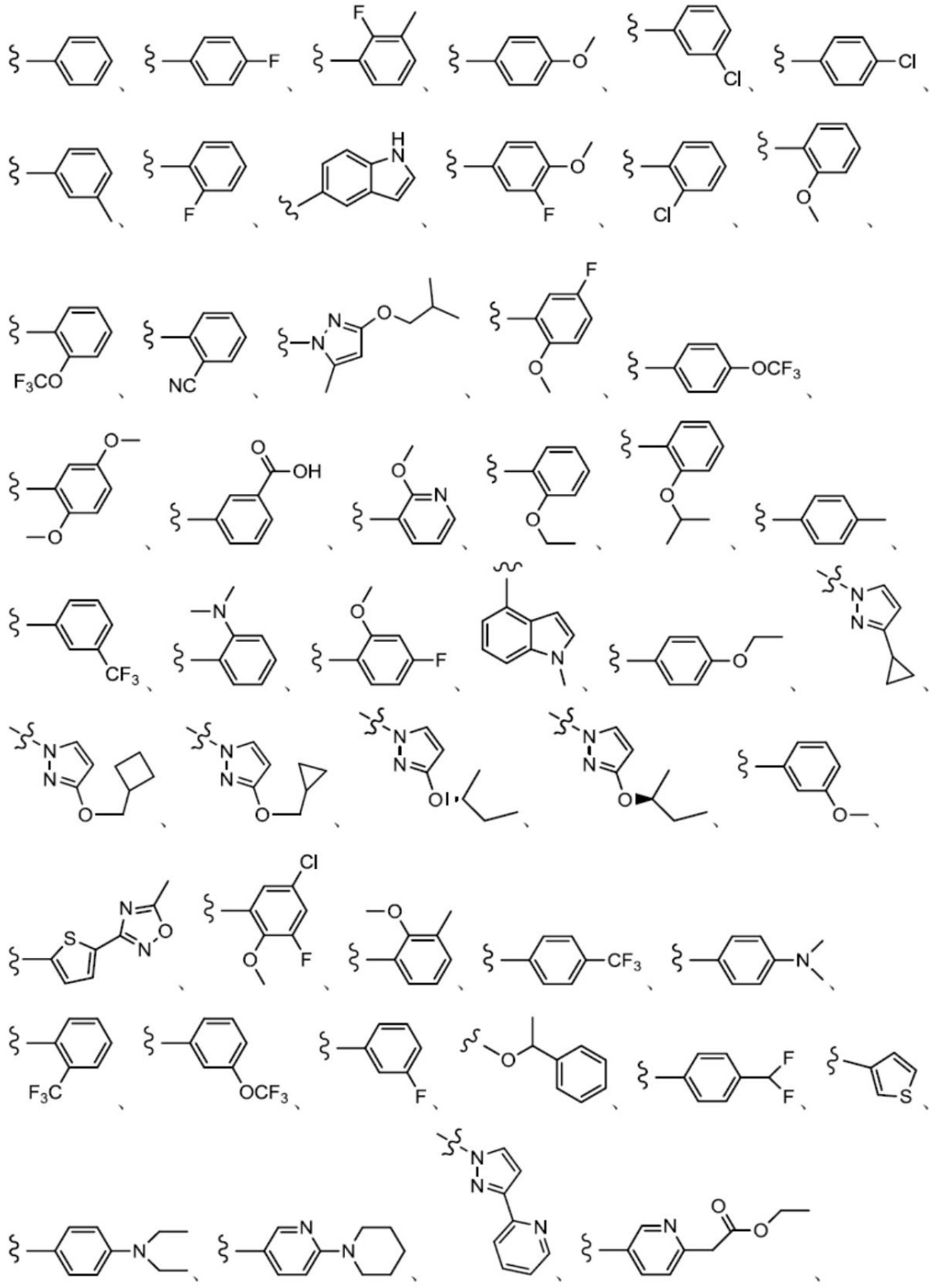
【０３６４】

ある態様において、R_1はフェニル、チオフェン、ピリジンまたはピラゾールである。

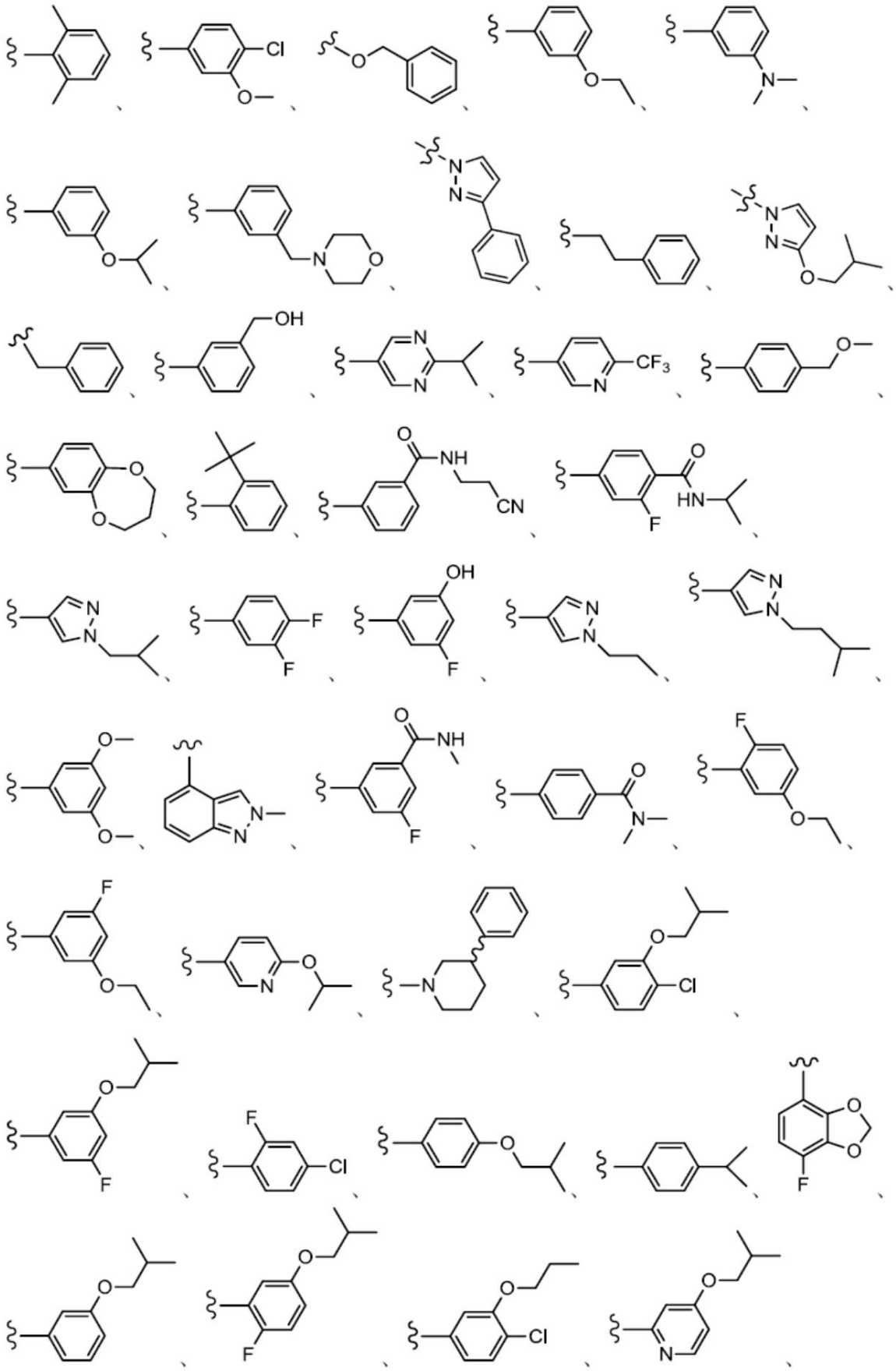
【０３６５】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1は

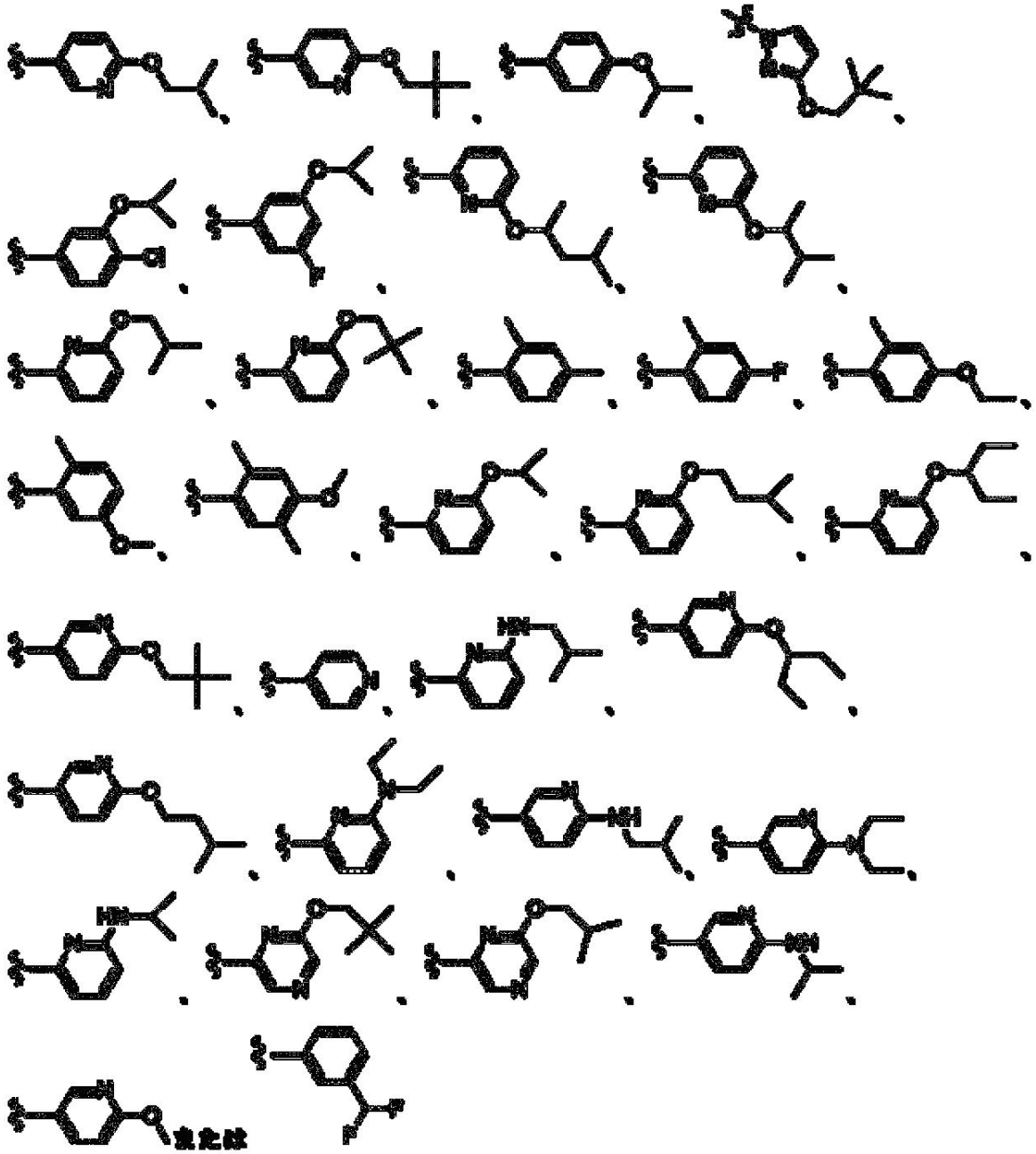
【化１９３】



【化１９４】



【化１９５】



である。

【０３６６】

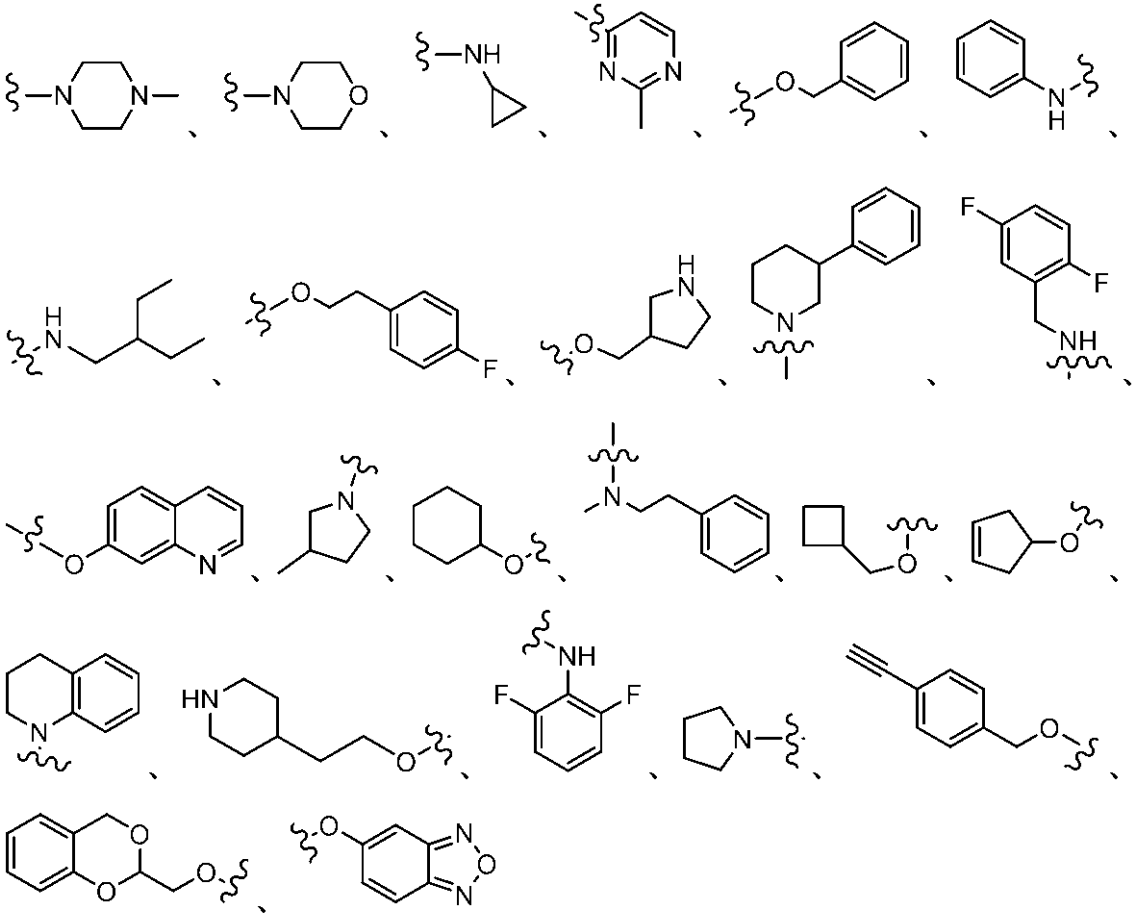
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０３６７】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、Ｏ

CH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化１９６】



またはCO_2Hである。

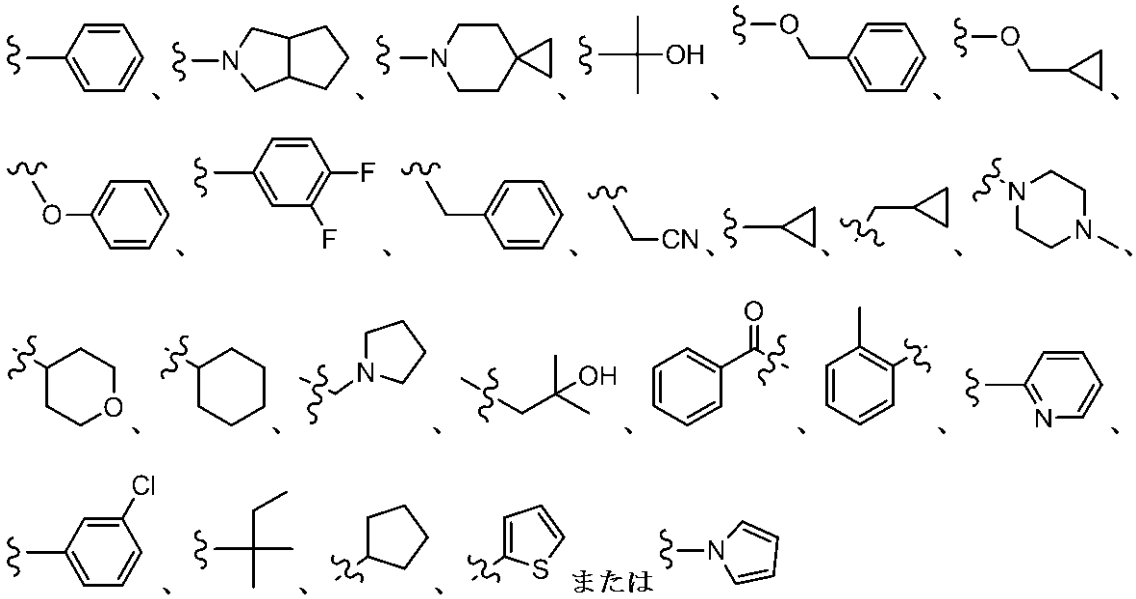
【０３６８】

ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０３６９】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化１９７】



である。

【０３７０】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

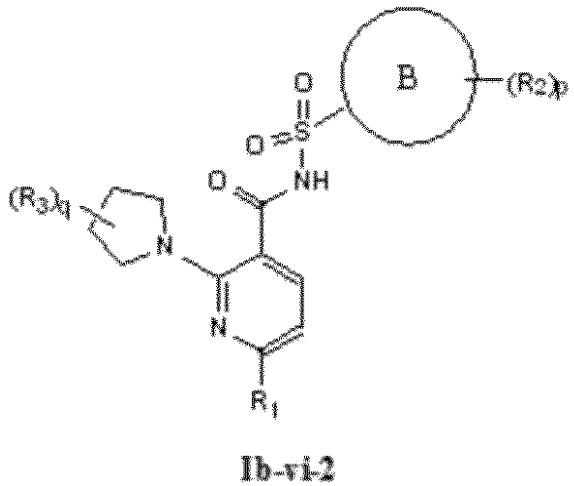
【０３７１】

ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールである。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_2はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０３７２】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｖｉ－２

【化１９８】



Ib-vi-2

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環であり；
R_1はＣ６－Ｃ１０アリールまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフル

オロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０３７３】

ある態様において、式Ｉｂ－ｖｉ－２の化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

【０３７４】

ある態様において、環Ｂはフェニルまたはナフタレンである。

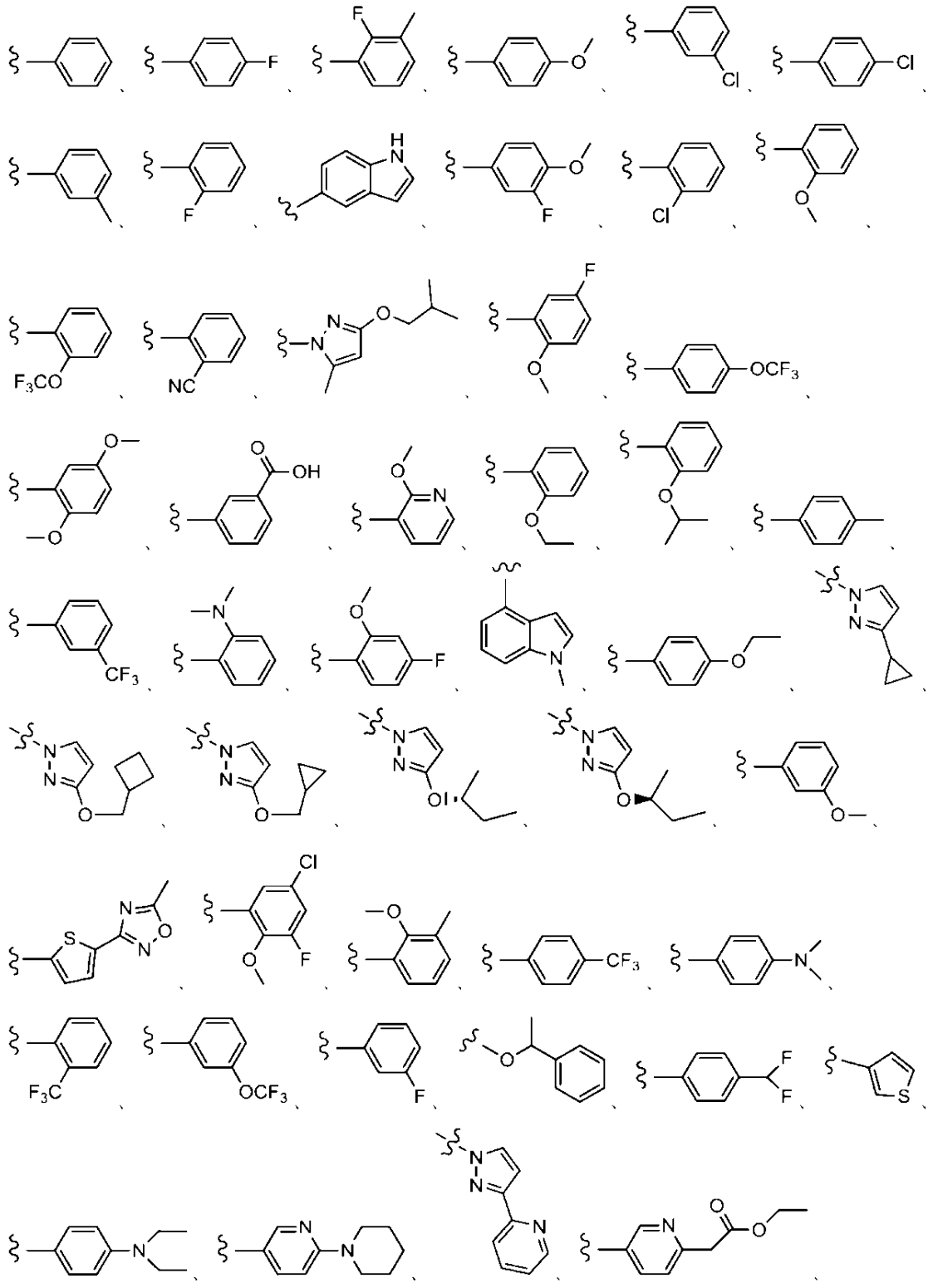
【０３７５】

ある態様において、R_1はフェニル、チオフェン、ピリジンまたはピラゾールである。

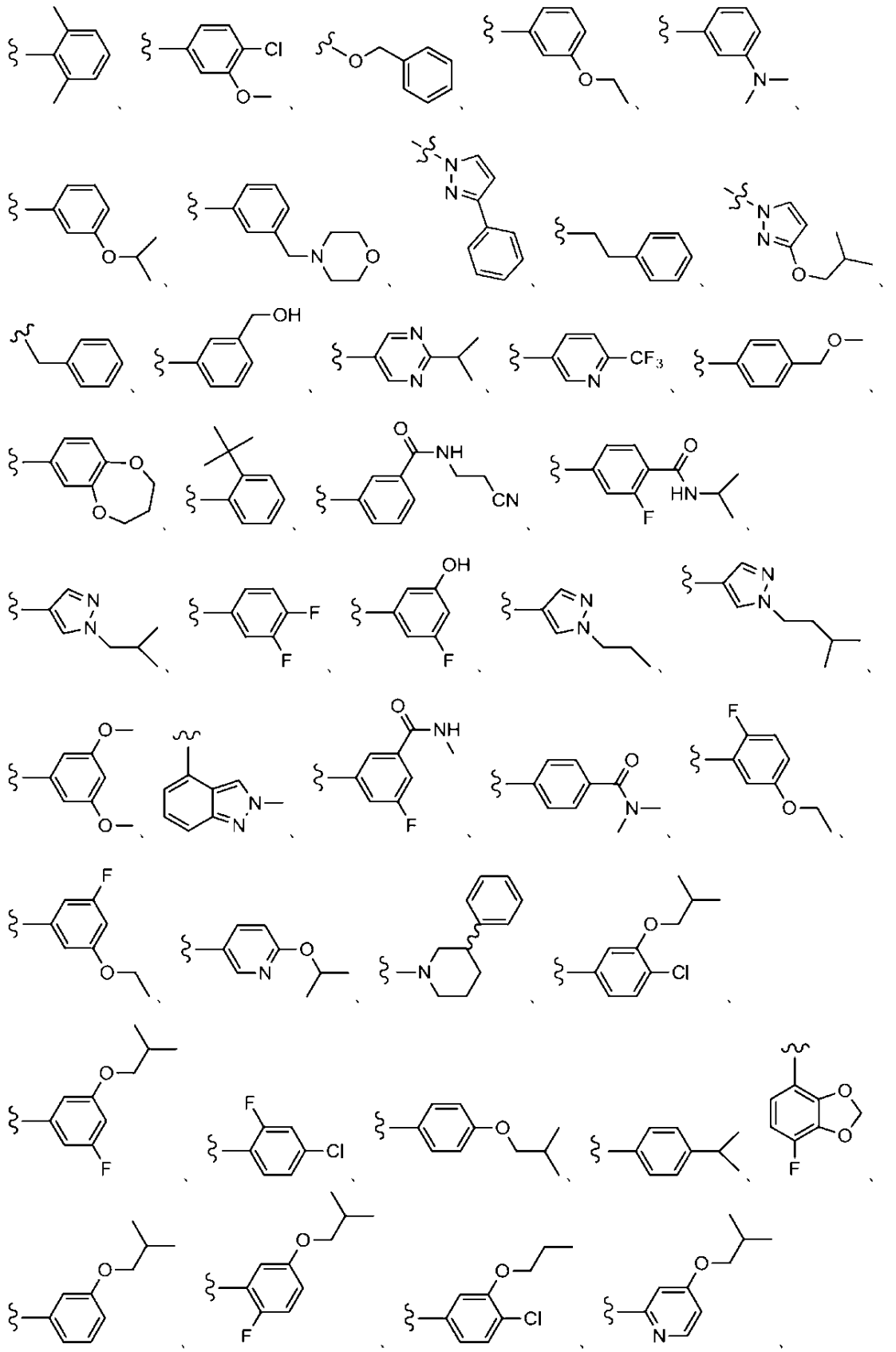
【０３７６】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1は

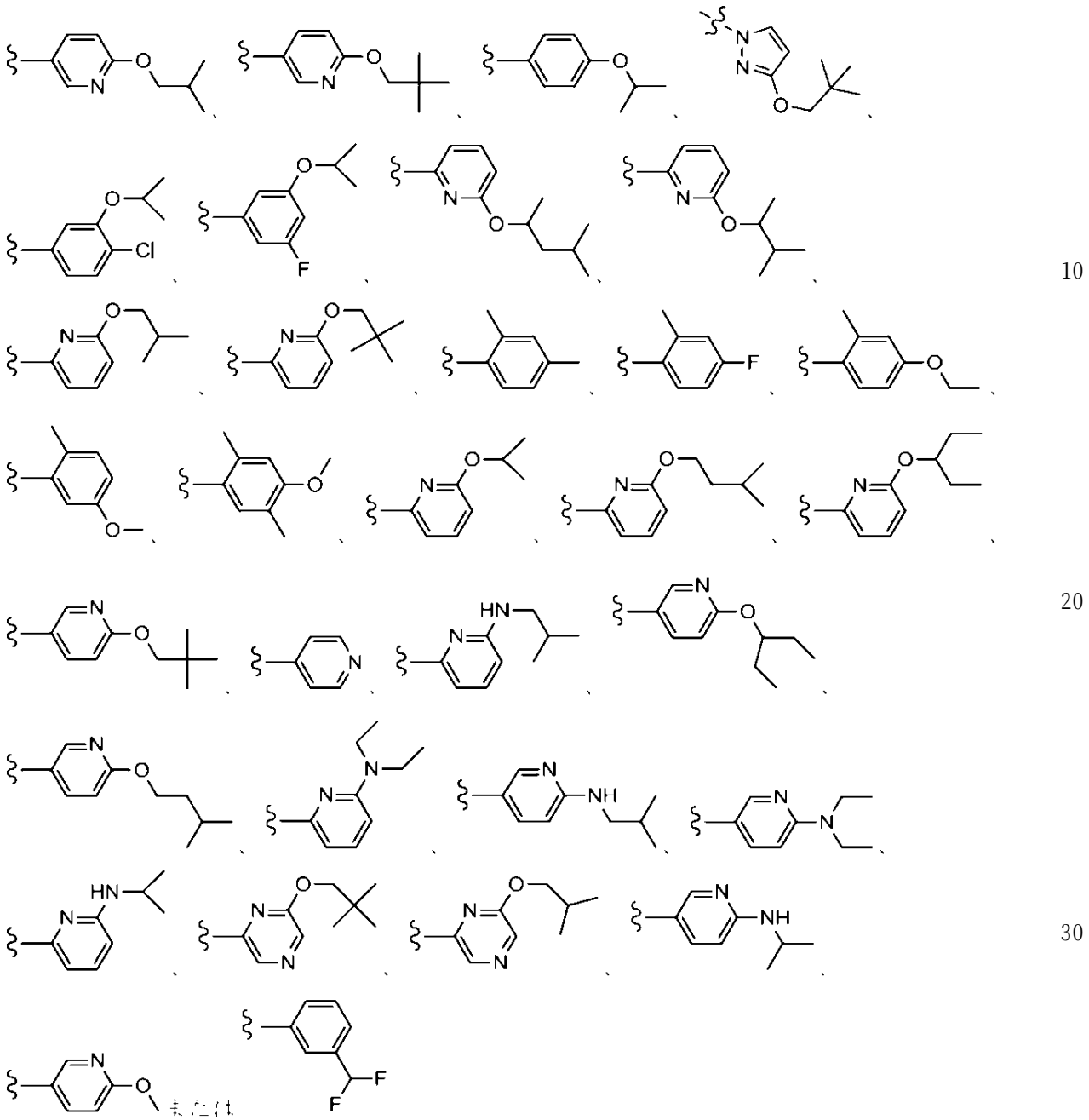
【化１９９】



【化２００】



【化２０１】



である。

【０３７７】

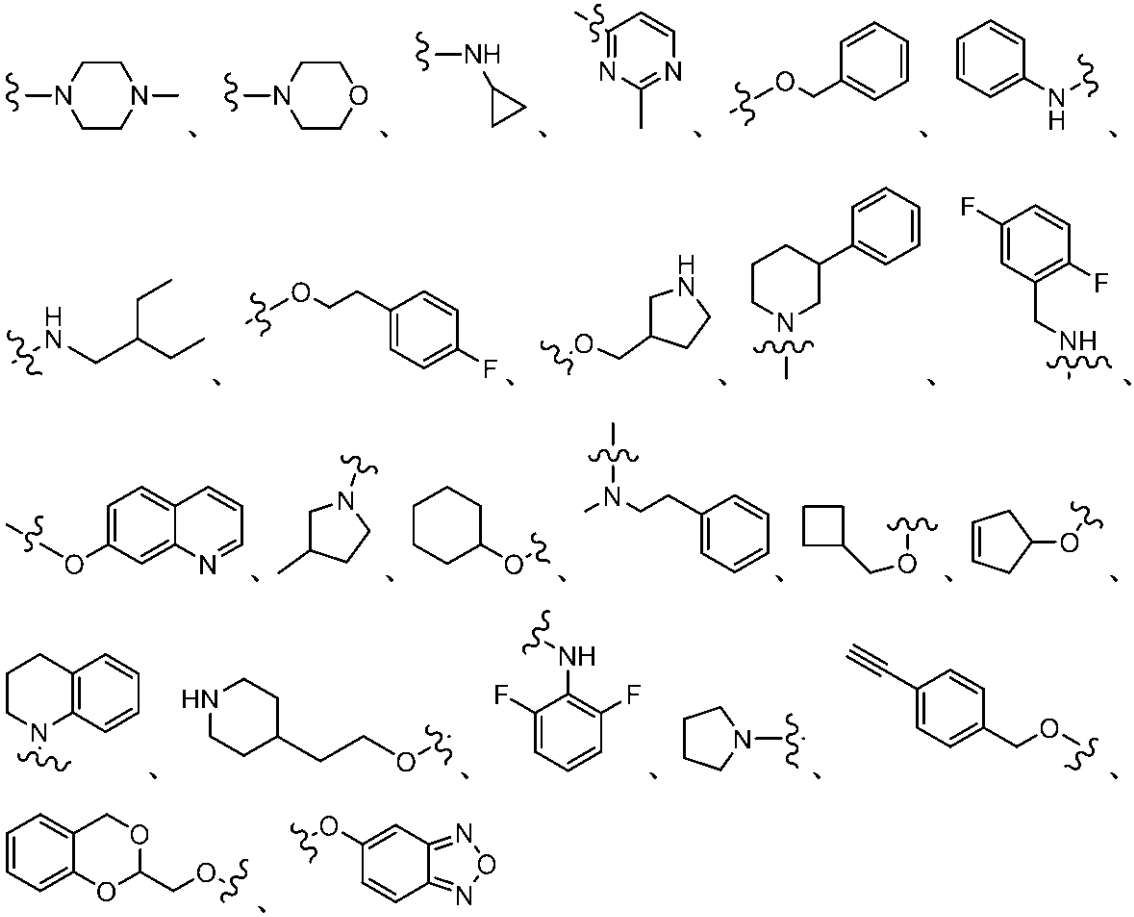
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０３７８】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、ＯＣＨ$_2$ＣＨ

$_2$CH$_3$、OCH$_2$CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、OCF$_3$、OCHF$_2$、OC(CH$_3$)$_3$、OCH$_2$CH$_2$tBu、NHCH(CH$_3$)(CH$_2$CH$_2$CH$_3$)、OCH(CH$_3$)$_2$、NH(CH$_2$)$_2$O(CH$_2$)$_2$CH$_3$、C(O)CH$_3$、CH$_2$CH$_2$OH、CH$_2$NH$_2$、NH(CH$_2$)$_2$OH、N(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$OCH$_3$、NHCH$_2$CH$_2$COOH、NH(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$、NH(CH$_2$)$_2$NH$_2$、NH(CH$_2$)$_3$NH$_2$、NH(CH$_2$)$_2$OCH$_3$、NHCH(CH$_3$)$_2$、

【化２０２】



またはCO$_2$Hである。

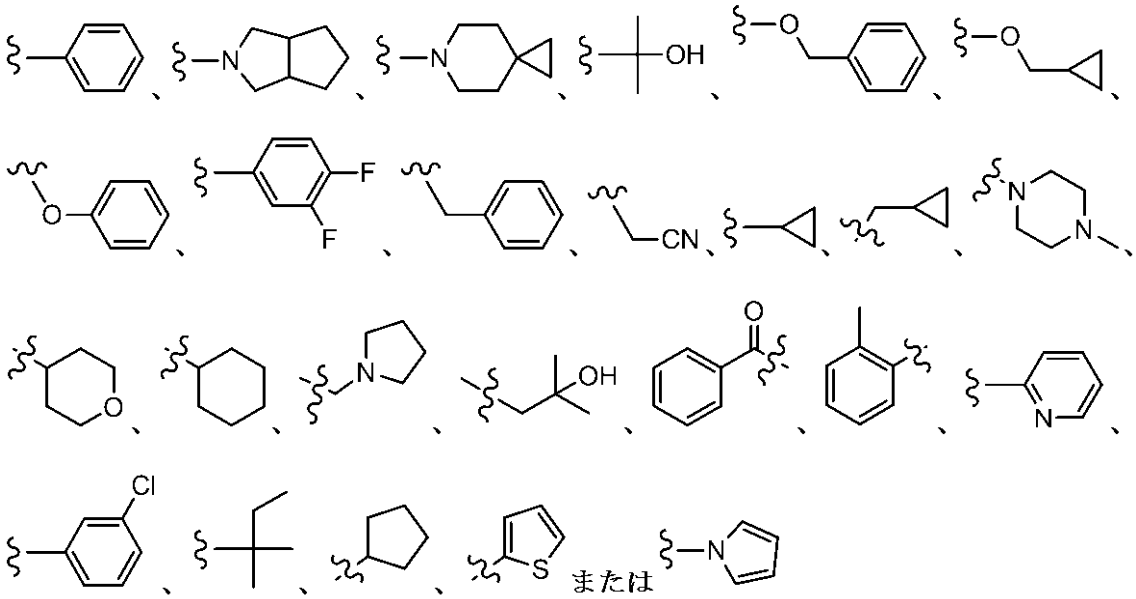
【０３７９】

ある態様において、R$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０３８０】

ある態様において、R$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH$_3$、ＯＨ、OCH$_3$、CF$_3$、CH$_2$CH$_3$、CH$_2$CF$_3$、CH$_2$CH$_2$CH$_3$、OCH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、OCH(CH$_3$)$_2$、CO$_2$H、CO$_2$NH$_2$、OCH$_2$CH$_3$、CH$_2$OCH$_3$、CH(CH$_3$)$_2$、ＣＣＨ、CH$_2$CONH$_2$、CO$_2$CH$_3$、－CH$_2$N(CH$_3$)$_2$、CO$_2$tBu、tBu、＝CH$_2$、＝Ｏ、

【化２０３】



である。

【０３８１】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

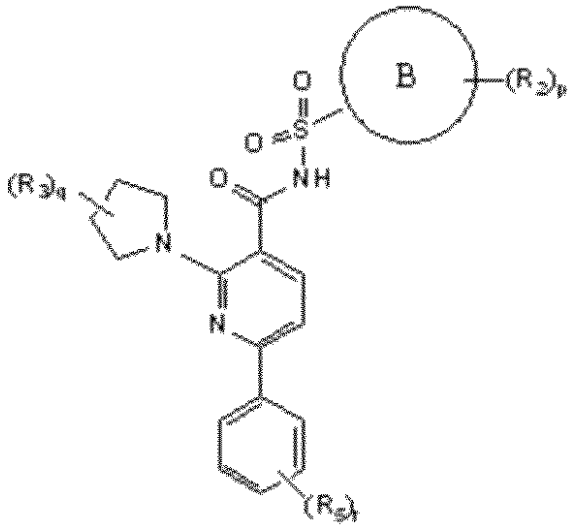
【０３８２】

ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールである。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_2はアミノまたはアルキルであり、ｐは０または１である。ある態様において、R_1はフェニル、ピリジンまたはピラゾールであり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｑは１、２、３または４である。

【０３８３】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ｖｉｉ

【化２０４】



Ib-vii

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで

あるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_5はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５であり；
ｒは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０３８４】

ある態様において、式Ｉｂ－viiの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

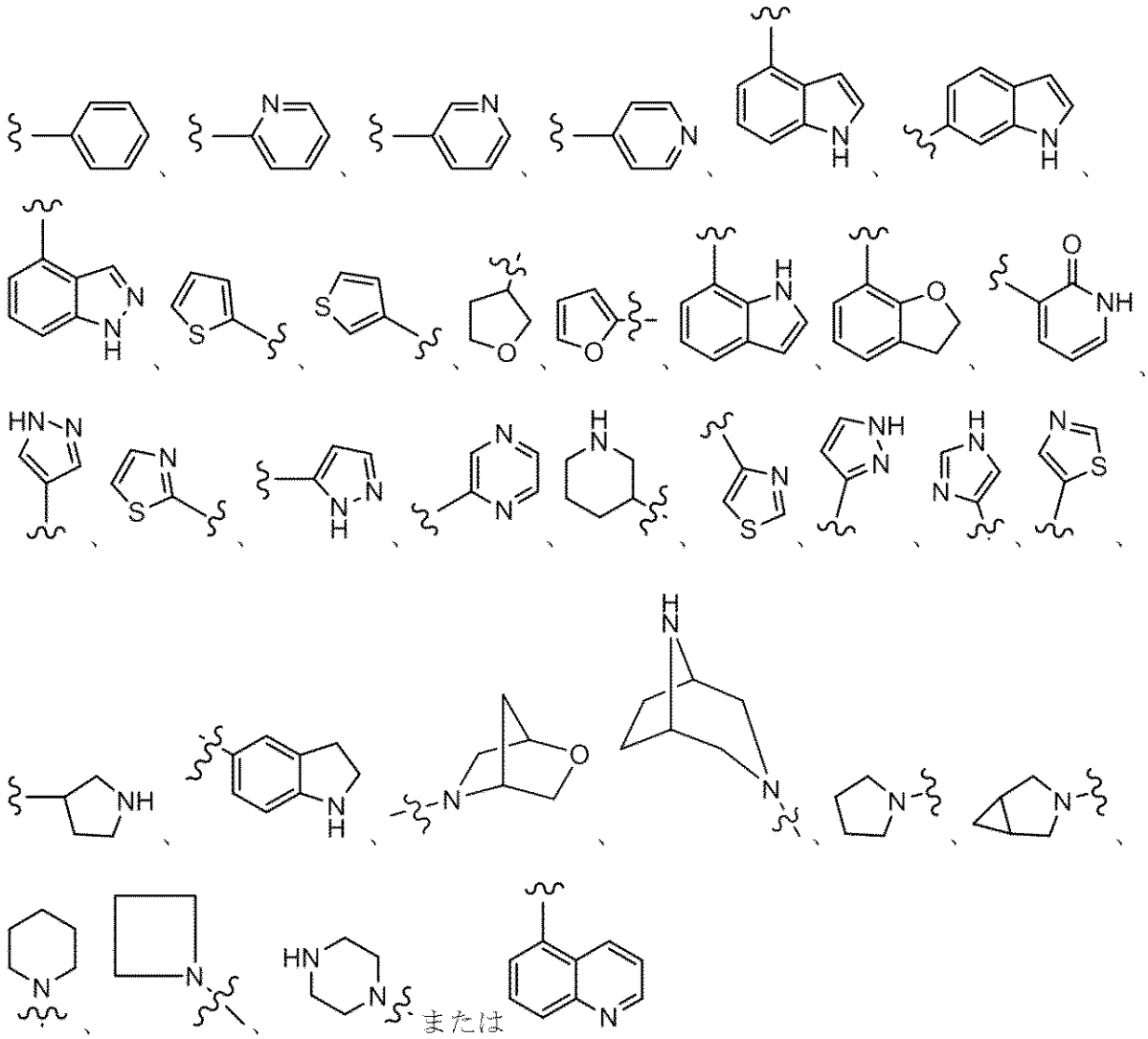
【０３８５】

ある態様において、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０３８６】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化２０５】



である。

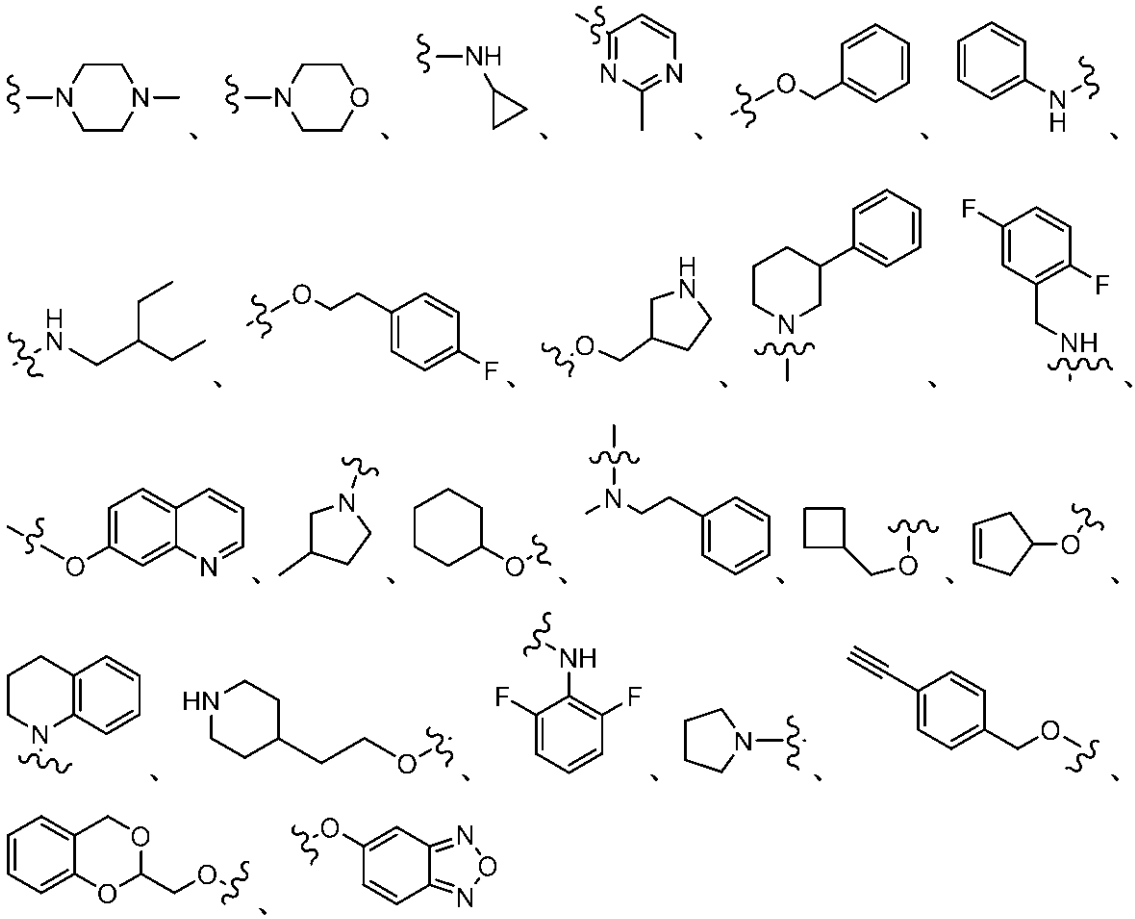
【０３８７】

ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０３８８】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化２０６】



またはＣＯ$_2$Ｈである。

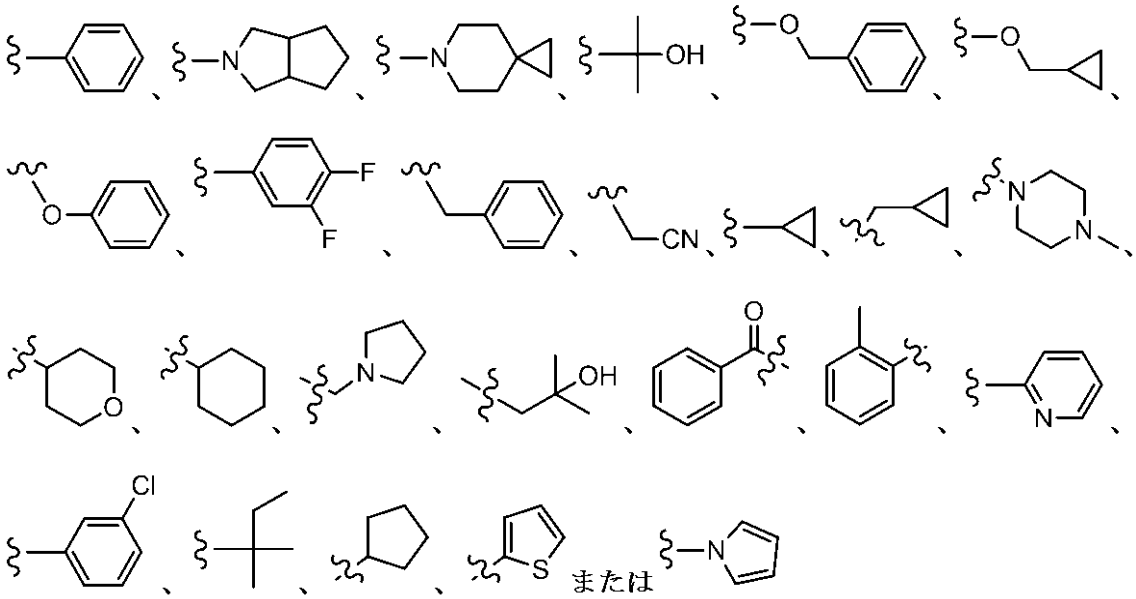
【０３８９】

ある態様において、Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０３９０】

ある態様において、Ｒ$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＣＨ、ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$ｔＢｕ、ｔＢｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、

【化２０７】



である。

【０３９１】

ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

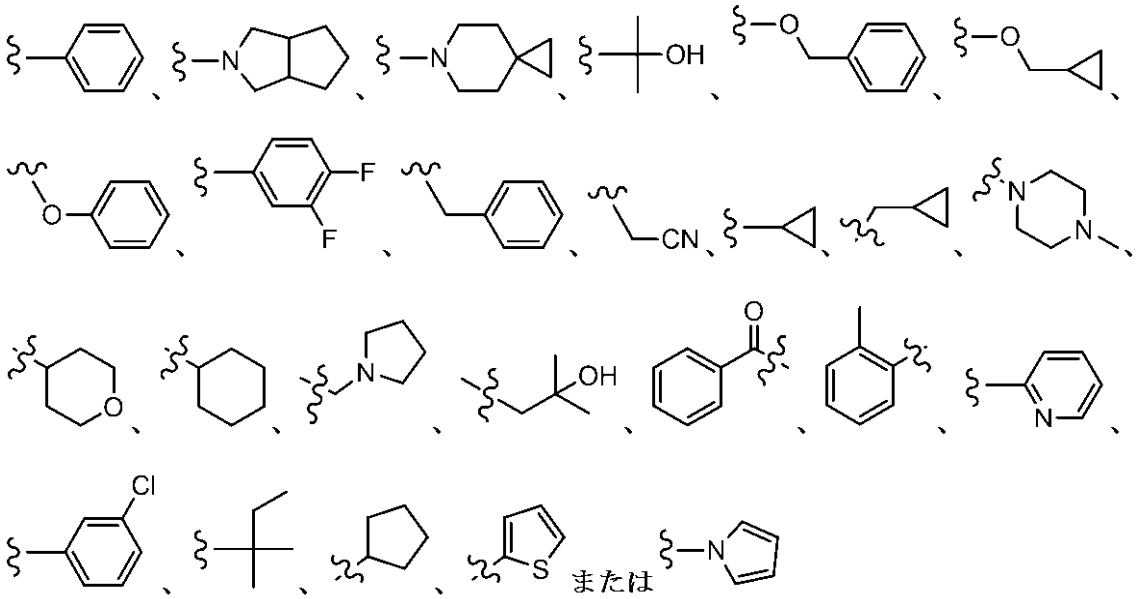
【０３９２】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０３９３】

ある態様において、R_5は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_5はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH_2C(CH_3)_3$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化２０８】



である。

【０３９４】

ある態様において、ｒは０である。ある態様において、ｒは１である。ある態様において、ｒは２である。ある態様において、ｒは３である。ある態様において、ｒは４である。ある態様において、ｒは５である。

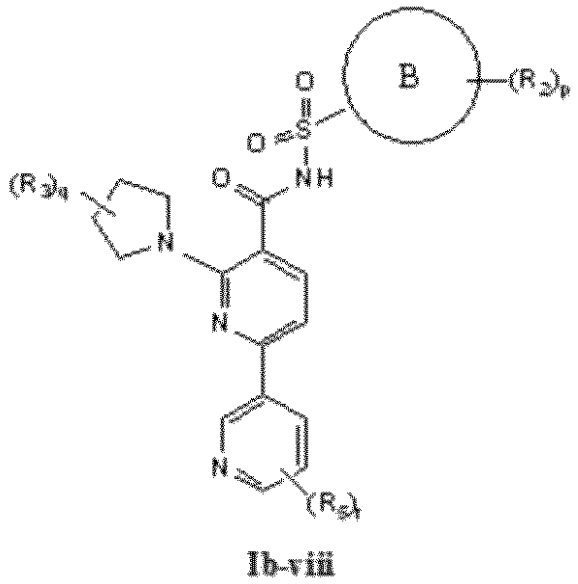
【０３９５】

ある態様において、R_5はハロまたはアルコキシである。ある態様において、R_2はアミノまたはアルキルであり、R_5はハロまたはアルコキシであり、ｒは１または２であり、ｐは０または１である。ある態様において、R_5はハロまたはアルコキシであり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｒは１または２であり、ｑは１、２、３または４である。

【０３９６】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－viii

【化２０９】



Ib-viii

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_5はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５であり；
ｒは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０３９７】

ある態様において、式Ｉｂ－viiiの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

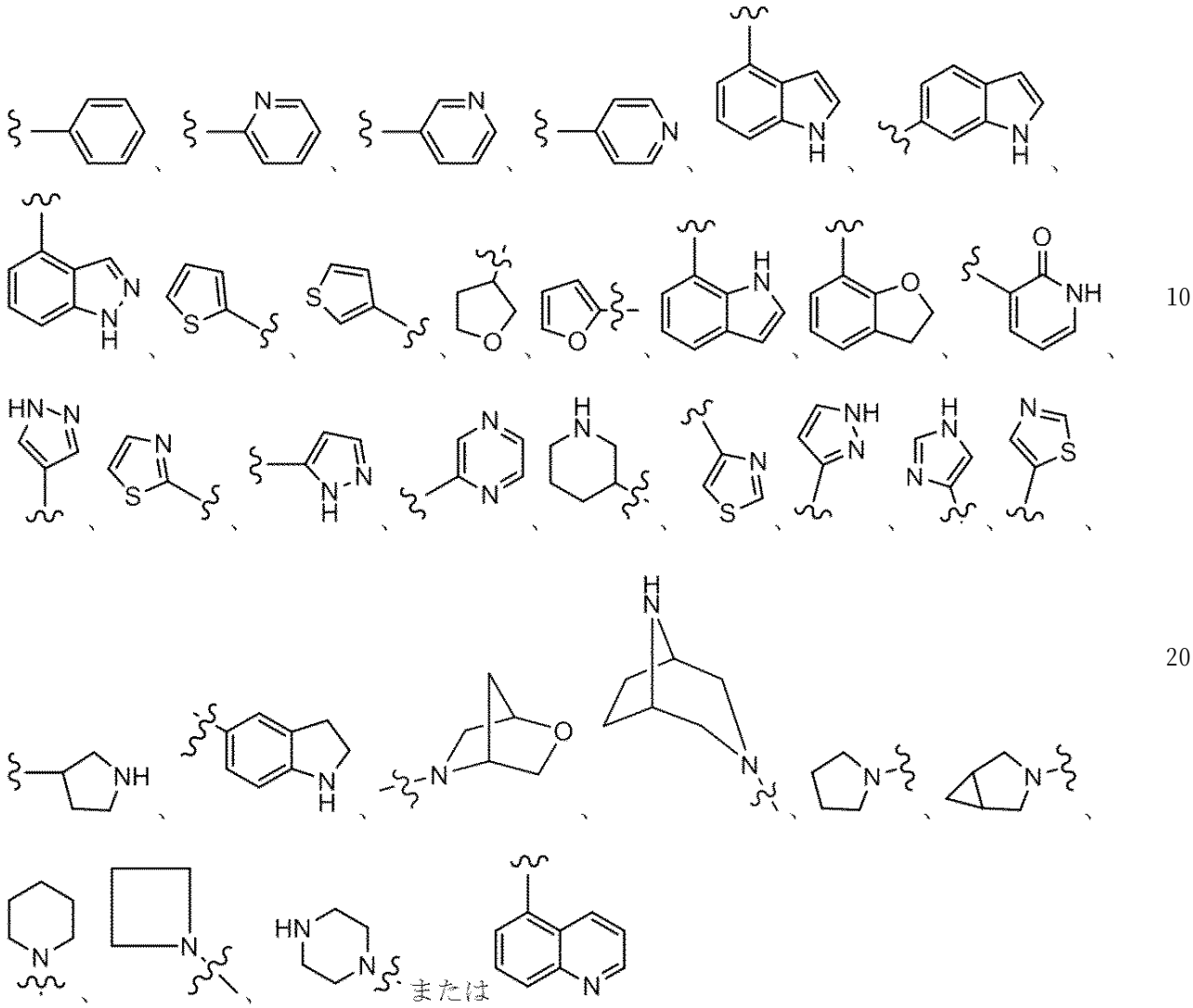
【０３９８】

ある態様において、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０３９９】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化２１０】



である。

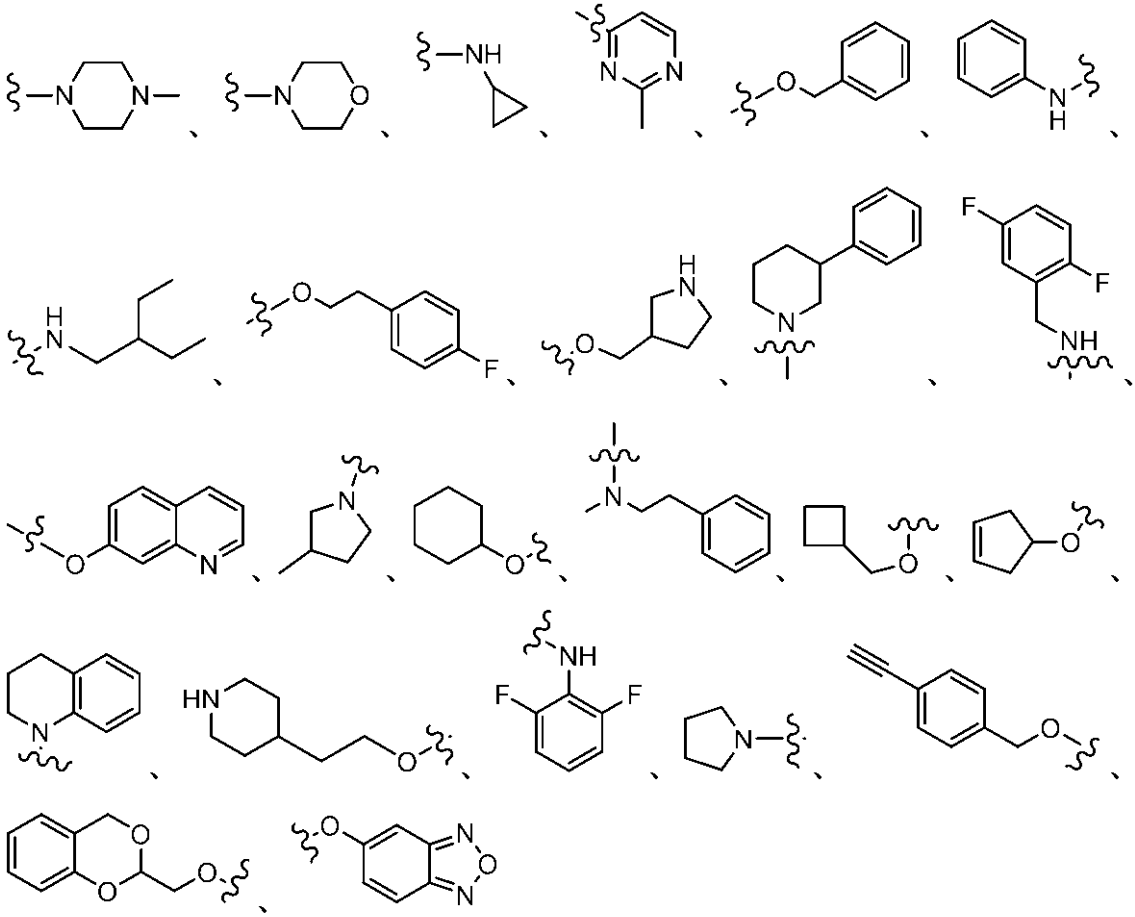
【０４００】

ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０４０１】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化２１１】



またはＣＯ$_2$Ｈである。

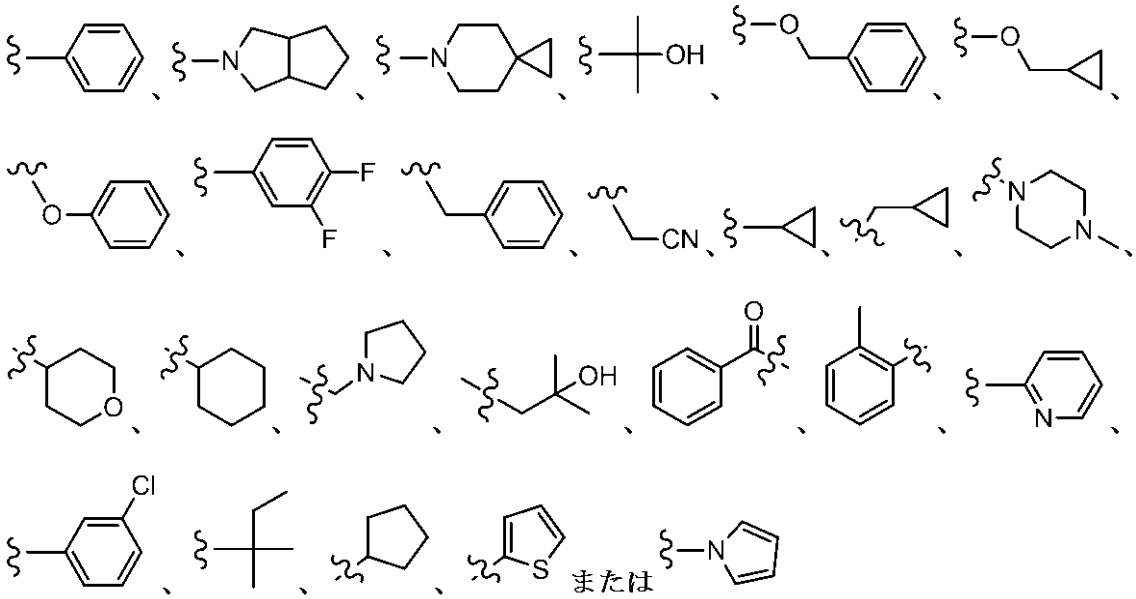
【０４０２】

ある態様において、Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０４０３】

ある態様において、Ｒ$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＣＨ、ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$ｔＢｕ、ｔＢｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、

【化２１２】



である。

【０４０４】

ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

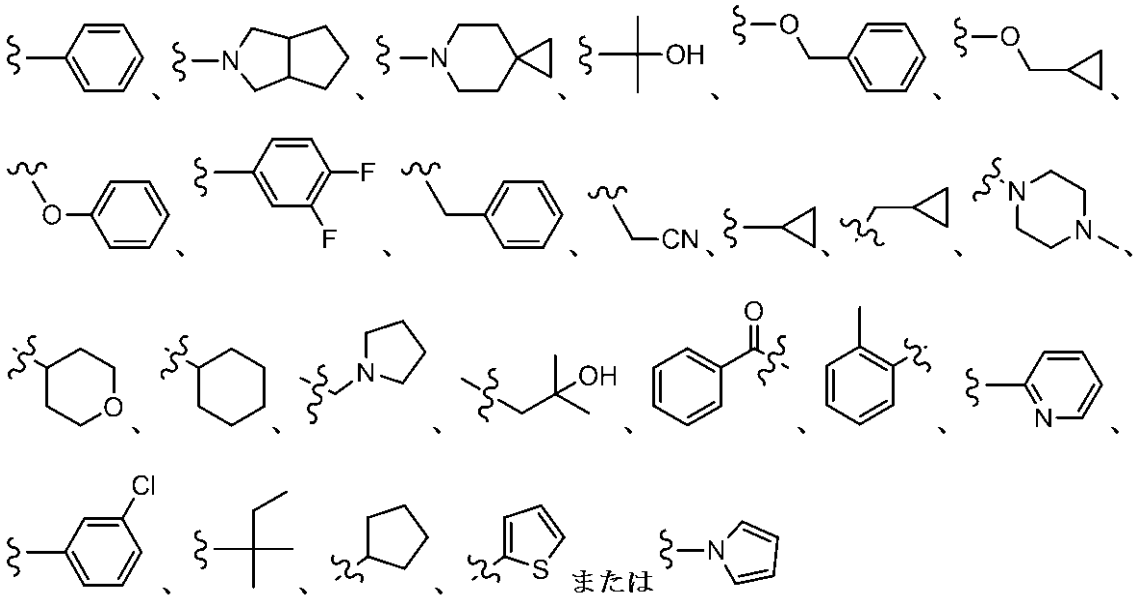
【０４０５】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０４０６】

ある態様において、R_5は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_5はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH_2C(CH_3)_3$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化２１３】



である。

【０４０７】

ある態様において、ｒは０である。ある態様において、ｒは１である。ある態様において、ｒは２である。ある態様において、ｒは３である。ある態様において、ｒは４である。ある態様において、ｒは５である。

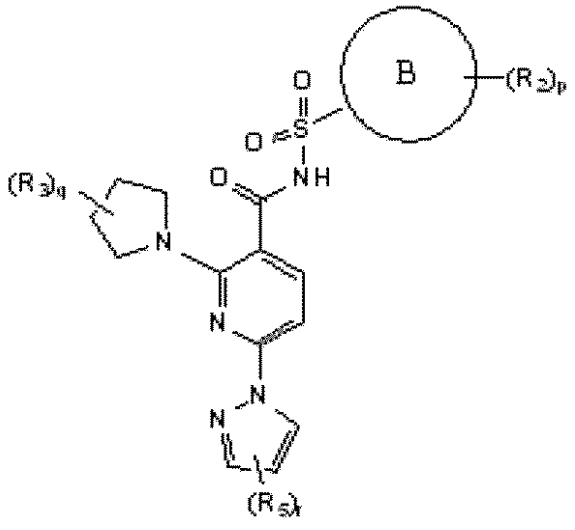
【０４０８】

ある態様において、R_5はハロまたはアルコキシである。ある態様において、R_2はアミノまたはアルキルであり、R_5はハロまたはアルコキシであり、ｒは１または２であり、ｐは０または１である。ある態様において、R_5はハロまたはアルコキシであり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｒは１または２であり、ｑは１、２、３または４である。

【０４０９】

ある態様において、本発明は、式Ｉｂ－ix

【化２１４】



Ib-ix

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで

あるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_5はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５であり；
ｒは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０４１０】

ある態様において、式Ｉｂ－ixの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

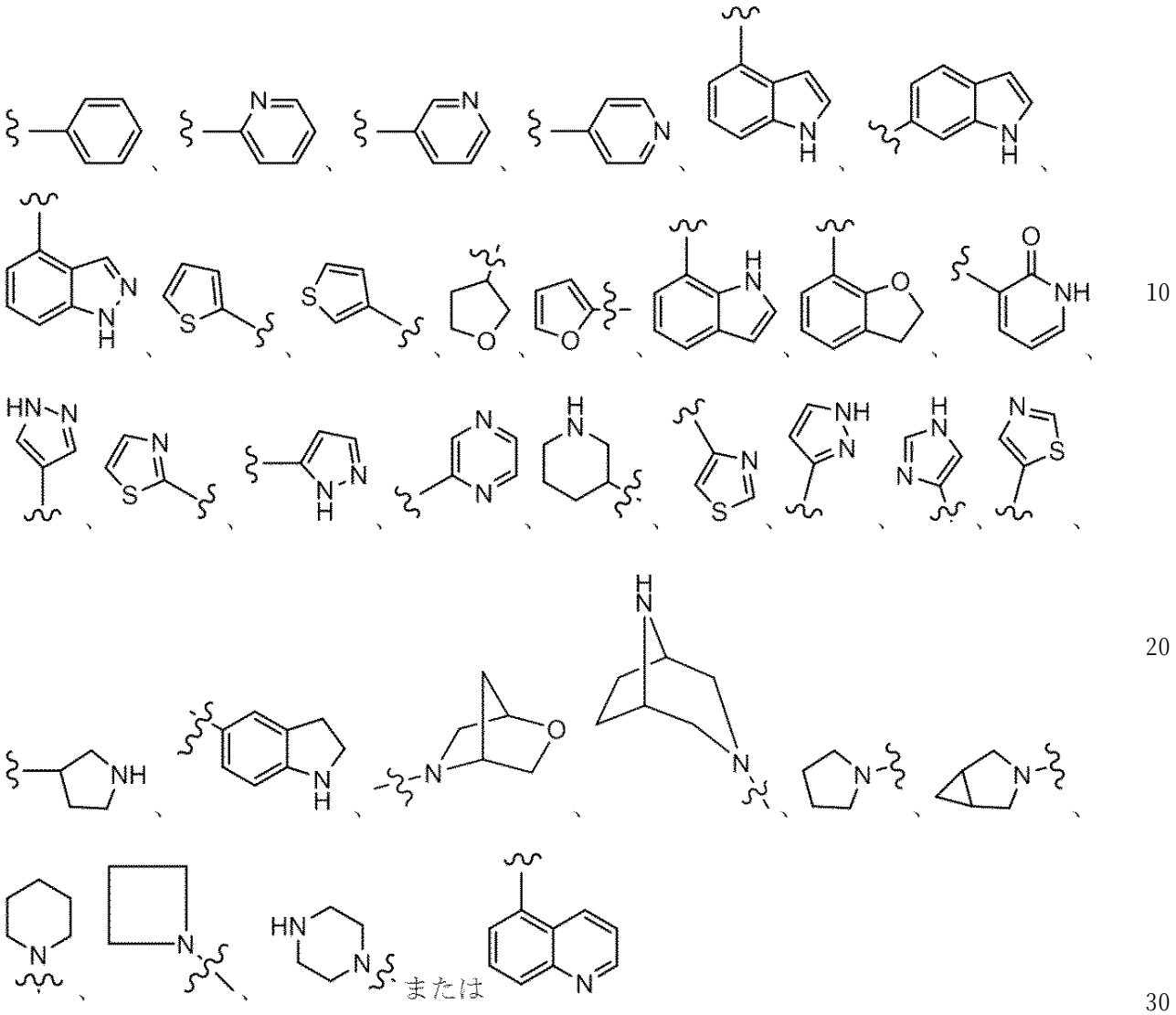
【０４１１】

ある態様において、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０４１２】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化２１５】



である。

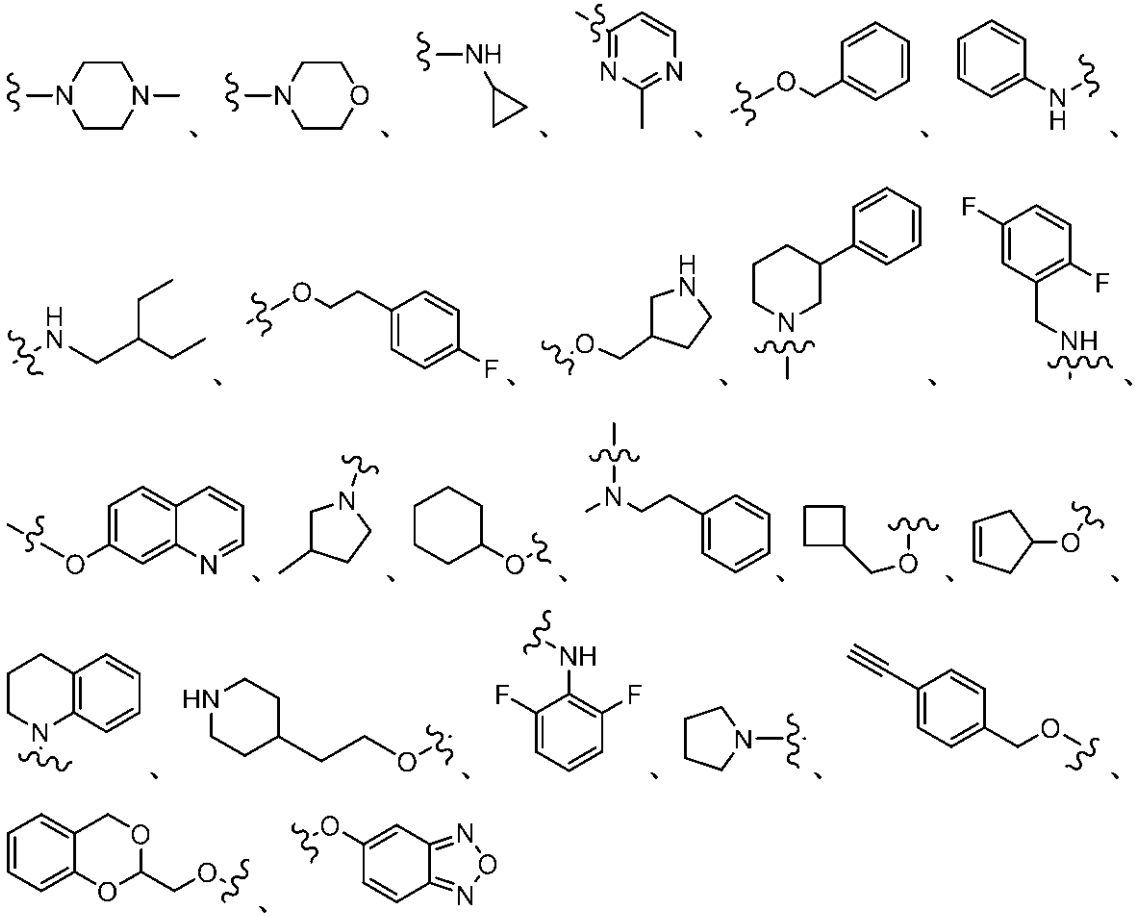
【０４１３】

ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環：または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０４１４】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化２１６】



またはＣＯ$_2$Ｈである。

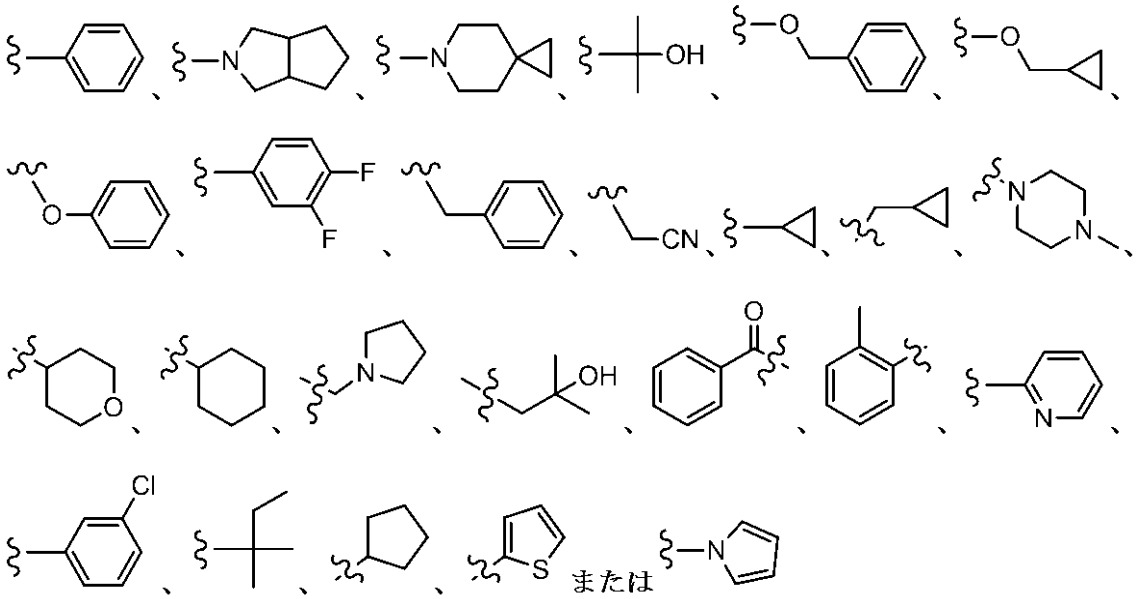
【０４１５】

ある態様において、Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０４１６】

ある態様において、Ｒ$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＣＨ、ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$ｔＢｕ、ｔＢｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、

【化２１７】



である。

【０４１７】

ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

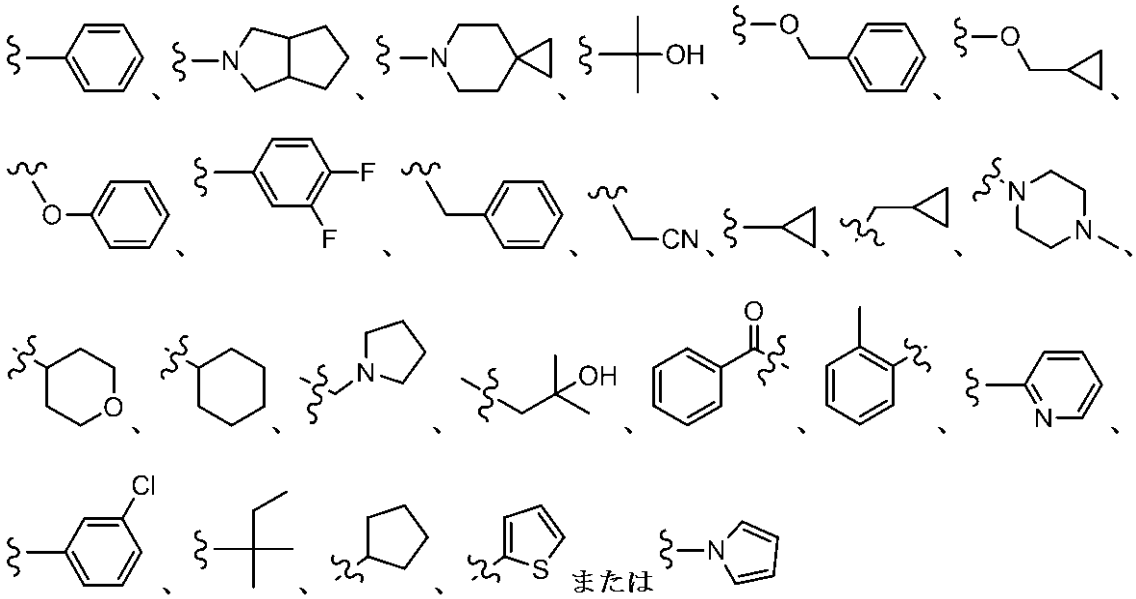
【０４１８】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０４１９】

ある態様において、R_5は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_5はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH_2C(CH_3)_3$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化２１８】



である。

【０４２０】

ある態様において、ｒは０である。ある態様において、ｒは１である。ある態様において、ｒは２である。ある態様において、ｒは３である。ある態様において、ｒは４である。ある態様において、ｒは５である。

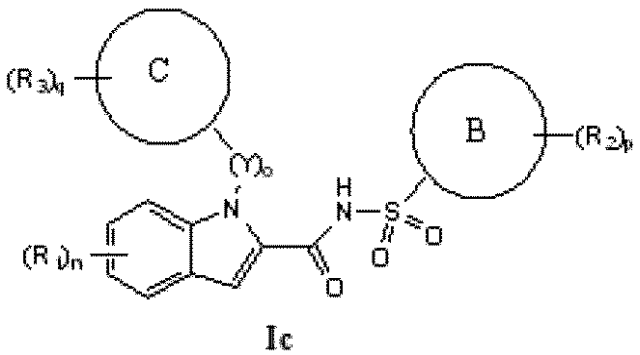
【０４２１】

ある態様において、R_5はハロまたはアルコキシである。ある態様において、R_2はアミノまたはアルキルであり、R_5はハロまたはアルコキシであり、ｒは１または２であり、ｐは０または１である。ある態様において、R_5はハロまたはアルコキシであり、R_3はアルキル、例えば、メチルであり、ｒは１または２であり、ｑは１、２、３または４である。

【０４２２】

ある態様において、本発明は、式Ｉｃ

【化２１９】



Ic

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；

環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；

ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；

R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０４２３】

ある態様において、式Ｉｃの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

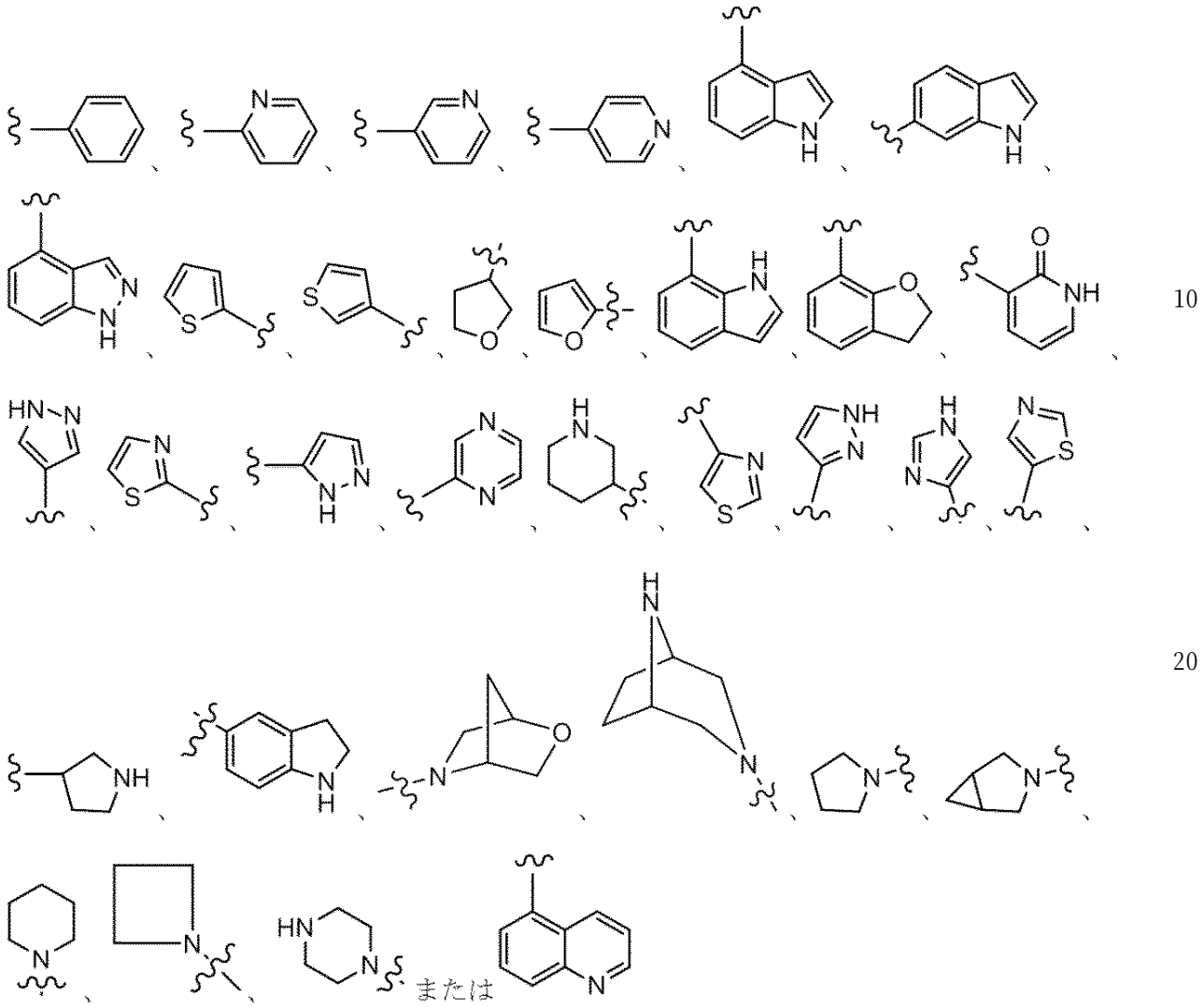
【０４２４】

ある態様において、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０４２５】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化２２０】



である。

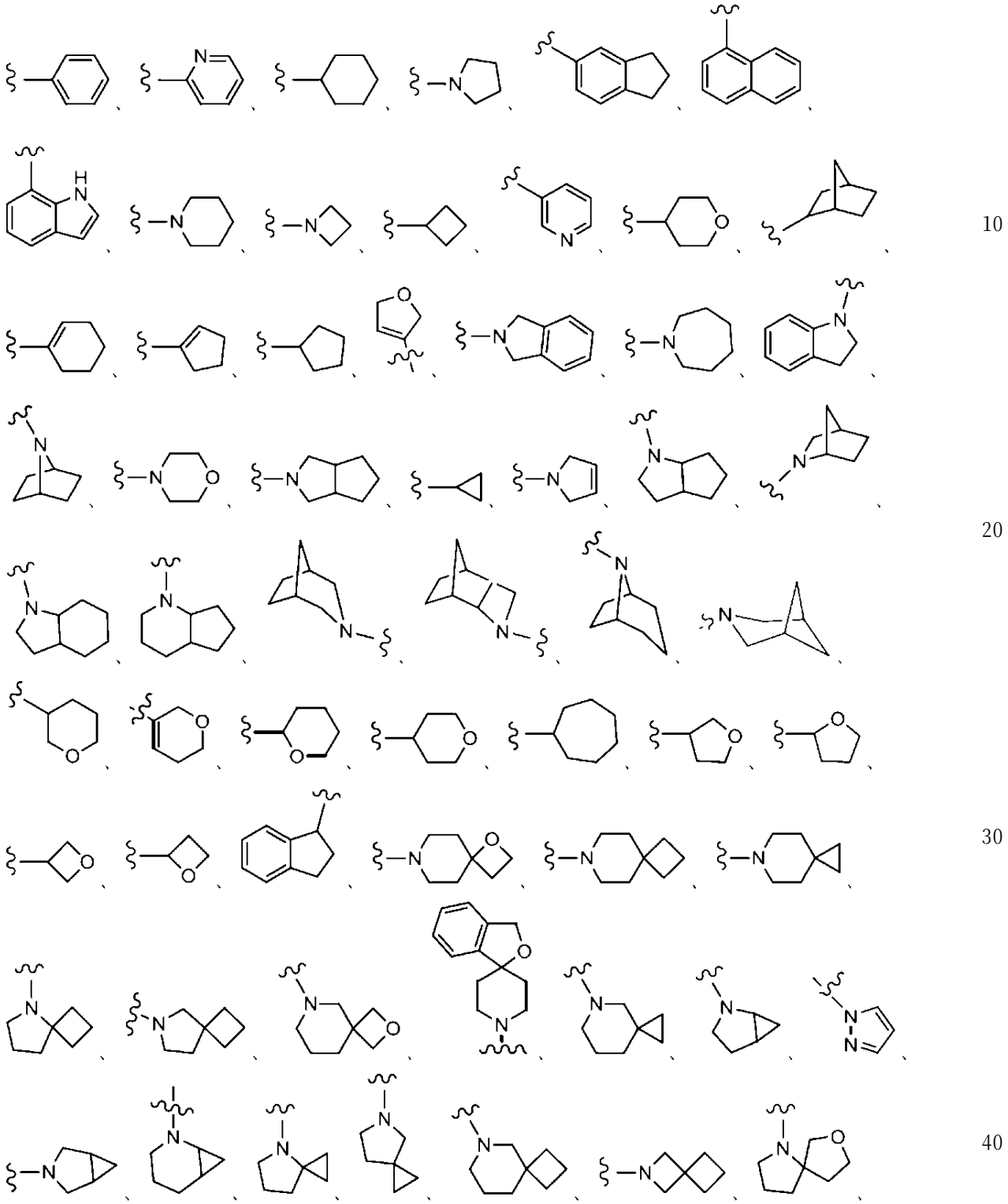
【０４２６】

ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである。

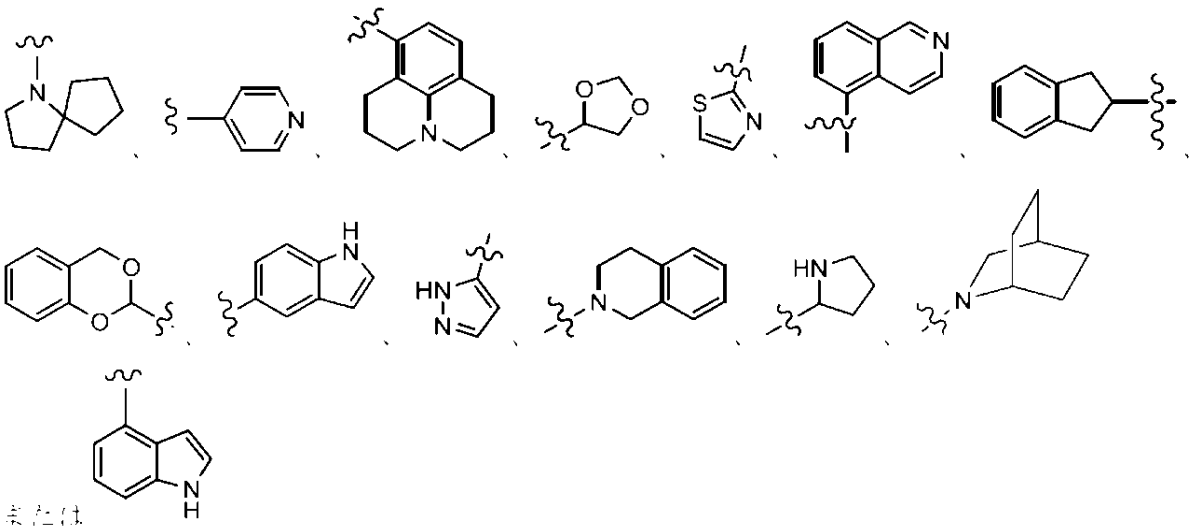
【０４２７】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化２２１】



【化２２２】



である。

【０４２８】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、ＹはＣＨ(CH_3)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

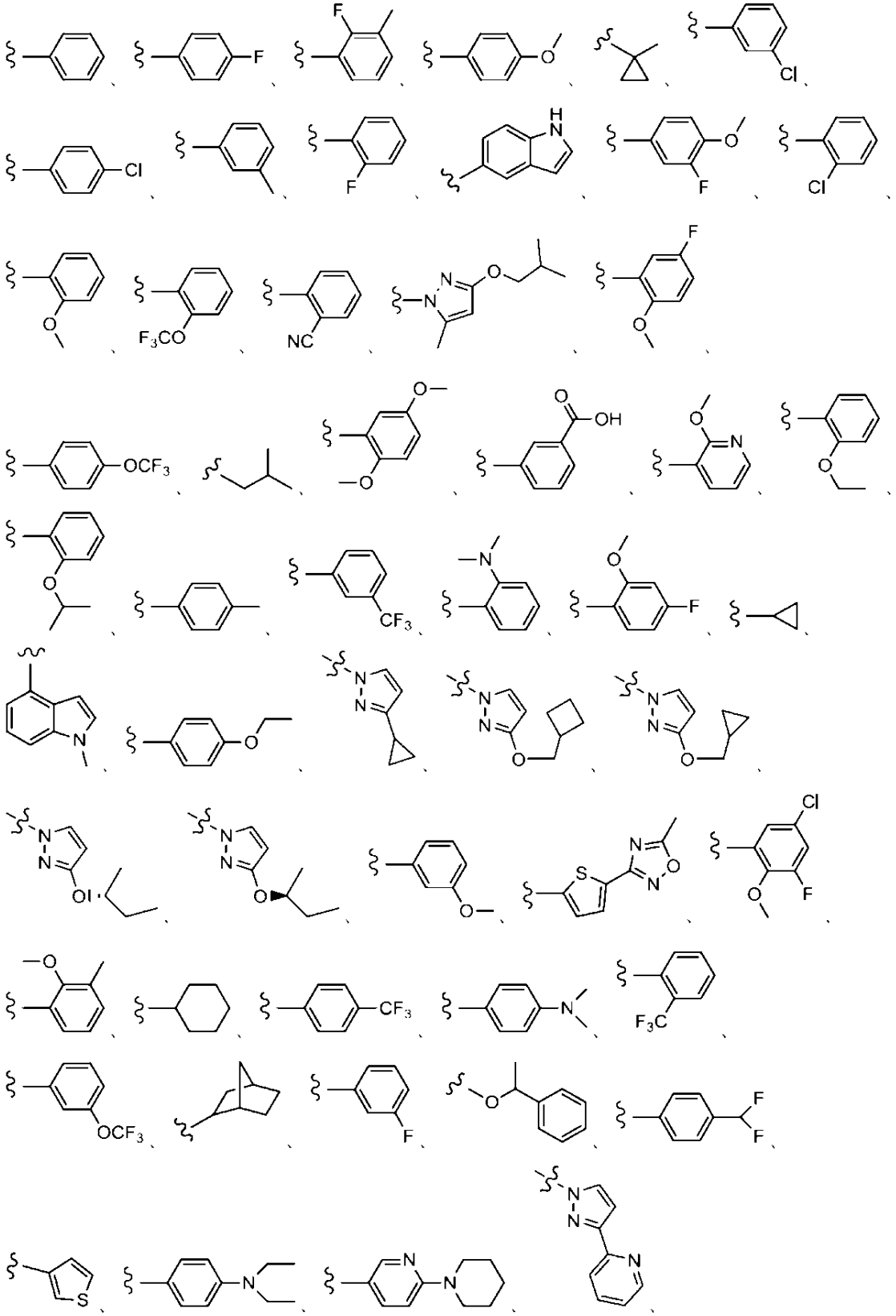
【０４２９】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

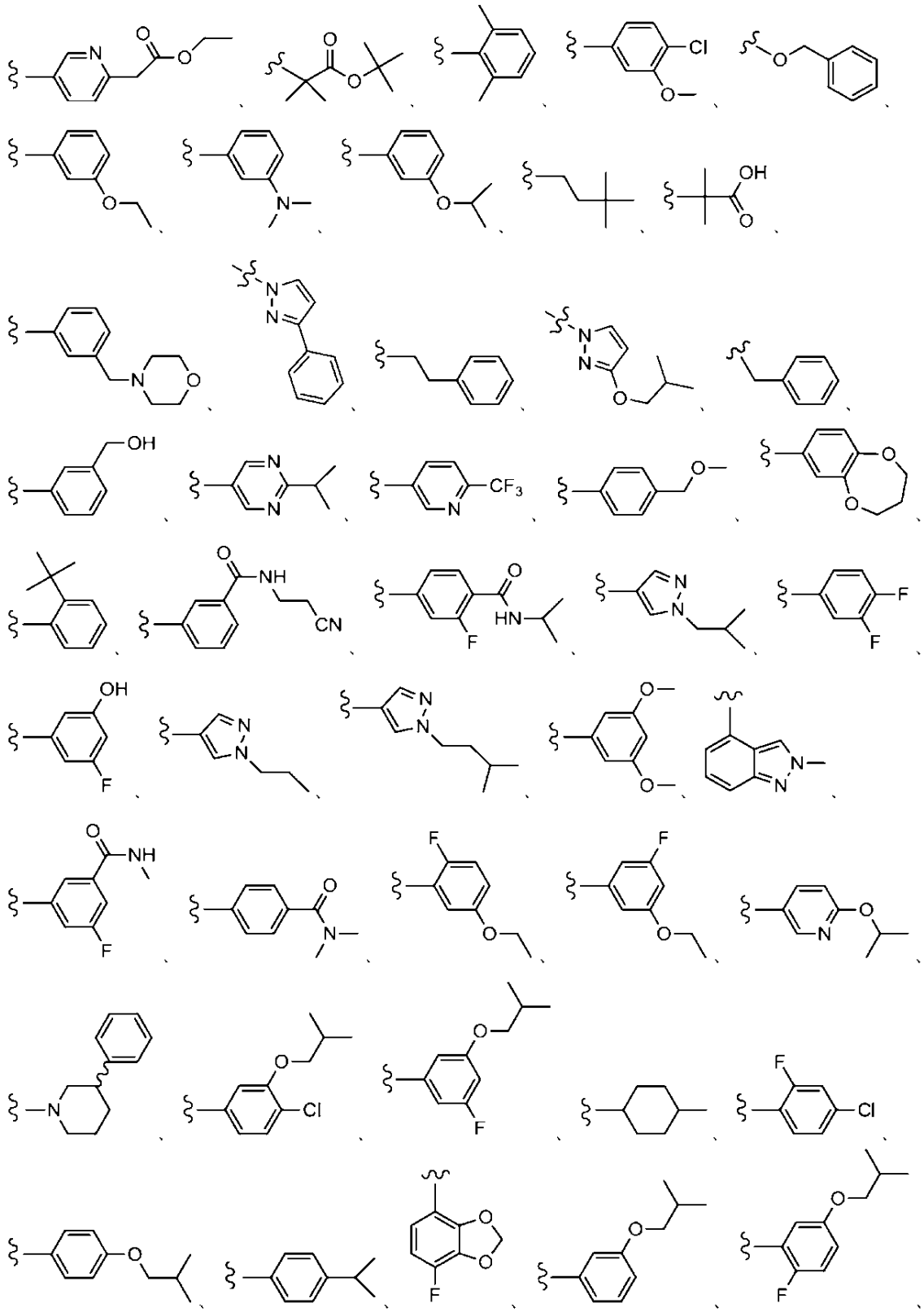
【０４３０】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

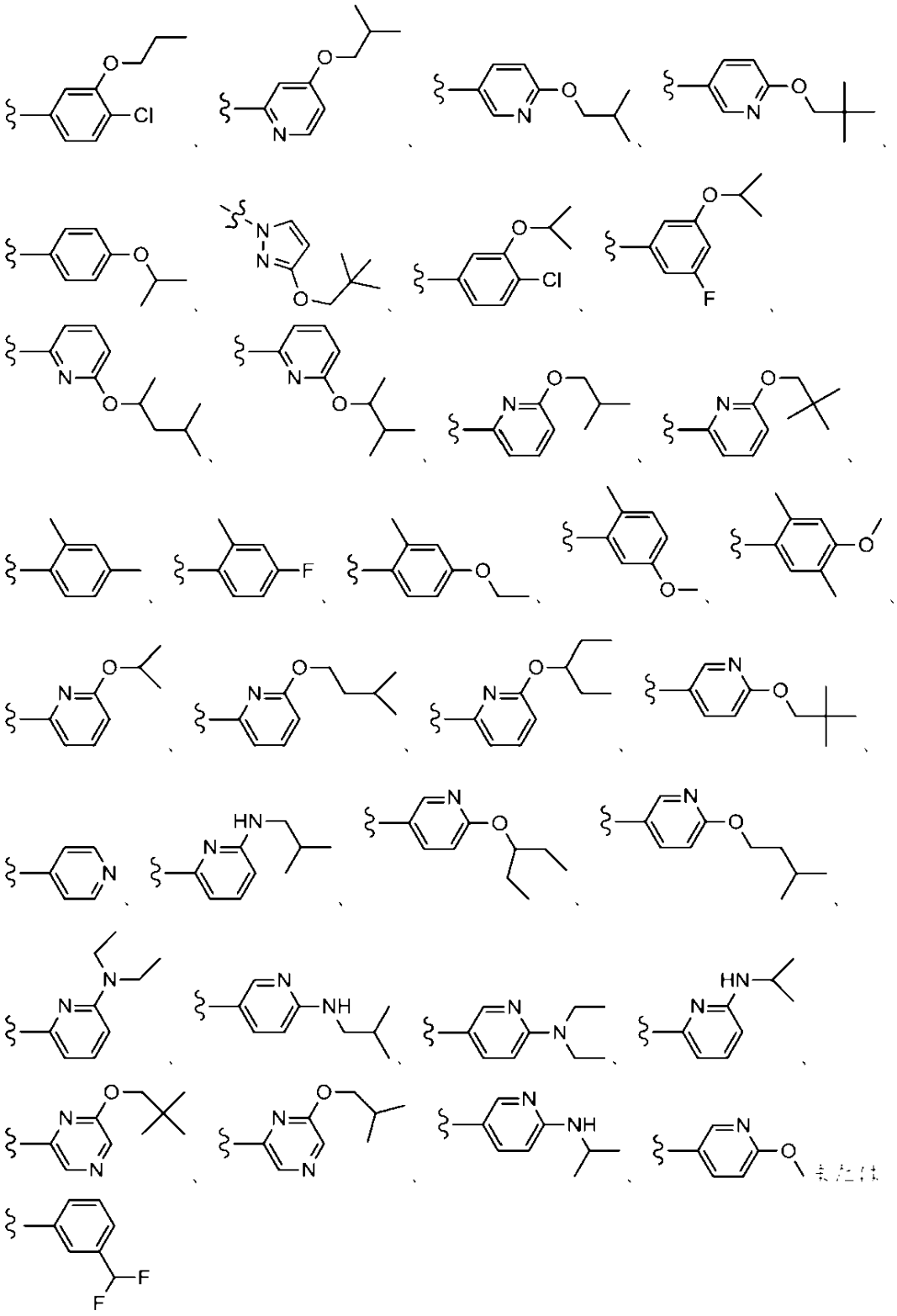
【化２２３】



【化２２４】



【化２２５】



である。

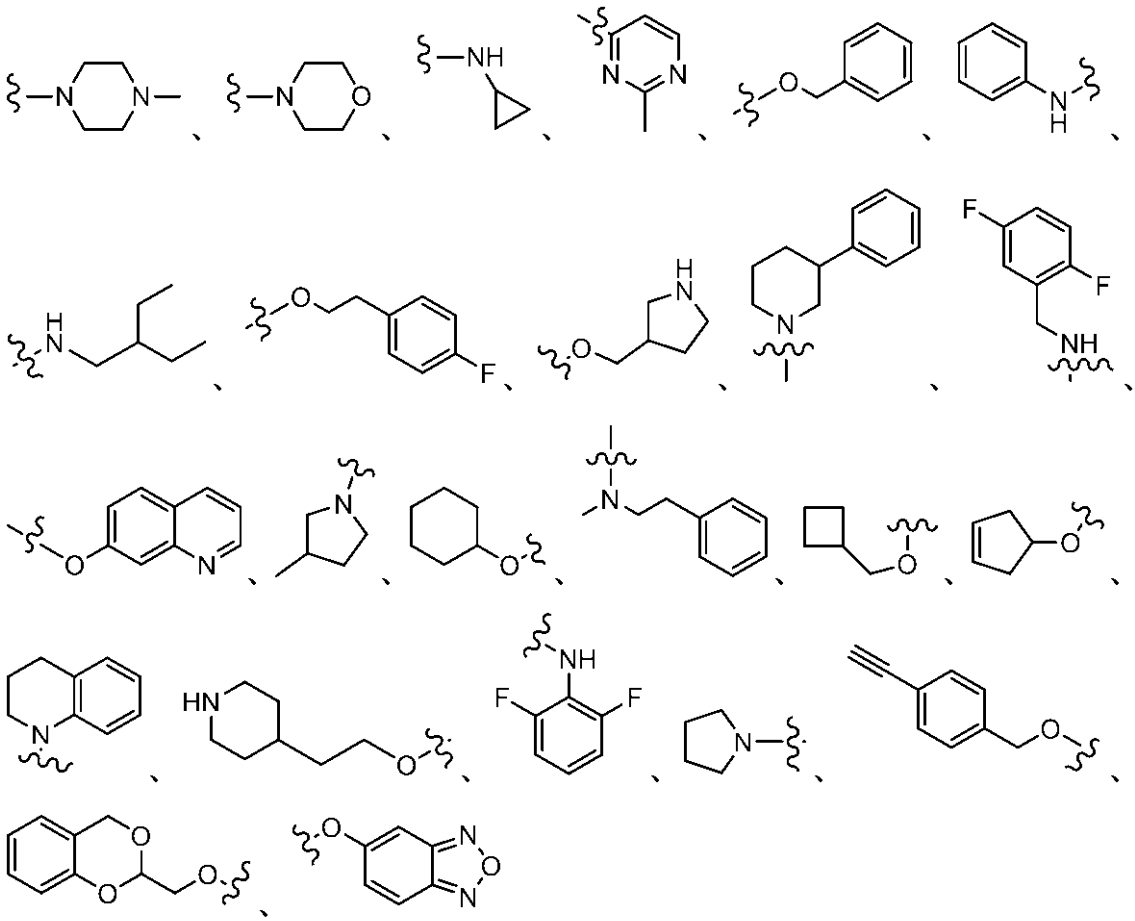
【０４３１】

ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０４３２】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2は、Ｃｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化２２６】



またはCO_2Hである。

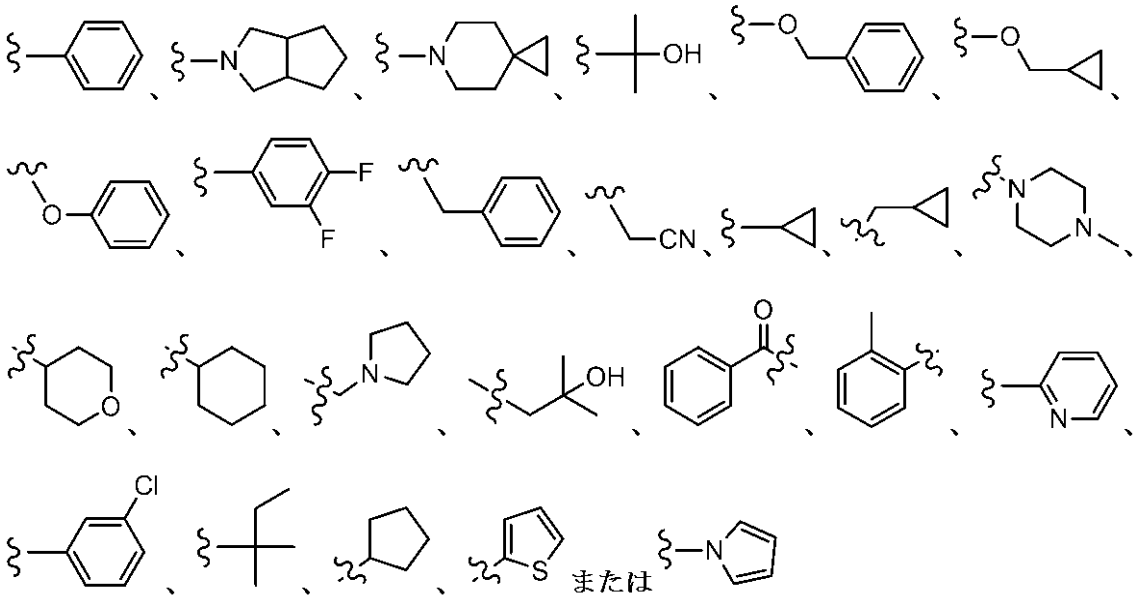
【０４３３】

ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはNRであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０４３４】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化２２７】



である。

【０４３５】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０４３６】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０４３７】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

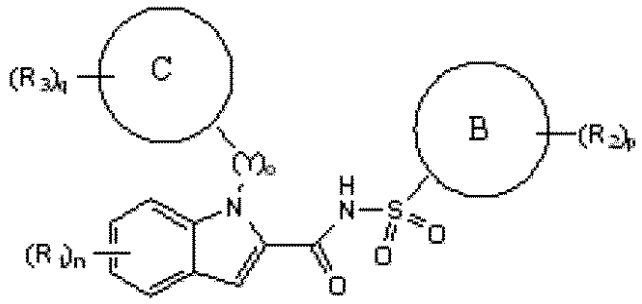
【０４３８】

ある態様において、環Ｂはフェニルである。ある態様において、環Ｃはフェニルである。ある態様において、環Ｂおよび環Ｃはフェニルである。ある態様において、R_1はハロである。ある態様において、R_1はＦである。ある態様において、R_1はOCH_3である。ある態様において、R_2はアミノである。ある態様において、R_3はCH_3である。ある態様において、R_2はアミノであり、R_3はCH_3である。ある態様において、ＹはCH_3である。ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、R_1はＦ、R_2はアミノであり、R_3はCH_3であり、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、R_1はＦ、R_2はアミノであり、R_3はCH_3であり、ＹはＯである。

【０４３９】

ある態様において、本発明は、式Ｉｃ－ｉ

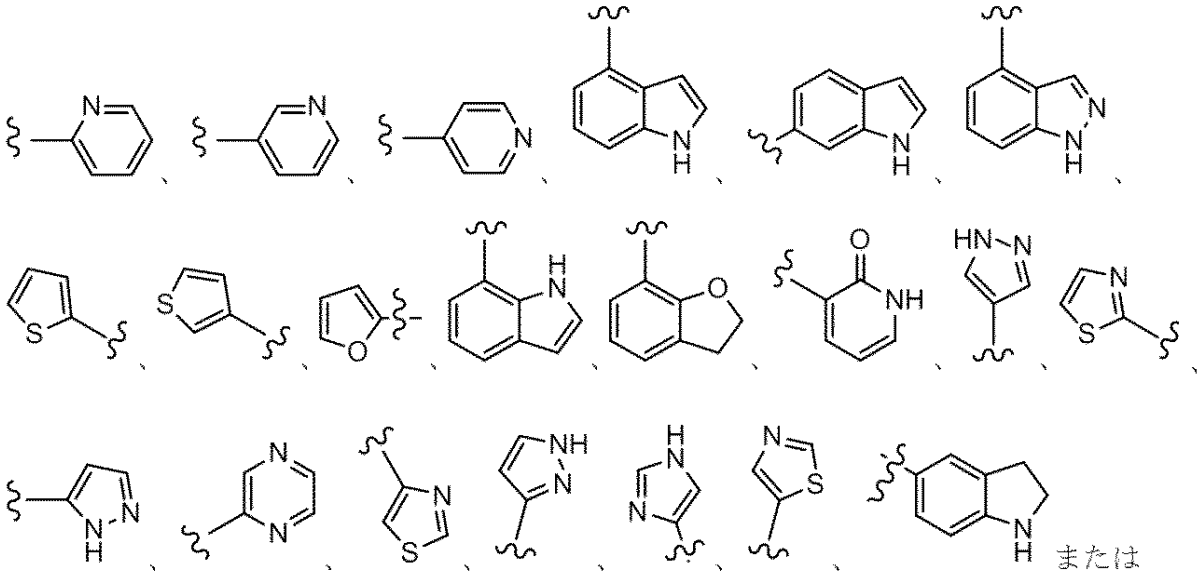
【化２２８】



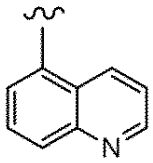
Ic-i

〔式中、
各場合互いに独立して：
環Ｂは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリール環であり
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、S(O)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；

ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。
【０４４０】
ある態様において、式Ｉｃ－ｉの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。
【０４４１】
ある態様において、環Ｂはピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。
【０４４２】
ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは
【化２２９】

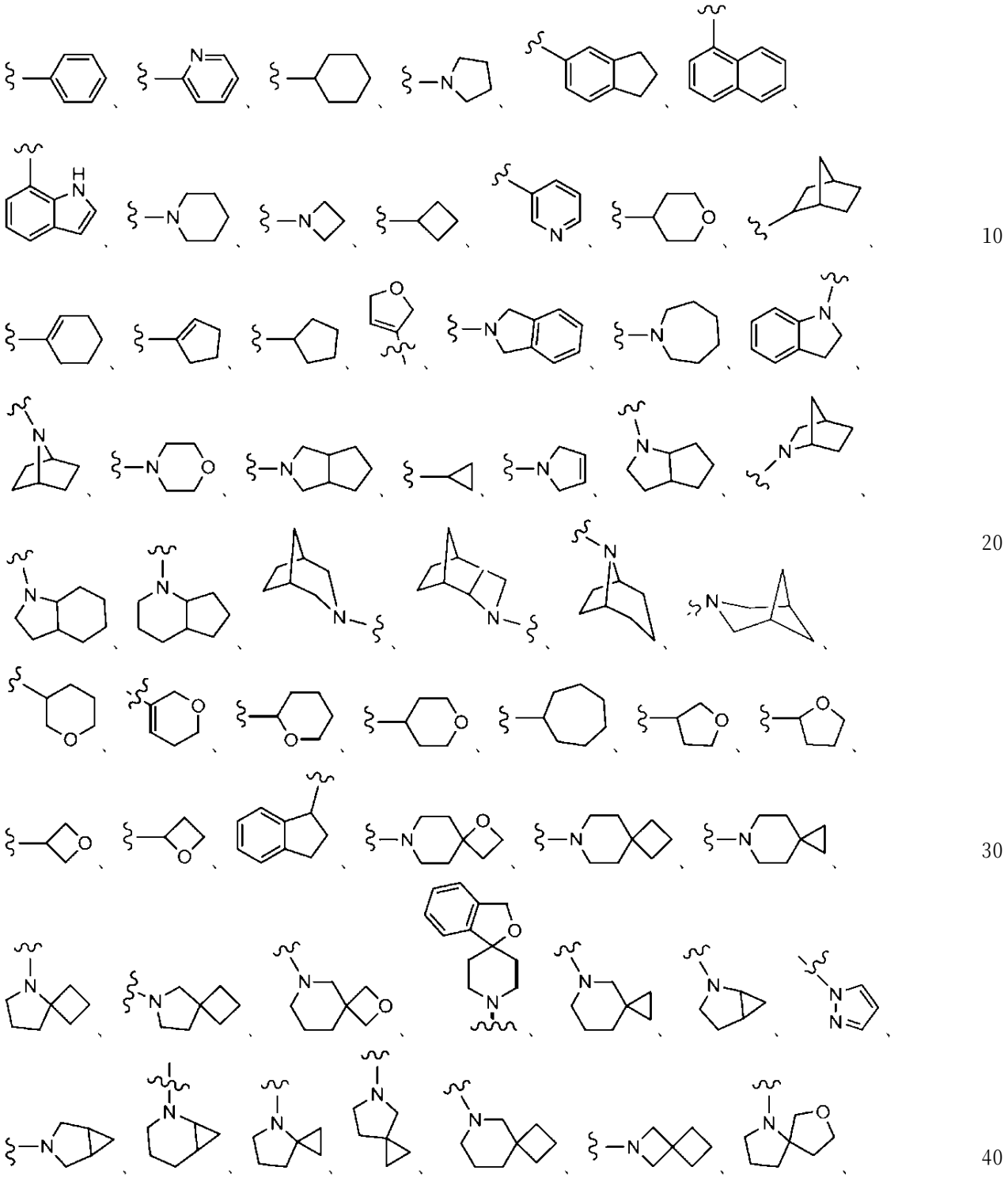


または

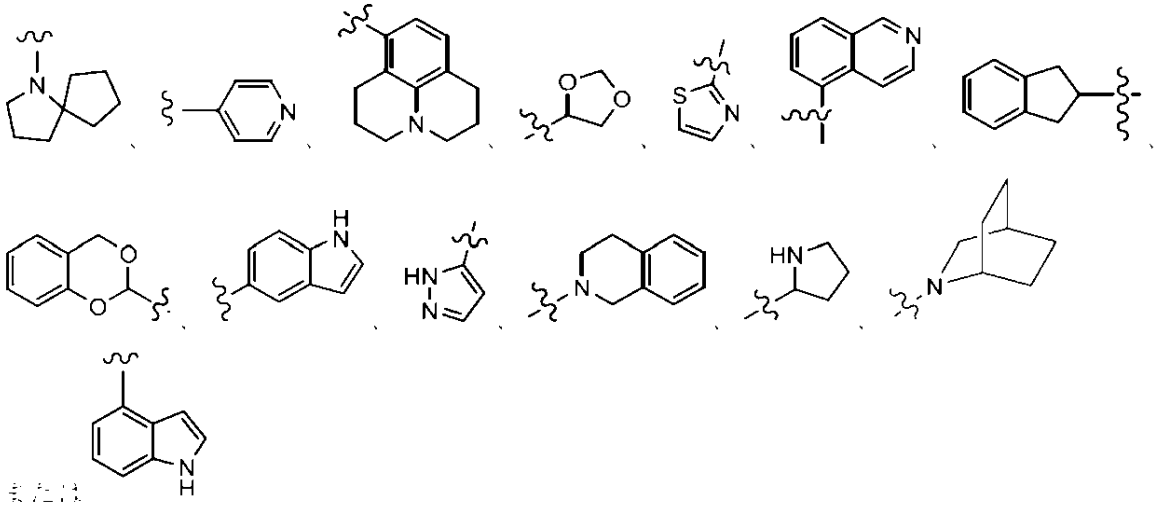


である。
【０４４３】
ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである。
【０４４４】
ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化２３０】



【化２３１】



である。

【０４４５】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

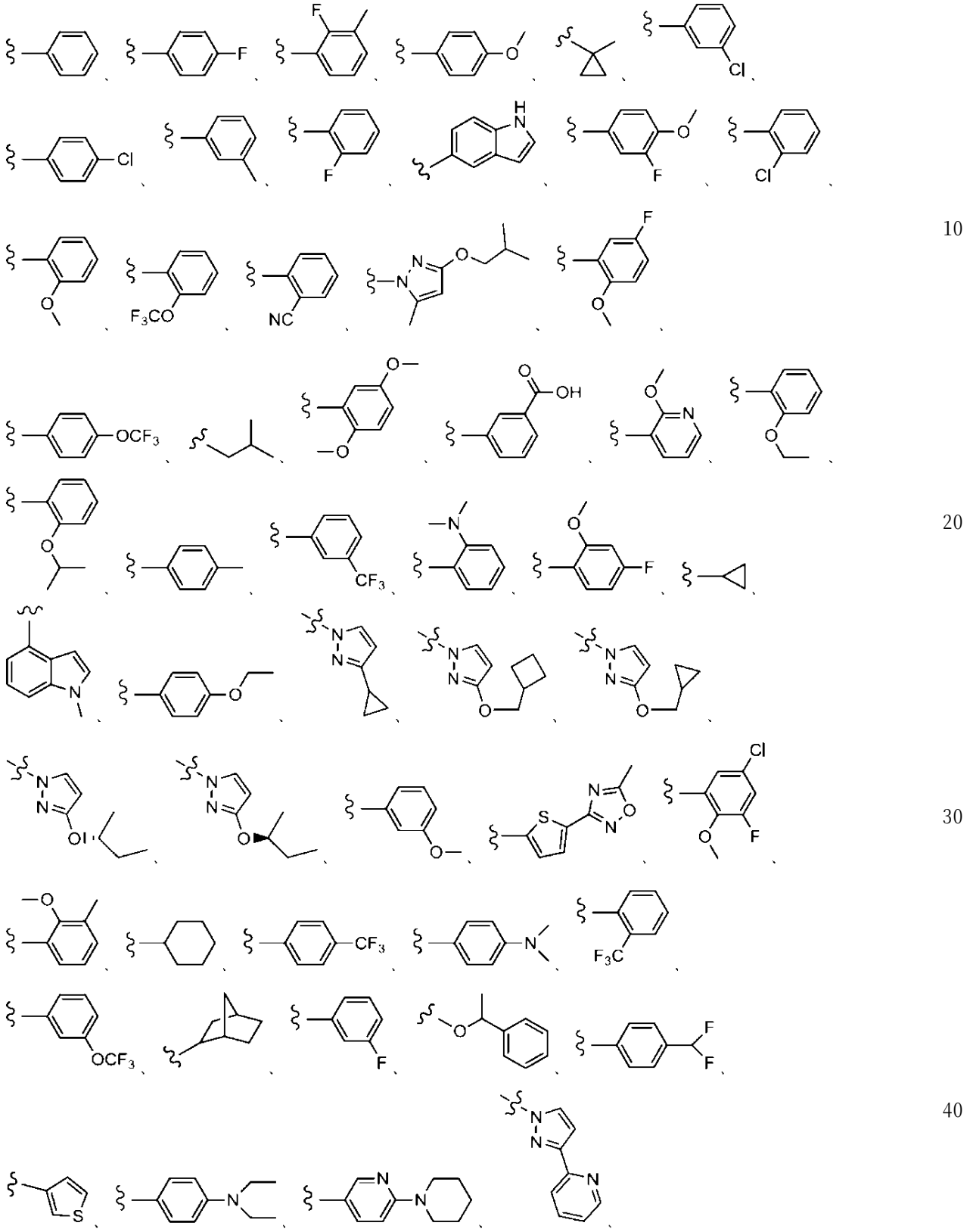
【０４４６】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

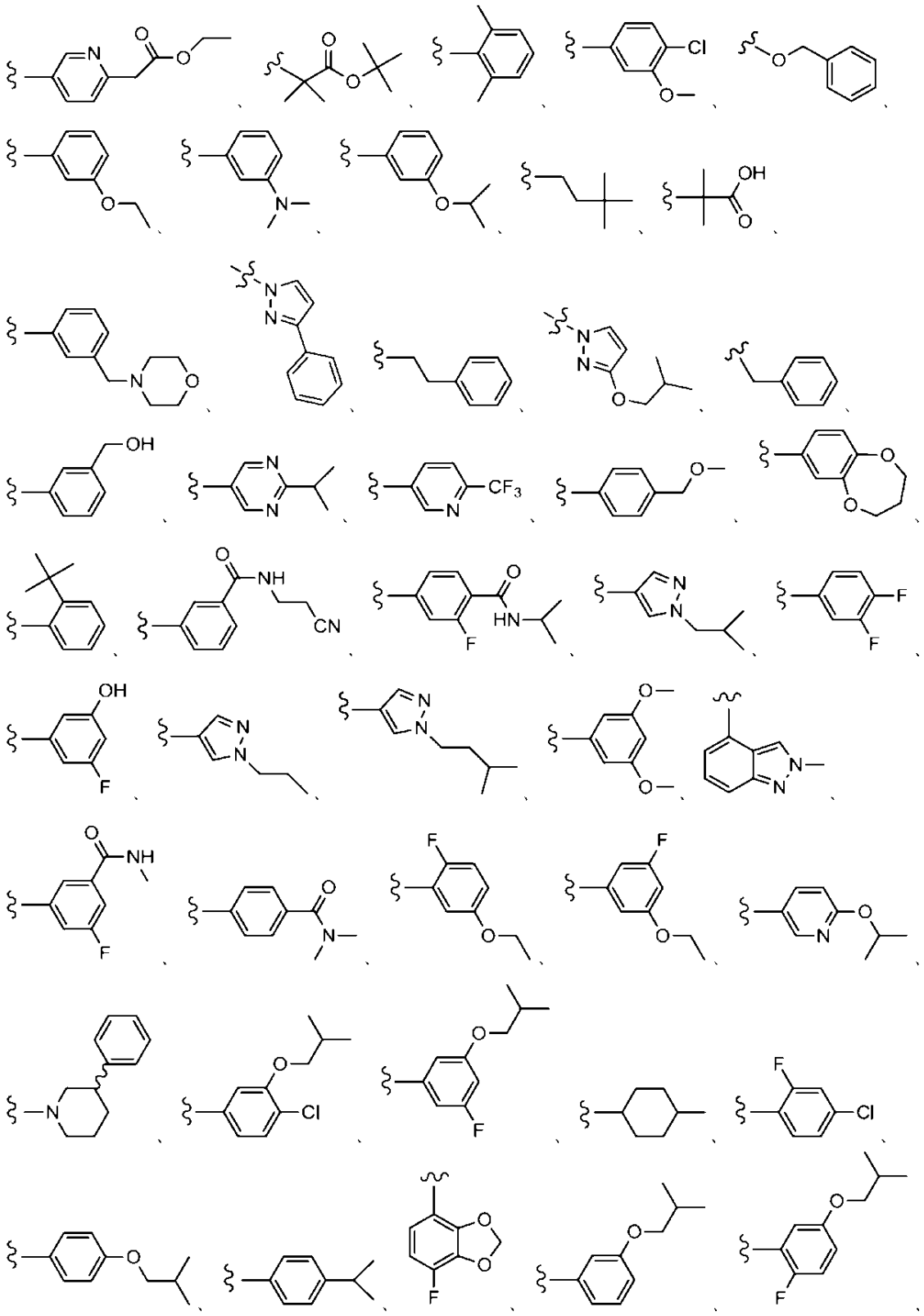
【０４４７】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

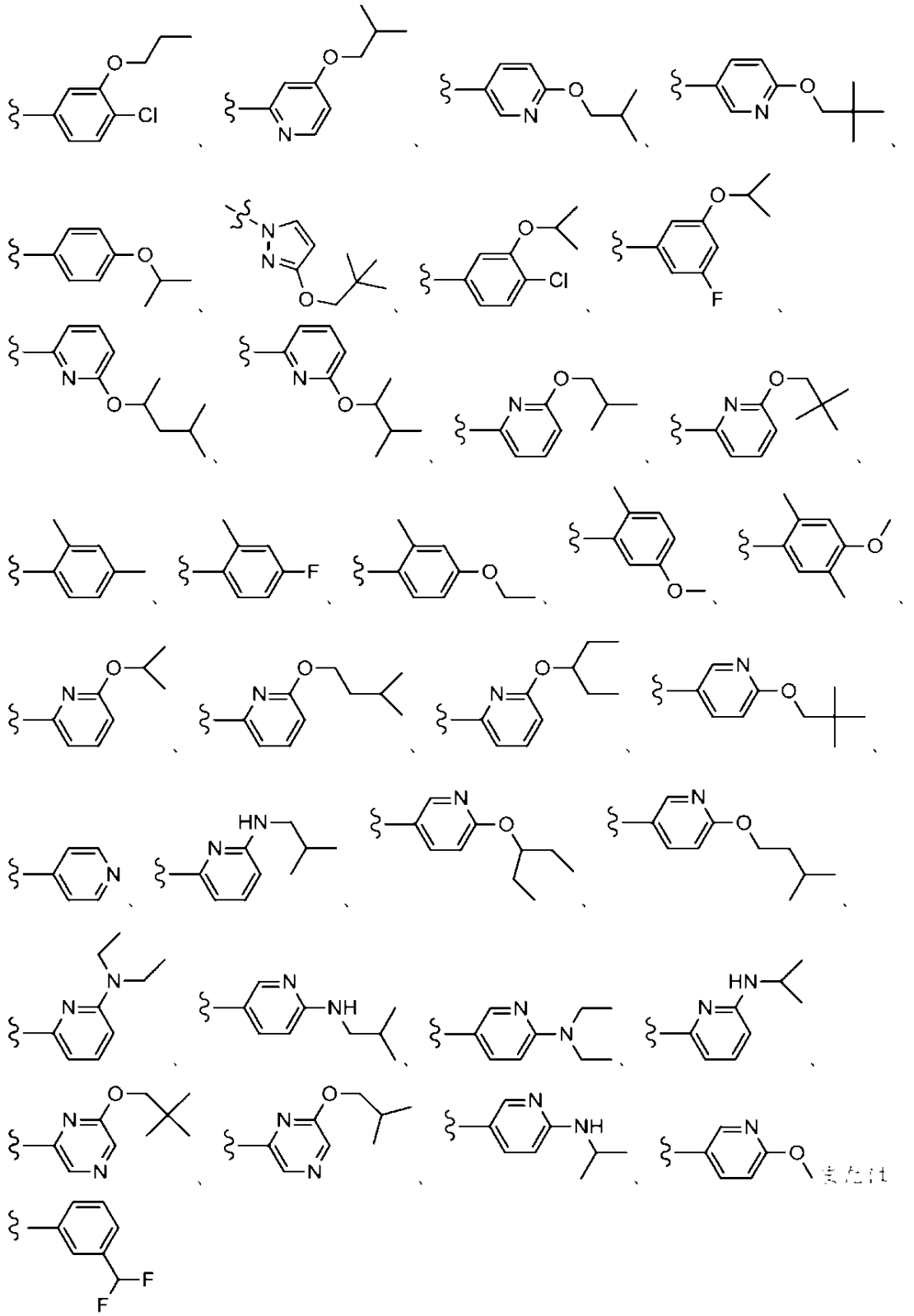
【化２３２】



【化２３３】



【化２３４】



である。

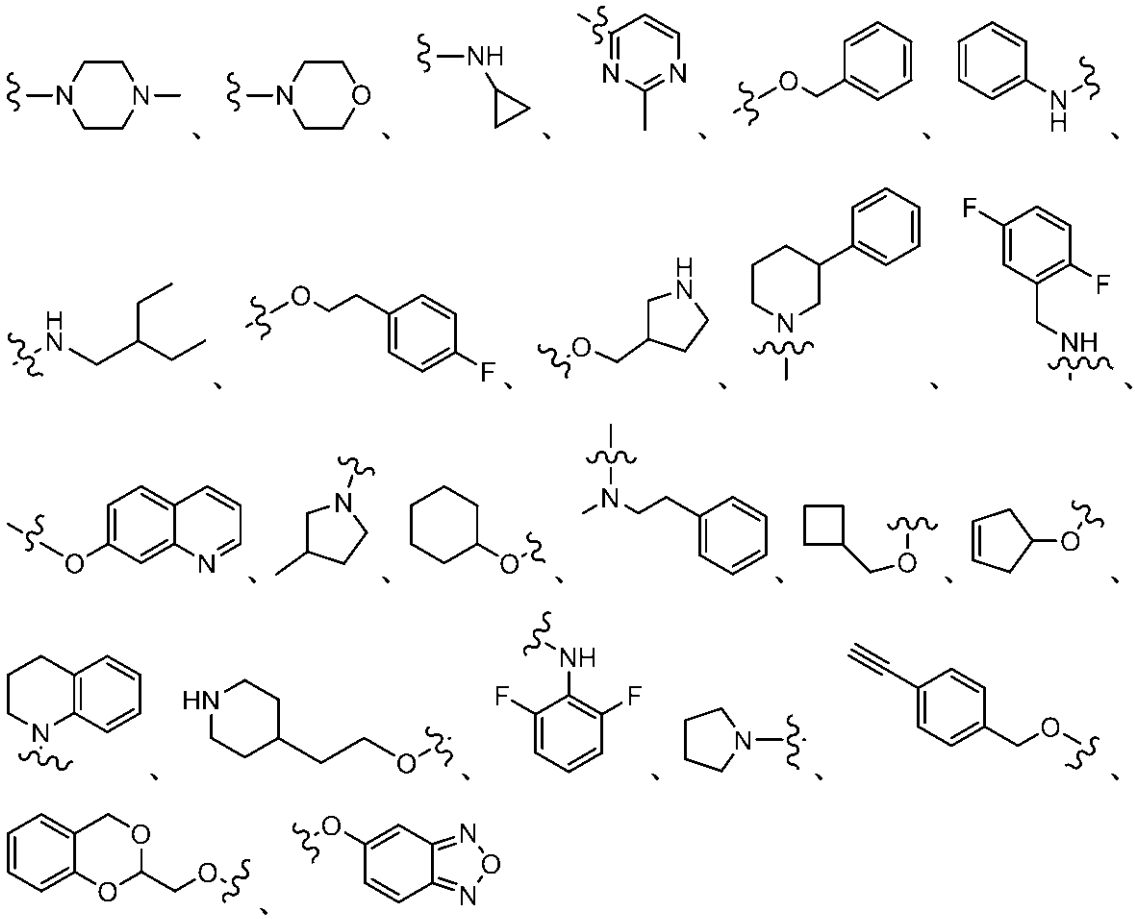
【０４４８】

ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０４４９】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はCl、F、OH、CN、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝O、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、tBuOCONH、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化２３５】



またはCO_2Hである。

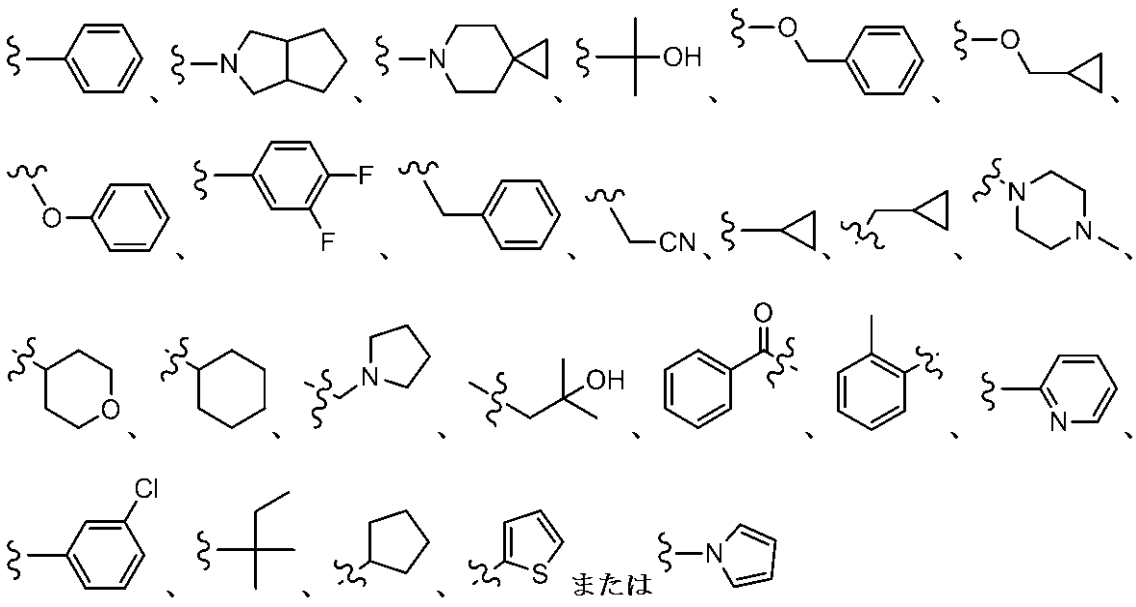
【０４５０】

ある態様において、R_3はハロ、CN、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してO、S、NもしくはNRであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

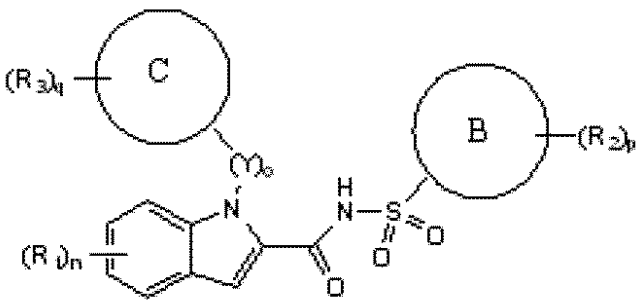
【０４５１】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はCl、I、重水素、F、CN、CH_3、OH、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tB

ｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、
【化２３６】



である。
【０４５２】
ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。
【０４５３】
ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。
【０４５４】
ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。
【０４５５】
他の態様において、本発明は、式Ｉｃ－ｉｉ
【化２３７】



Ic-ii

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；

R_1はハロ；Ｎ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０４５６】

ある態様において、式Ｉｃ－iiの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

【０４５７】

ある態様において、環Ｂはフェニルまたはナフタレンである。

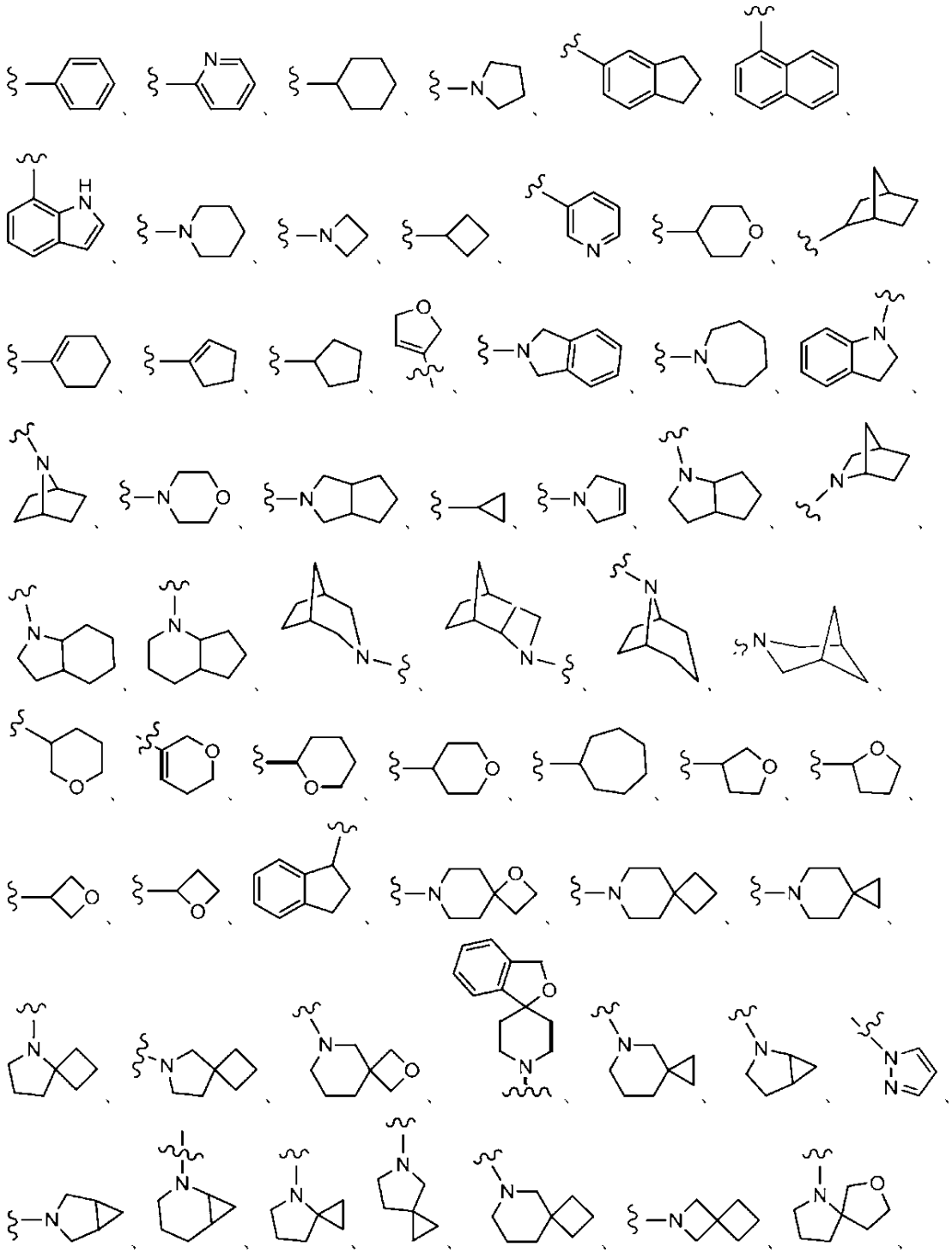
【０４５８】

ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである。

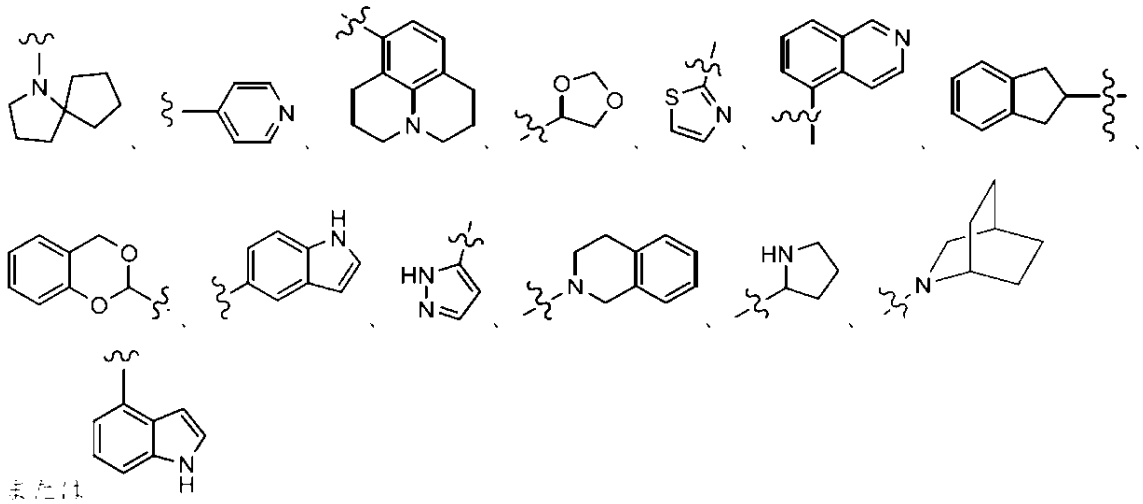
【０４５９】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化２３８】



【化２３９】



または

である。

【０４６０】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

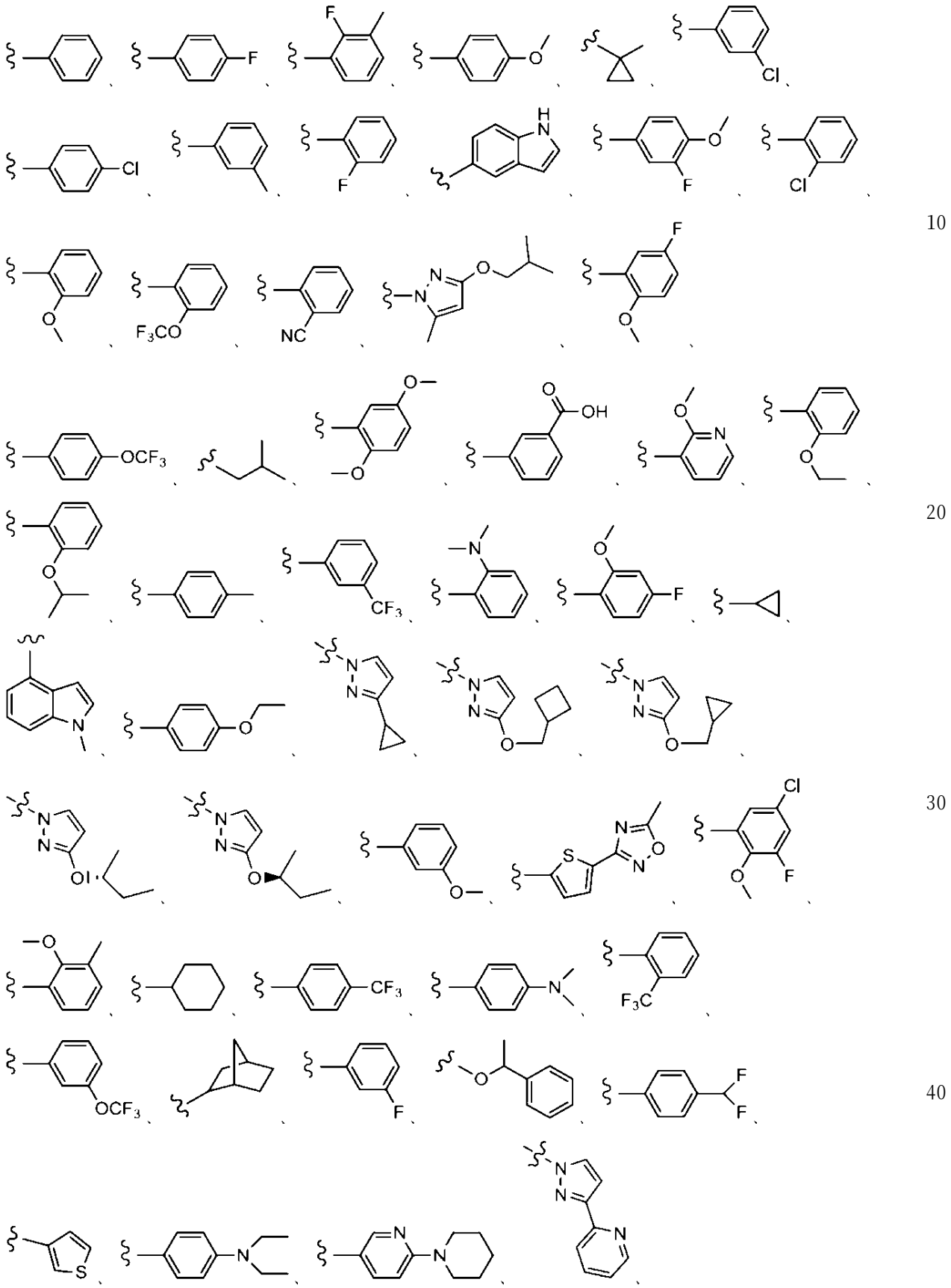
【０４６１】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

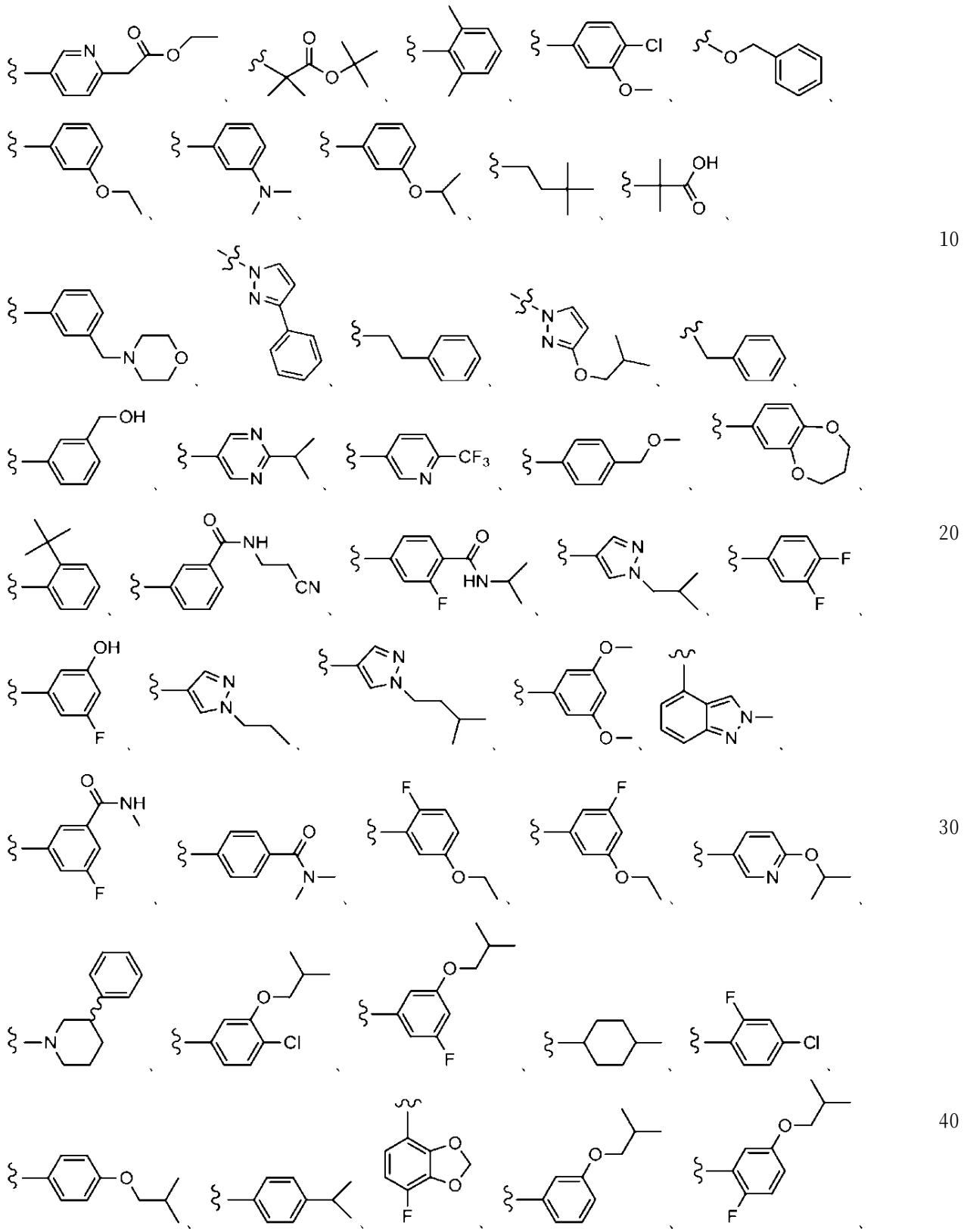
【０４６２】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

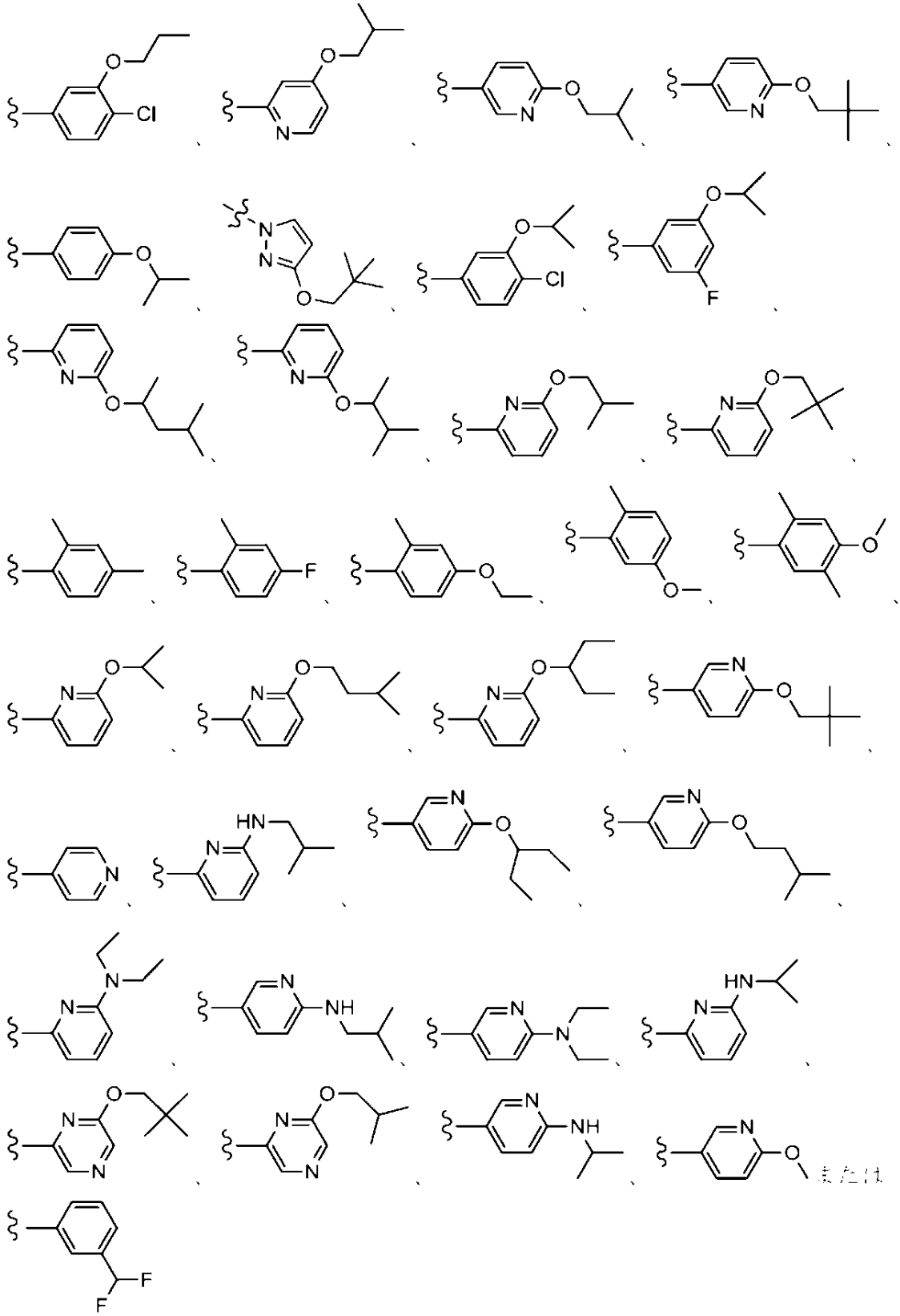
【化２４０】



【化２４１】



【化２４２】



である。

【０４６３】

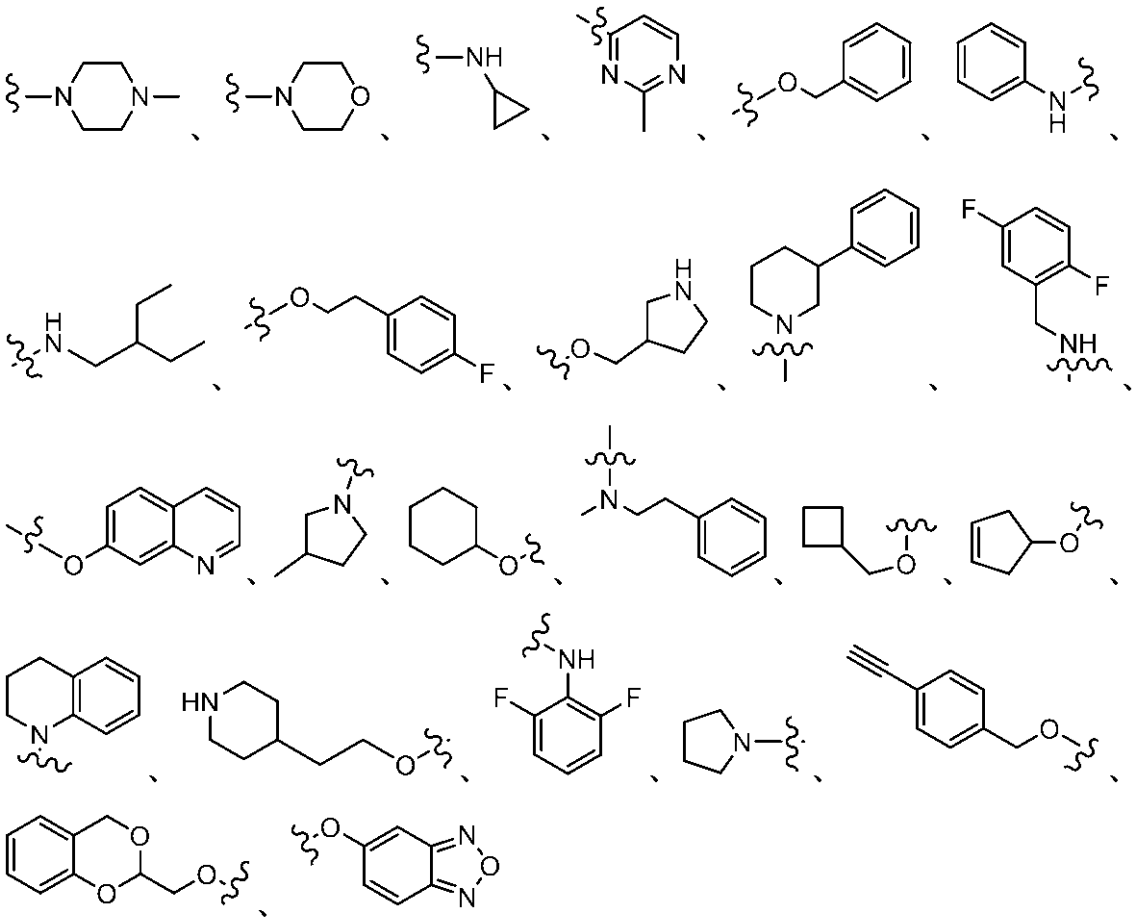
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換え

られていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$である。

【０４６４】

ある態様において、Ｒ$_2$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_2$はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、Ｎ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_3$)、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、＝Ｏ、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$ＮＨ、ＣＦ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮ(ＣＨ$_3$)、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、(ＣＨ$_3$)$_2$ＣＨＯＣＯＮＨ、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＨＦ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣ(ＣＨ$_3$)$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ｔＢｕ、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_2$ＣＨ$_3$、Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＨ、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_3$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化２４３】



またはＣＯ$_2$Ｈである。

【０４６５】

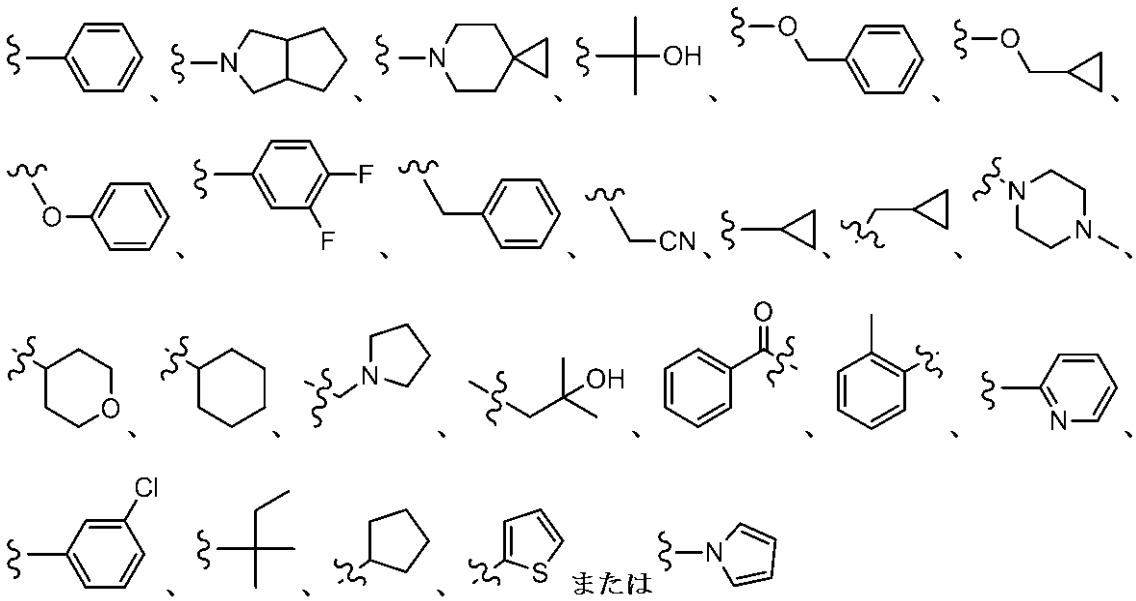
ある態様において、Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０４６６】

ある態様において、Ｒ$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

ＣＣＨ、ＣＨ$_2$ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$ｔＢｕ、ｔＢｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、

【化２４４】



である。

【０４６７】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０４６８】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

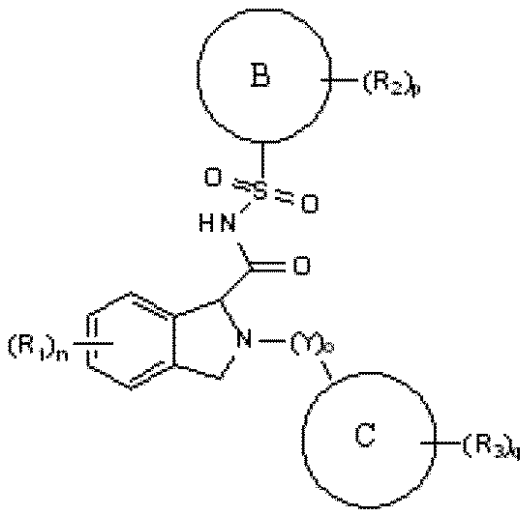
【０４６９】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０４７０】

ある態様において、本発明は、式Ｉｄ

【化２４５】



Id

〔式中、

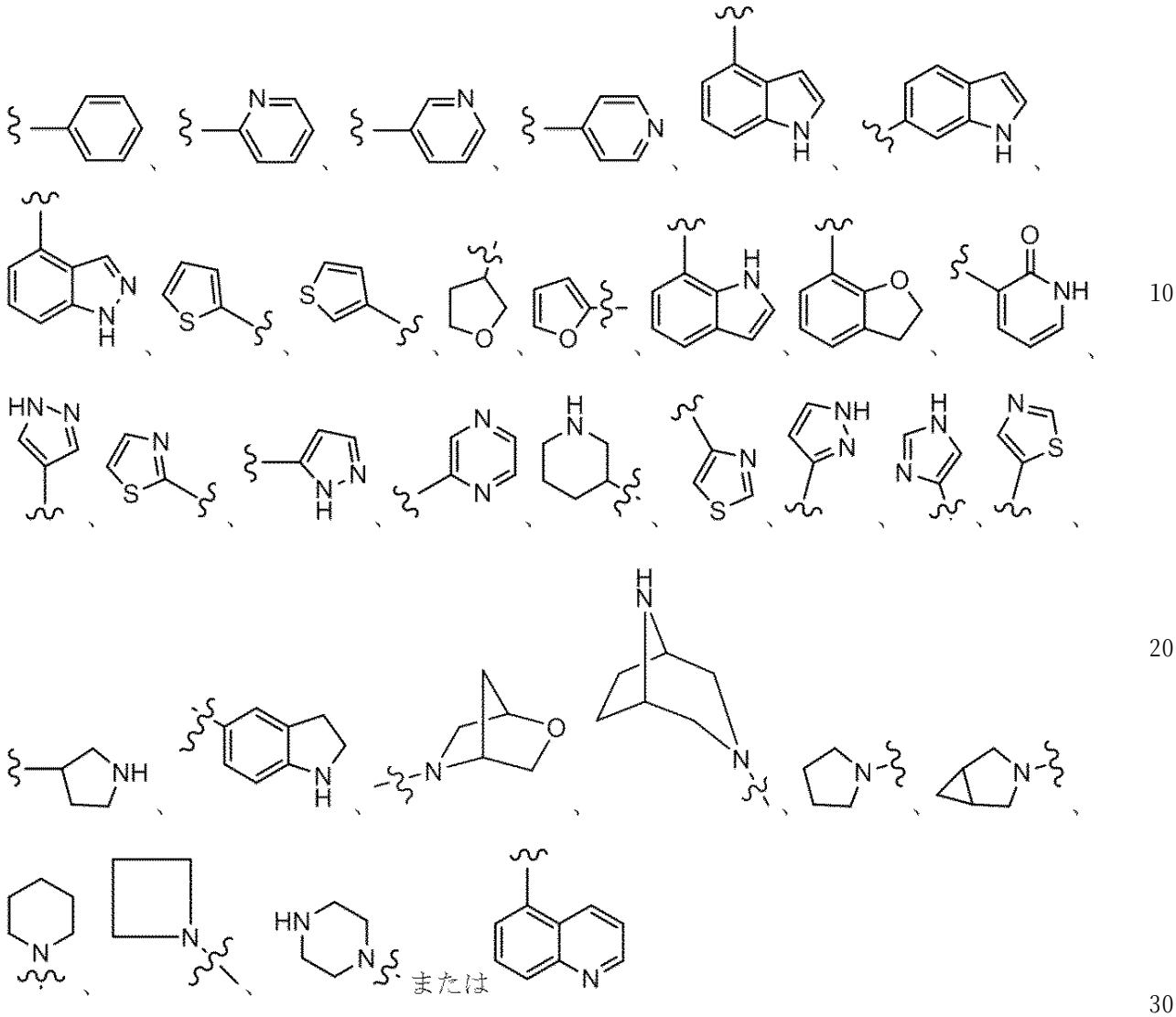
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、$ＳＯ_2$、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
$Ｒ_1$はハロ；Ｎ；$Ｆ_5Ｓ$；$ＳｉＲ_3$；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４$ＣＨ_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、$ＳＯ_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－$Ｒ_4$；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
$Ｒ_2$はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；$ＣＯ_2Ｒ$；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４$ＣＨ_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、$ＳＯ_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－$Ｒ_4$であるか；
または２個の$Ｒ_2$基が一体となって＝$ＣＨ_2$または＝Ｏを形成してよく；
$Ｒ_3$はハロ；ＣＮ；$ＣＯ_2Ｒ$；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４$ＣＨ_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、$ＳＯ_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－$Ｒ_4$であるか；
または２個の$Ｒ_3$基が一体となって＝$ＣＨ_2$または＝Ｏを形成してよく；
$Ｒ_4$はＨ；アジド；$ＣＦ_3$；$ＣＨＦ_2$；ＯＲ；ＣＣＨ；$ＣＯ_2Ｒ$；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたは$ＳＯ_2Ｒ$であり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；$ＣＯ_2Ｈ$；$ＣＯ_2$Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０４７１】
ある態様において、式Ｉｄの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

【０４７２】
ある態様において、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０４７３】
ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化２４６】



である。

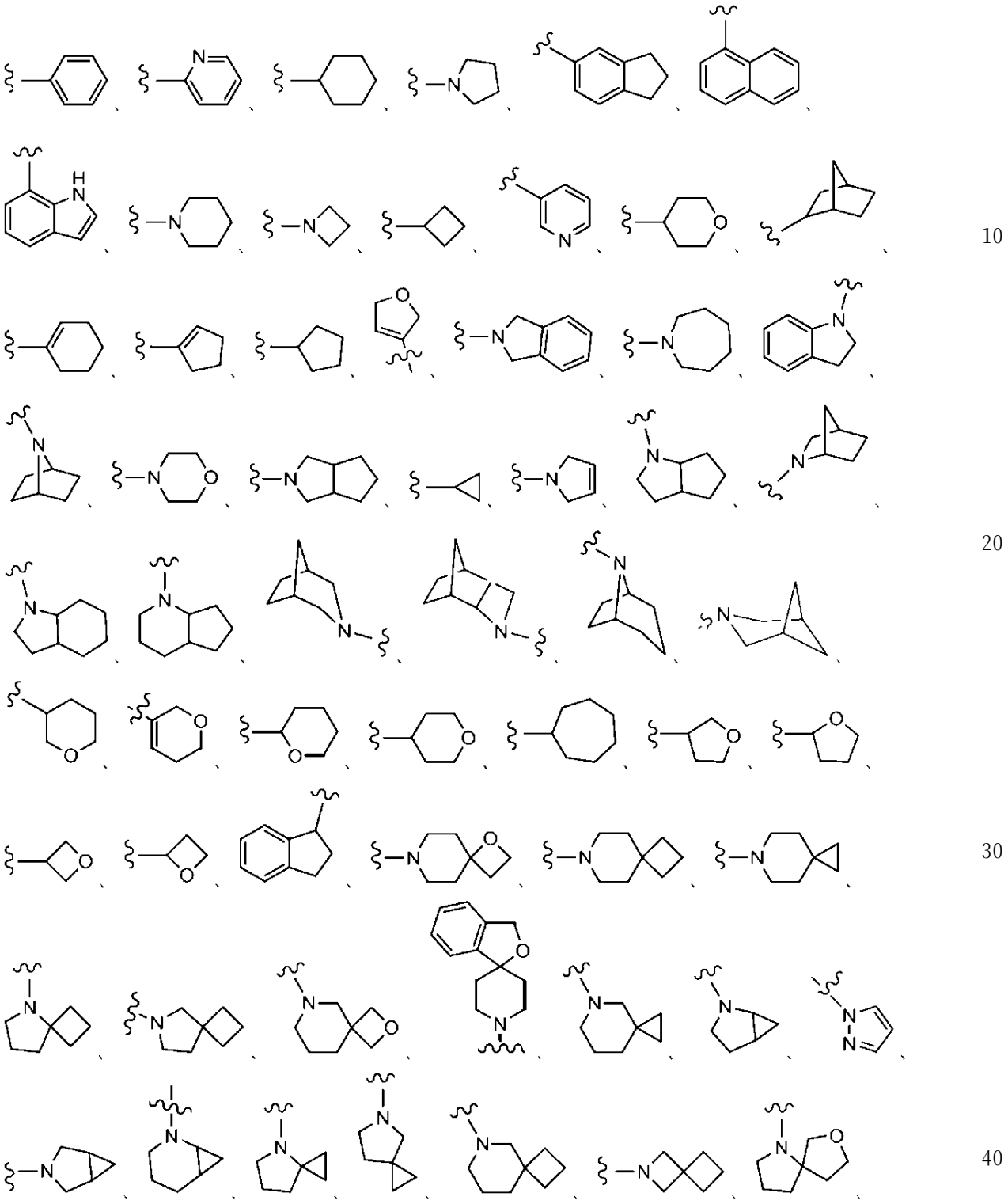
【０４７４】

ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである。

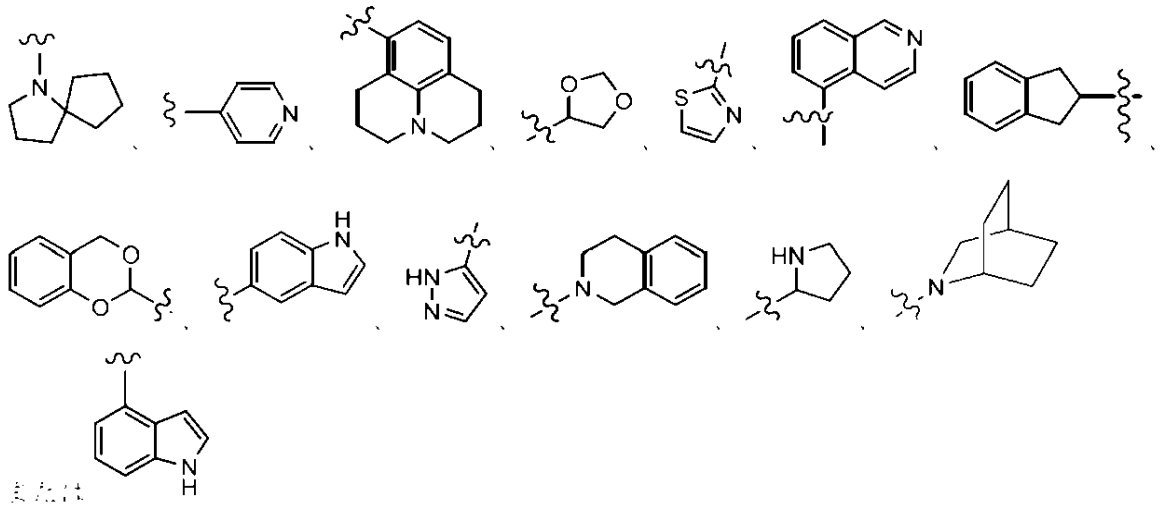
【０４７５】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化２４７】



【化２４８】



である。

【０４７６】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

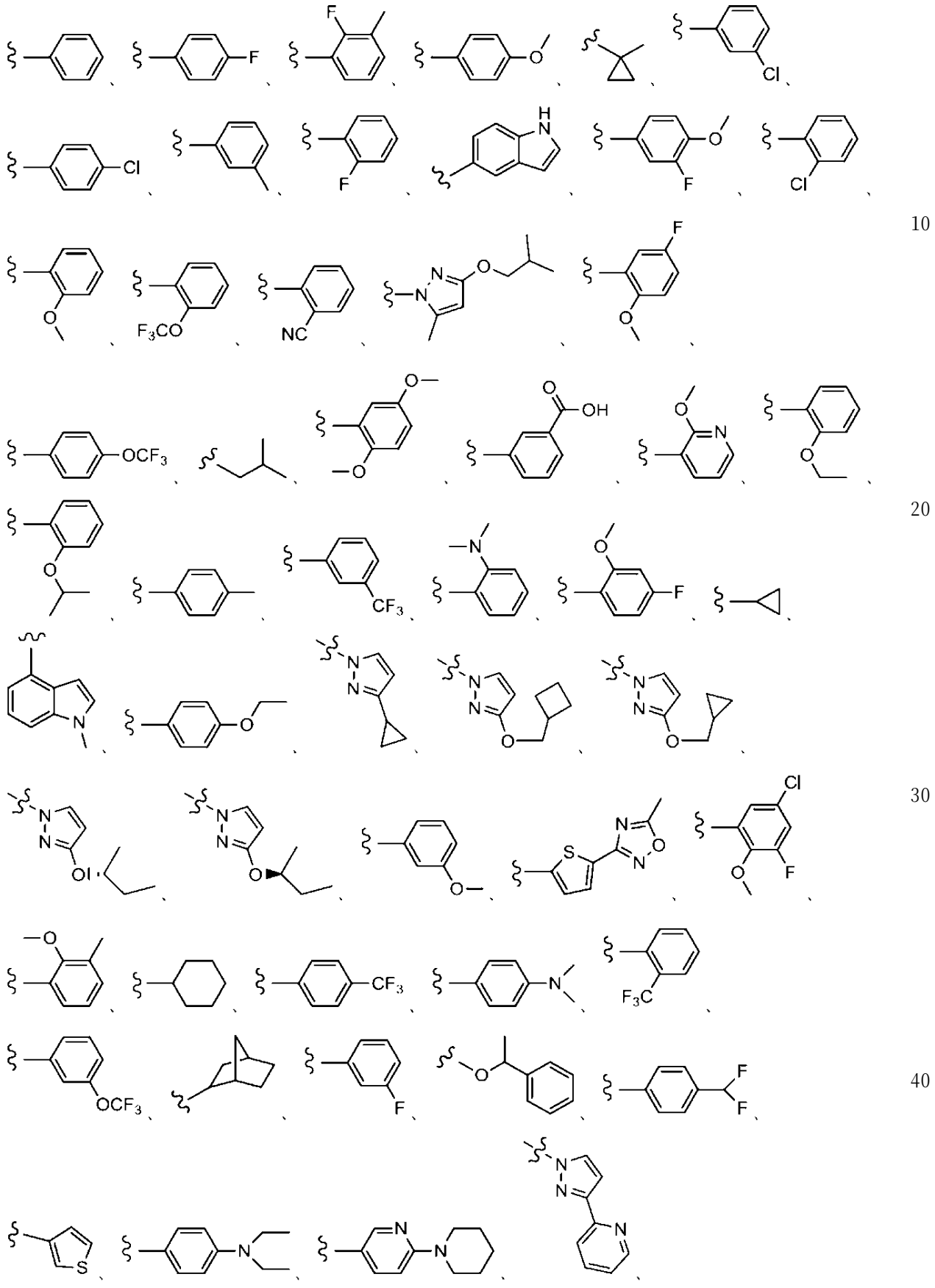
【０４７７】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

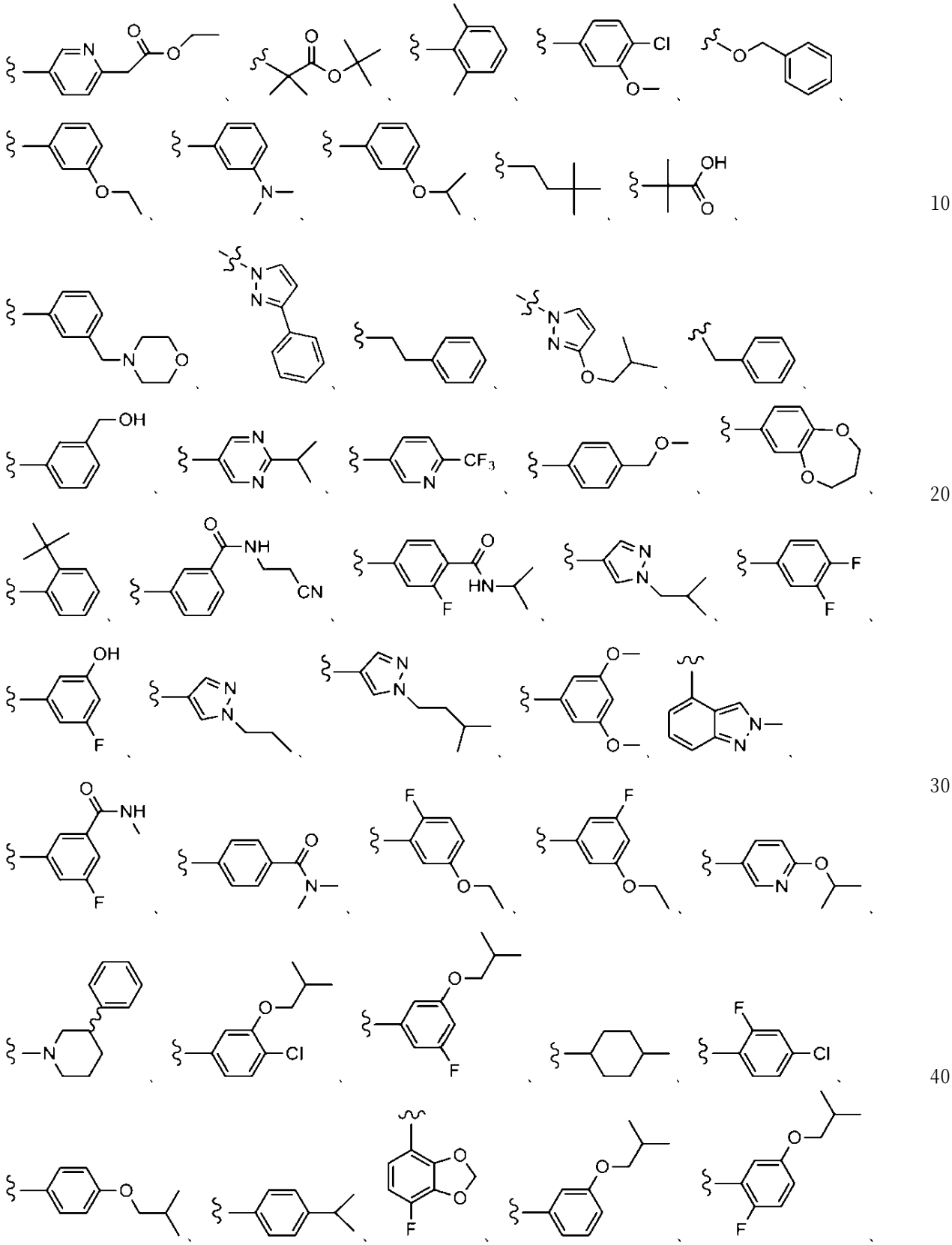
【０４７８】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

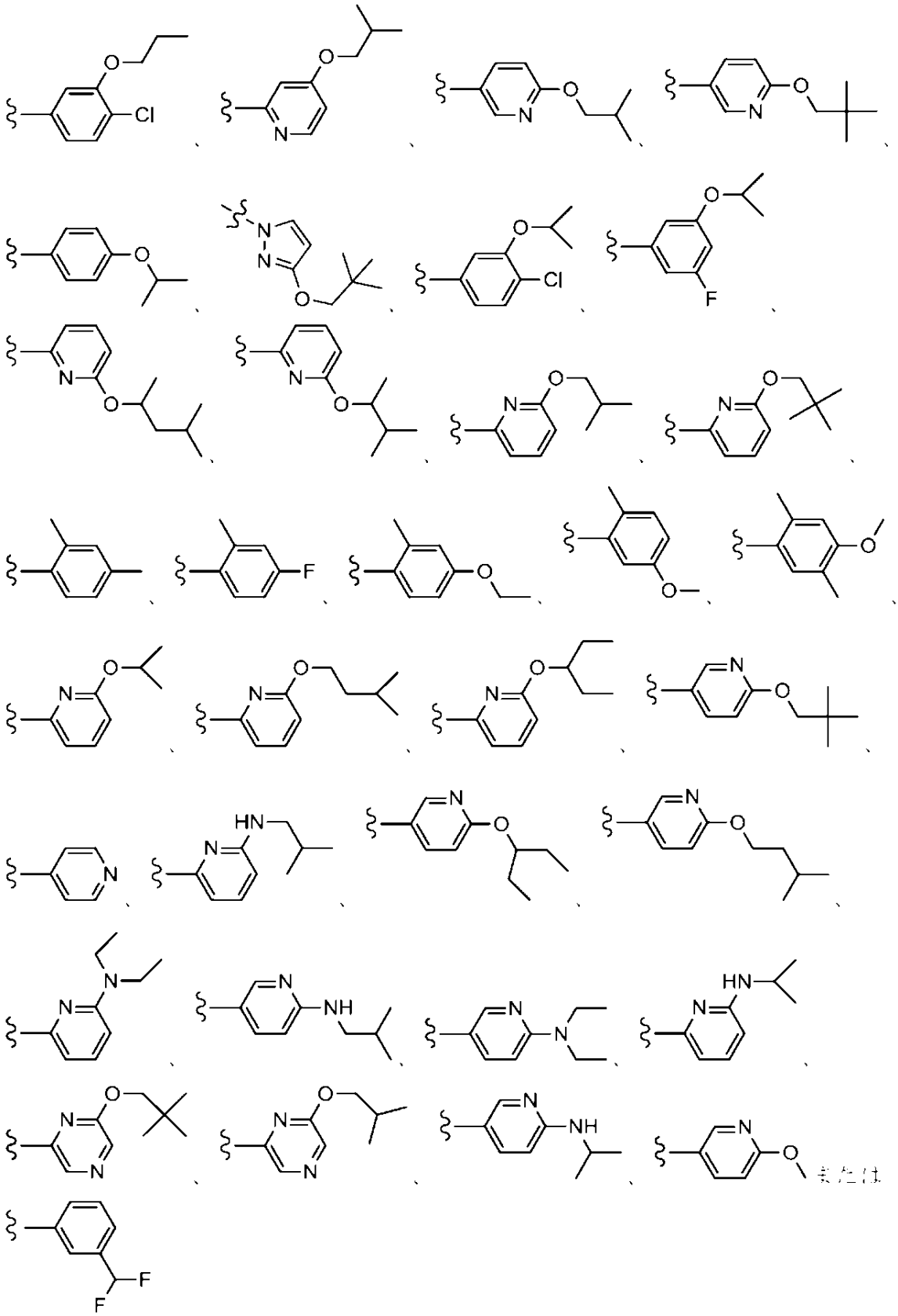
【化２４９】



【化２５０】



【化２５１】



である。

【０４７９】

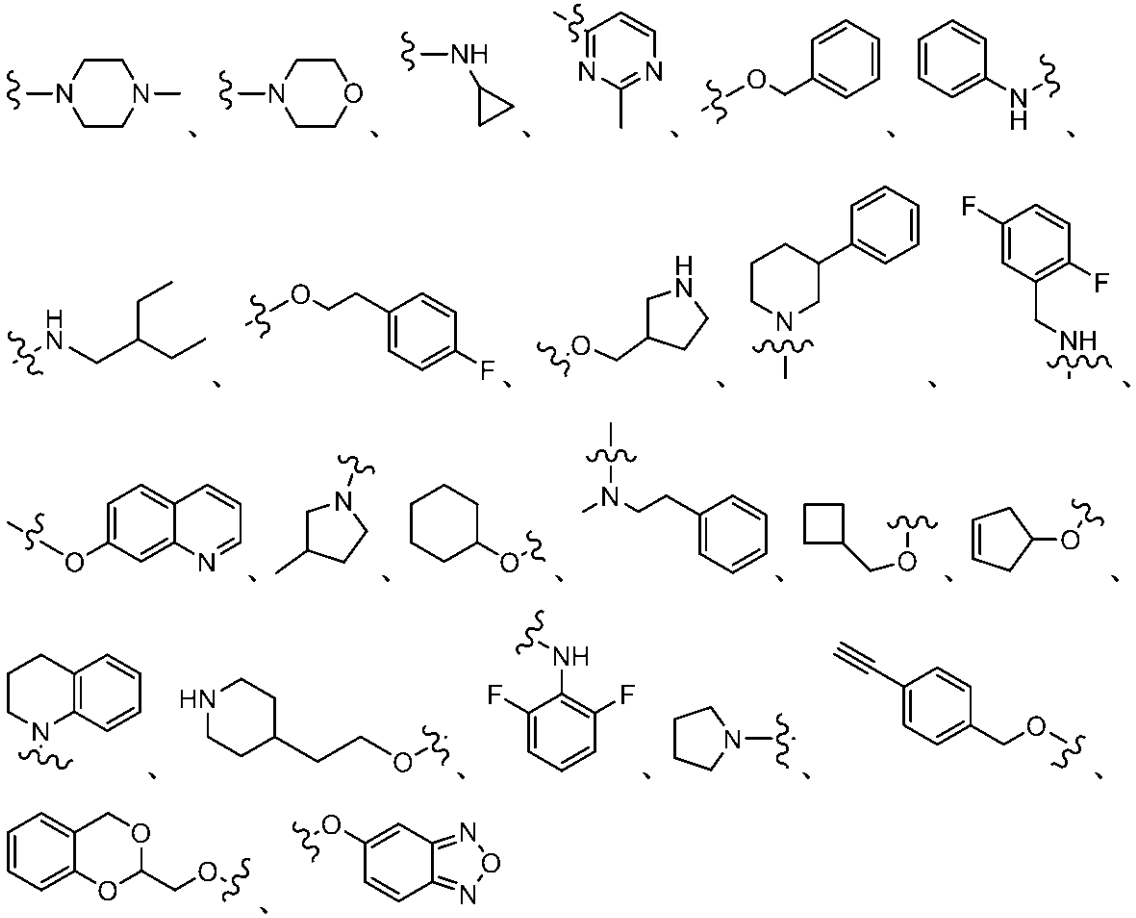
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；

または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０４８０】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝Ｏ、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化２５２】



またはCO_2Hである。

【０４８１】

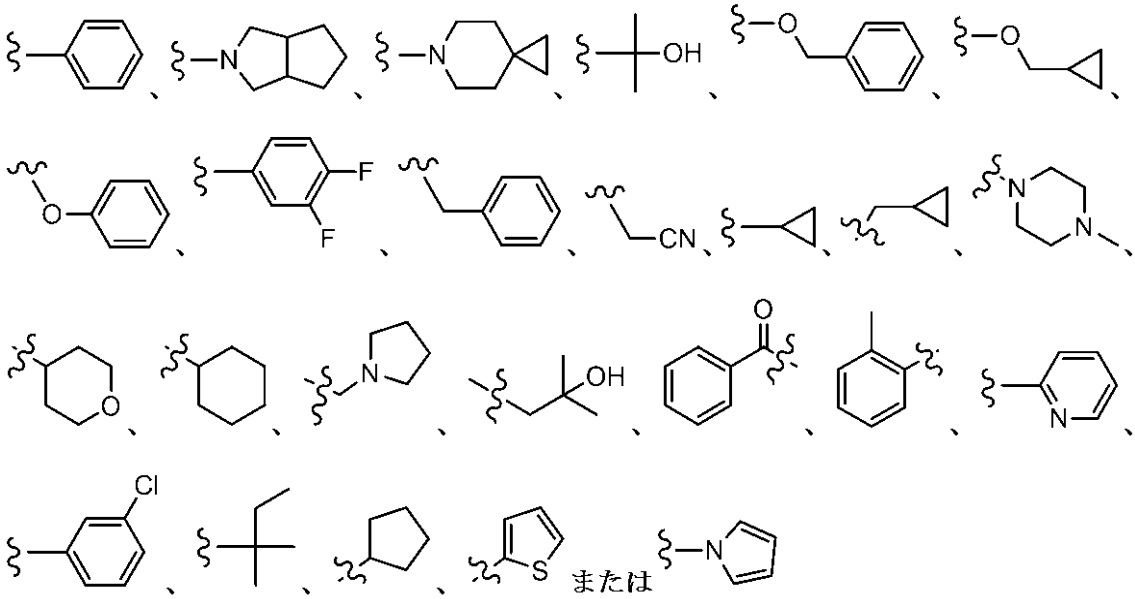
ある態様において、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０４８２】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、CH_3、ＯＨ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH$

$_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tBu、$=CH_2$、=O、

【化２５３】



である。

【０４８３】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０４８４】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０４８５】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

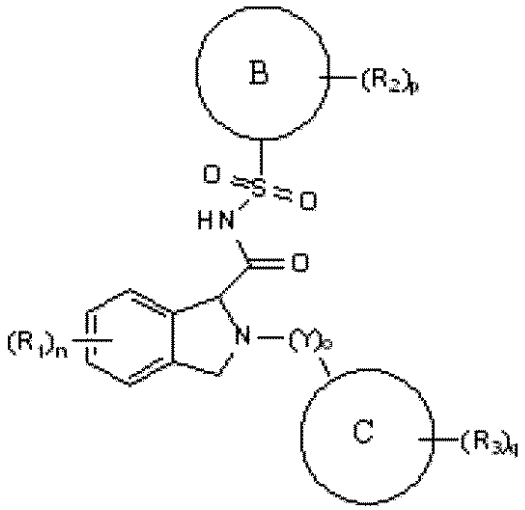
【０４８６】

ある態様において、環Ｂはフェニルである。ある態様において、環Ｂはピリジルである。ある態様において、環Ｃはフェニルである。ある態様において、環Ｂおよび環Ｃはフェニルである。ある態様において、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはフェニルである。ある態様において、ＹはＣＨ$_2$である。ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、R_2はアミノである。ある態様において、R_2はＯＨである。ある態様において、R_2はOCH_3である。ある態様において、R_3はCH_3である。ある態様において、R_2はアミノであり、R_3はCH_3である。ある態様において、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはフェニルであり、ＹはＣＨ$_2$である。ある態様において、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはフェニルであり、ＹはＯである。

【０４８７】

ある態様において、本発明は、式Ｉｄ－ｉ

【化２５４】



Id-i

〔式中、
各場合互いに独立して：
環Ｂは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリール環であり
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
Ｒ$_1$はハロ；Ｎ；Ｆ$_5$Ｓ；ＳｉＲ$_3$；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４ＣＨ$_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
Ｒ$_2$はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；ＣＯ$_2$Ｒ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４ＣＨ$_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$であるか；
または２個のＲ$_2$基が一体となって＝ＣＨ$_2$または＝Ｏを形成してよく；
Ｒ$_3$はハロ；ＣＮ；ＣＯ$_2$Ｒ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４ＣＨ$_2$単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$であるか；
または２個のＲ$_3$基が一体となって＝ＣＨ$_2$または＝Ｏを形成してよく；
Ｒ$_4$はＨ；アジド；ＣＦ$_3$；ＣＨＦ$_2$；ＯＲ；ＣＣＨ；ＣＯ$_2$Ｒ；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはＳＯ$_2$Ｒであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；ＣＯ$_2$Ｈ；ＣＯ$_2$Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ

１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０４８８】

ある態様において、式Ｉｄ－ｉの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

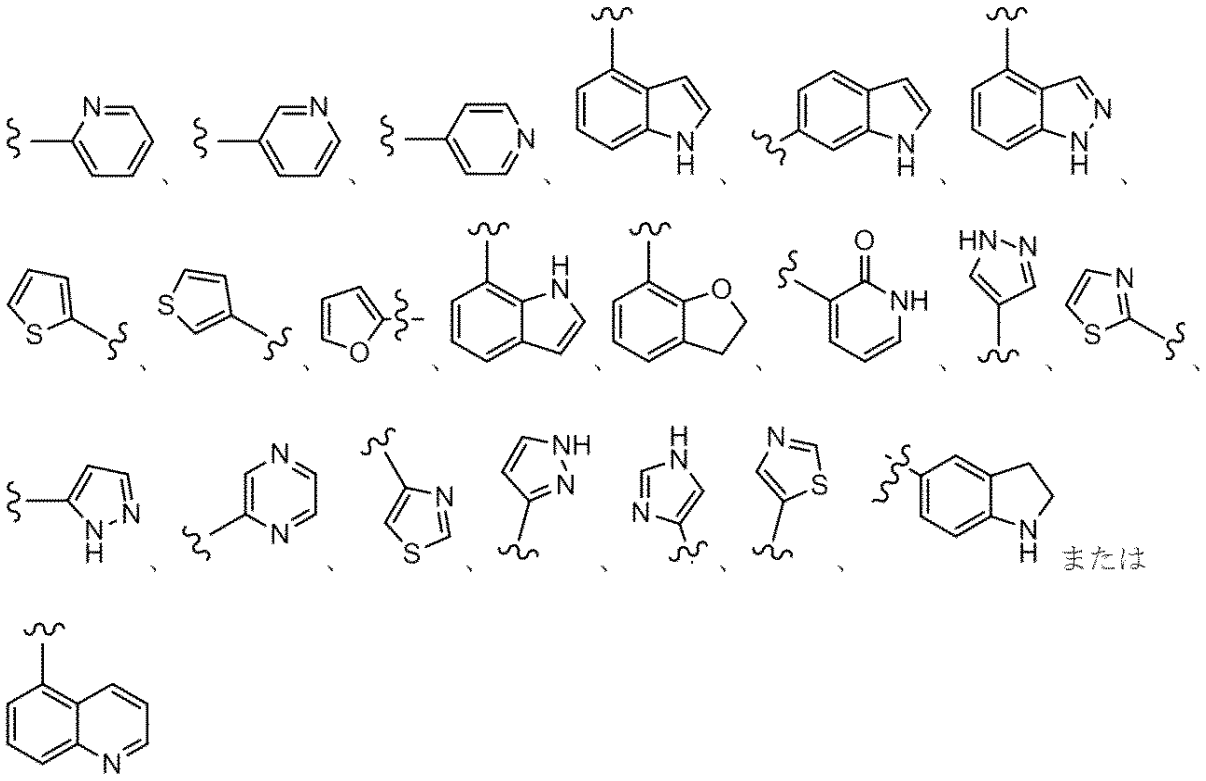
【０４８９】

ある態様において、環Ｂはピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、アザ－インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフランまたはキノリンである。

【０４９０】

ある態様において、環Ｂは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｂは

【化２５５】



または

である。

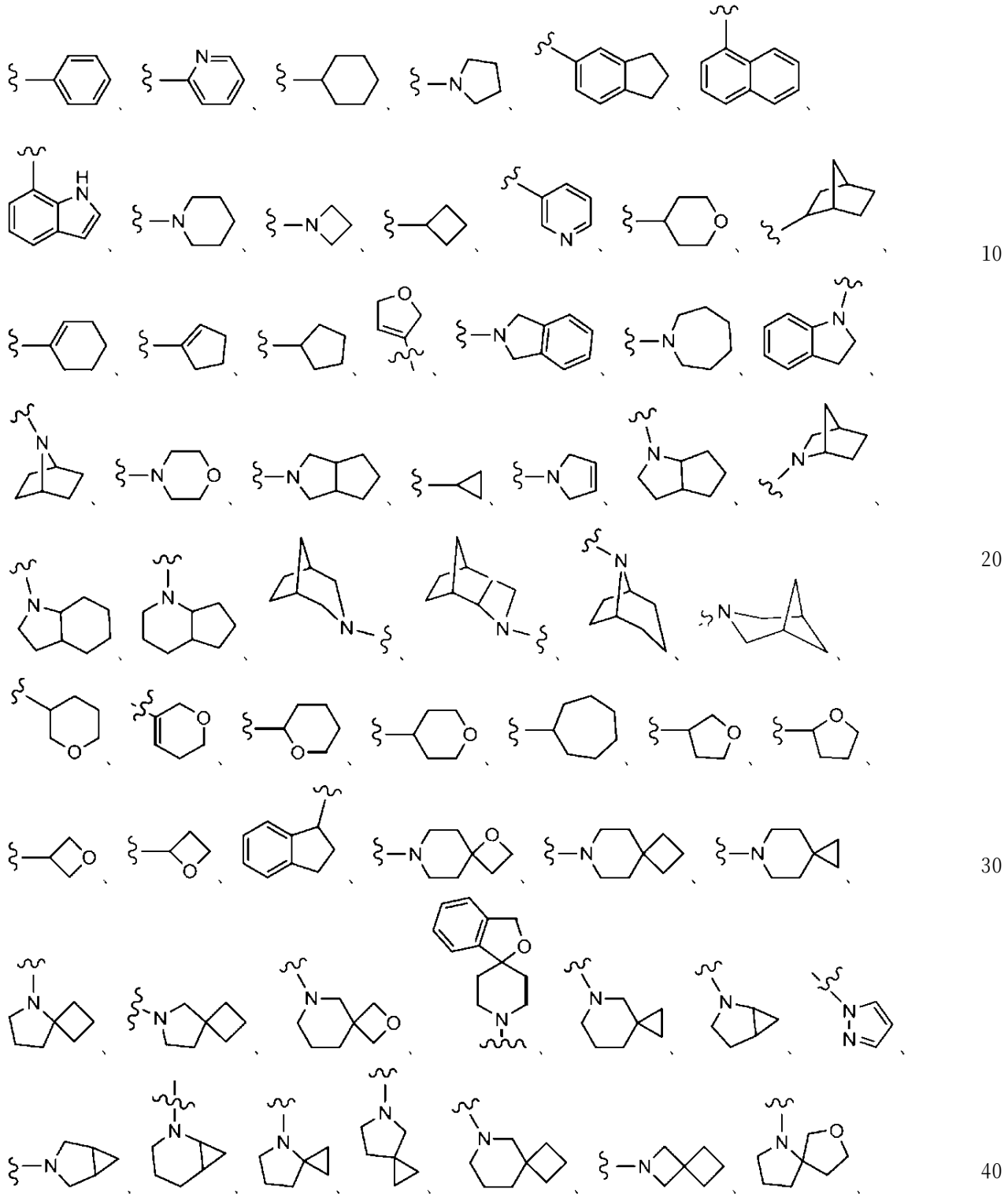
【０４９１】

ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである。

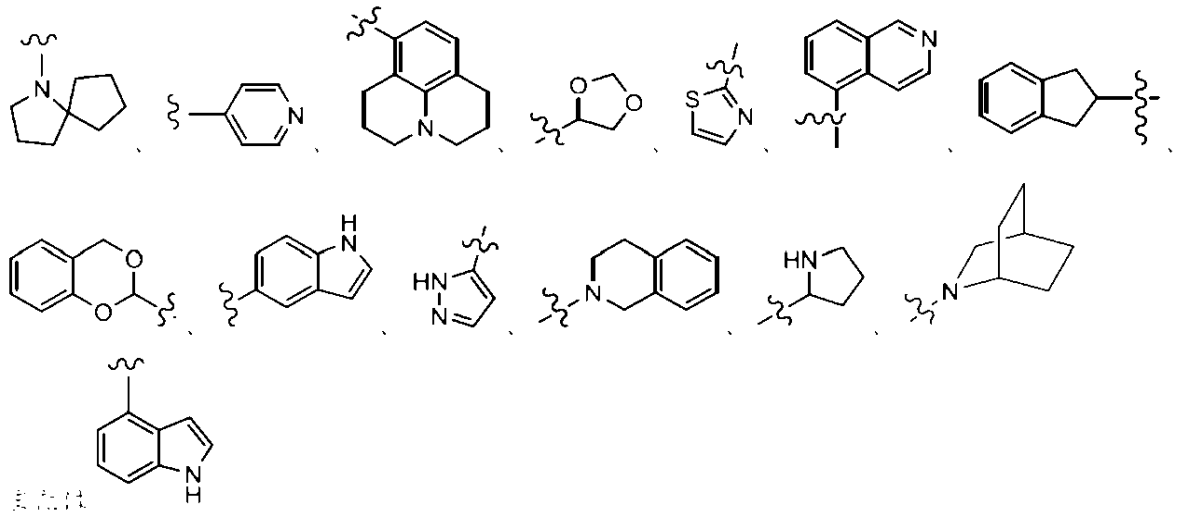
【０４９２】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化２５６】



【化２５７】



である。

【０４９３】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えば、ＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

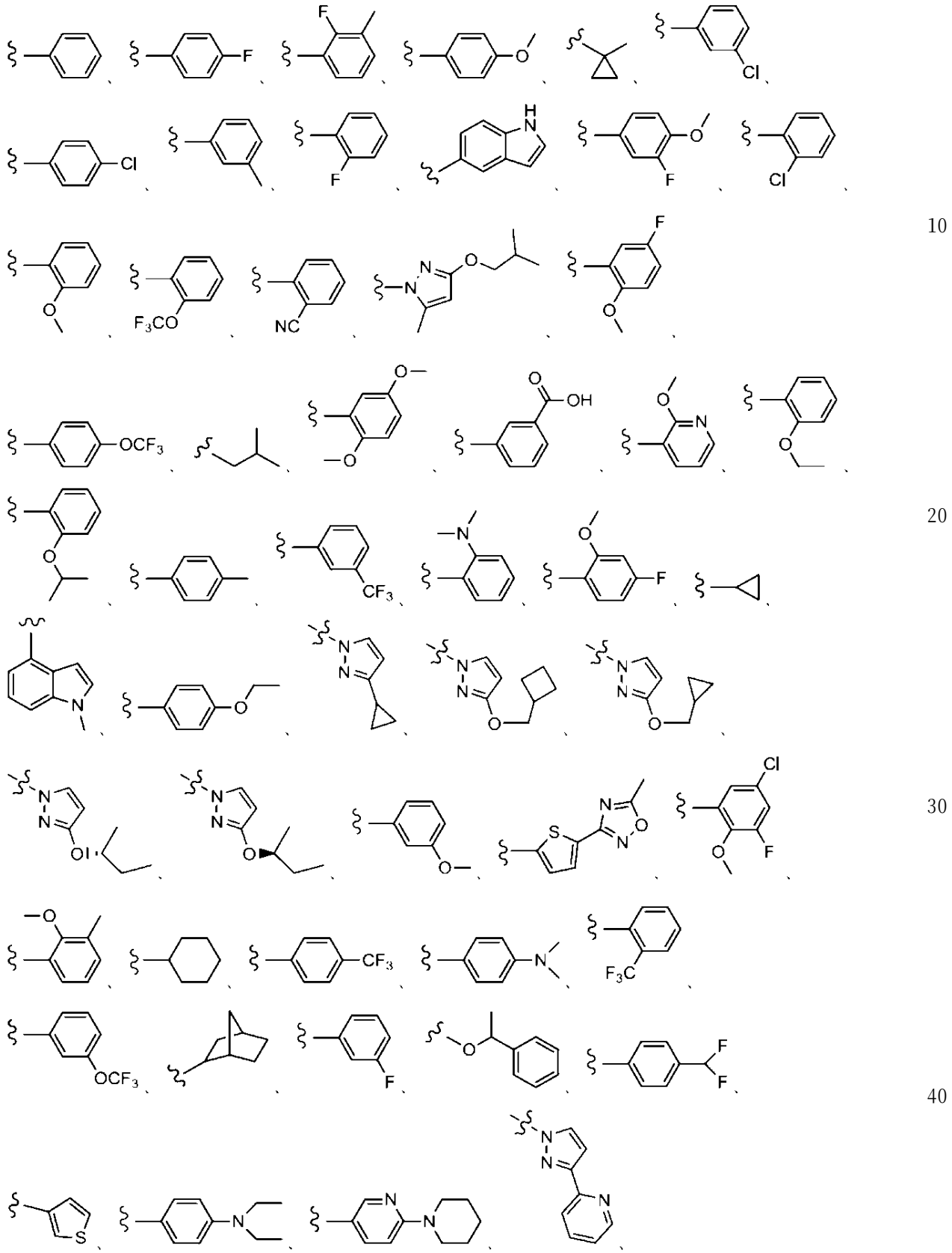
【０４９４】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

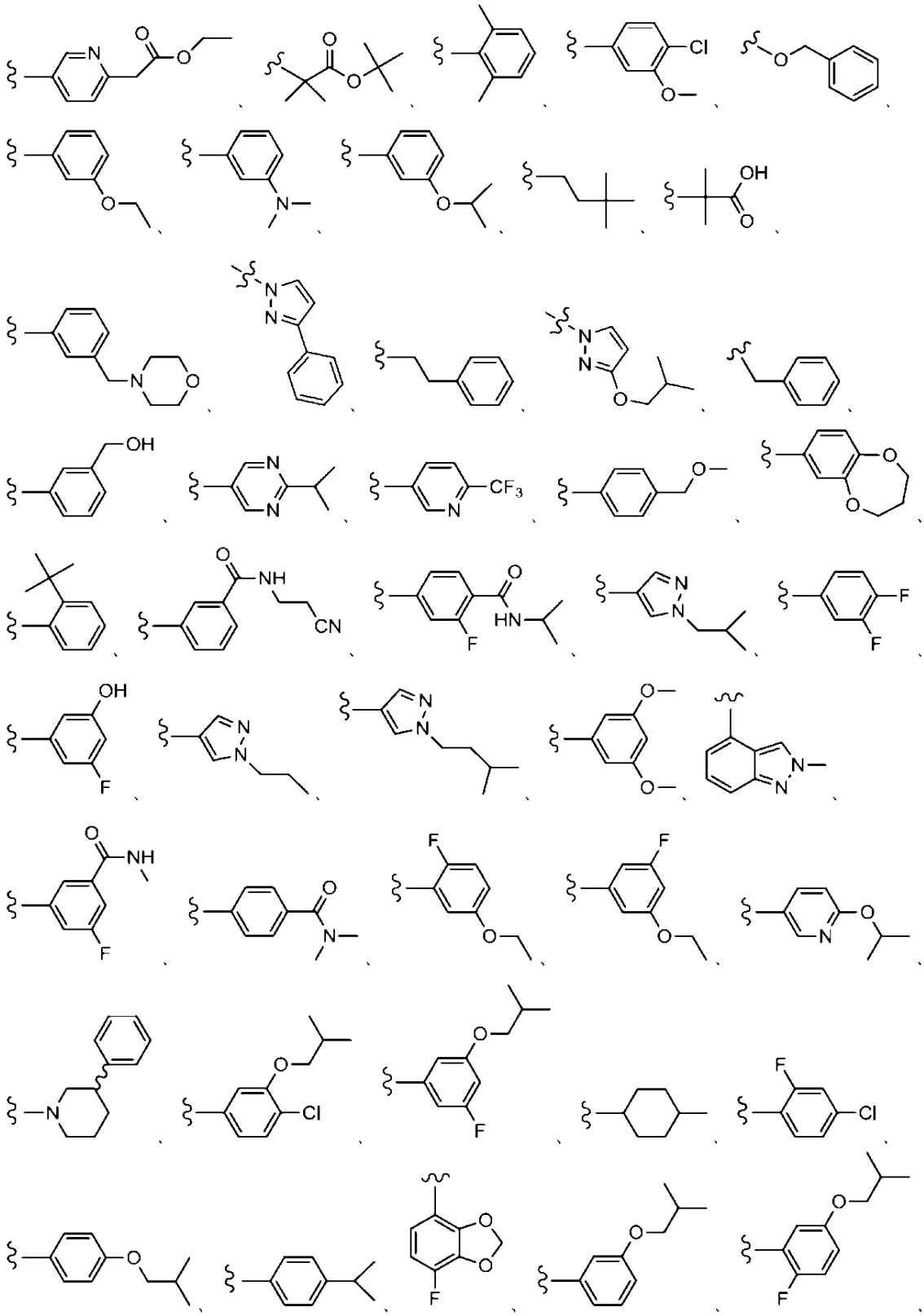
【０４９５】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

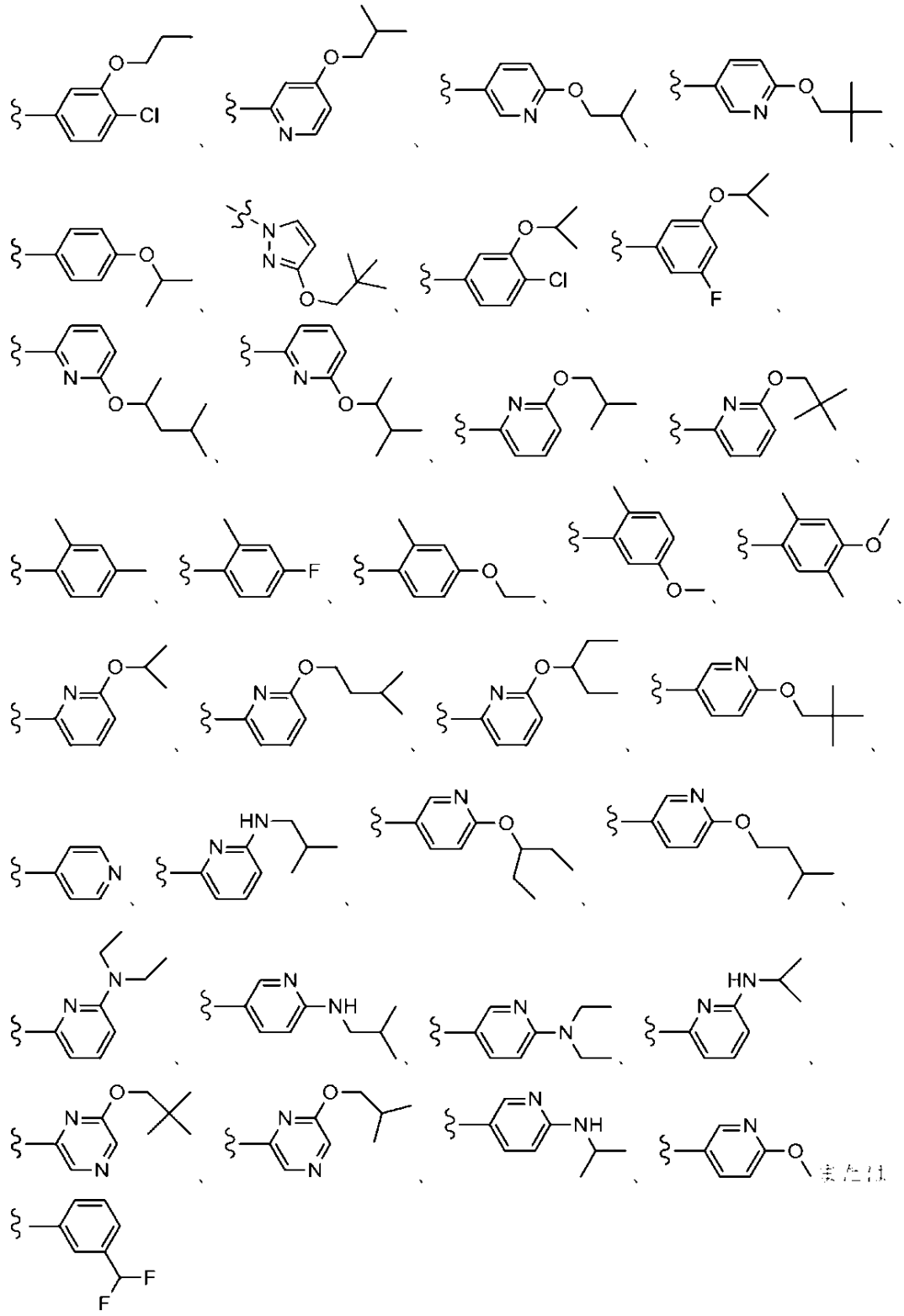
【化２５８】



【化２５９】



【化２６０】



である。

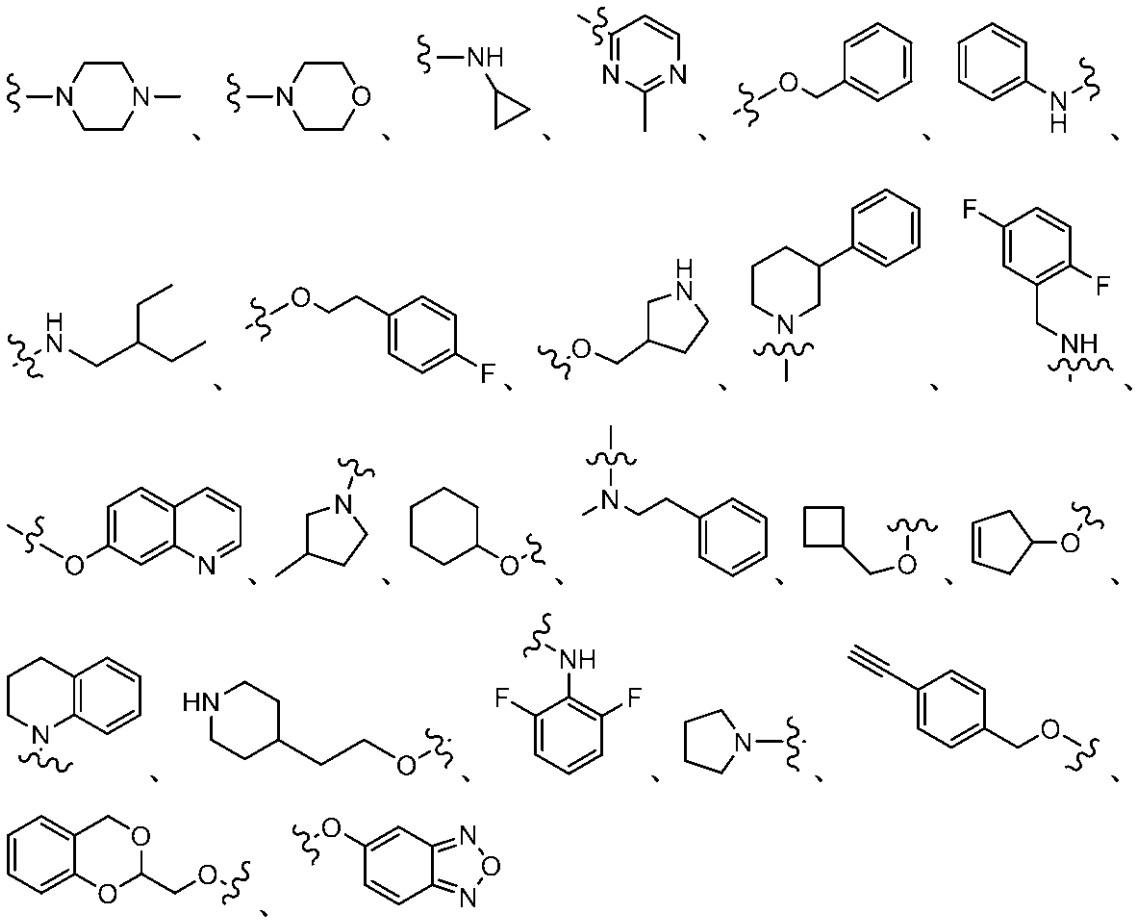
【０４９６】

ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4である。

【０４９７】

ある態様において、R_2は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_2はCl、F、OH、CN、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH_2CH_2CH_3$、＝O、CH_3SO_2、CH_3SO_2NH、CF_3CONH、CH_3CONH、$CH_3CON(CH_3)$、$tBuOCONH$、$(CH_3)_2CHOCONH$、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$、OCF_3、$OCHF_2$、$OC(CH_3)_3$、OCH_2CH_2tBu、$NHCH(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$、$OCH(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$NHCH_2CH_2COOH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化２６１】



またはCO_2Hである。

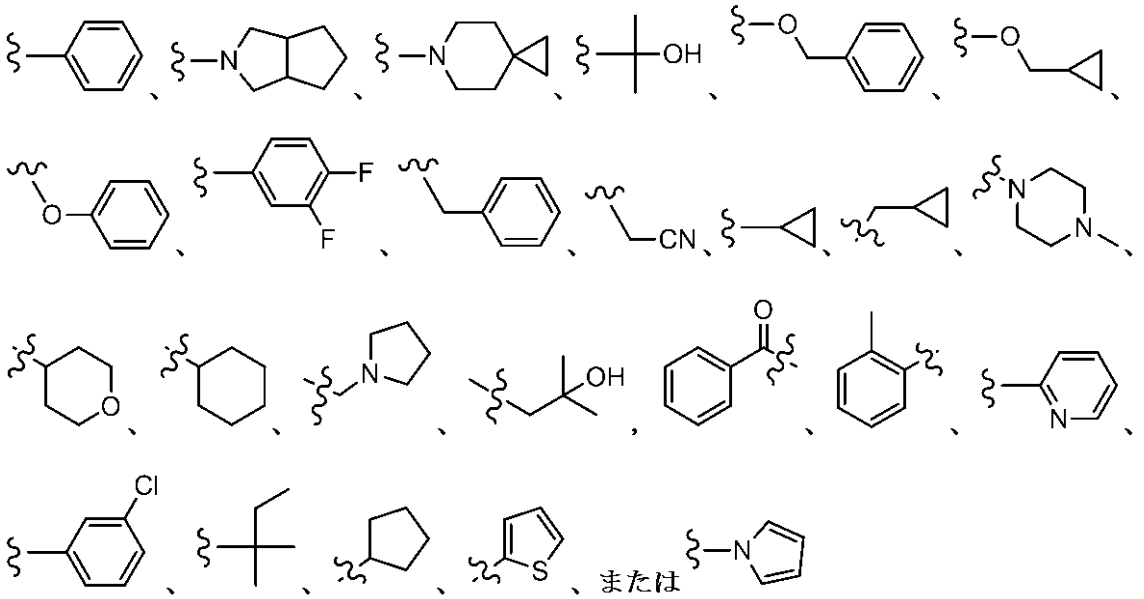
【０４９８】

ある態様において、R_3はハロ、CN、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してO、S、NもしくはNRであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである。

【０４９９】

ある態様において、R_3は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_3はCl、I、重水素、F、CN、CH_3、OH、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OCH(CH_3)_2$、CO_2H、CO_2NH_2、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、CCH、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、tBu、＝CH_2、＝O、

【化２６２】



である。

【０５００】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０５０１】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

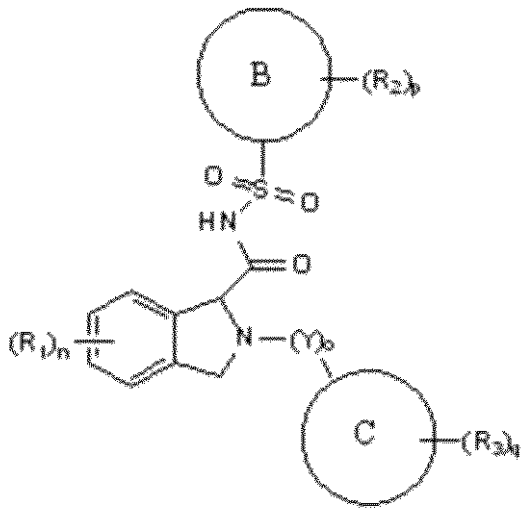
【０５０２】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０５０３】

ある態様において、本発明は、式Ｉｄ－ｉｉ

【化２６３】



Id-ii

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環であり；

環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯもしくはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、S(O)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；ＣＮ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置換されている(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置換されている(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2が一体となって＝CH_2または＝Ｏ基を形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置換されている(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3が一体となって＝CH_2または＝Ｏ基を形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【０５０４】

ある態様において、式Ｉｄ－iiの化合物は、薬学的に許容されるプロドラッグとして存在する。

【０５０５】

ある態様において、環Ｂはフェニルまたはナフタレンである。

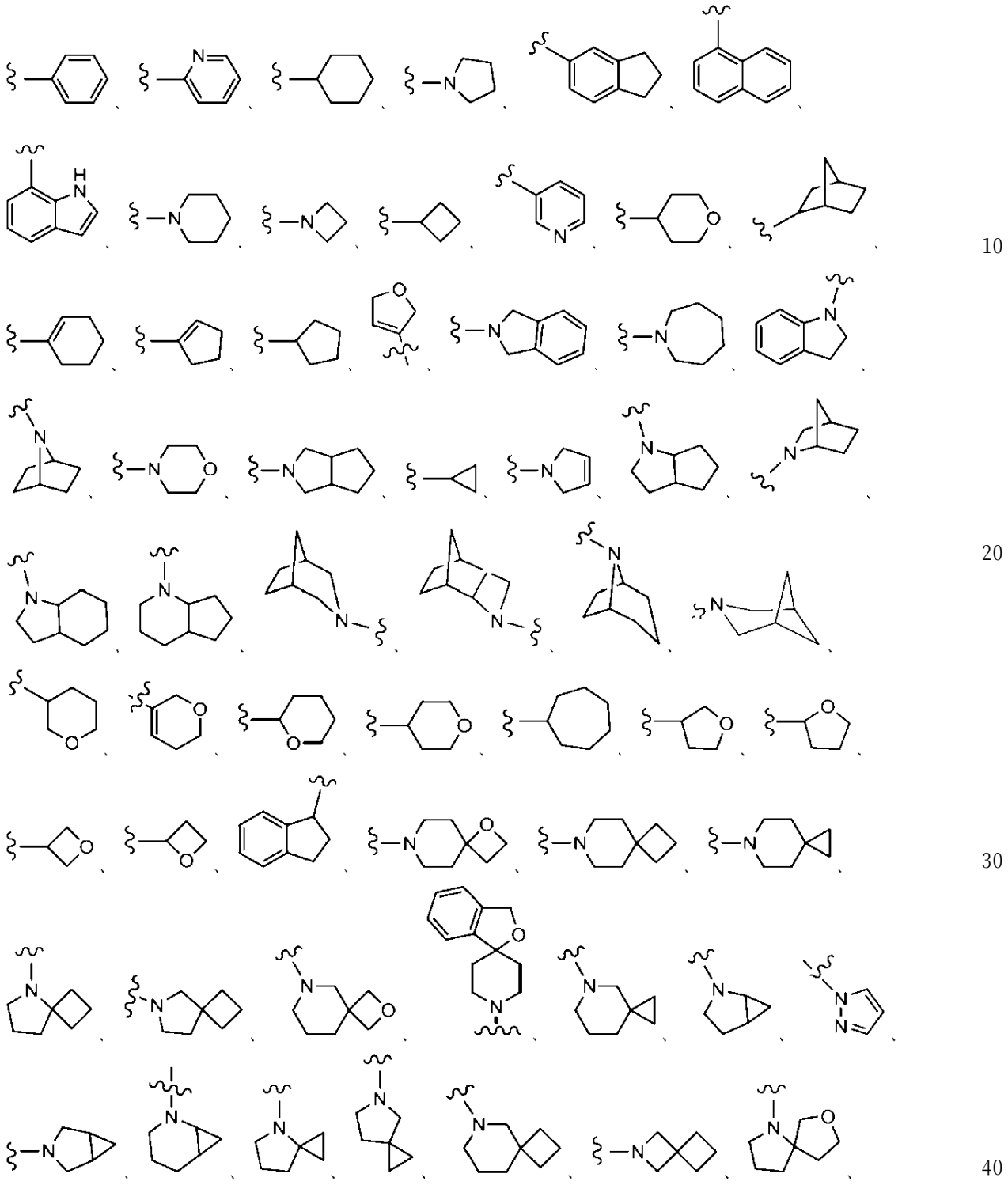
【０５０６】

ある態様において、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである。

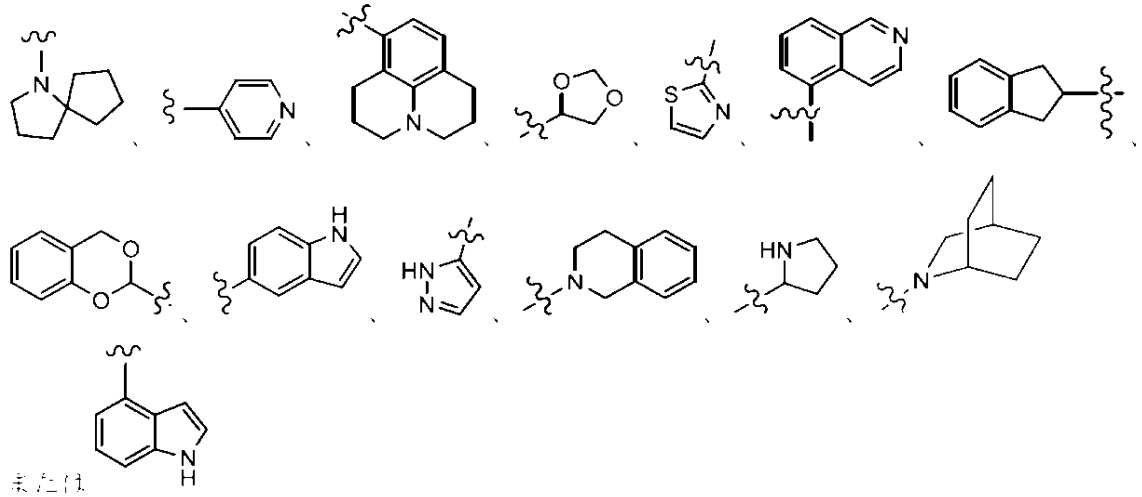
【０５０７】

ある態様において、環Ｃは、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、環Ｃは

【化２６４】



【化２６５】



である。

【０５０８】

ある態様において、ＹはＯである。ある態様において、ＹはCH_2である。ある態様において、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_3)$である。ある態様において、Ｙは$CH(CH_2CH_3)$である。ある態様において、ＹはＮＲ、例えばＮＨ、Ｎ(Ｃ１－Ｃ６アルキニル)またはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

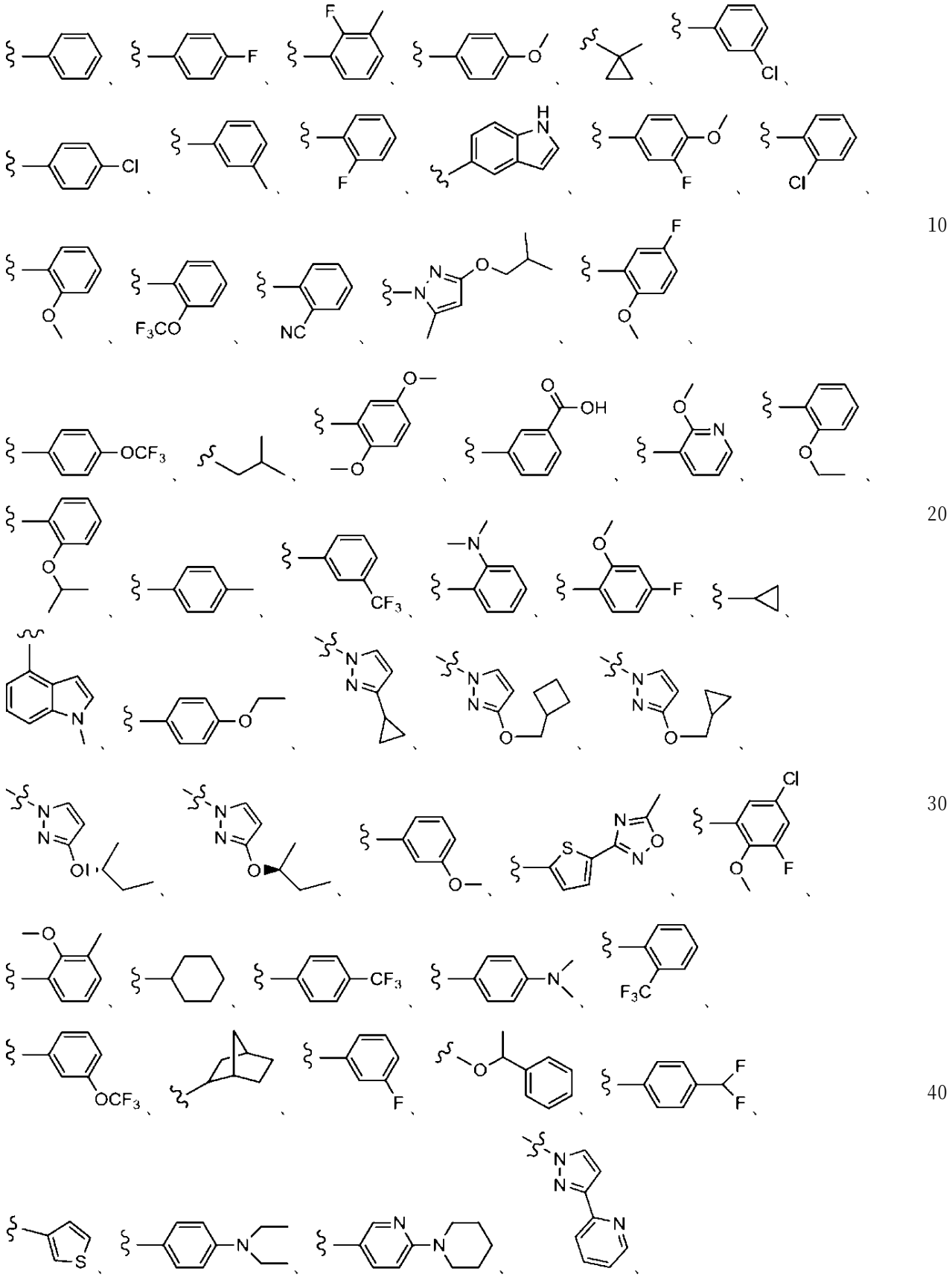
【０５０９】

ある態様において、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、ピラゾールまたはチオフェン環または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置換されている(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であり、ここで、すべての環は、場合によりハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリールおよびＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルから選択される１以上の基で置換されていてよい。

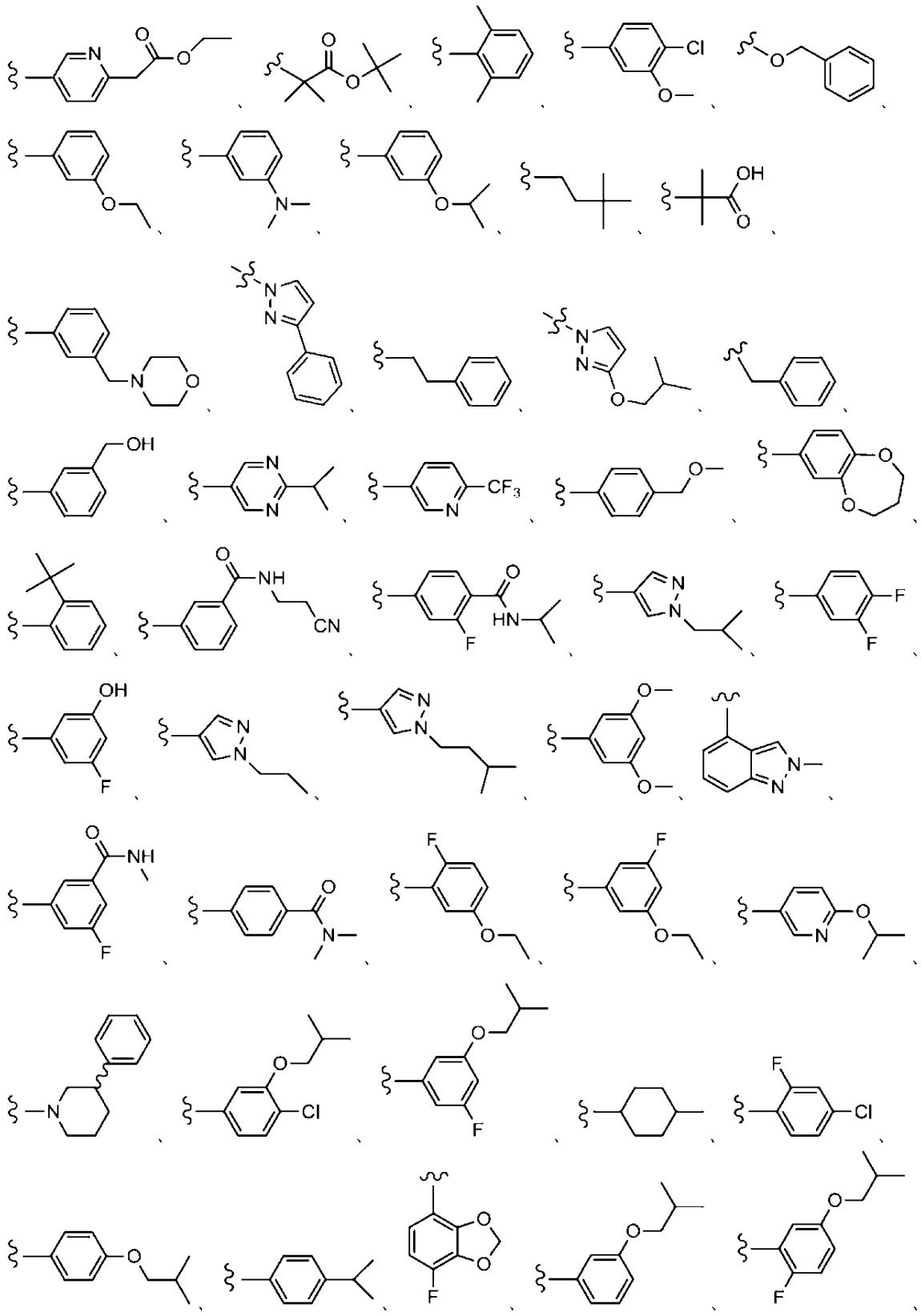
【０５１０】

ある態様において、R_1は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、$OCH_2CH_2OCH_2CH_3$、

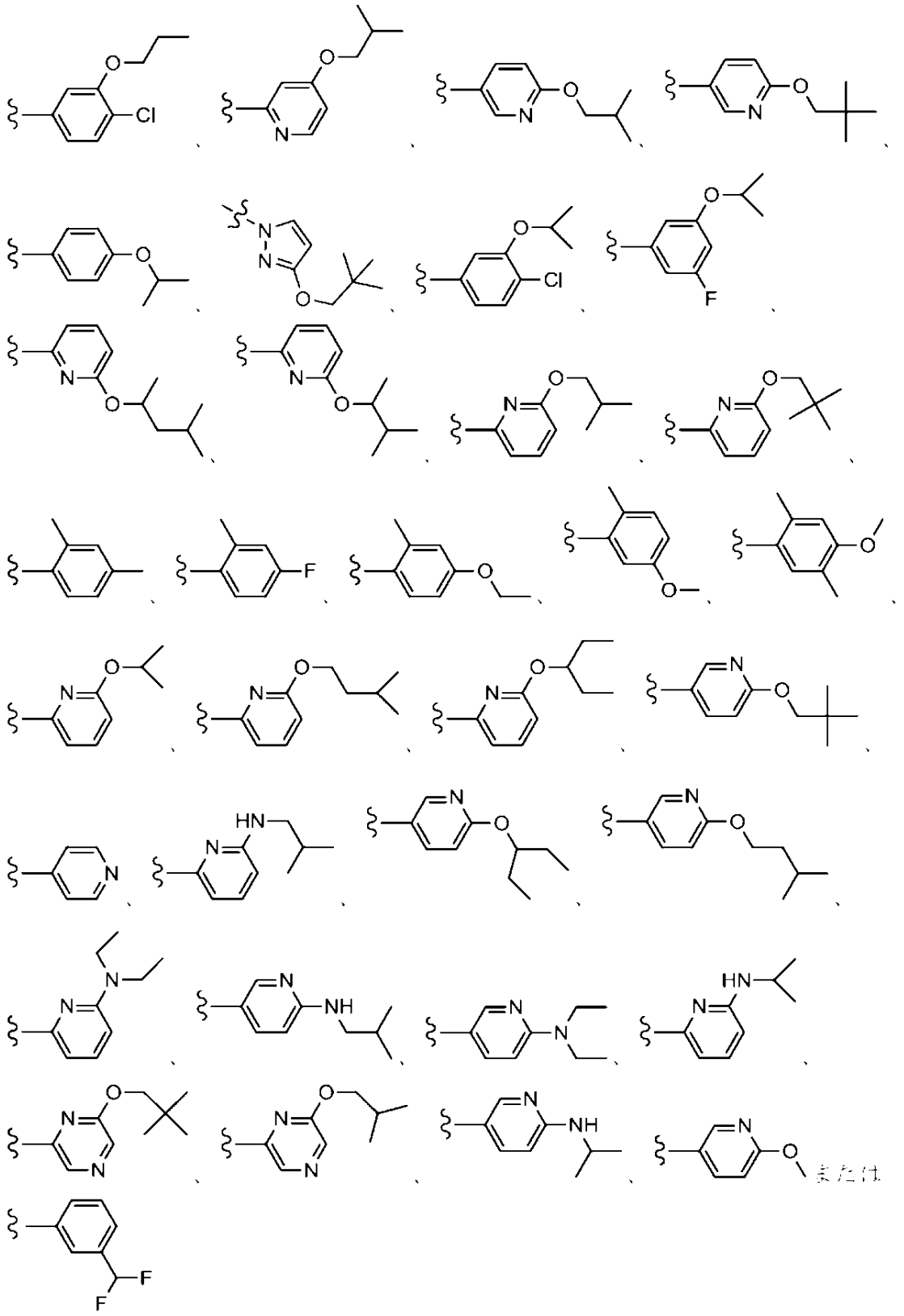
【化２６６】



【化２６７】



【化２６８】



である。

【０５１１】

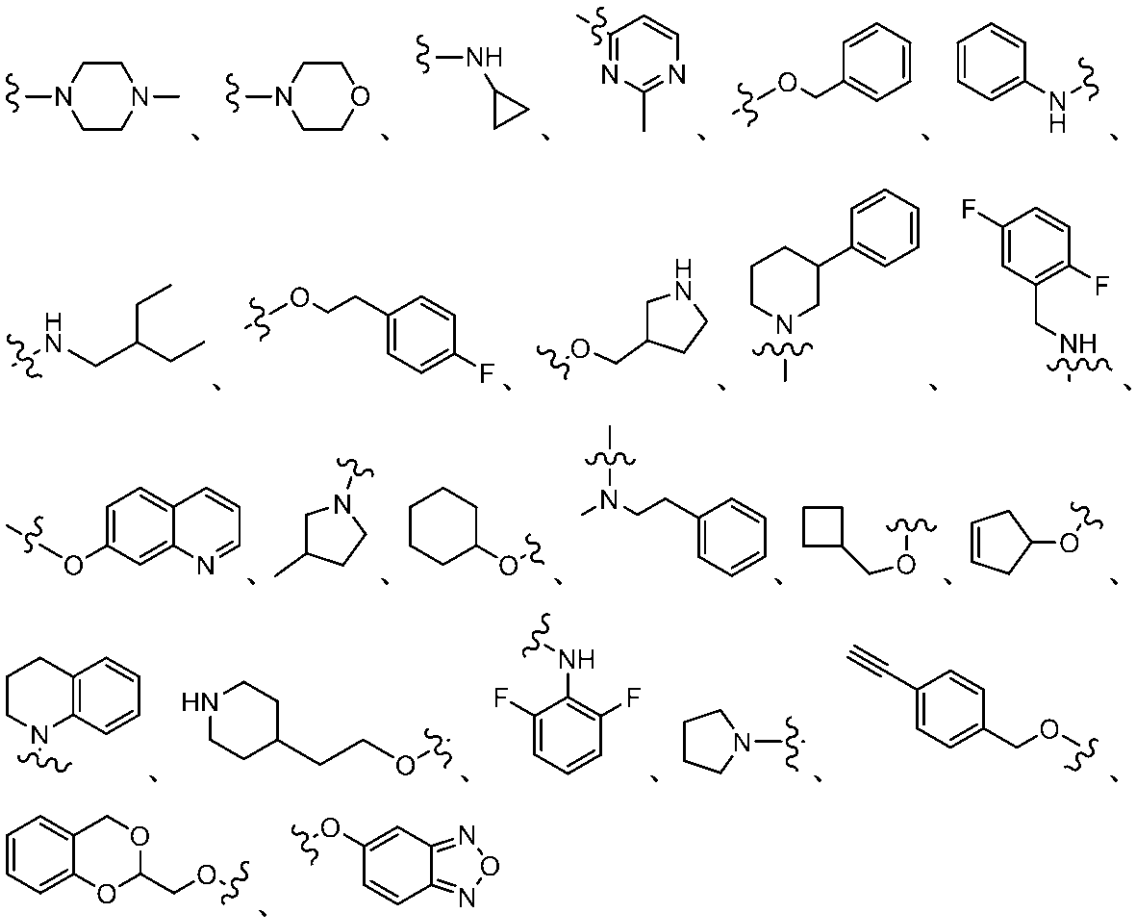
ある態様において、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロ環式環；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置換されて

いる(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$である。

【０５１２】

ある態様において、Ｒ$_2$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_2$はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、Ｎ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_3$)、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、＝Ｏ、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$、ＣＨ$_3$ＳＯ$_2$ＮＨ、ＣＦ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮＨ、ＣＨ$_3$ＣＯＮ(ＣＨ$_3$)、ｔＢｕＯＣＯＮＨ、(ＣＨ$_3$)$_2$ＣＨＯＣＯＮＨ、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＨＦ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣ(ＣＨ$_3$)$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ｔＢｕ、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｏ(ＣＨ$_2$)$_2$ＣＨ$_3$、Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＨ、Ｎ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_3$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化２６９】



またはＣＯ$_2$Ｈである。

【０５１３】

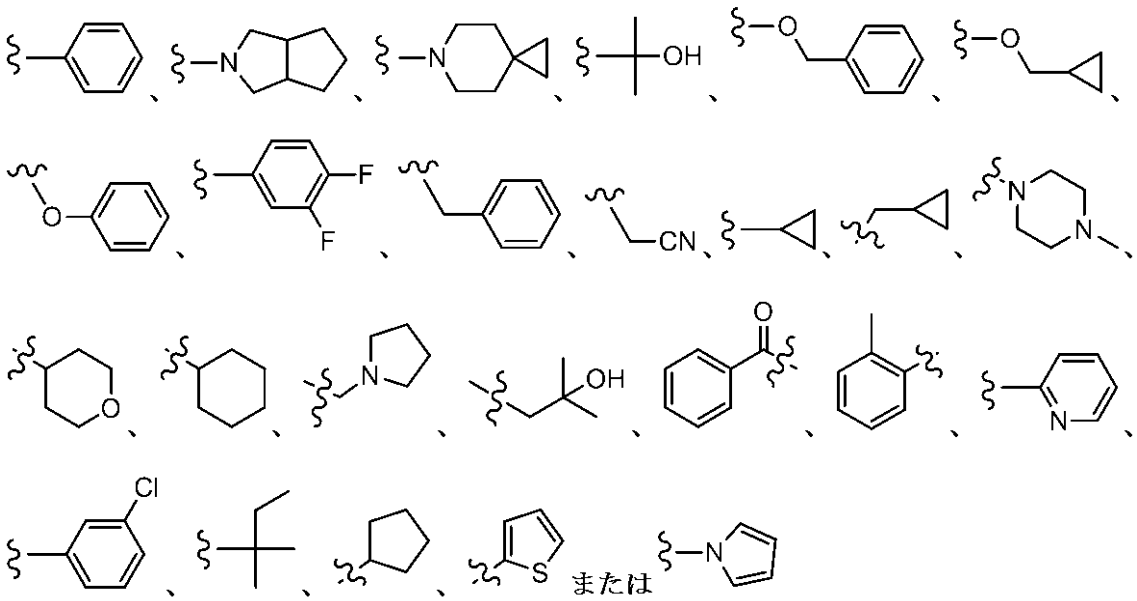
ある態様において、Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールである、。

【０５１４】

ある態様において、Ｒ$_3$は、表１の化合物に示す対応する部分により表される基である。例えば、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｉ、重水素、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$ＮＨ$_2$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

ＣＣＨ、CH_2CONH_2、CO_2CH_3、－$CH_2N(CH_3)_2$、CO_2tBu、ｔＢｕ、＝CH_2、＝Ｏ、

【化２７０】



である。

【０５１５】

ある態様において、ｏは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０５１６】

ある態様において、ｎは０である。ある態様において、ｏは１である。ある態様において、ｏは２である。

【０５１７】

ある態様において、ｐは０である。ある態様において、ｐは１である。ある態様において、ｐは２である。

【０５１８】

他の態様において、本発明は、その同位体標識形態を含む、式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物を提供する。式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物の同位体標識形態は、化合物の１以上の原子が、通常天然存在度が大きい原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する１個または複数個の原子で置き換えられているとの事実以外、本化合物と同一である。商業的に入手可能であり、周知の方法により式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物に取り込み得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}Fおよび^{36}Clを含む。１以上の上記同位体および／または他の原子の同位体を含む、式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物、そのプロドラッグまたはそのいずれかの薬学的に許容される塩は、本発明の一部であることが企図される。同位体標識式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物は、多数の有益な方法で使用できる。例えば、放射性同位体、例えば^{3}Hまたは^{14}Cが取り込まれている、例えば、式Ｉ～Ｉｎ－ｉの同位体標識化合物は、医薬および／または基質組織分布アッセイに適当する。これらの放射性同位体、すなわちトリチウム(^{3}H)および炭素－１４(^{14}C)は、製造の単純さおよび優れた検出能から、特に好ましい。式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物への重い同位体、例えば重水素(^{2}H)の取り込みは、この同位体標識化合物の高い代謝安定性による治療的利益を有する。高い代謝安定性は、直接インビボ半減期延長または低用量に翻訳され、これは、大部分の状況では、本発明の好ましい態様を表す。同位体標識式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物は、通常、本発明の実施例部分および製造部分において、合成スキームおよび関連する記載に開示された方法に基づき、非同位体標識反応材を、容易に

入手可能な同位体標識反応剤に置き換えることにより、実施できる。

【０５１９】

重水素(^{2}H)はまた式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物の化合物に、一次速度論的同位体効果により化合物の酸化的代謝を操作する目的でも取り込まれ得る。一次速度論的同位体効果は、同位体核種の交換による化学反応速度の変化であり、これは、続いて、この同位体交換後の共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化により引き起こされる。重い同位体の交換は、通常化学化学結合の基底状態エネルギーの低下をもたらし、ゆえに、律速的な結合破壊の減少をもたらす。結合破壊が、多生成物反応の協調に添って鞍点領域でまたはその近くで生じるならば、生成物分布比は、実質的に変わり得る。説明として：重水素が炭素原子に非交換可能位置で結合しているならば、k_M/k_Dの速度差＝２～７が典型的である。この速度差を、酸化に感受性の式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物に成功裏に適用したとき、インビボでの本化合物のプロファイルは、劇的に修飾され、薬物動態特性改善にいたり得る。さらなる記載について、本明細書にその全体を引用により包含させる、S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417参照のこと。

【０５２０】

治療剤を発見および開発するとき、当業者は、望ましいインビトロ特性を維持しながら、薬物動態パラメータを最適化することを試みる。薬物動態プロファイルが悪い多くの化合物は、酸化的代謝に感受性であると推定するのは合理的である。現在利用可能なインビトロ肝臓ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過の価値ある情報を提供し、これは、次に、このような酸化的代謝への抵抗性により安定性が改善された重水素化式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物の合理的設計を可能にする。式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物の薬物動態プロファイルにおける顕著な改善は、それにより得られ、インビボ半減期($t_{1/2}$)、最大治療効果時の濃度(C_{max})、用量応答曲線下面積(ＡＵＣ)およびバイオアベイラビリティの増加の見地で定量的に；そしてクリアランス、用量および原材料費削減の点で表すことができる。

【０５２１】

次は、上記を説明することを意図する：酸化的代謝の攻撃の可能性のある複数部位、例えばベンジル性水素原子および窒素原子に結合した水素原子を有する式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物を、これらの水素原子の一部、大部分または全てが重水素原子により置き換えられるように、種々の水素原子の組み合わせが重水素原子により置き換えられている、一連のアナログとして製造する。半減期決定は、酸化的代謝に対する抵抗性が改善された程度の好ましいかつ正確な決定を可能にする。この方法で、親化合物の半減期を、このタイプの重水素－水素交換の結果として、１００％延長できる。

【０５２２】

式Ｉ～Ｉｄ－iiの化合物における重水素－水素交換はまた望ましくない毒性代謝物を減少または排除するために、出発化合物の代謝スペクトルの好ましい修飾を達成するためにも使用できる。例えば、毒性代謝物が酸化的炭素－水素(Ｃ－Ｈ)結合開裂により生じるならば、重水素化アナログが、この望ましくない代謝物の産生を、この特定の酸化が律速工程ではなくても、大きく低減または排除できることを合理的に推定できる。重水素－水素交換に関する最新技術に関するさらなる情報は、例えばHanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994およびJarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993に見ることができる。

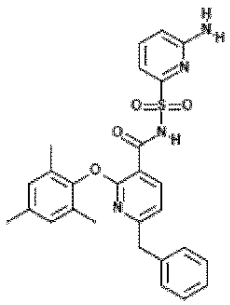
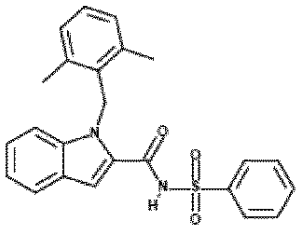
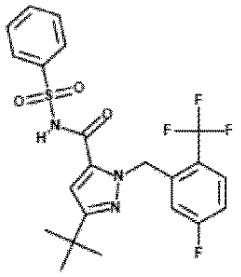
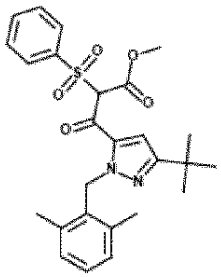
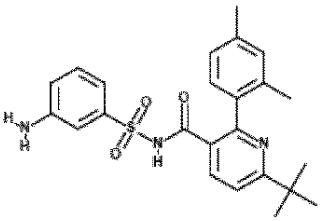
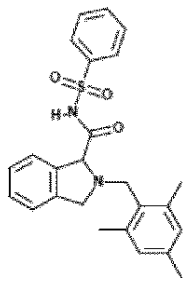
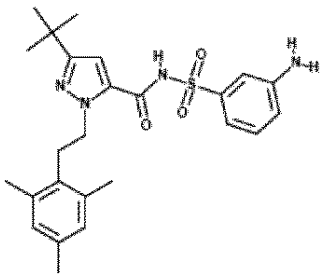
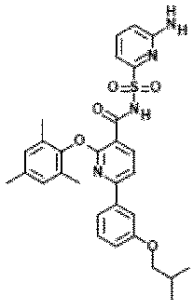
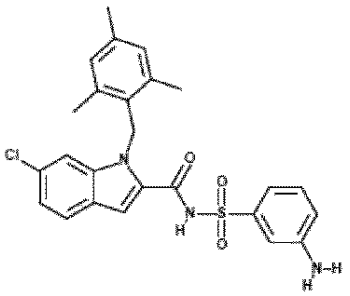
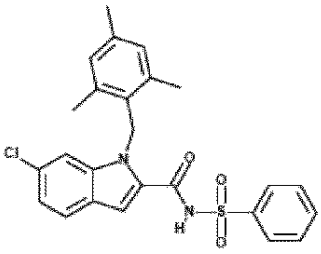
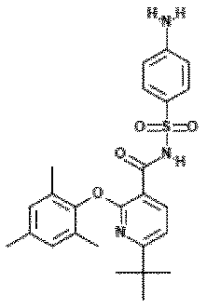
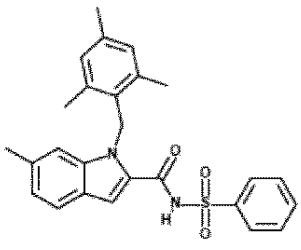
【０５２３】

ある態様において、式Ｉの化合物を、表１から選択する。

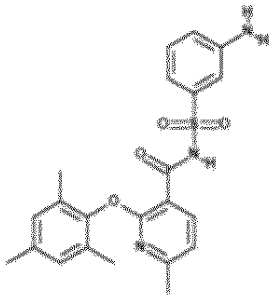
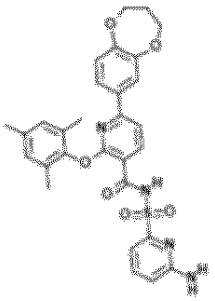
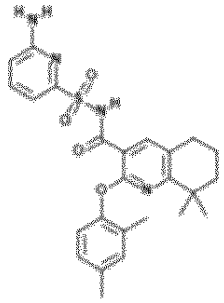
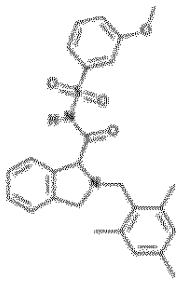
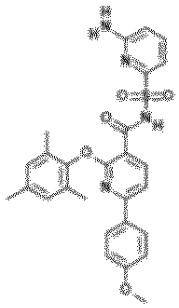
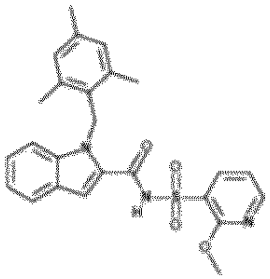
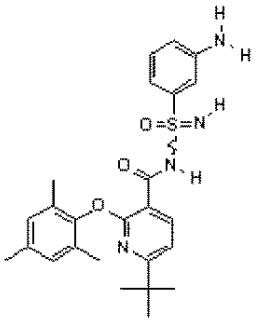
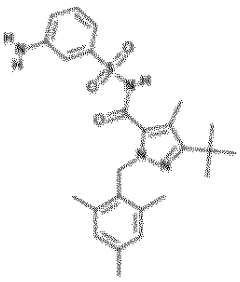
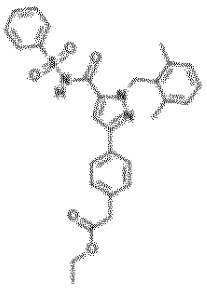
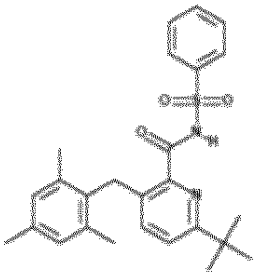
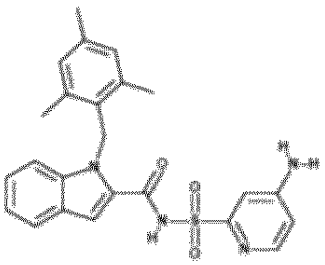
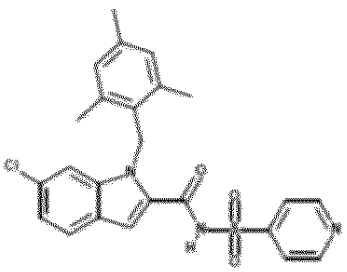
【０５２４】

【表１】

表１

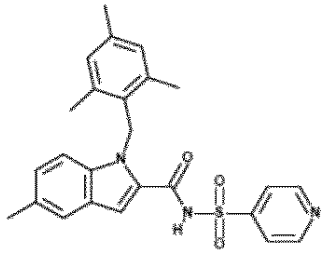
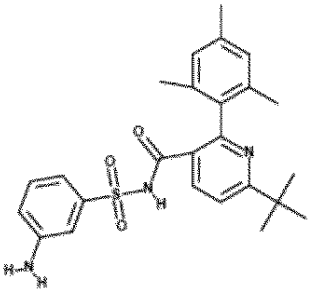
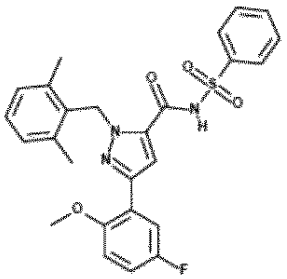
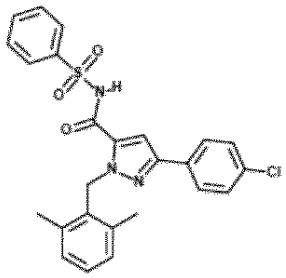
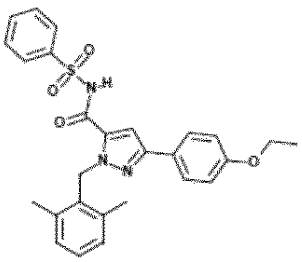
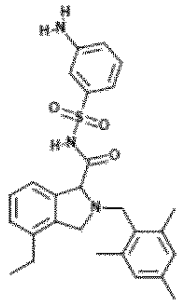
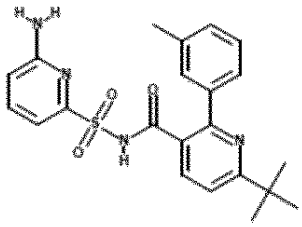
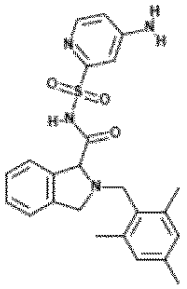
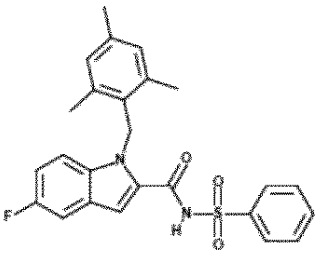
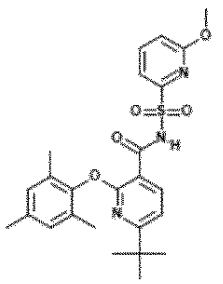
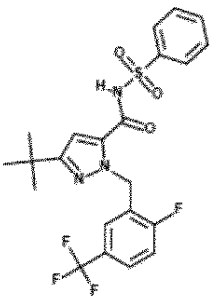
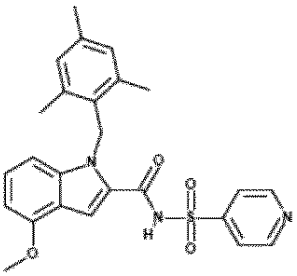
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

【表２】

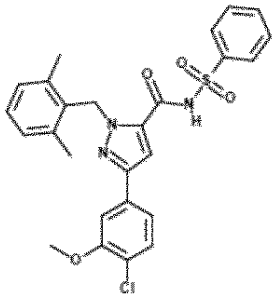
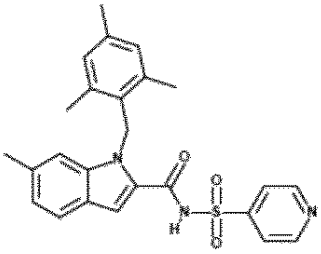
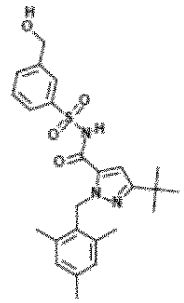
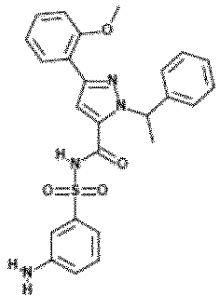
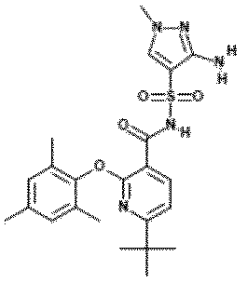
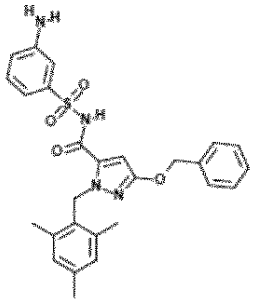
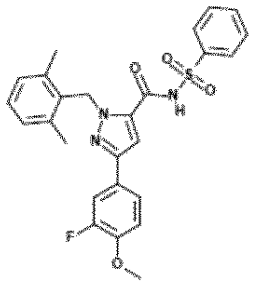
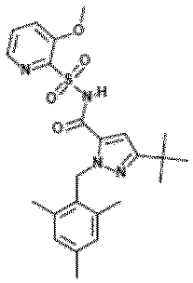
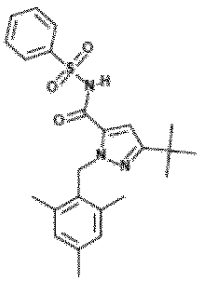
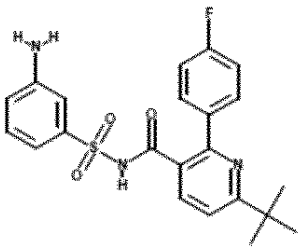
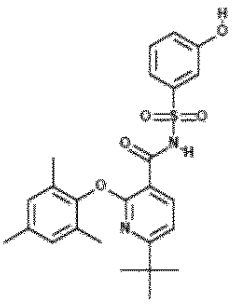
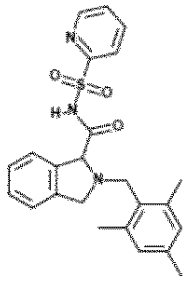
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

【０５２５】

【表３】

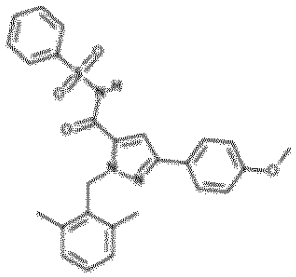
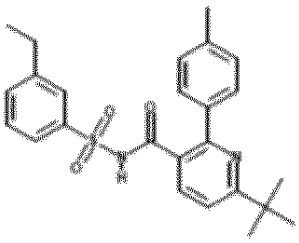
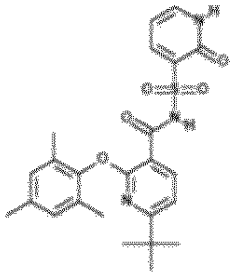
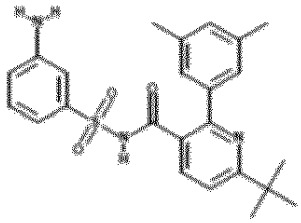
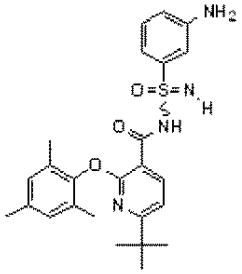
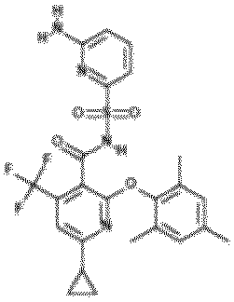
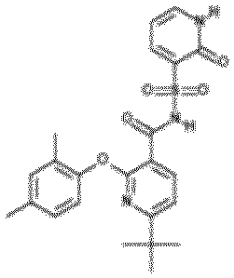
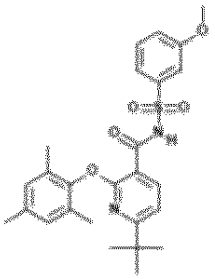
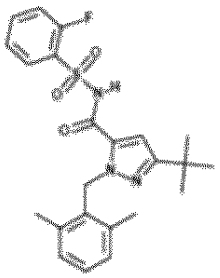
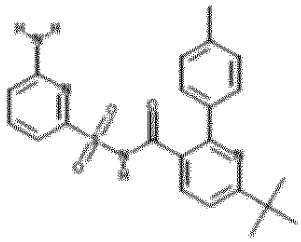
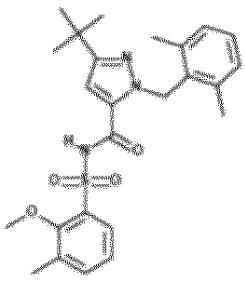
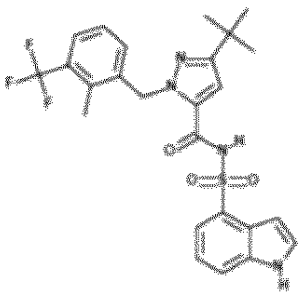
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

【表４】

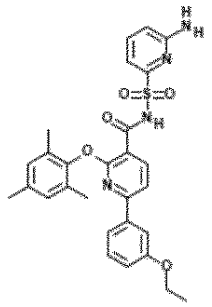
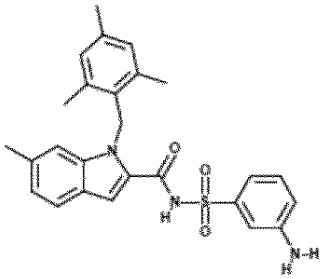
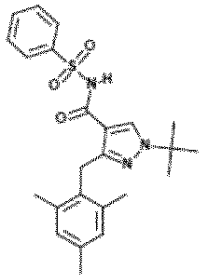
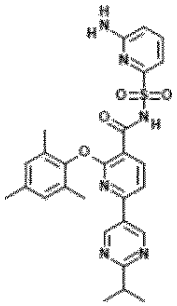
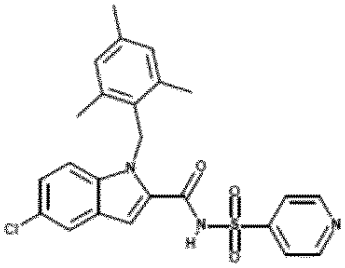
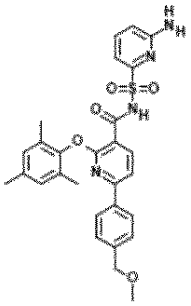
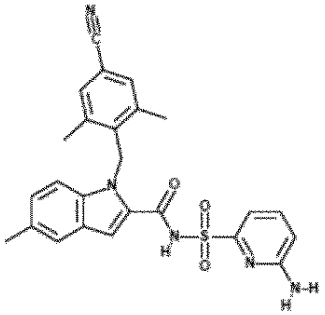
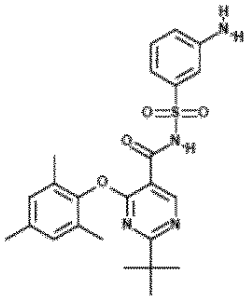
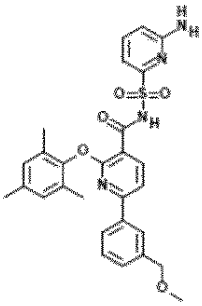
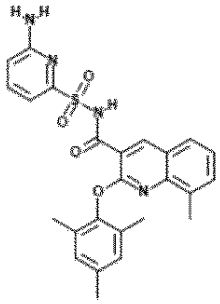
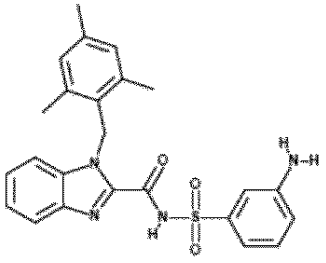
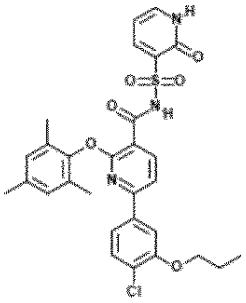
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		

【０５２６】

【表５】

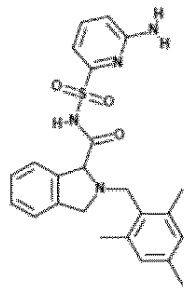
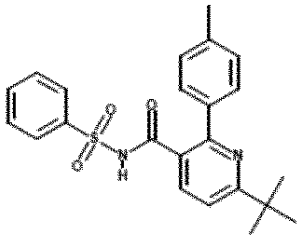
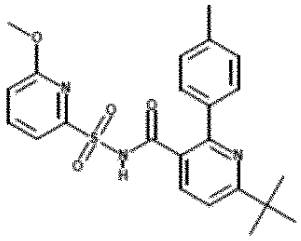
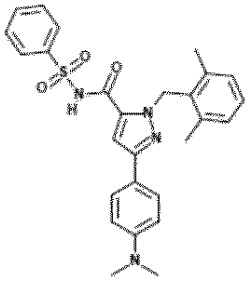
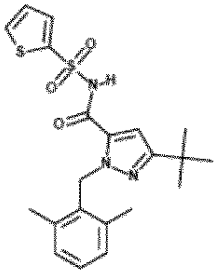
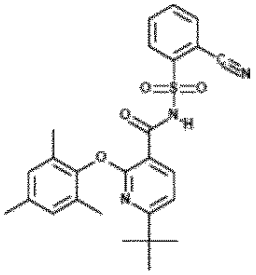
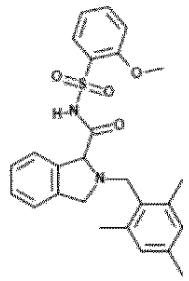
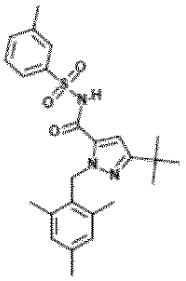
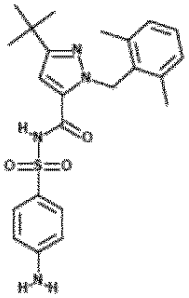
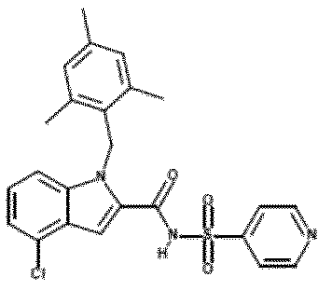
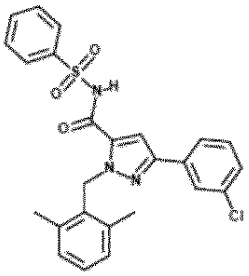
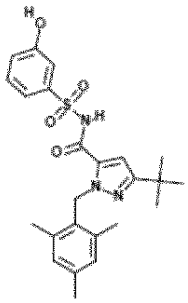
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		

【表６】

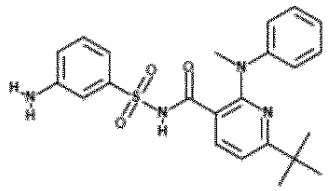
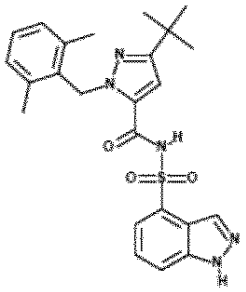
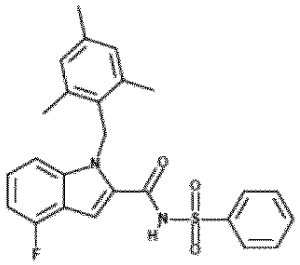
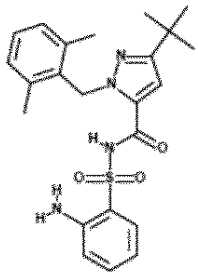
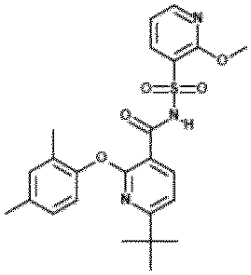
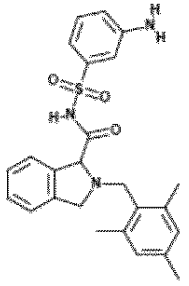
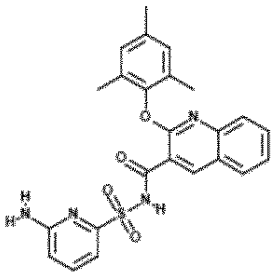
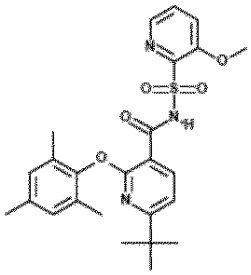
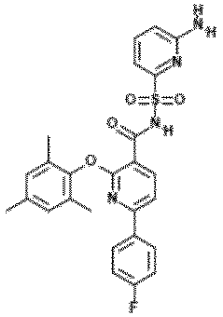
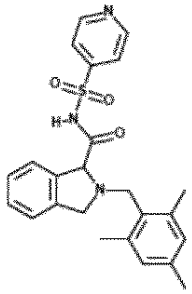
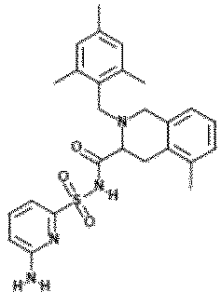
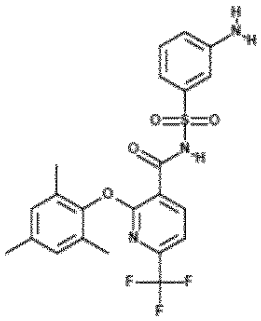
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		

【０５２７】

【表７】

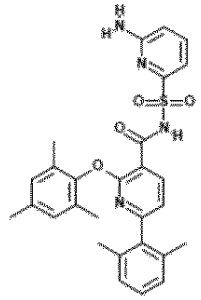
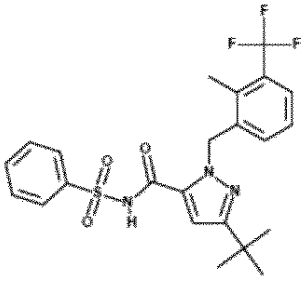
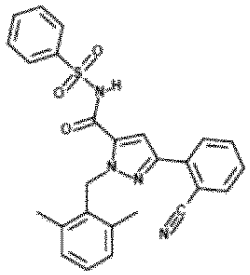
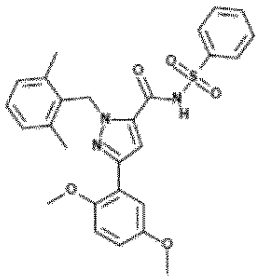
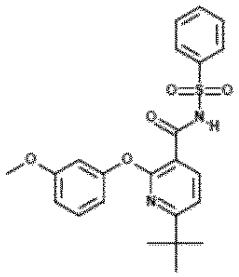
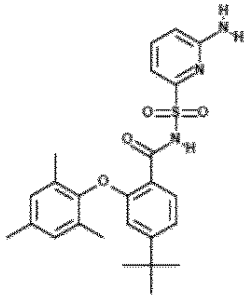
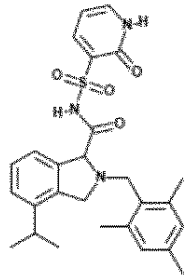
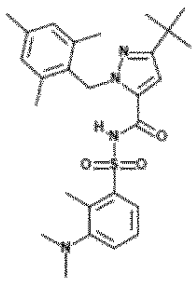
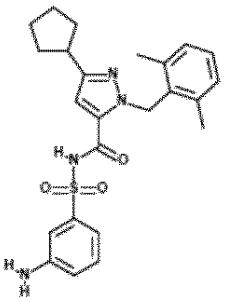
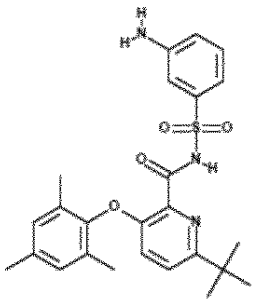
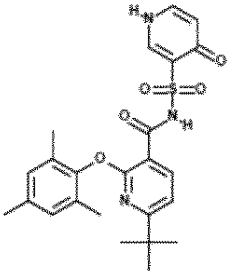
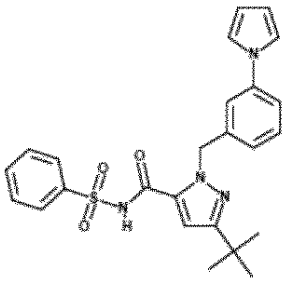
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		

【表８】

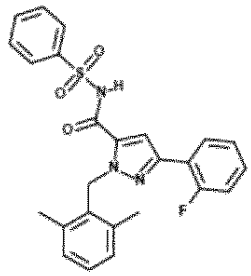
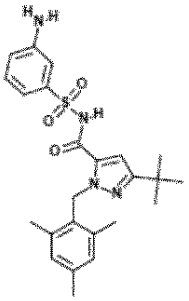
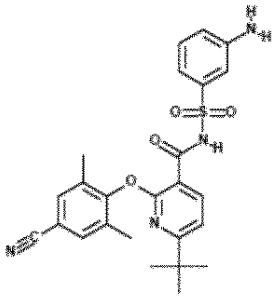
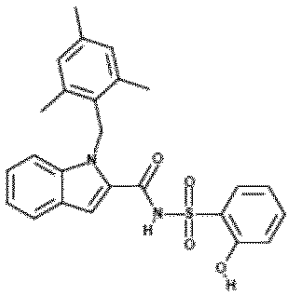
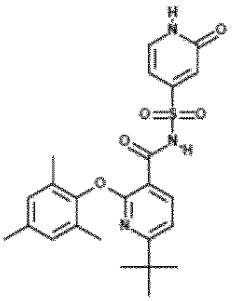
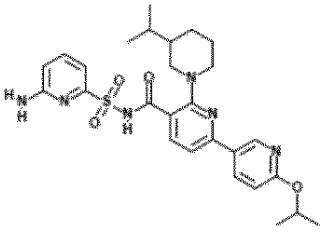
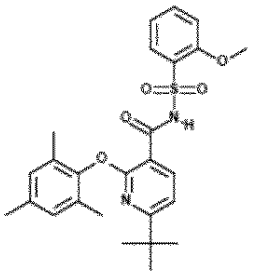
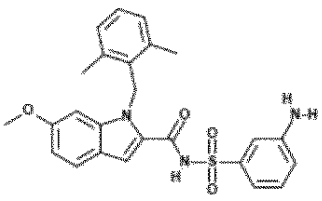
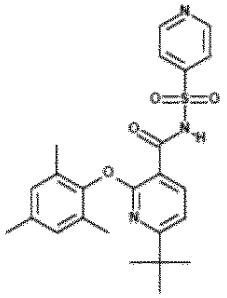
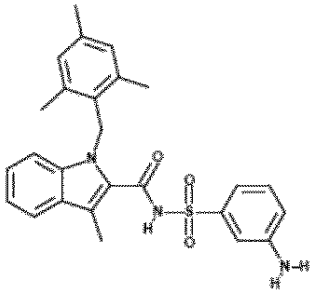
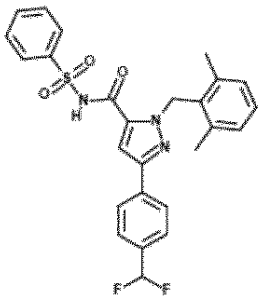
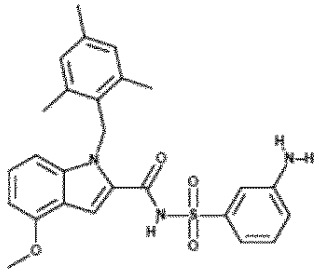
85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		

【０５２８】

【表９】

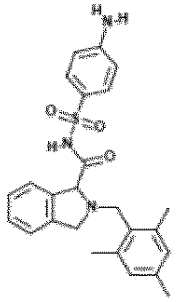
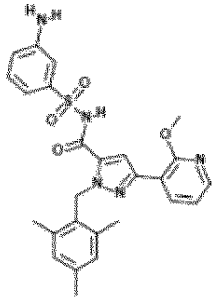
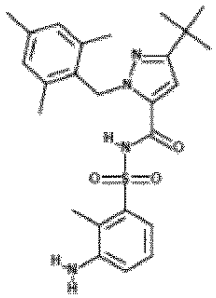
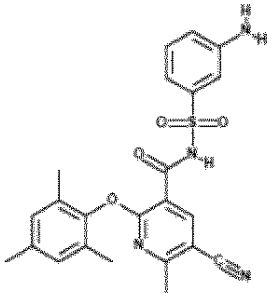
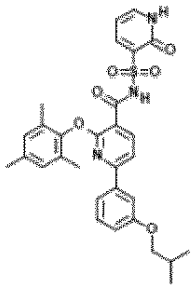
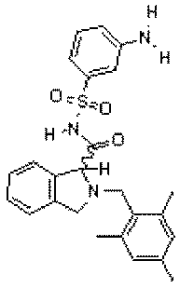
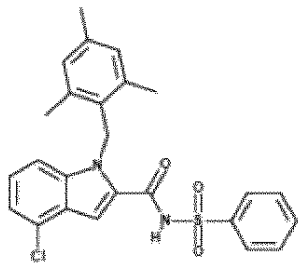
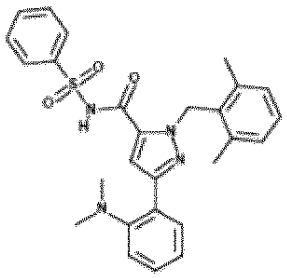
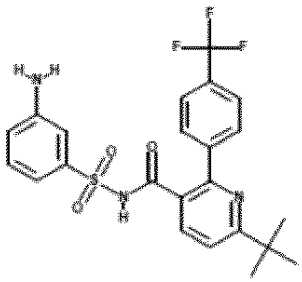
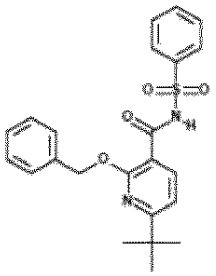
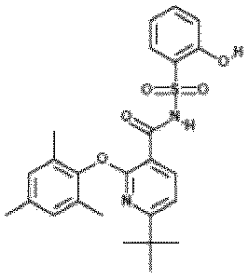
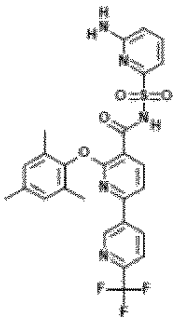
97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

【表１０】

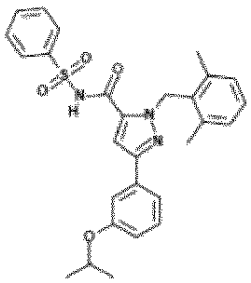
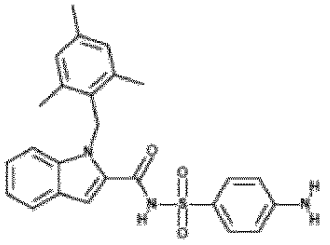
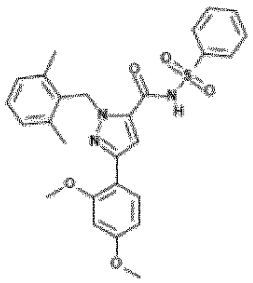
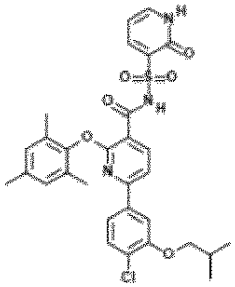
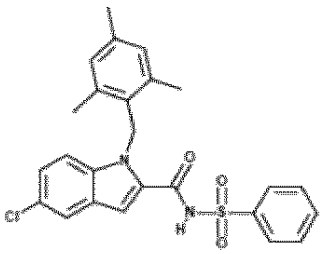
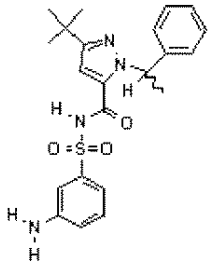
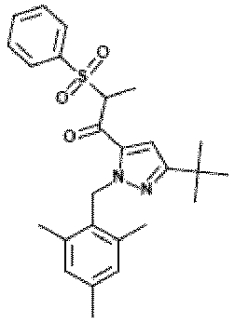
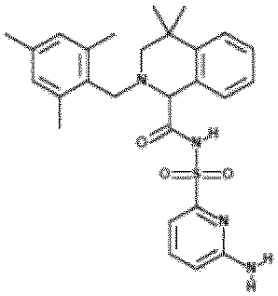
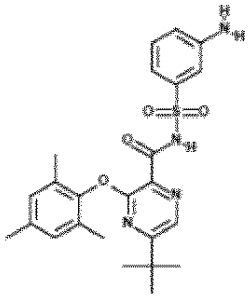
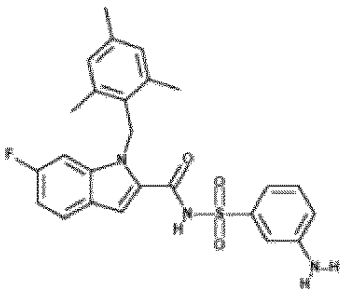
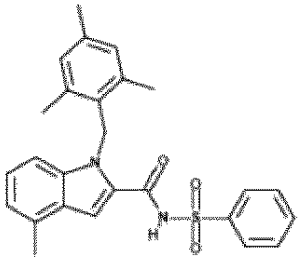
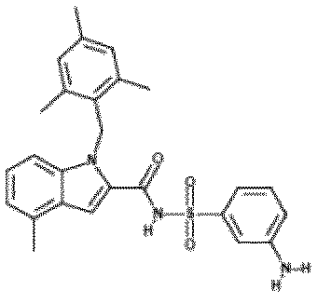
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

【０５２９】

【表１１】

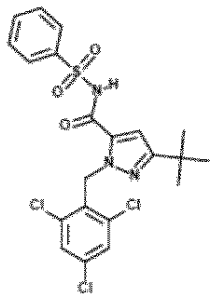
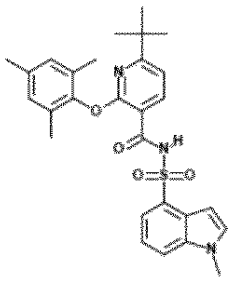
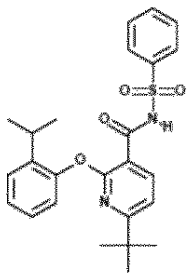
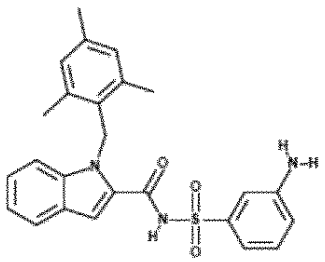
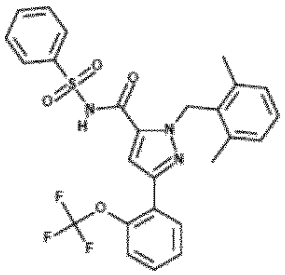
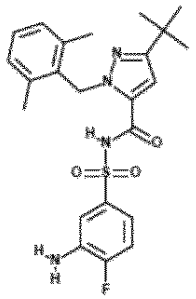
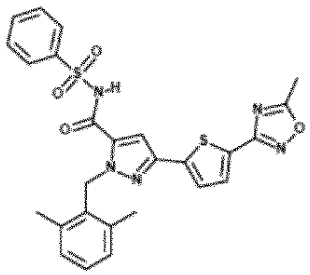
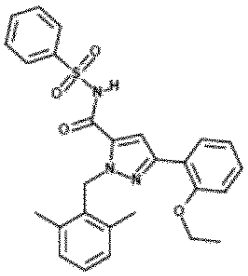
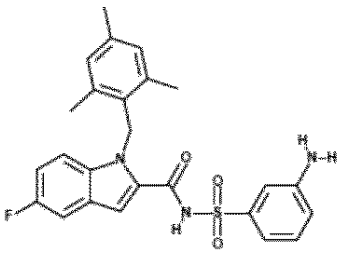
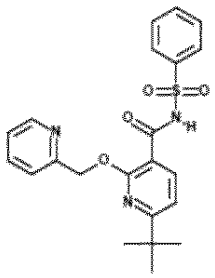
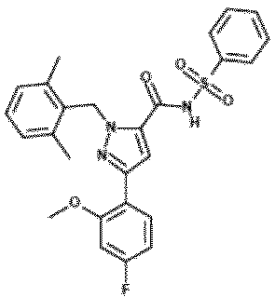
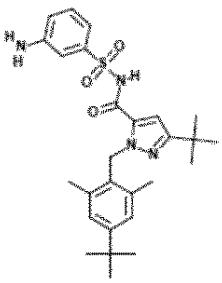
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

【表１２】

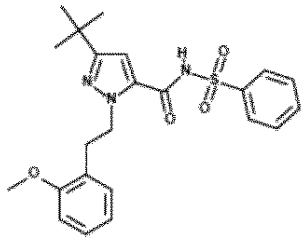
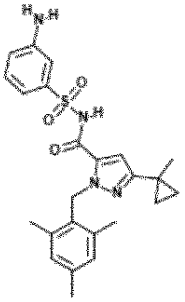
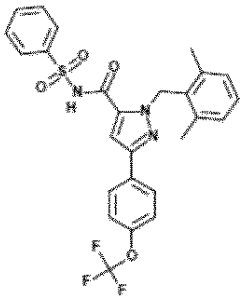
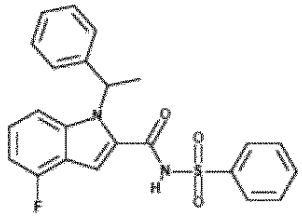
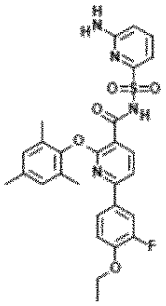
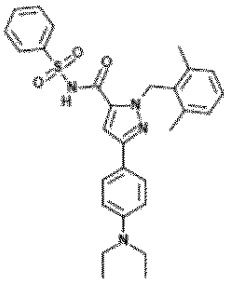
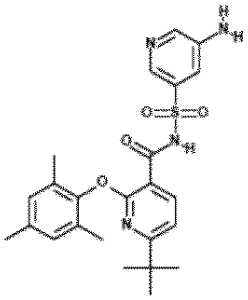
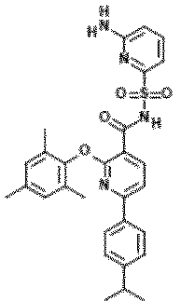
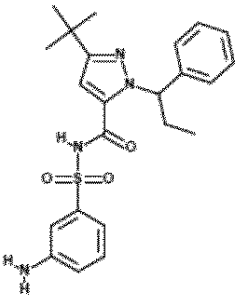
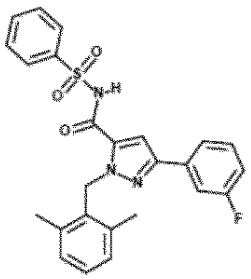
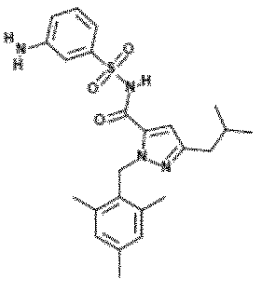
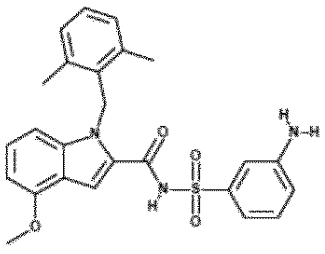
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		

【０５３０】

【表１３】

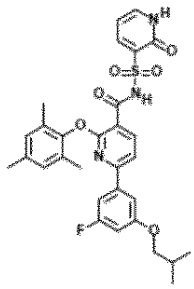
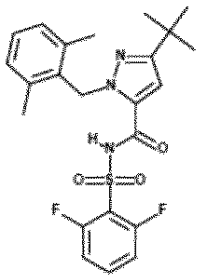
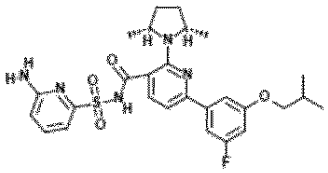
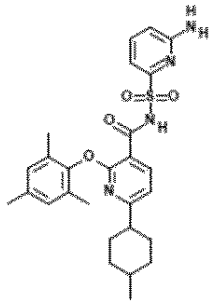
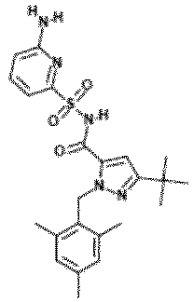
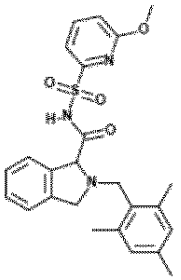
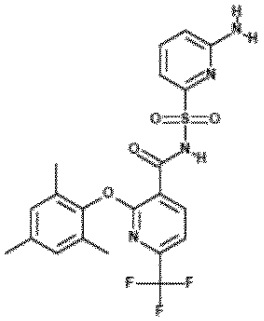
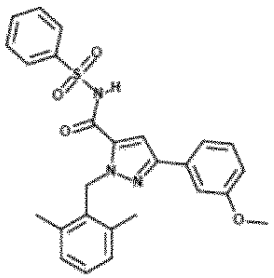
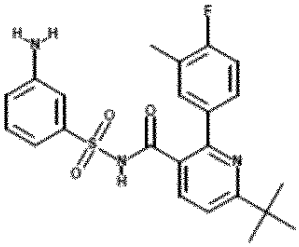
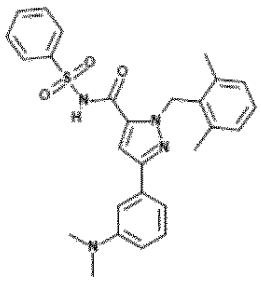
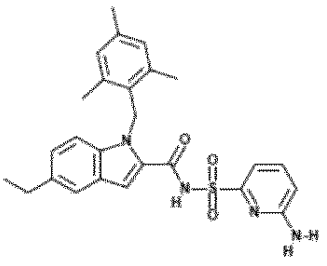
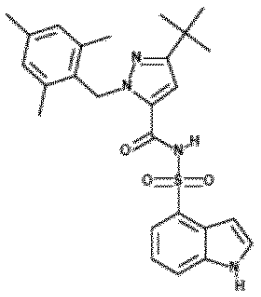
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		

【表１４】

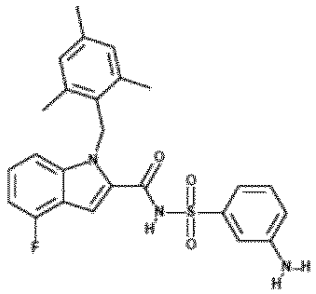
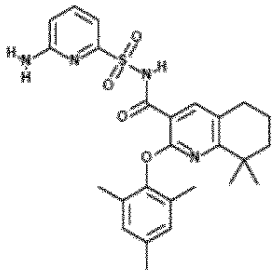
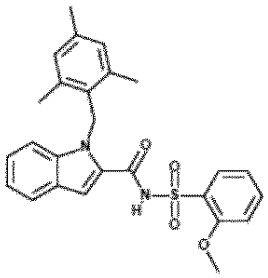
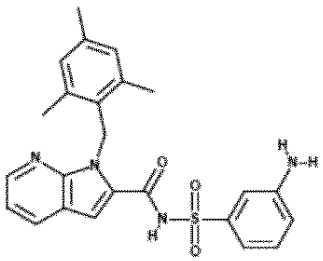
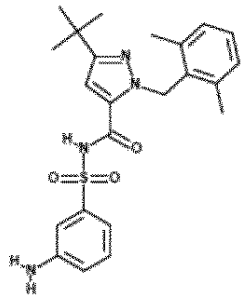
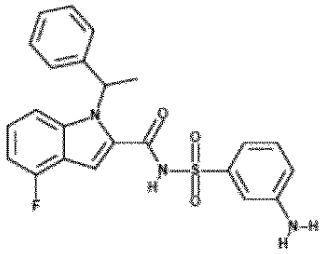
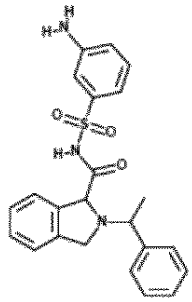
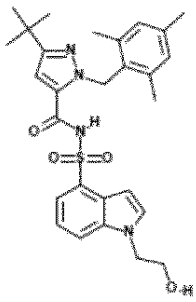
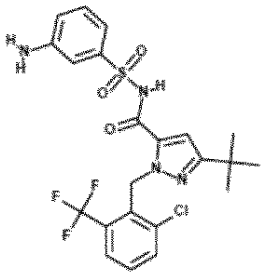
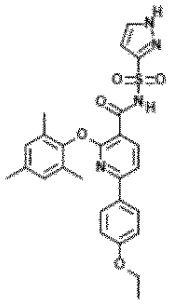
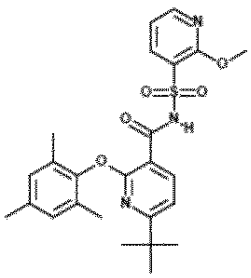
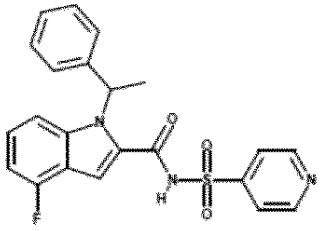
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		

【０５３１】

【表１５】

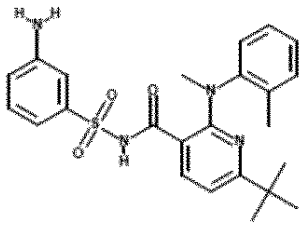
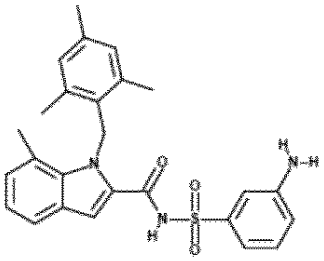
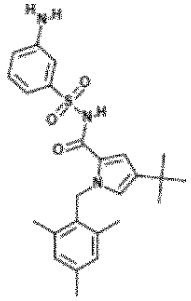
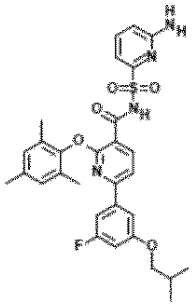
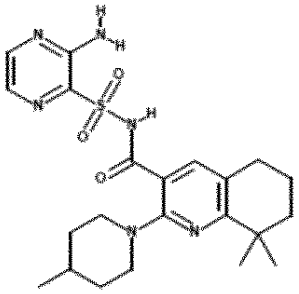
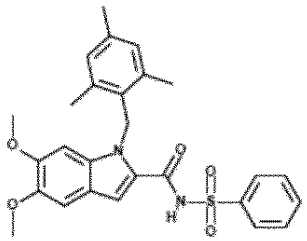
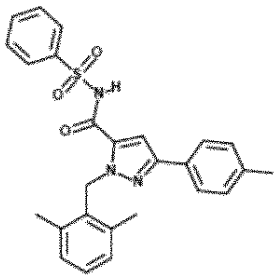
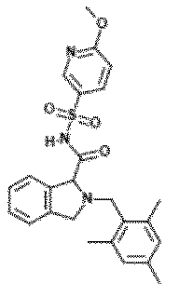
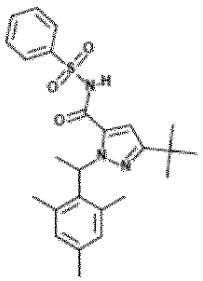
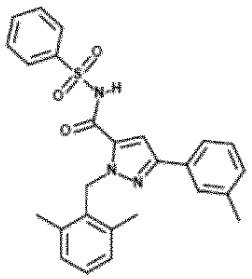
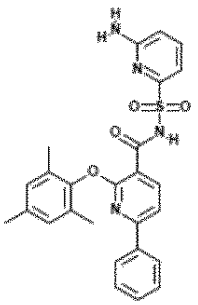
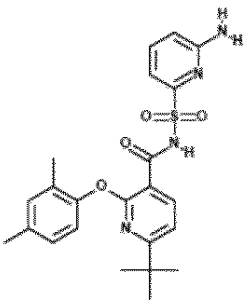
169	170	171
		
172	173	174
		
175	176	177
		
178	179	180
		

【表１６】

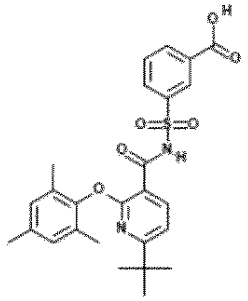
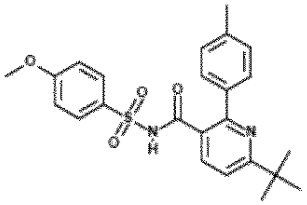
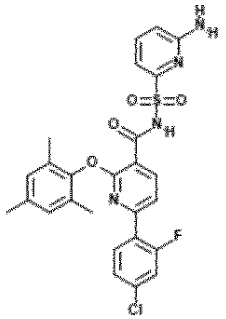
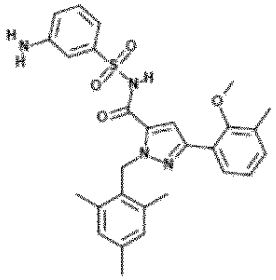
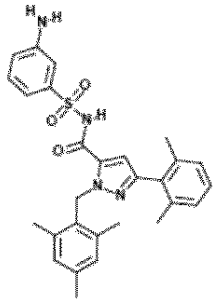
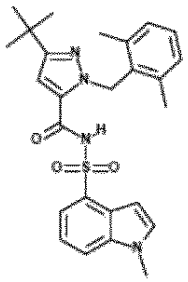
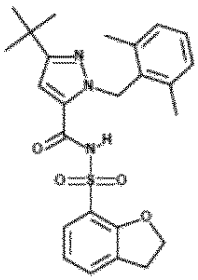
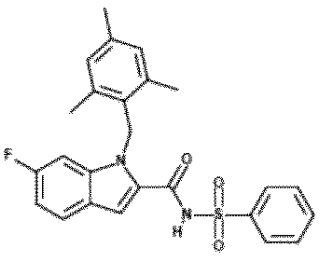
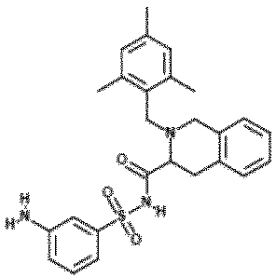
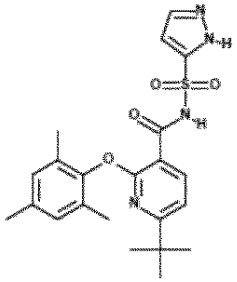
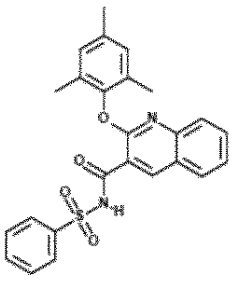
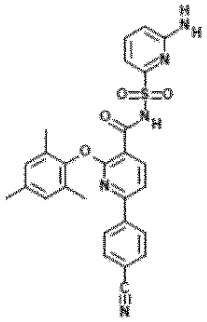
181	182	183
		
184	185	186
		
187	188	189
		
190	191	192
		

【０５３２】

【表１７】

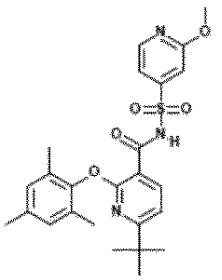
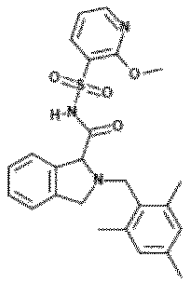
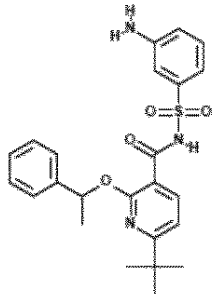
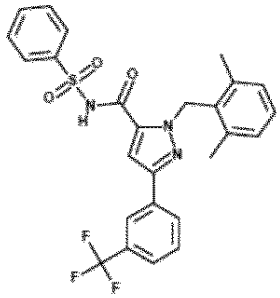
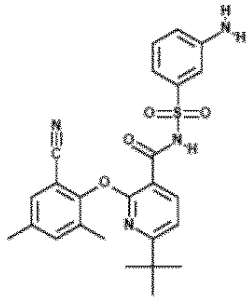
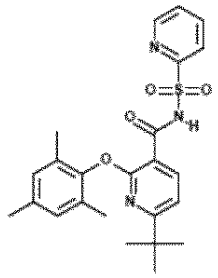
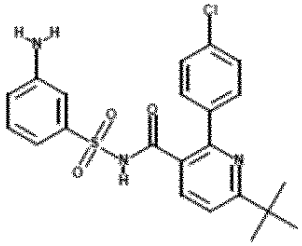
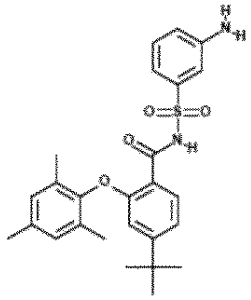
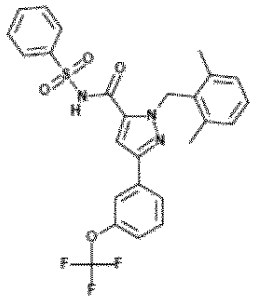
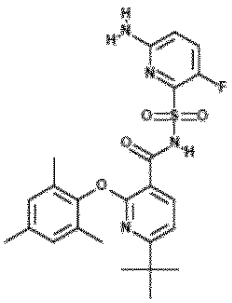
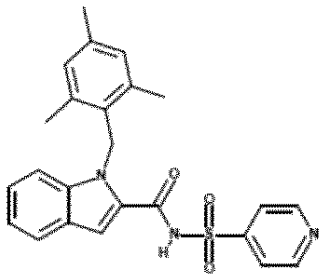
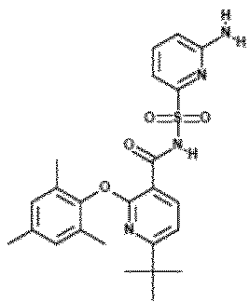
193	194	195
		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		

【表１８】

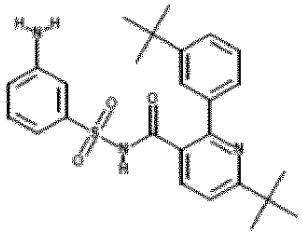
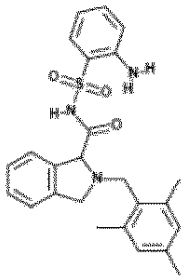
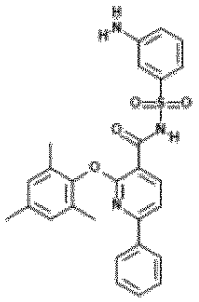
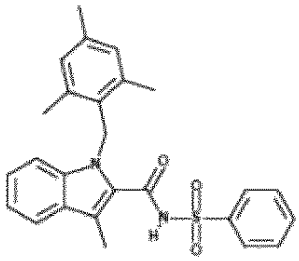
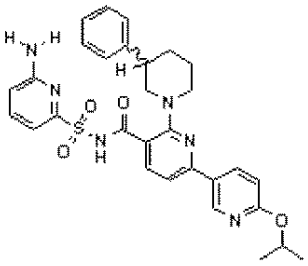
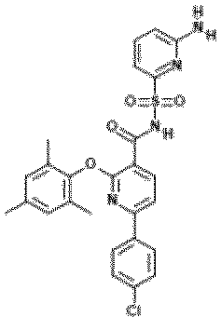
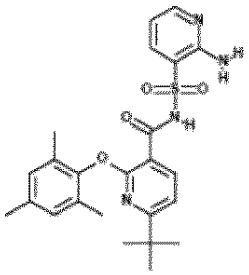
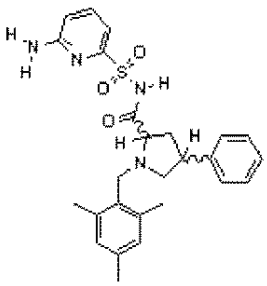
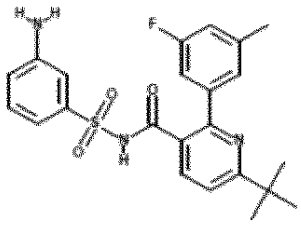
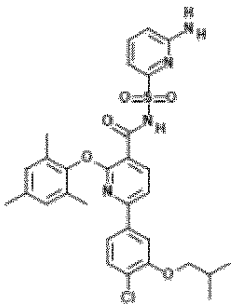
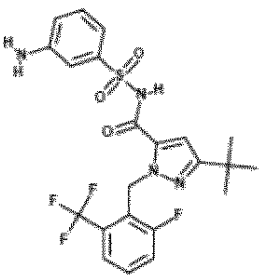
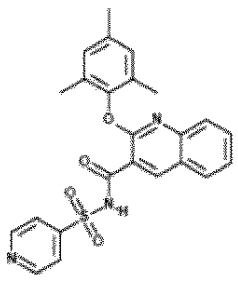
205	206	207
		
208	209	210
		
211	212	213
		
214	215	216
		

【０５３３】

【表１９】

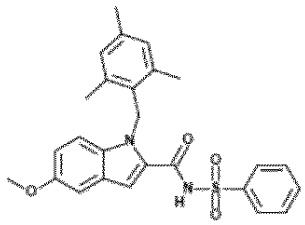
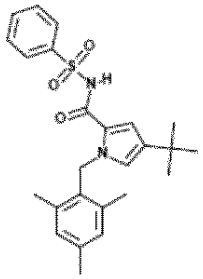
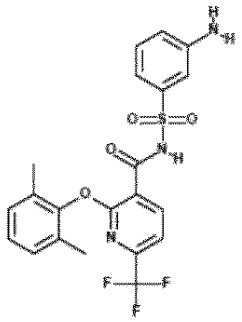
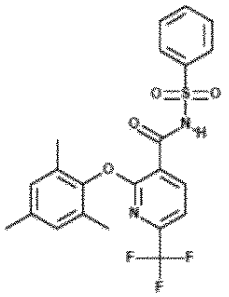
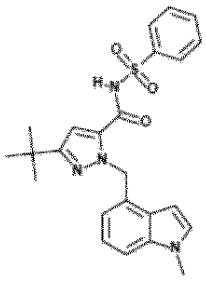
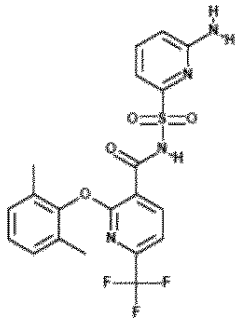
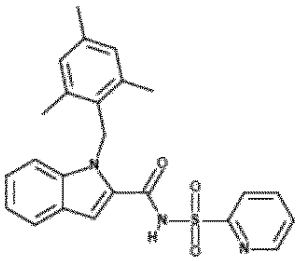
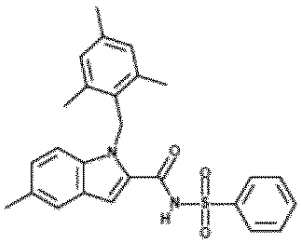
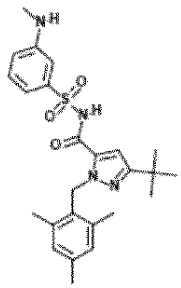
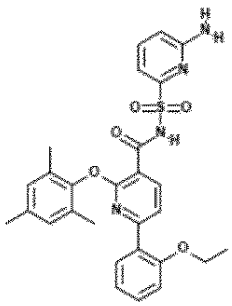
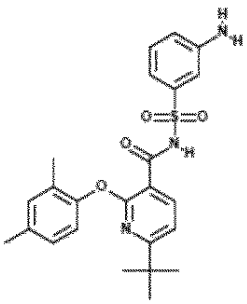
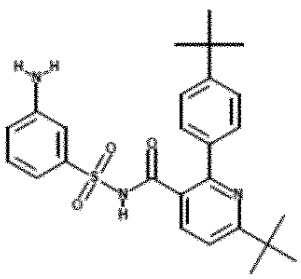
217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		

【表２０】

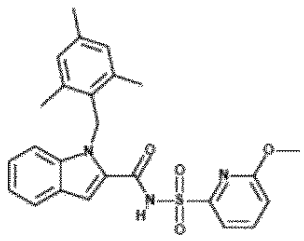
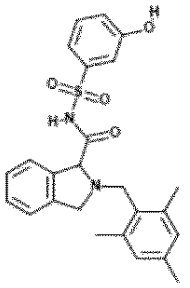
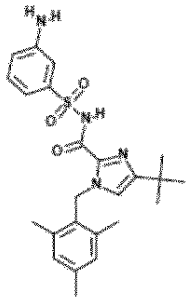
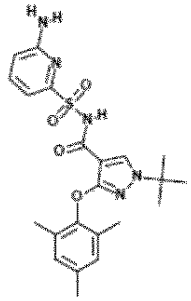
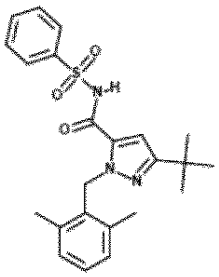
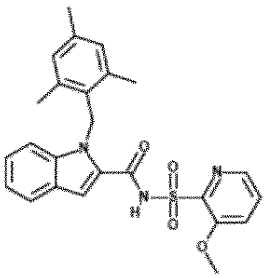
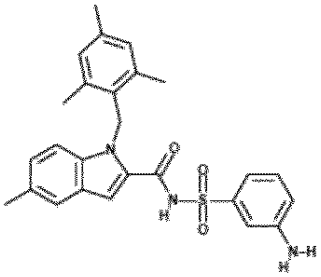
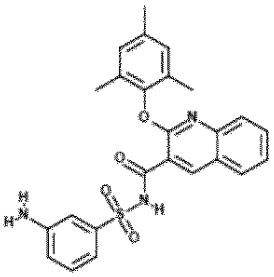
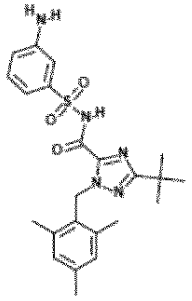
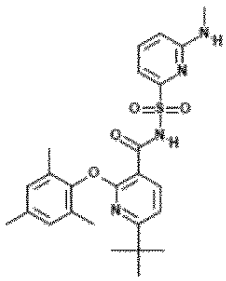
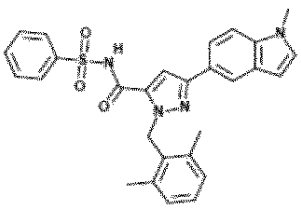
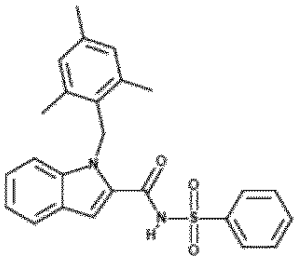
229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240
		

【０５３４】

【表２１】

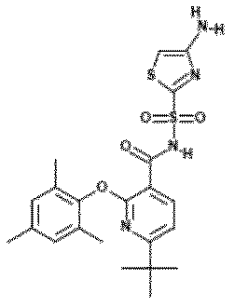
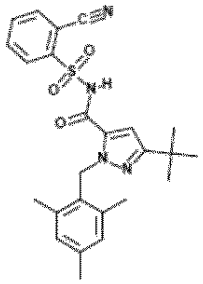
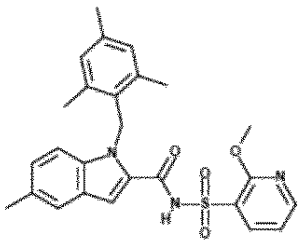
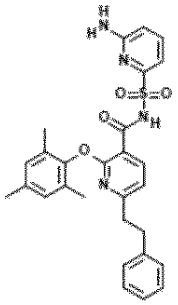
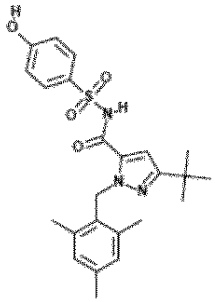
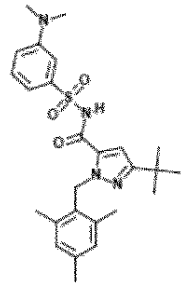
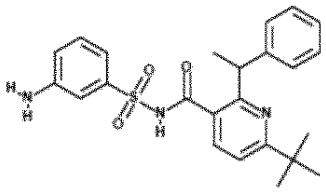
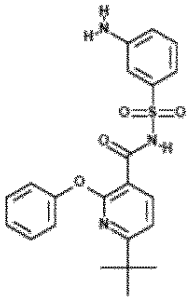
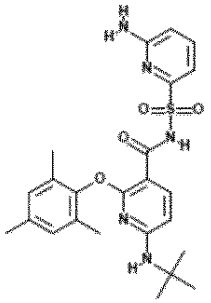
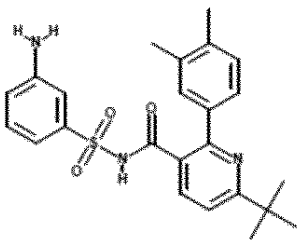
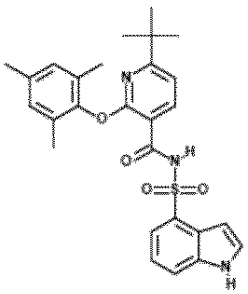
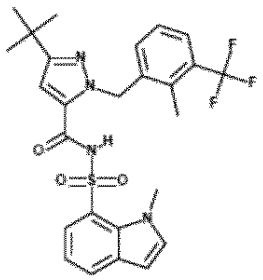
241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		

【表２２】

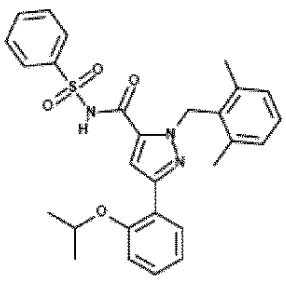
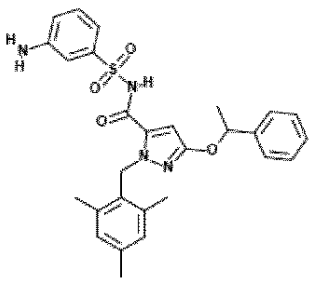
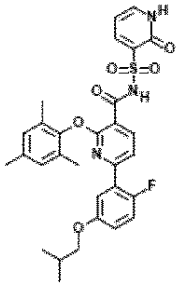
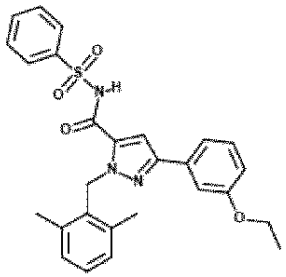
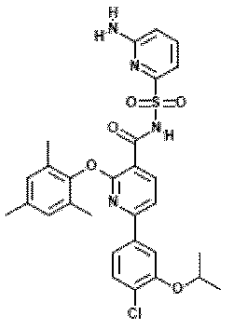
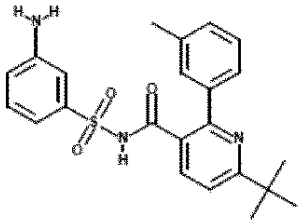
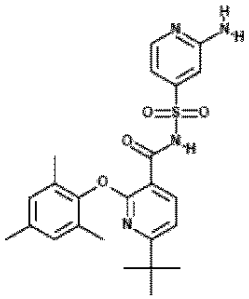
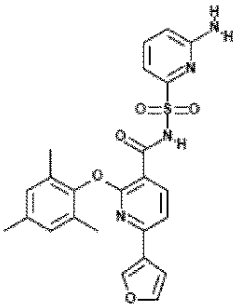
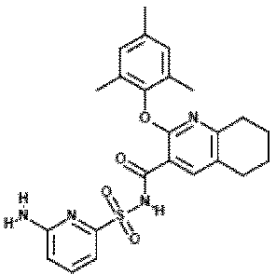
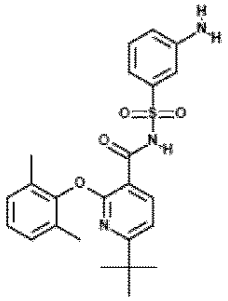
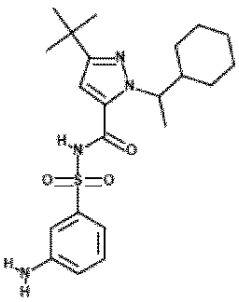
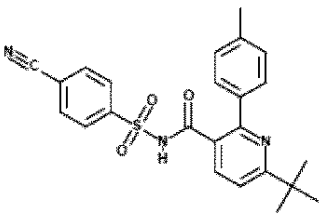
253	254	255
		
256	257	258
		
259	260	261
		
262	263	264
		

【０５３５】

【表２３】

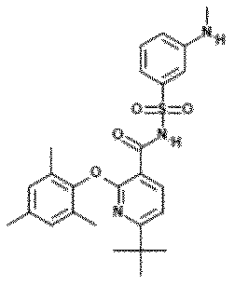
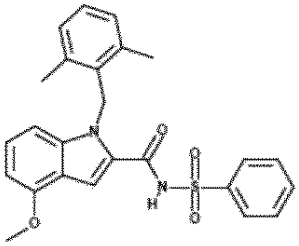
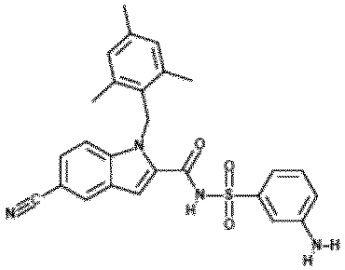
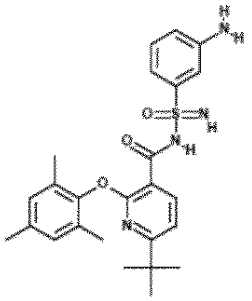
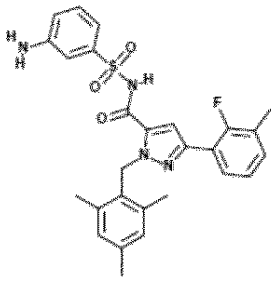
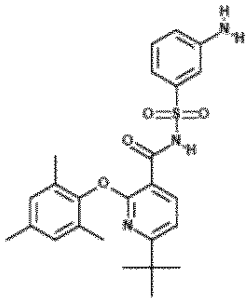
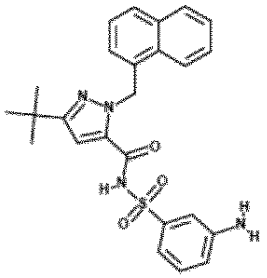
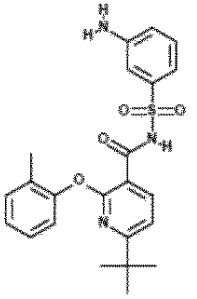
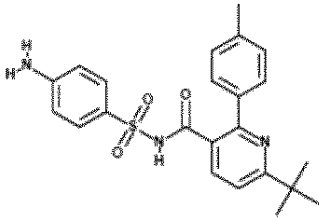
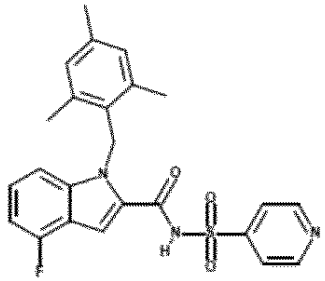
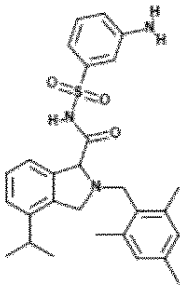
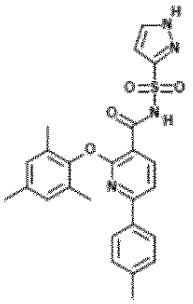
265	266	267
		
268	269	270
		
271	272	273
		
274	275	276
		

【表２４】

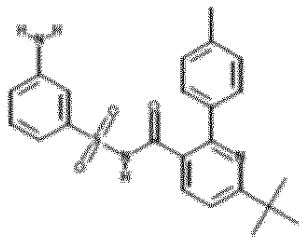
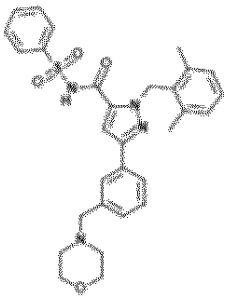
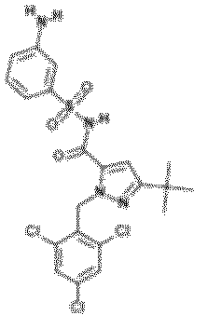
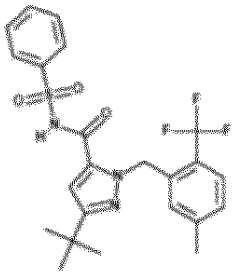
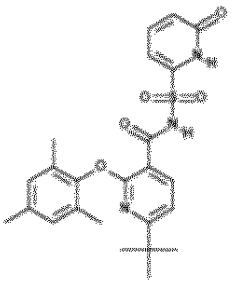
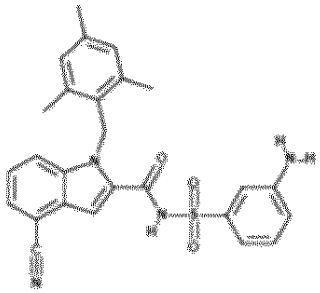
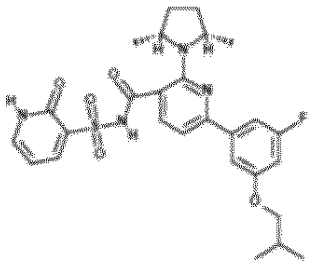
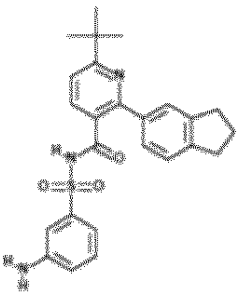
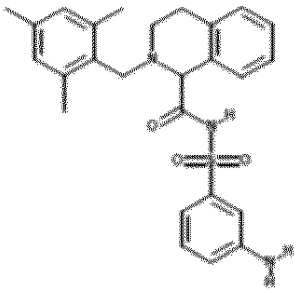
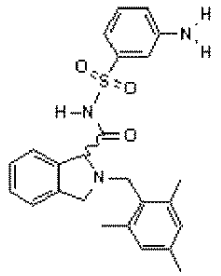
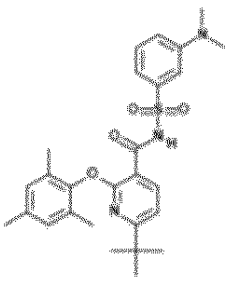
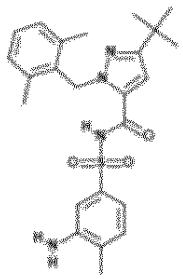
277	278	279
		
280	281	282
		
283	284	285
		
286	287	288
		

【０５３６】

【表２５】

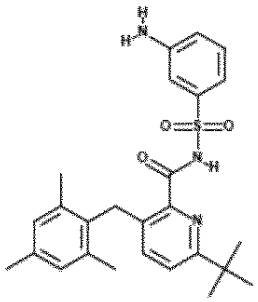
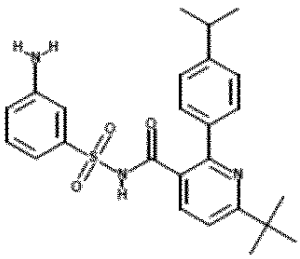
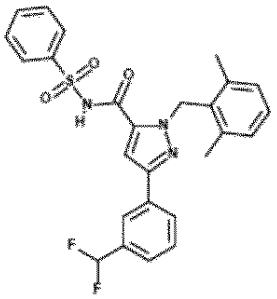
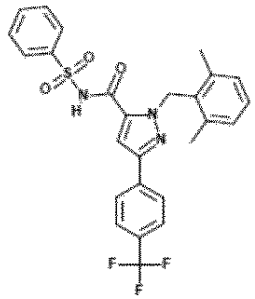
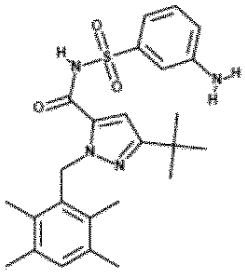
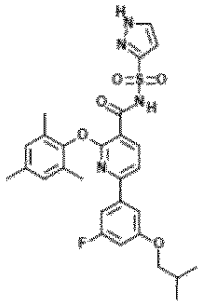
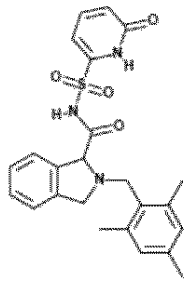
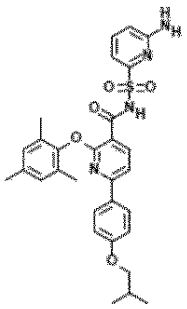
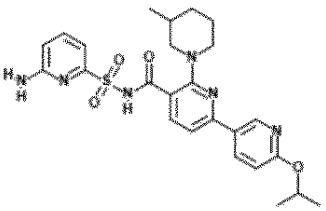
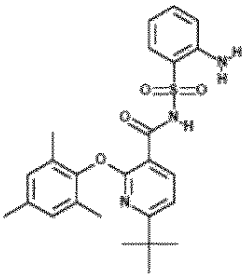
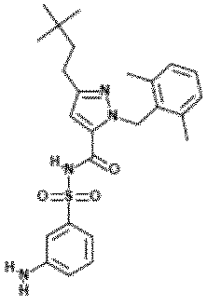
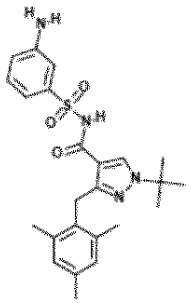
289	290	291
		
292	293	294
		
295	296	297
		
298	299	300
		

【表２６】

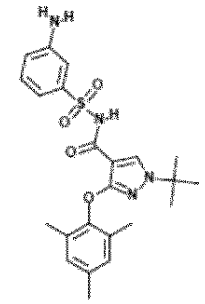
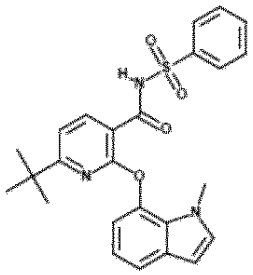
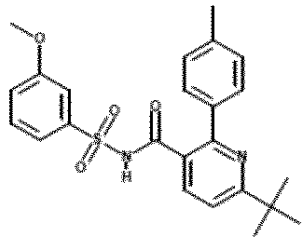
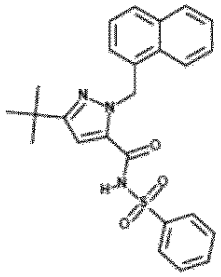
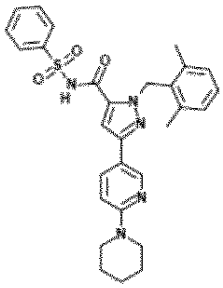
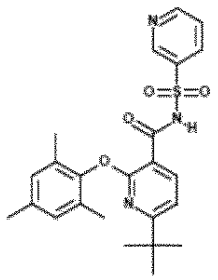
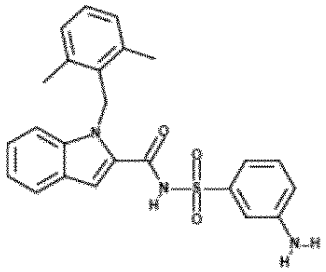
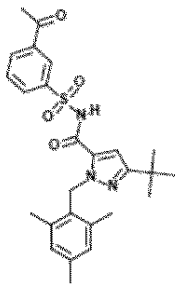
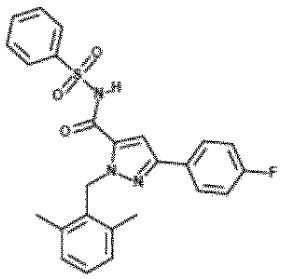
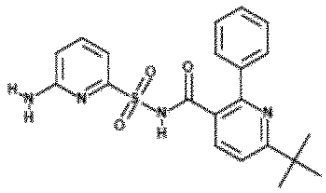
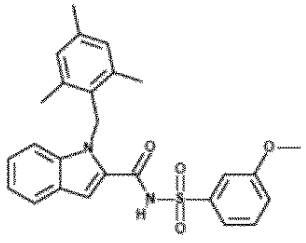
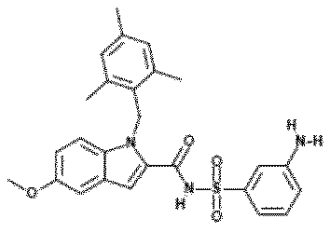
301	302	303
		
304	305	306
		
307	308	309
		
310	311	312
		

【０５３７】

【表２７】

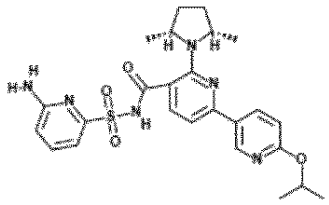
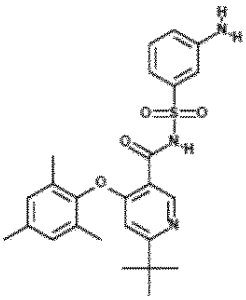
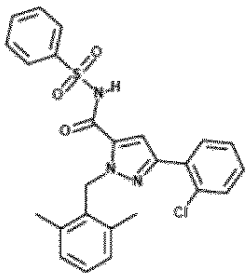
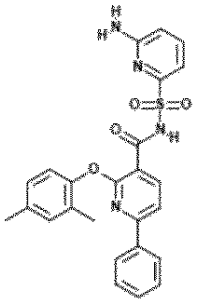
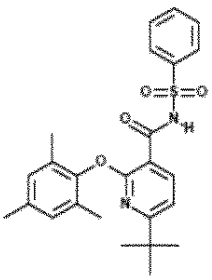
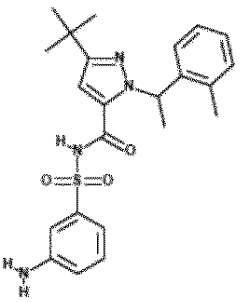
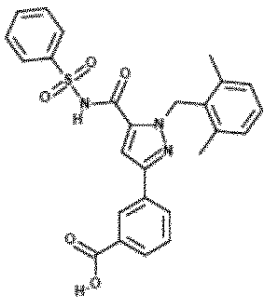
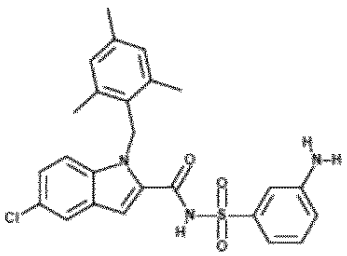
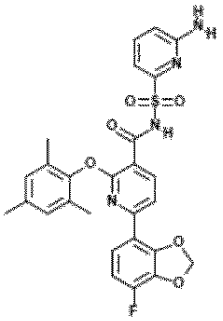
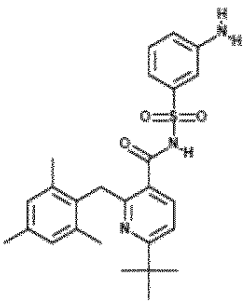
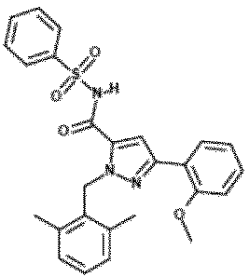
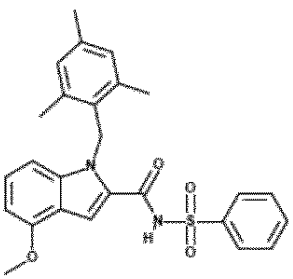
313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321
		
322	323	324
		

【表２８】

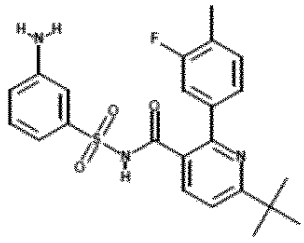
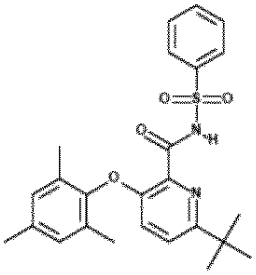
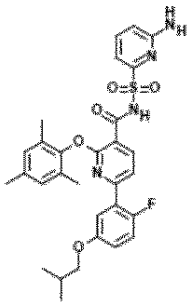
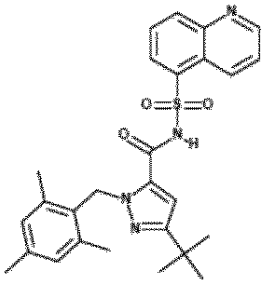
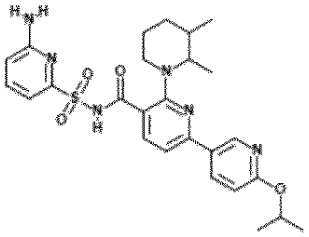
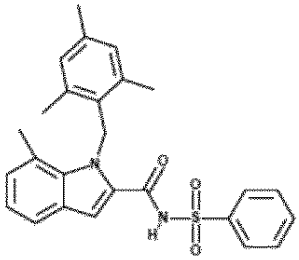
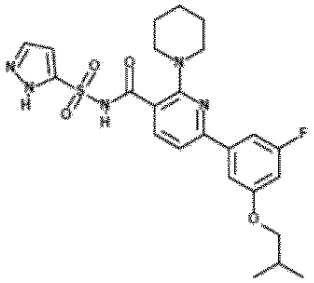
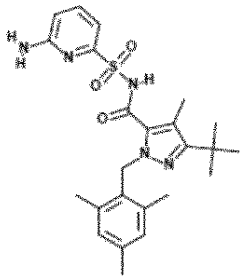
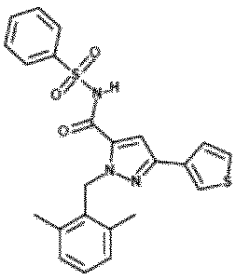
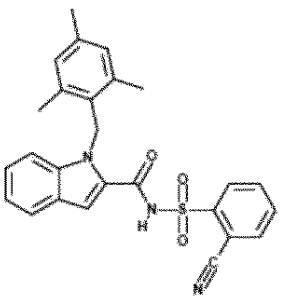
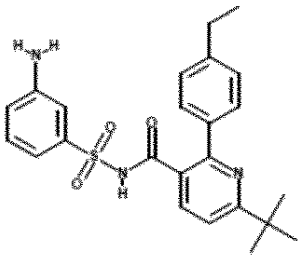
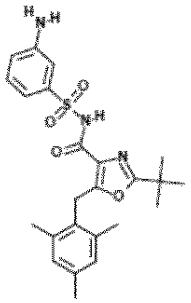
325	326	327
		
328	329	330
		
331	332	333
		
334	335	336
		

【０５３８】

【表２９】

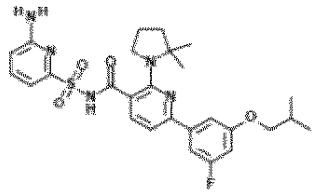
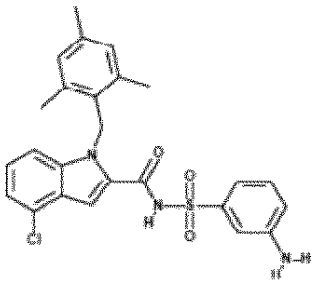
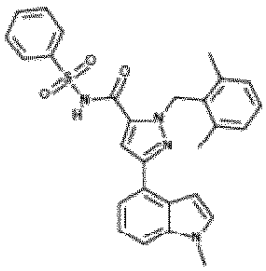
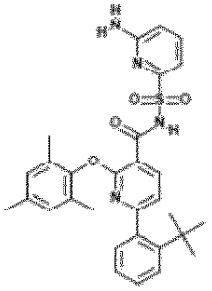
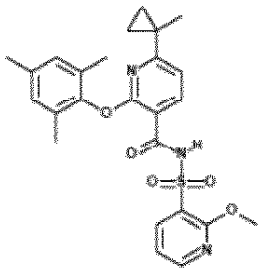
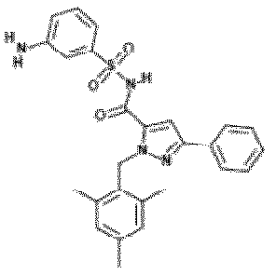
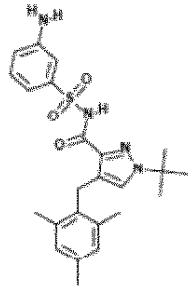
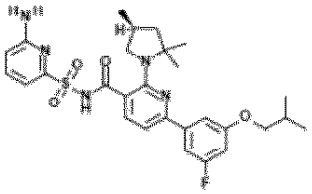
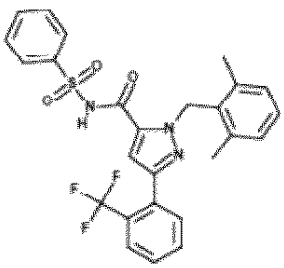
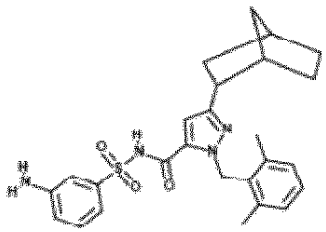
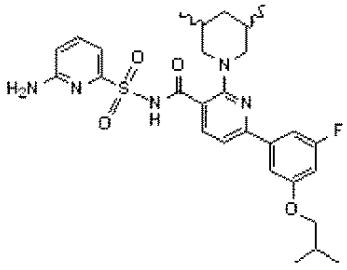
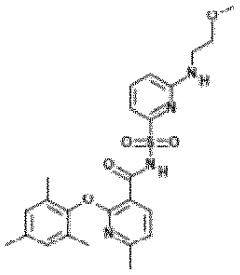
337	338	339
		
340	341	342
		
343	344	345
		
346	347	348
		

【表３０】

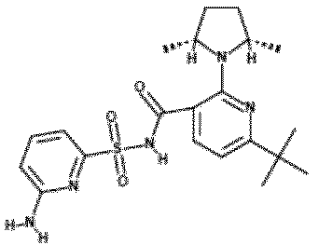
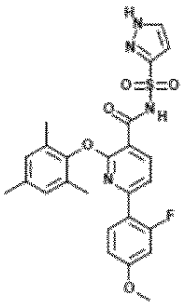
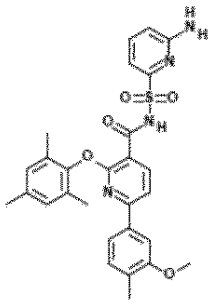
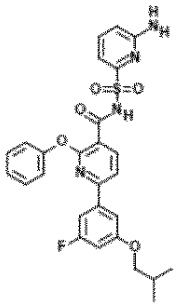
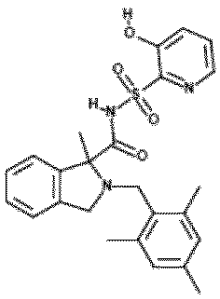
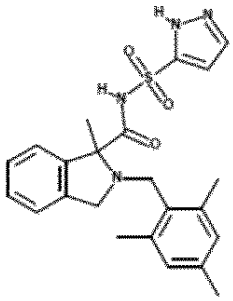
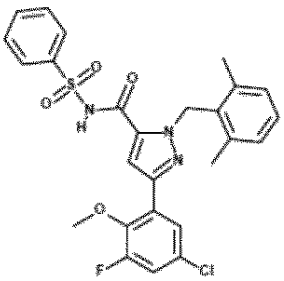
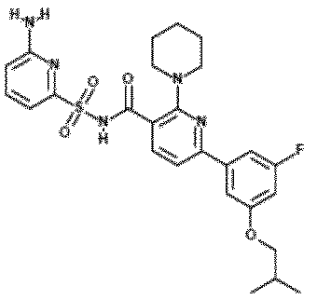
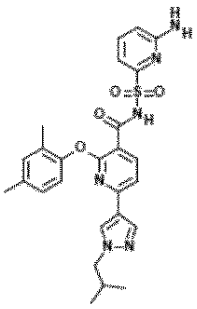
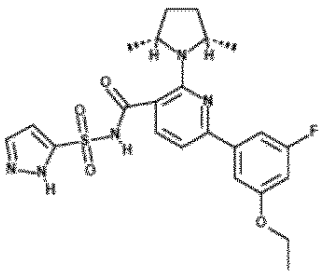
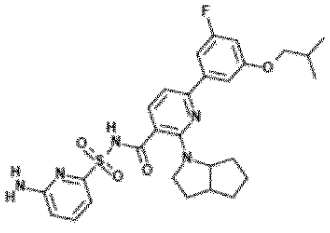
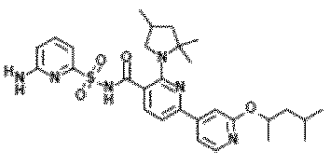
349	350	351
		
352	353	354
		
355	356	357
		
358	359	360
		

【０５３９】

【表３１】

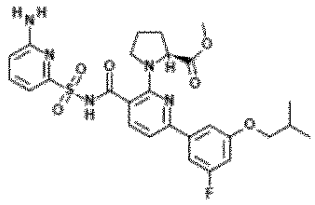
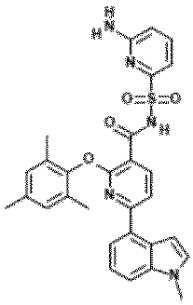
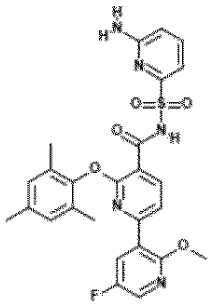
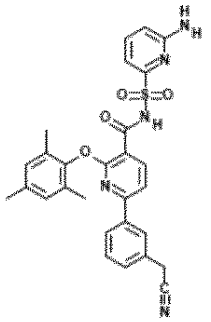
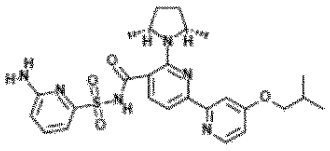
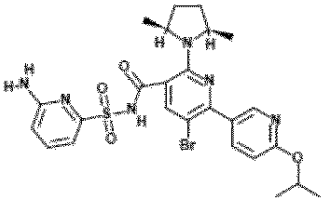
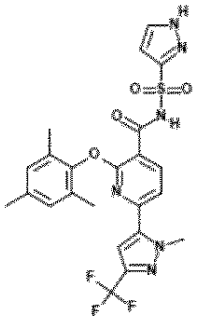
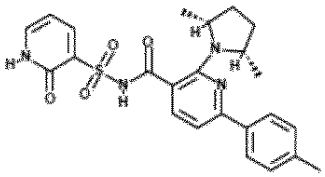
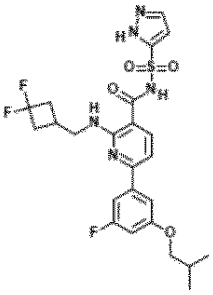
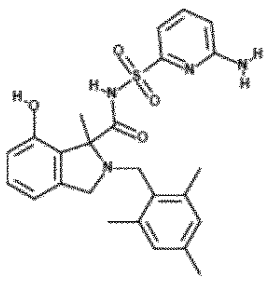
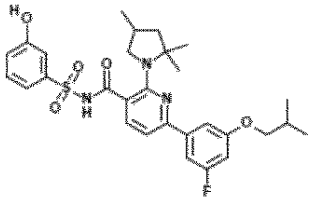
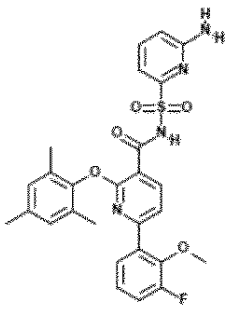
361	362	363
		
364	365	366
		
367	368	369
		
370	371	372
		

【表３２】

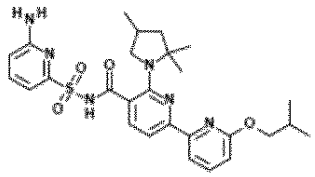
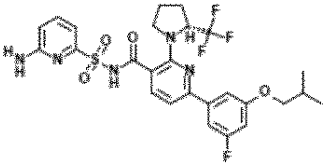
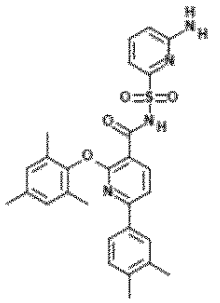
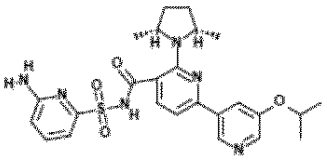
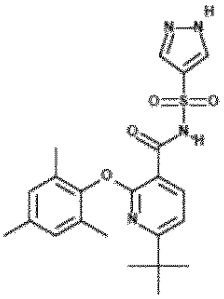
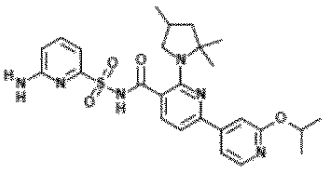
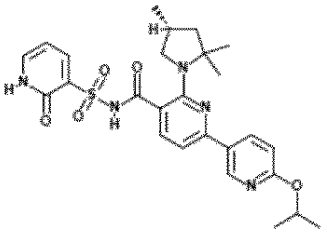
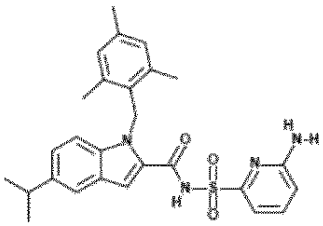
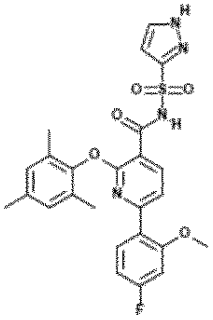
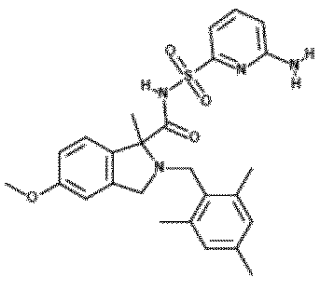
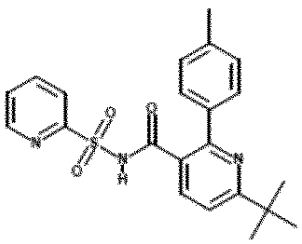
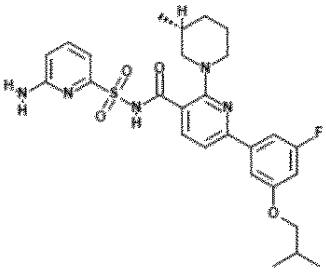
373	374	375
		
376	377	378
		
379	380	381
		
382	383	384
		

【０５４０】

【表３３】

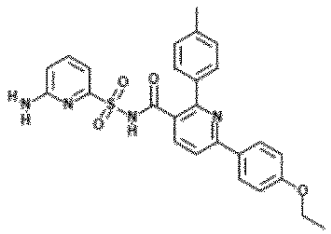
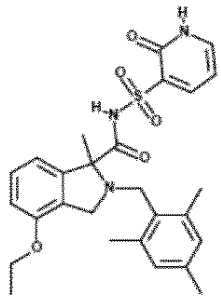
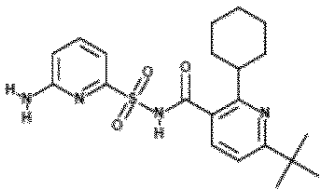
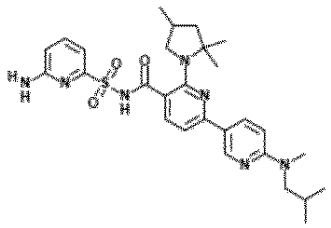
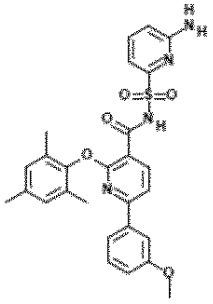
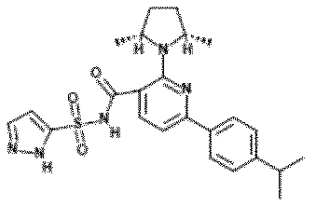
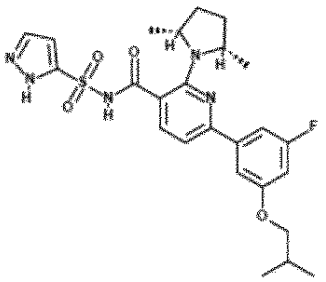
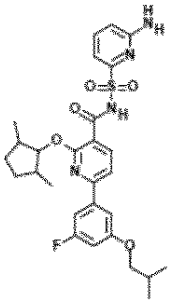
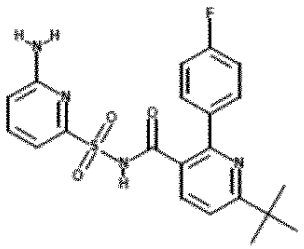
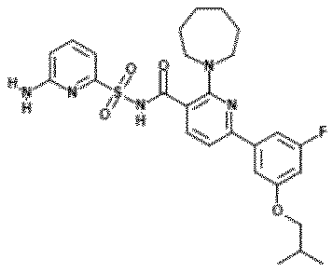
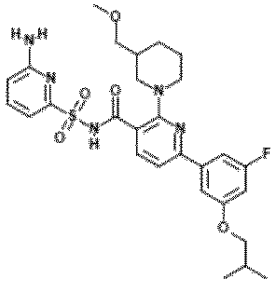
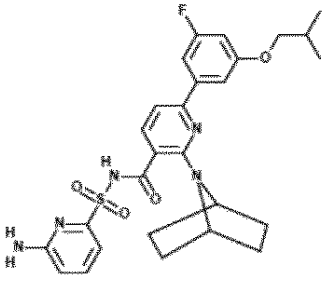
385	386	387
		
388	389	390
		
391	392	393
		
394	395	396
		

【表３４】

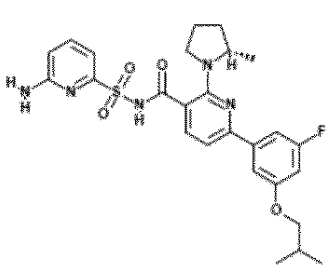
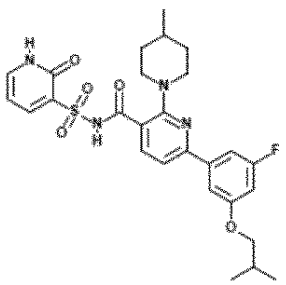
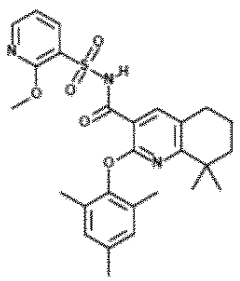
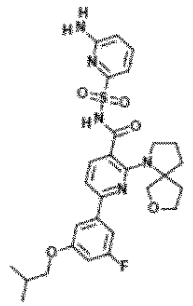
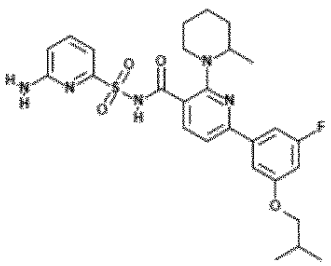
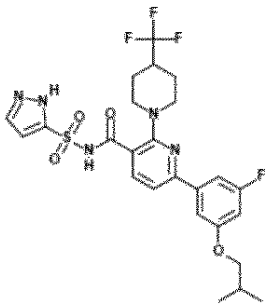
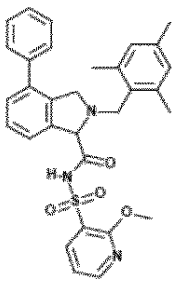
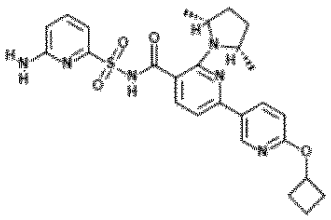
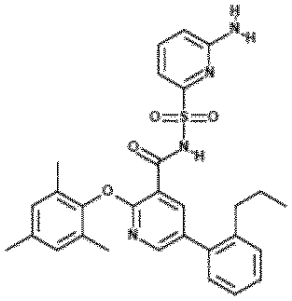
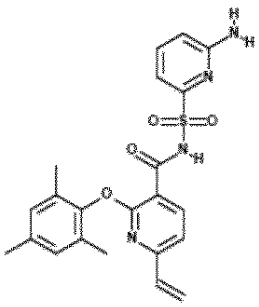
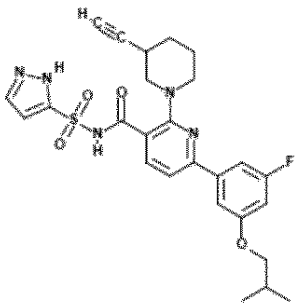
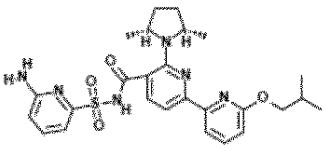
397	398	399
		
400	401	402
		
403	404	405
		
406	407	408
		

【０５４１】

【表３５】

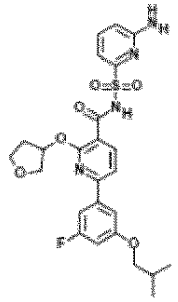
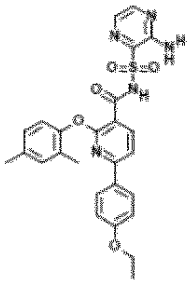
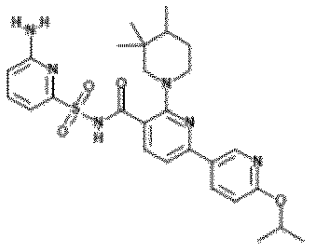
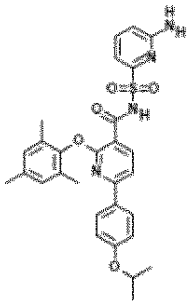
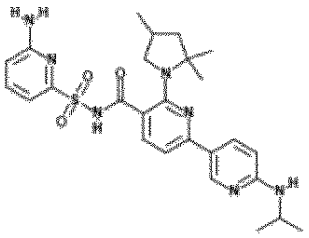
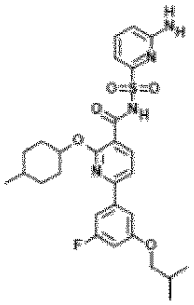
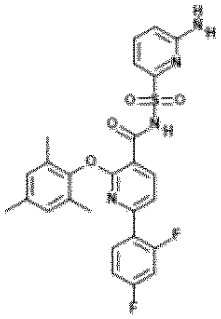
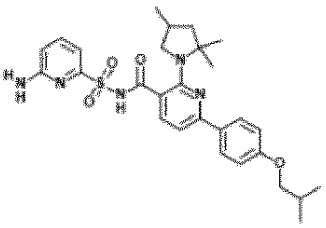
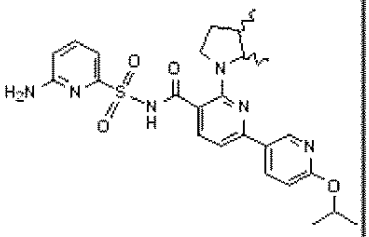
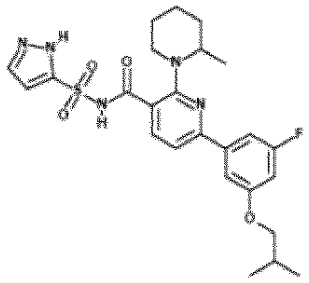
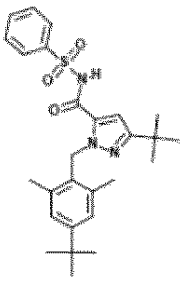
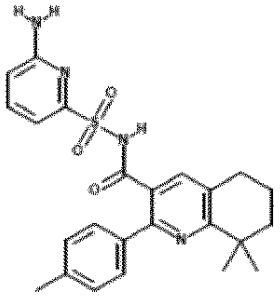
409	410	411
		
412	413	414
		
415	416	417
		
418	419	420
		

【表３６】

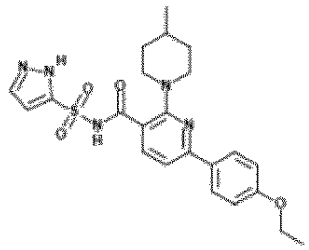
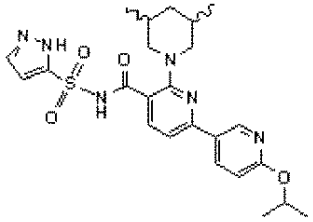
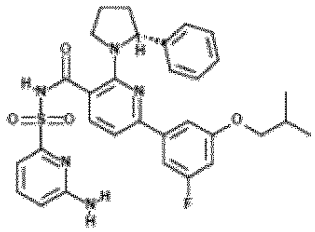
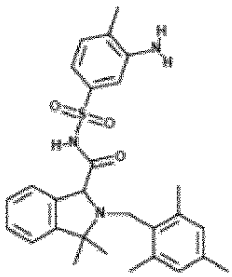
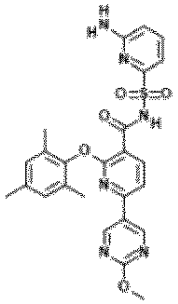
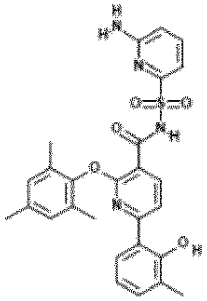
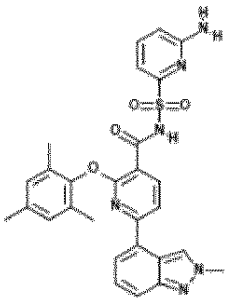
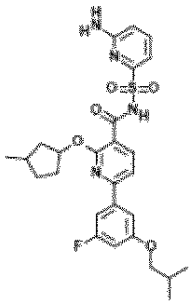
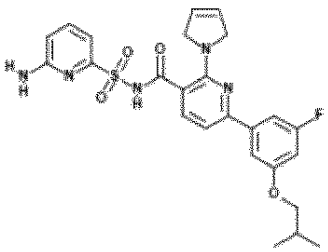
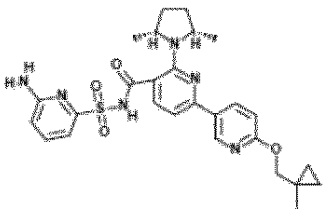
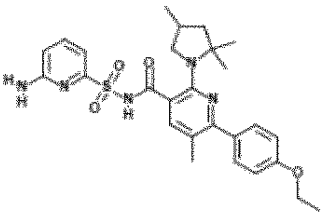
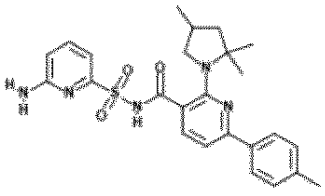
421	422	423
		
424	425	426
		
427	428	429
		
430	431	432
		

【０５４２】

【表３７】

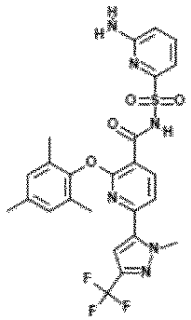
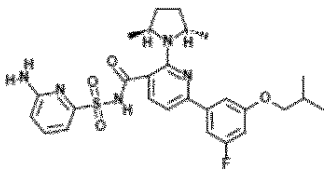
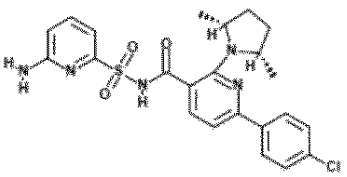
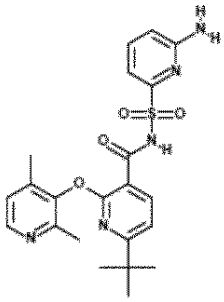
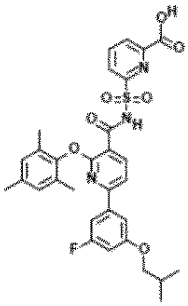
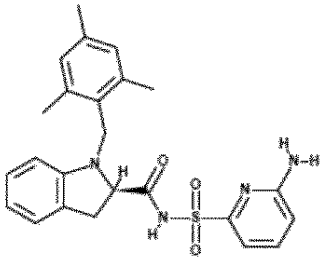
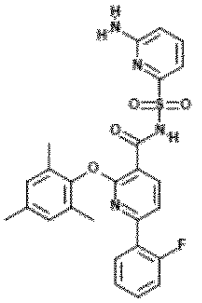
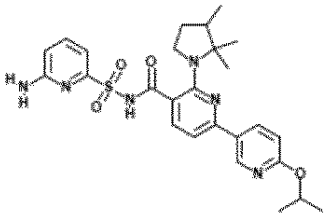
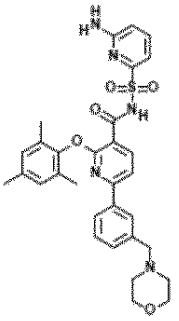
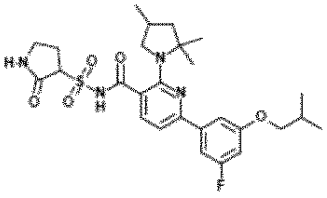
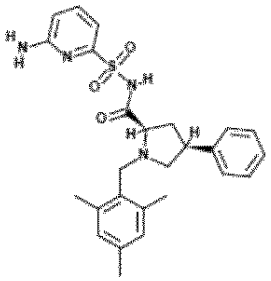
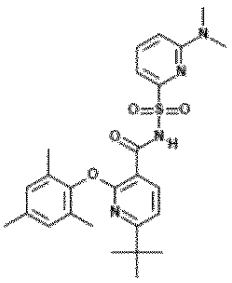
433	434	435
		
436	437	438
		
439	440	441
		
442	443	444
		

【表３８】

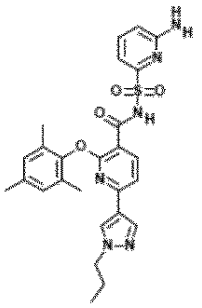
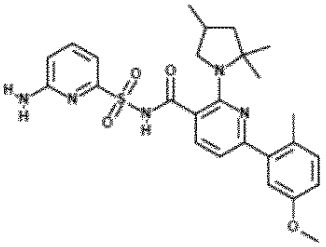
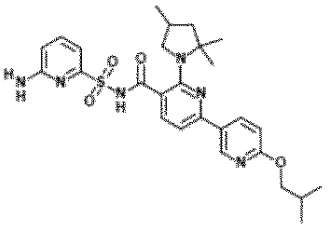
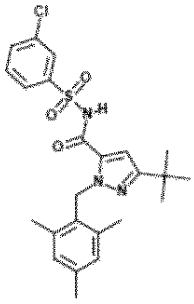
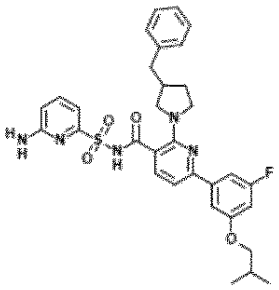
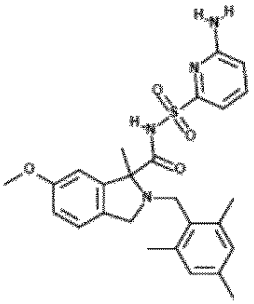
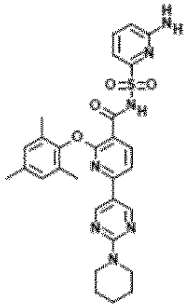
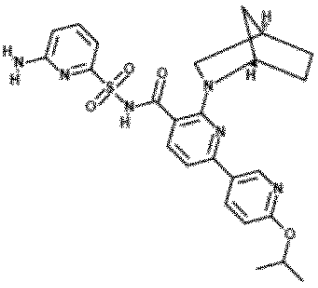
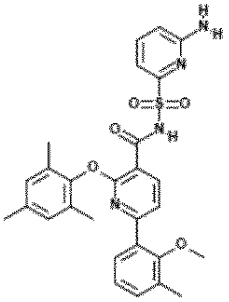
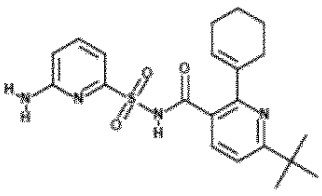
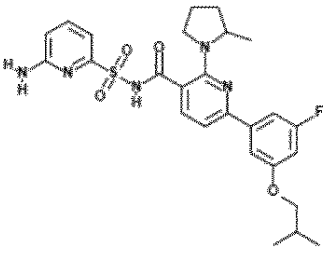
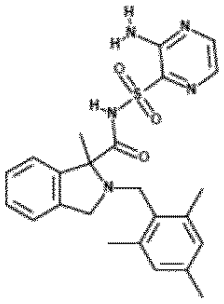
445	446	447
		
448	449	450
		
451	452	453
		
454	455	456
		

【０５４３】

【表３９】

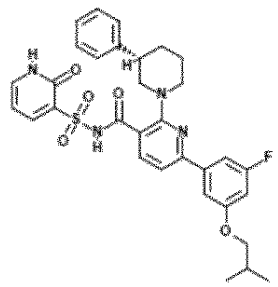
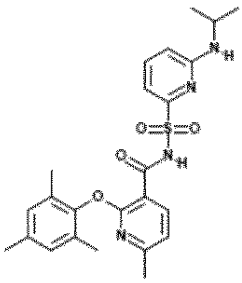
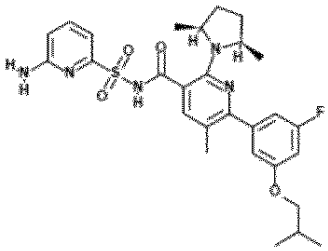
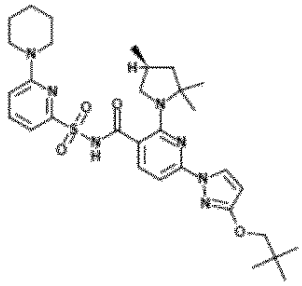
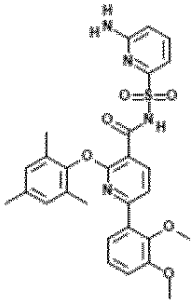
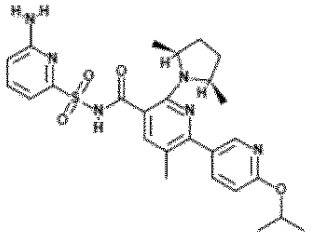
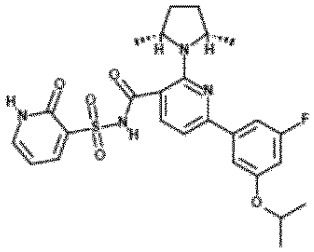
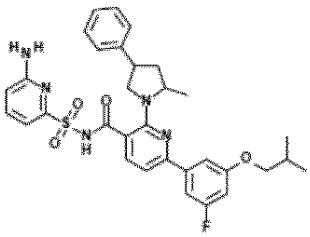
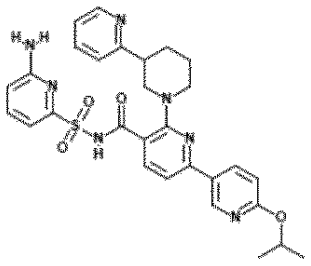
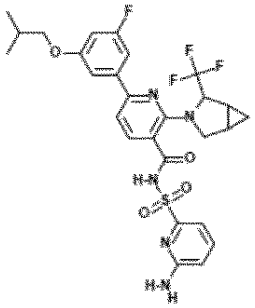
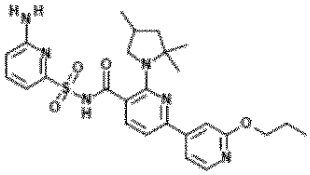
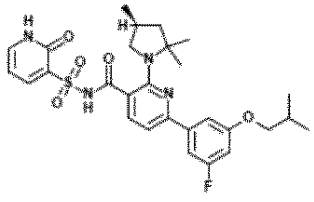
457	458	459
		
460	461	462
		
463	464	465
		
466	467	468
		

【表４０】

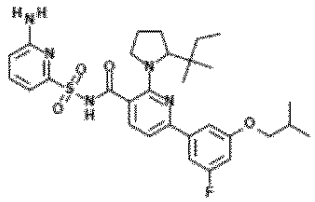
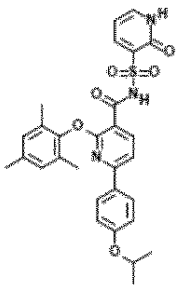
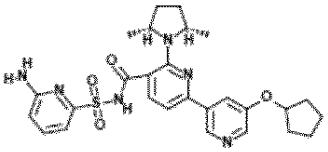
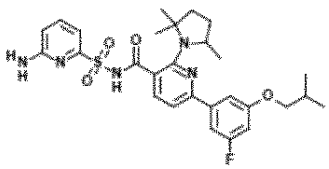
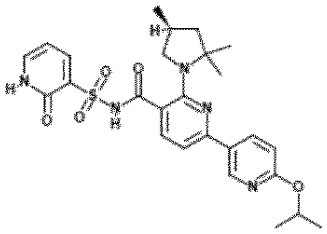
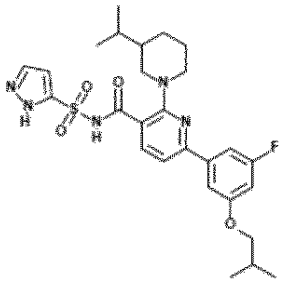
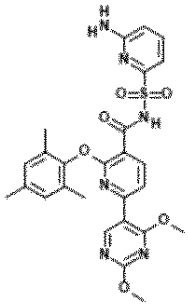
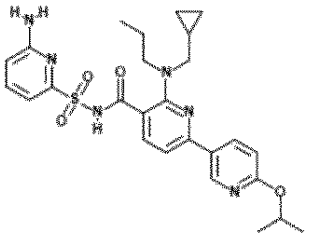
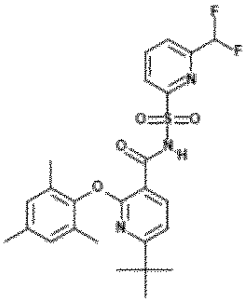
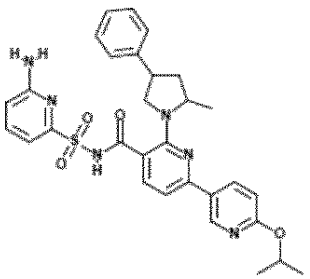
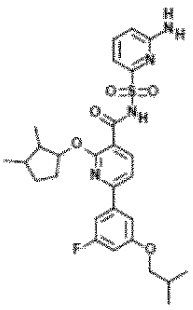
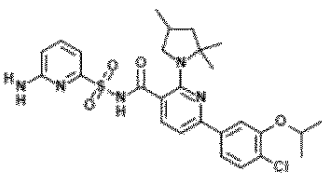
469	470	471
		
472	473	474
		
475	476	477
		
478	479	480
		

【０５４４】

【表４１】

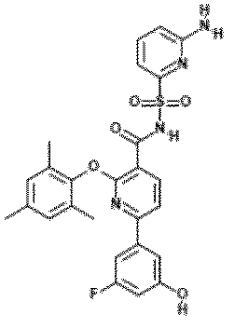
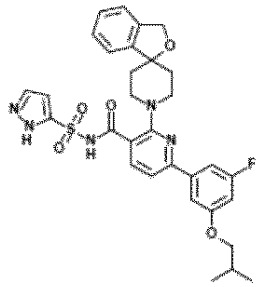
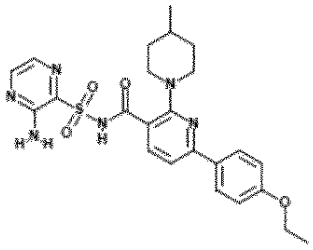
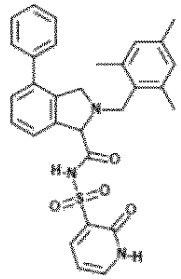
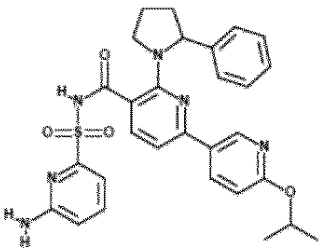
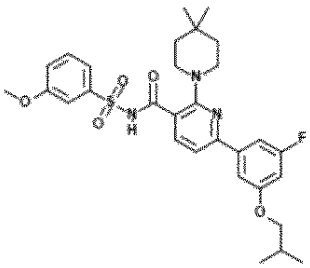
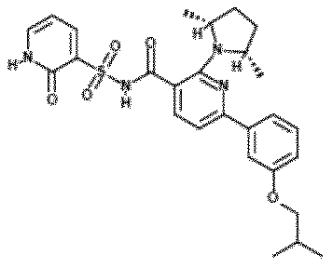
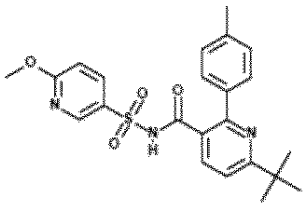
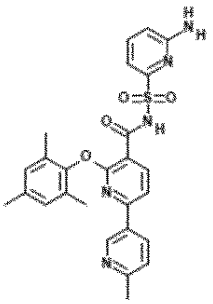
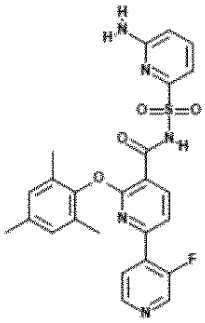
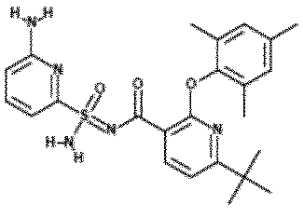
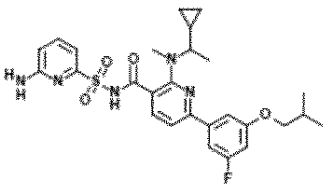
481	482	483
		
484	485	486
		
487	488	489
		
490	491	492
		

【表４２】

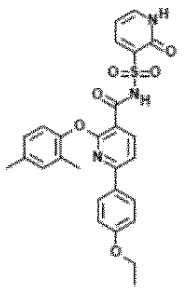
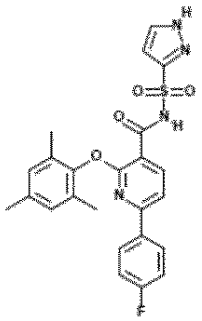
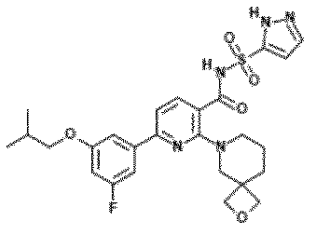
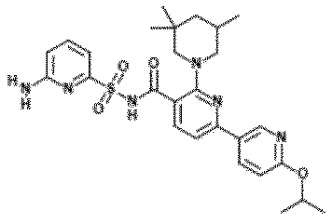
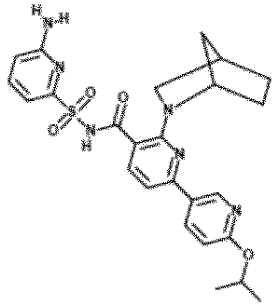
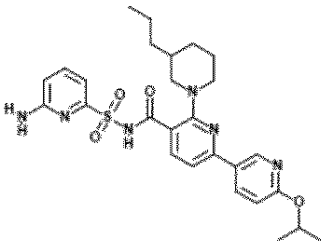
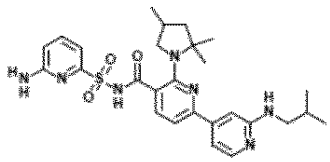
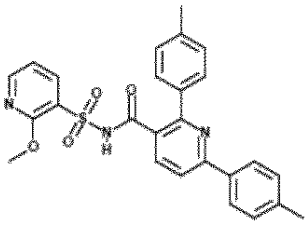
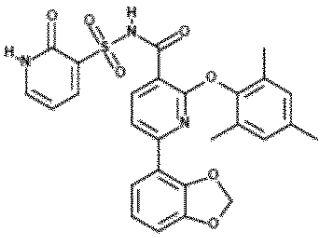
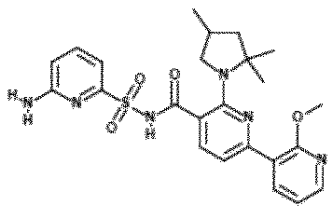
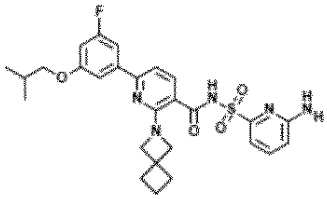
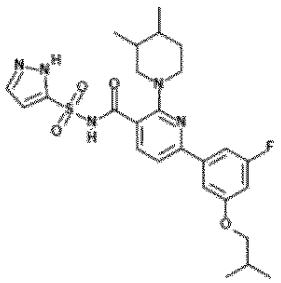
493	494	495
		
496	497	498
		
499	500	501
		
502	503	504
		

【０５４５】

【表４３】

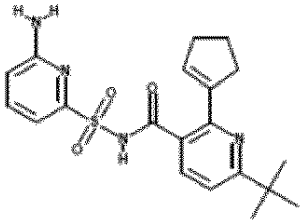
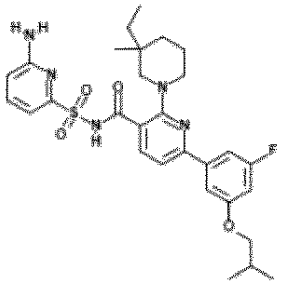
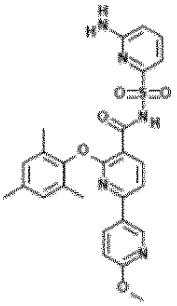
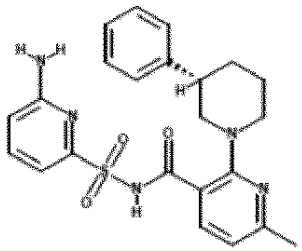
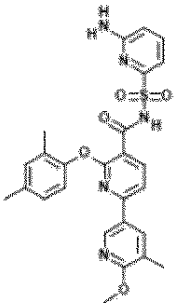
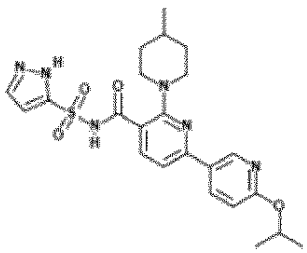
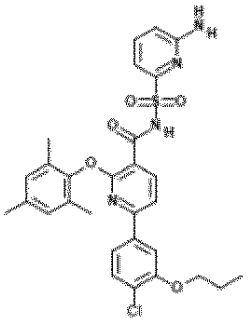
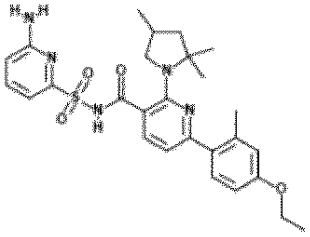
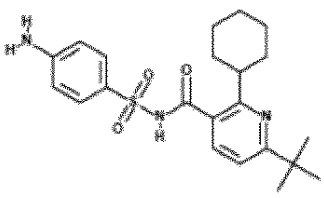
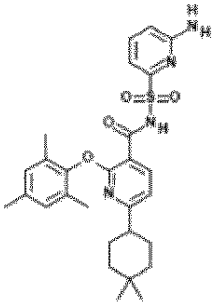
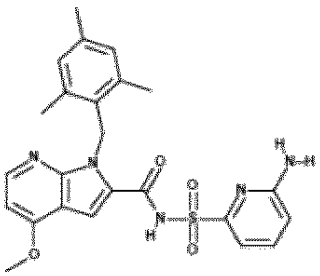
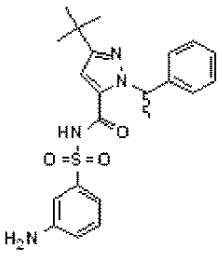
505	506	507
		
508	509	510
		
511	512	513
		
514	515	516
		

【表４４】

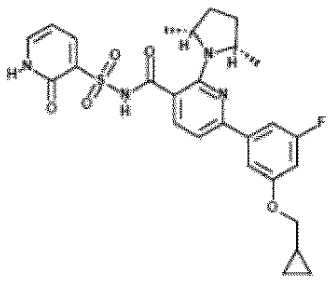
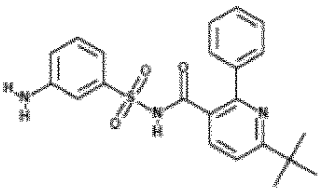
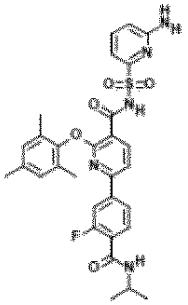
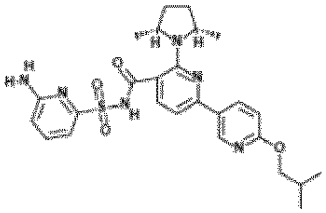
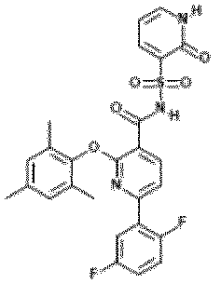
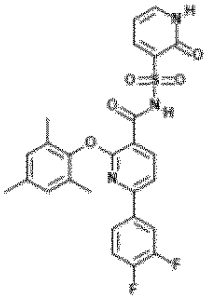
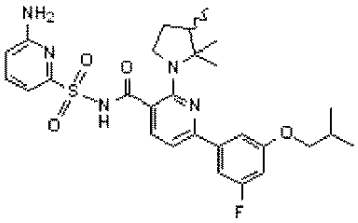
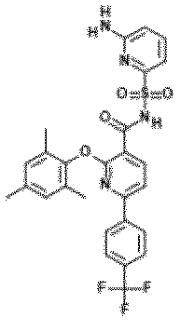
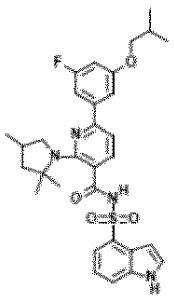
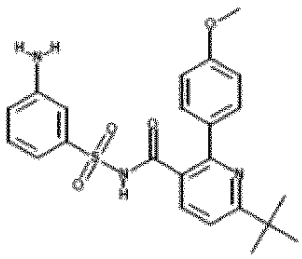
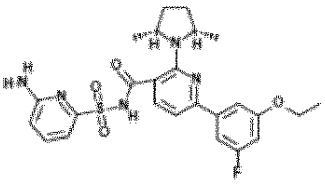
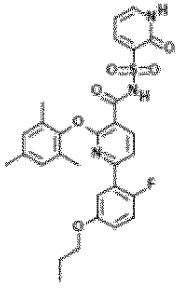
517	518	519
		
520	521	522
		
523	524	525
		
526	527	528
		

【０５４６】

【表４５】

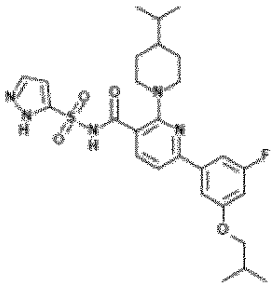
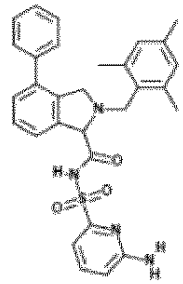
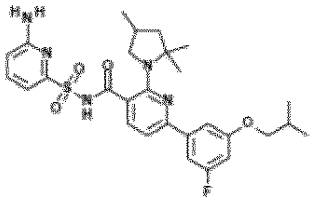
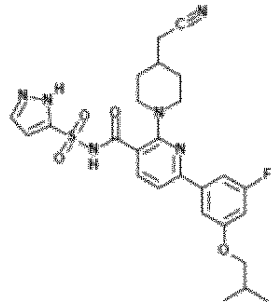
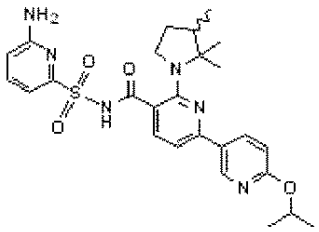
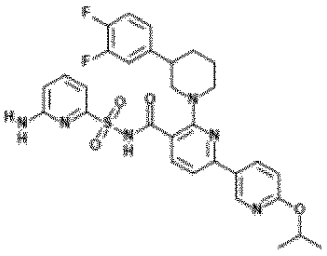
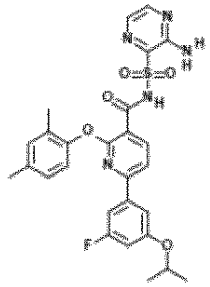
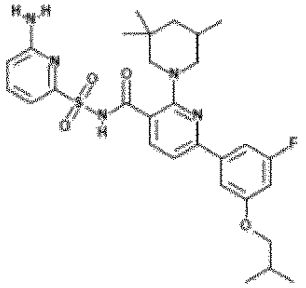
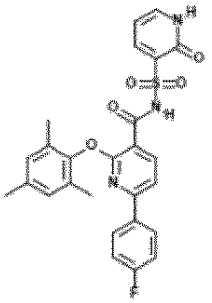
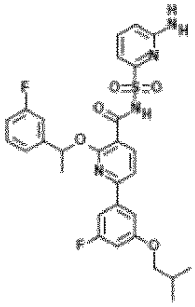
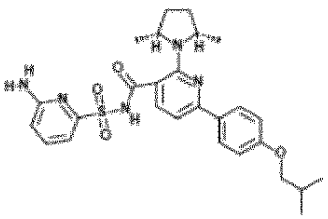
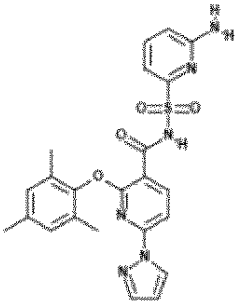
529	530	531
		
532	533	534
		
535	536	537
		
538	539	540
		

【表４６】

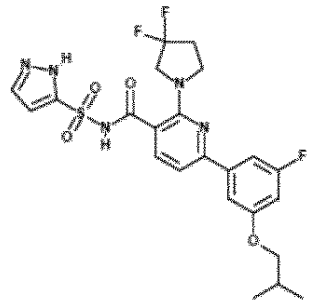
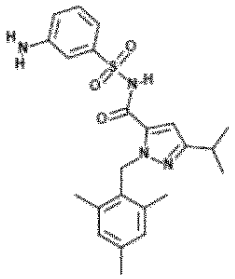
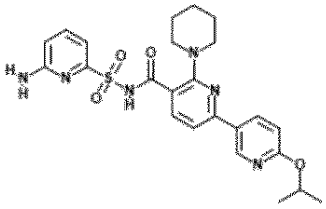
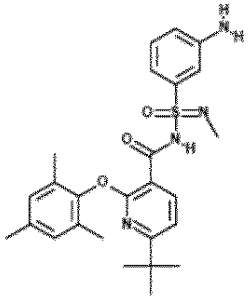
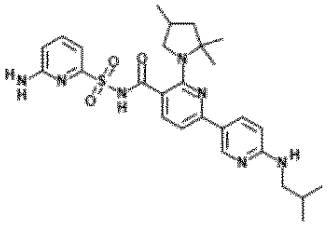
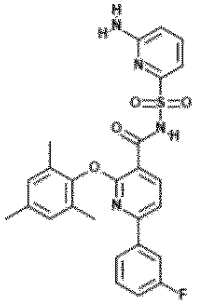
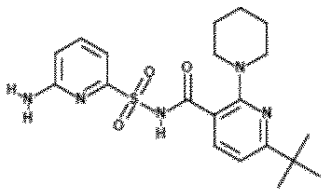
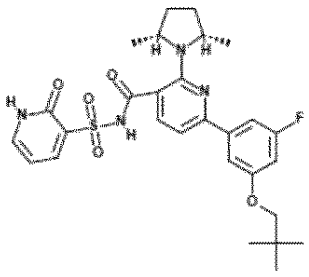
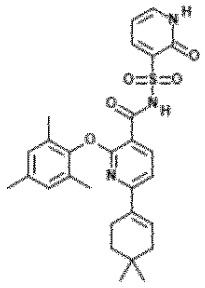
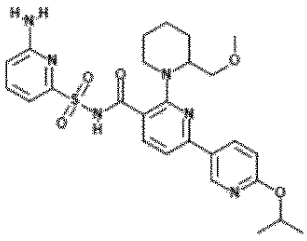
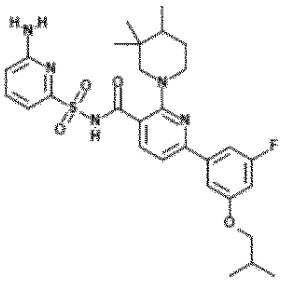
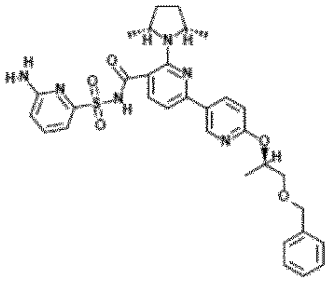
541	542	543
		
544	545	546
		
547	548	549
		
550	551	552
		

【０５４７】

【表４７】

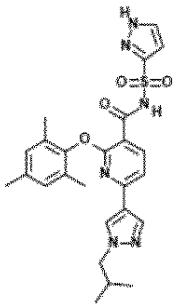
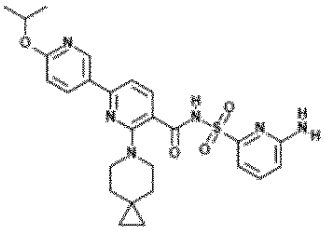
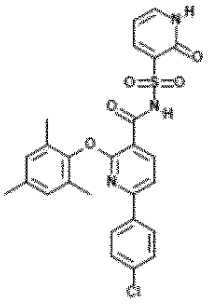
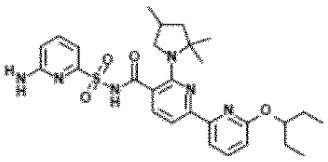
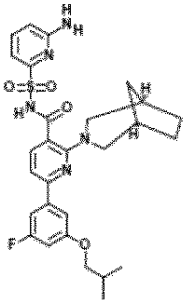
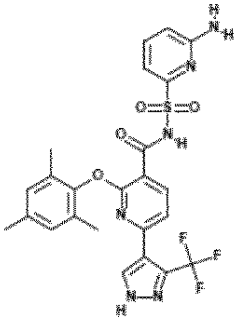
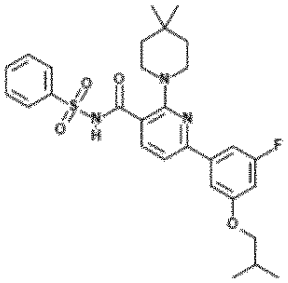
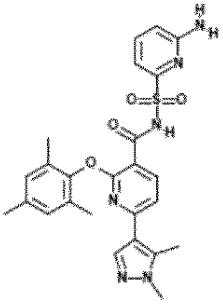
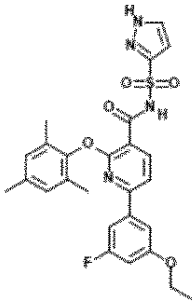
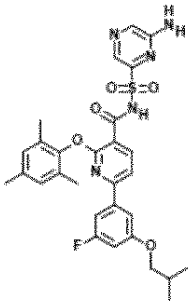
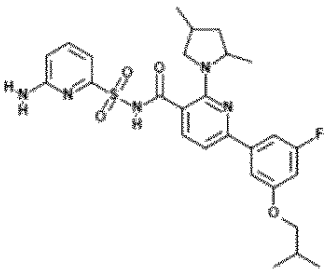
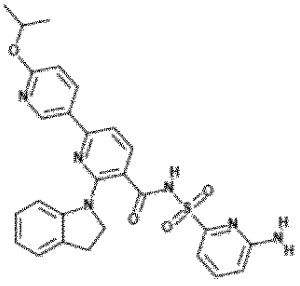
553	554	555
		
556	557	558
		
559	560	561
		
562	563	564
		

【表４８】

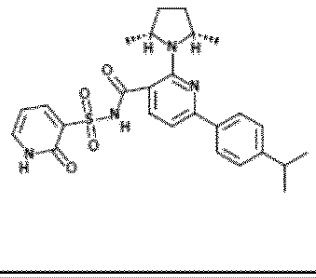
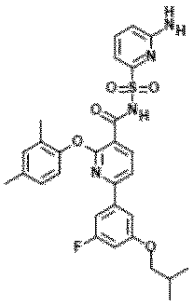
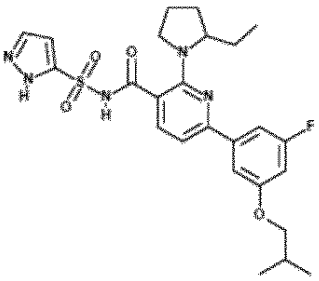
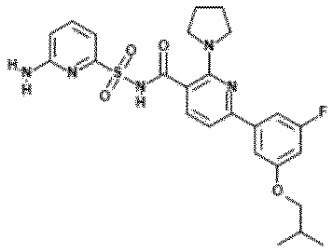
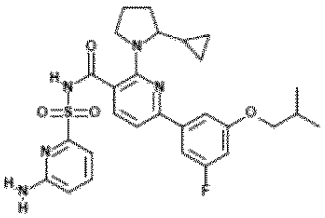
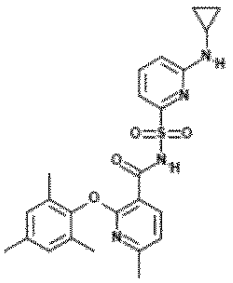
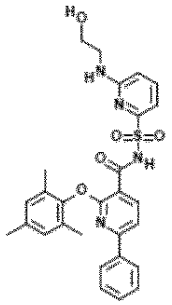
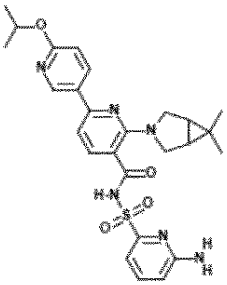
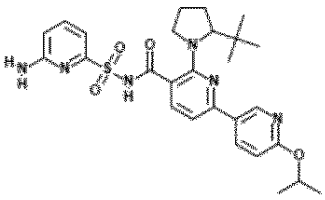
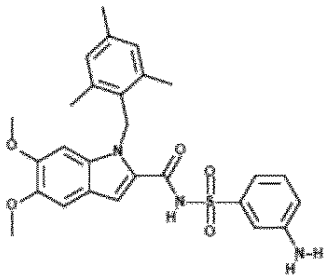
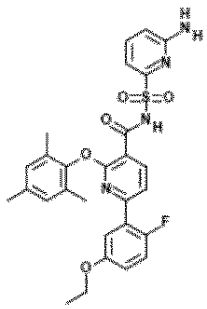
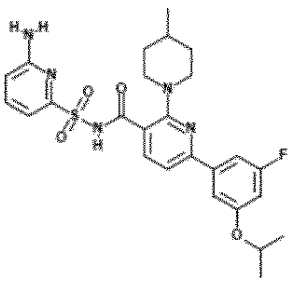
565	566	567
		
568	569	570
		
571	572	573
		
574	575	576
		

【０５４８】

【表４９】

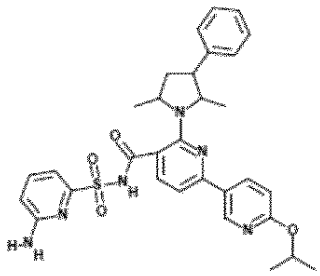
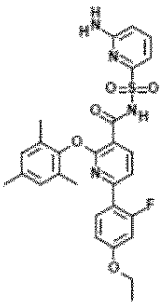
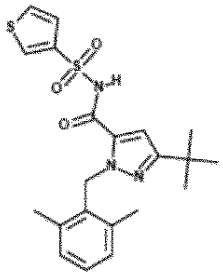
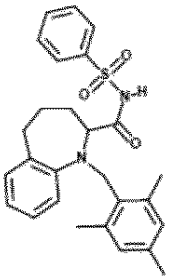
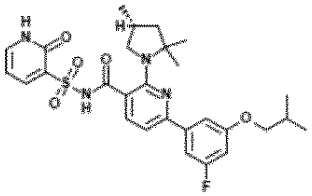
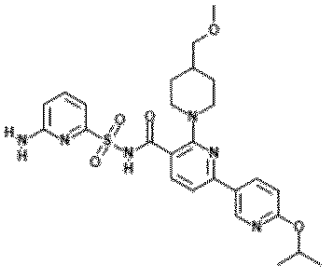
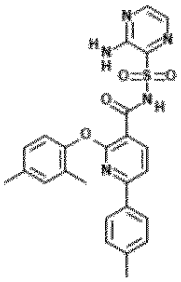
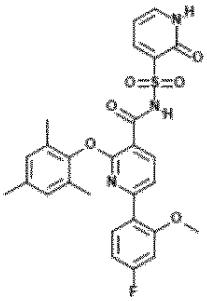
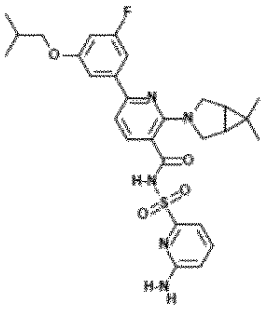
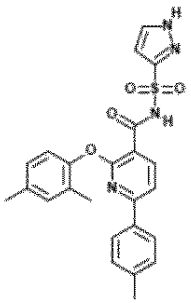
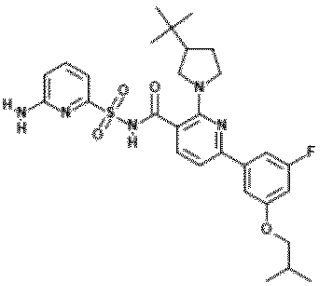
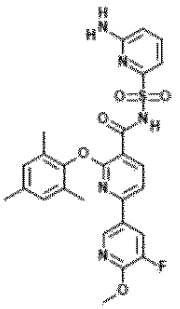
577	578	579
		
580	581	582
		
583	584	585
		
586	587	588
		

【表５０】

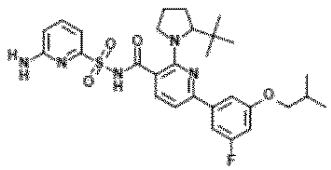
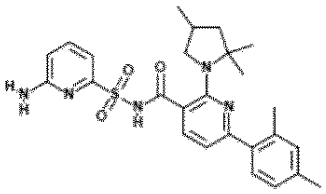
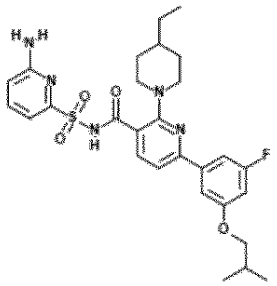
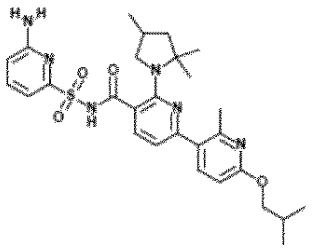
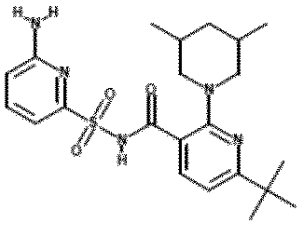
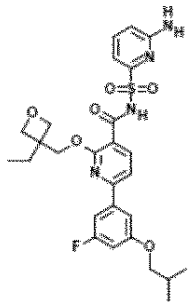
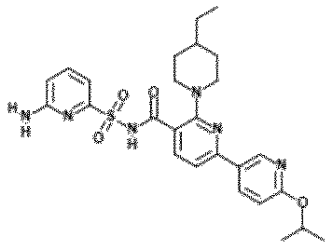
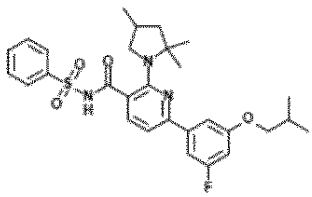
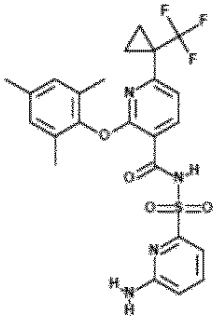
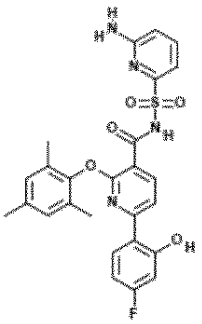
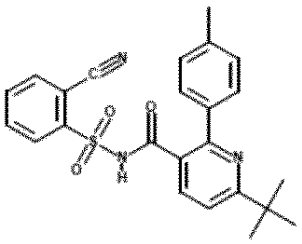
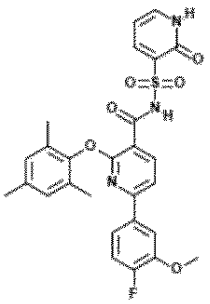
589	590	591
		
592	593	594
		
595	596	597
		
598	599	600
		

【０５４９】

【表５１】

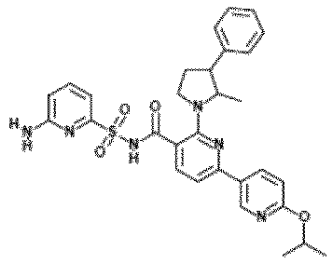
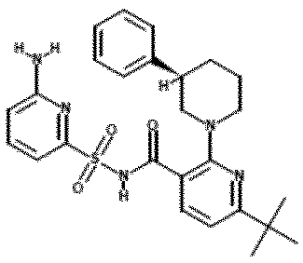
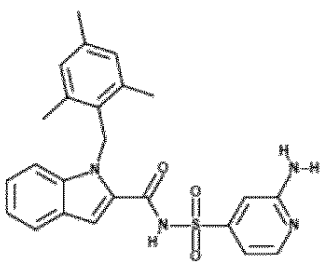
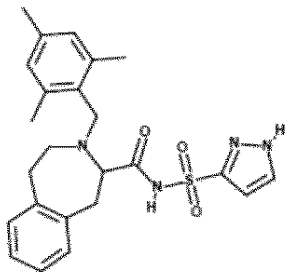
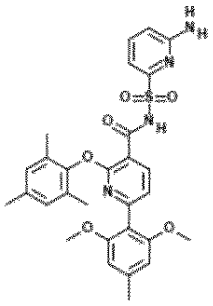
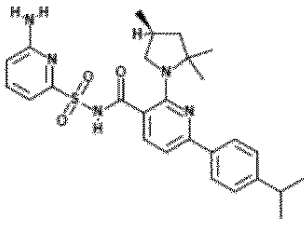
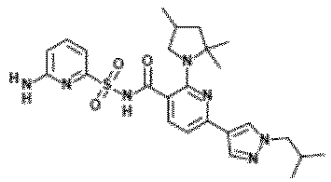
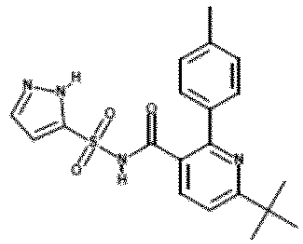
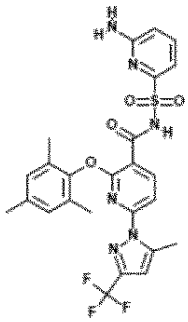
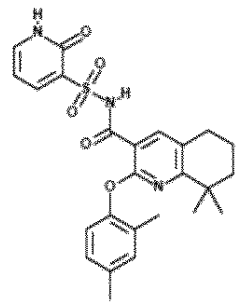
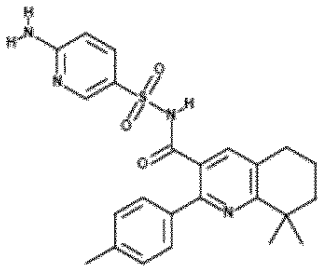
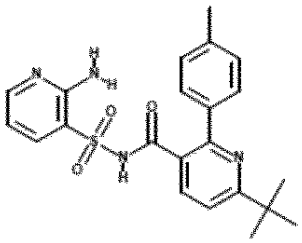
601	602	603
		
604	605	606
		
607	608	609
		
610	611	612
		

【表５２】

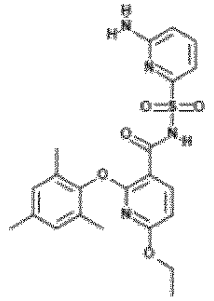
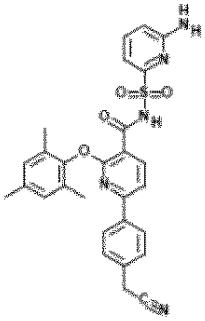
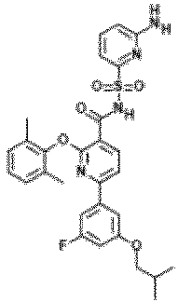
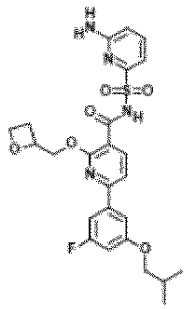
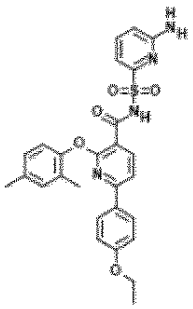
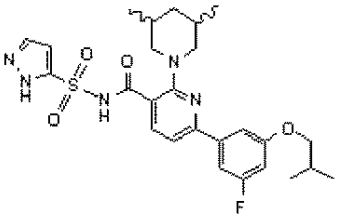
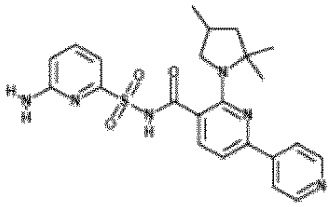
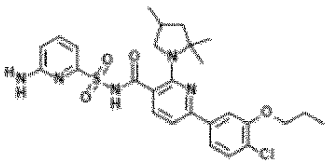
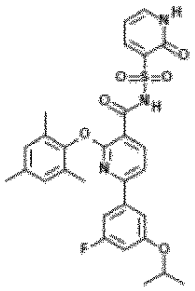
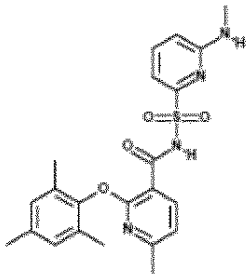
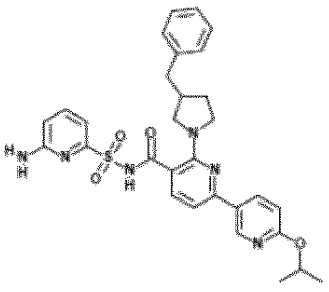
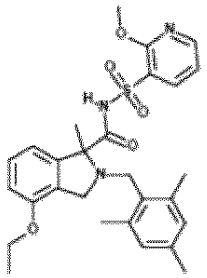
613	614	615
		
616	617	618
		
619	620	621
		
622	623	624
		

【０５５０】

【表５３】

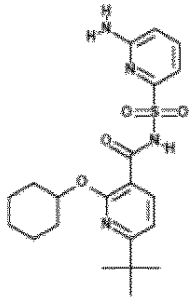
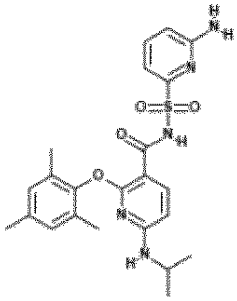
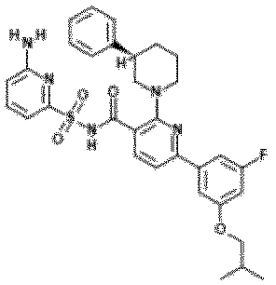
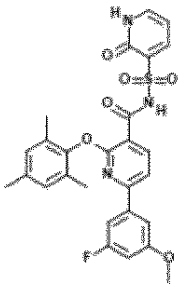
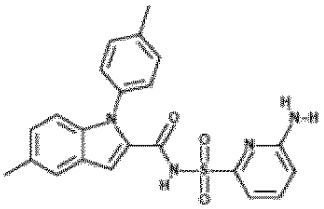
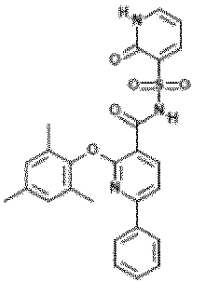
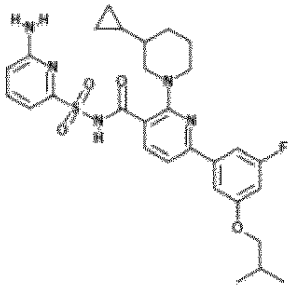
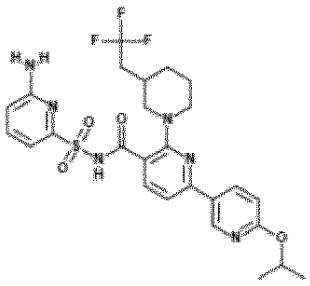
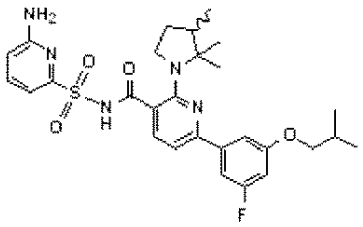
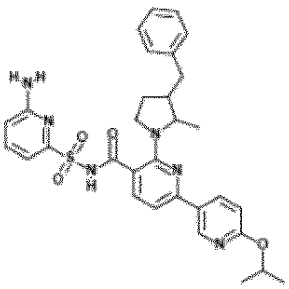
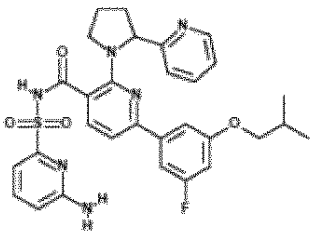
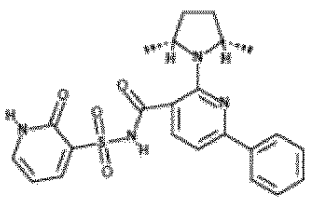
625	626	627
		
628	629	630
		
631	632	633
		
634	635	636
		

【表５４】

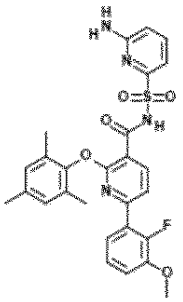
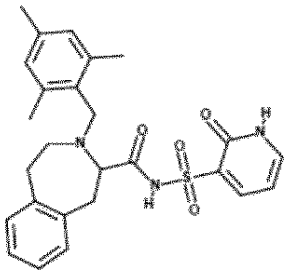
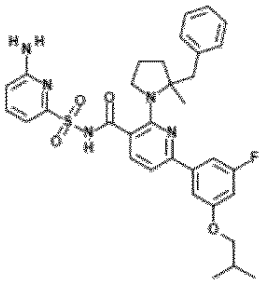
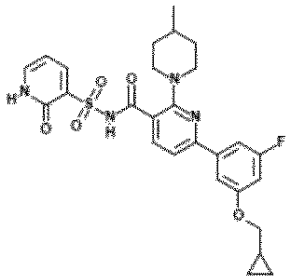
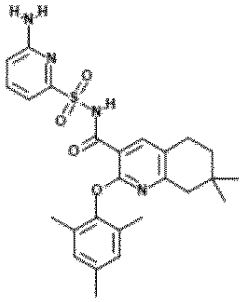
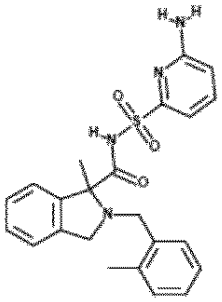
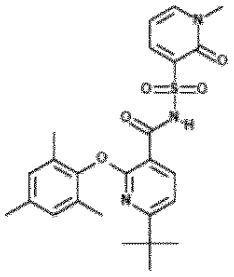
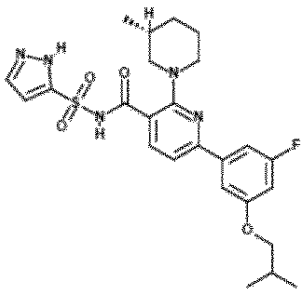
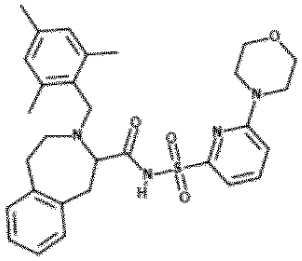
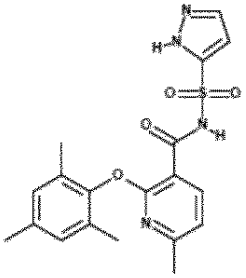
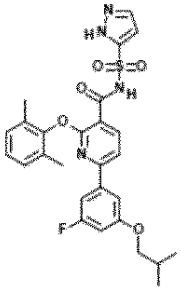
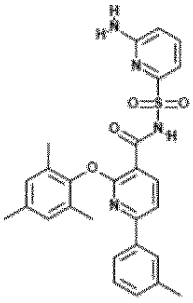
637	638	639
		
640	641	642
		
643	644	645
		
646	647	648
		

【０５５１】

【表５５】

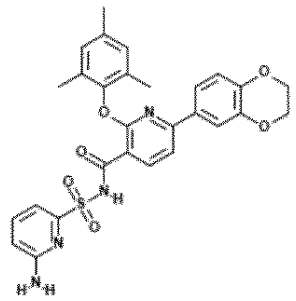
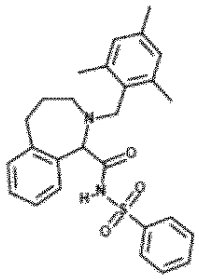
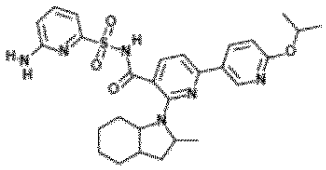
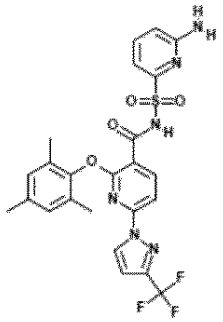
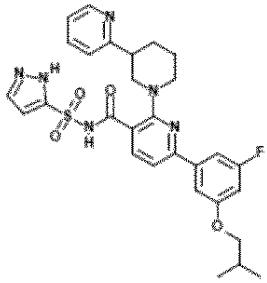
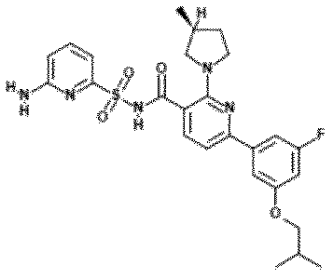
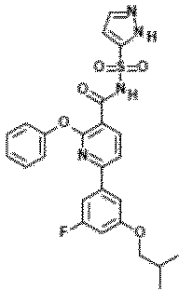
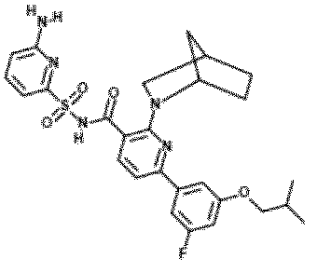
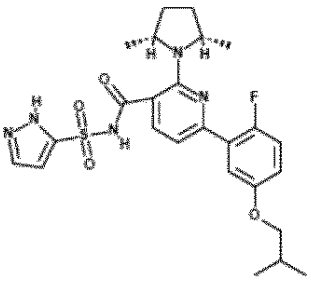
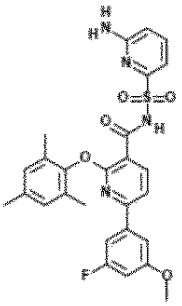
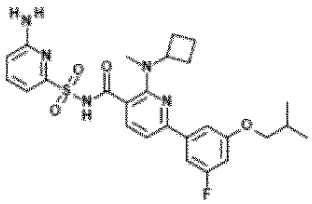
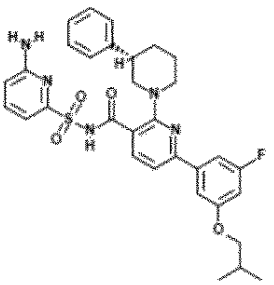
649	650	651
		
652	653	654
		
655	656	657
		
658	659	660
		

【表５６】

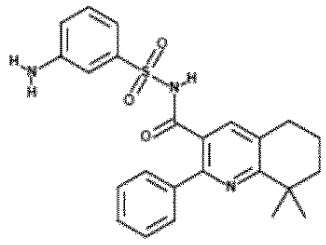
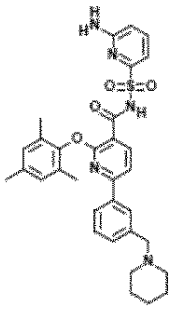
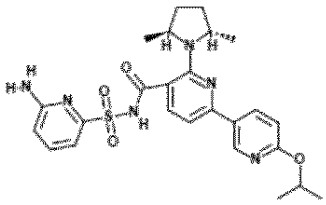
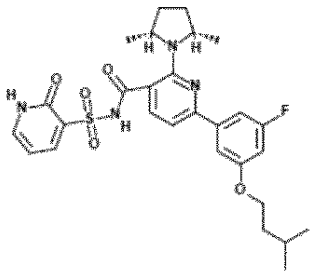
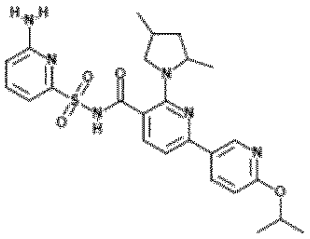
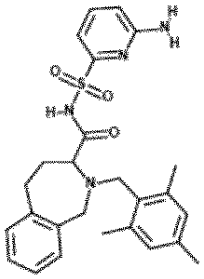
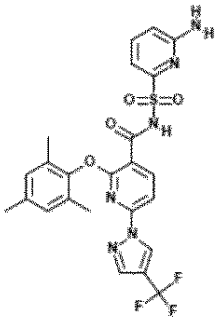
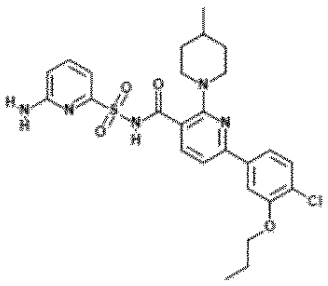
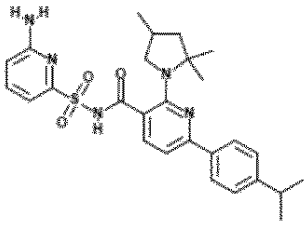
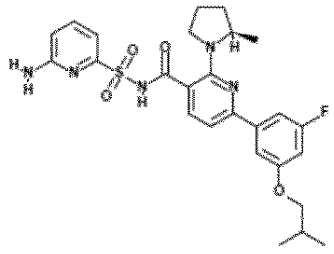
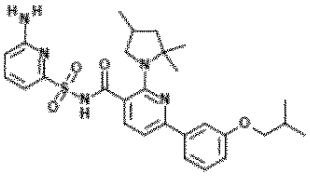
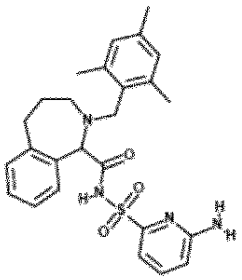
661	662	663
		
664	665	666
		
667	668	669
		
670	671	672
		

【０５５２】

【表５７】

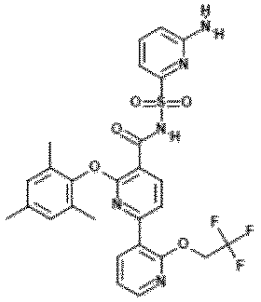
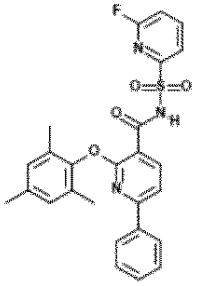
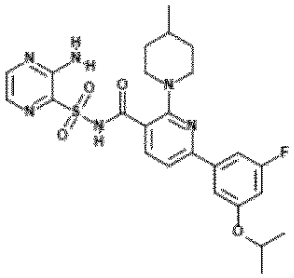
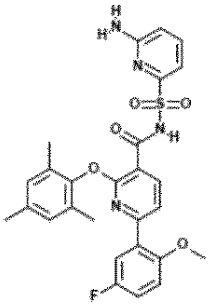
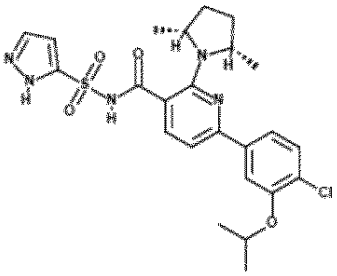
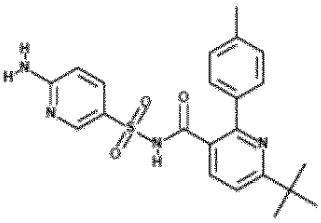
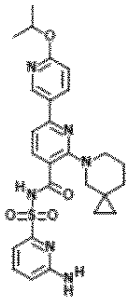
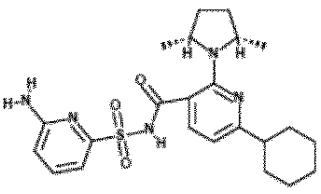
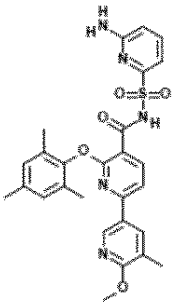
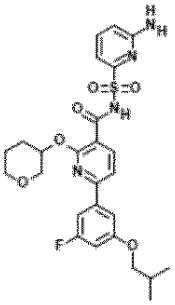
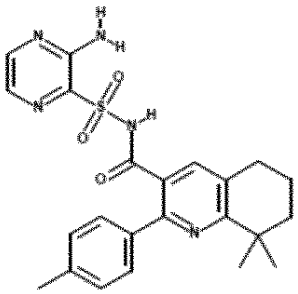
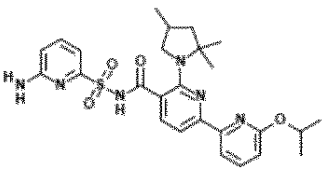
673	674	675
		
676	677	678
		
679	680	681
		
682	683	684
		

【表５８】

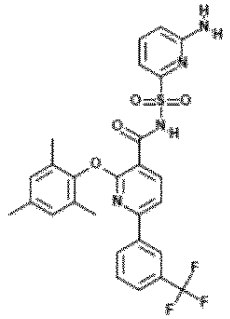
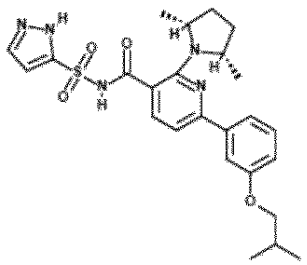
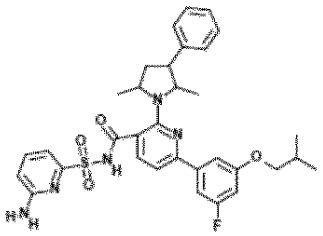
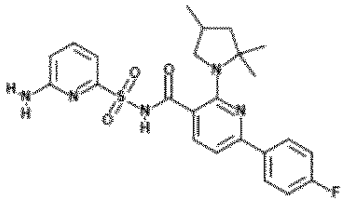
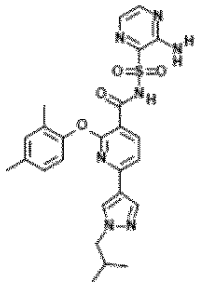
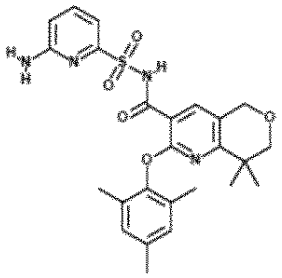
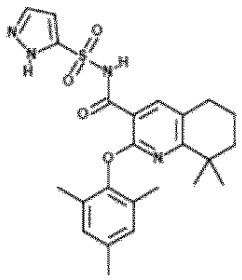
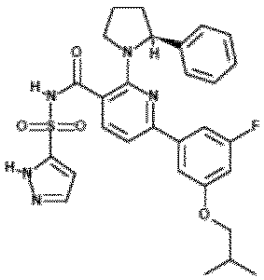
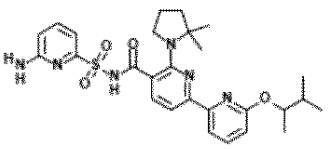
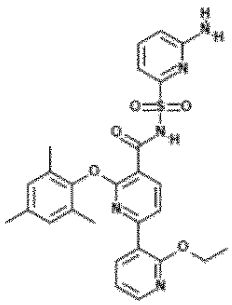
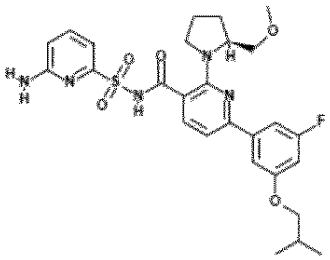
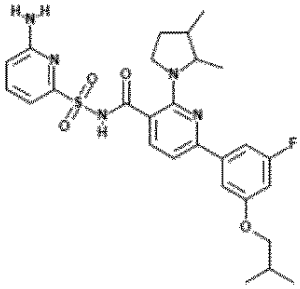
685	686	687
		
688	689	690
		
691	692	693
		
694	695	696
		

【０５５３】

【表５９】

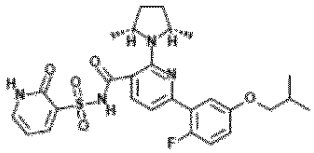
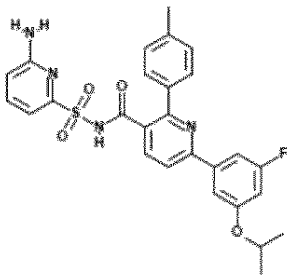
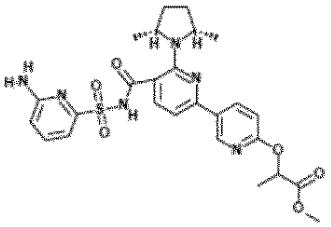
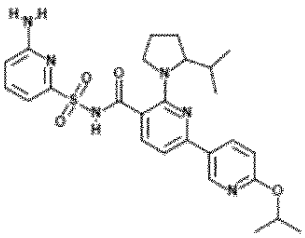
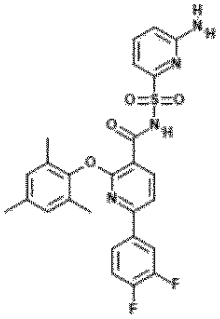
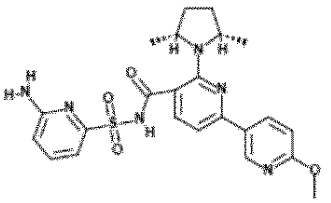
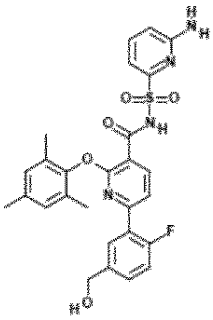
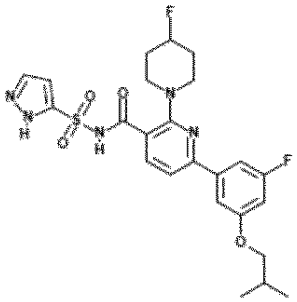
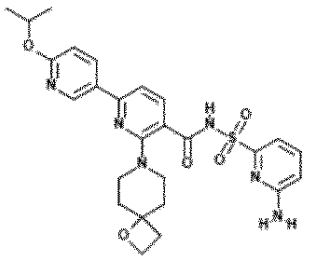
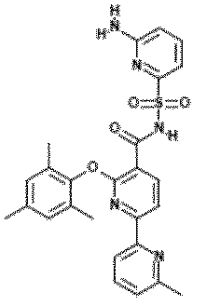
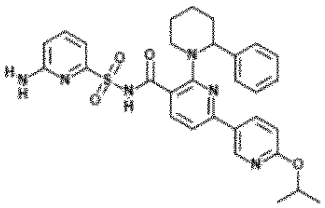
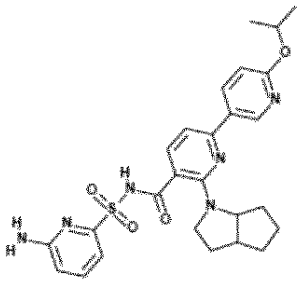
697	698	699
		
700	701	702
		
703	704	705
		
706	707	708
		

【表６０】

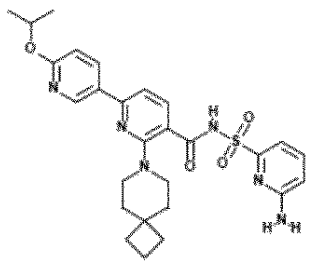
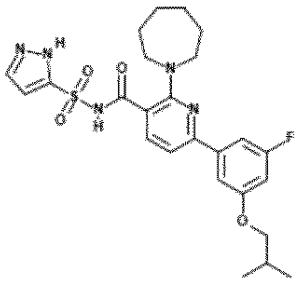
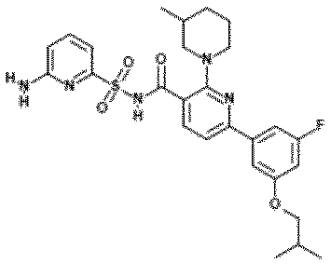
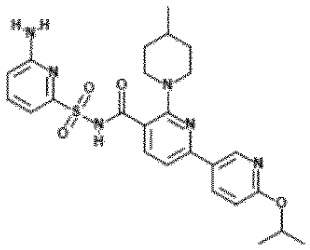
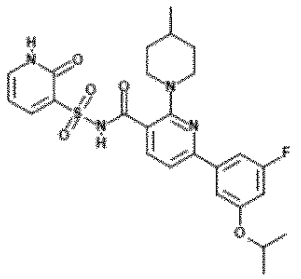
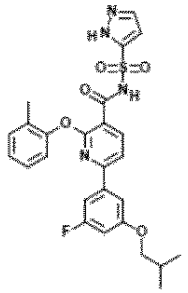
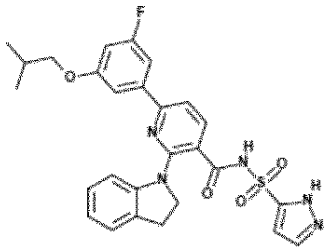
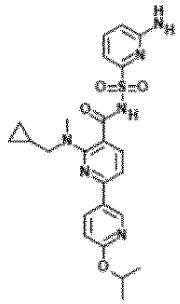
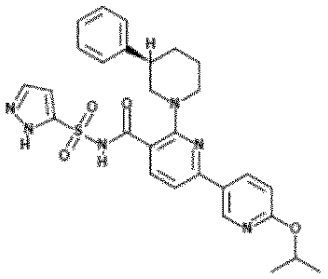
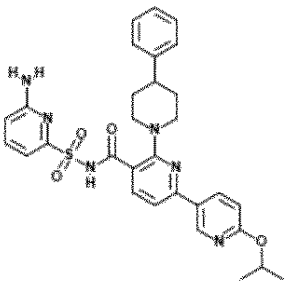
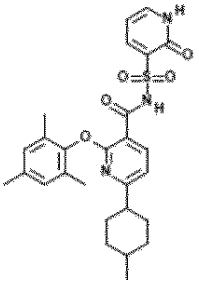
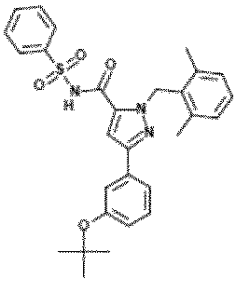
709	710	711
		
712	713	714
		
715	716	717
		
718	719	720
		

【０５５４】

【表６１】

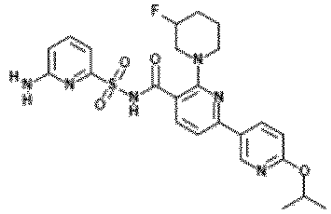
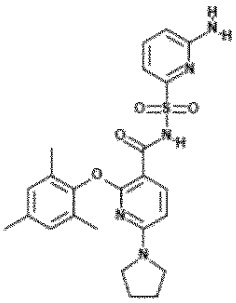
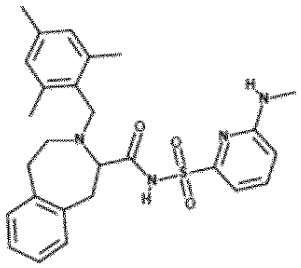
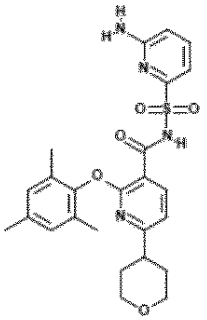
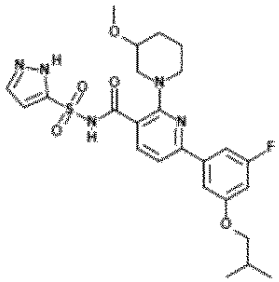
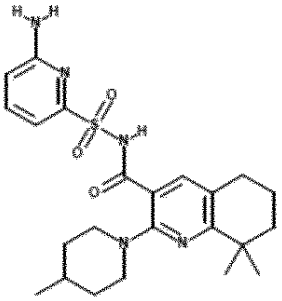
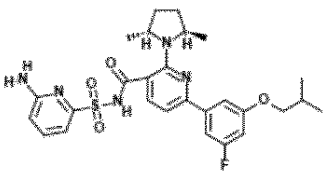
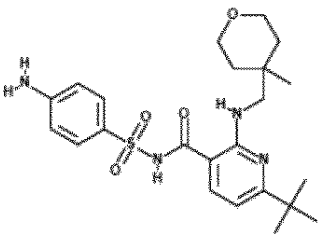
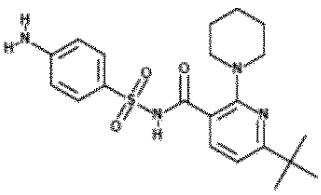
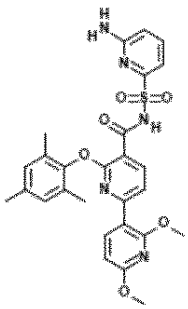
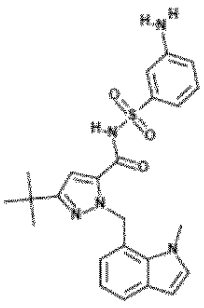
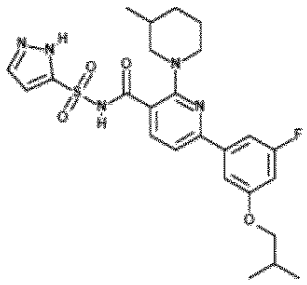
721	722	723
		
724	725	726
		
727	728	729
		
730	731	732
		

【表６２】

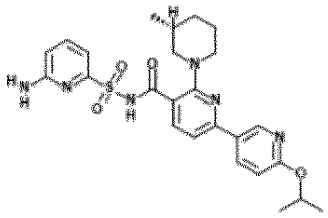
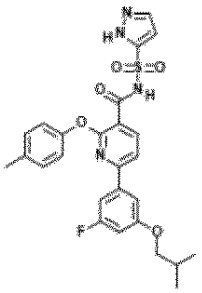
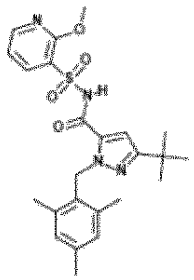
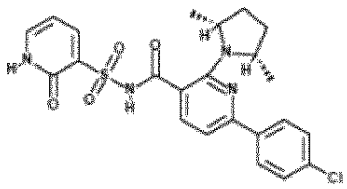
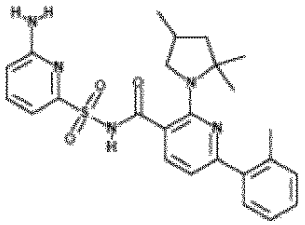
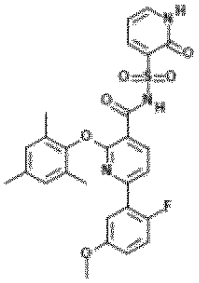
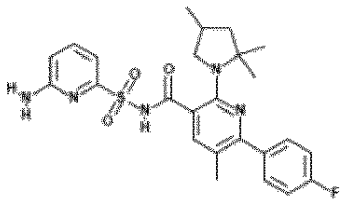
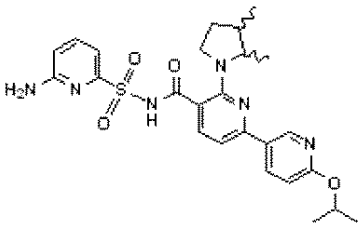
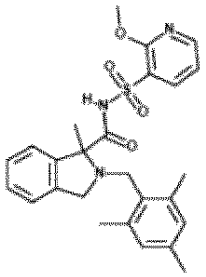
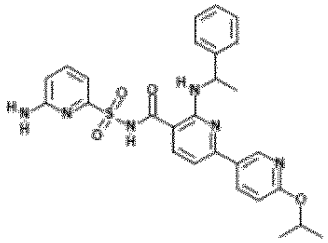
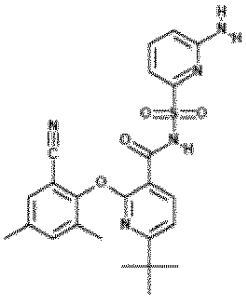
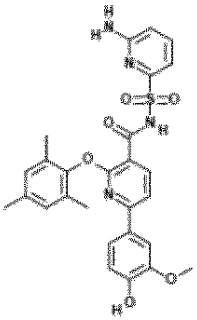
733	734	735
		
736	737	738
		
739	740	741
		
742	743	744
		

【０５５５】

【表６３】

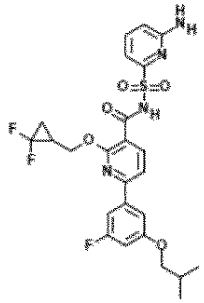
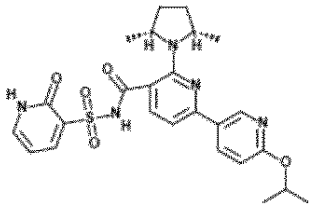
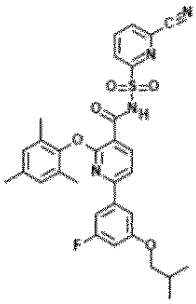
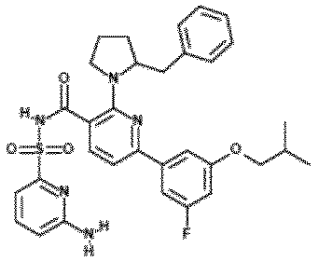
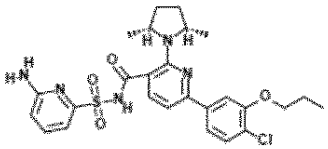
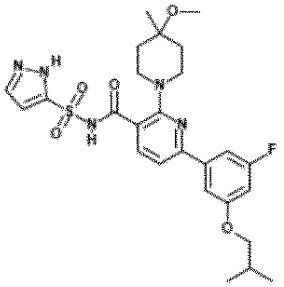
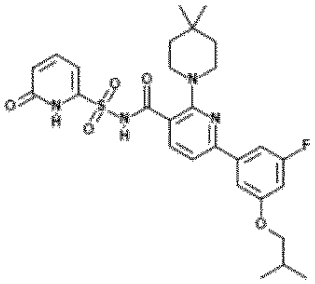
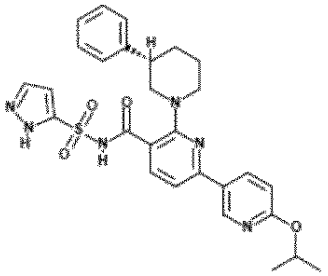
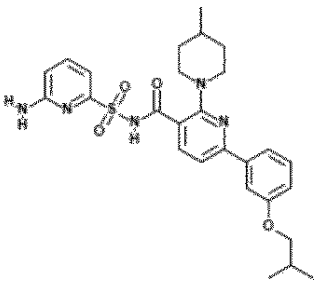
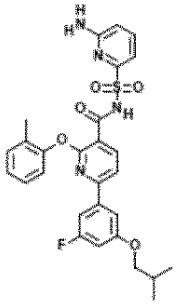
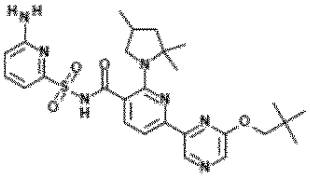
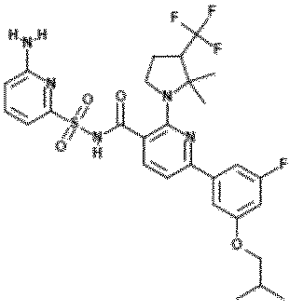
745	746	747
		
748	749	750
		
751	752	753
		
754	755	756
		

【表６４】

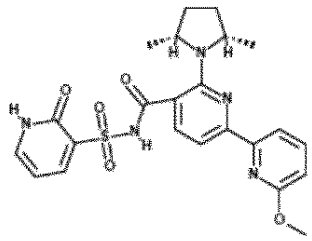
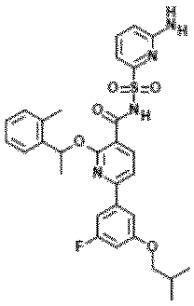
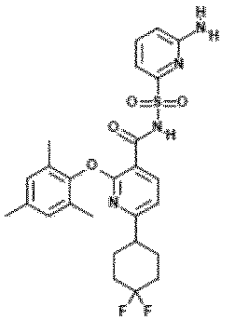
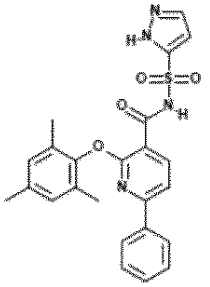
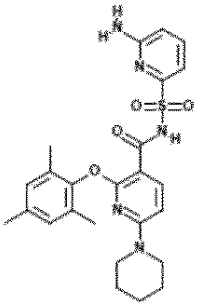
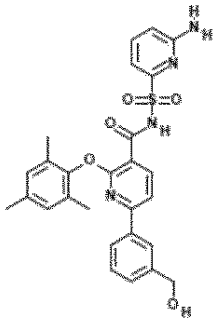
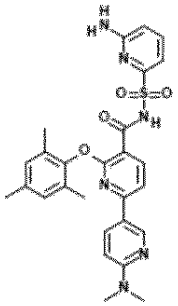
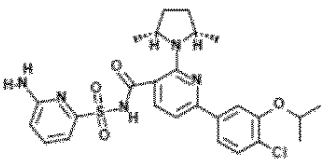
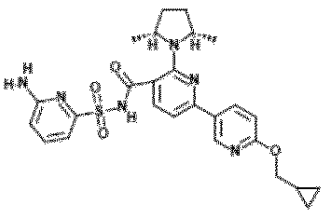
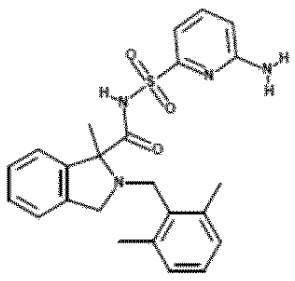
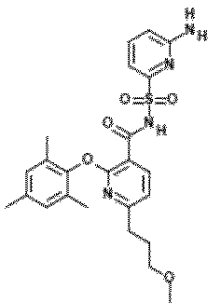
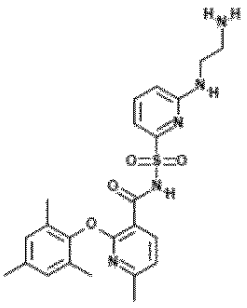
757	758	759
		
760	761	762
		
763	764	765
		
766	767	768
		

【０５５６】

【表６５】

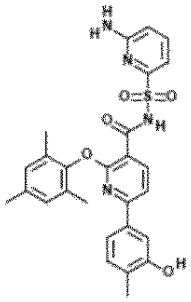
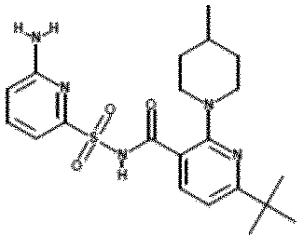
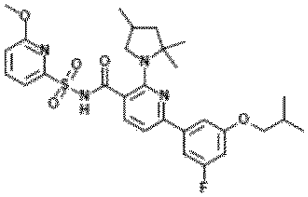
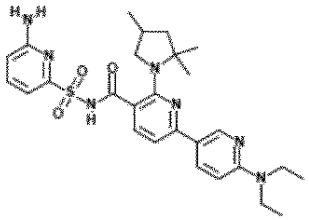
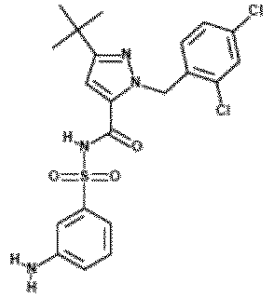
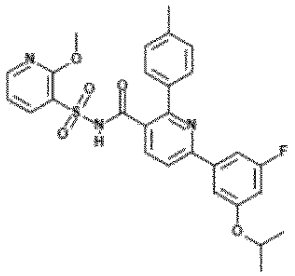
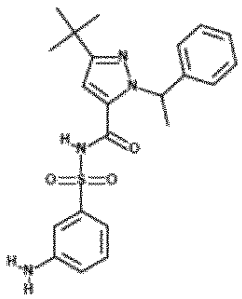
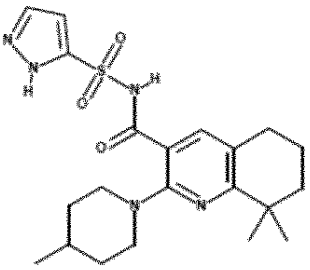
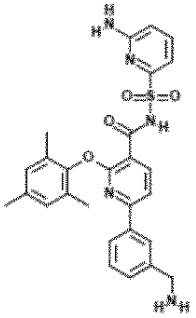
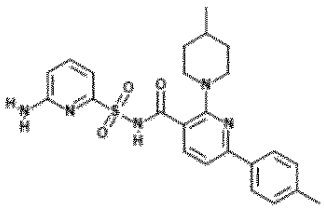
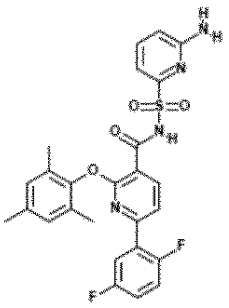
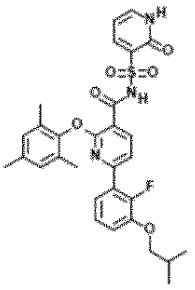
769	770	771
		
772	773	774
		
775	776	777
		
778	779	780
		

【表６６】

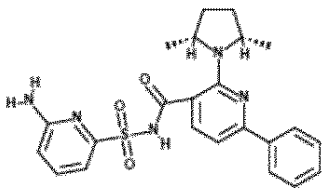
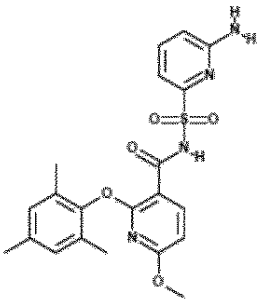
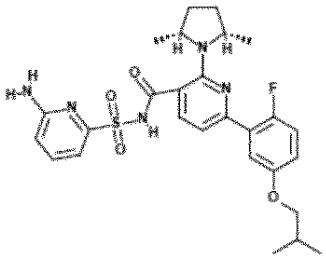
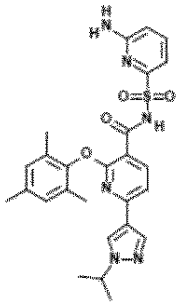
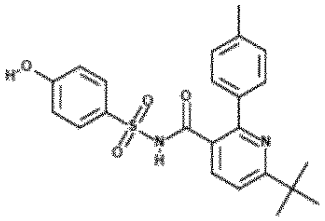
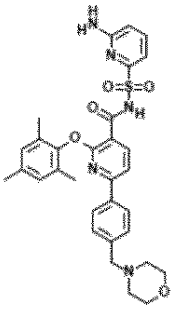
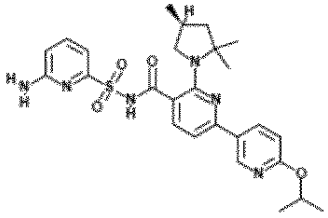
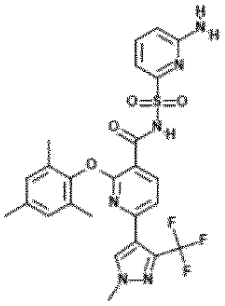
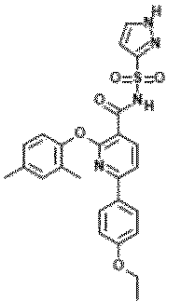
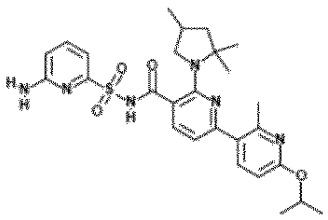
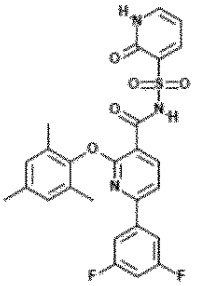
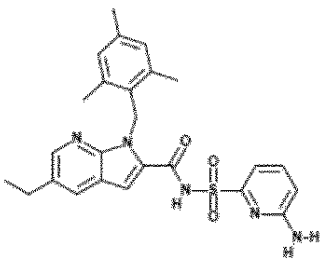
781	782	783
		
784	785	786
		
787	788	789
		
790	791	792
		

【０５５７】

【表６７】

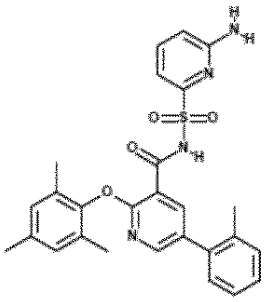
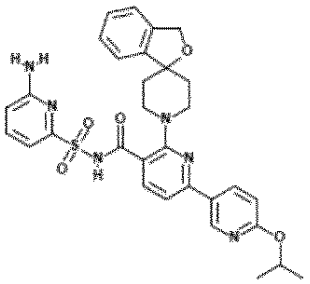
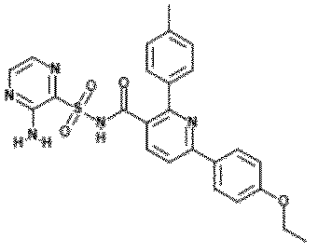
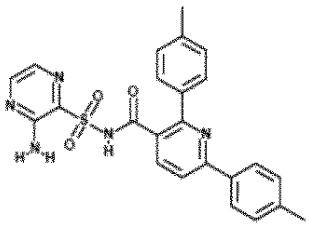
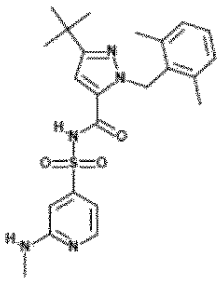
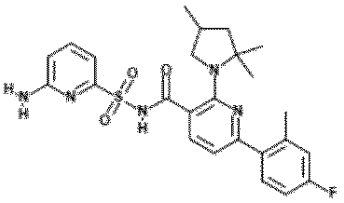
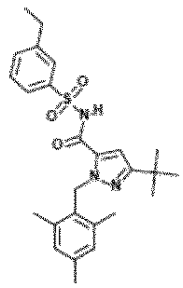
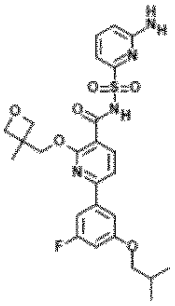
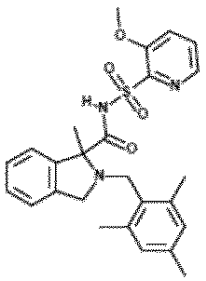
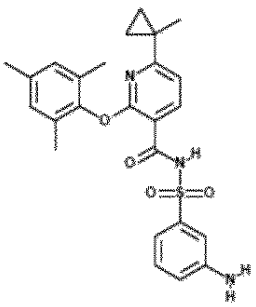
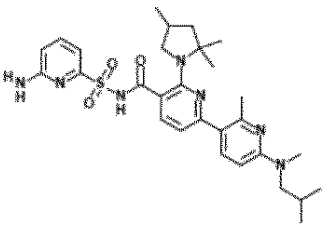
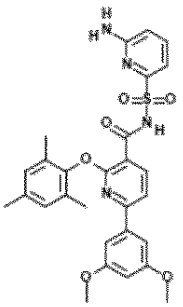
793	794	795
		
796	797	798
		
799	800	801
		
802	803	804
		

【表６８】

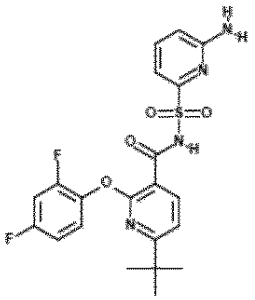
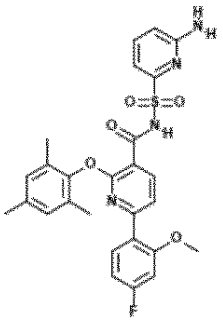
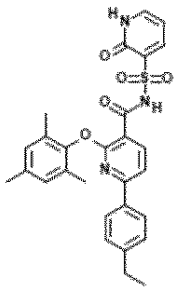
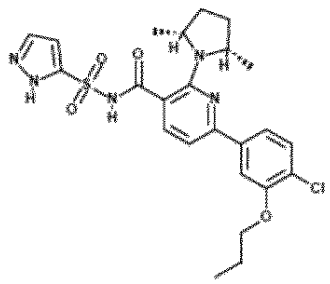
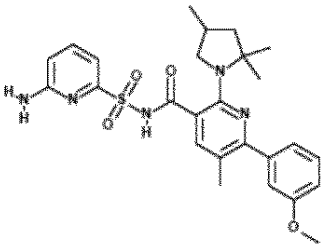
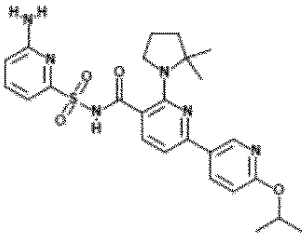
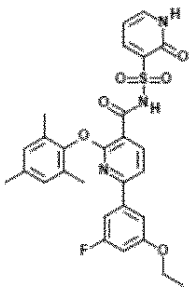
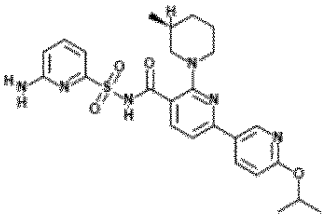
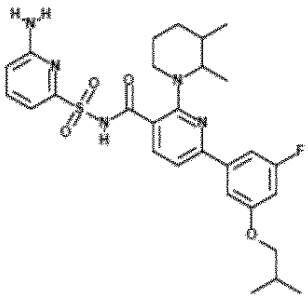
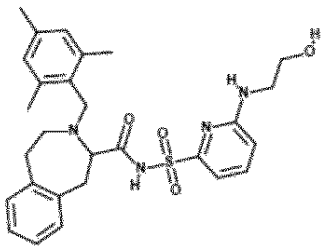
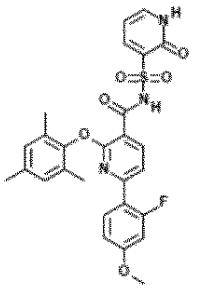
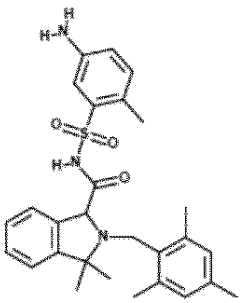
805	806	807
		
808	809	810
		
811	812	813
		
814	815	816
		

【０５５８】

【表６９】

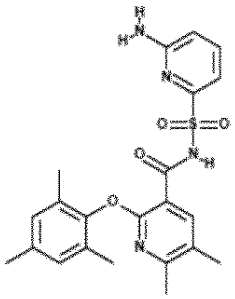
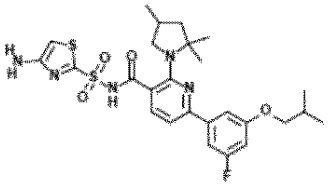
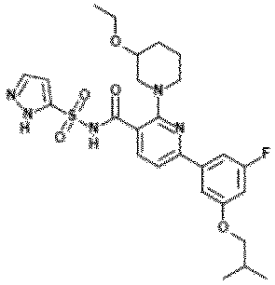
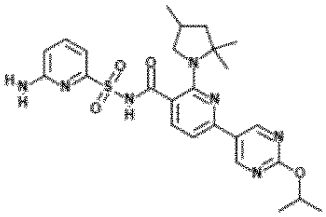
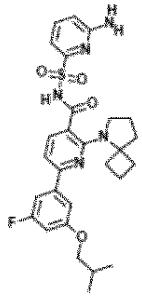
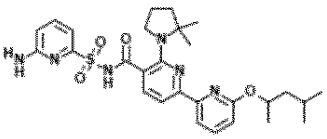
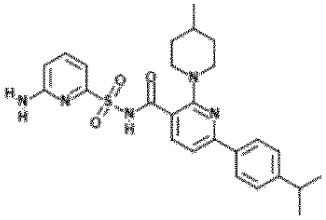
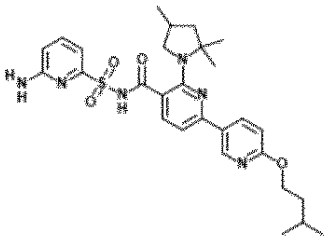
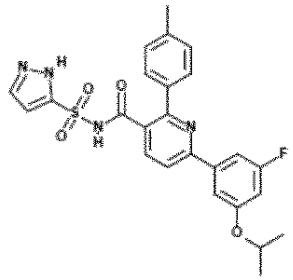
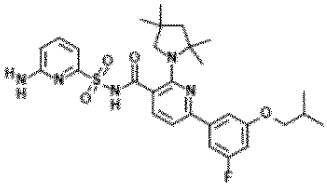
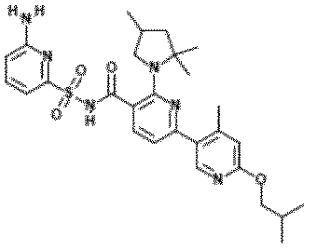
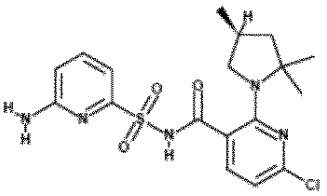
817	818	819
		
820	821	822
		
823	824	825
		
826	827	828
		

【表７０】

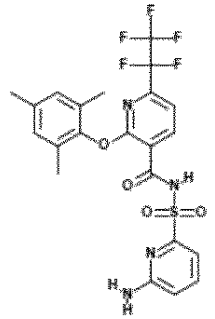
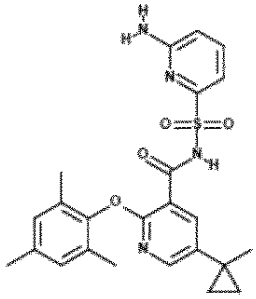
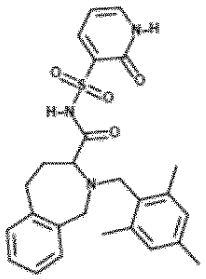
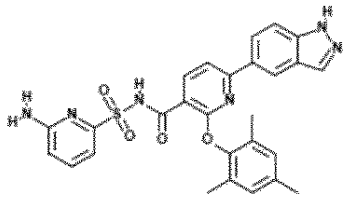
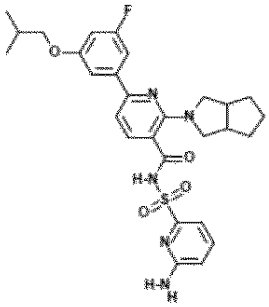
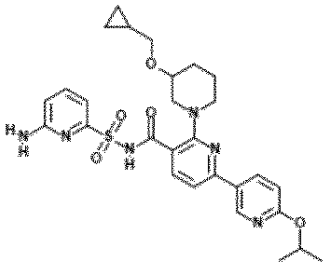
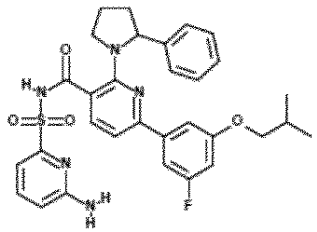
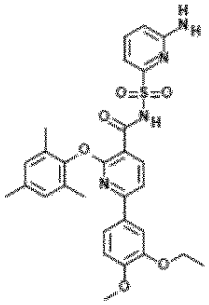
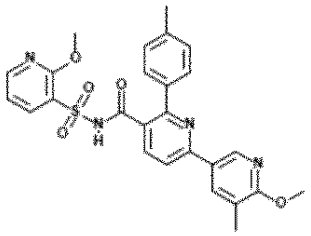
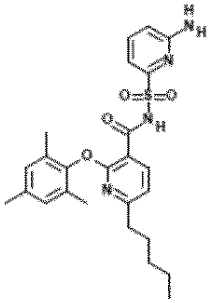
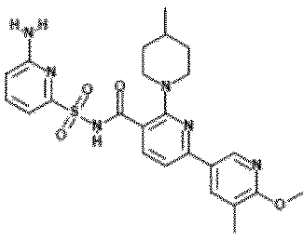
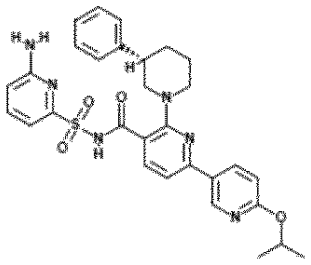
829	830	831
		
832	833	834
		
835	836	837
		
838	839	840
		

【０５５９】

【表７１】

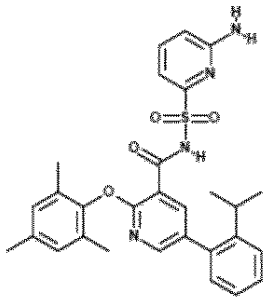
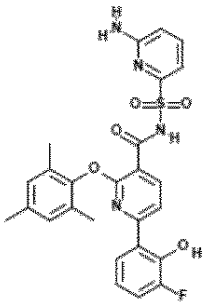
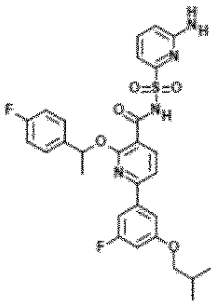
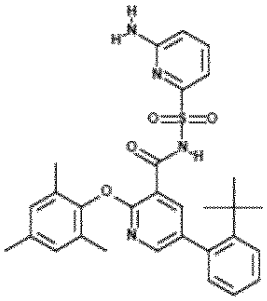
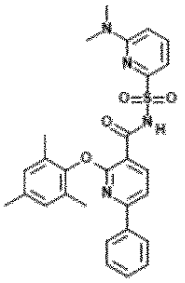
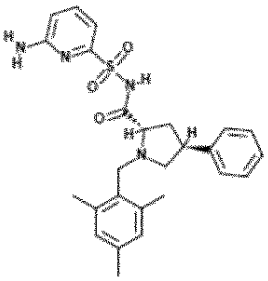
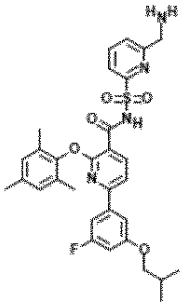
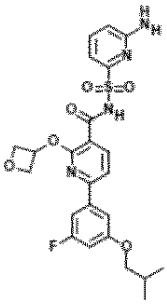
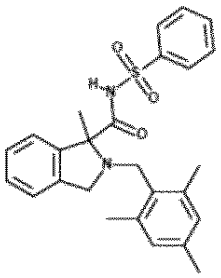
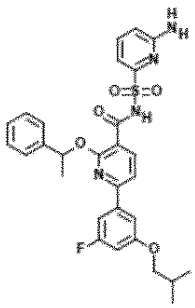
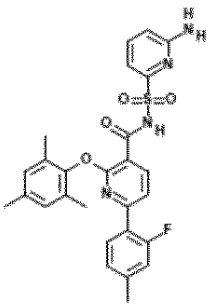
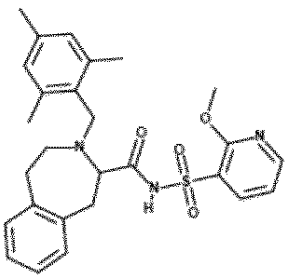
841	842	843
		
844	845	846
		
847	848	849
		
850	851	852
		

【表７２】

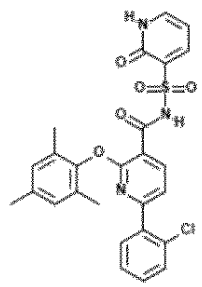
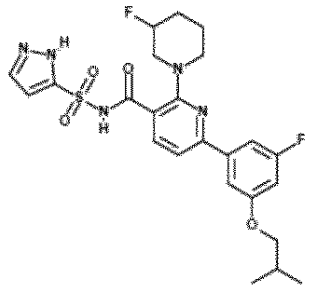
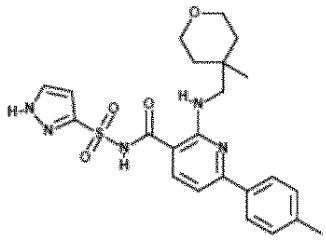
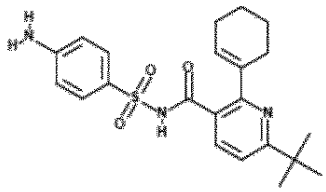
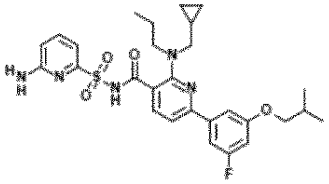
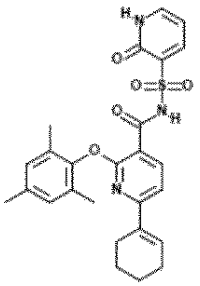
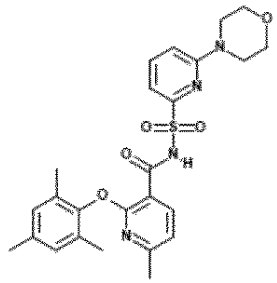
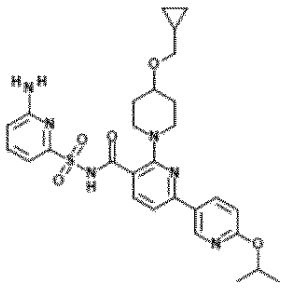
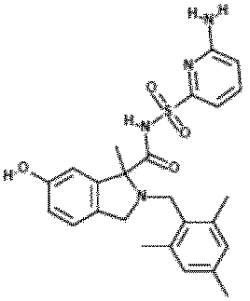
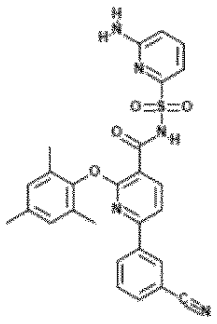
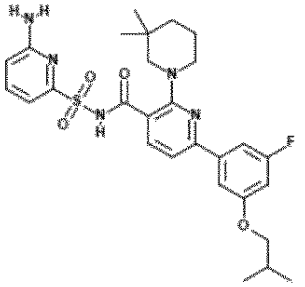
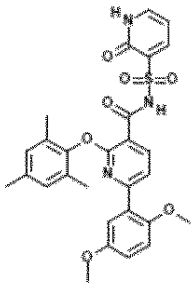
853	854	855
		
856	857	858
		
859	860	861
		
862	863	864
		

【０５６０】

【表７３】

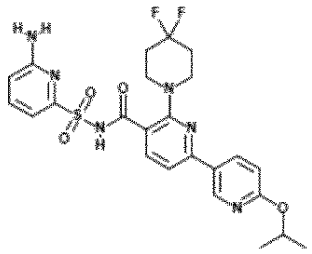
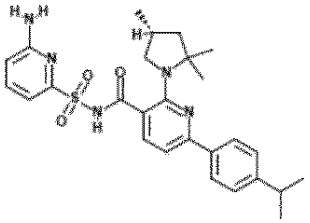
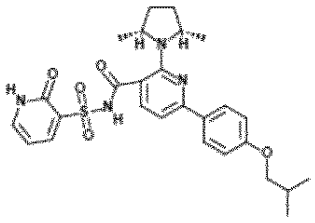
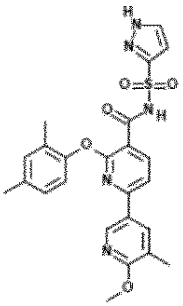
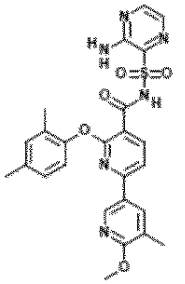
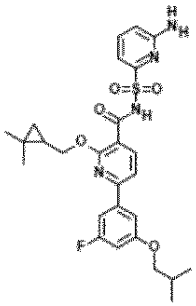
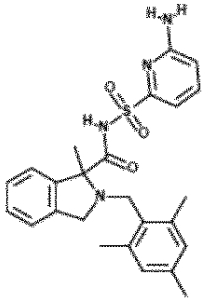
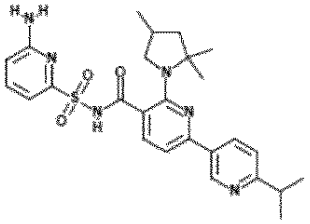
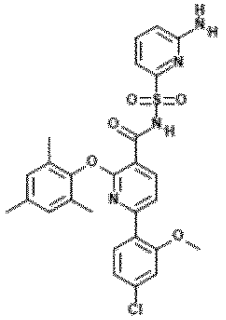
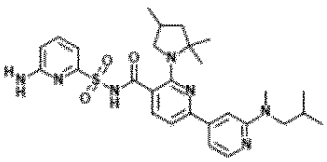
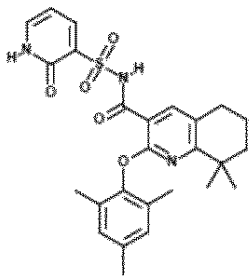
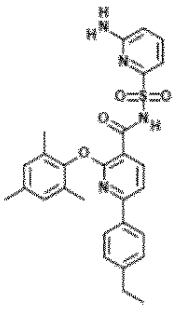
865	866	867
		
868	869	870
		
871	872	873
		
874	875	876
		

【表７４】

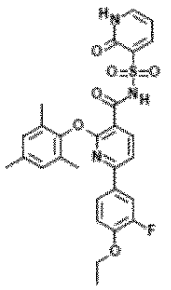
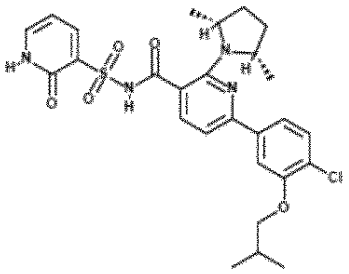
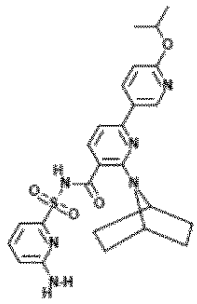
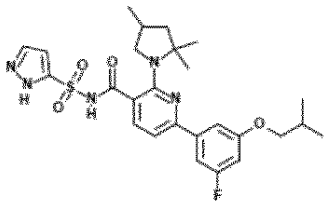
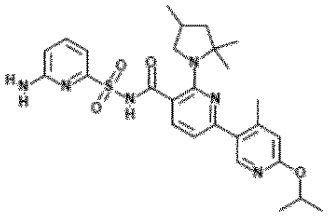
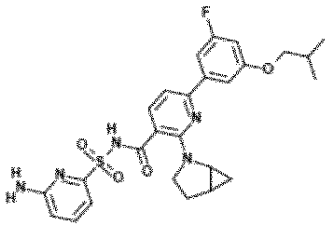
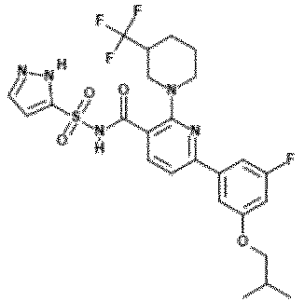
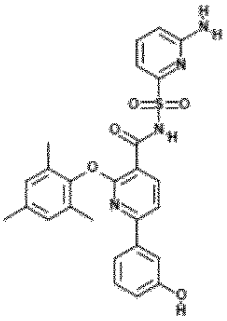
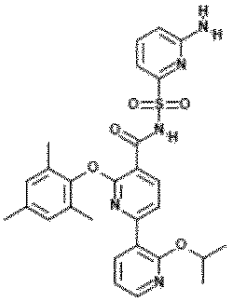
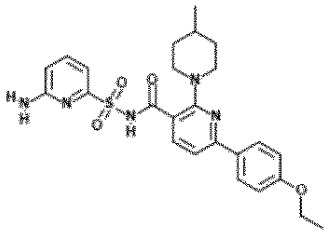
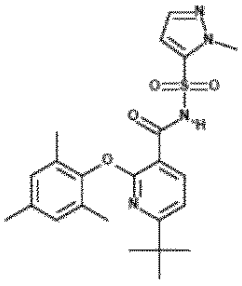
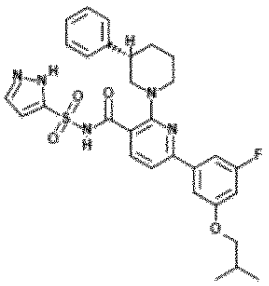
877	878	879
		
880	881	882
		
883	884	885
		
886	887	888
		

【０５６１】

【表７５】

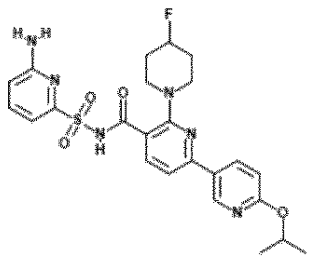
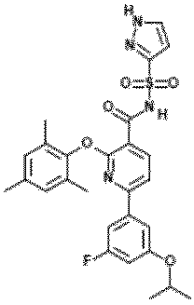
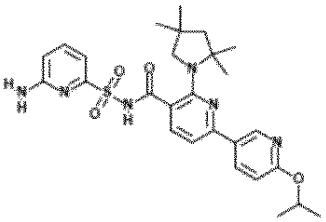
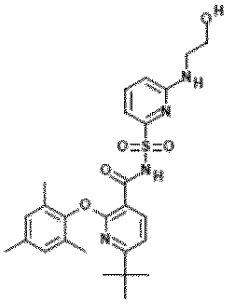
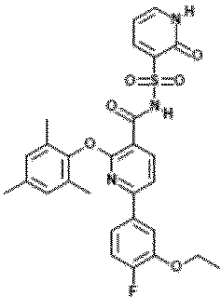
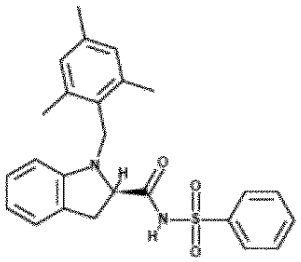
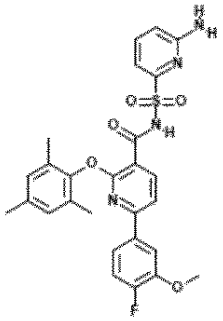
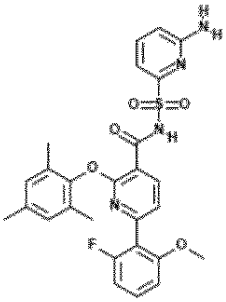
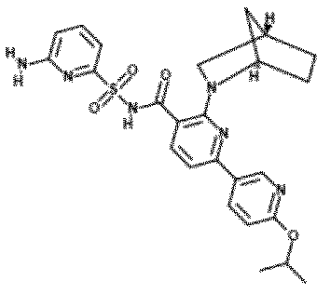
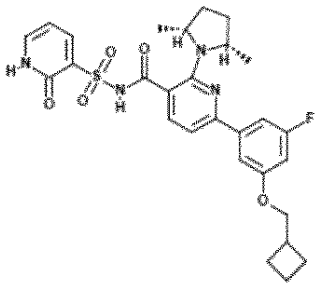
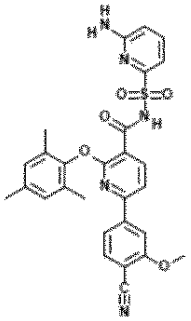
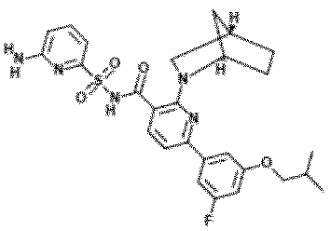
889	890	891
		
892	893	894
		
895	896	897
		
898	899	900
		

【表７６】

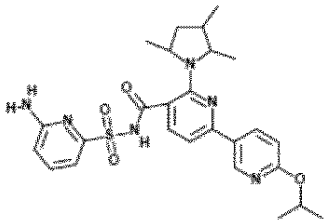
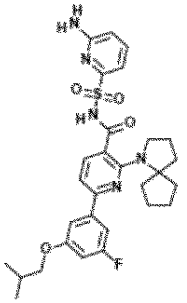
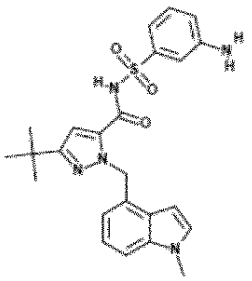
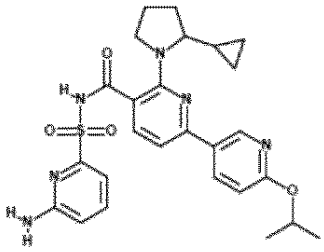
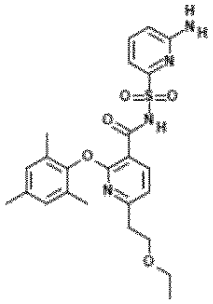
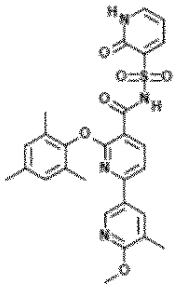
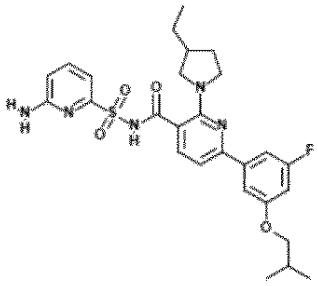
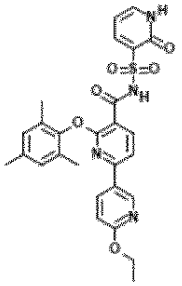
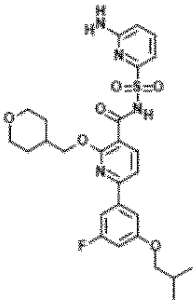
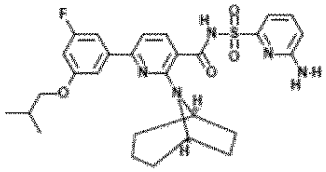
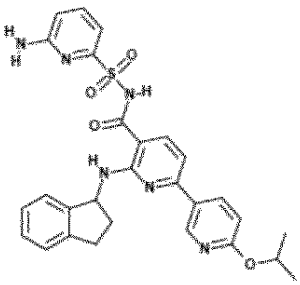
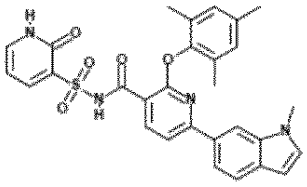
901	902	903
		
904	905	906
		
907	908	909
		
910	911	912
		

【０５６２】

【表７７】

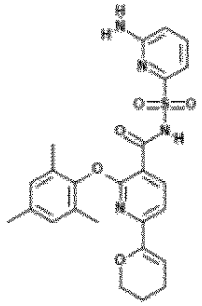
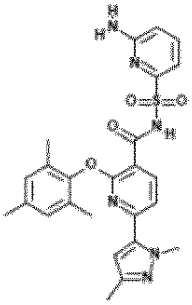
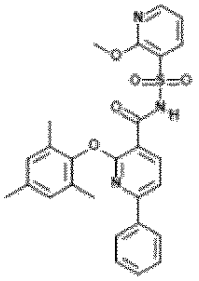
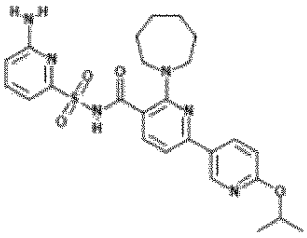
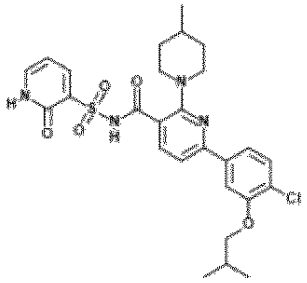
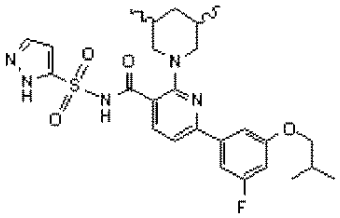
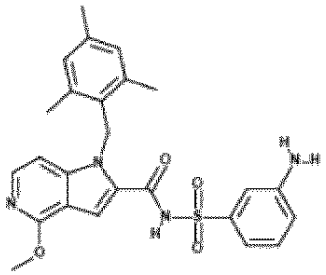
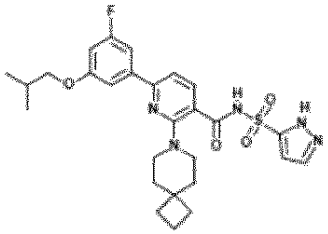
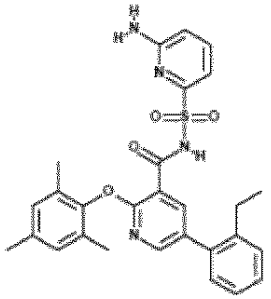
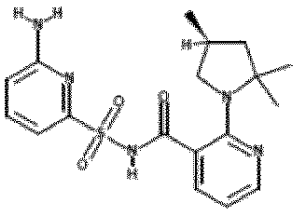
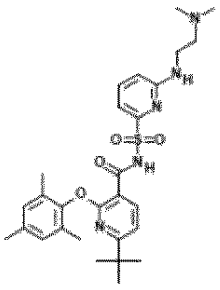
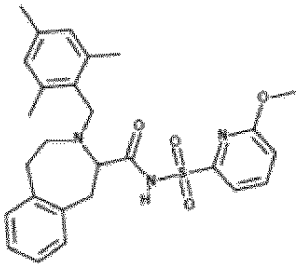
913	914	915
		
916	917	918
		
919	920	921
		
922	923	924
		

【表７８】

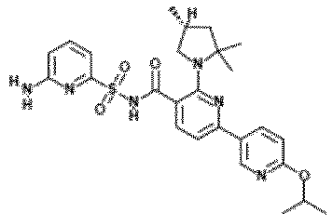
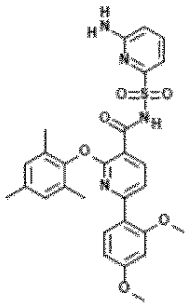
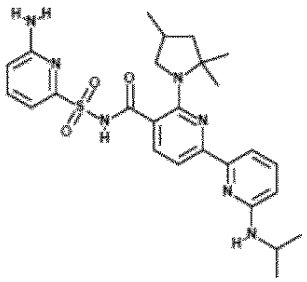
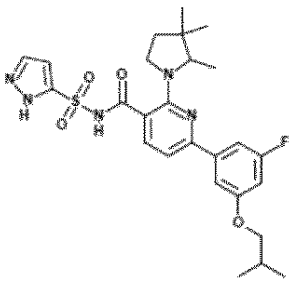
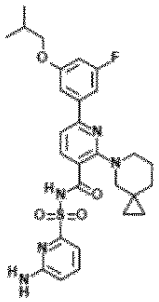
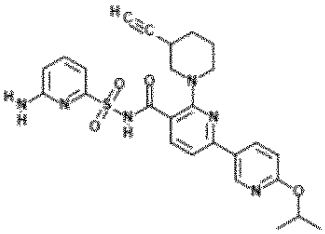
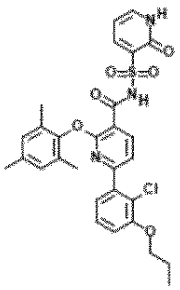
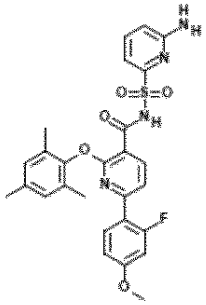
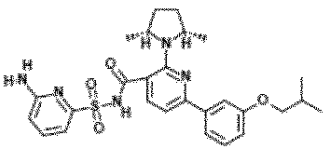
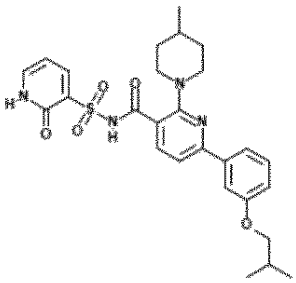
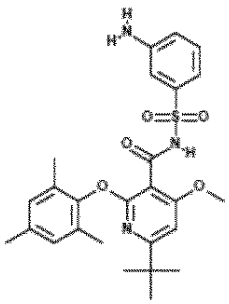
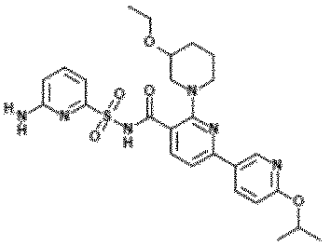
925	926	927
		
928	929	930
		
931	932	933
		
934	935	936
		

【０５６３】

【表７９】

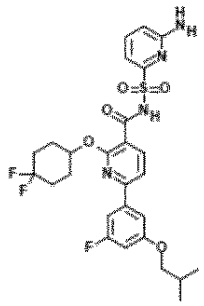
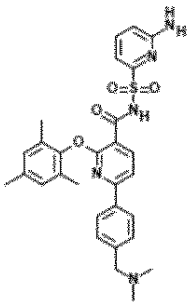
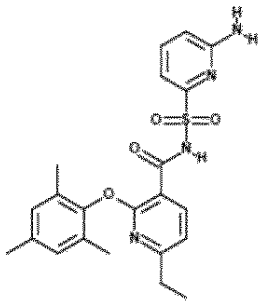
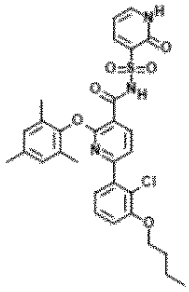
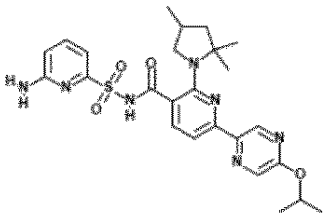
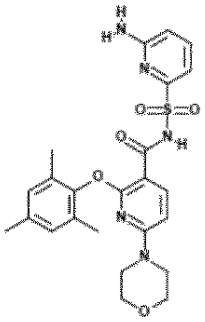
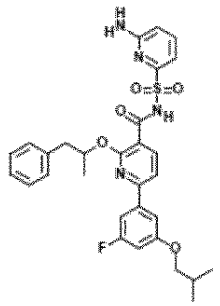
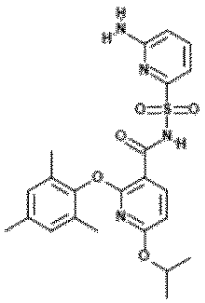
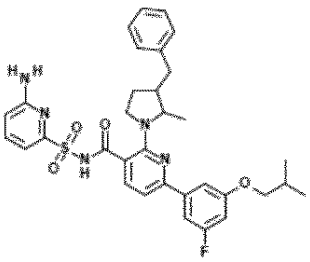
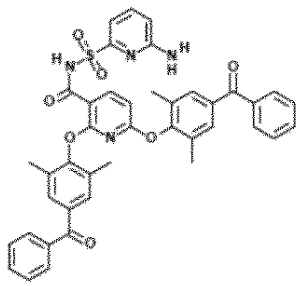
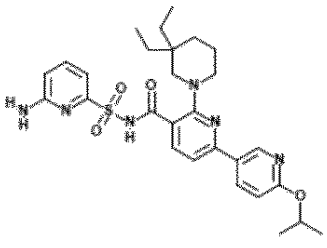
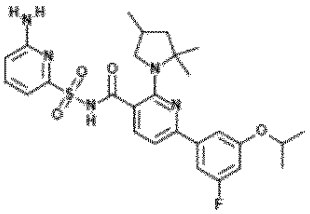
937	938	939
		
940	941	942
		
943	944	945
		
946	947	948
		

【表８０】

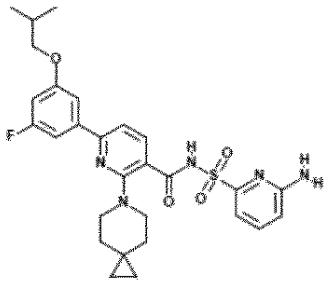
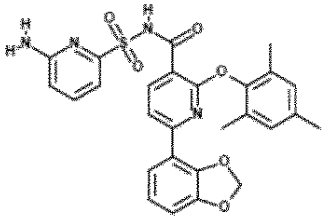
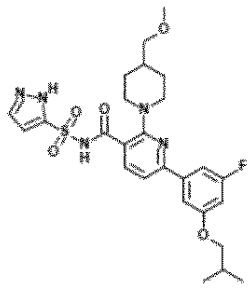
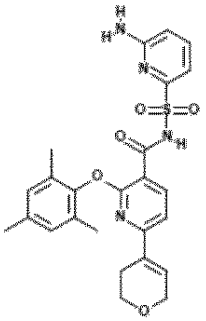
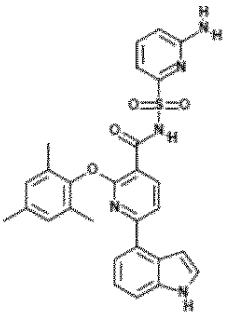
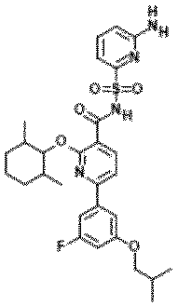
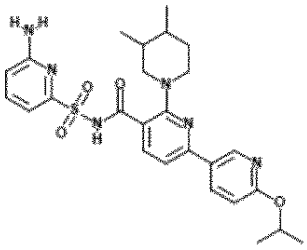
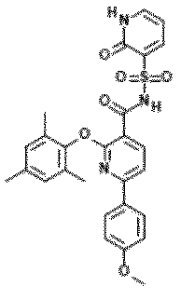
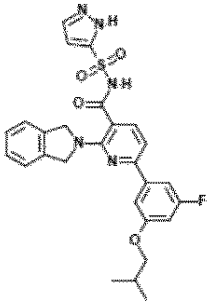
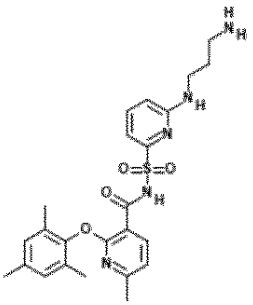
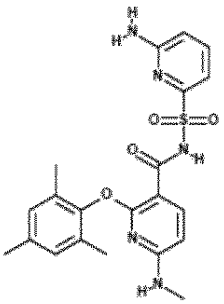
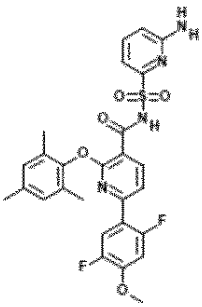
949	950	951
		
952	953	954
		
955	956	957
		
958	959	960
		

【０５６４】

【表８１】

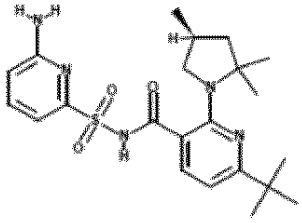
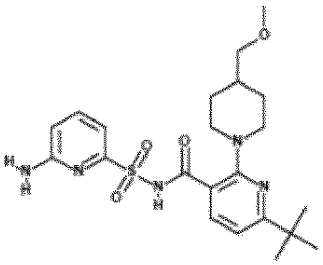
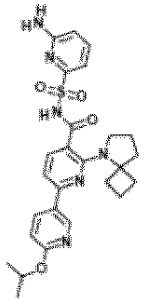
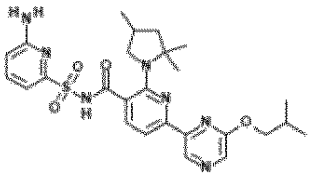
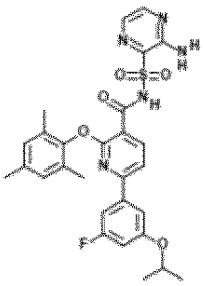
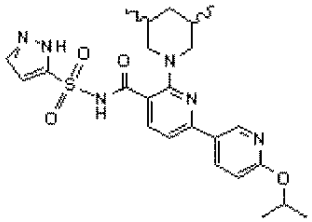
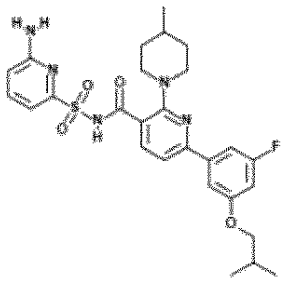
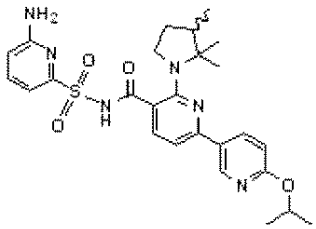
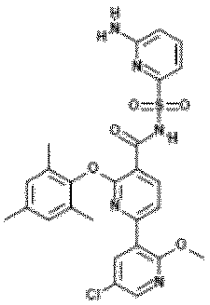
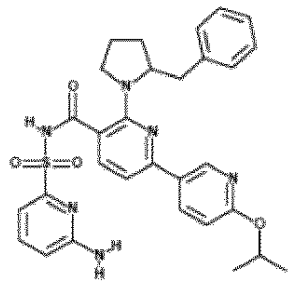
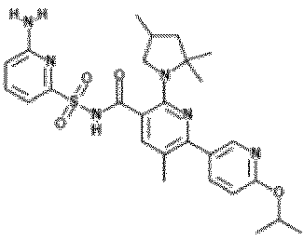
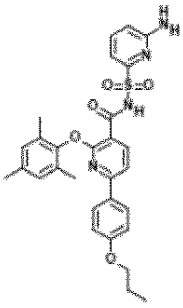
961	962	963
		
964	965	966
		
967	968	969
		
970	971	972
		

【表８２】

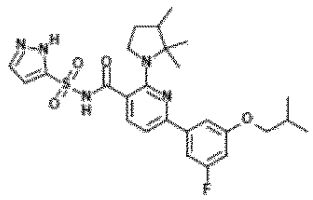
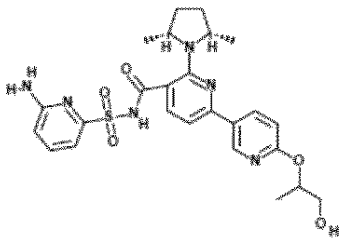
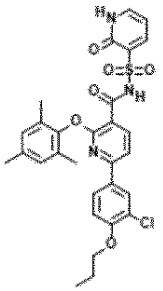
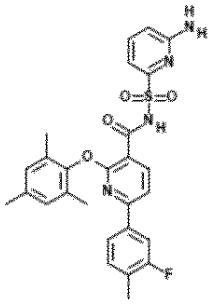
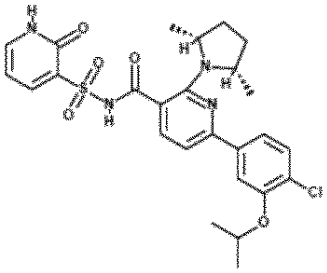
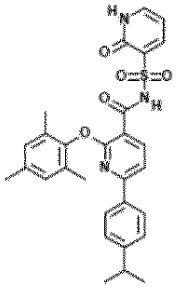
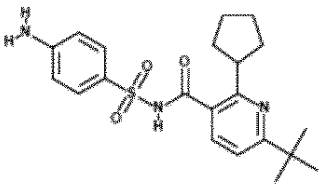
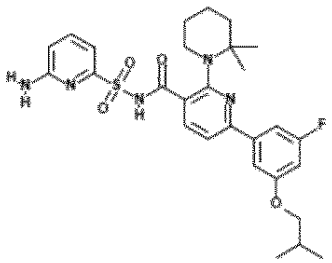
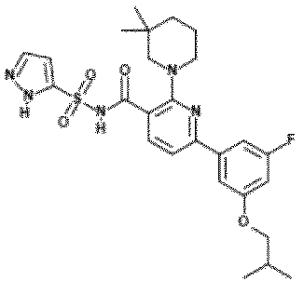
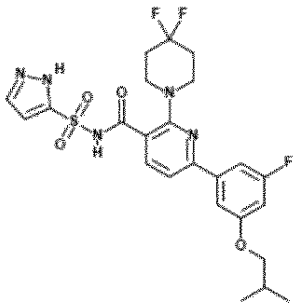
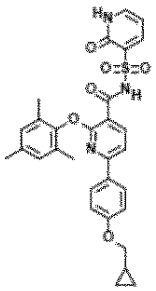
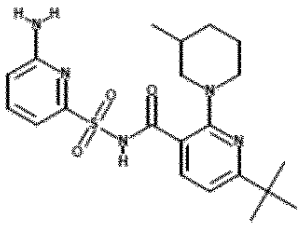
973	974	975
		
976	977	978
		
979	980	981
		
982	983	984
		

【０５６５】

【表８３】

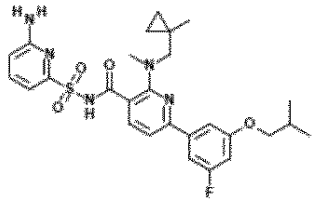
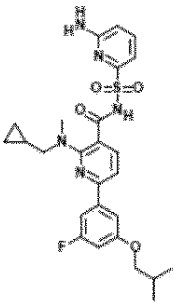
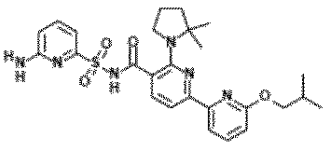
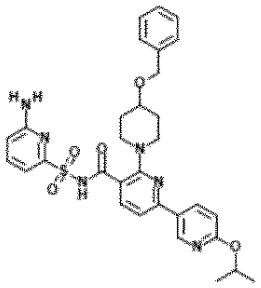
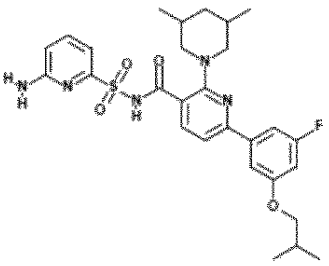
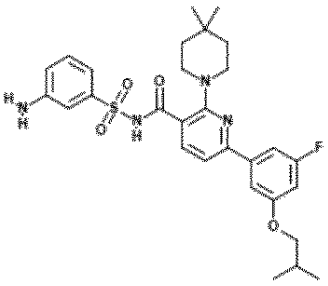
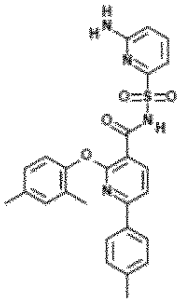
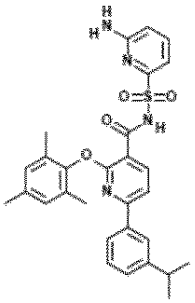
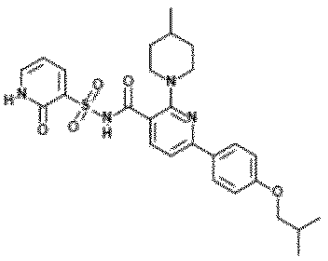
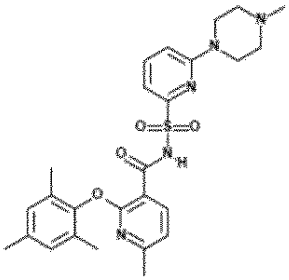
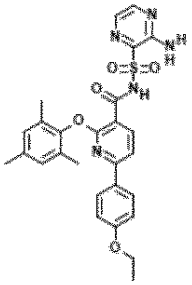
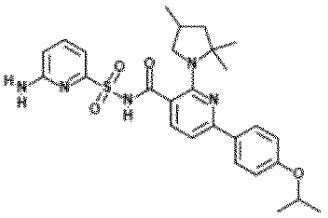
985	986	987
		
988	989	990
		
991	992	993
		
994	995	996
		

【表８４】

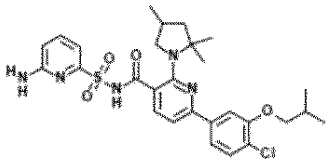
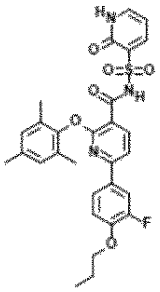
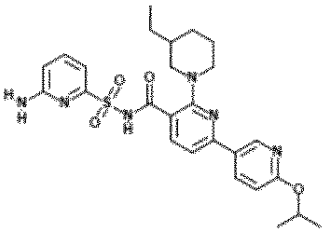
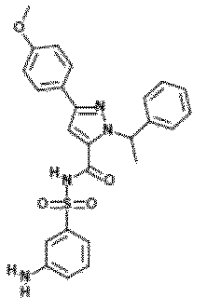
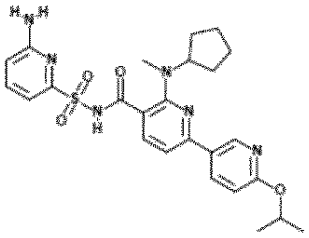
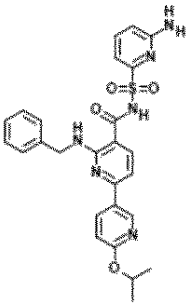
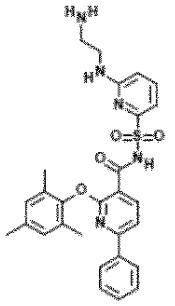
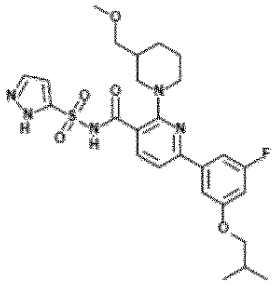
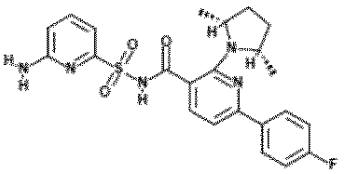
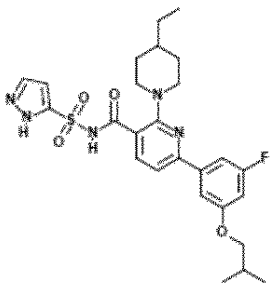
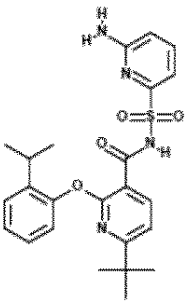
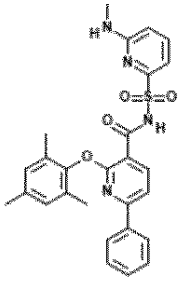
997	998	999
		
1000	1001	1002
		
1003	1004	1005
		
1006	1007	1008
		

【０５６６】

【表８５】

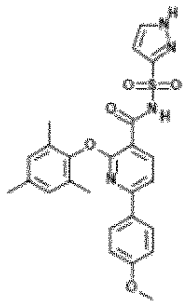
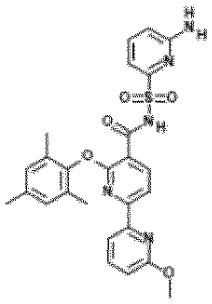
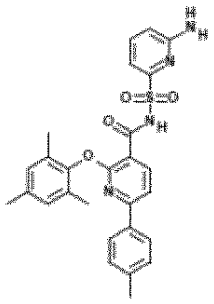
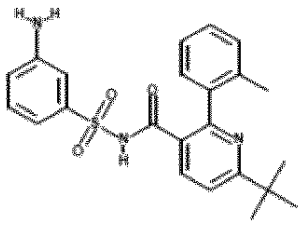
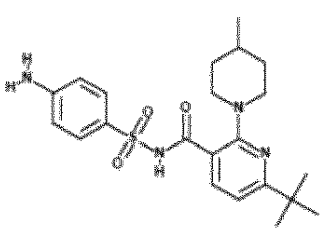
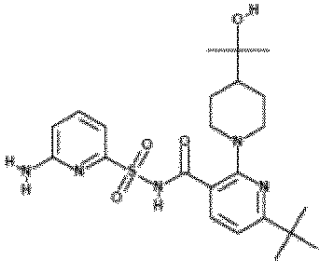
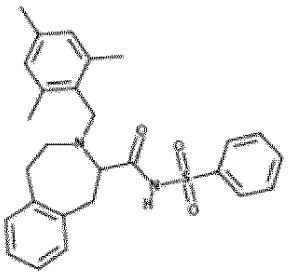
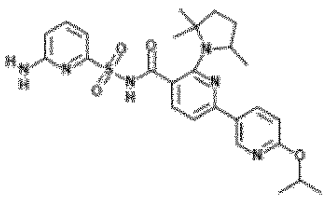
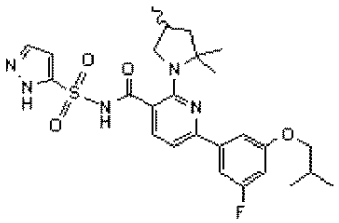
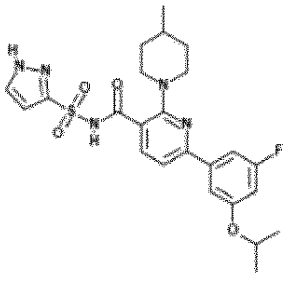
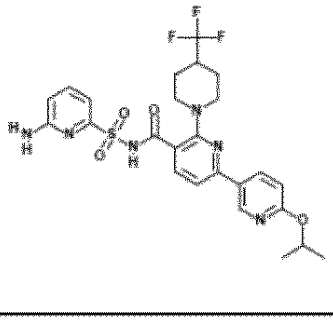
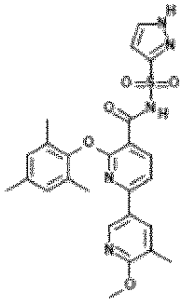
1009	1010	1011
		
1012	1013	1014
		
1015	1016	1017
		
1018	1019	1020
		

【表８６】

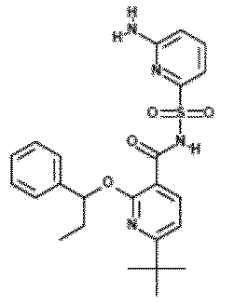
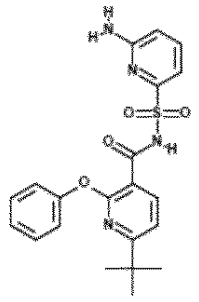
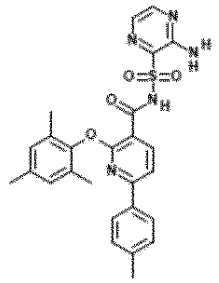
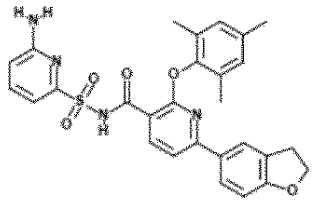
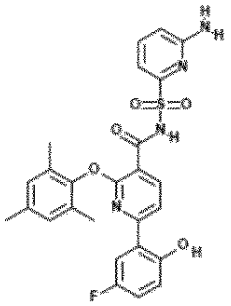
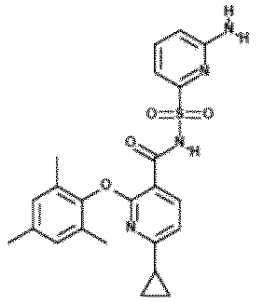
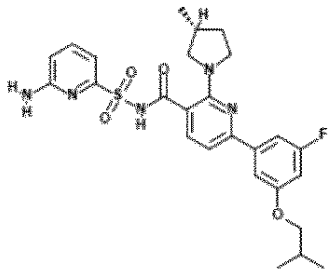
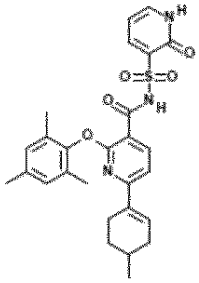
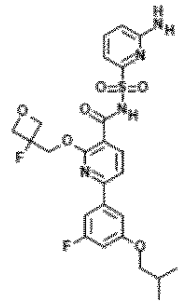
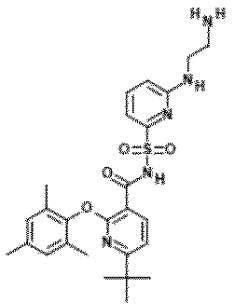
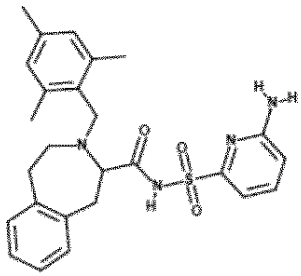
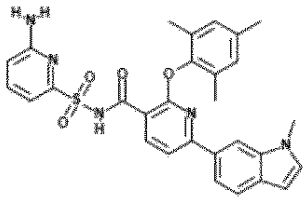
1021	1022	1023
		
1024	1025	1026
		
1027	1028	1029
		
1030	1031	1032
		

【０５６７】

【表８７】

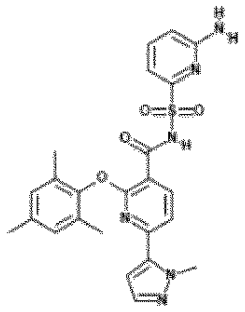
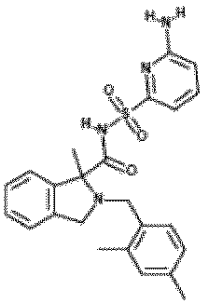
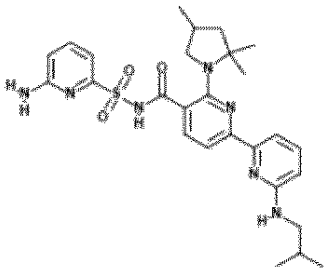
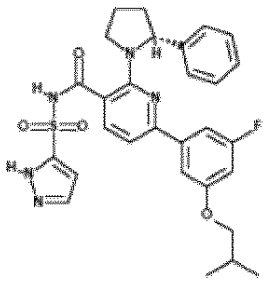
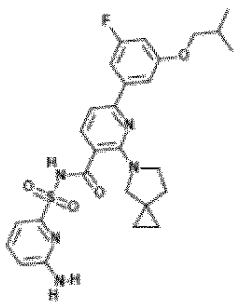
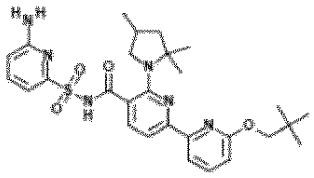
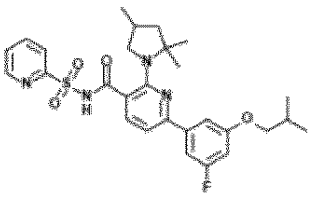
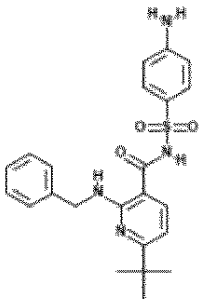
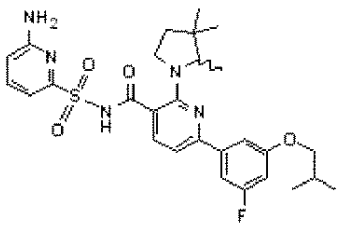
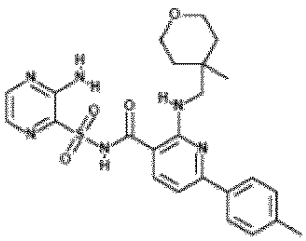
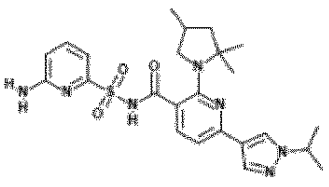
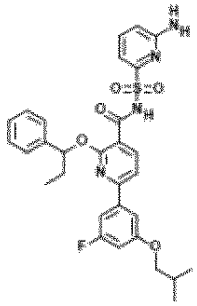
1033	1034	1035
		
1036	1037	1038
		
1039	1040	1041
		
1042	1043	1044
		

【表８８】

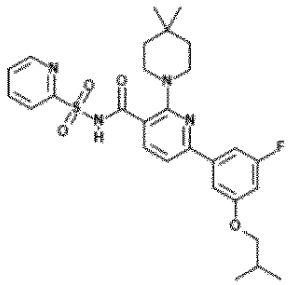
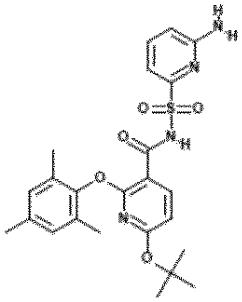
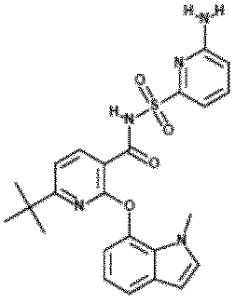
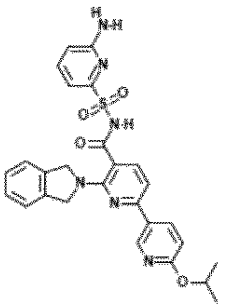
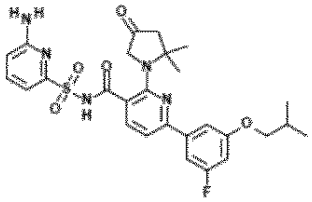
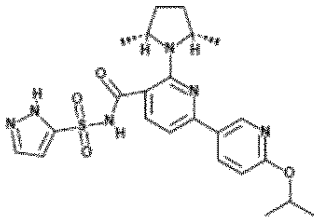
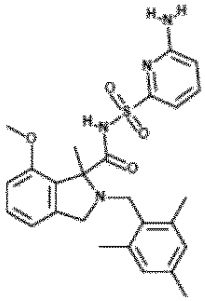
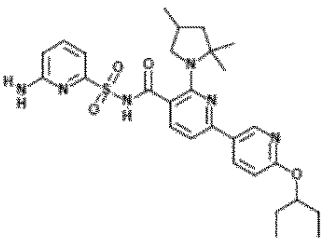
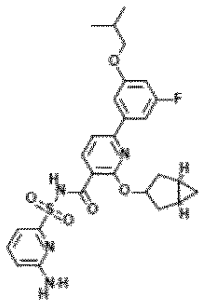
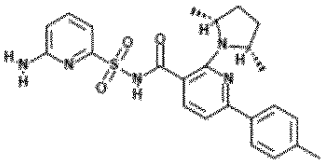
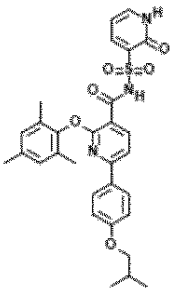
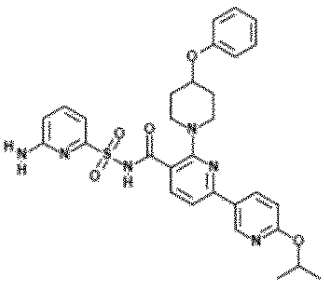
1045	1046	1047
		
1048	1049	1050
		
1051	1052	1053
		
1054	1055	1056
		

【０５６８】

【表８９】

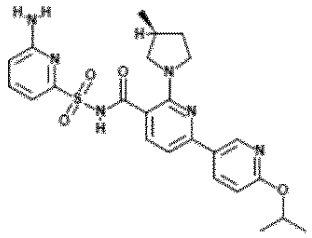
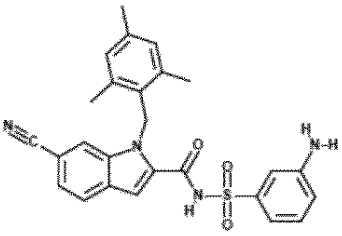
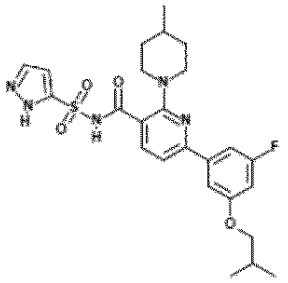
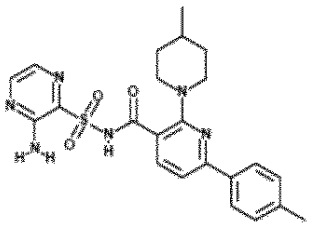
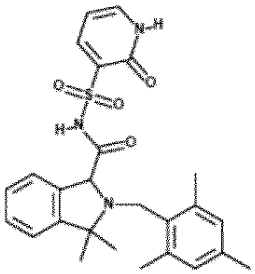
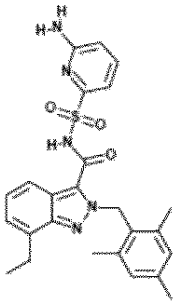
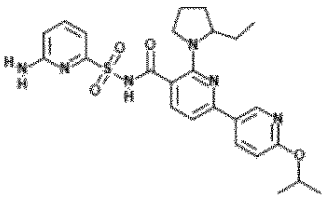
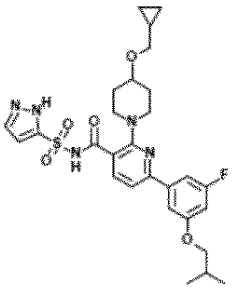
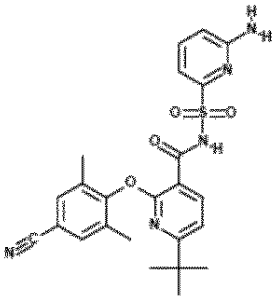
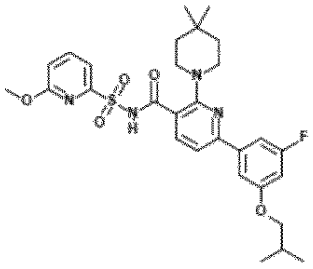
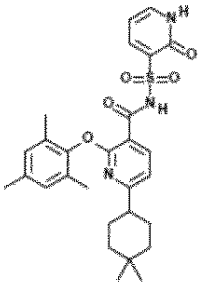
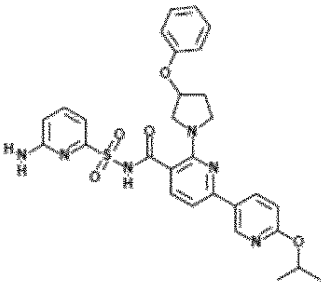
1057	1058	1059
		
1060	1061	1062
		
1063	1064	1065
		
1066	1067	1068
		

【表９０】

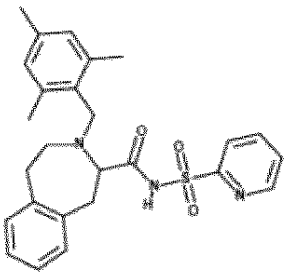
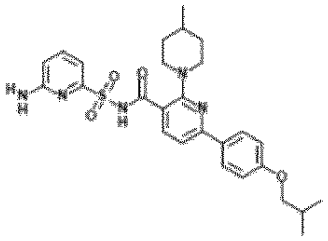
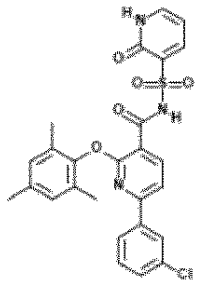
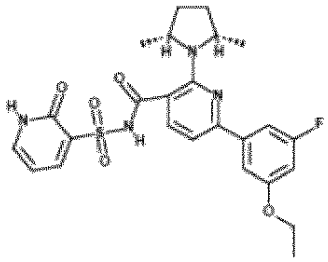
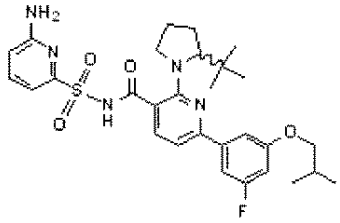
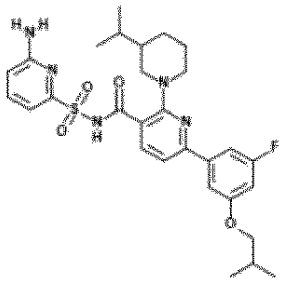
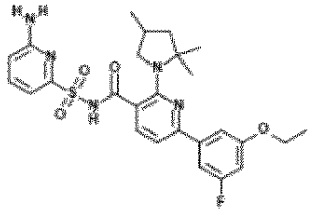
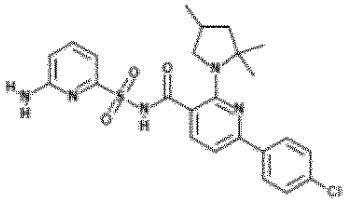
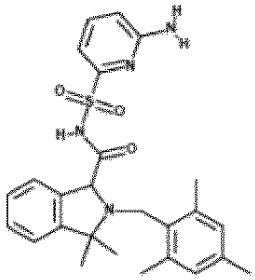
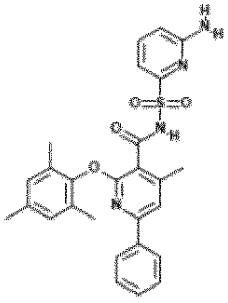
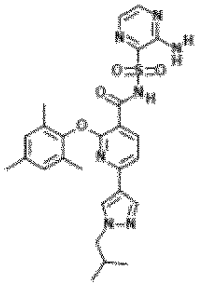
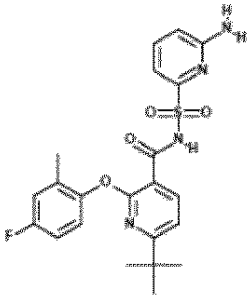
1069	1070	1071
		
1072	1073	1074
		
1075	1076	1077
		
1078	1079	1080
		

【０５６９】

【表９１】

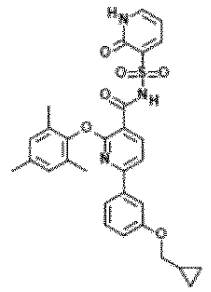
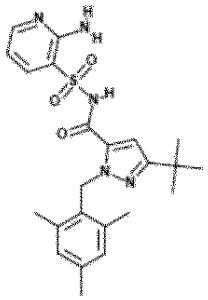
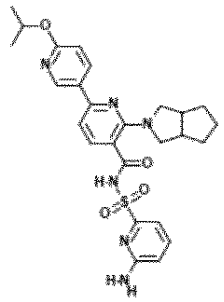
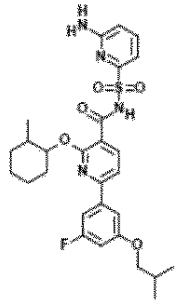
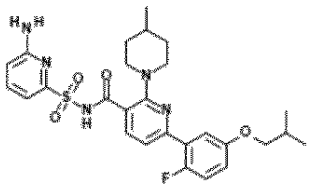
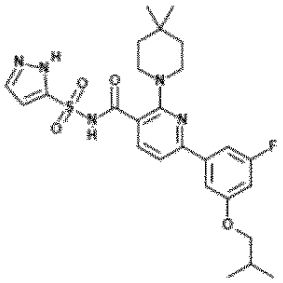
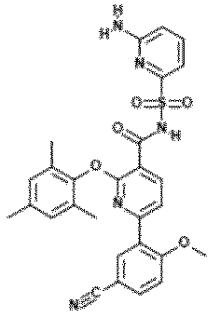
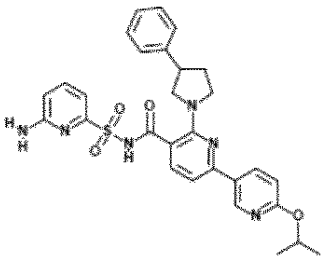
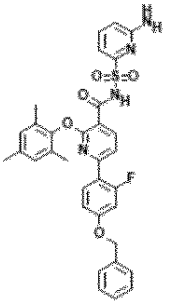
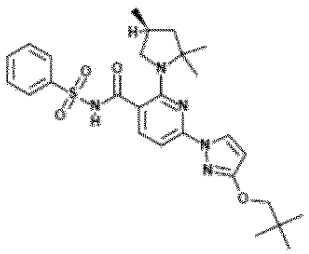
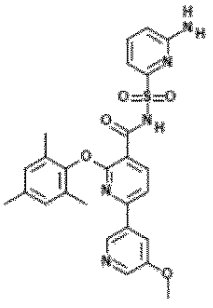
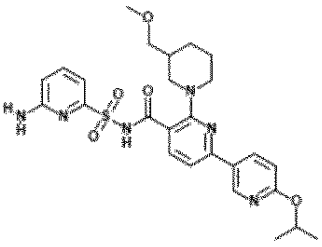
1081	1082	1083
		
1084	1085	1086
		
1087	1088	1089
		
1090	1091	1092
		

【表９２】

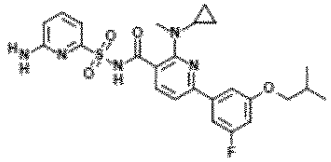
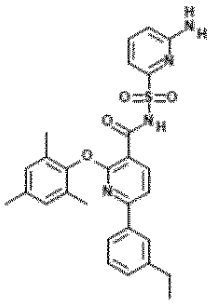
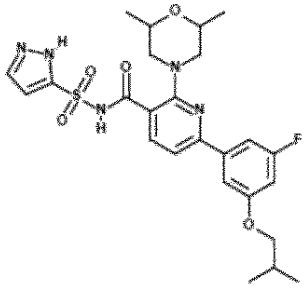
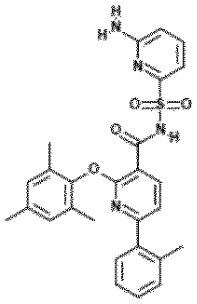
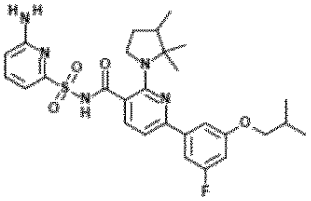
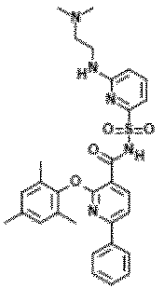
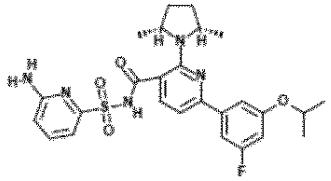
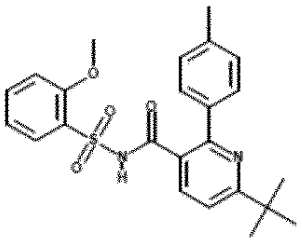
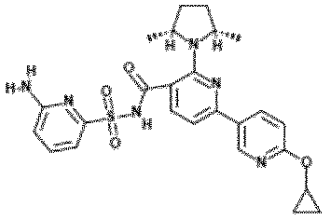
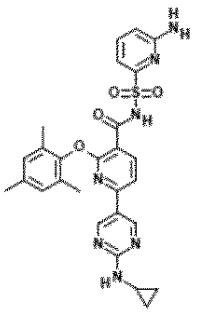
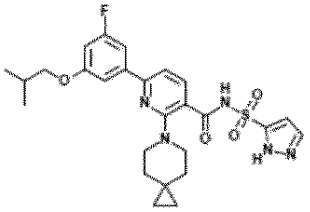
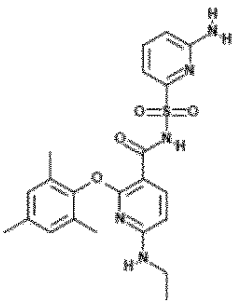
1093	1094	1095
		
1096	1097	1098
		
1099	1100	1101
		
1102	1103	1104
		

【０５７０】

【表９３】

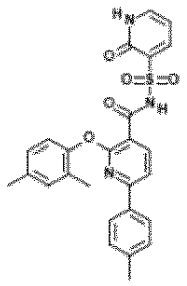
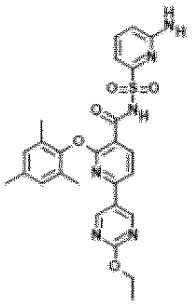
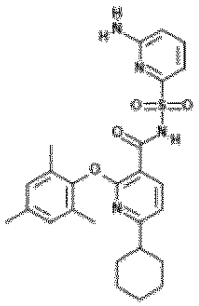
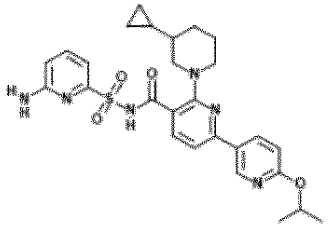
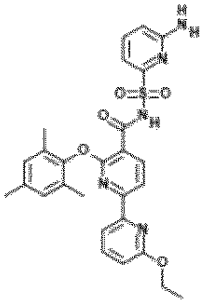
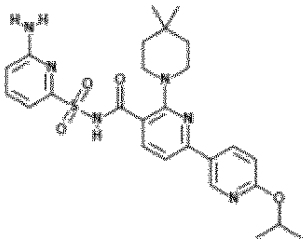
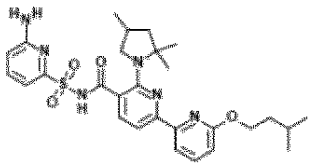
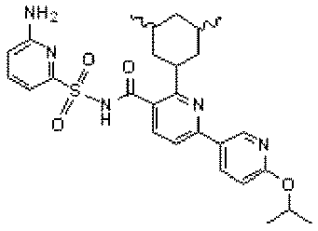
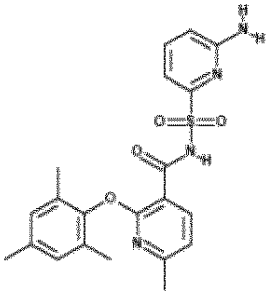
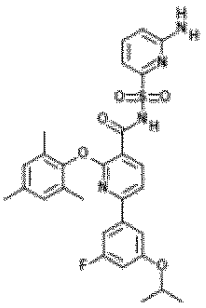
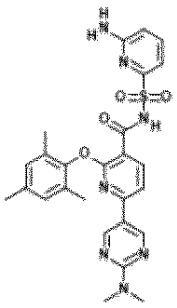
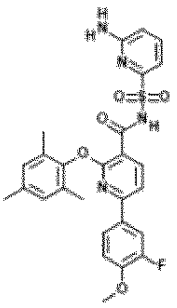
1105	1106	1107
		
1108	1109	1110
		
1111	1112	1113
		
1114	1115	1116
		

【表９４】

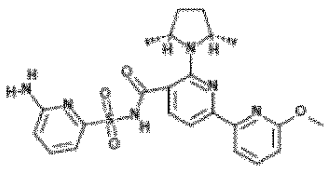
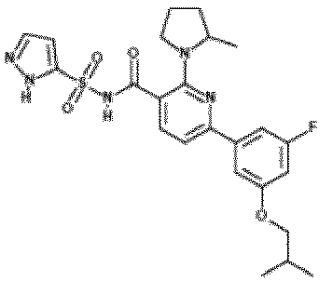
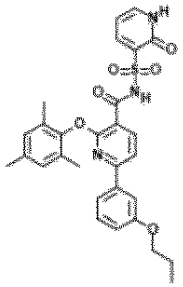
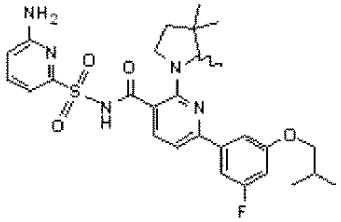
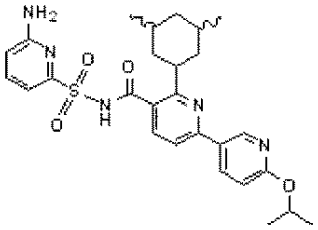
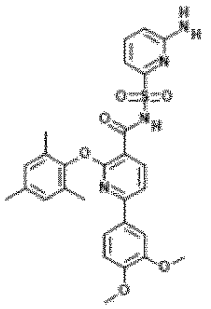
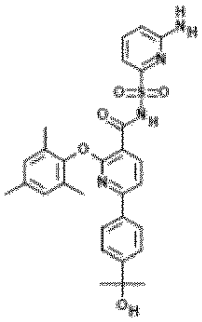
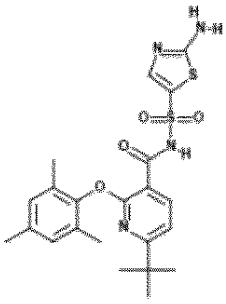
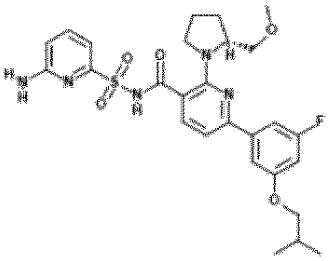
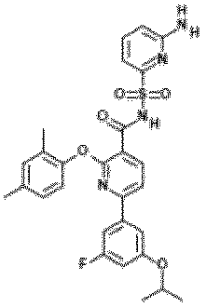
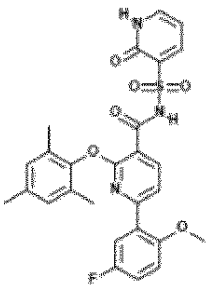
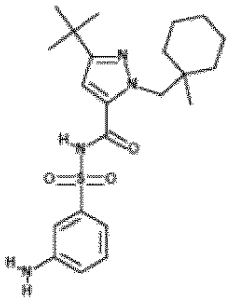
1117	1118	1119
		
1120	1121	1122
		
1123	1124	1125
		
1126	1127	1128
		

【０５７１】

【表９５】

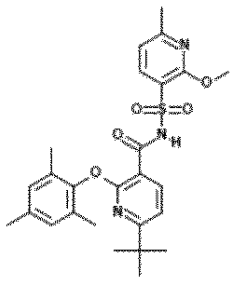
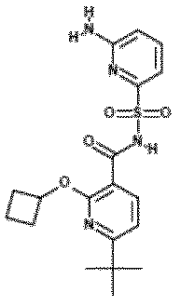
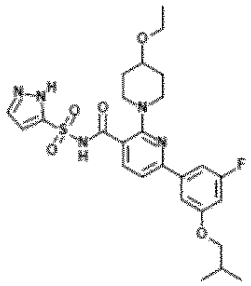
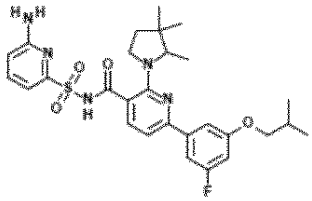
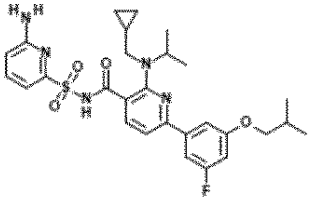
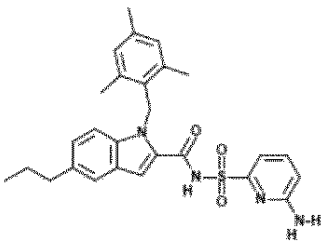
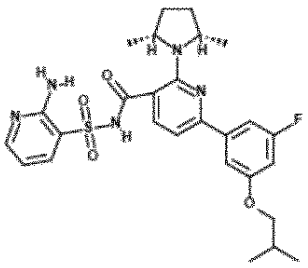
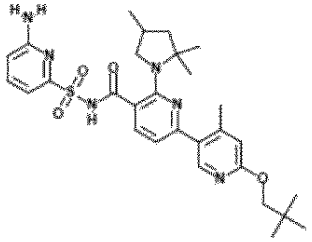
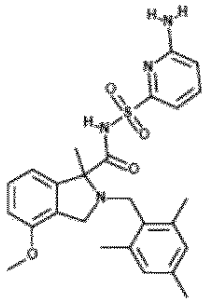
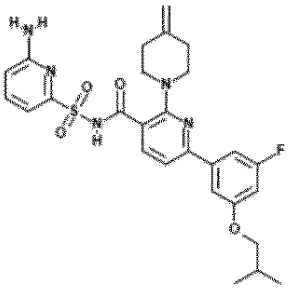
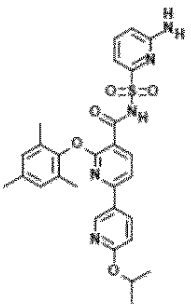
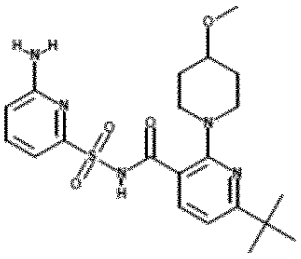
1129	1130	1131
		
1132	1133	1134
		
1135	1136	1137
		
1138	1139	1140
		

【表９６】

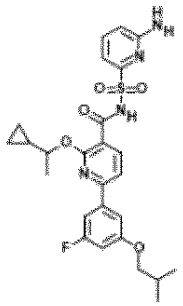
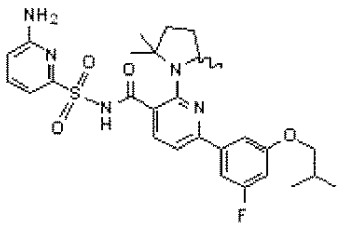
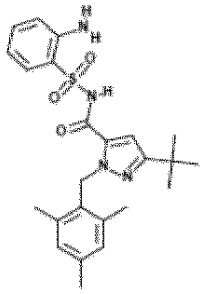
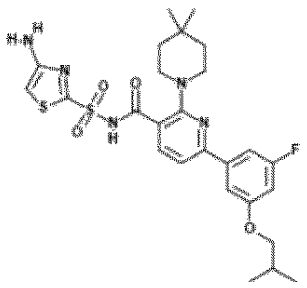
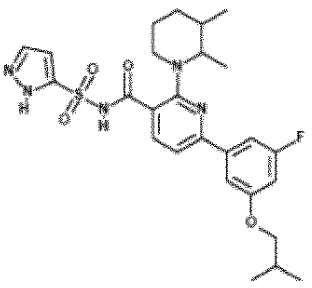
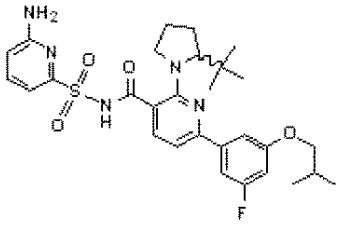
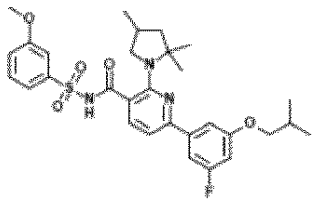
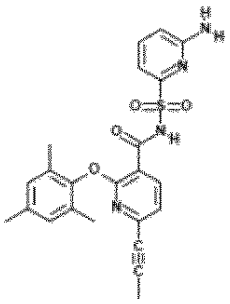
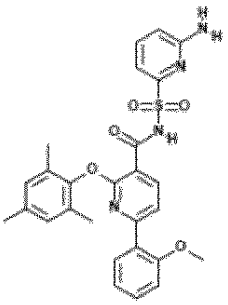
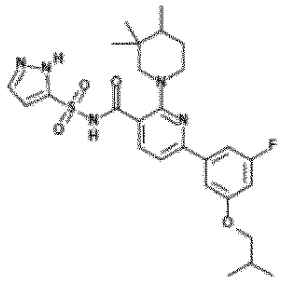
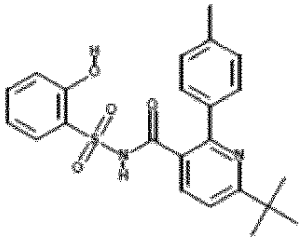
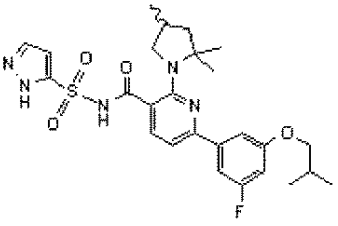
1141	1142	1143
		
1144	1145	1146
		
1147	1148	1149
		
1150	1151	1152
		

【０５７２】

【表９７】

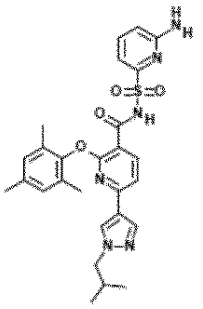
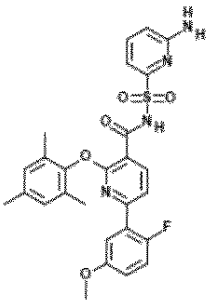
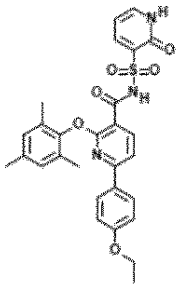
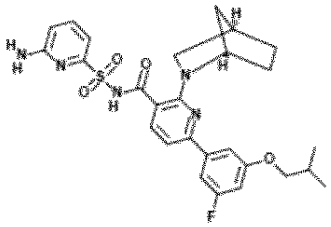
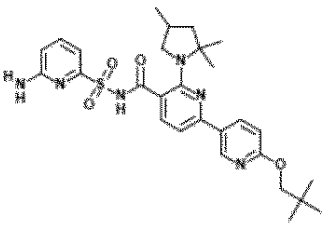
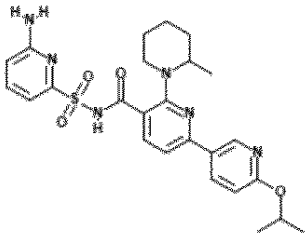
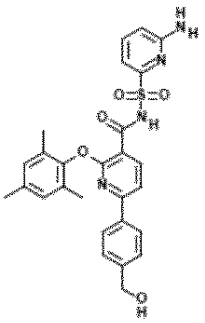
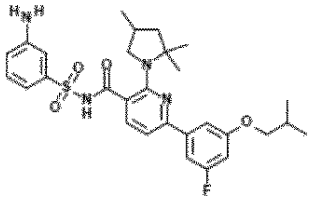
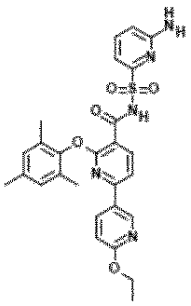
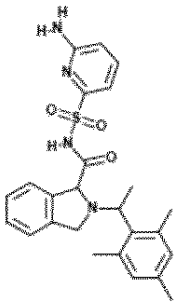
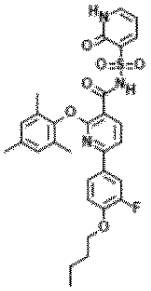
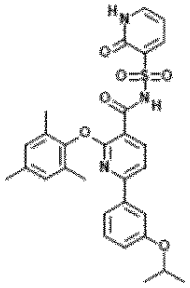
1153	1154	1155
		
1156	1157	1158
		
1159	1160	1161
		
1162	1163	1164
		

【表９８】

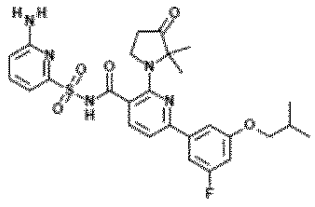
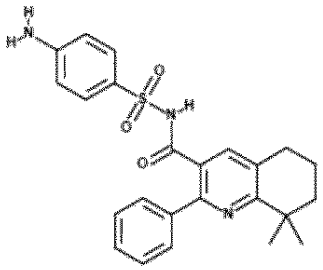
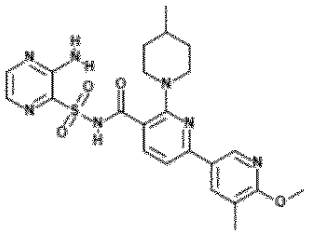
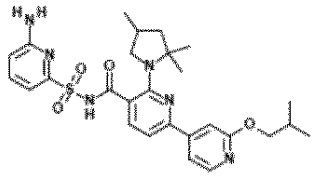
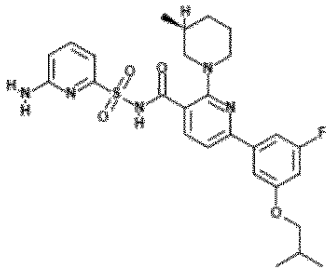
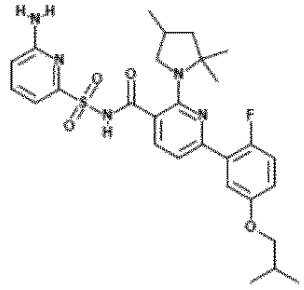
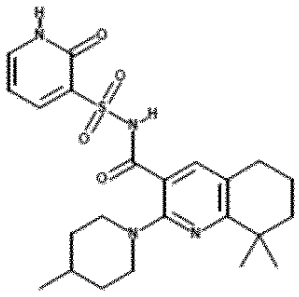
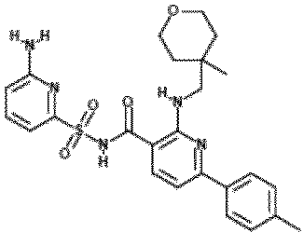
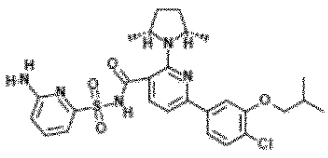
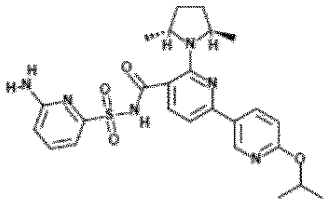
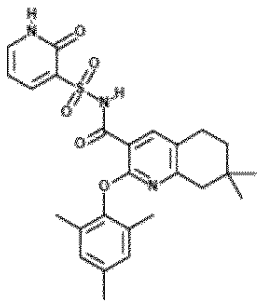
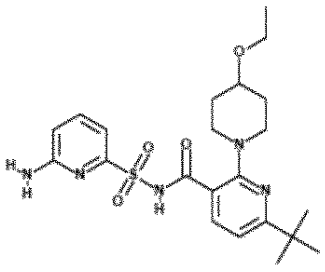
1165	1166	1167
		
1168	1169	1170
		
1171	1172	1173
		
1174	1175	1176
		

【０５７３】

【表９９】

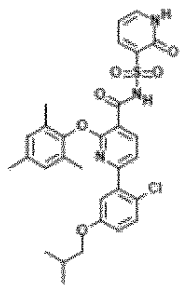
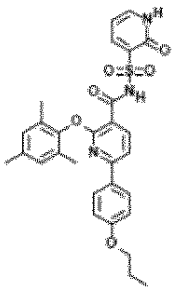
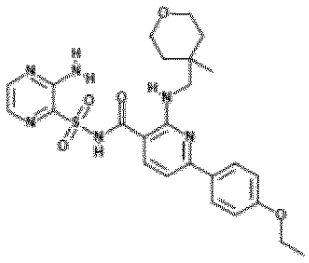
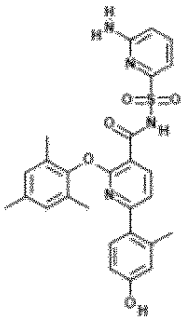
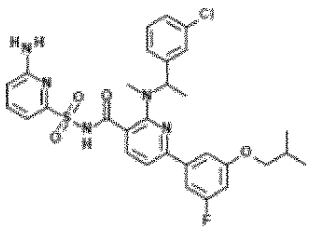
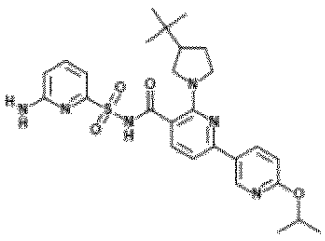
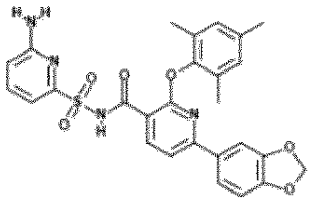
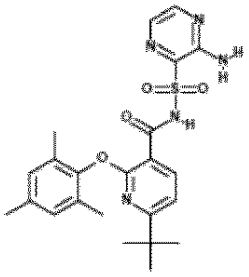
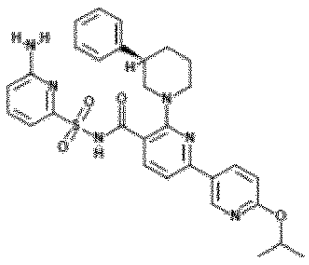
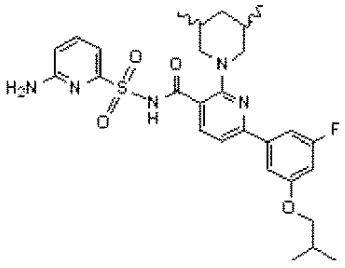
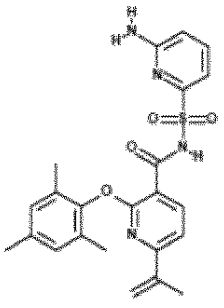
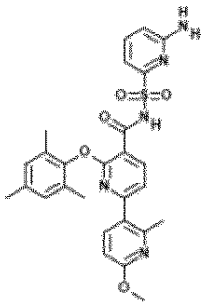
1177	1178	1179
		
1180	1181	1182
		
1183	1184	1185
		
1186	1187	1188
		

【表１００】

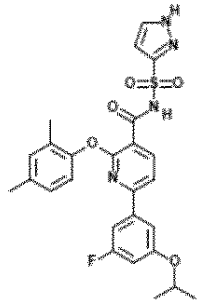
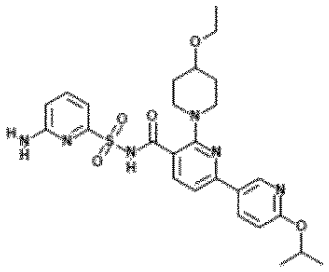
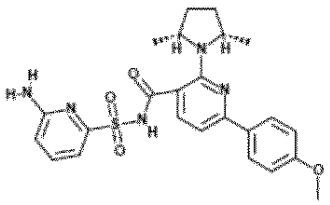
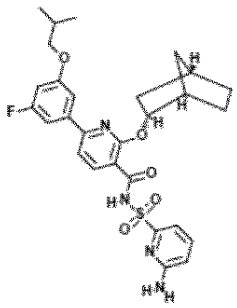
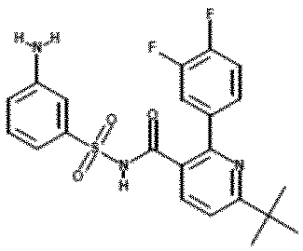
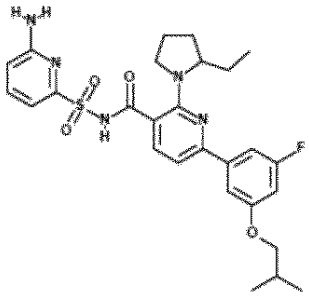
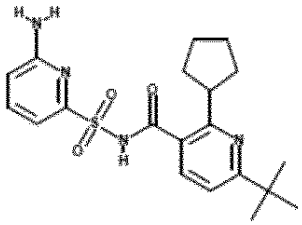
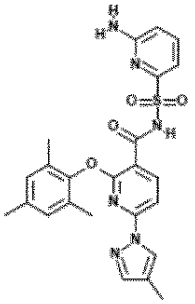
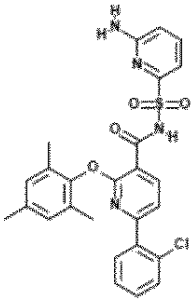
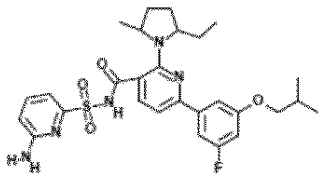
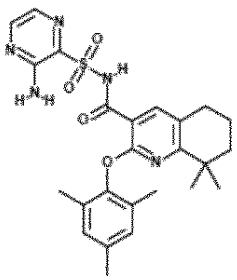
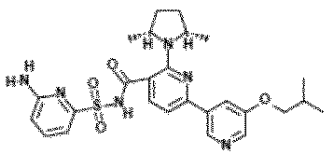
1189	1190	1191
		
1192	1193	1194
		
1195	1196	1197
		
1198	1199	1200
		

【０５７４】

【表１０１】

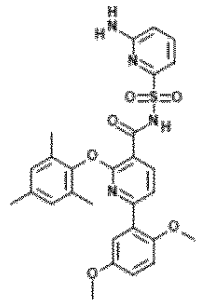
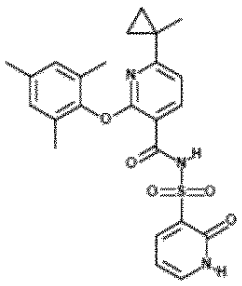
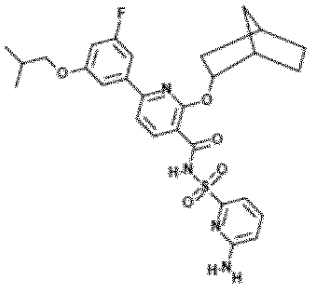
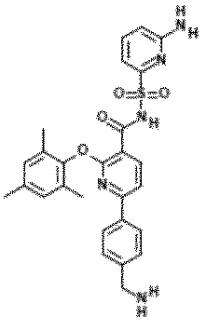
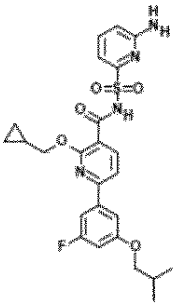
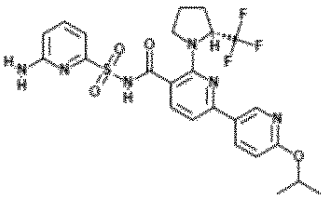
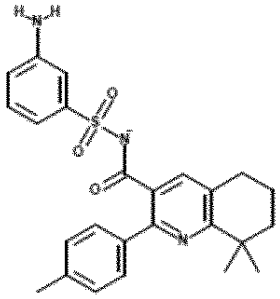
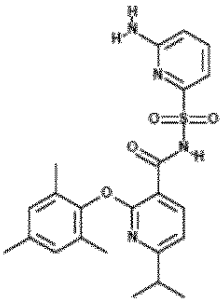
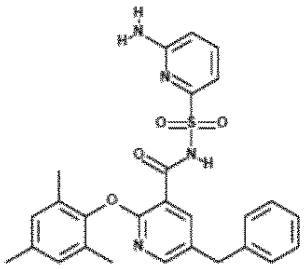
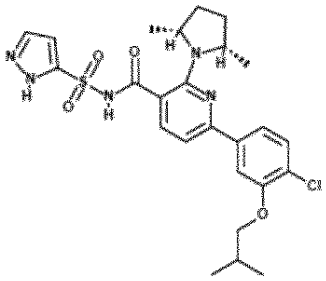
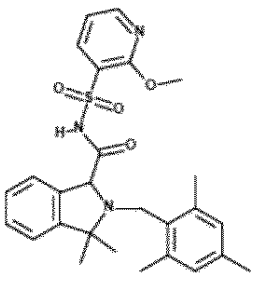
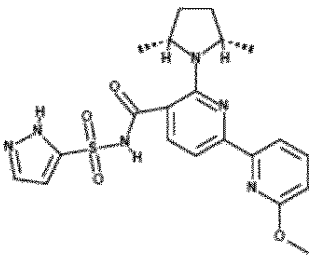
1201	1202	1203
		
1204	1205	1206
		
1207	1208	1209
		
1210	1211	1212
		

【表１０２】

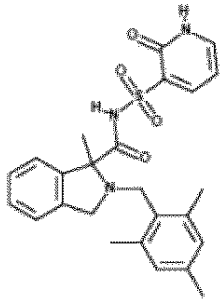
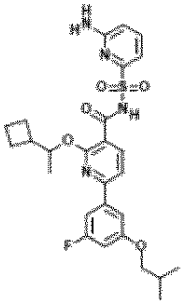
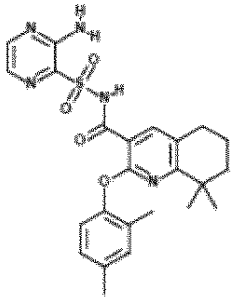
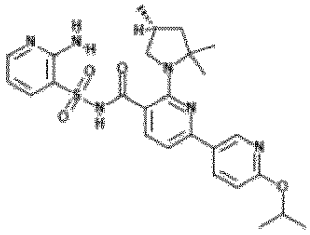
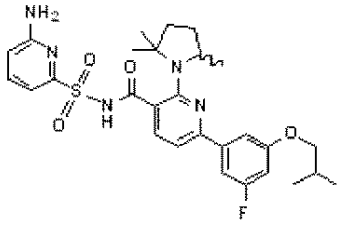
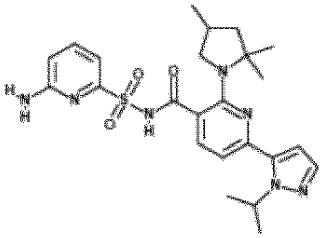
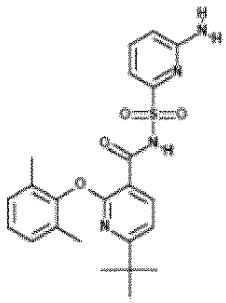
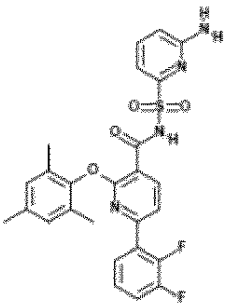
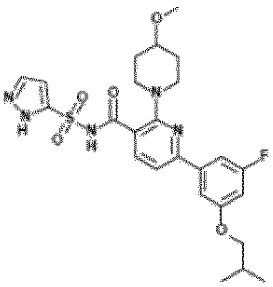
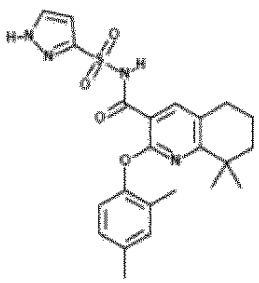
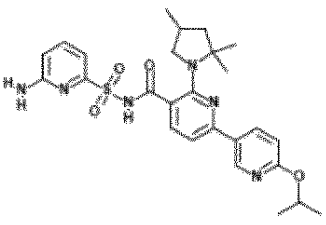
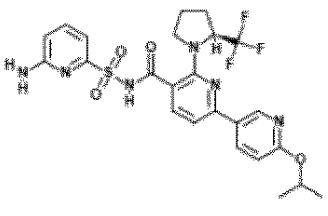
1213	1214	1215
		
1216	1217	1218
		
1219	1220	1221
		
1222	1223	1224
		

【０５７５】

【表１０３】

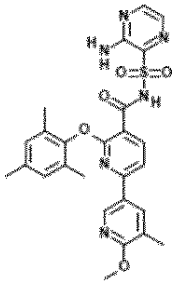
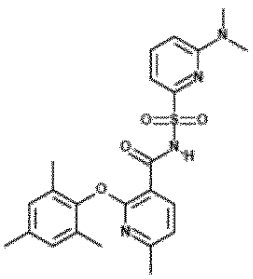
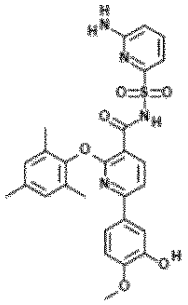
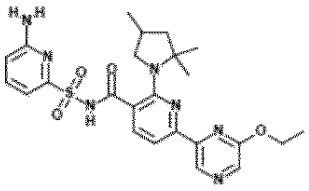
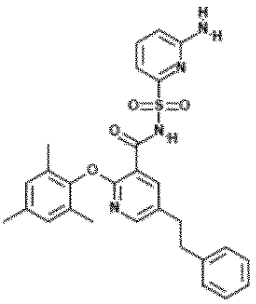
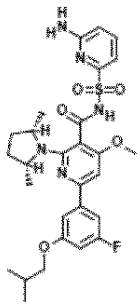
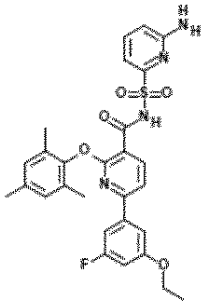
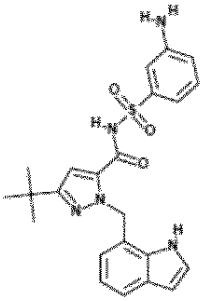
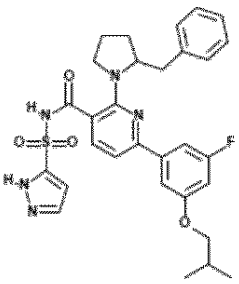
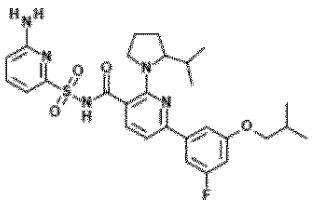
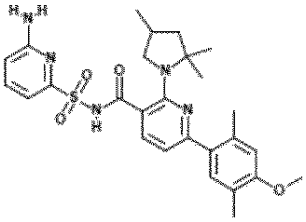
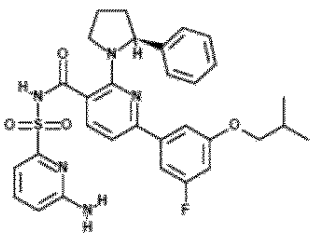
1225	1226	1227
		
1228	1229	1230
		
1231	1232	1233
		
1234	1235	1236
		

【表１０４】

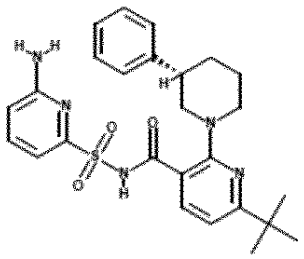
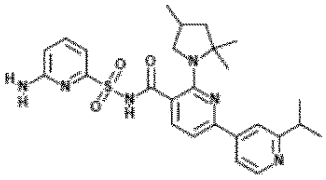
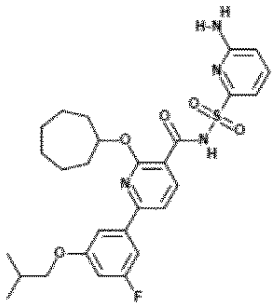
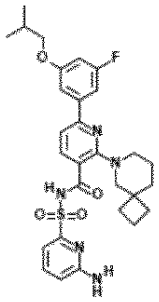
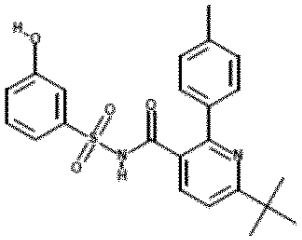
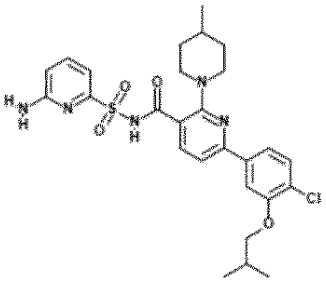
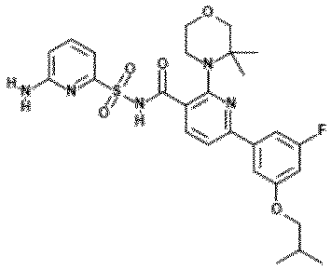
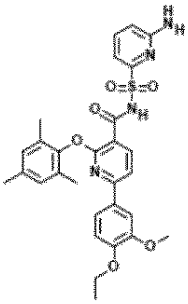
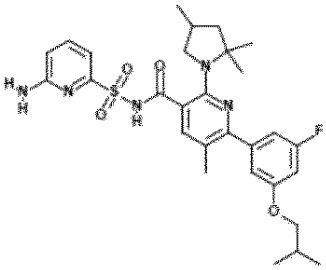
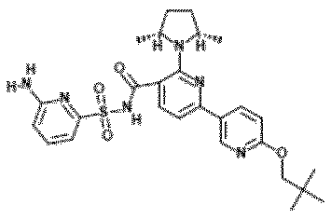
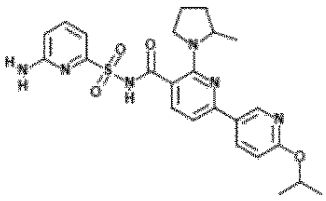
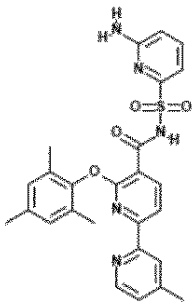
1237	1238	1239
		
1240	1241	1242
		
1243	1244	1245
		
1246	1247	1248
		

【０５７６】

【表１０５】

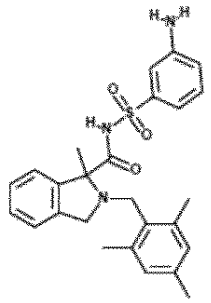
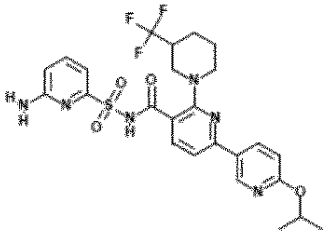
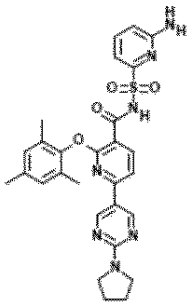
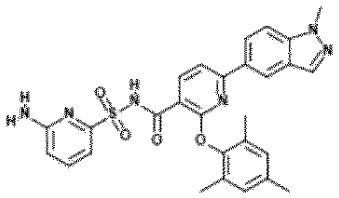
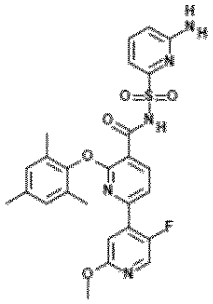
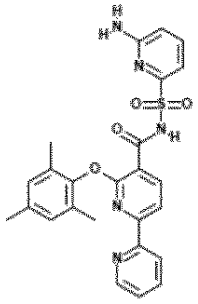
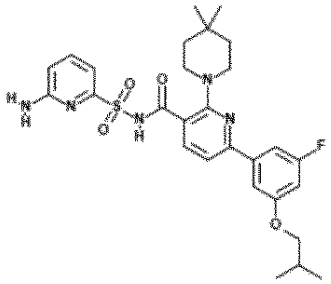
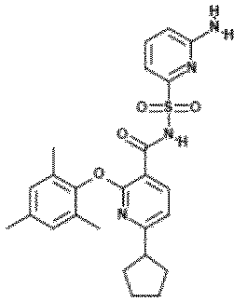
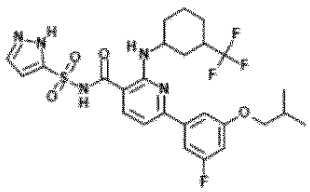
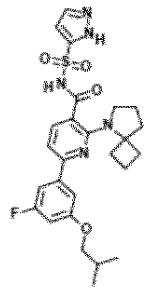
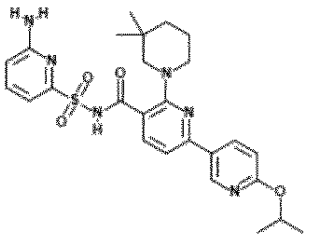
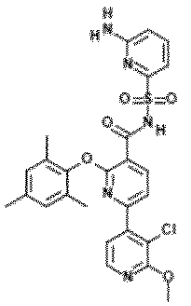
1249	1250	1251
		
1252	1253	1254
		
1255	1256	1257
		
1258	1259	1260
		

【表１０６】

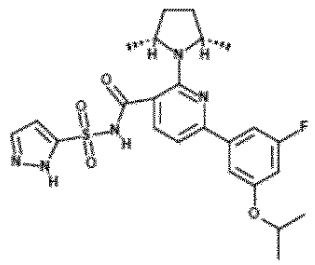
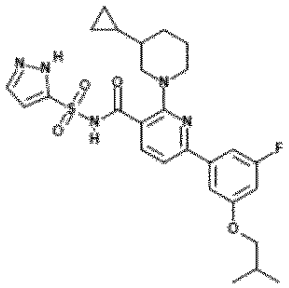
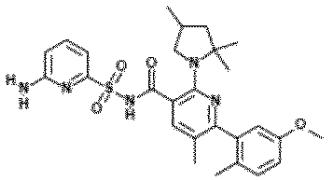
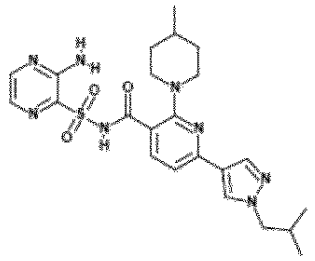
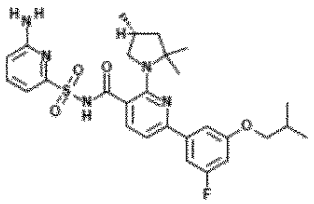
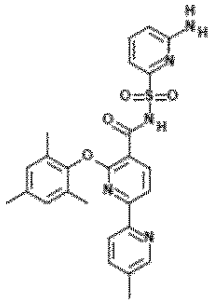
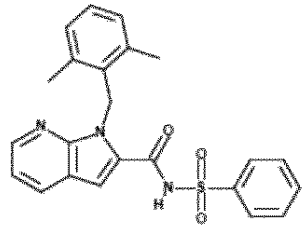
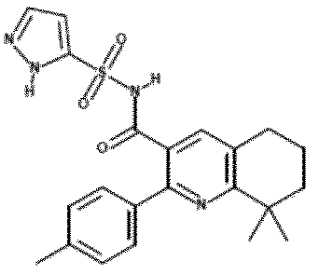
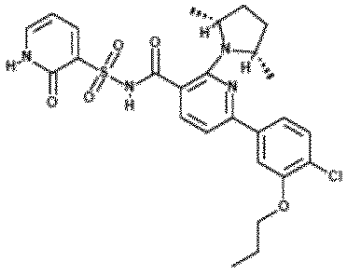
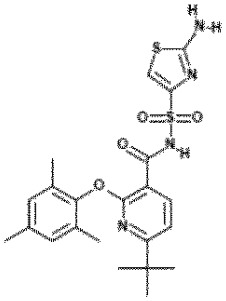
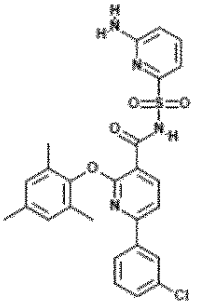
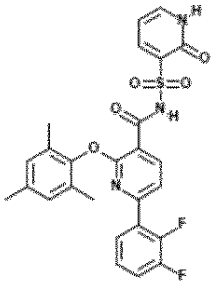
1261	1262	1263
		
1264	1265	1266
		
1267	1268	1269
		
1270	1271	1272
		

【０５７７】

【表１０７】

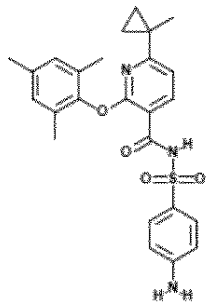
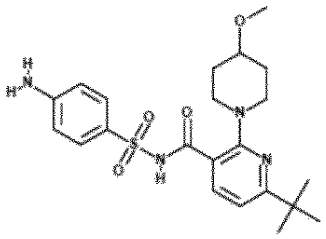
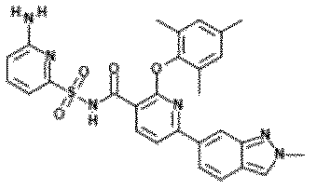
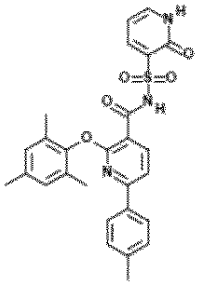
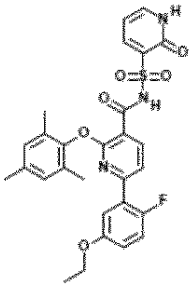
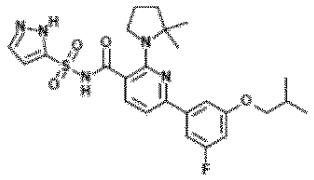
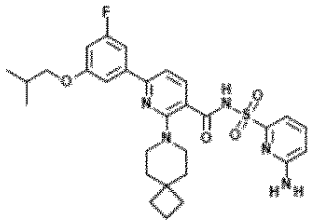
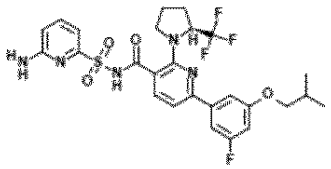
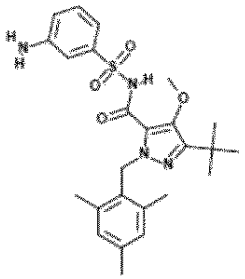
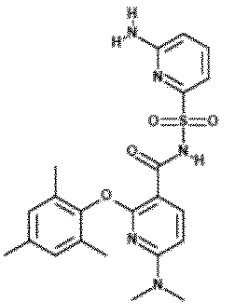
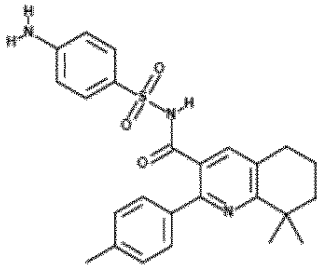
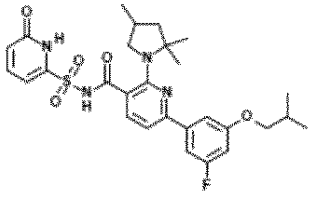
1273	1274	1275
		
1276	1277	1278
		
1279	1280	1281
		
1282	1283	1284
		

【表１０８】

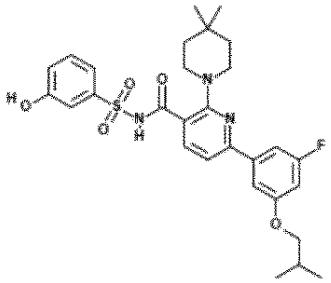
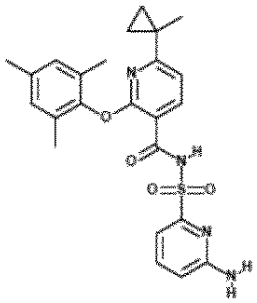
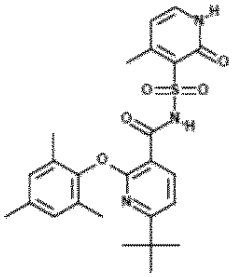
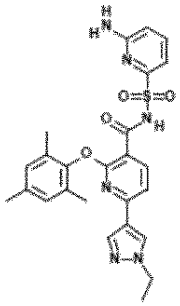
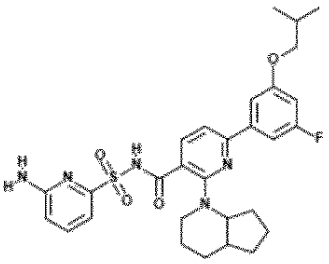
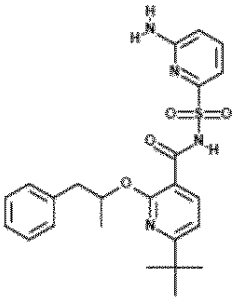
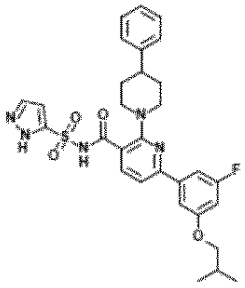
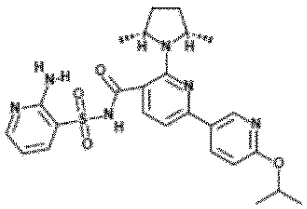
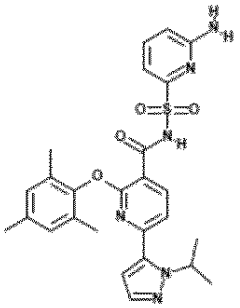
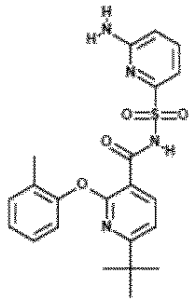
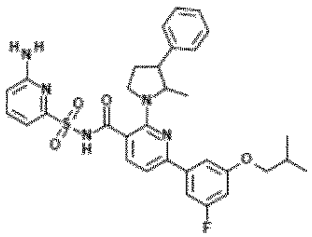
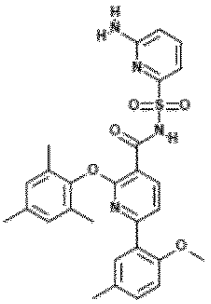
1285	1286	1287
		
1288	1289	1290
		
1291	1292	1293
		
1294	1295	1296
		

【０５７８】

【表１０９】

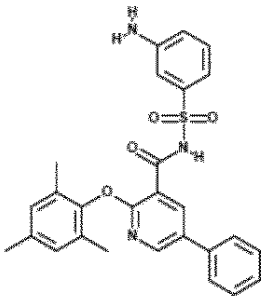
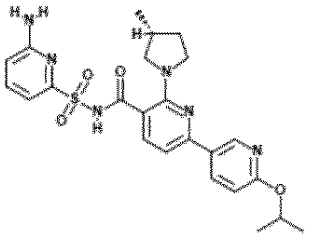
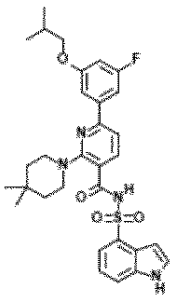
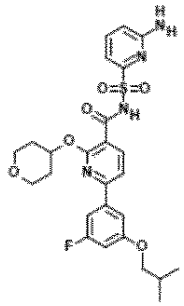
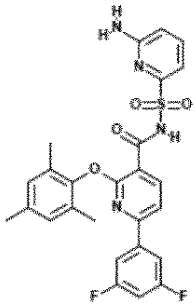
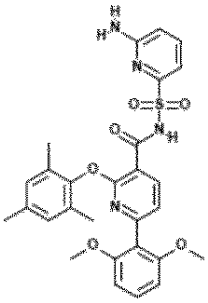
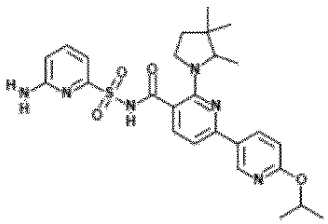
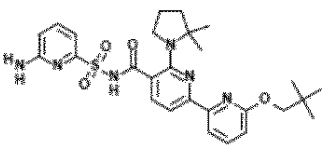
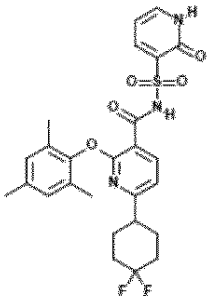
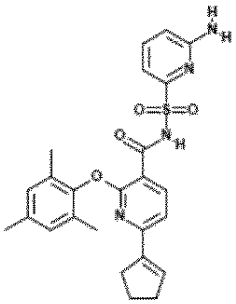
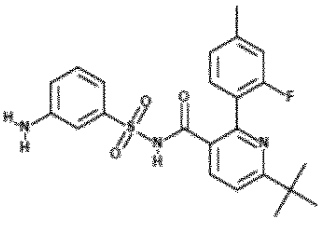
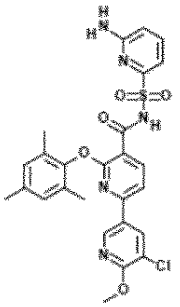
1297	1298	1299
		
1300	1301	1302
		
1303	1304	1305
		
1306	1307	1308
		

【表１１０】

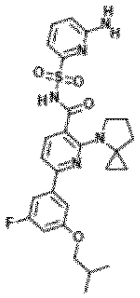
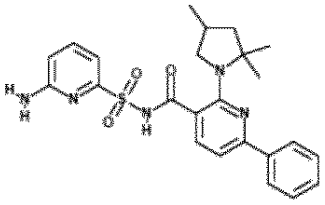
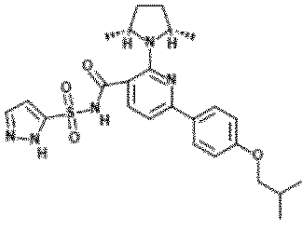
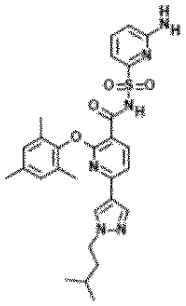
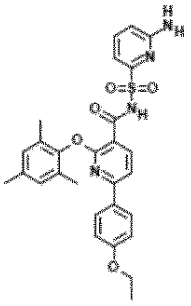
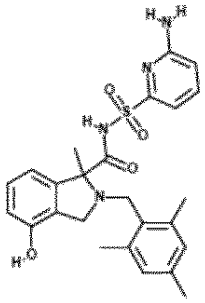
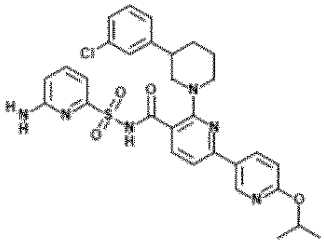
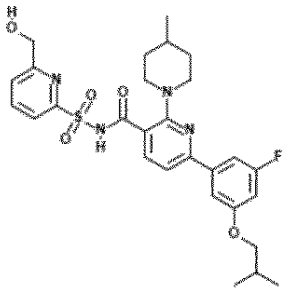
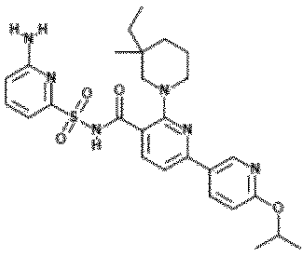
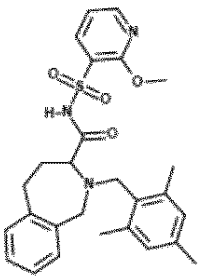
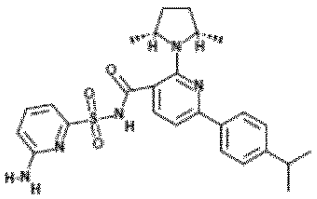
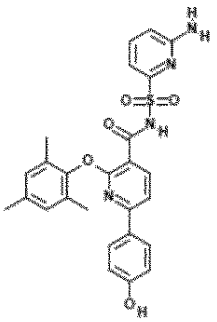
1309	1310	1311
		
1312	1313	1314
		
1315	1316	1317
		
1318	1319	1320
		

【０５７９】

【表１１１】

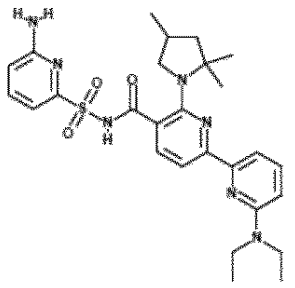
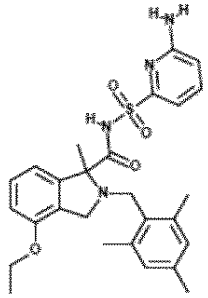
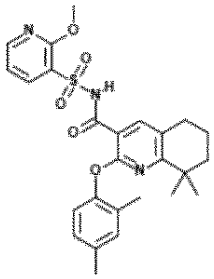
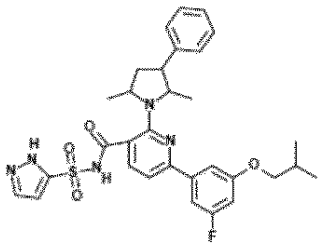
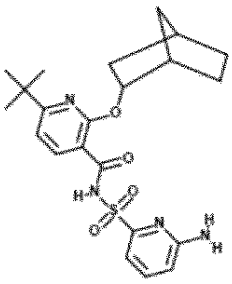
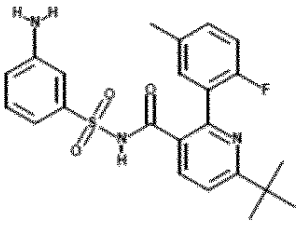
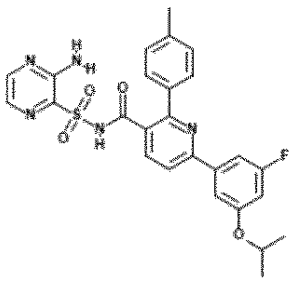
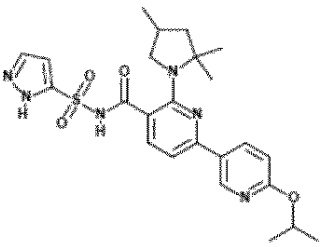
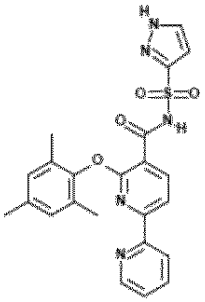
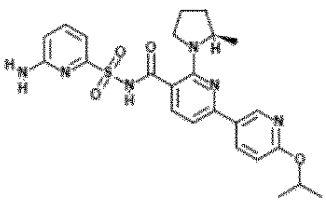
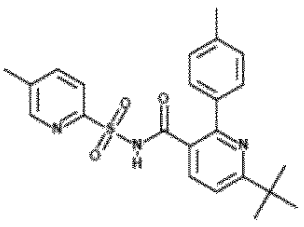
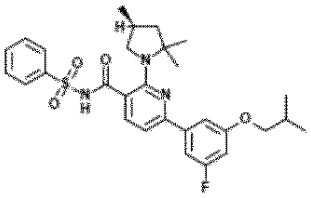
1321	1322	1323
		
1324	1325	1326
		
1327	1328	1329
		
1330	1331	1332
		

【表１１２】

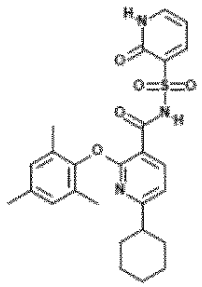
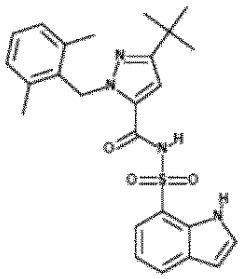
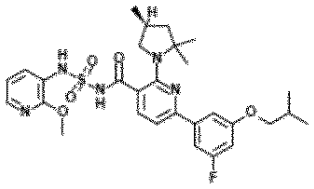
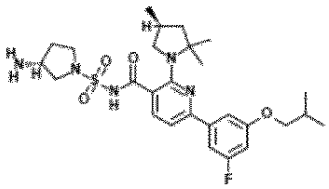
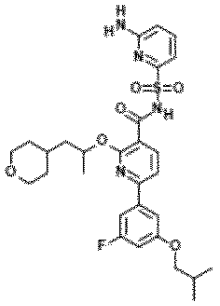
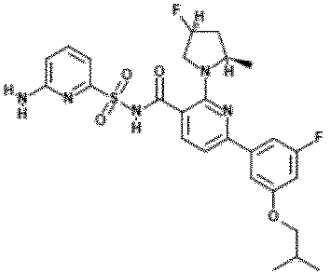
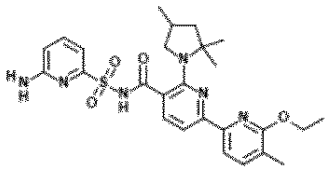
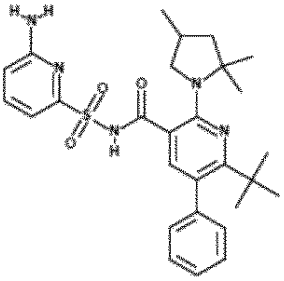
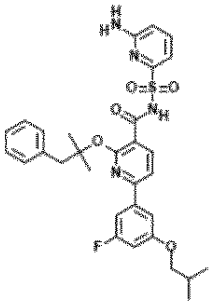
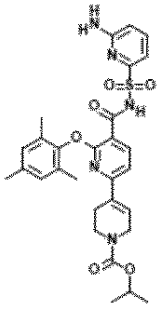
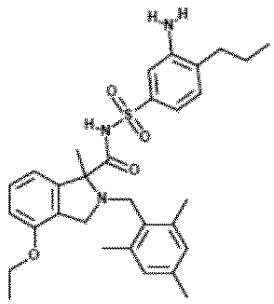
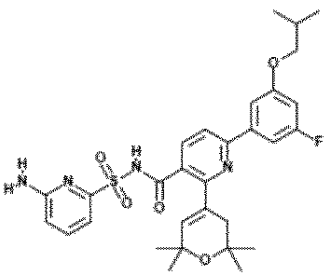
1333	1334	1335
		
1336	1337	1338
		
1339	1340	1341
		
1342	1343	1344
		

【０５８０】

【表１１３】

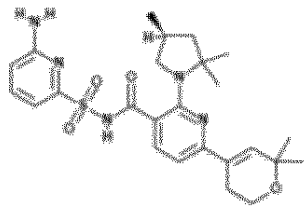
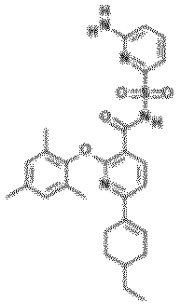
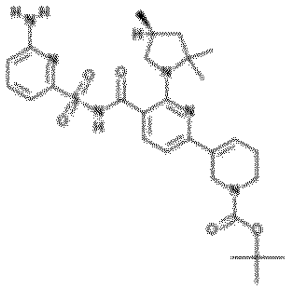
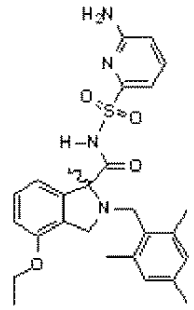
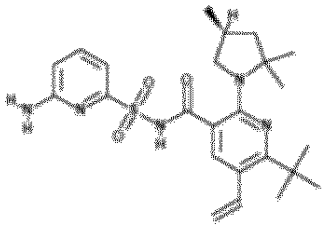
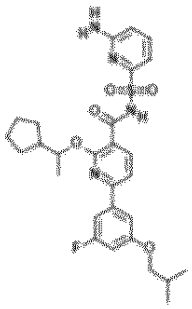
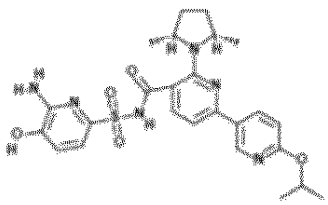
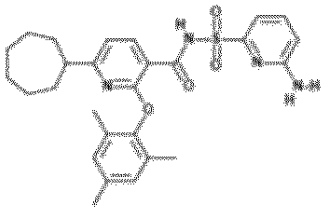
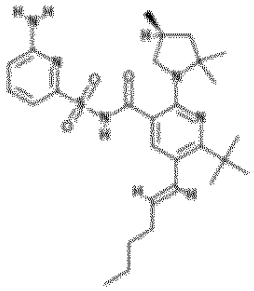
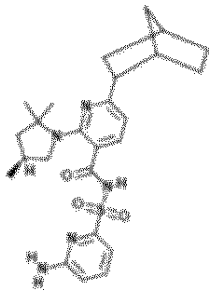
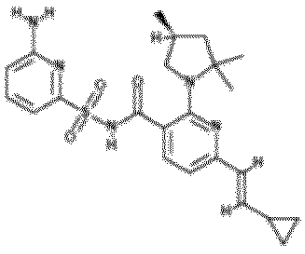
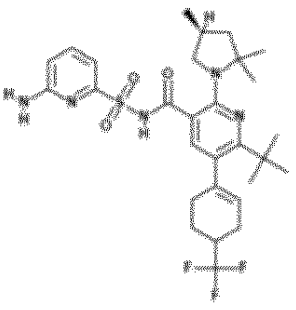
1345	1346	1347
		
1348	1349	1350
		
1351	1352	1353
		
1354	1355	1356
		

【表１１４】

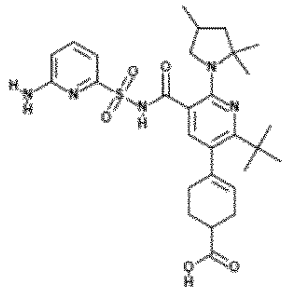
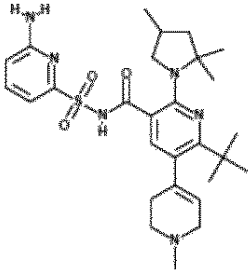
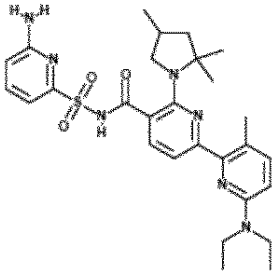
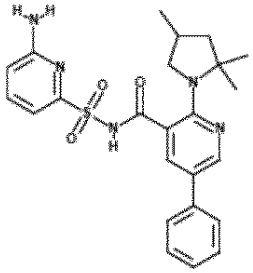
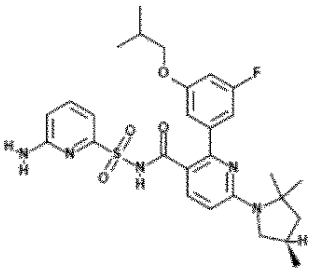
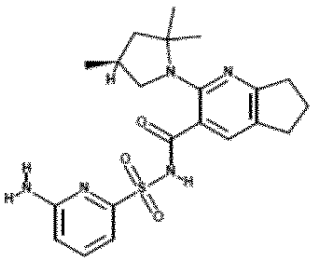
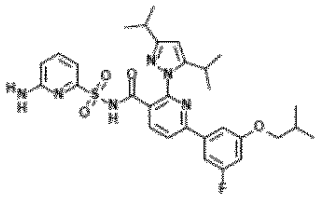
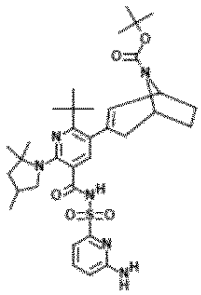
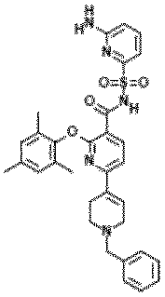
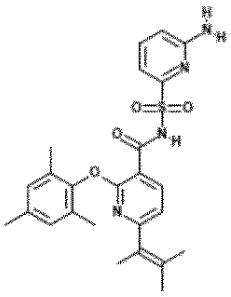
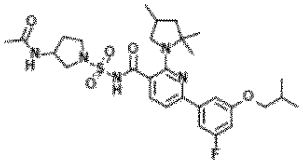
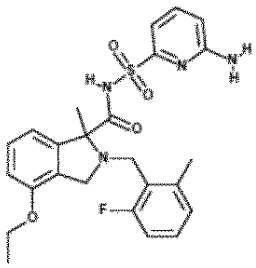
1357	1358	1359
		
1360	1361	1362
		
1363	1364	1365
		
1366	1367	1368
		

【０５８１】

【表１１５】

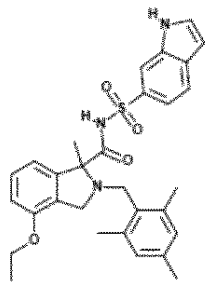
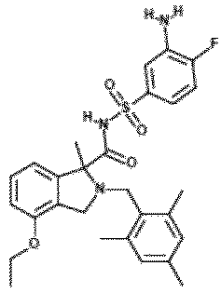
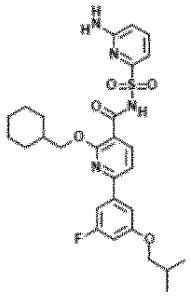
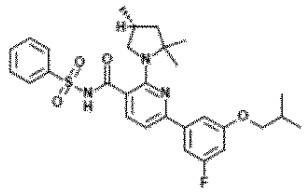
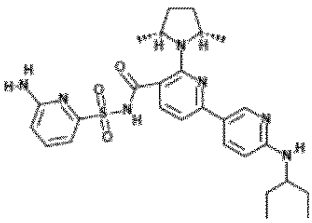
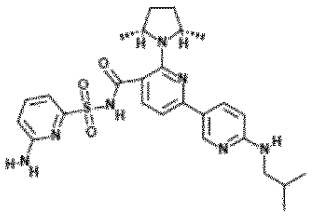
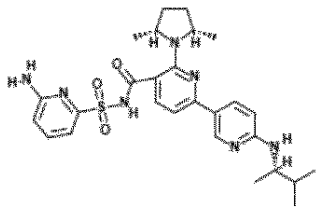
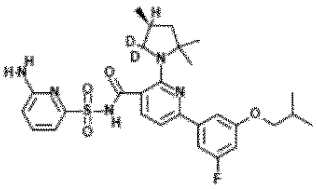
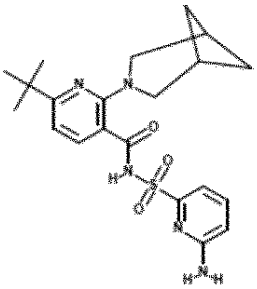
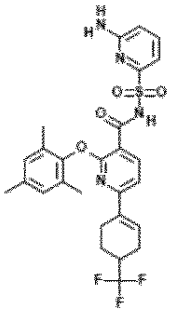
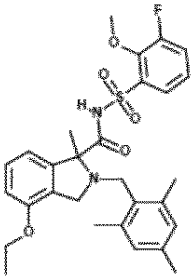
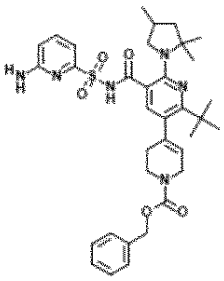
1369	1370	1371
		
1372	1373	1374
		
1375	1376	1377
		
1378	1379	1380
		

【表１１６】

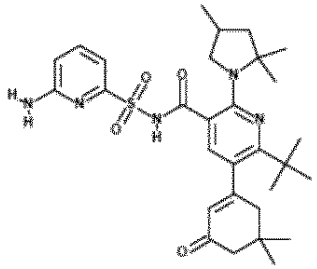
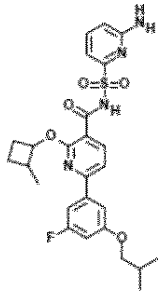
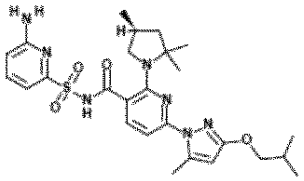
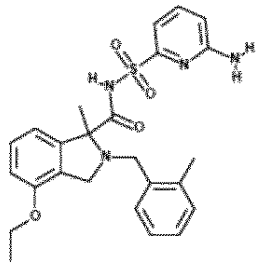
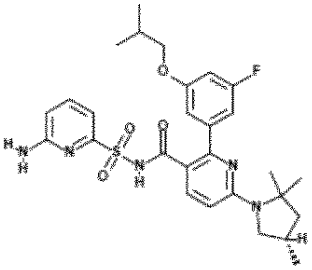
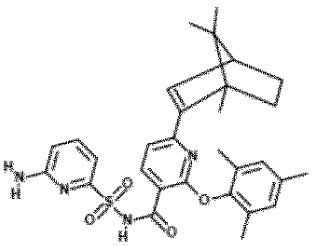
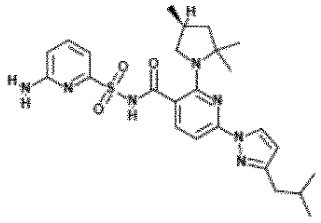
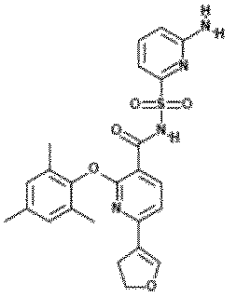
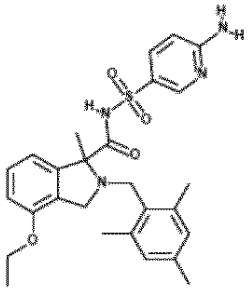
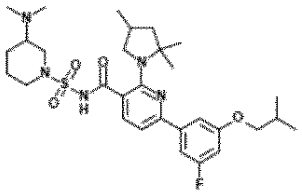
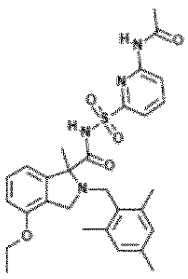
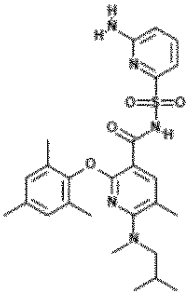
1381	1382	1383
		
1384	1385	1386
		
1387	1388	1389
		
1390	1391	1392
		

【０５８２】

【表１１７】

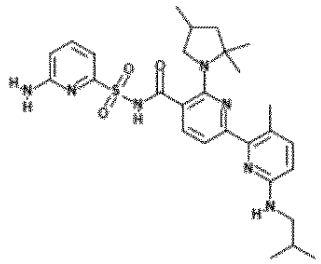
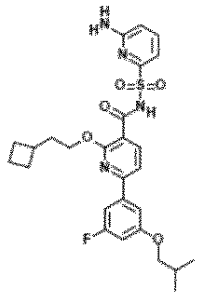
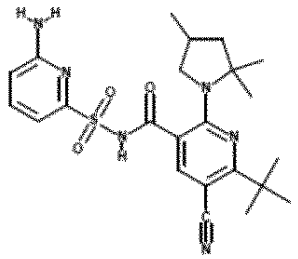
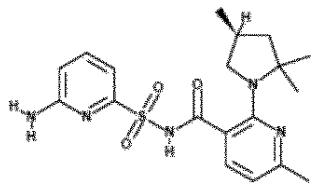
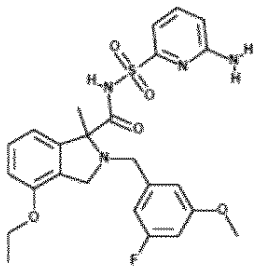
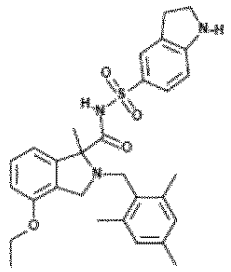
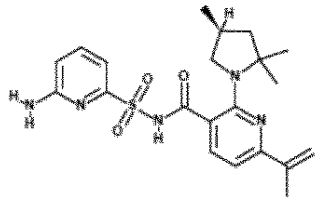
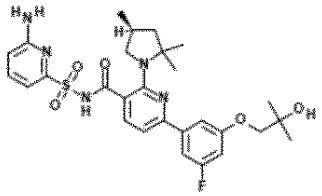
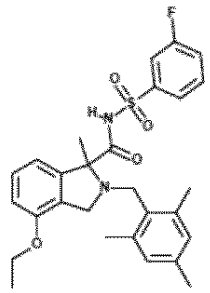
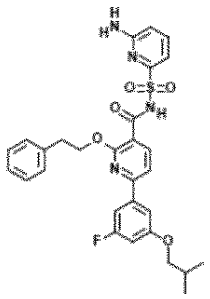
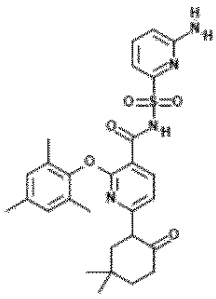
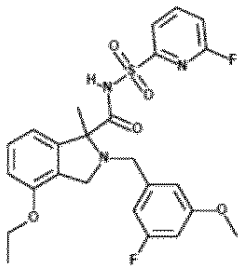
1393	1394	1395
		
1396	1397	1398
		
1399	1400	1401
		
1402	1403	1404
		

【表１１８】

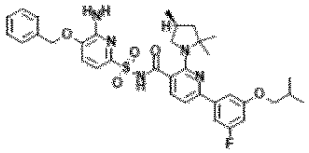
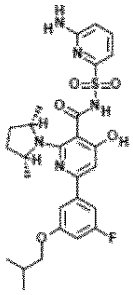
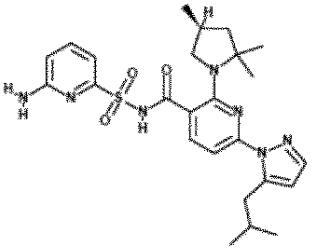
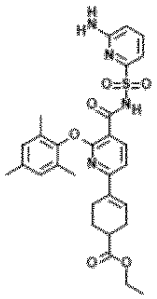
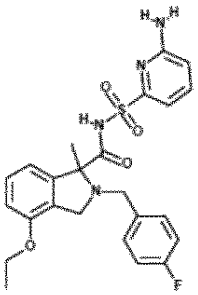
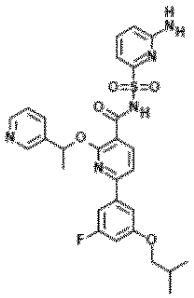
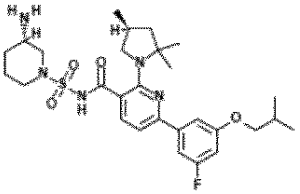
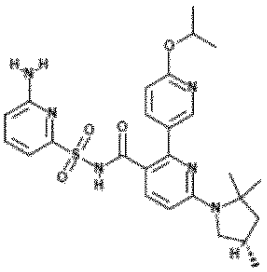
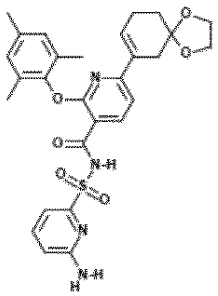
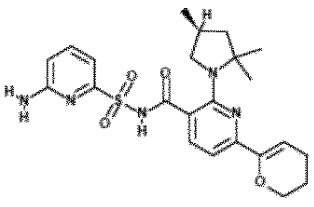
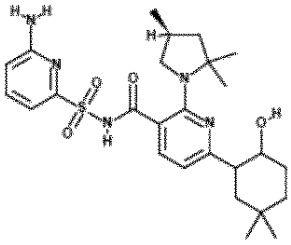
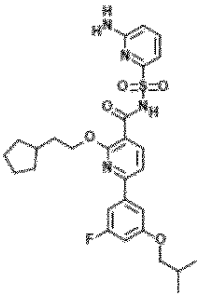
1405	1406	1407
		
1408	1409	1410
		
1411	1412	1413
		
1414	1415	1416
		

【０５８３】

【表１１９】

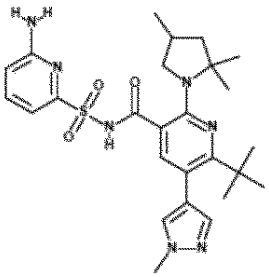
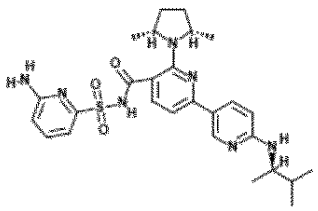
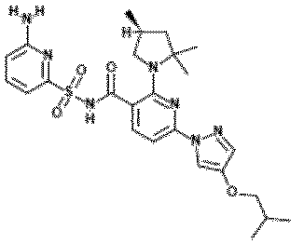
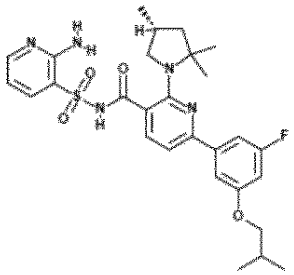
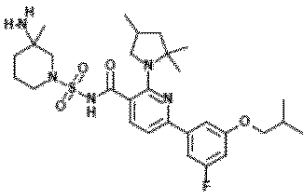
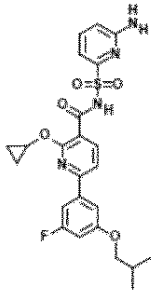
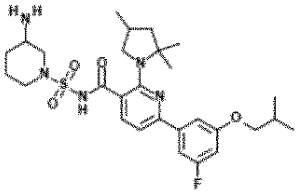
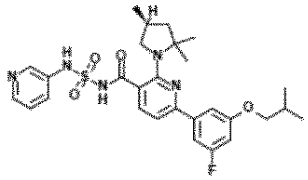
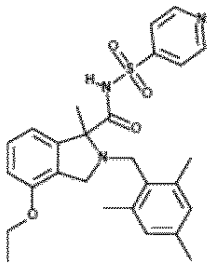
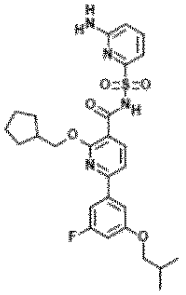
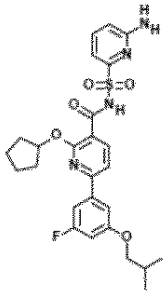
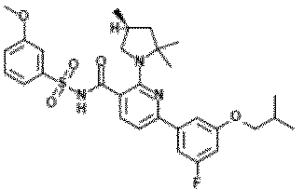
1417	1418	1419
		
1420	1421	1422
		
1423	1424	1425
		
1426	1427	1428
		

【表１２０】

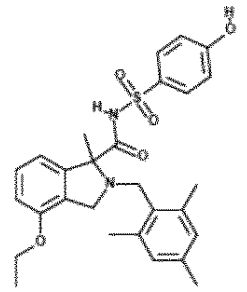
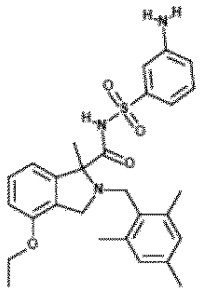
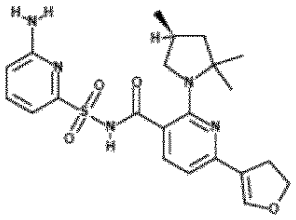
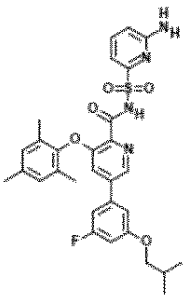
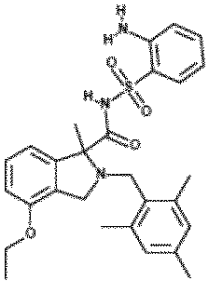
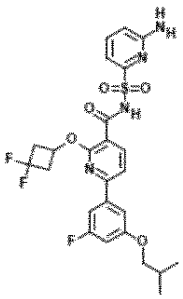
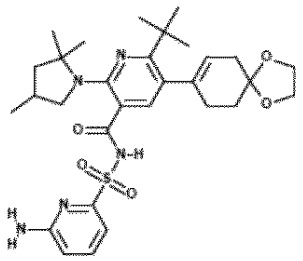
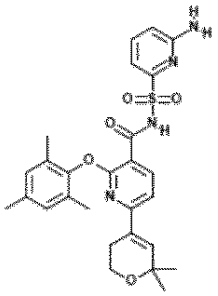
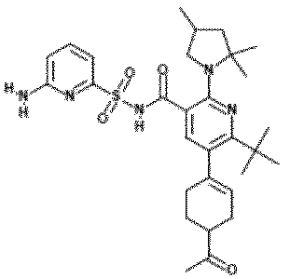
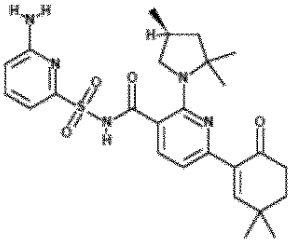
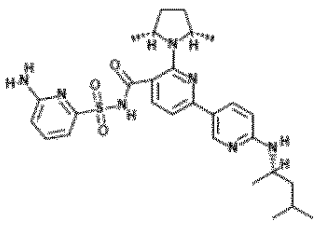
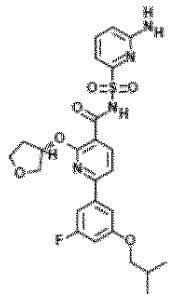
1429	1430	1431
		
1432	1433	1434
		
1435	1436	1437
		
1438	1439	1440
		

【０５８４】

【表１２１】

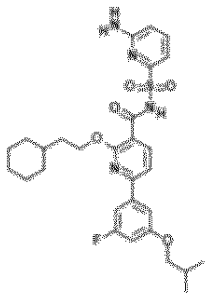
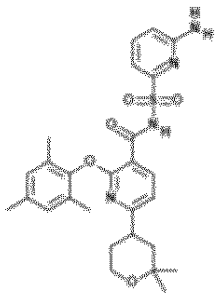
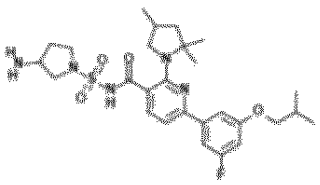
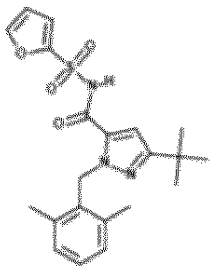
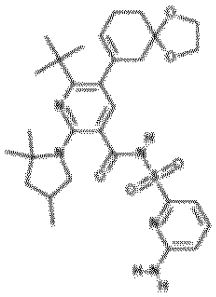
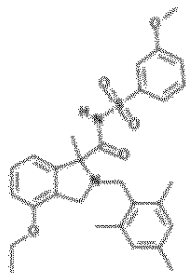
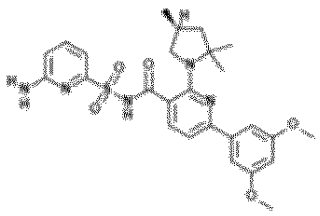
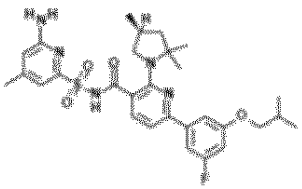
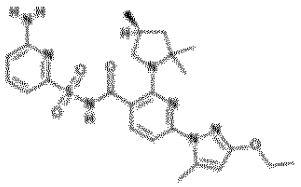
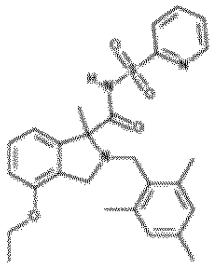
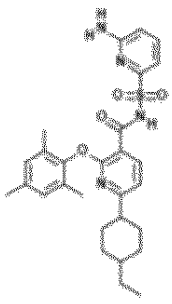
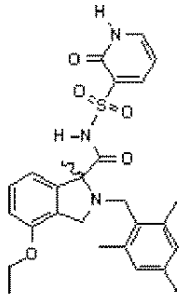
1441	1442	1443
		
1444	1445	1446
		
1447	1448	1449
		
1450	1451	1452
		

【表１２２】

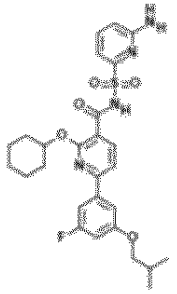
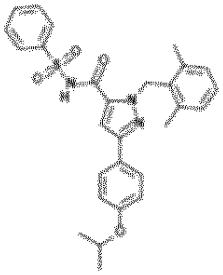
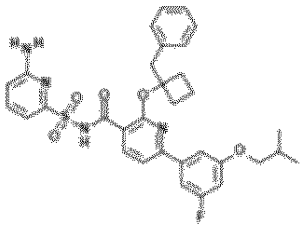
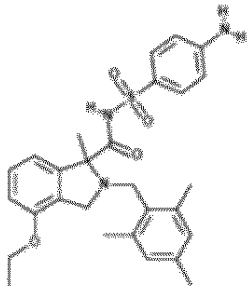
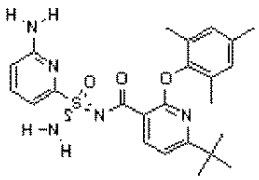
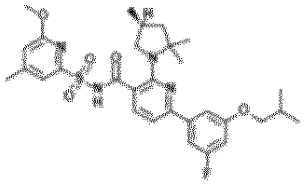
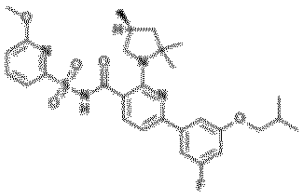
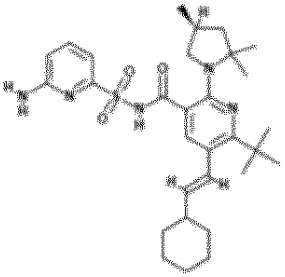
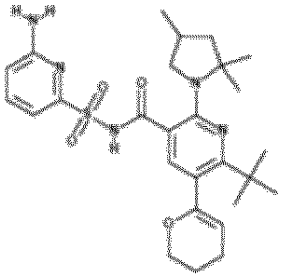
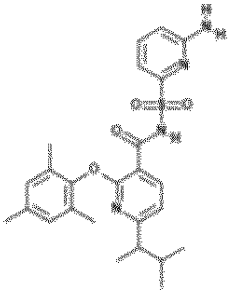
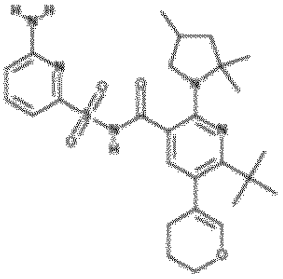
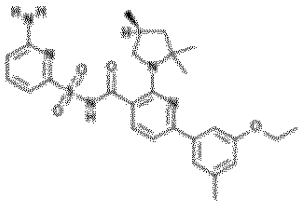
1453	1454	1455
		
1456	1457	1458
		
1459	1460	1461
		
1462	1463	1464
		

【０５８５】

【表１２３】

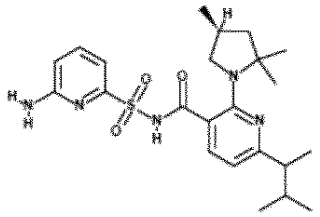
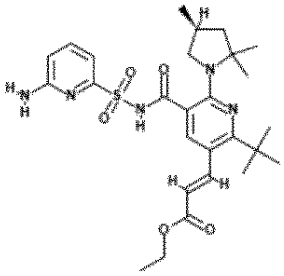
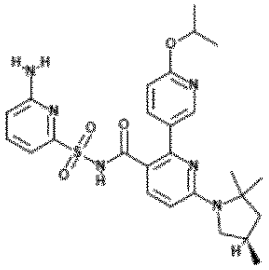
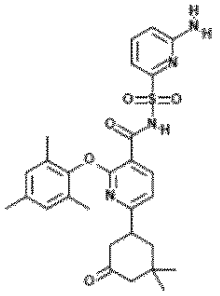
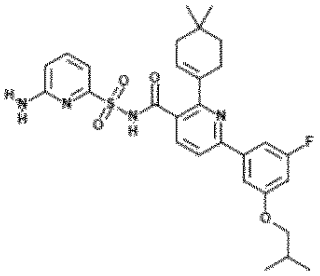
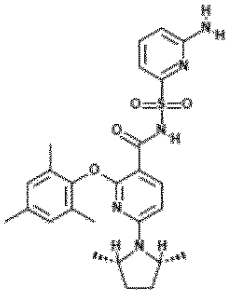
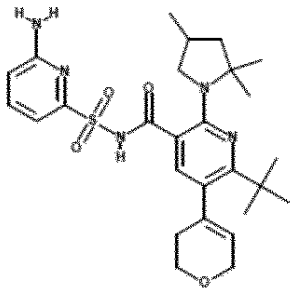
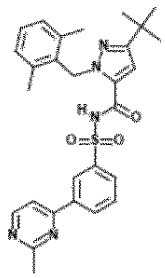
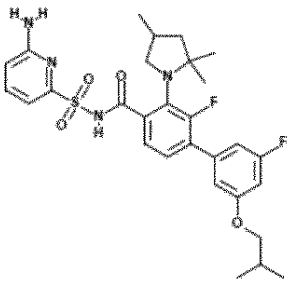
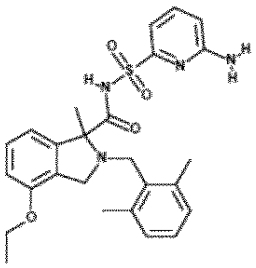
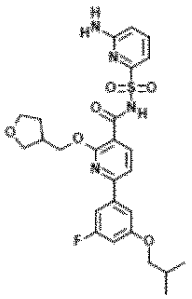
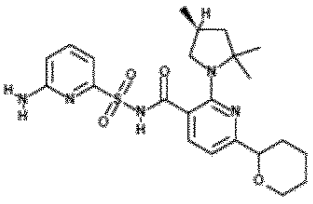
1465	1466	1467
		
1468	1469	1470
		
1471	1472	1473
		
1474	1475	1476
		

【表１２４】

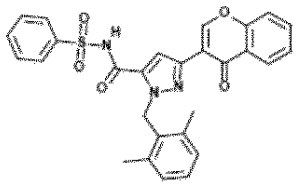
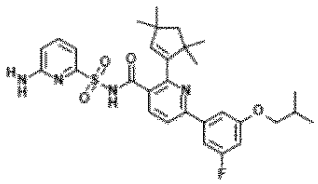
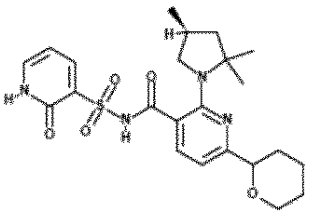
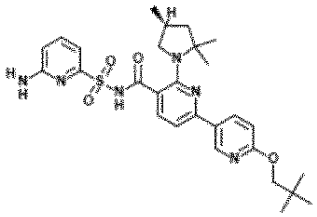
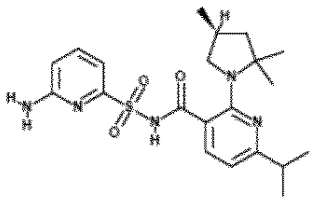
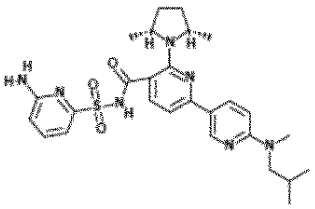
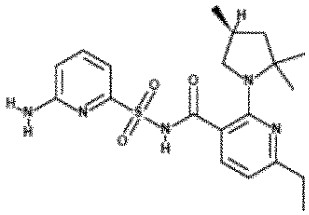
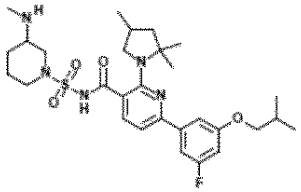
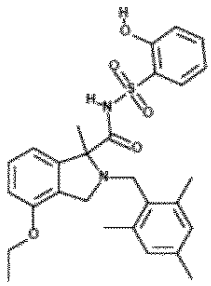
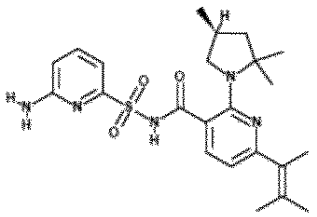
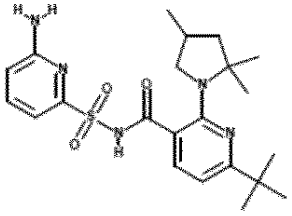
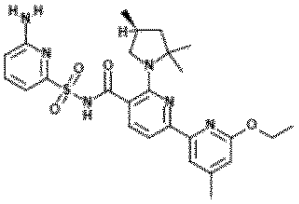
1477	1478	1479
		
1480	1481	1482
		
1483	1484	1485
		
1486	1487	1488
		

【０５８６】

【表１２５】

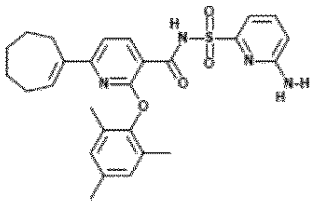
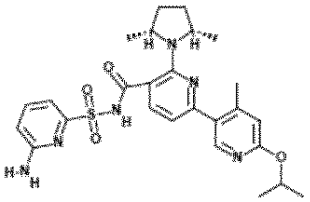
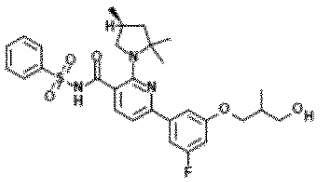
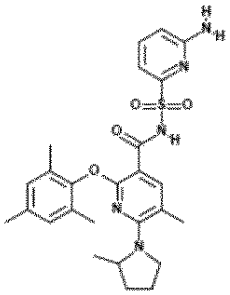
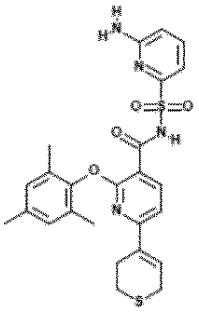
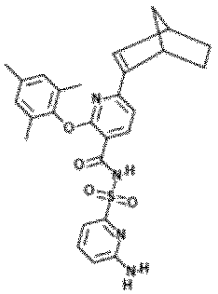
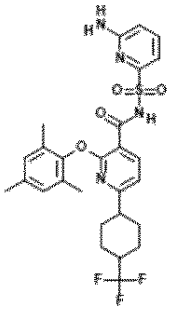
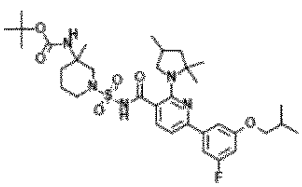
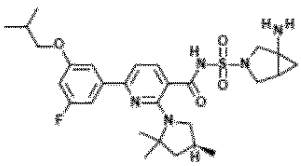
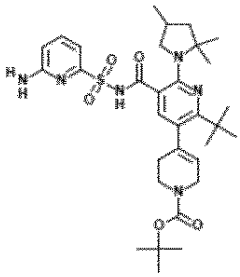
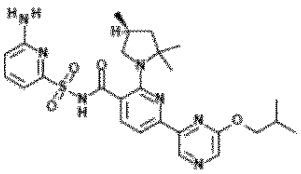
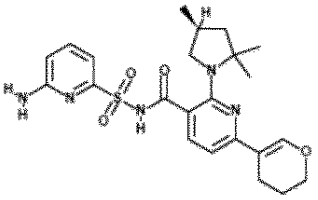
1489	1490	1491
		
1492	1493	1494
		
1495	1496	1497
		
1498	1499	1500
		

【表１２６】

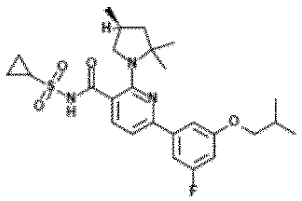
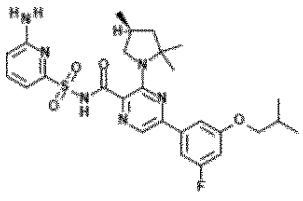
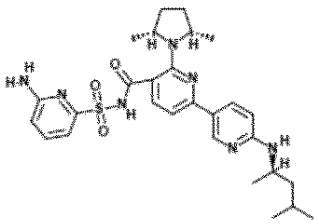
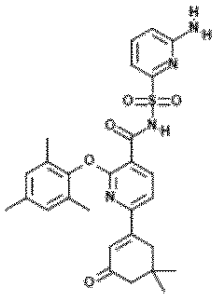
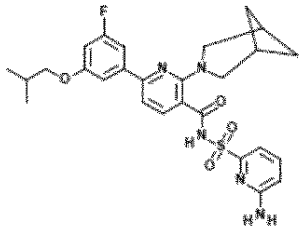
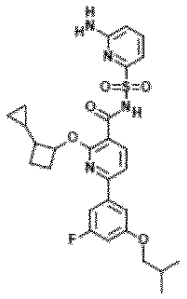
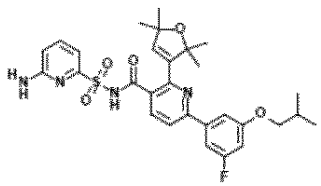
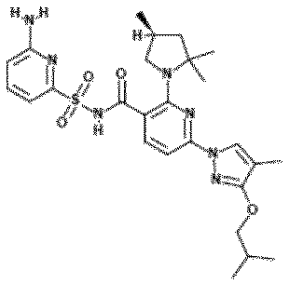
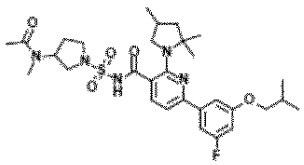
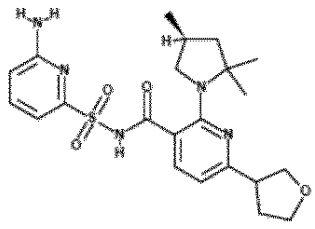
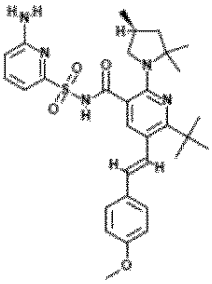
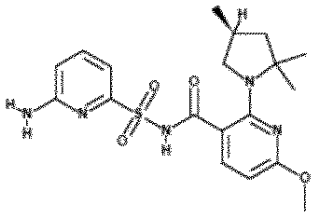
1501	1502	1503
		
1504	1505	1506
		
1507	1508	1509
		
1510	1511	1512
		

【０５８７】

【表１２７】

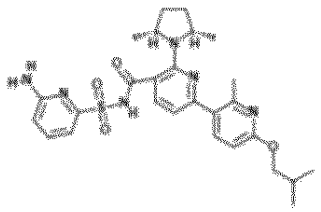
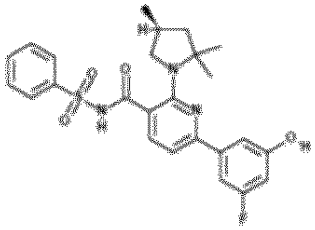
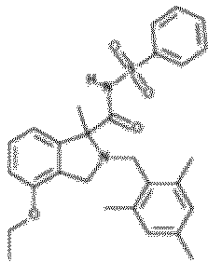
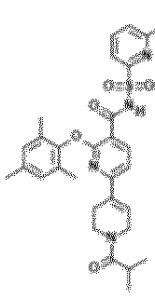
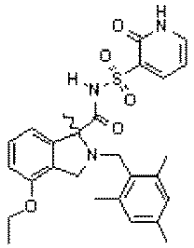
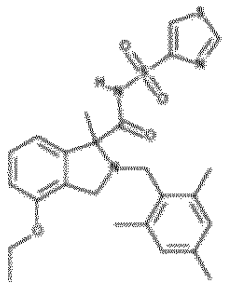
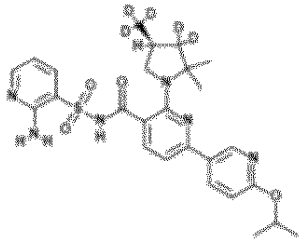
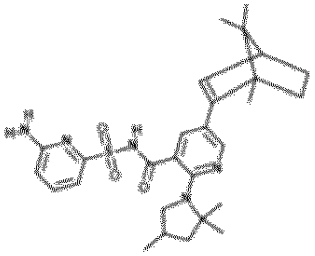
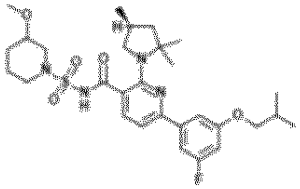
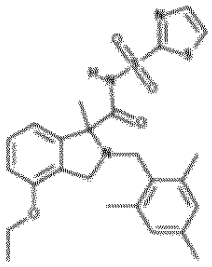
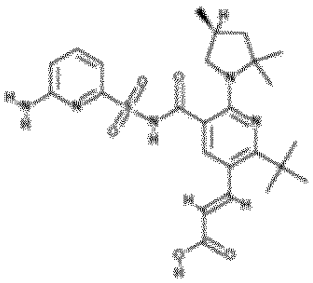
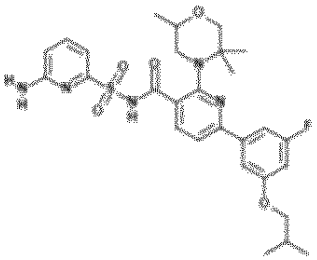
1513	1514	1515
		
1516	1517	1518
		
1519	1520	1521
		
1522	1523	1524
		

【表１２８】

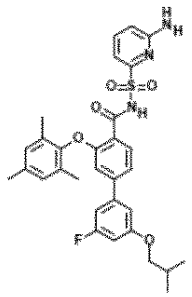
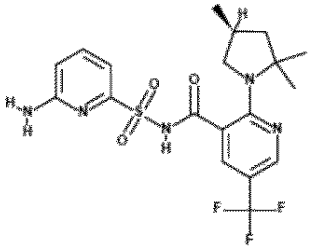
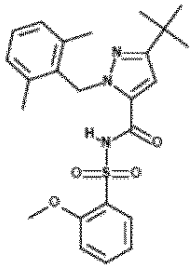
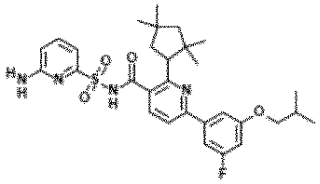
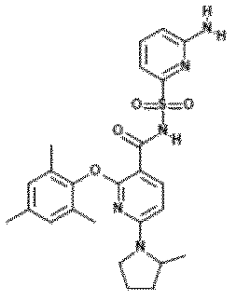
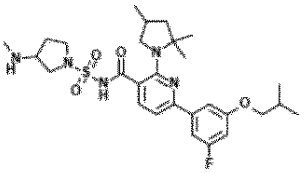
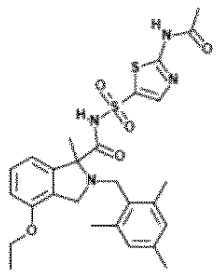
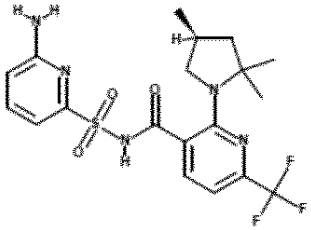
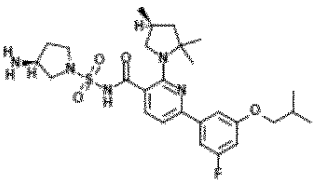
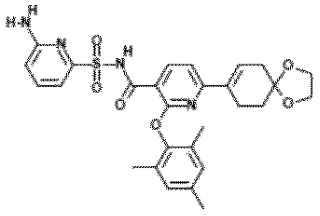
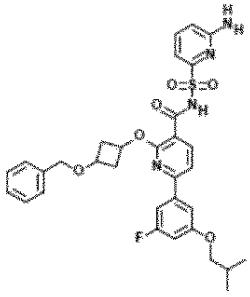
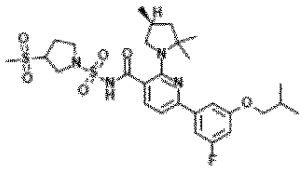
1525	1526	1527
		
1528	1529	1530
		
1531	1532	1533
		
1534	1535	1536
		

【０５８８】

【表１２９】

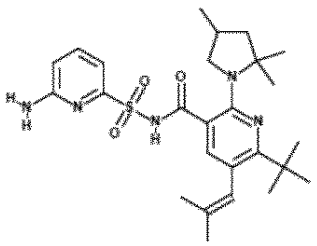
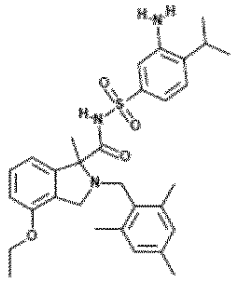
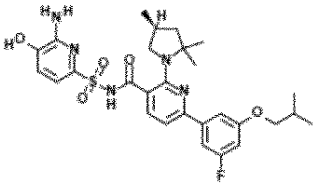
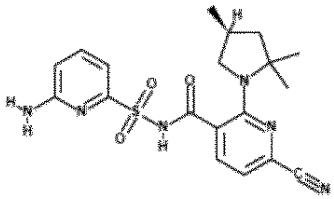
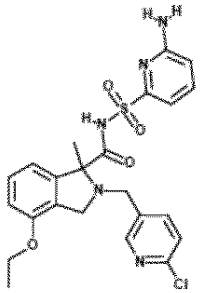
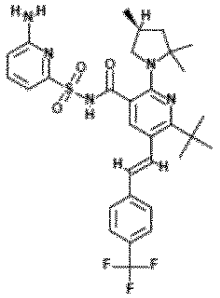
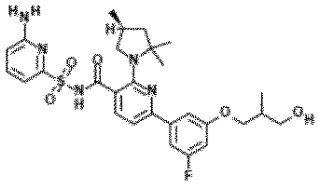
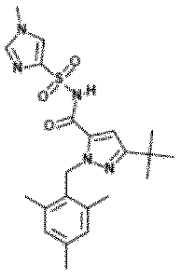
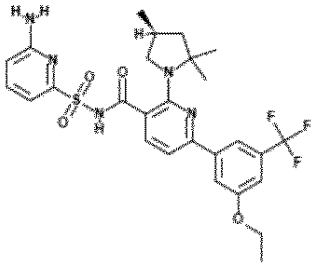
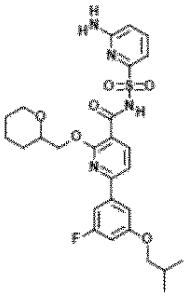
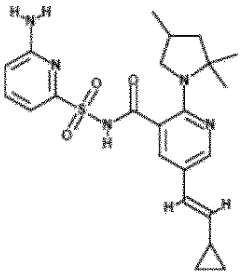
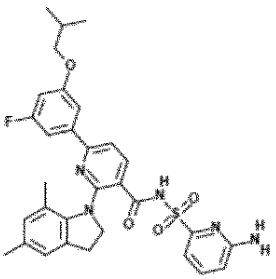
1537	1538	1539
		
1540	1541	1542
		
1543	1544	1545
		
1546	1547	1548
		

【表１３０】

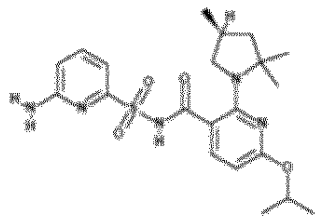
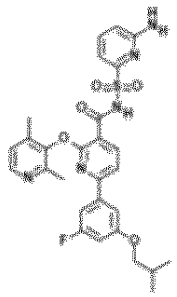
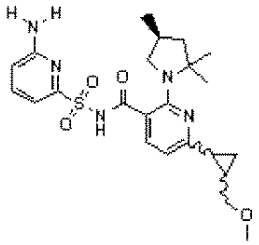
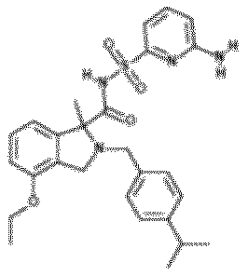
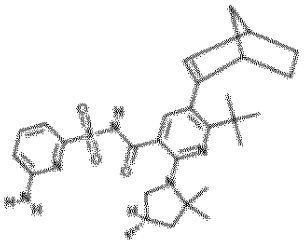
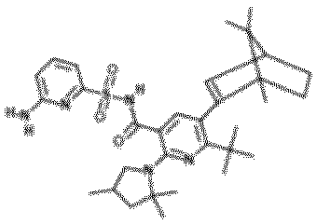
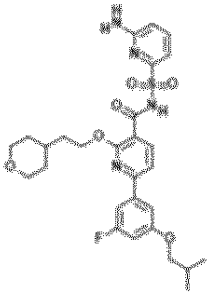
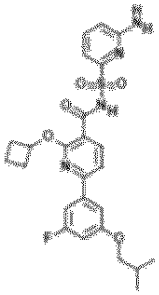
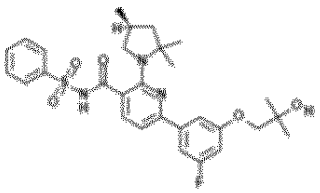
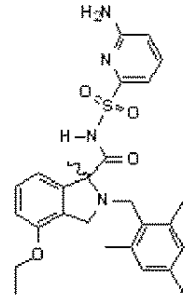
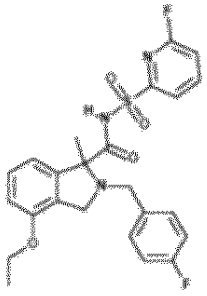
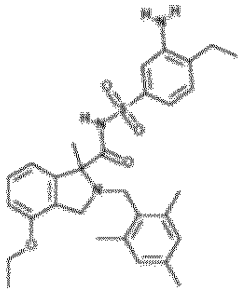
1549	1550	1551
		
1552	1553	1554
		
1555	1556	1557
		
1558	1559	1560
		

【０５８９】

【表１３１】

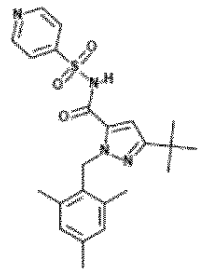
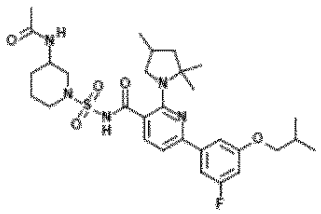
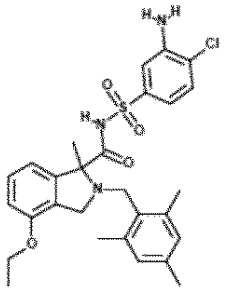
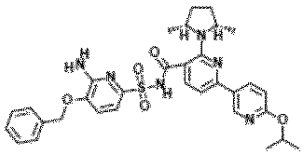
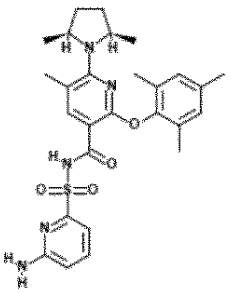
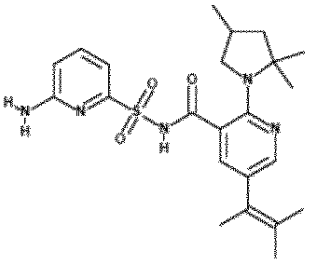
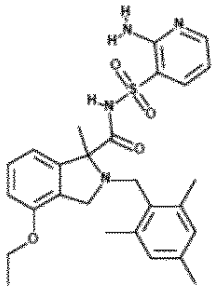
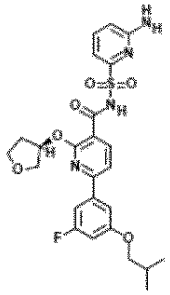
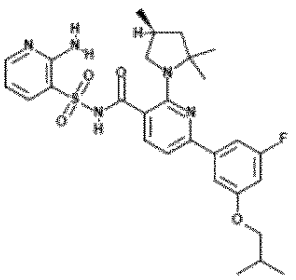
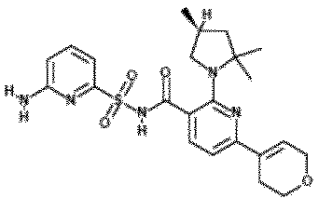
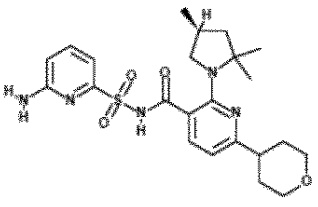
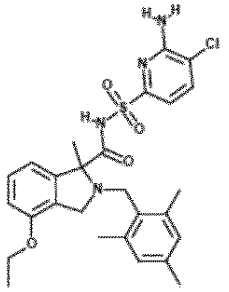
1561	1562	1563
		
1564	1565	1566
		
1567	1568	1569
		
1570	1571	1572
		

【表１３２】

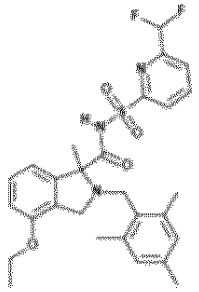
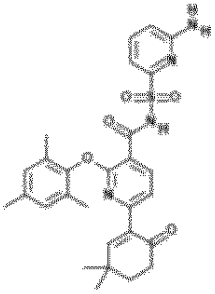
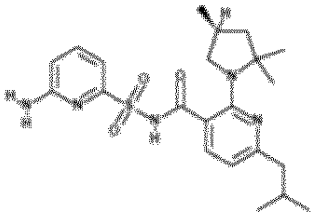
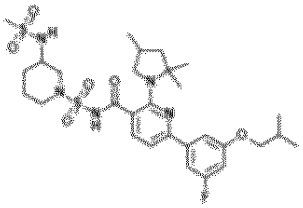
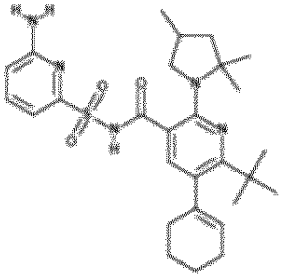
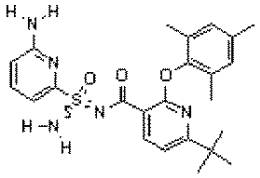
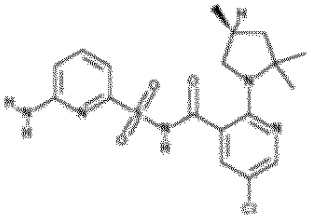
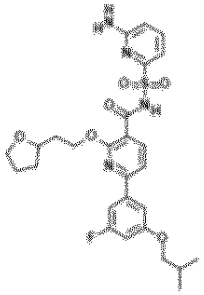
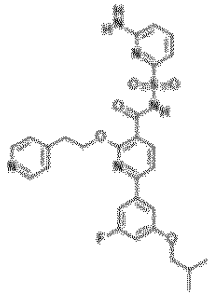
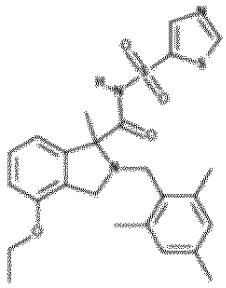
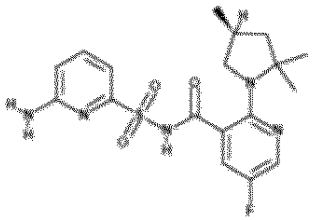
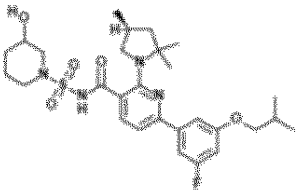
1573	1574	1575
		
1576	1577	1578
		
1579	1580	1581
		
1582	1583	1584
		

【０５９０】

【表１３３】

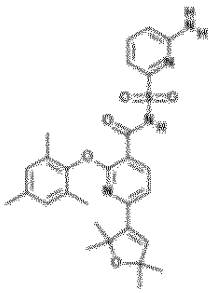
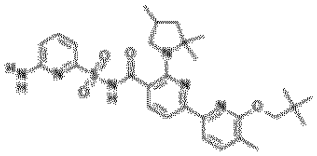
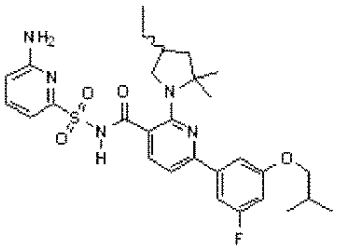
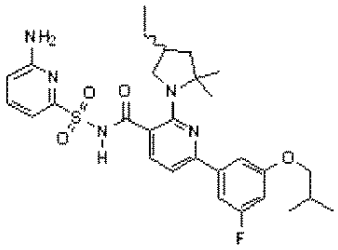
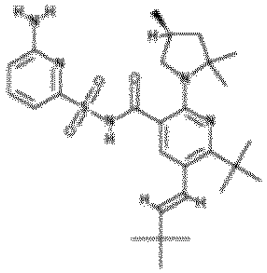
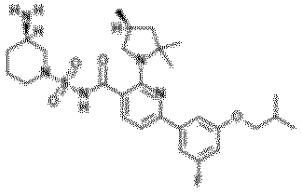
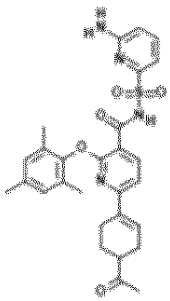
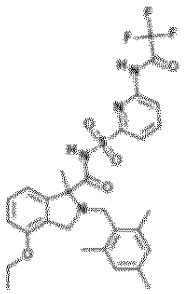
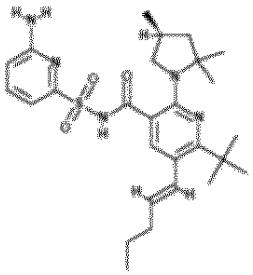
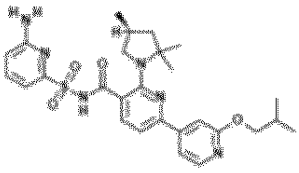
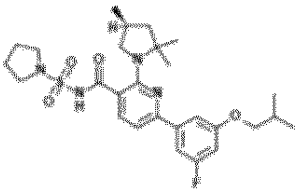
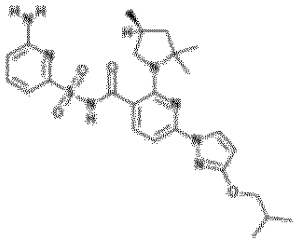
1585	1586	1587
		
1588	1589	1590
		
1591	1592	1593
		
1594	1595	1596
		

【表１３４】

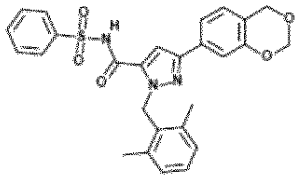
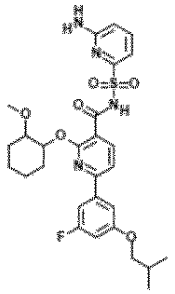
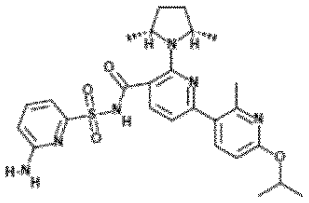
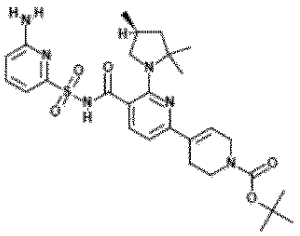
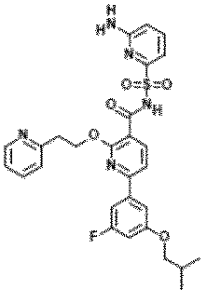
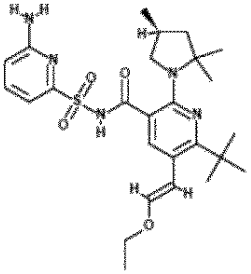
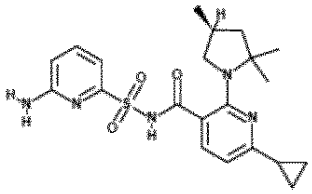
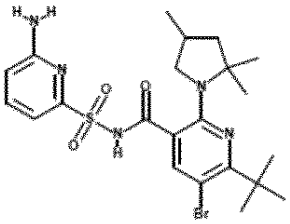
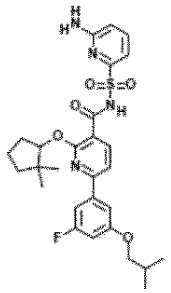
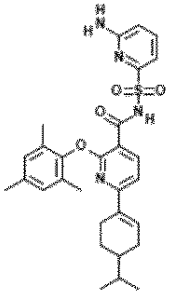
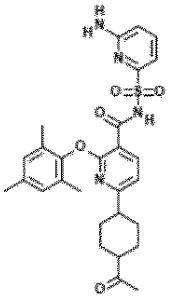
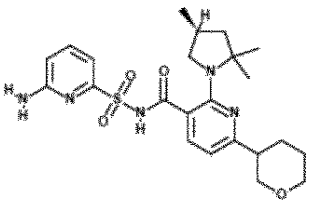
1597	1598	1599
		
1600	1601	1602
		
1603	1604	1605
		
1606	1607	1608
		

【０５９１】

【表１３５】

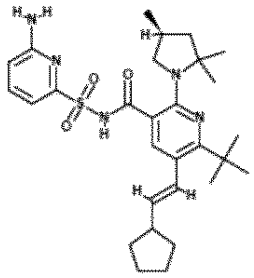
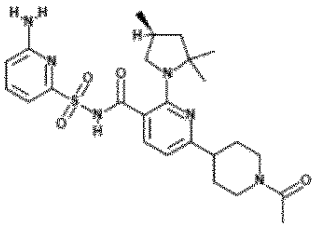
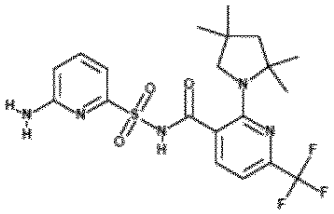
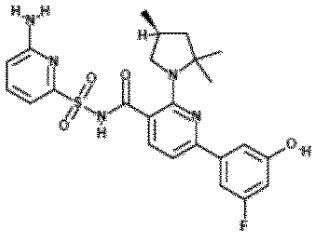
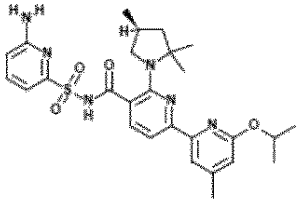
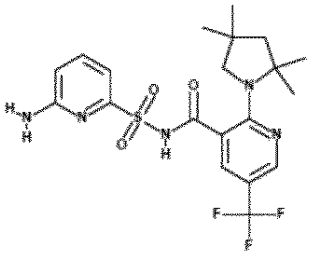
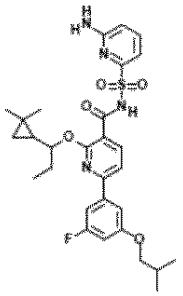
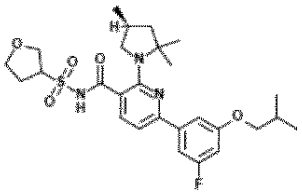
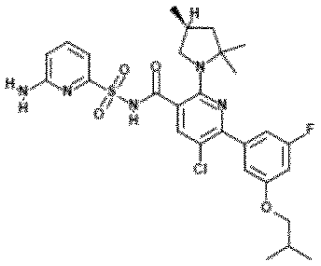
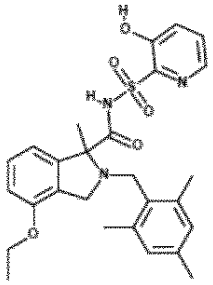
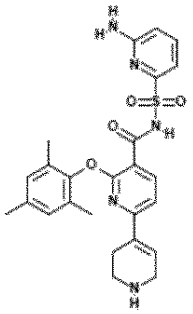
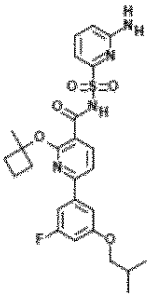
1609	1610	1611
		
1612	1613	1614
		
1615	1616	1617
		
1618	1619	1620
		

【表１３６】

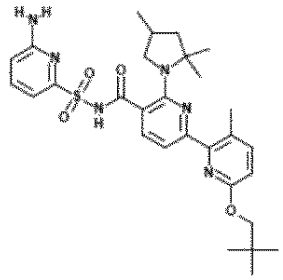
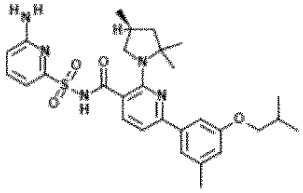
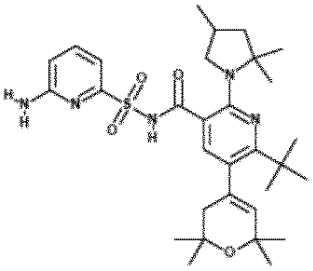
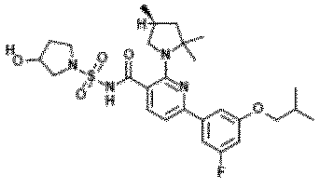
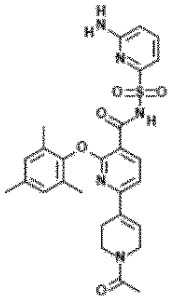
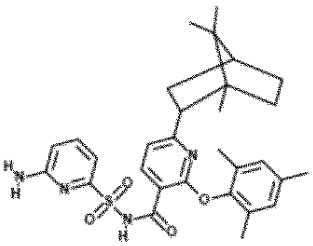
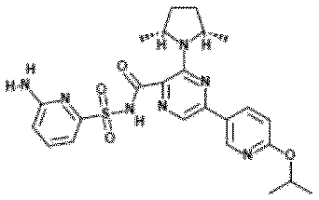
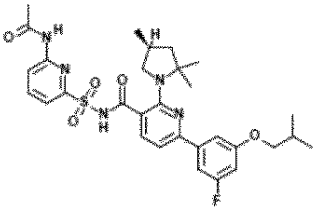
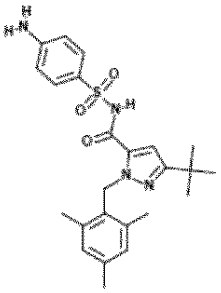
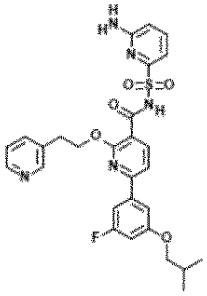
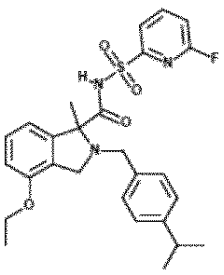
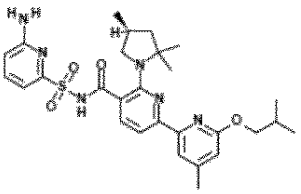
1621	1622	1623
		
1624	1625	1626
		
1627	1628	1629
		
1630	1631	1632
		

【０５９２】

【表１３７】

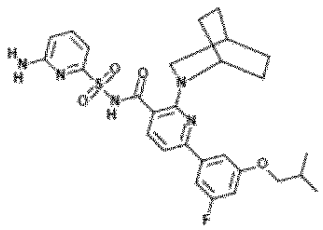
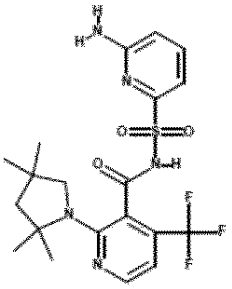
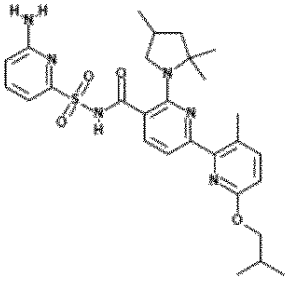
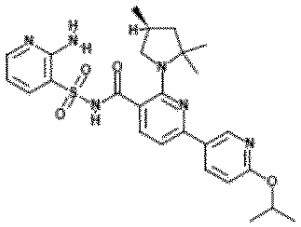
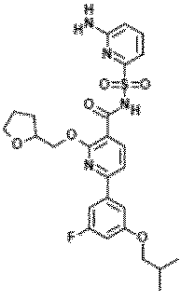
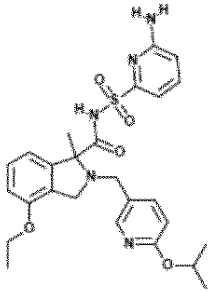
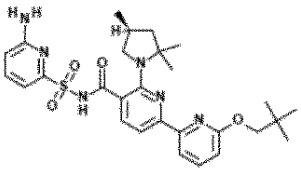
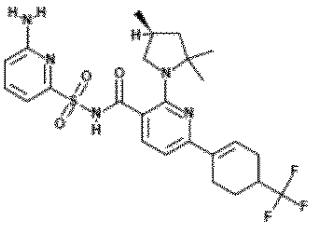
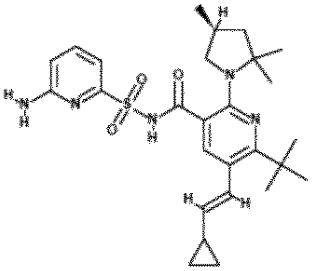
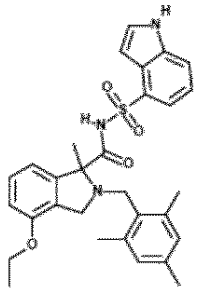
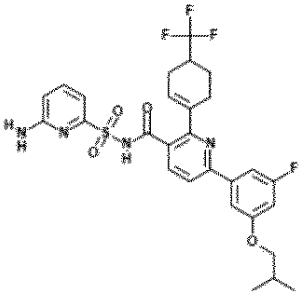
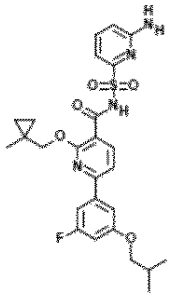
1633	1634	1635
		
1636	1637	1638
		
1639	1640	1641
		
1642	1643	1644
		

【表１３８】

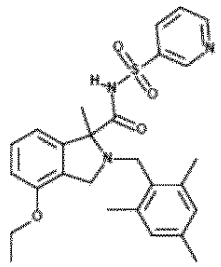
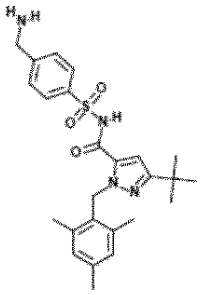
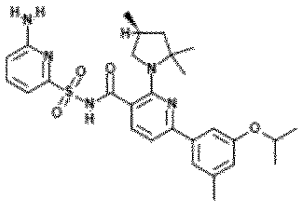
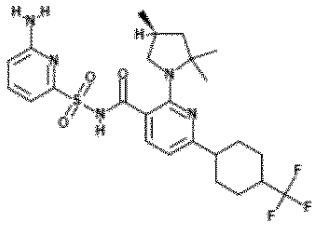
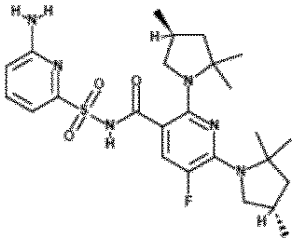
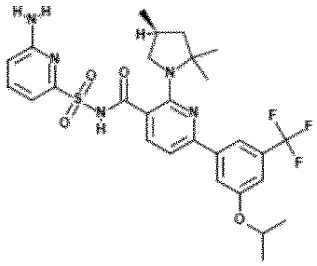
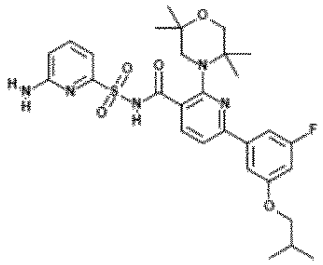
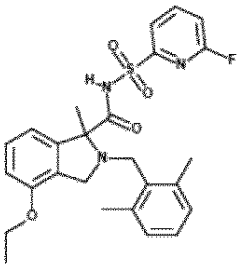
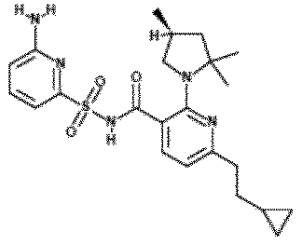
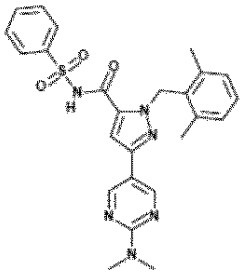
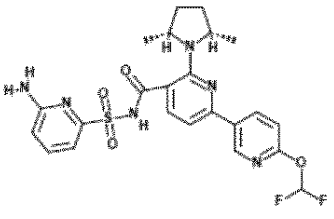
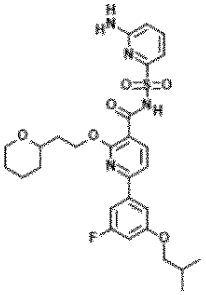
1645	1646	1647
		
1648	1649	1650
		
1651	1652	1653
		
1654	1655	1656
		

【０５９３】

【表１３９】

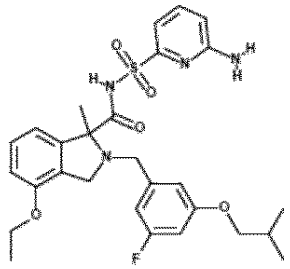
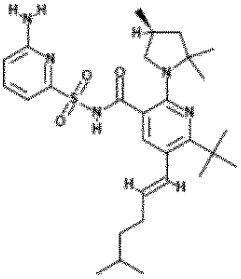
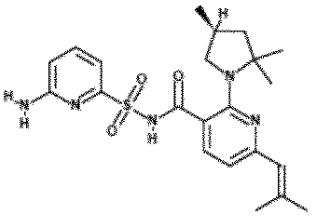
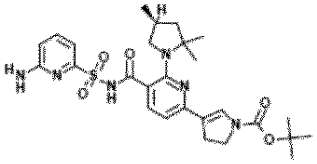
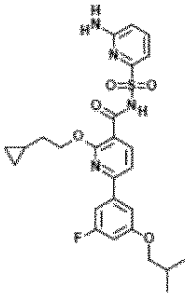
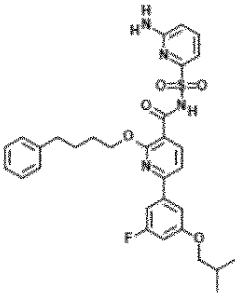
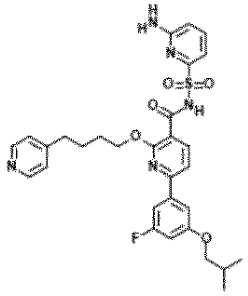
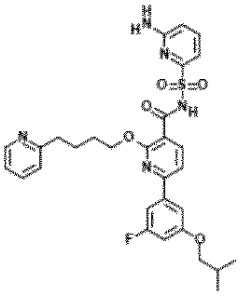
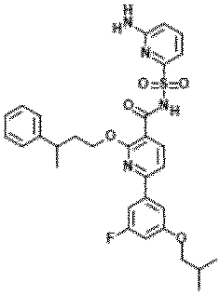
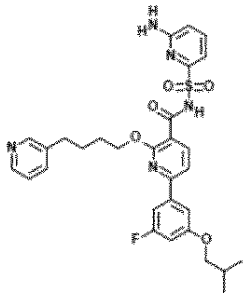
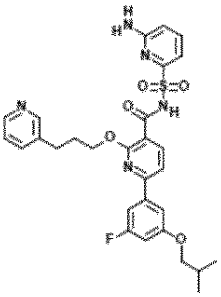
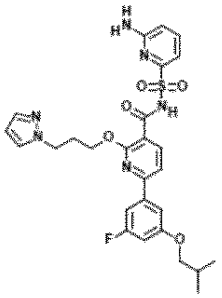
1657	1658	1659
		
1660	1661	1662
		
1663	1664	1665
		
1666	1667	1668
		

【表１４０】

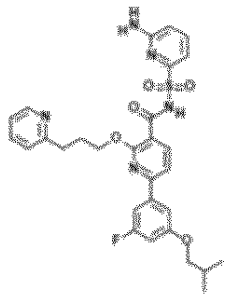
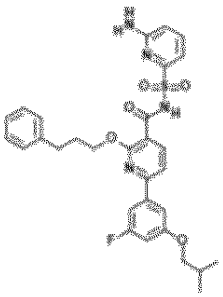
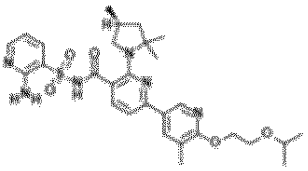
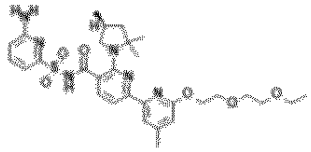
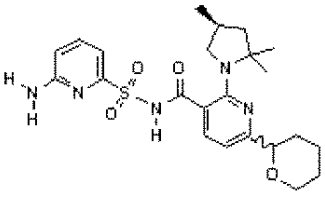
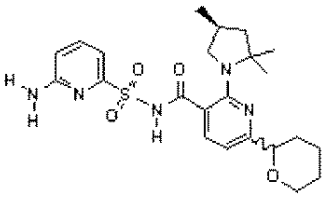
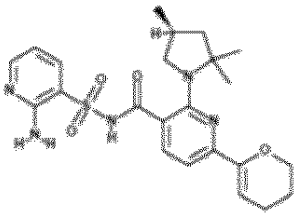
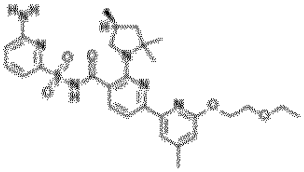
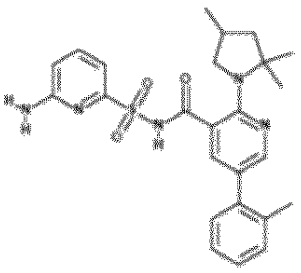
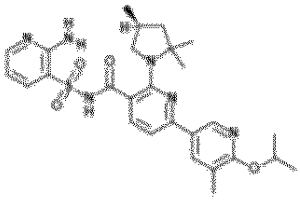
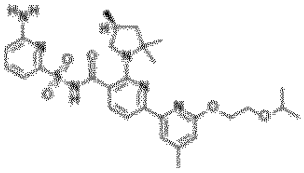
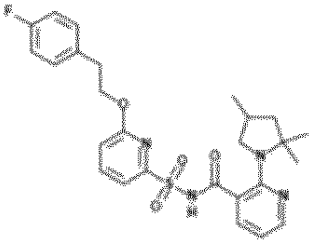
1669	1670	1671
		
1672	1673	1674
		
1675	1676	1677
		
1678	1679	1680
		

【０５９４】

【表１４１】

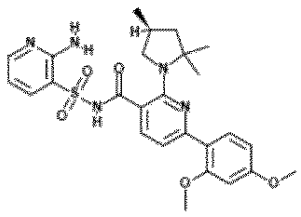
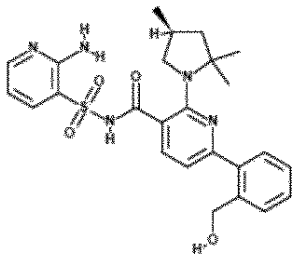
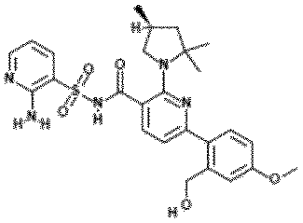
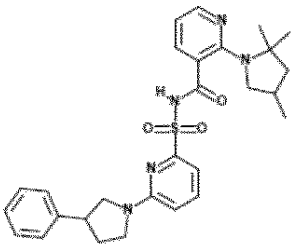
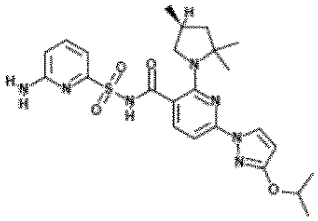
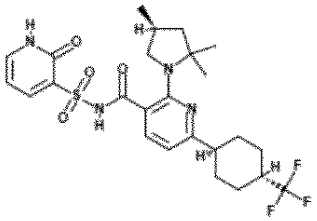
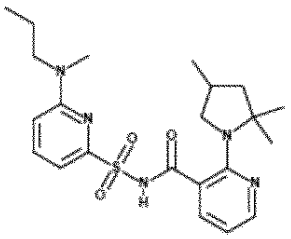
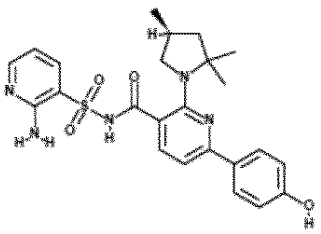
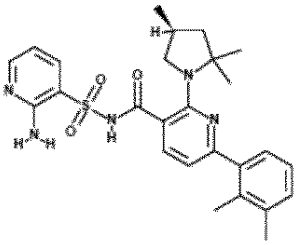
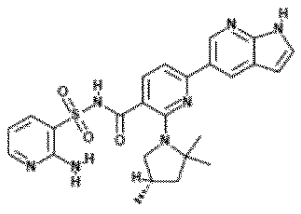
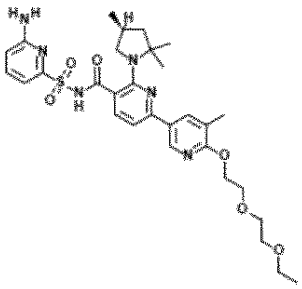
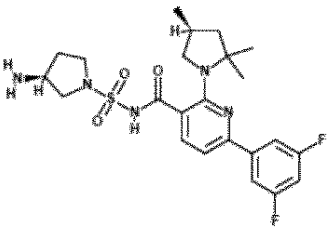
1681	1682	1683
		
1684	1685	1686
		
1687	1688	1689
		
1690	1691	1692
		

【表１４２】

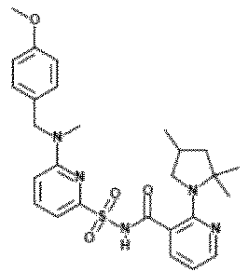
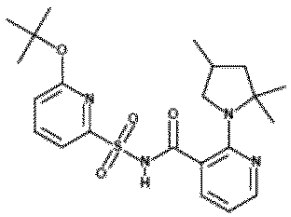
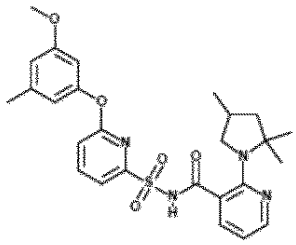
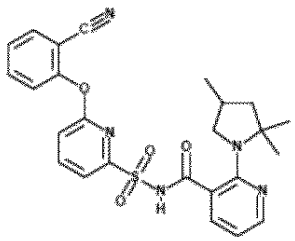
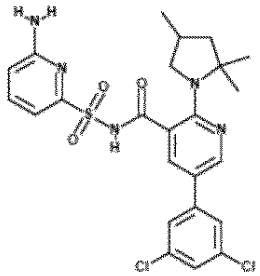
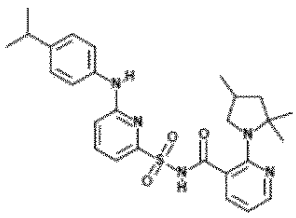
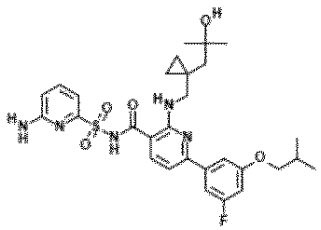
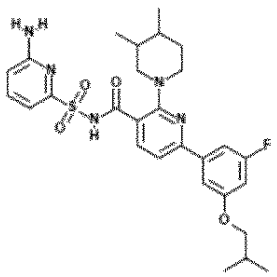
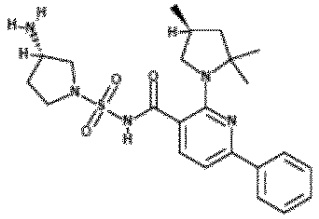
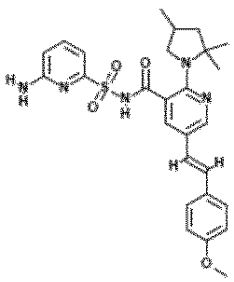
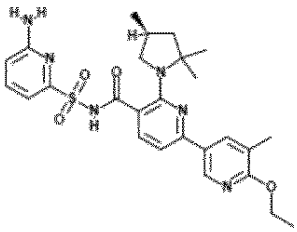
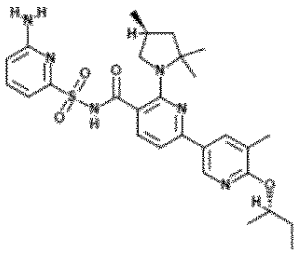
1693	1694	1695
		
1696	1697	1698
		
1699	1700	1701
		
1702	1703	1704
		

【０５９５】

【表１４３】

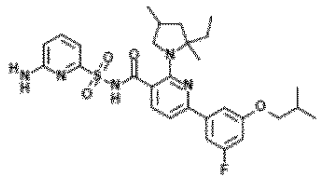
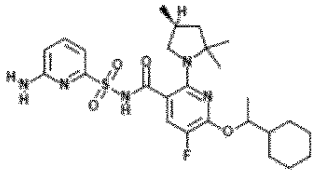
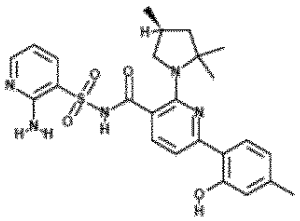
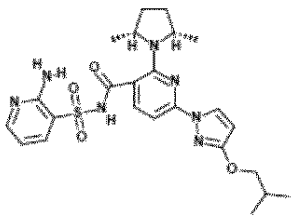
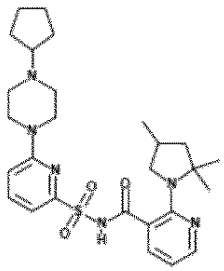
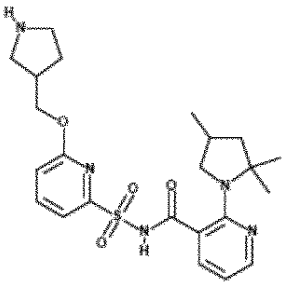
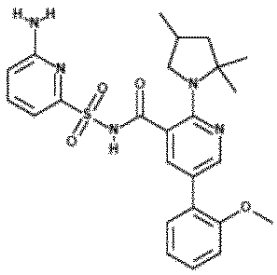
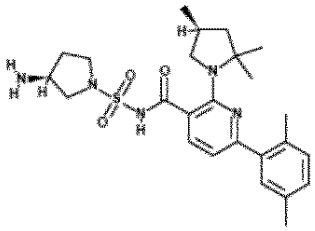
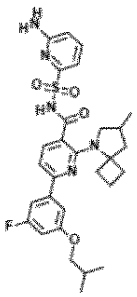
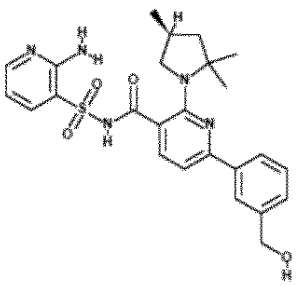
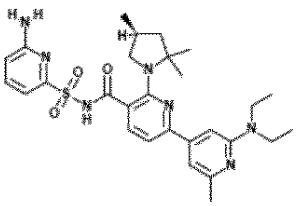
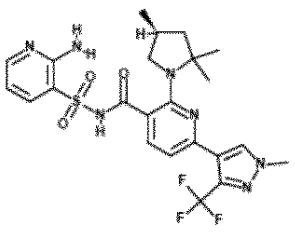
1705	1706	1707
		
1708	1709	1710
		
1711	1712	1713
		
1714	1715	1716
		

【表１４４】

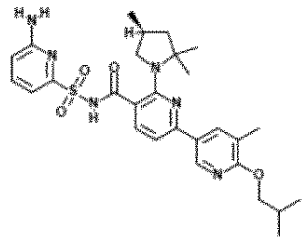
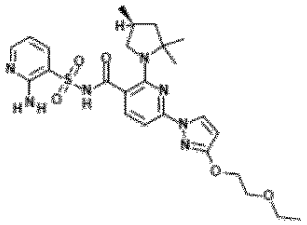
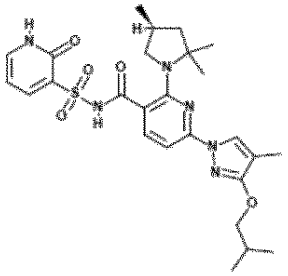
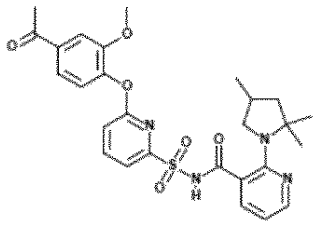
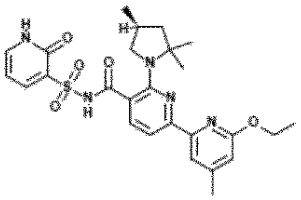
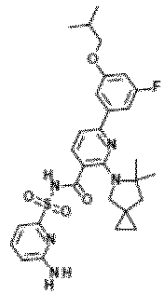
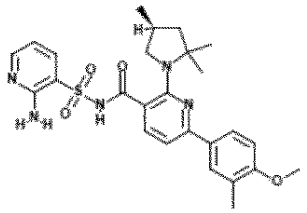
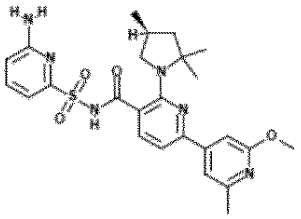
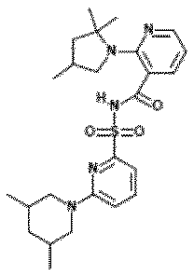
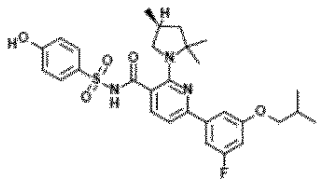
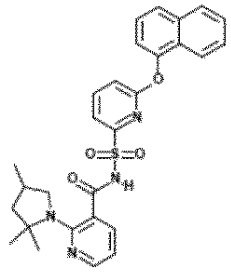
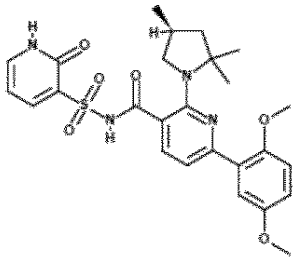
1717	1718	1719
		
1720	1721	1722
		
1723	1724	1725
		
1726	1727	1728
		

【０５９６】

【表１４５】

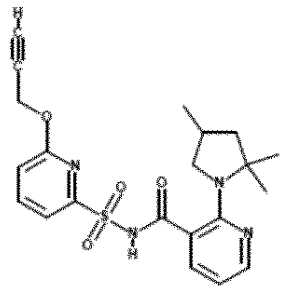
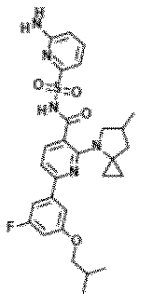
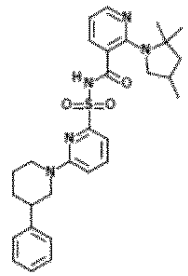
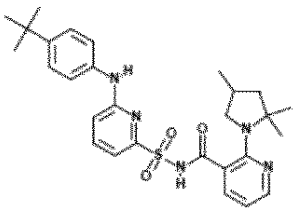
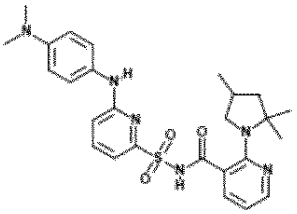
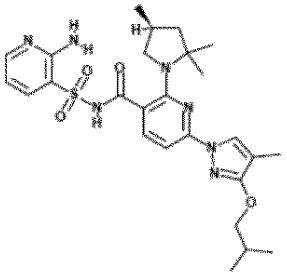
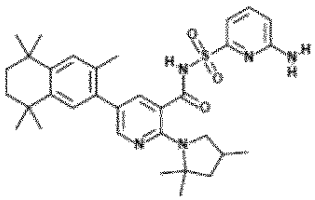
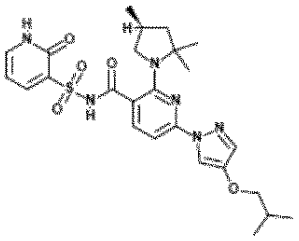
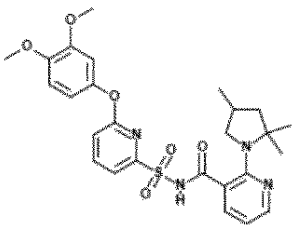
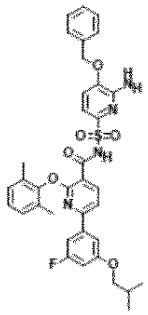
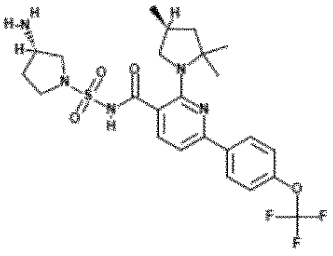
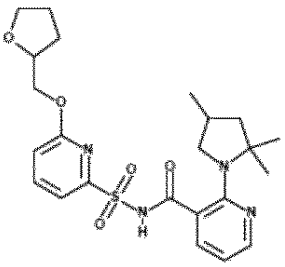
1729	1730	1731
		
1732	1733	1734
		
1735	1736	1737
		
1738	1739	1740
		

【表１４６】

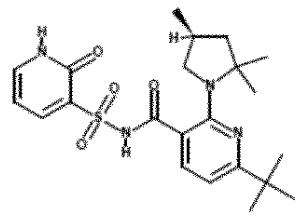
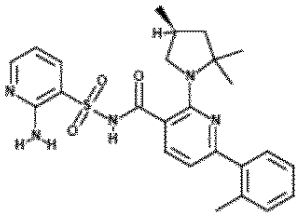
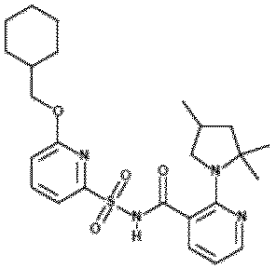
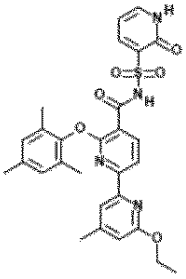
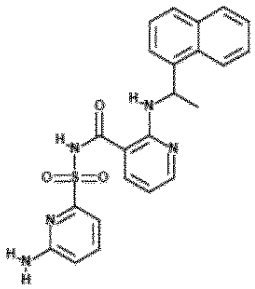
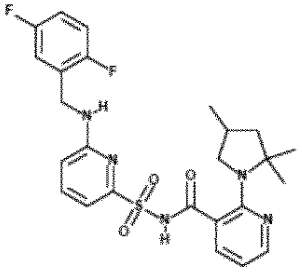
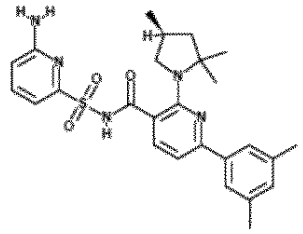
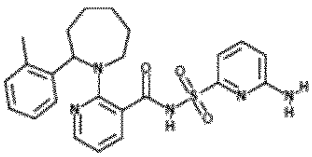
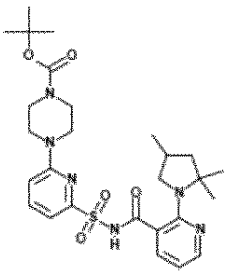
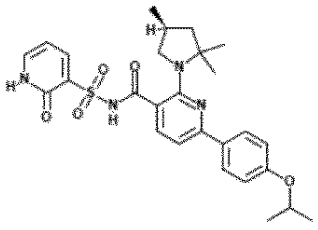
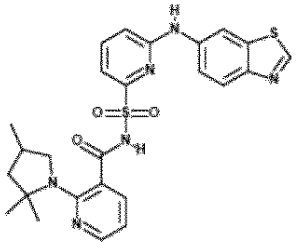
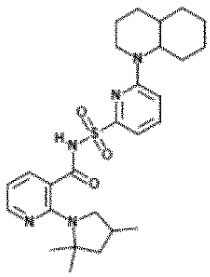
1741	1742	1743
		
1744	1745	1746
		
1747	1748	1749
		
1750	1751	1752
		

【０５９７】

【表１４７】

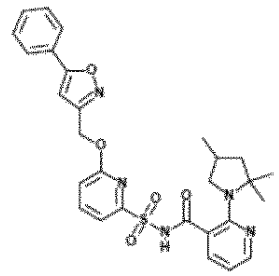
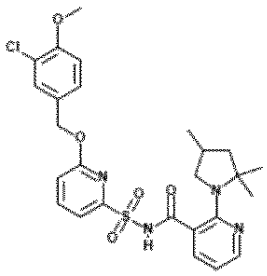
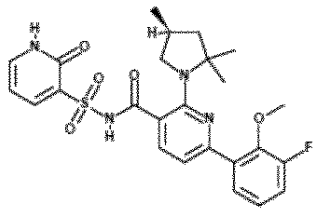
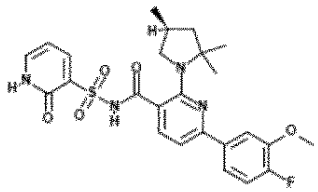
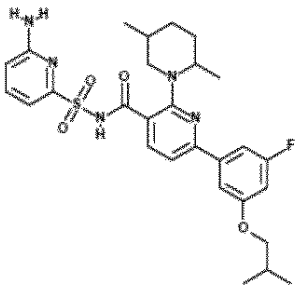
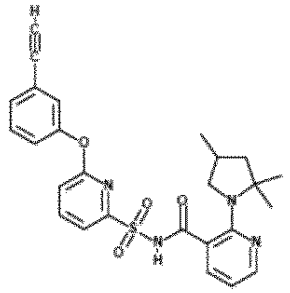
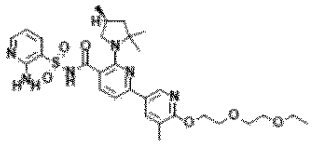
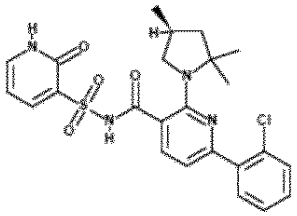
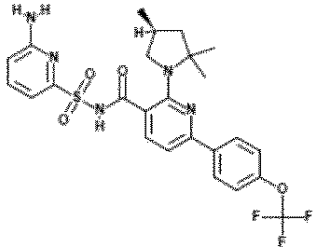
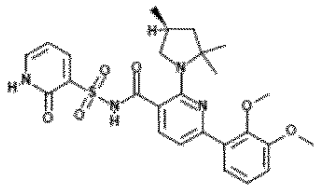
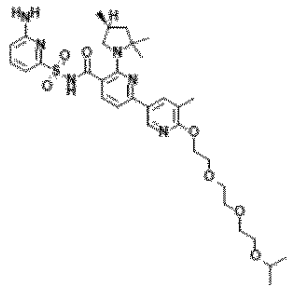
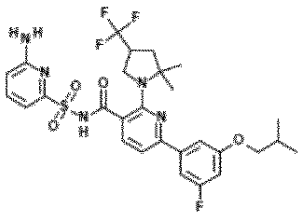
1753	1754	1755
		
1756	1757	1758
		
1759	1760	1761
		
1762	1763	1764
		

【表１４８】

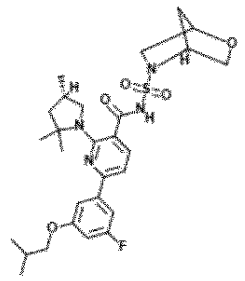
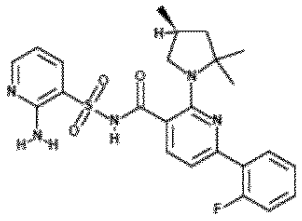
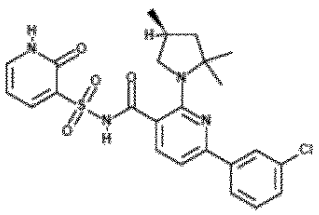
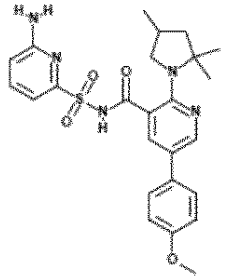
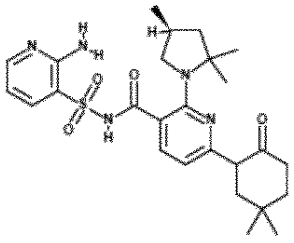
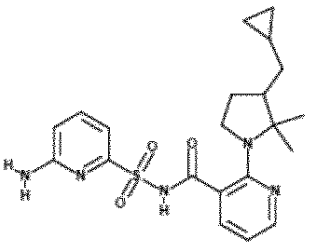
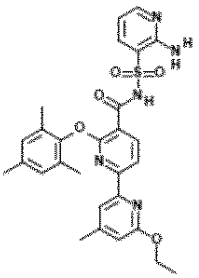
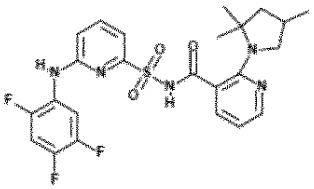
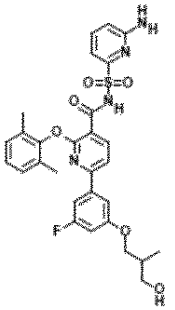
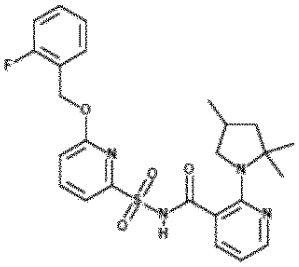
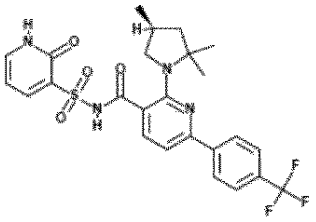
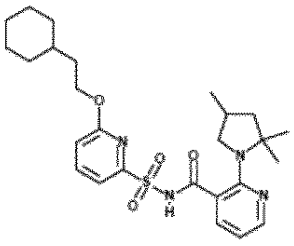
1765	1766	1767
		
1768	1769	1770
		
1771	1772	1773
		
1774	1775	1776
		

【０５９８】

【表１４９】

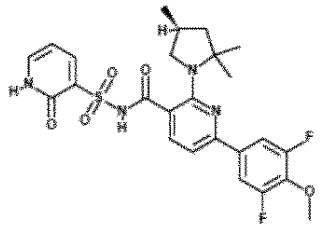
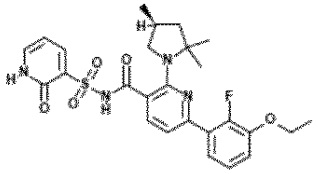
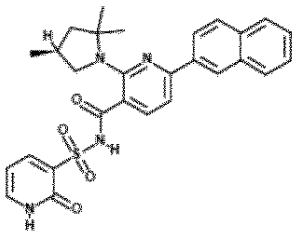
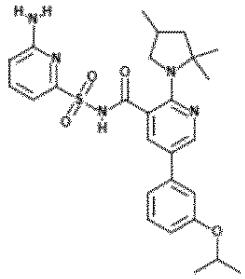
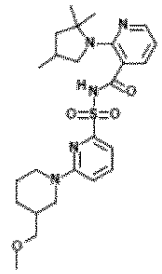
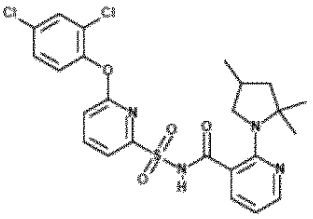
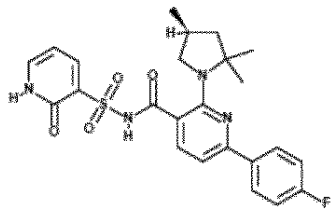
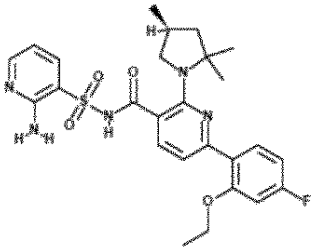
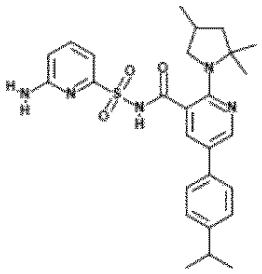
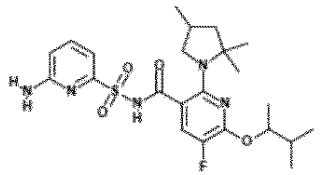
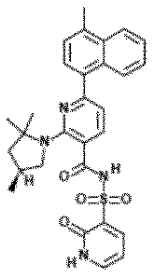
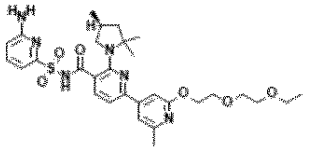
1777	1778	1779
		
1780	1781	1782
		
1783	1784	1785
		
1786	1787	1788
		

【表１５０】

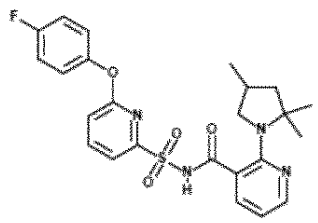
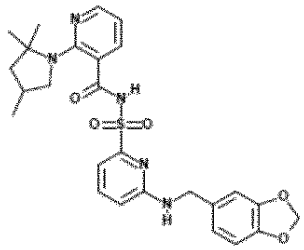
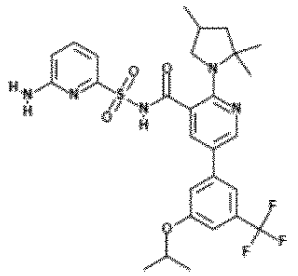
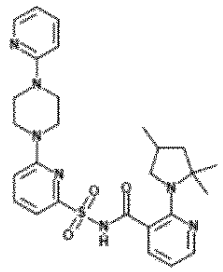
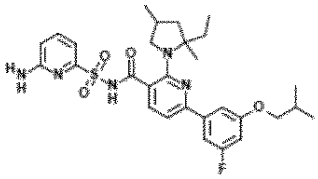
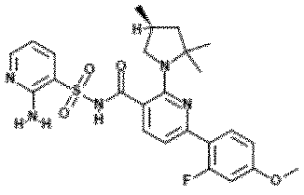
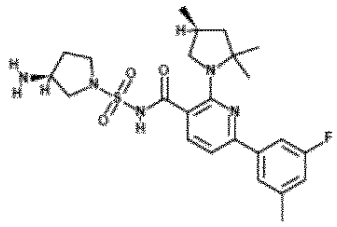
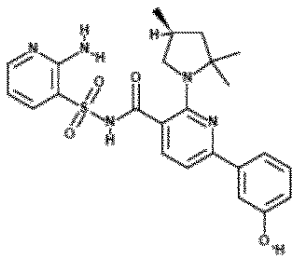
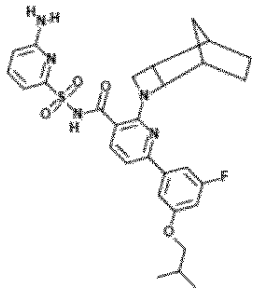
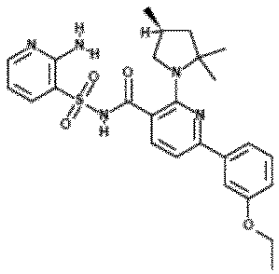
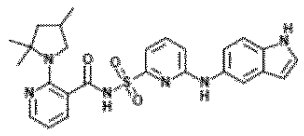
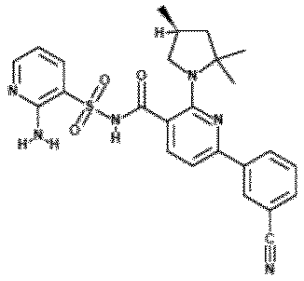
1789	1790	1791
		
1792	1793	1794
		
1795	1796	1797
		
1798	1799	1800
		

【０５９９】

【表１５１】

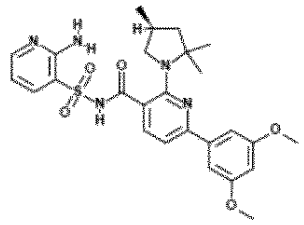
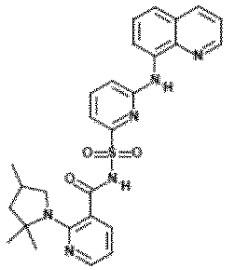
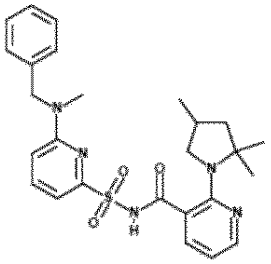
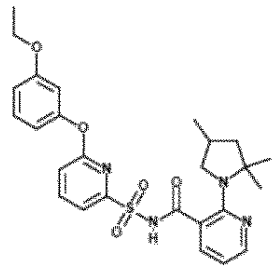
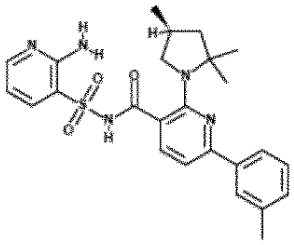
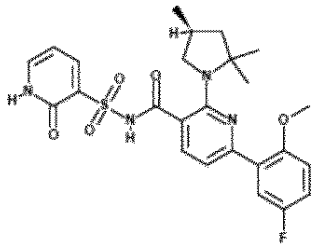
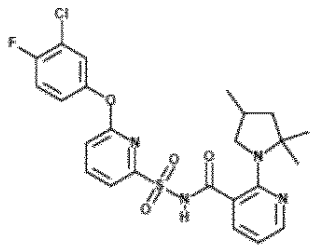
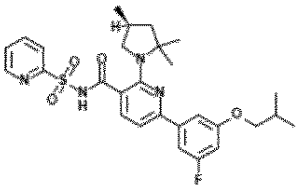
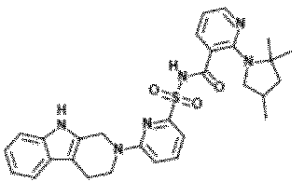
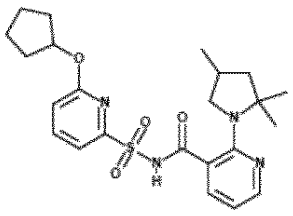
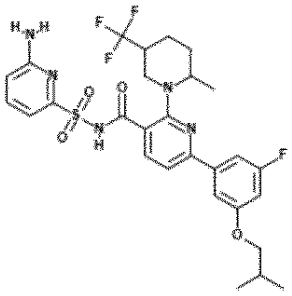
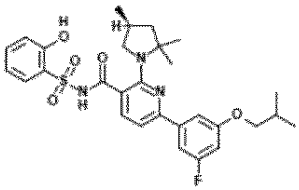
1801	1802	1803
		
1804	1805	1806
		
1807	1808	1809
		
1810	1811	1812
		

【表１５２】

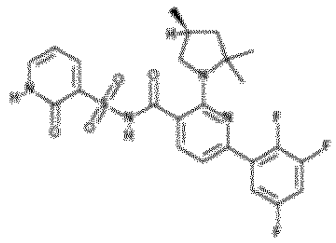
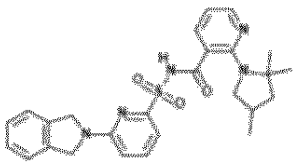
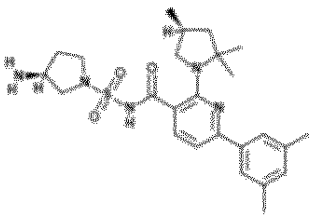
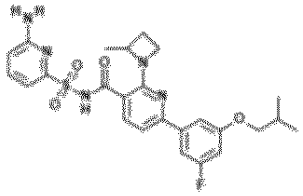
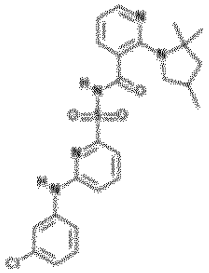
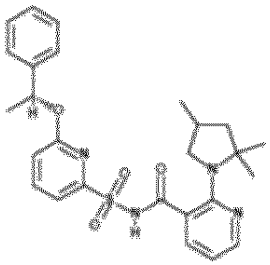
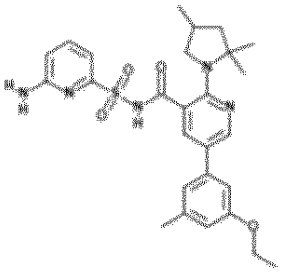
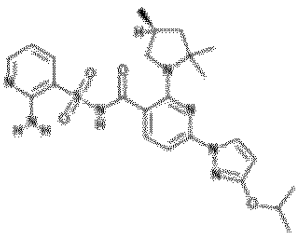
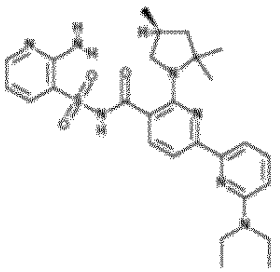
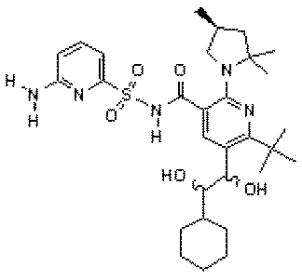
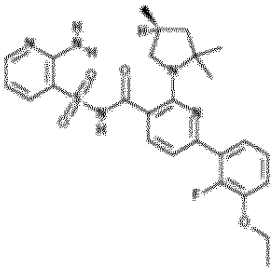
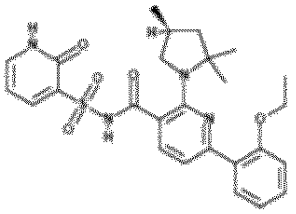
1813	1814	1815
		
1816	1817	1818
		
1819	1820	1821
		
1822	1823	1824
		

【０６００】

【表１５３】

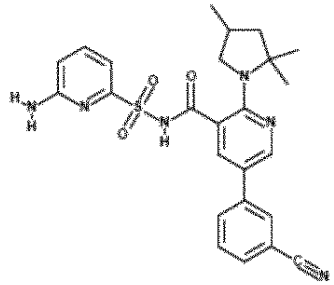
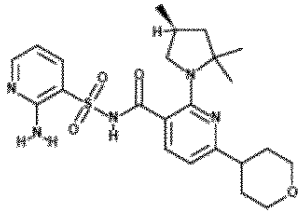
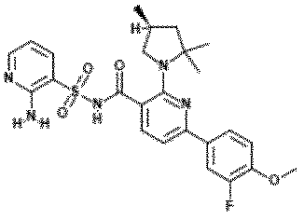
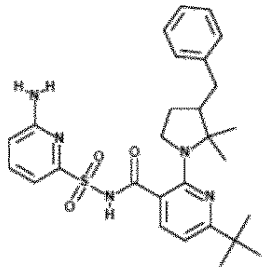
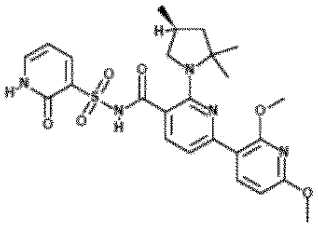
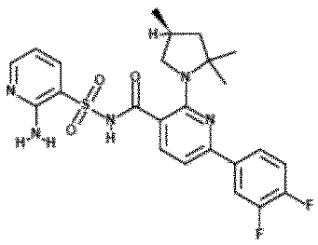
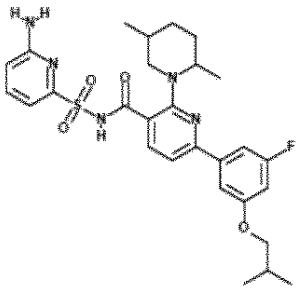
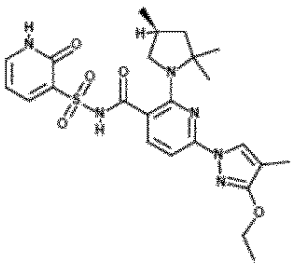
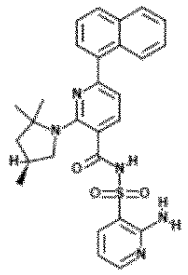
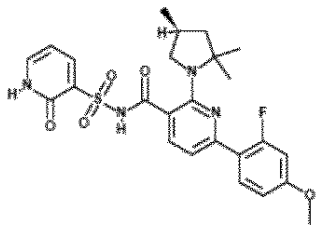
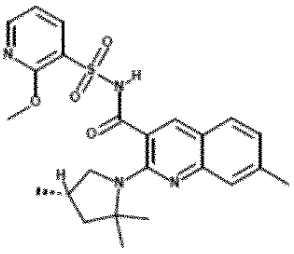
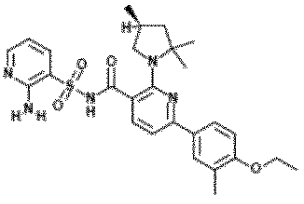
1825	1826	1827
		
1828	1829	1830
		
1831	1832	1833
		
1834	1835	1836
		

【表１５４】

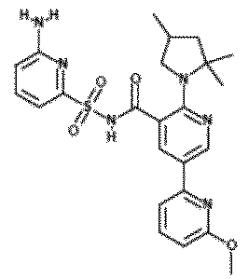
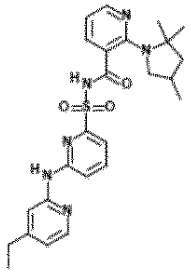
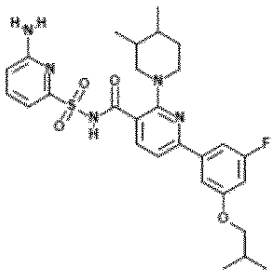
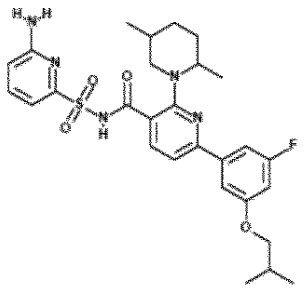
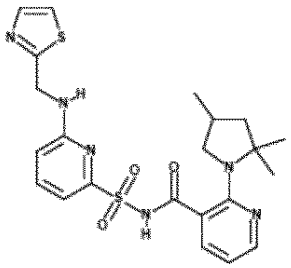
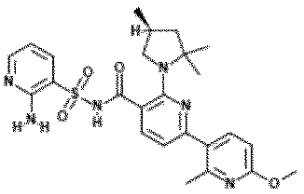
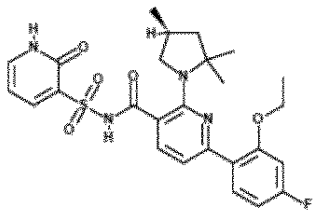
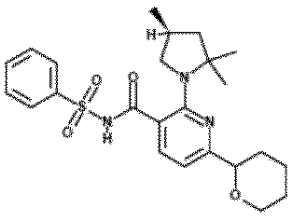
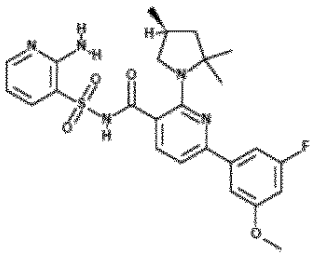
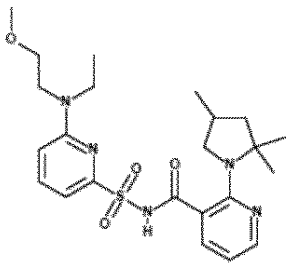
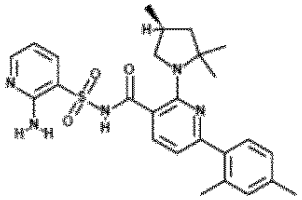
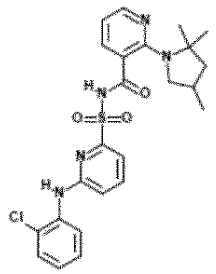
1837	1838	1839
		
1840	1841	1842
		
1843	1844	1845
		
1846	1847	1848
		

【０６０１】

【表１５５】

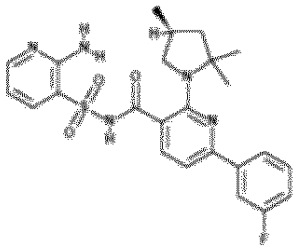
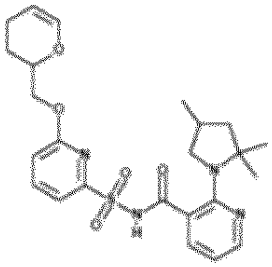
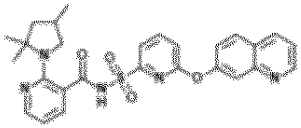
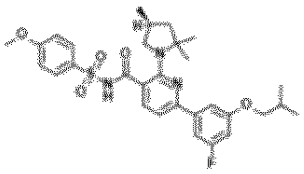
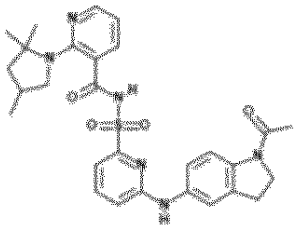
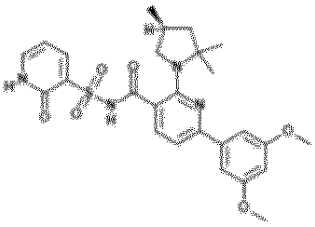
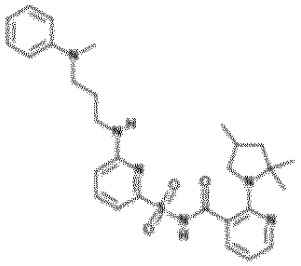
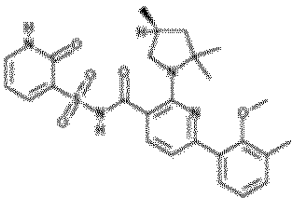
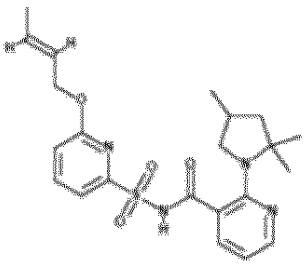
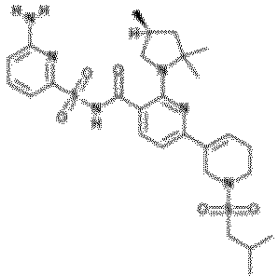
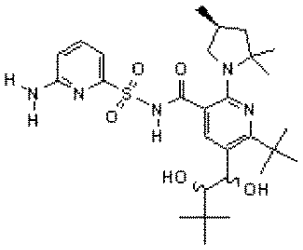
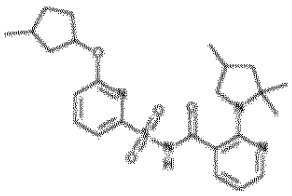
1849	1850	1851
		
1852	1853	1854
		
1855	1856	1857
		
1858	1859	1860
		

【表１５６】

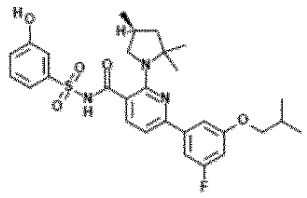
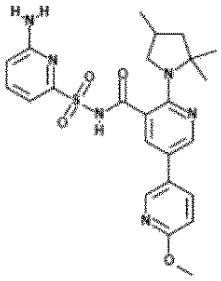
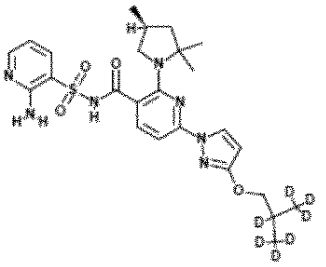
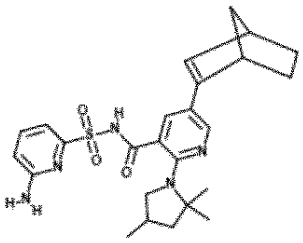
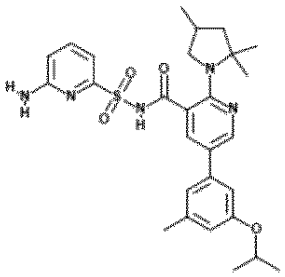
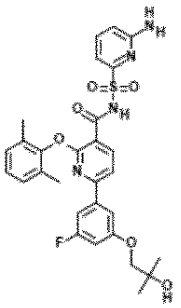
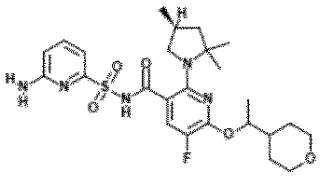
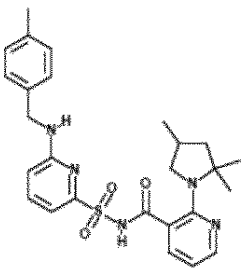
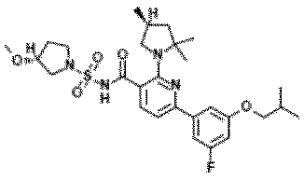
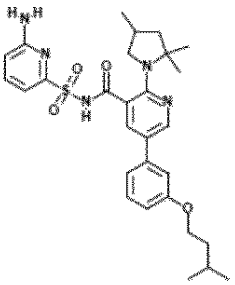
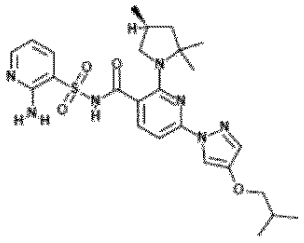
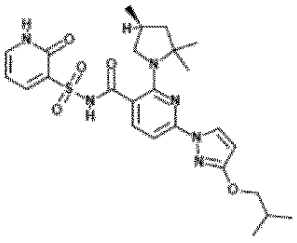
1861	1862	1863
		
1864	1865	1866
		
1867	1868	1869
		
1870	1871	1872
		

【０６０２】

【表１５７】

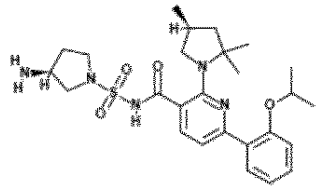
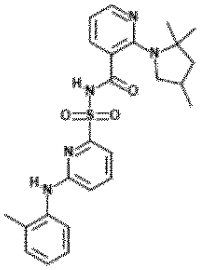
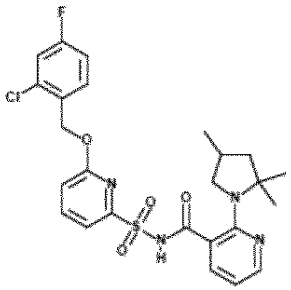
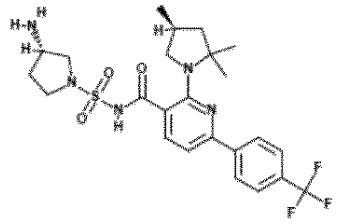
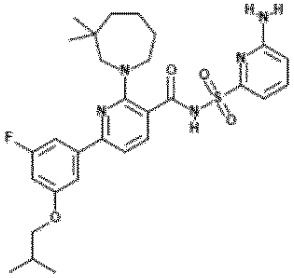
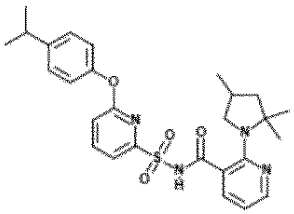
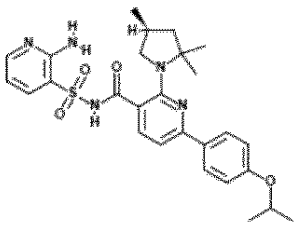
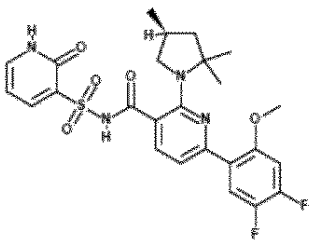
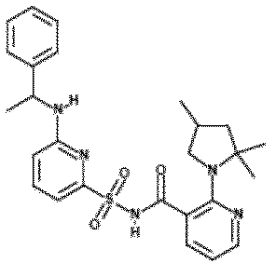
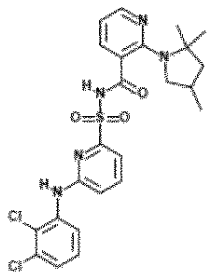
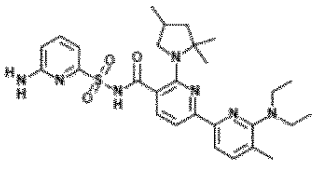
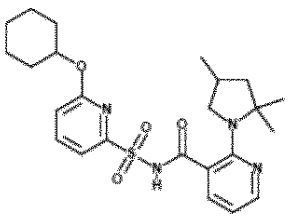
1873	1874	1875
		
1876	1877	1878
		
1879	1880	1881
		
1882	1883	1884
		

【表１５８】

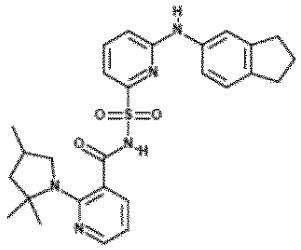
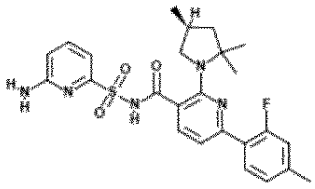
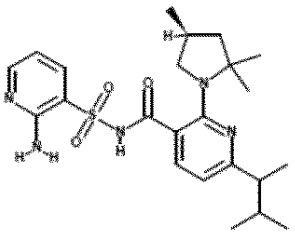
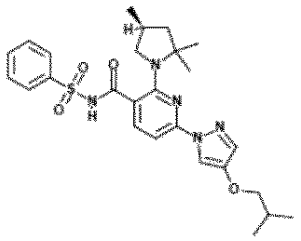
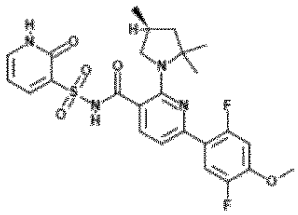
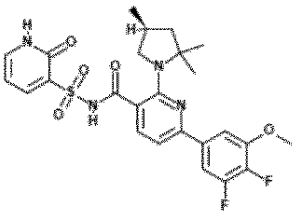
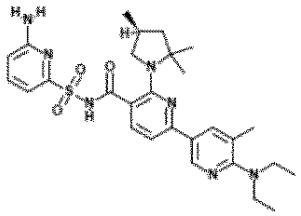
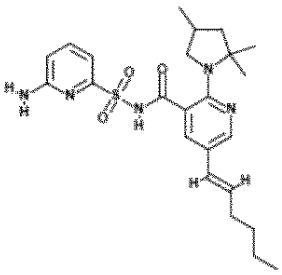
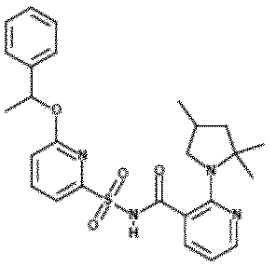
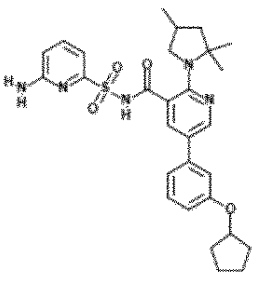
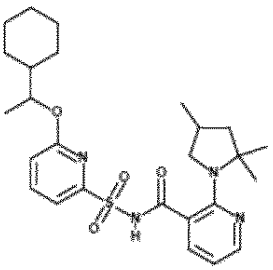
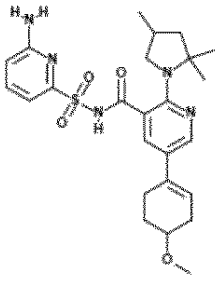
1885	1886	1887
		
1888	1889	1890
		
1891	1892	1893
		
1894	1895	1896
		

【０６０３】

【表１５９】

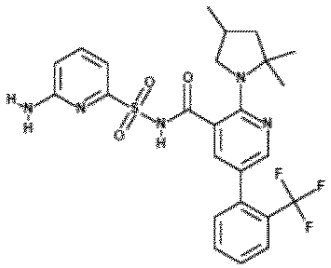
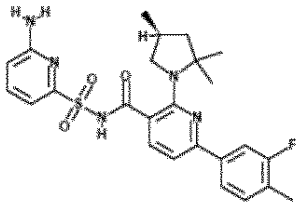
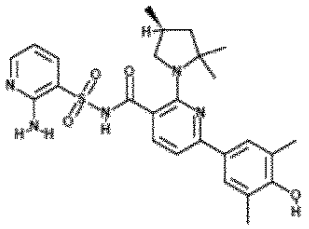
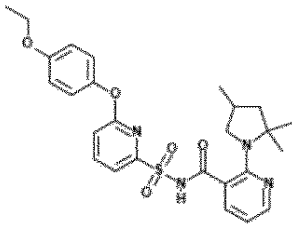
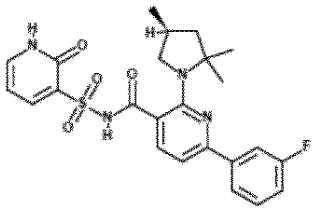
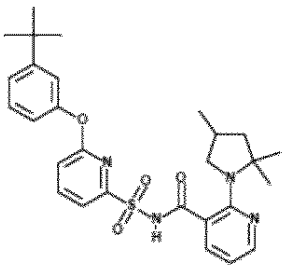
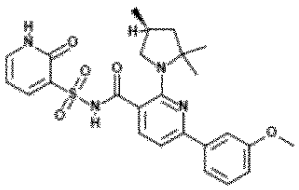
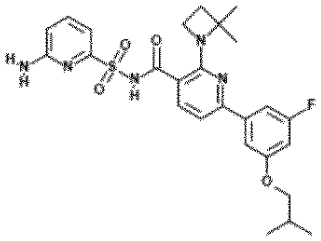
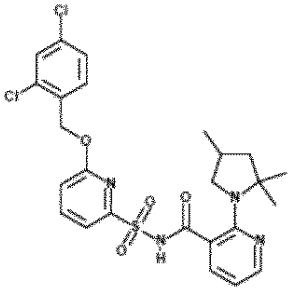
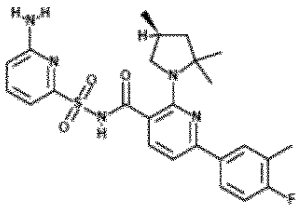
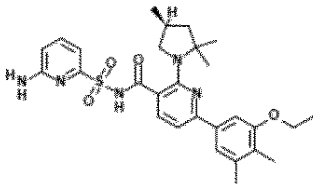
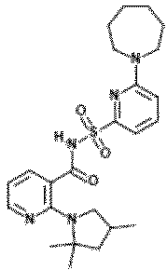
1897	1898	1899
		
1900	1901	1902
		
1903	1904	1905
		
1906	1907	1908
		

【表１６０】

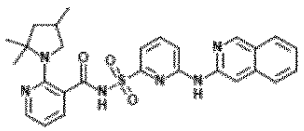
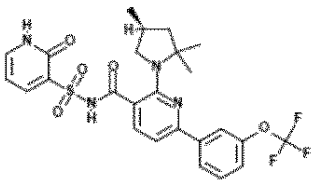
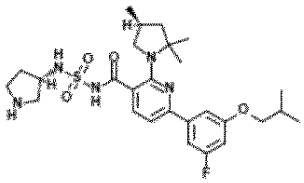
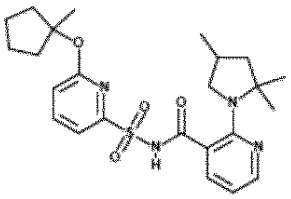
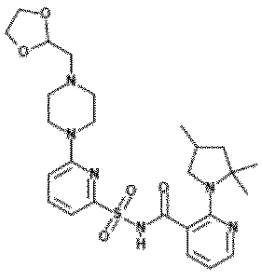
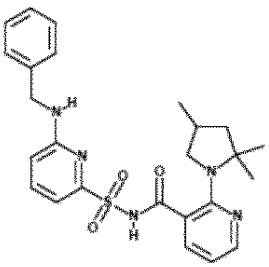
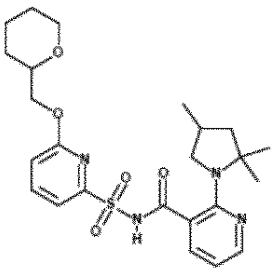
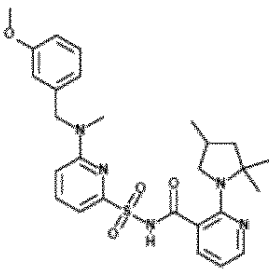
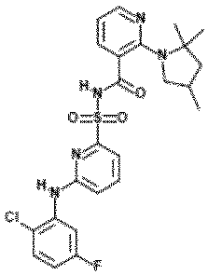
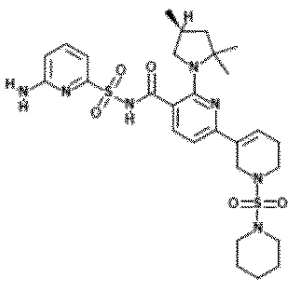
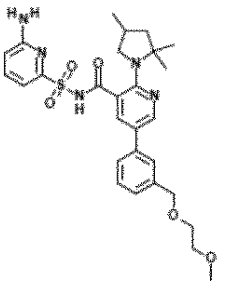
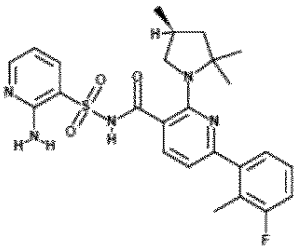
1909	1910	1911
		
1912	1913	1914
		
1915	1916	1917
		
1918	1919	1920
		

【０６０４】

【表１６１】

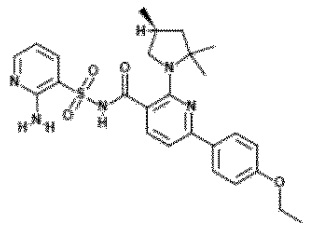
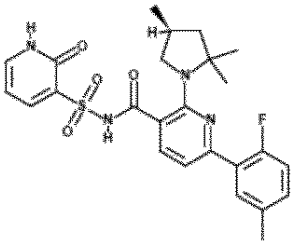
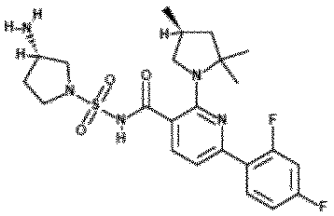
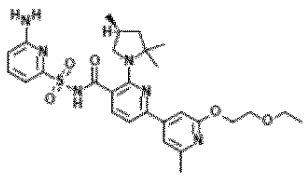
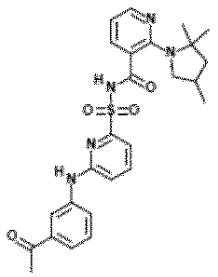
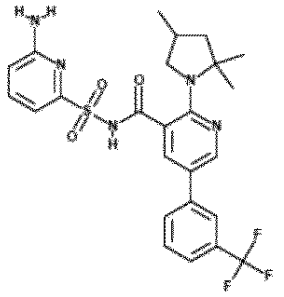
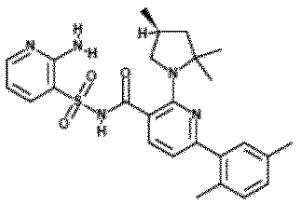
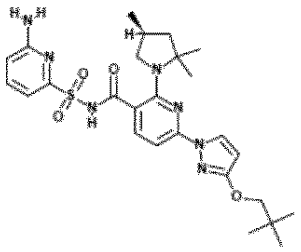
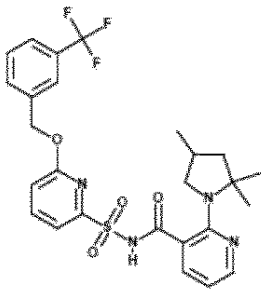
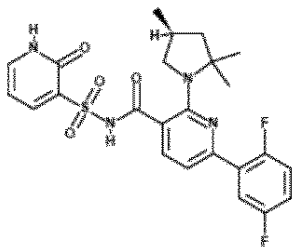
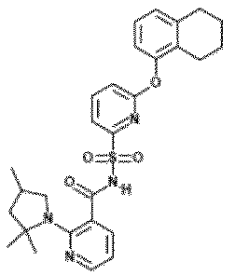
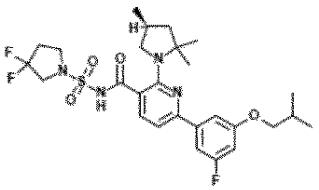
1921	1922	1923
		
1924	1925	1926
		
1927	1928	1929
		
1930	1931	1932
		

【表１６２】

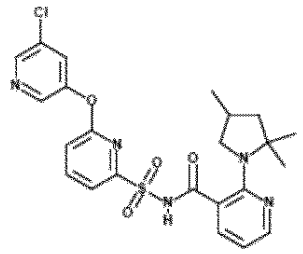
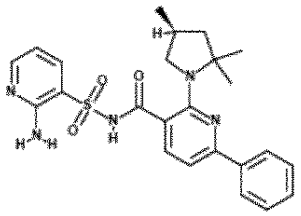
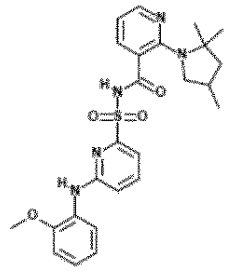
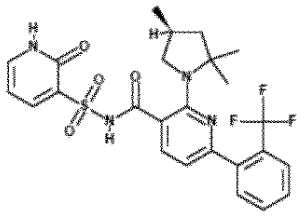
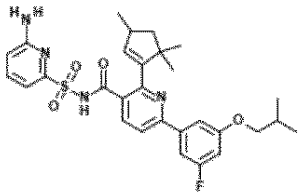
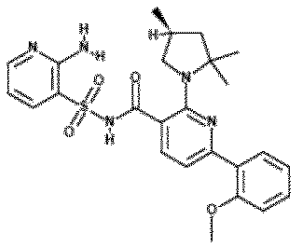
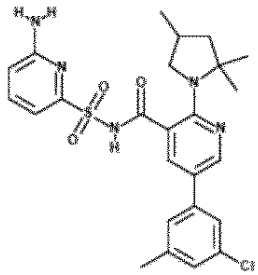
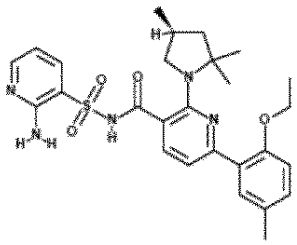
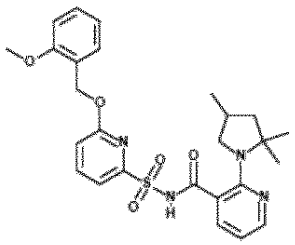
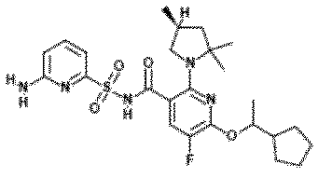
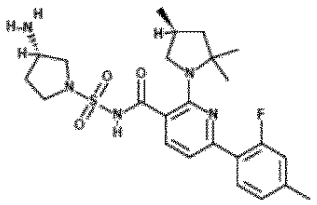
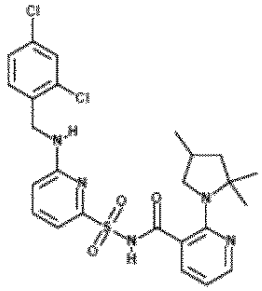
1933	1934	1935
		
1936	1937	1938
		
1939	1940	1941
		
1942	1943	1944
		

【０６０５】

【表１６３】

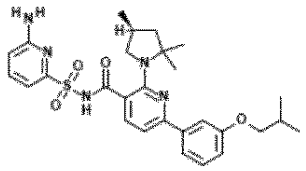
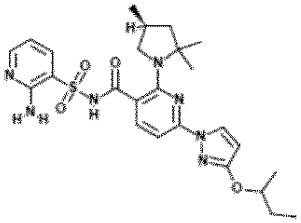
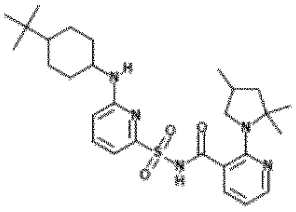
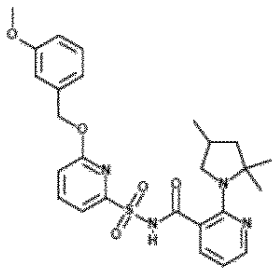
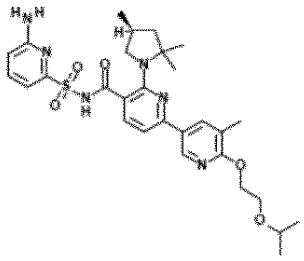
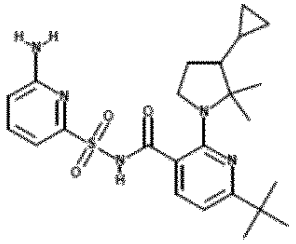
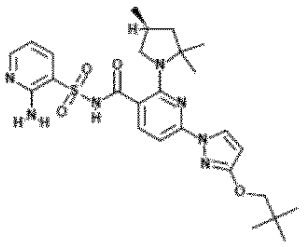
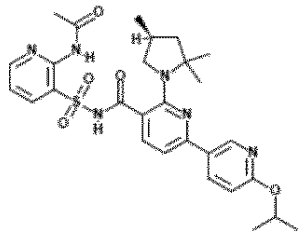
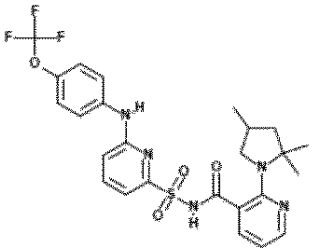
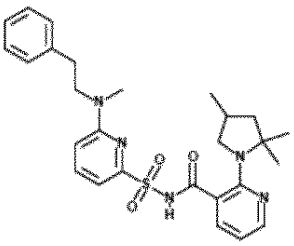
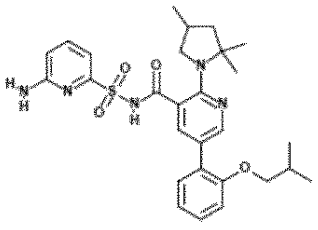
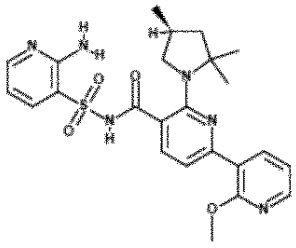
1945	1946	1947
		
1948	1949	1950
		
1951	1952	1953
		
1954	1955	1956
		

【表１６４】

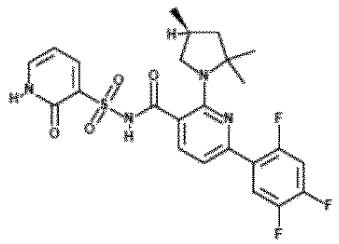
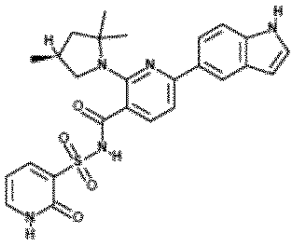
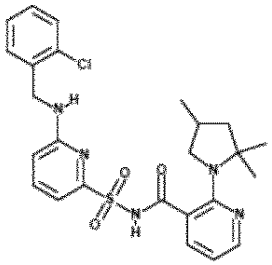
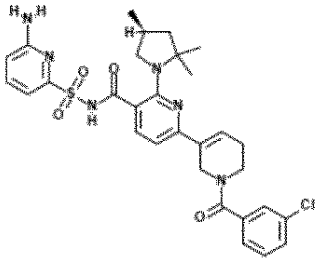
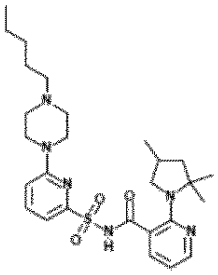
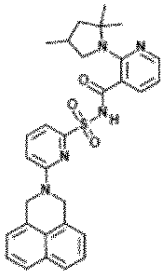
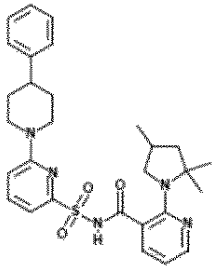
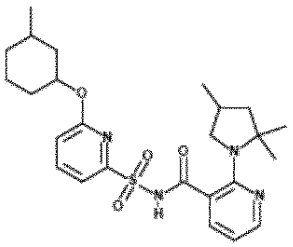
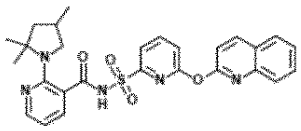
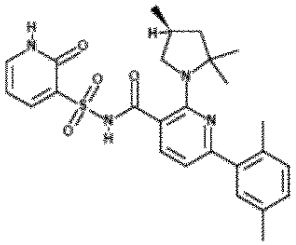
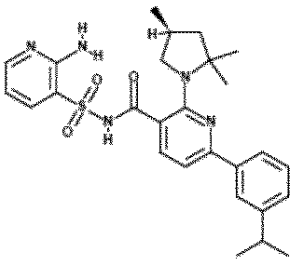
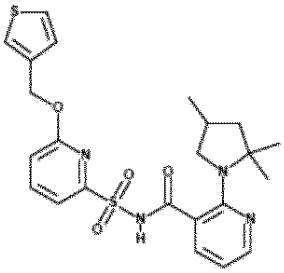
1957	1958	1959
		
1960	1961	1962
		
1963	1964	1965
		
1966	1967	1968
		

【０６０６】

【表１６５】

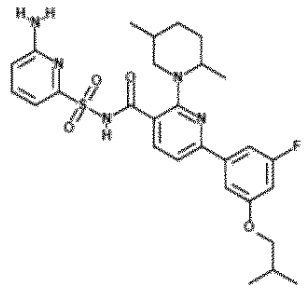
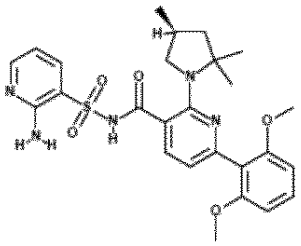
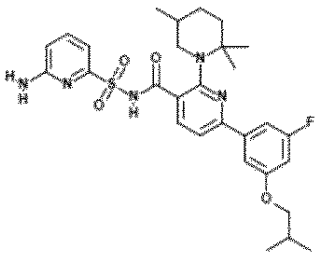
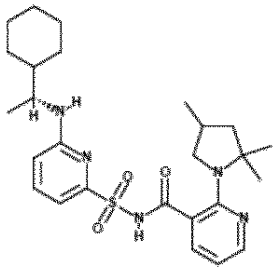
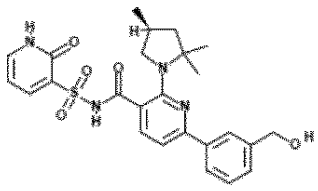
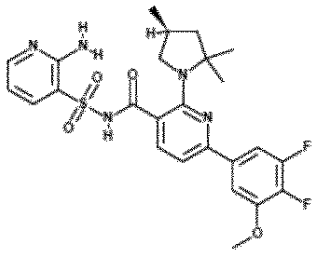
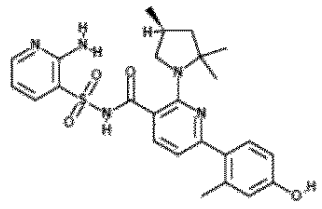
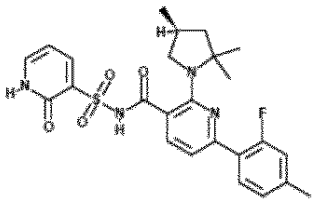
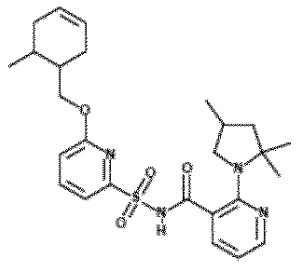
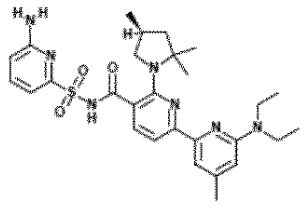
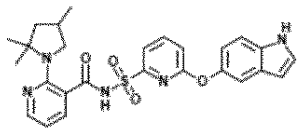
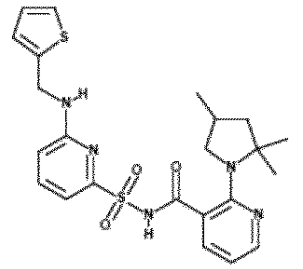
1969	1970	1971
		
1972	1973	1974
		
1975	1976	1977
		
1978	1979	1980
		

【表１６６】

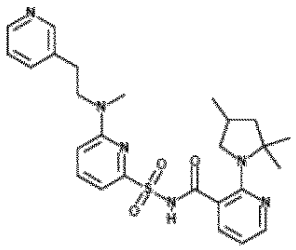
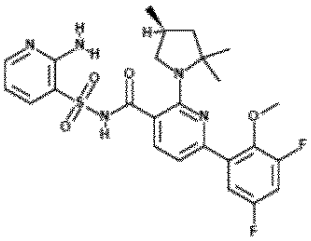
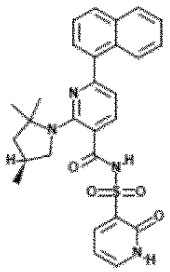
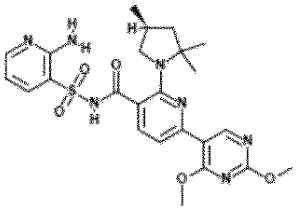
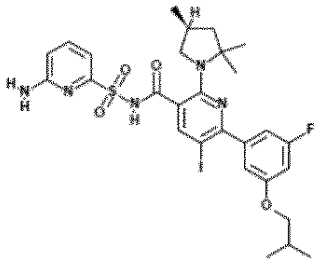
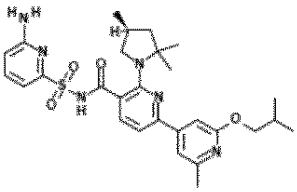
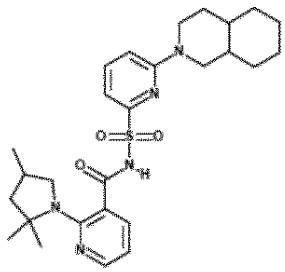
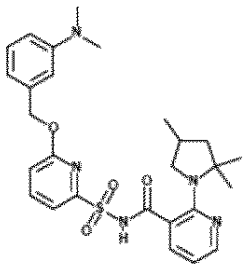
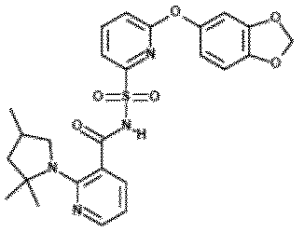
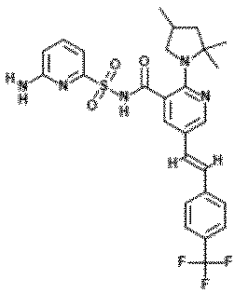
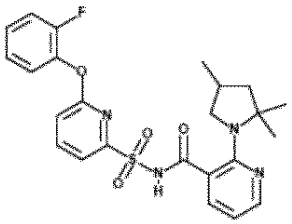
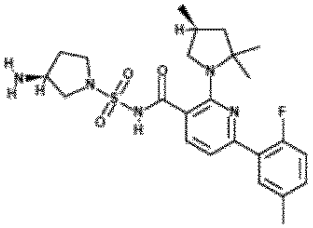
1981	1982	1983
		
1984	1985	1986
		
1987	1988	1989
		
1990	1991	1992
		

【０６０７】

【表１６７】

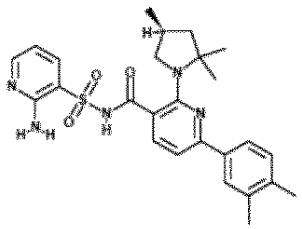
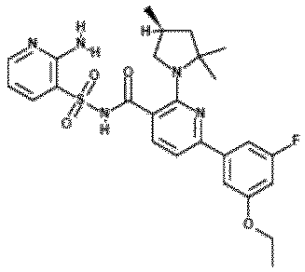
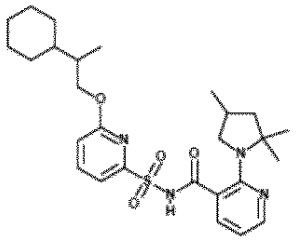
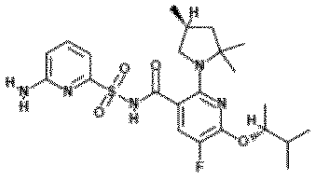
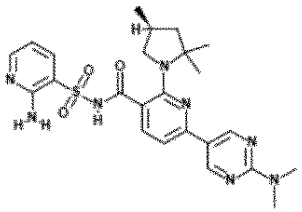
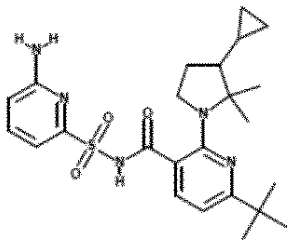
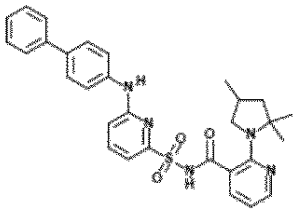
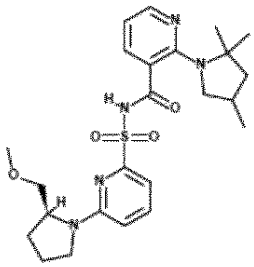
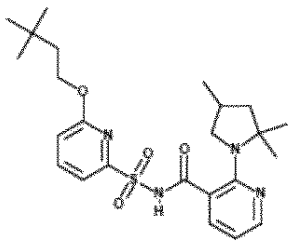
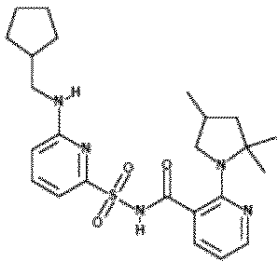
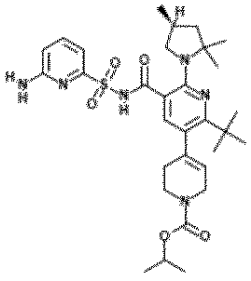
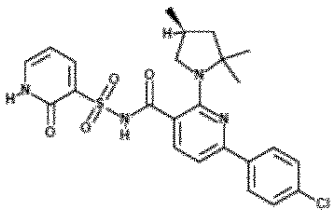
1993	1994	1995
		
1996	1997	1998
		
1999	2000	2001
		
2002	2003	2004
		

【表１６８】

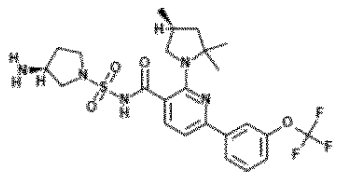
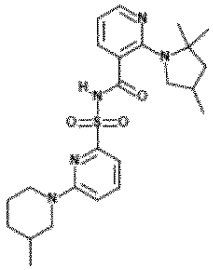
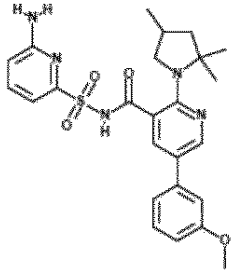
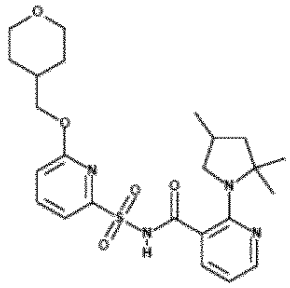
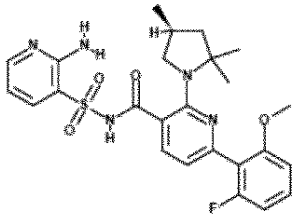
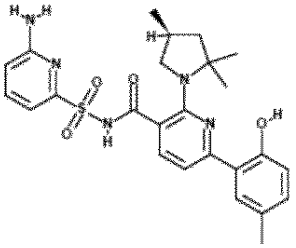
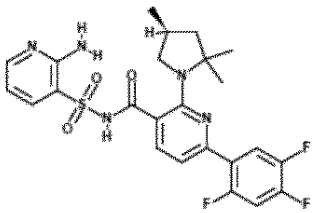
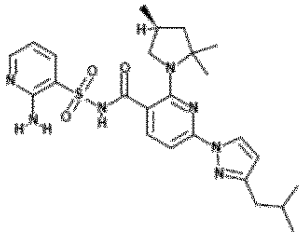
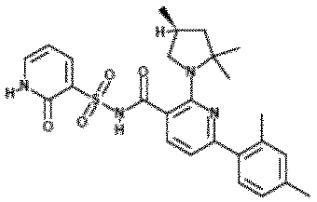
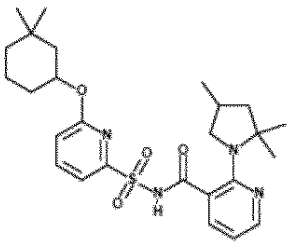
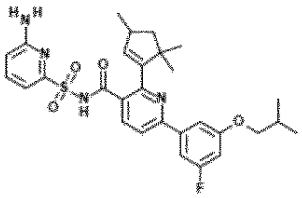
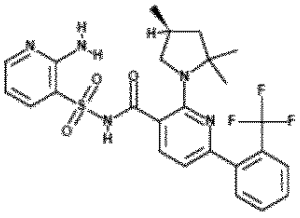
2005	2006	2007
		
2008	2009	2010
		
2011	2012	2013
		
2014	2015	2016
		

【０６０８】

【表１６９】

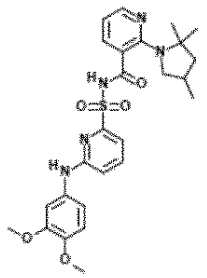
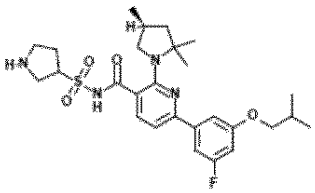
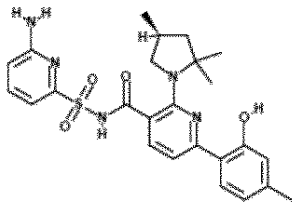
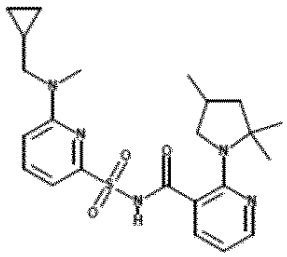
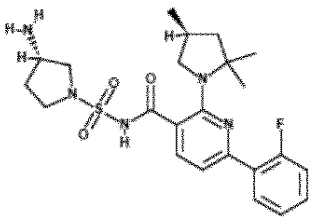
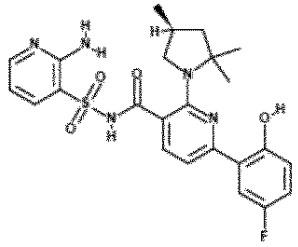
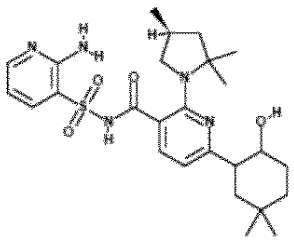
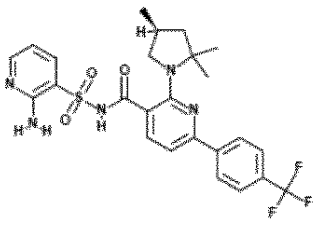
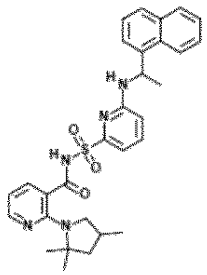
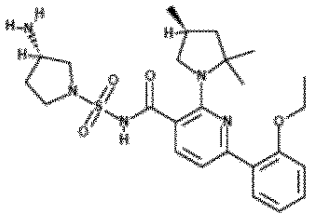
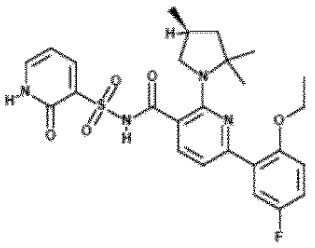
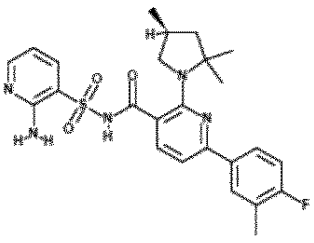
2017	2018	2019
		
2020	2021	2022
		
2023	2024	2025
		
2026	2027	2028
		

【表１７０】

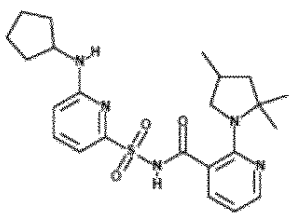
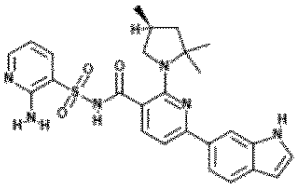
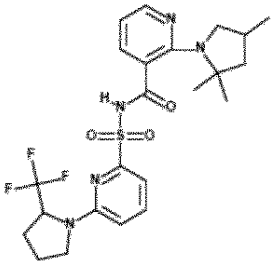
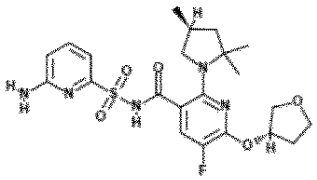
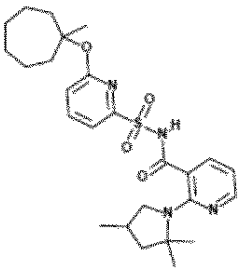
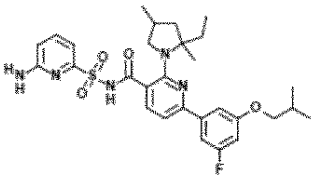
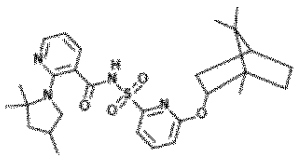
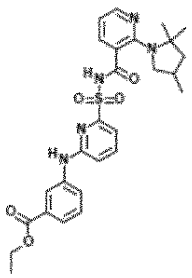
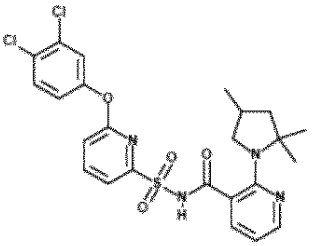
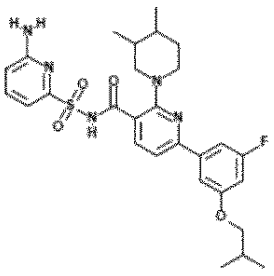
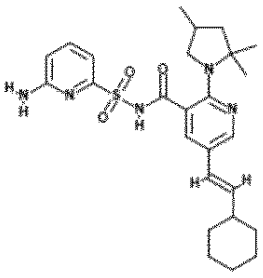
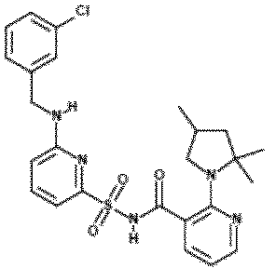
2029	2030	2031
		
2032	2033	2034
		
2035	2036	2037
		
2038	2039	2040
		

【０６０９】

【表１７１】

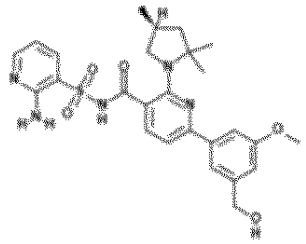
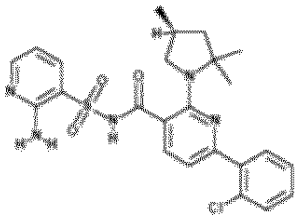
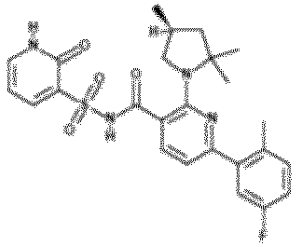
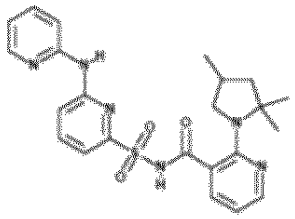
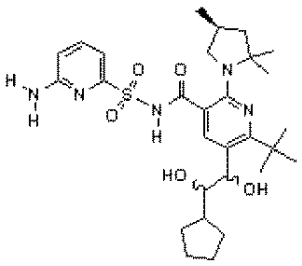
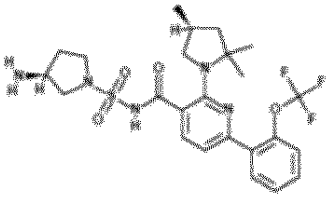
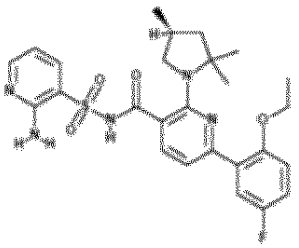
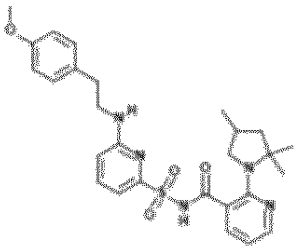
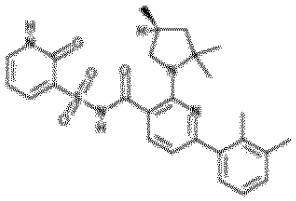
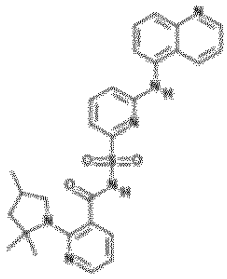
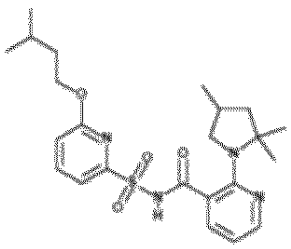
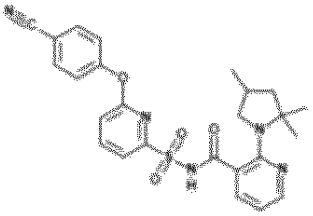
2041	2042	2043
		
2044	2045	2046
		
2047	2048	2049
		
2050	2051	2052
		

【表１７２】

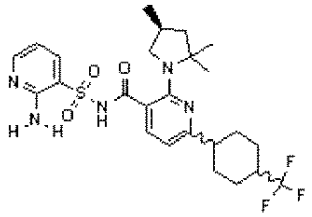
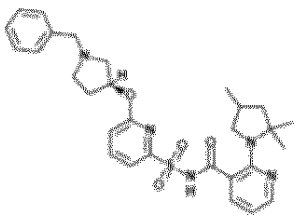
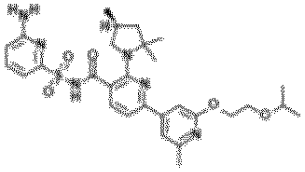
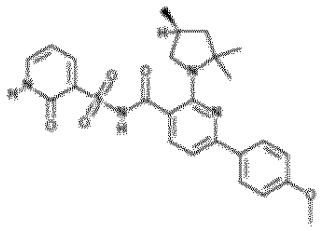
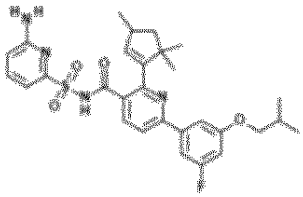
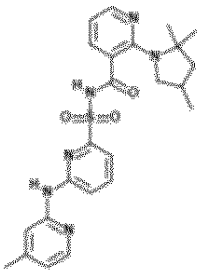
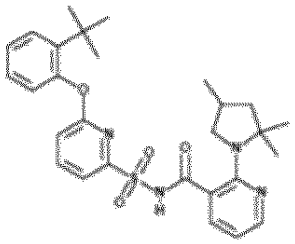
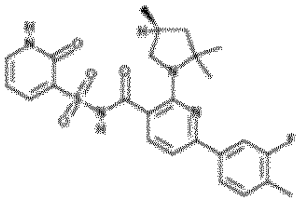
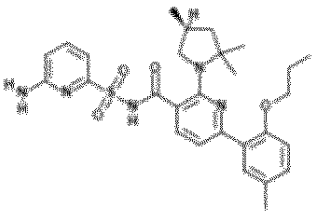
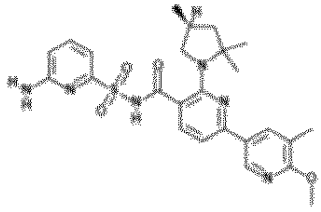
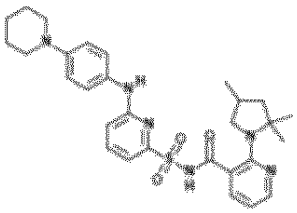
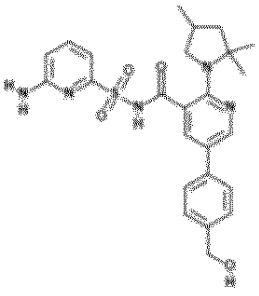
2053	2054	2055
		
2056	2057	2058
		
2059	2060	2061
		
2062	2063	2064
		

【０６１０】

【表１７３】

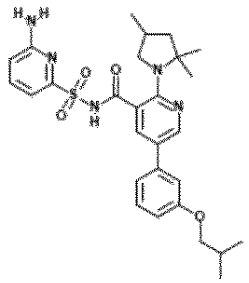
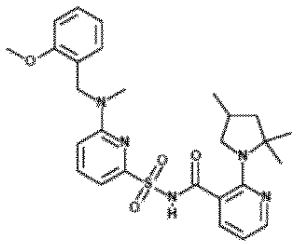
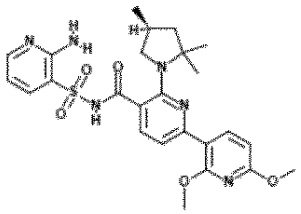
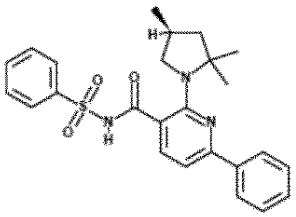
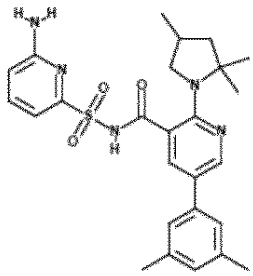
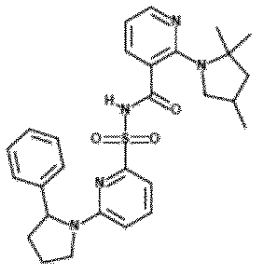
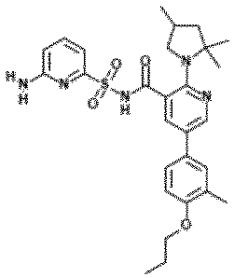
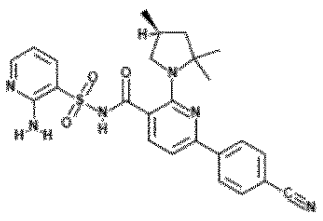
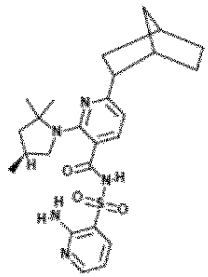
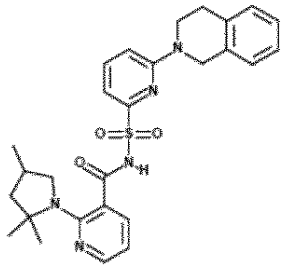
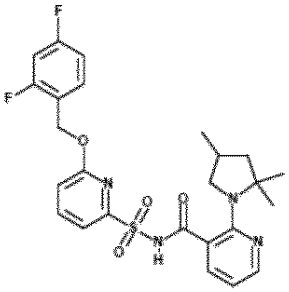
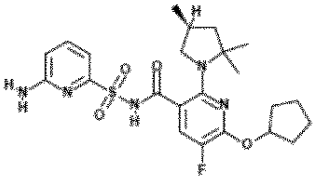
2065	2066	2067
		
2068	2069	2070
		
2071	2072	2073
		
2074	2075	2076
		

【表１７４】

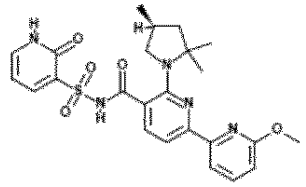
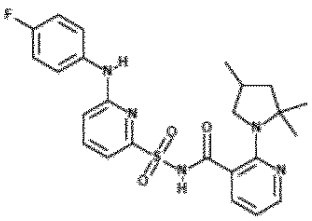
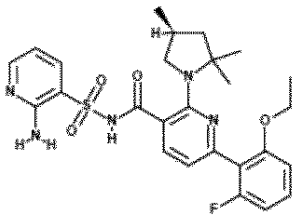
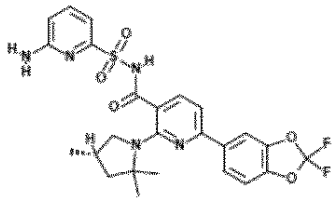
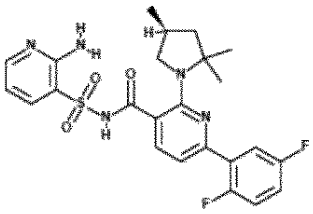
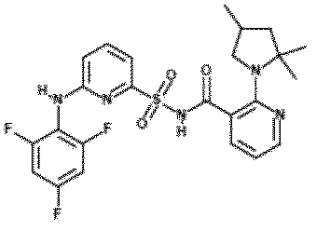
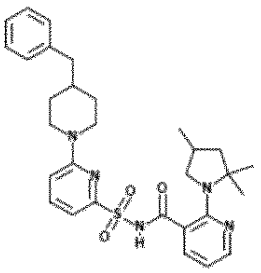
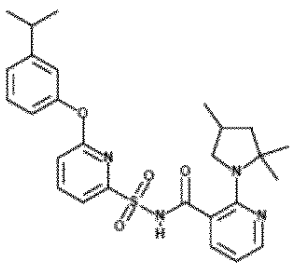
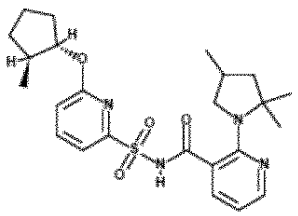
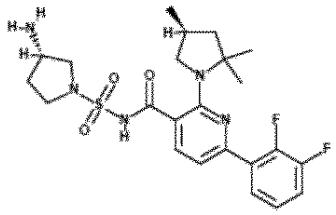
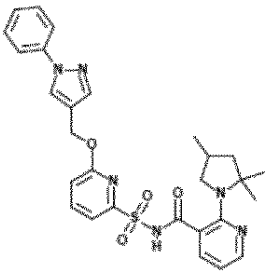
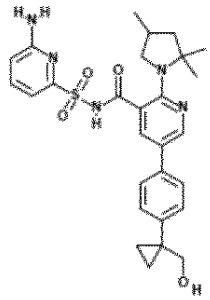
2077	2078	2079
		
2080	2081	2082
		
2083	2084	2085
		
2086	2087	2088
		

【０６１１】

【表１７５】

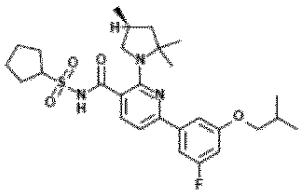
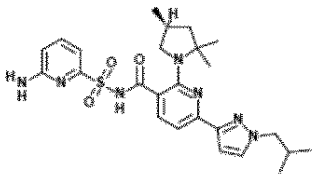
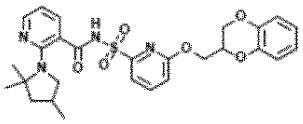
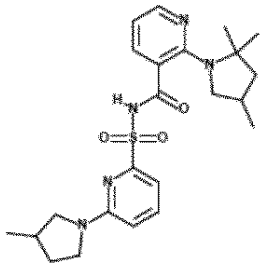
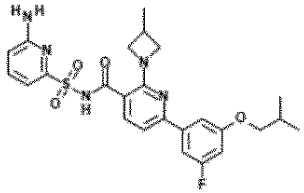
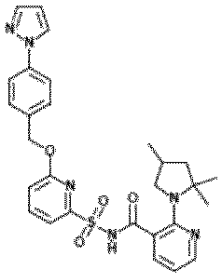
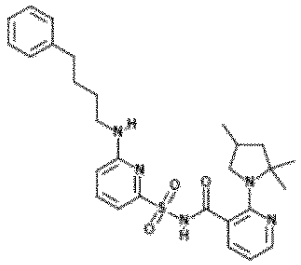
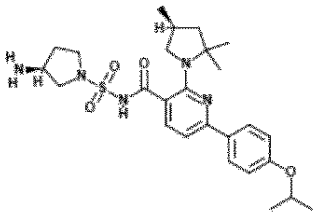
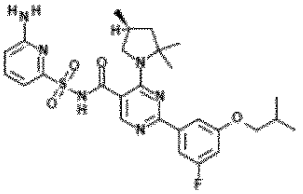
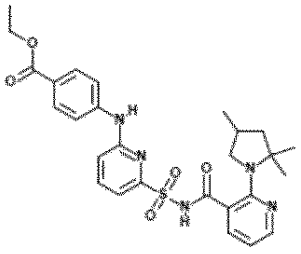
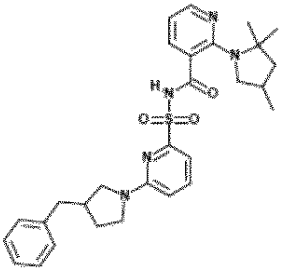
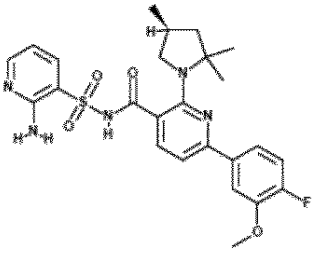
2089	2090	2091
		
2092	2093	2094
		
2095	2096	2097
		
2098	2099	2100
		

【表１７６】

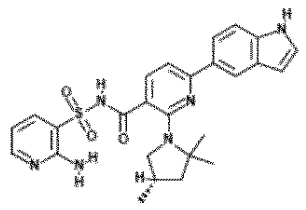
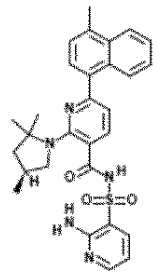
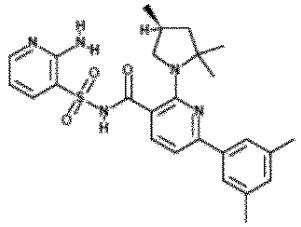
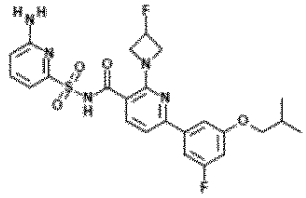
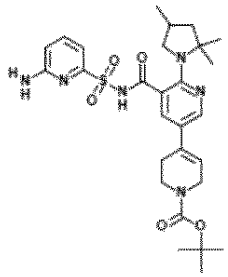
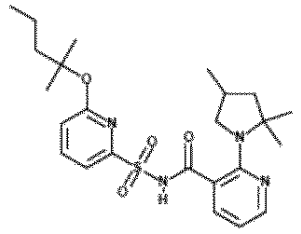
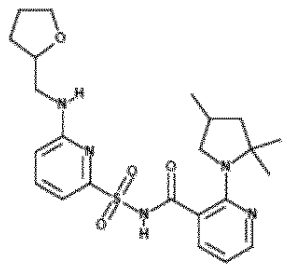
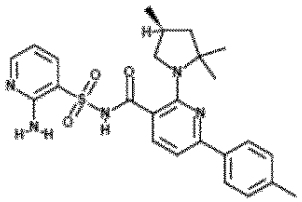
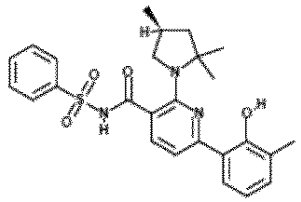
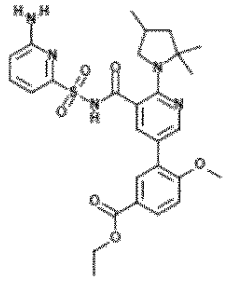
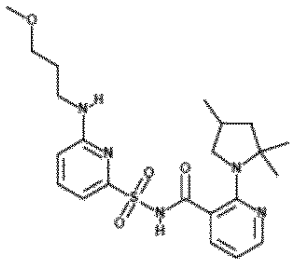
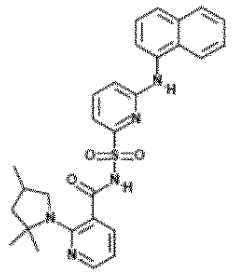
2101	2102	2103
		
2104	2105	2106
		
2107	2108	2109
		
2110	2111	2112
		

【０６１２】

【表１７７】

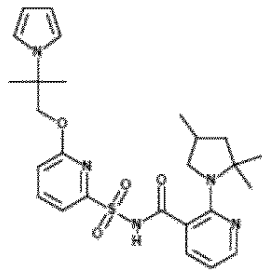
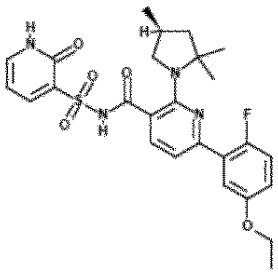
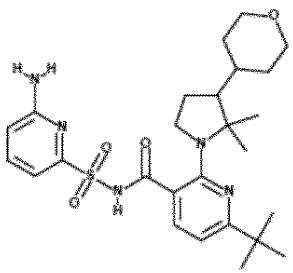
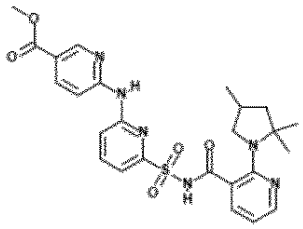
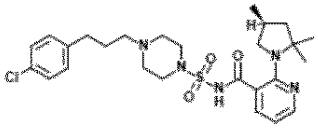
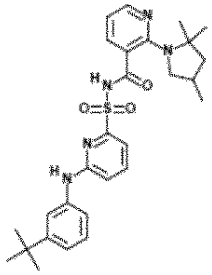
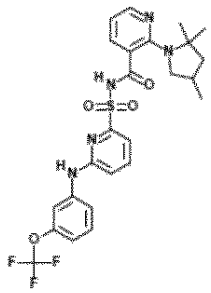
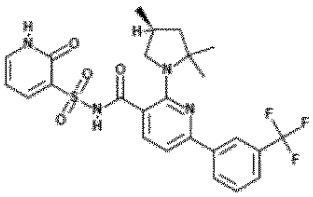
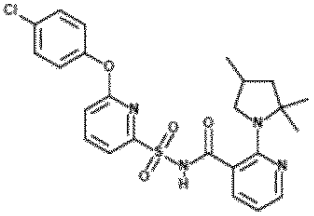
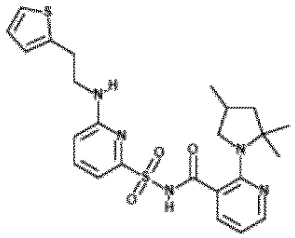
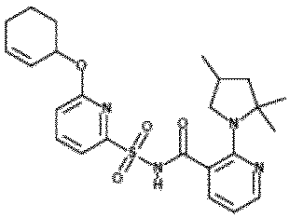
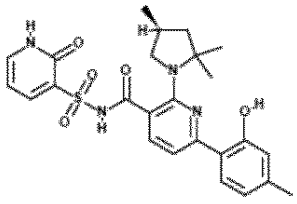
2113	2114	2115
		
2116	2117	2118
		
2119	2120	2121
		
2122	2123	2124
		

【表１７８】

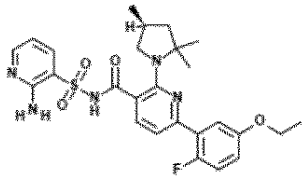
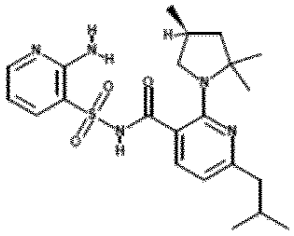
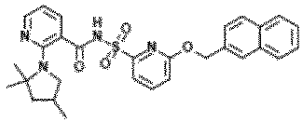
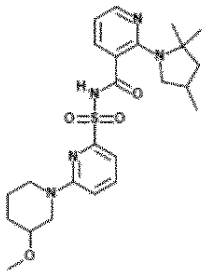
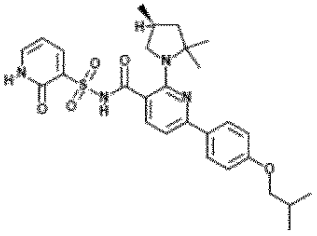
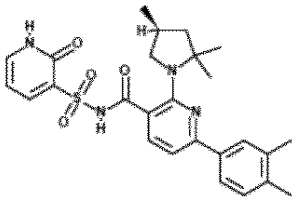
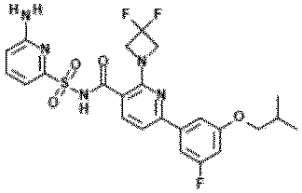
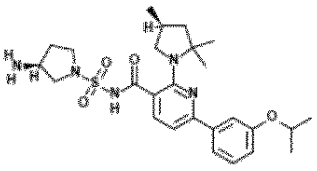
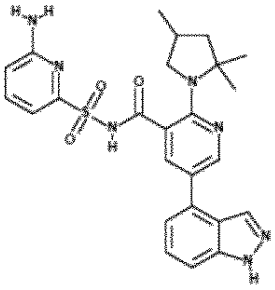
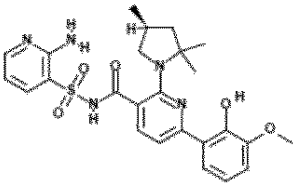
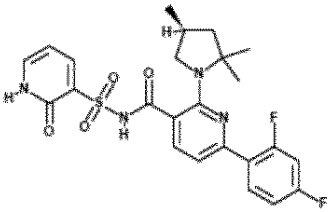
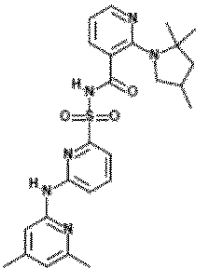
2125	2126	2127
		
2128	2129	2130
		
2131	2132	2133
		
2134	2135	2136
		

【０６１３】

【表１７９】

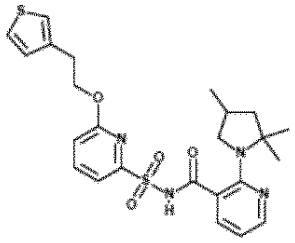
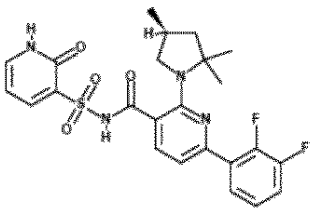
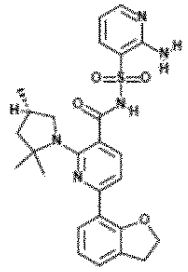
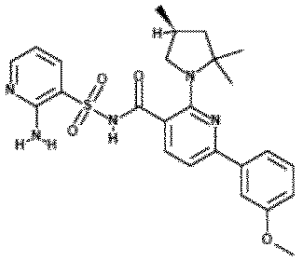
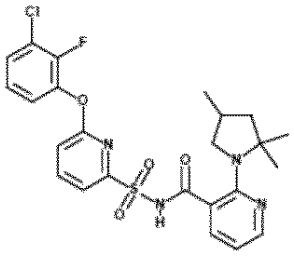
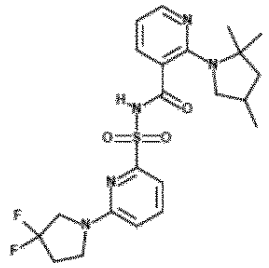
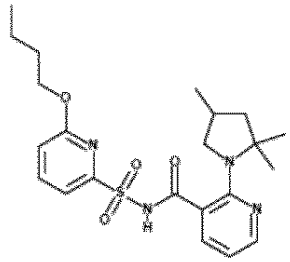
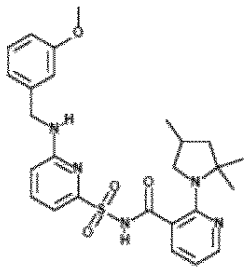
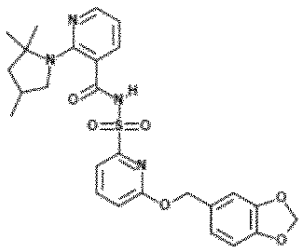
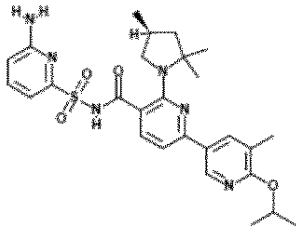
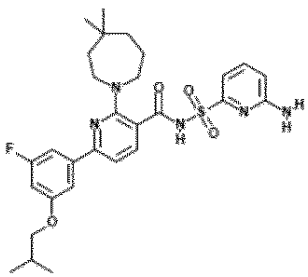
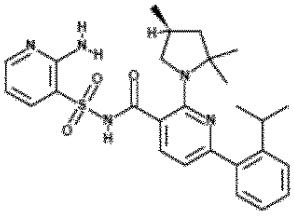
2137	2138	2139
		
2140	2141	2142
		
2143	2144	2145
		
2146	2147	2148
		

【表１８０】

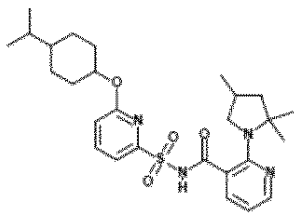
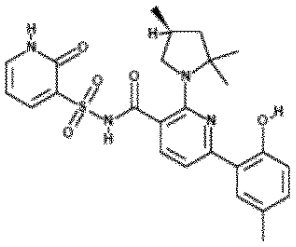
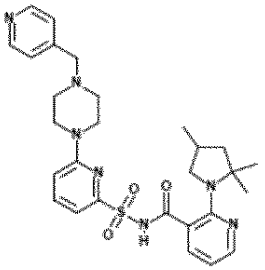
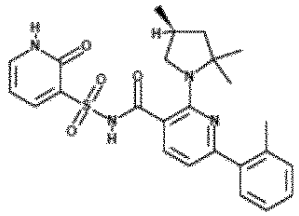
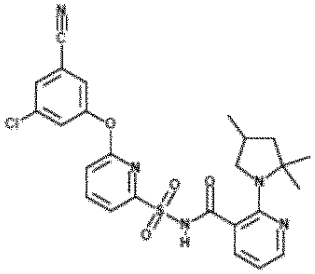
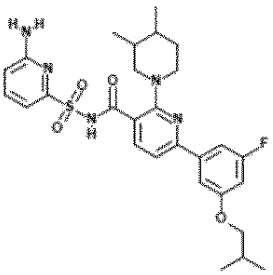
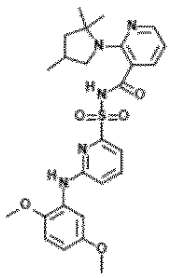
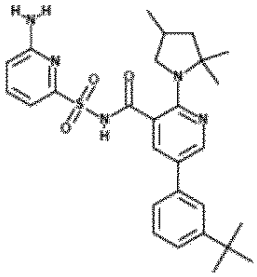
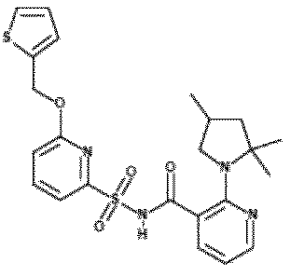
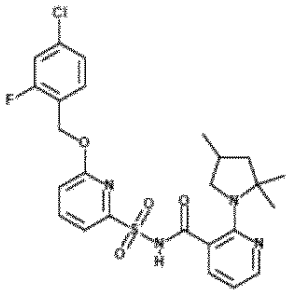
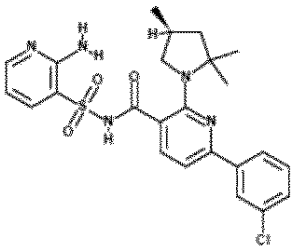
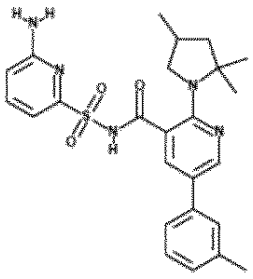
2149	2150	2151
		
2152	2153	2154
		
2155	2156	2157
		
2158	2159	2160
		

【０６１４】

【表１８１】

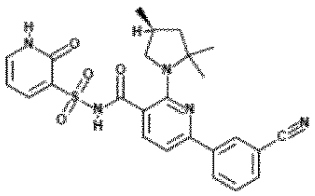
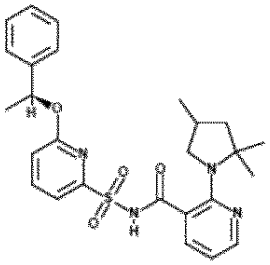
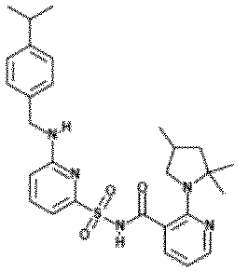
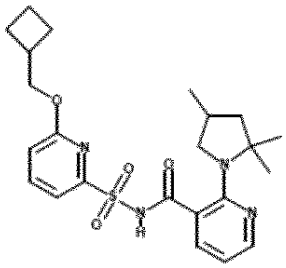
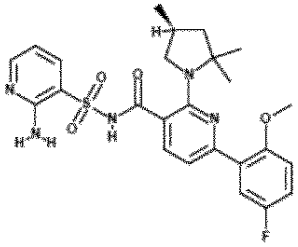
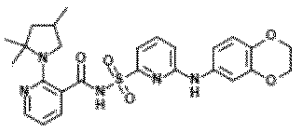
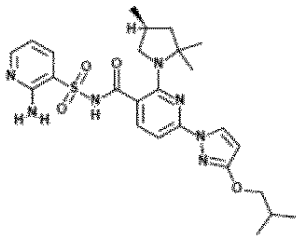
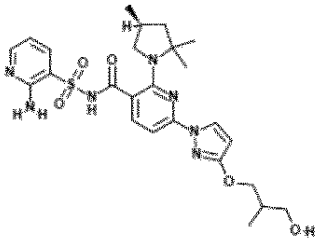
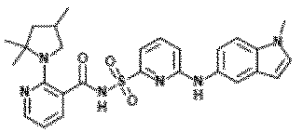
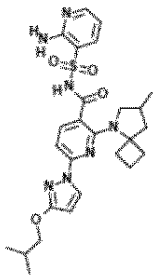
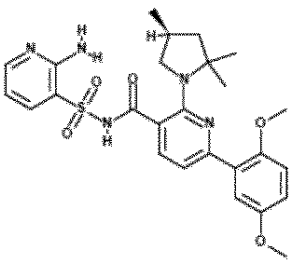
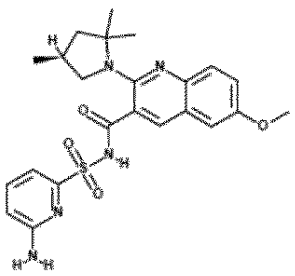
2161	2162	2163
		
2164	2165	2166
		
2167	2168	2169
		
2170	2171	2172
		

【表１８２】

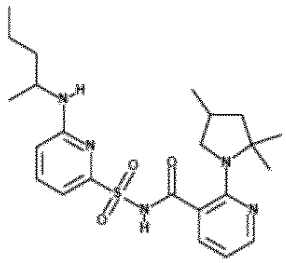
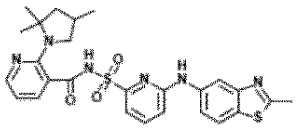
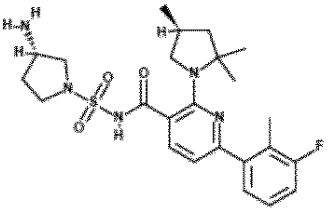
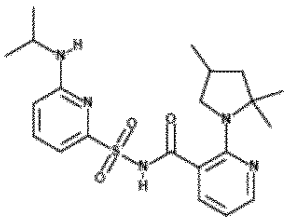
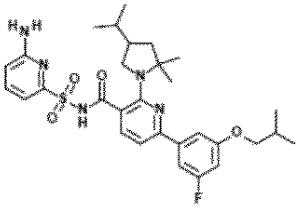
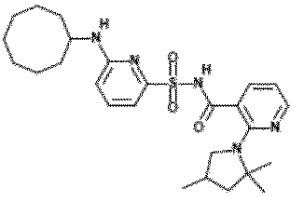
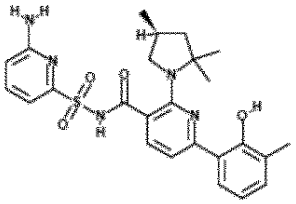
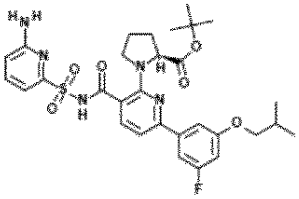
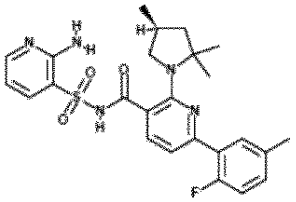
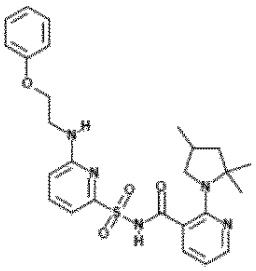
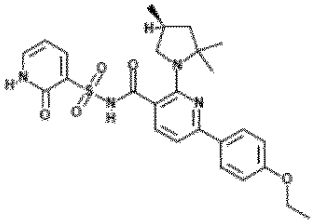
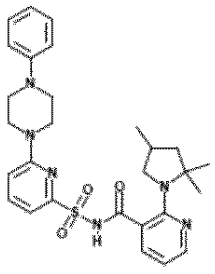
2173	2174	2175
		
2176	2177	2178
		
2179	2180	2181
		
2182	2183	2184
		

【０６１５】

【表１８３】

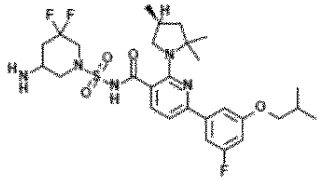
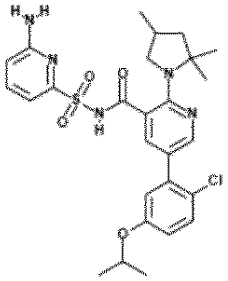
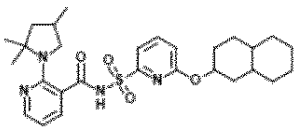
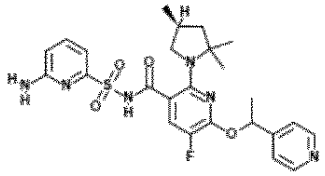
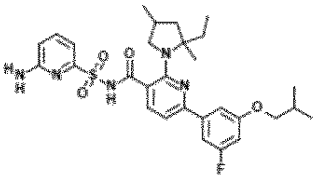
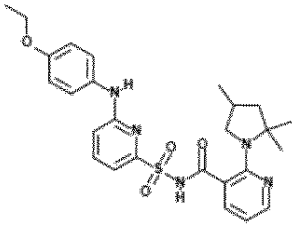
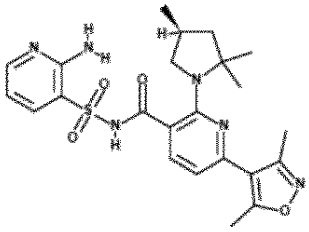
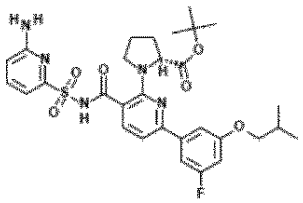
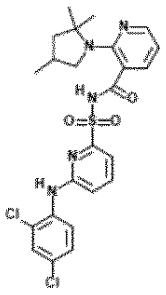
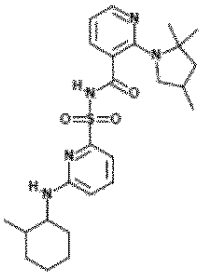
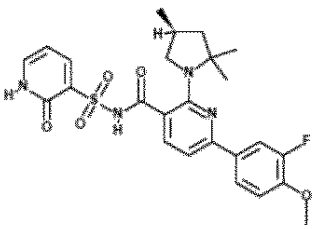
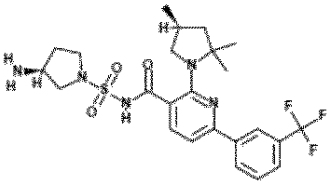
2185	2186	2187
		
2188	2189	2190
		
2191	2192	2193
		
2194	2195	2196
		

【表１８４】

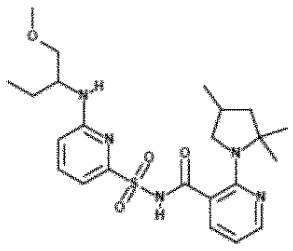
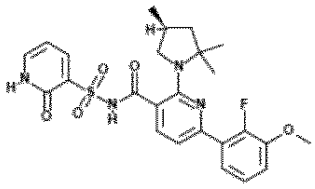
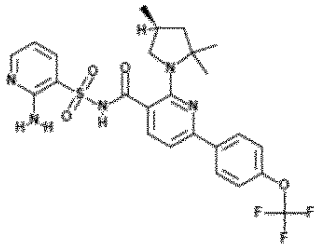
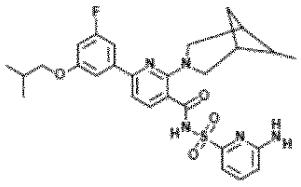
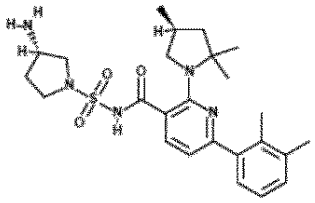
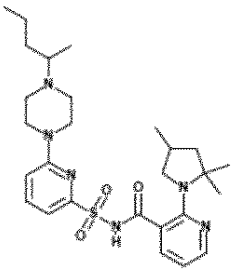
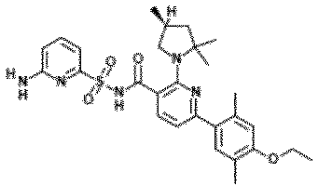
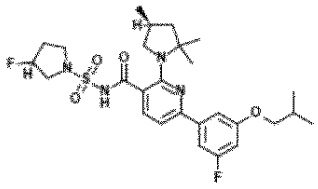
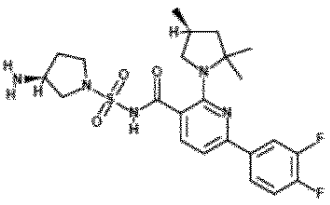
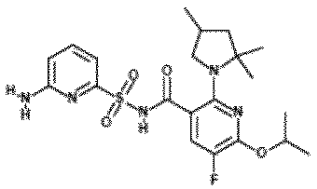
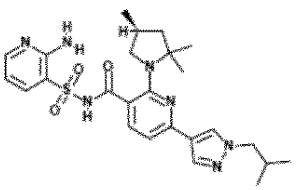
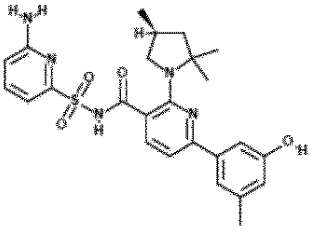
2197	2198	2199
		
2200	2201	2202
		
2203	2204	2205
		
2206	2207	2208
		

【０６１６】

【表１８５】

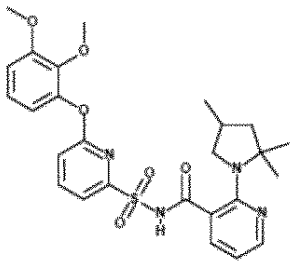
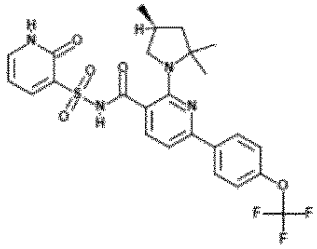
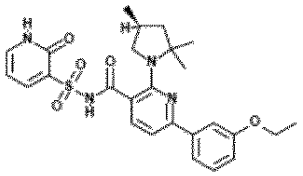
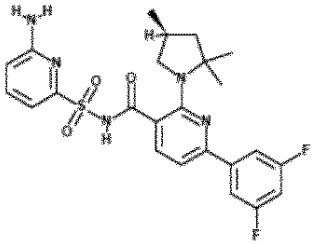
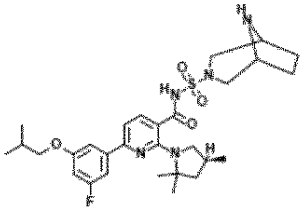
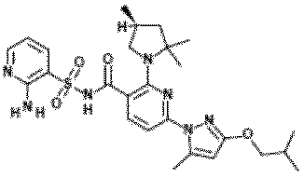
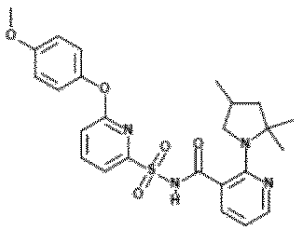
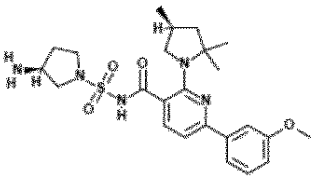
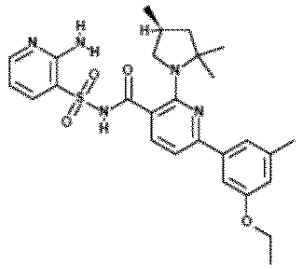
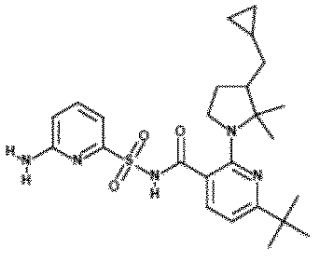
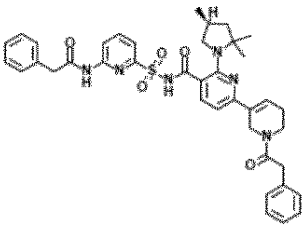
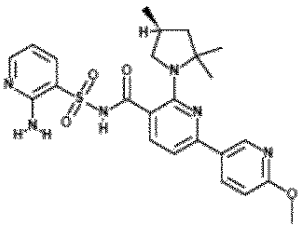
2209	2210	2211
		
2212	2213	2214
		
2215	2216	2217
		
2218	2219	2220
		

【表１８６】

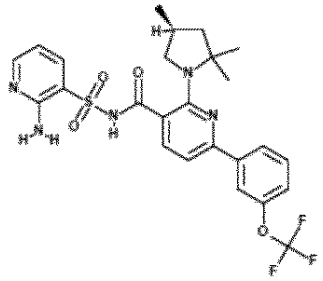
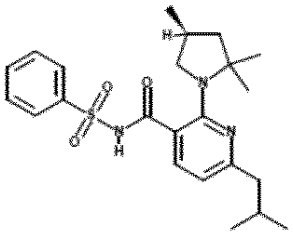
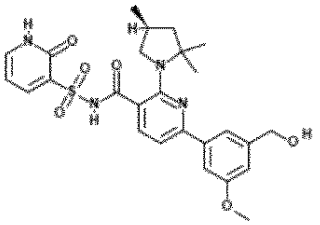
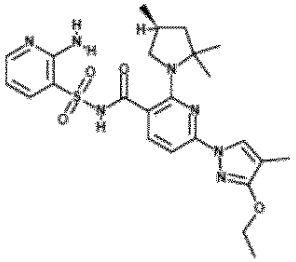
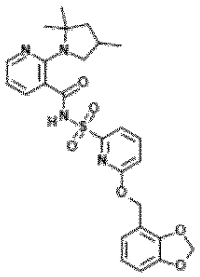
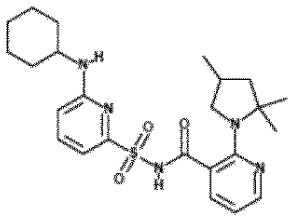
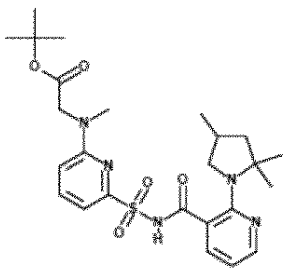
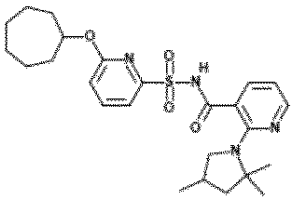
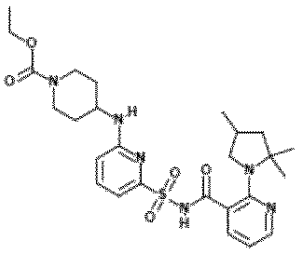
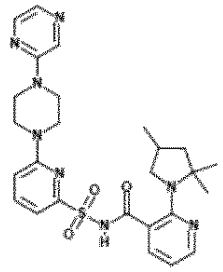
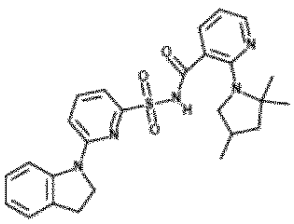
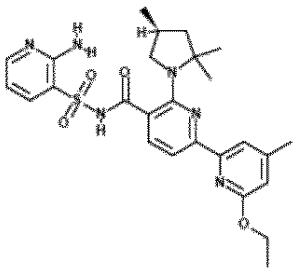
2221	2222	2223
		
2224	2225	2226
		
2227	2228	2229
		
2230	2231	2232
		

【０６１７】

【表１８７】

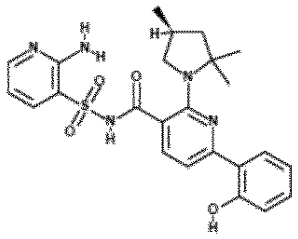
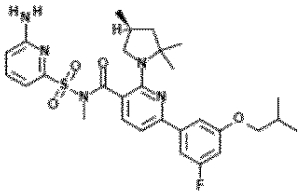
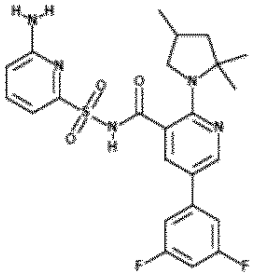
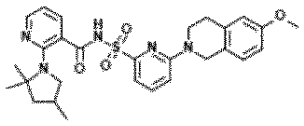
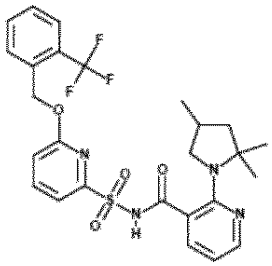
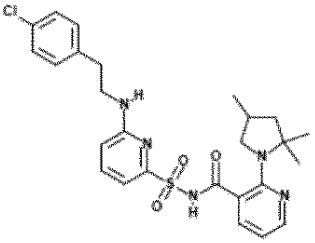
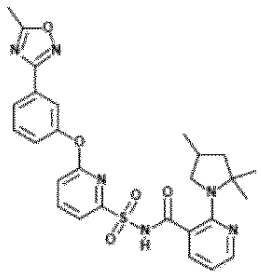
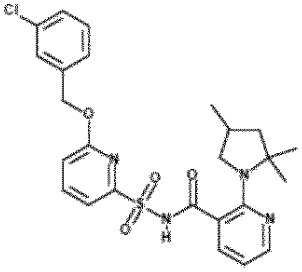
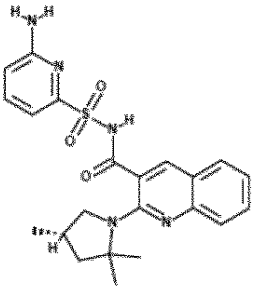
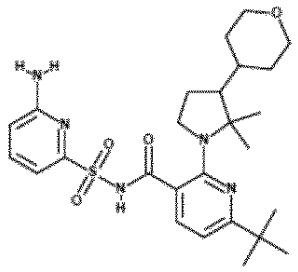
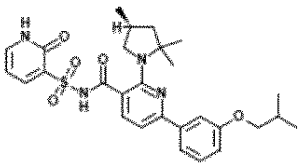
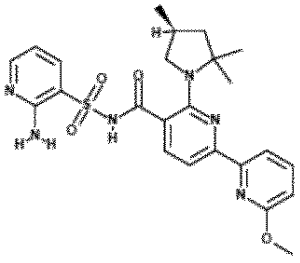
2233	2234	2235
		
2236	2237	2238
		
2239	2240	2241
		
2242	2243	2244
		

【表１８８】

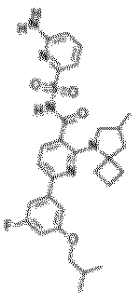
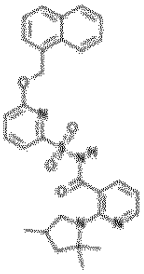
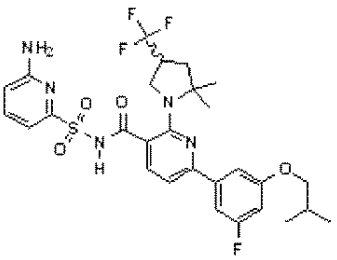
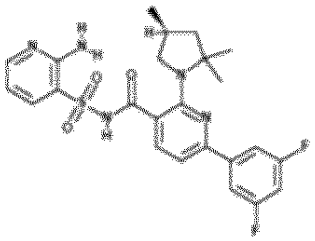
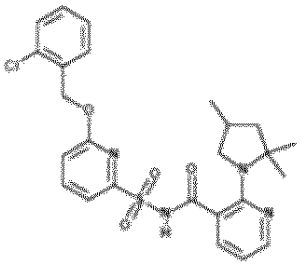
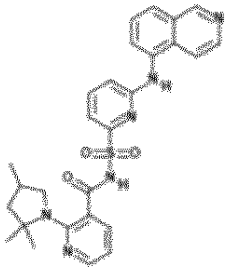
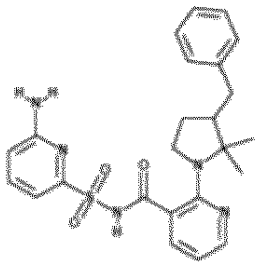
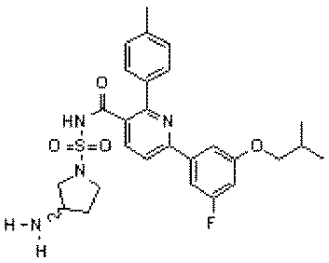
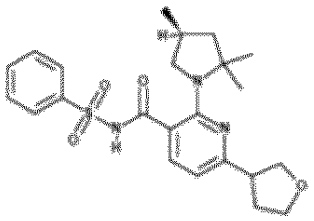
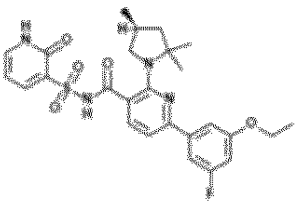
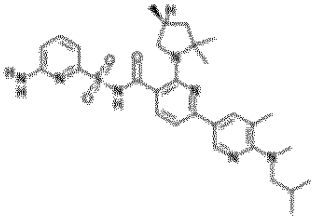
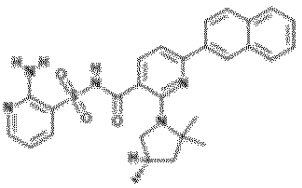
2245	2246	2247
		
2248	2249	2250
		
2251	2252	2253
		
2254	2255	2256
		

【０６１８】

【表１８９】

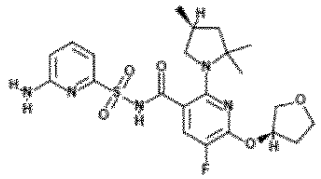
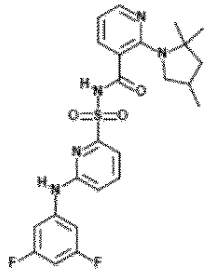
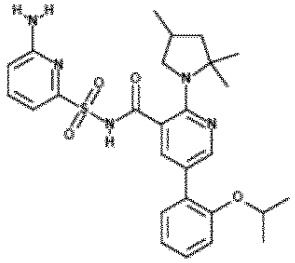
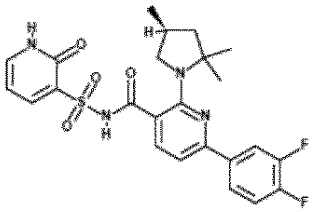
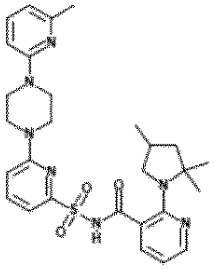
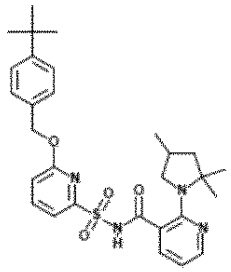
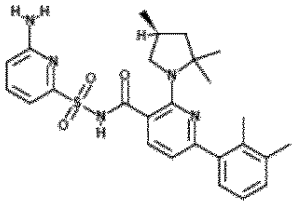
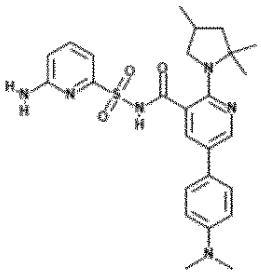
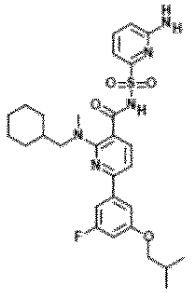
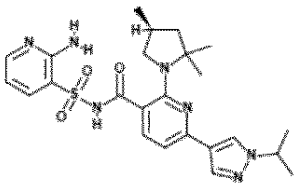
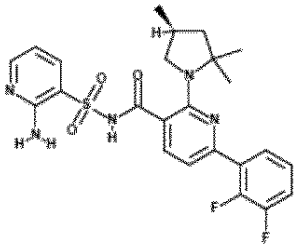
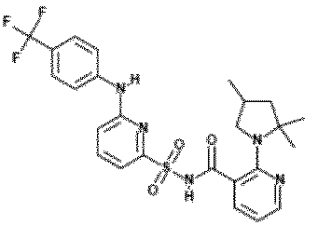
2257	2258	2259
		
2260	2261	2262
		
2263	2264	2265
		
2266	2267	2268
		

【表１９０】

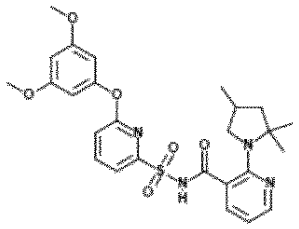
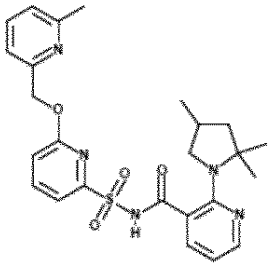
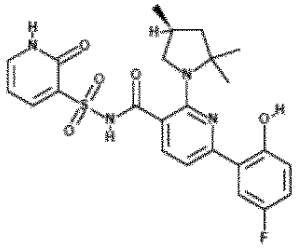
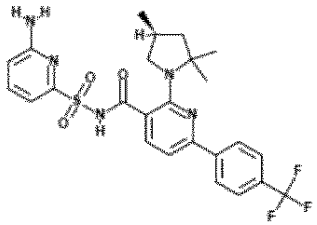
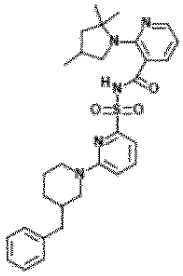
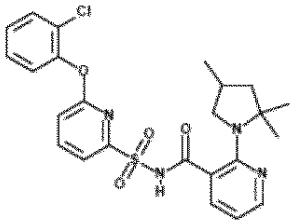
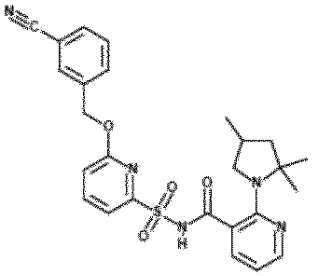
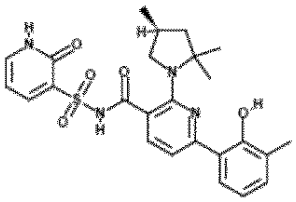
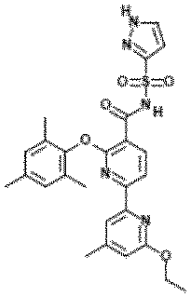
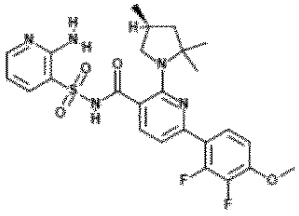
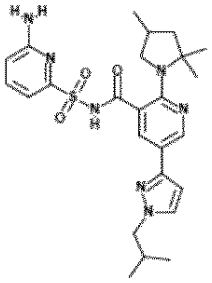
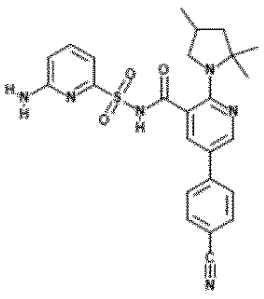
2269	2270	2271
		
2272	2273	2274
		
2275	2276	2277
		
2278	2279	2280
		

【０６１９】

【表１９１】

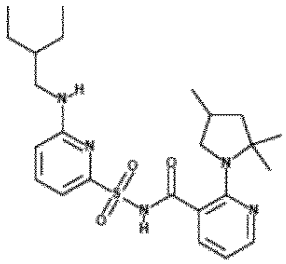
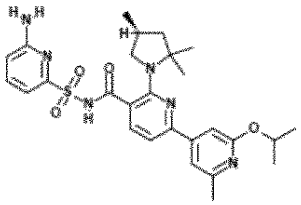
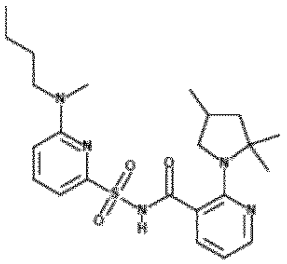
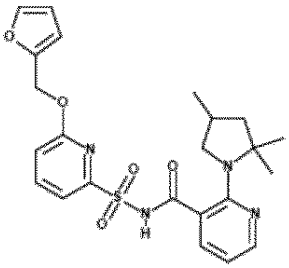
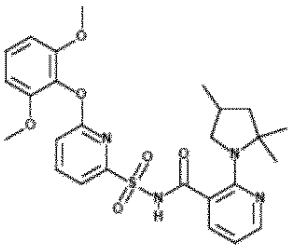
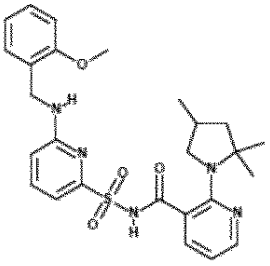
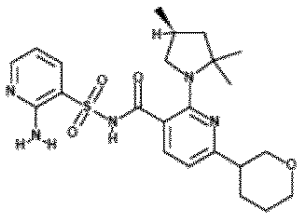
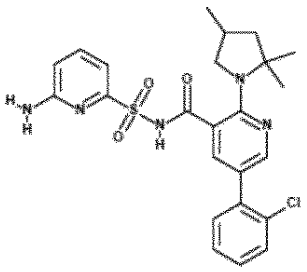
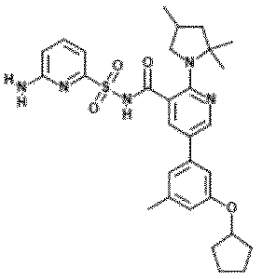
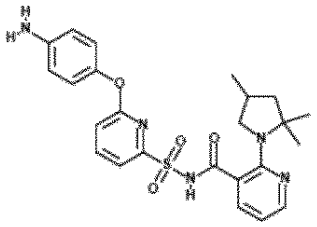
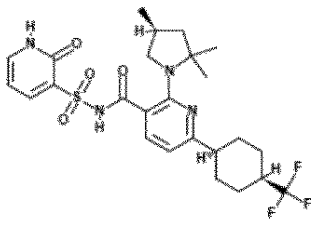
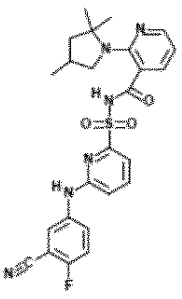
2281	2282	2283
		
2284	2285	2286
		
2287	2288	2289
		
2290	2291	2292
		

【表１９２】

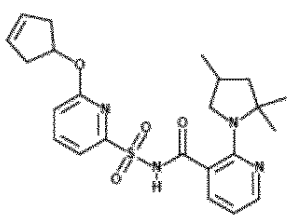
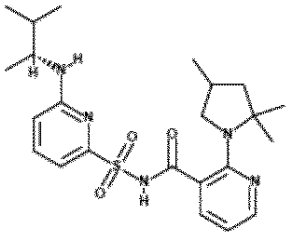
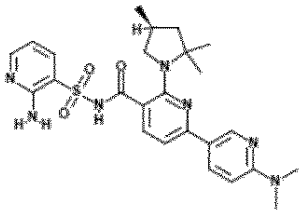
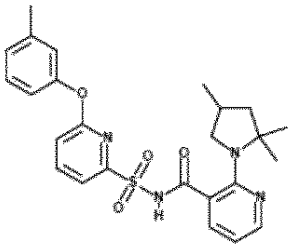
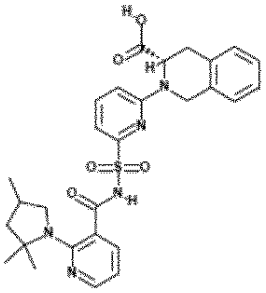
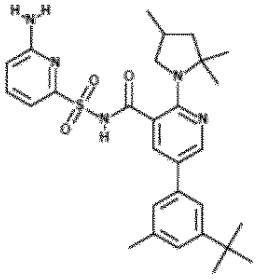
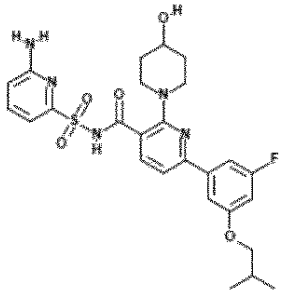
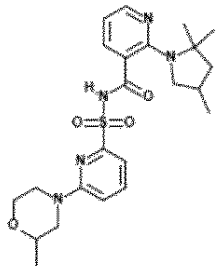
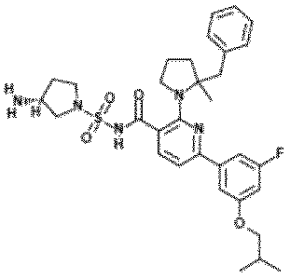
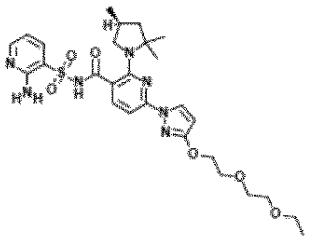
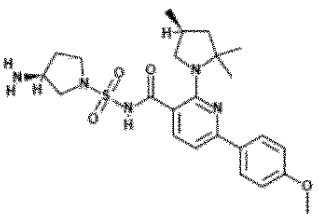
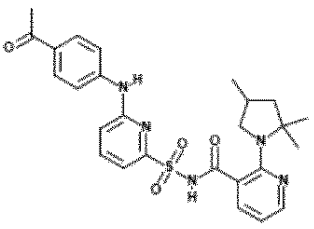
2293	2294	2295
		
2296	2297	2298
		
2299	2300	2301
		
2302	2303	2304
		

【０６２０】

【表１９３】

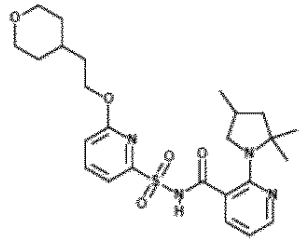
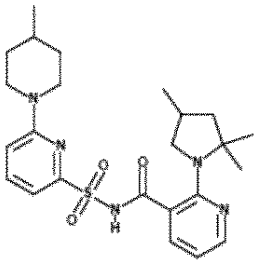
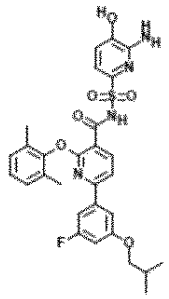
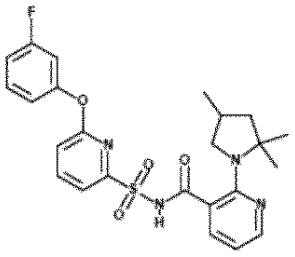
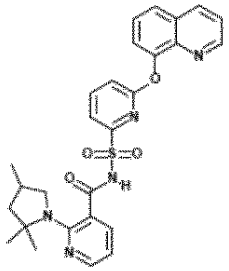
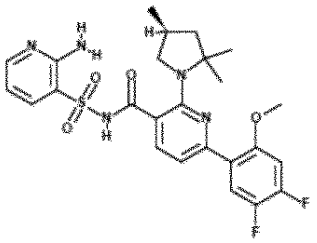
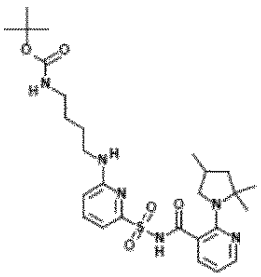
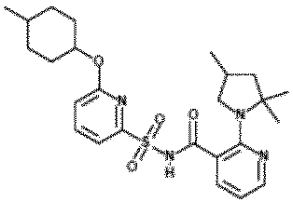
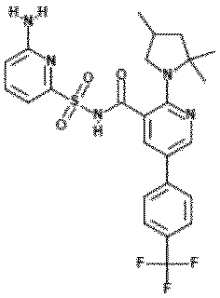
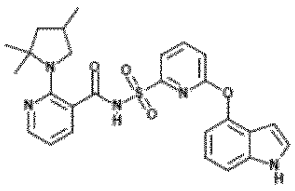
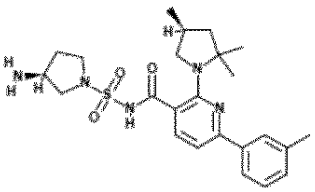
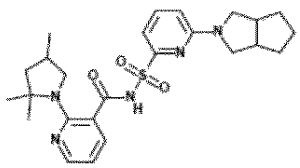
2305	2306	2307
		
2308	2309	2310
		
2311	2312	2313
		
2314	2315	2316
		

【表１９４】

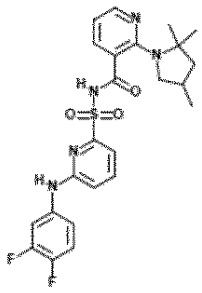
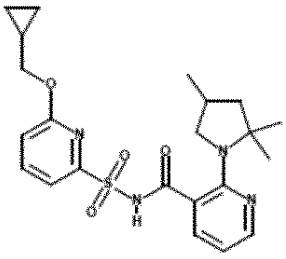
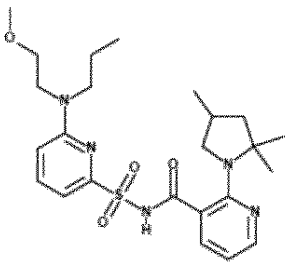
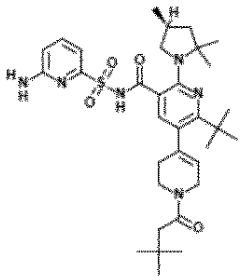
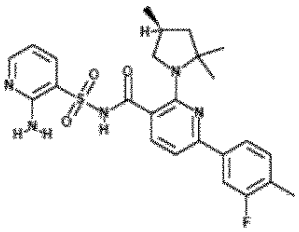
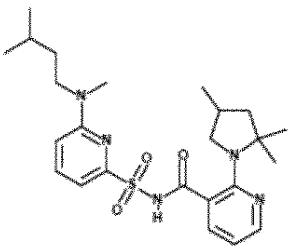
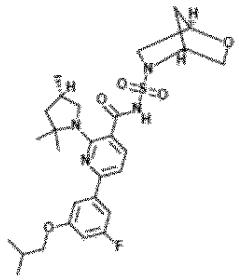
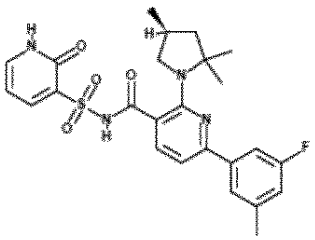
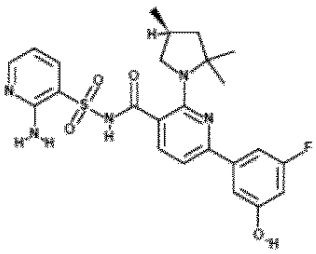
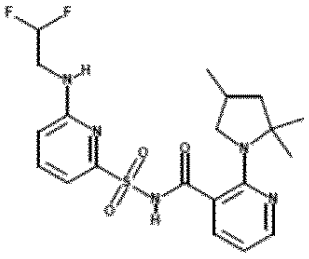
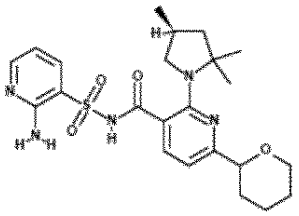
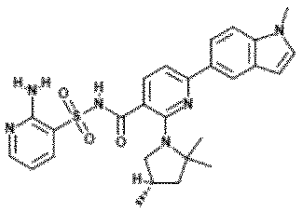
2317	2318	2319
		
2320	2321	2322
		
2323	2324	2325
		
2326	2327	2328
		

【０６２１】

【表１９５】

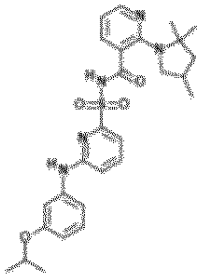
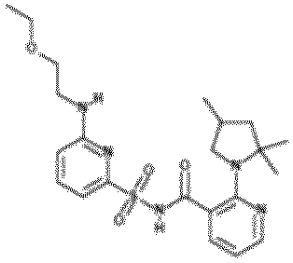
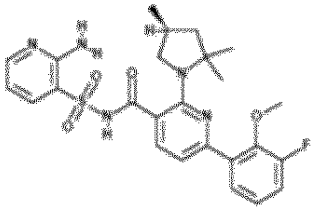
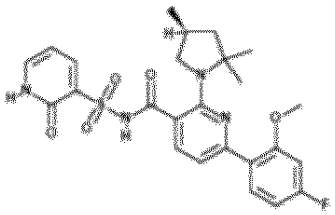
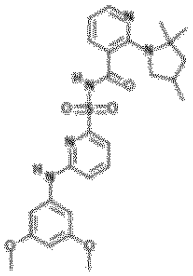
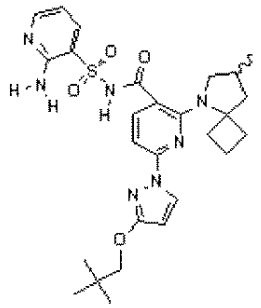
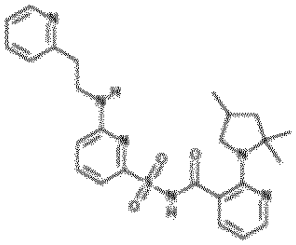
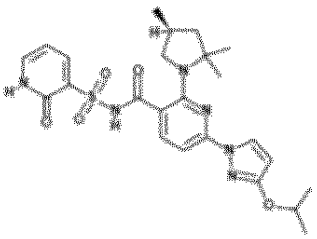
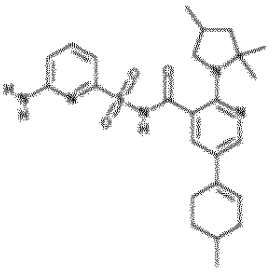
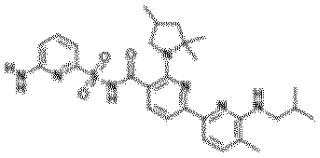
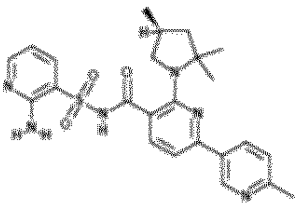
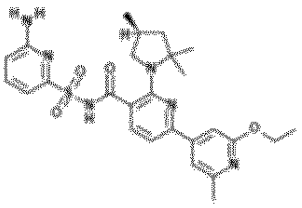
2329	2330	2331
		
2332	2333	2334
		
2335	2336	2337
		
2338	2339	2340
		

【表１９６】

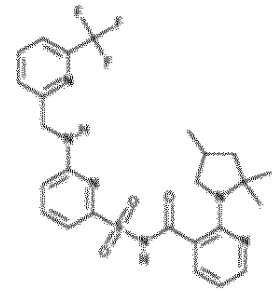
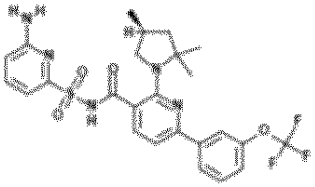
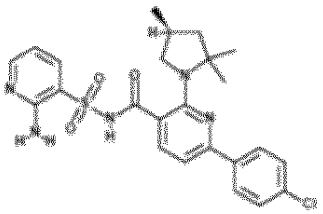
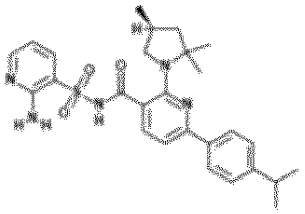
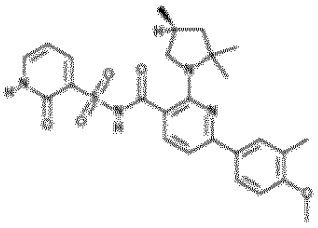
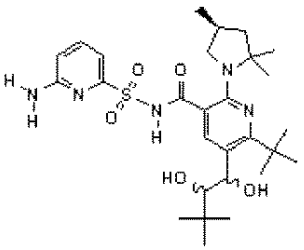
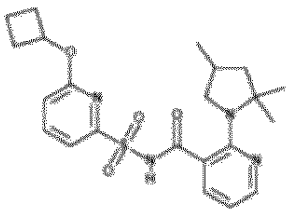
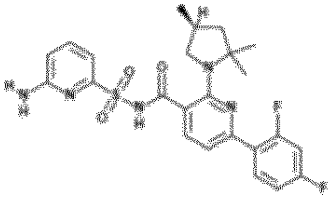
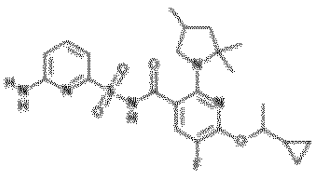
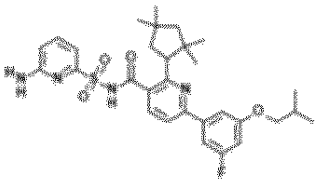
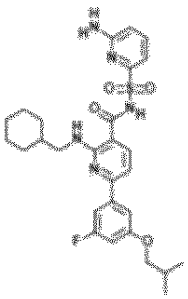
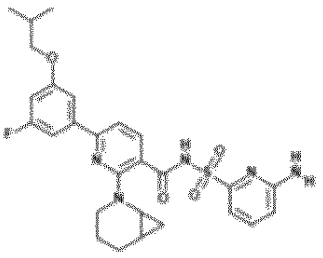
2341	2342	2343
		
2344	2345	2346
		
2347	2348	2349
		
2350	2351	2352
		

【０６２２】

【表１９７】

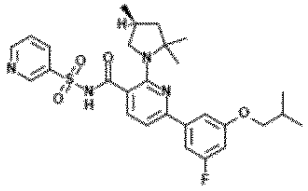
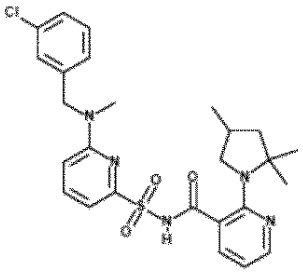
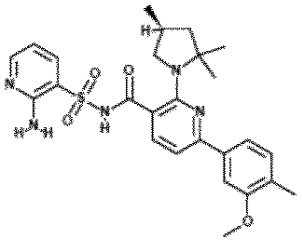
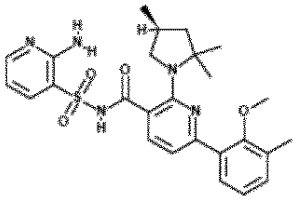
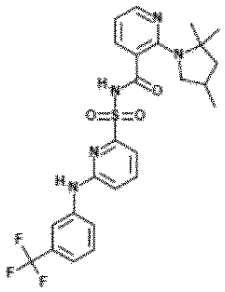
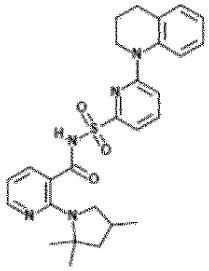
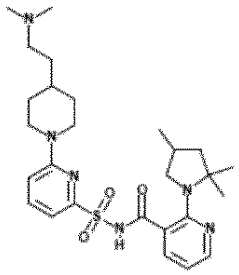
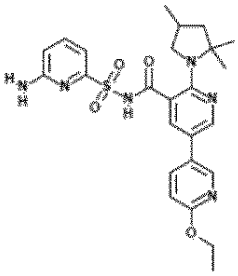
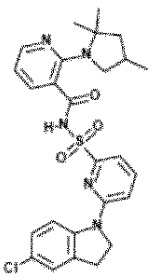
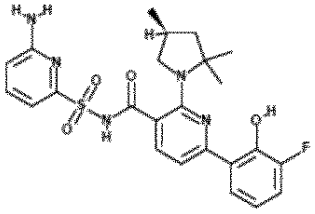
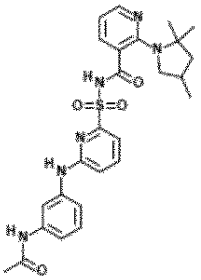
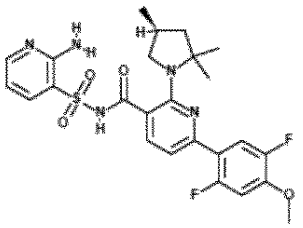
2353	2354	2355
		
2356	2357	2358
		
2359	2360	2361
		
2362	2363	2364
		

【表１９８】

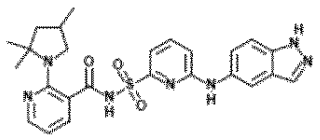
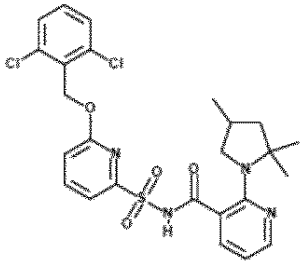
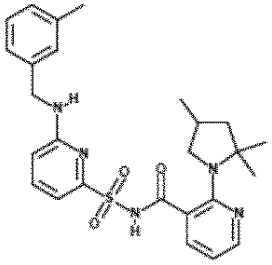
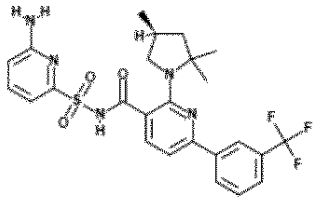
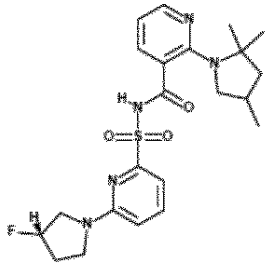
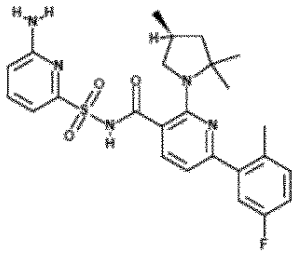
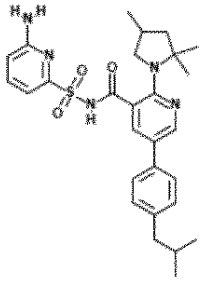
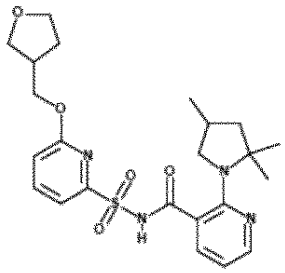
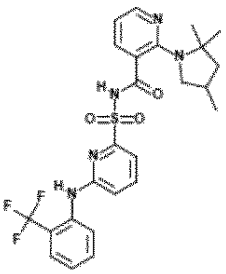
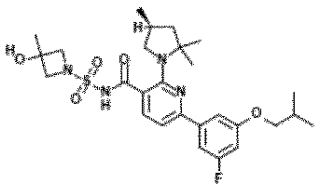
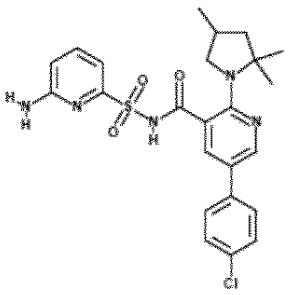
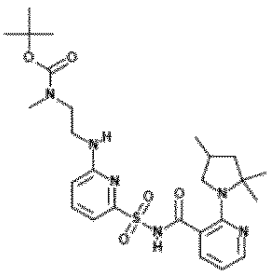
2365	2366	2367
		
2368	2369	2370
		
2371	2372	2373
		
2374	2375	2376
		

【０６２３】

【表１９９】

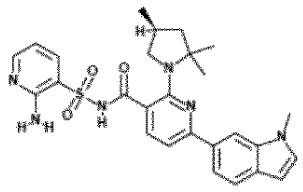
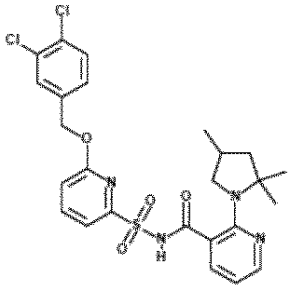
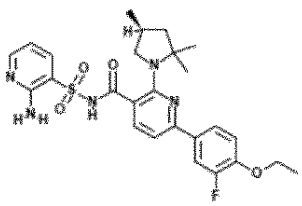
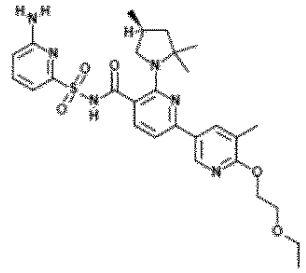
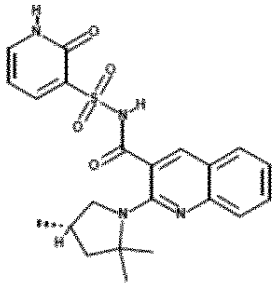
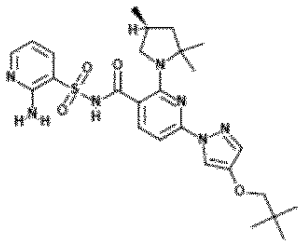
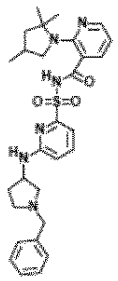
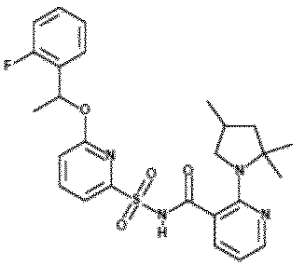
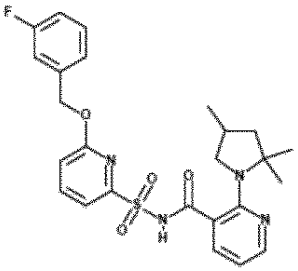
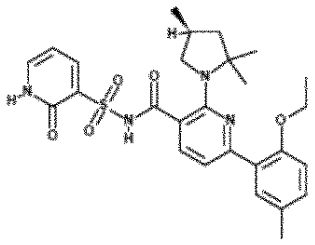
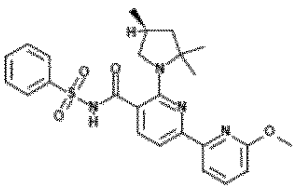
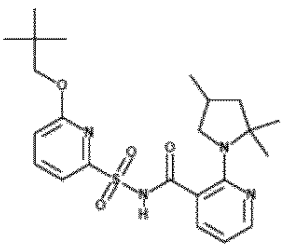
2377	2378	2379
		
2380	2381	2382
		
2383	2384	2385
		
2386	2387	2388
		

【表２００】

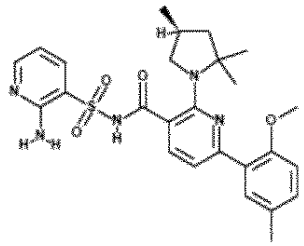
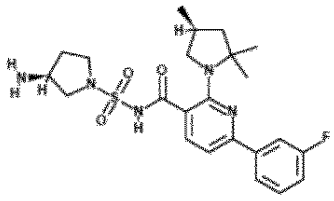
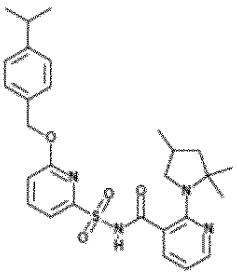
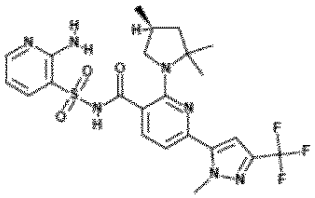
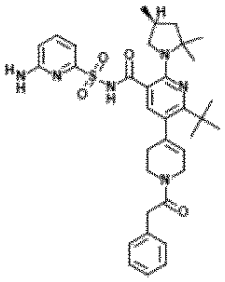
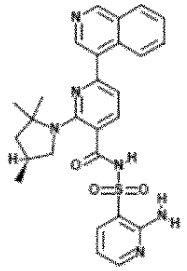
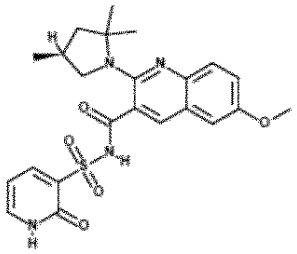
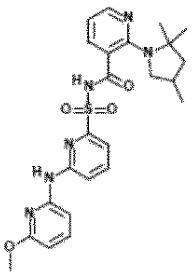
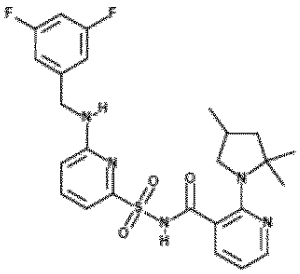
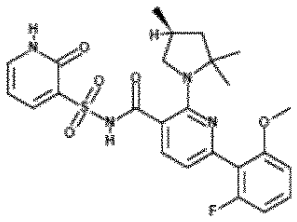
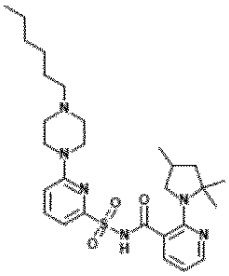
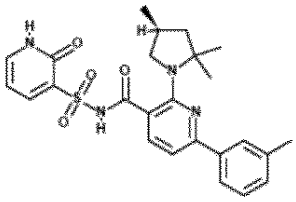
2389	2390	2391
		
2392	2393	2394
		
2395	2396	2397
		
2398	2399	2400
		

【０６２４】

【表２０１】

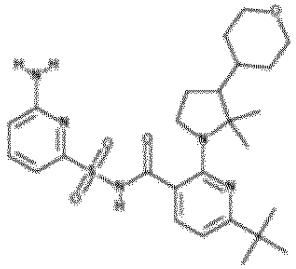
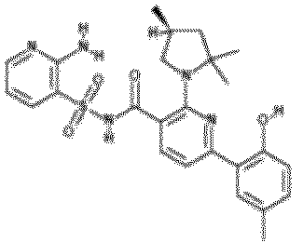
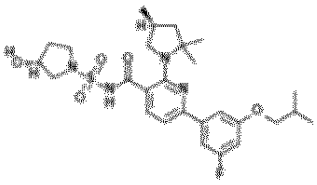
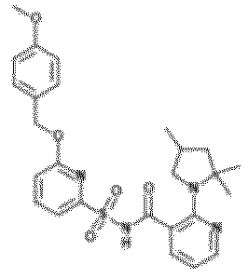
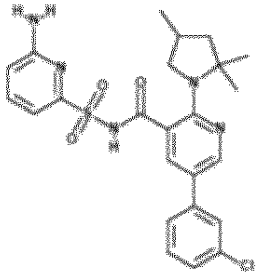
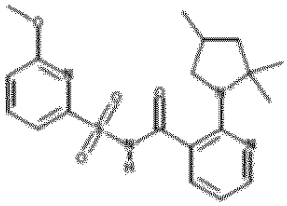
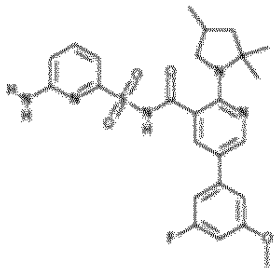
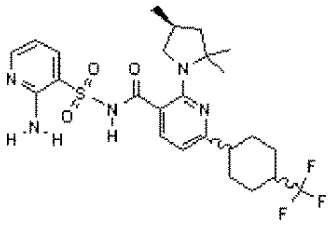
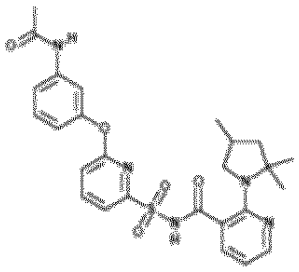
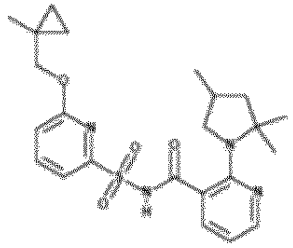
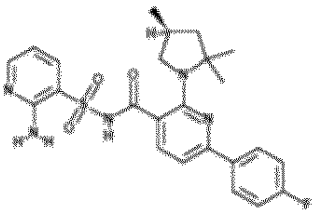
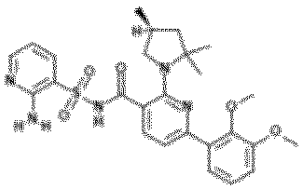
2401	2402	2403
		
2404	2405	2406
		
2407	2408	2409
		
2410	2411	2412
		

【表２０２】

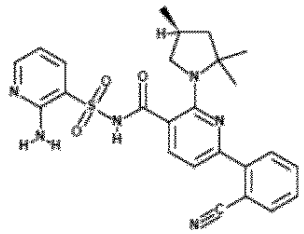
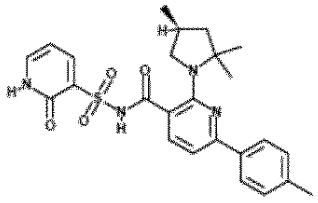
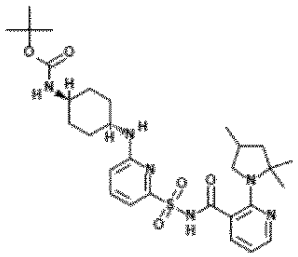
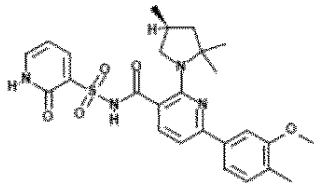
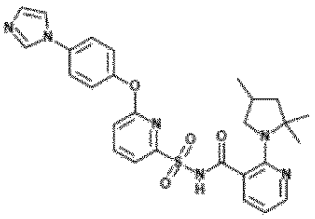
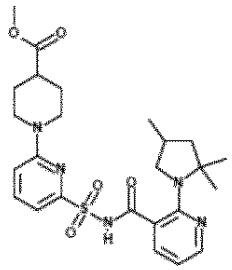
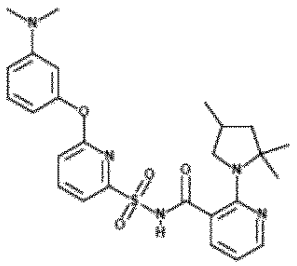
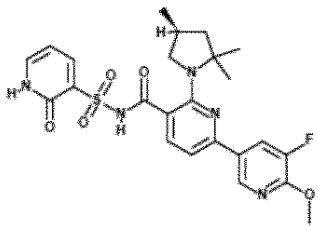
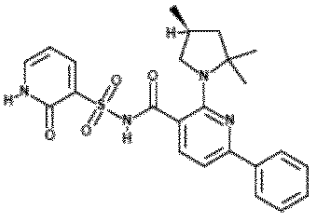
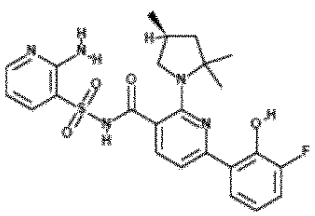
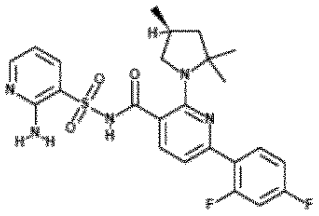
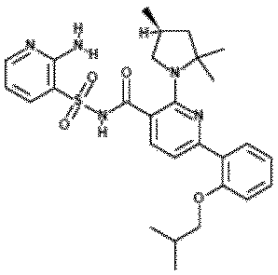
2413	2414	2415
		
2416	2417	2418
		
2419	2420	2421
		
2422	2423	2424
		

【０６２５】

【表２０３】

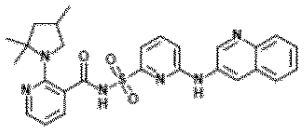
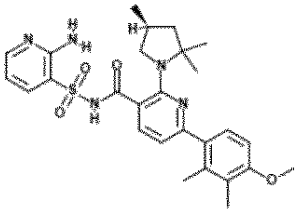
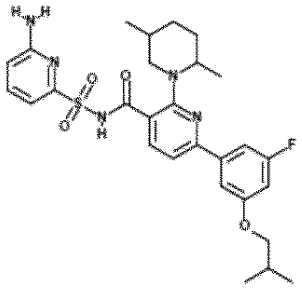
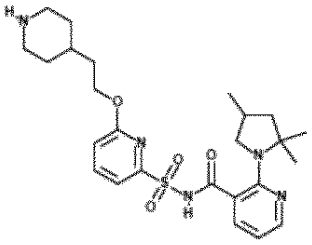
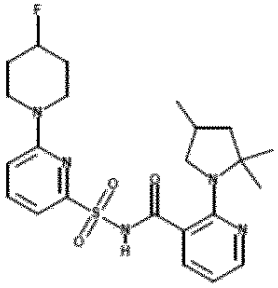
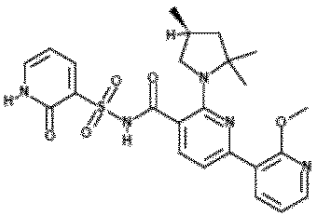
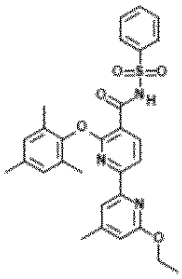
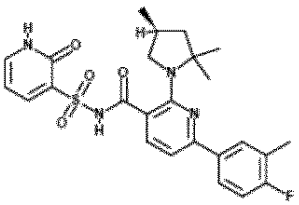
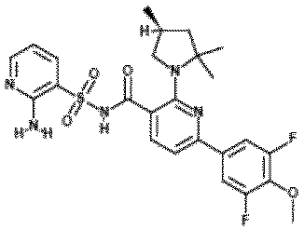
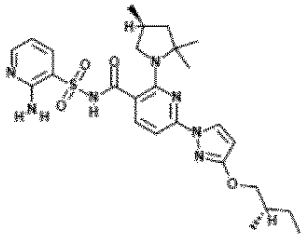
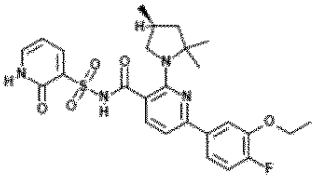
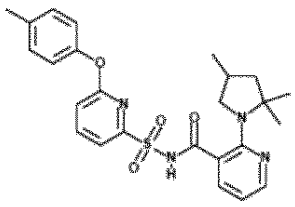
2425	2426	2427
		
2428	2429	2430
		
2431	2432	2433
		
2434	2435	2436
		

【表２０４】

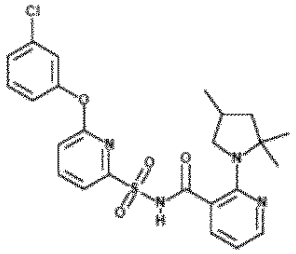
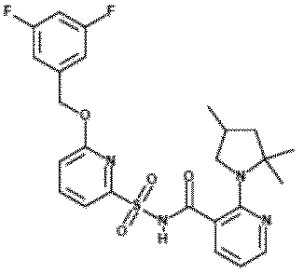
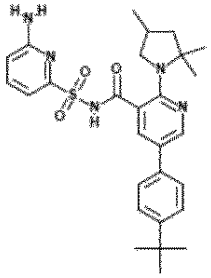
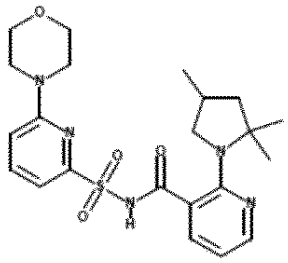
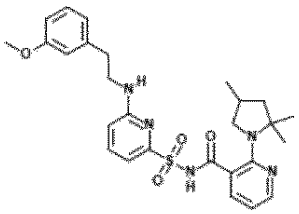
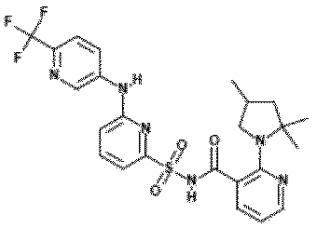
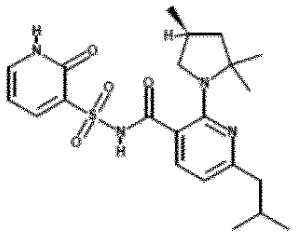
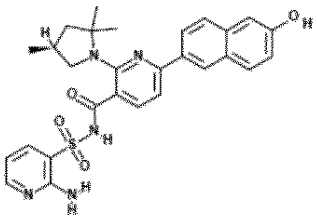
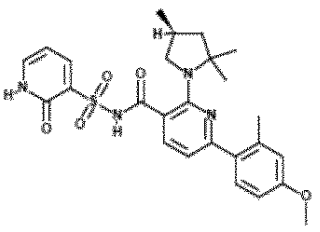
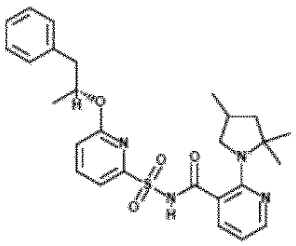
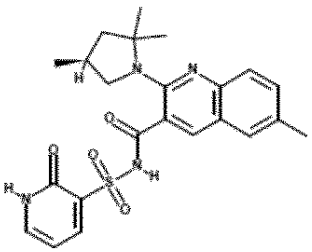
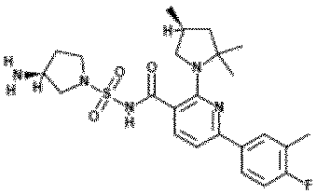
2437	2438	2439
		
2440	2441	2442
		
2443	2444	2445
		
2446	2447	2448
		

【０６２６】

【表２０５】

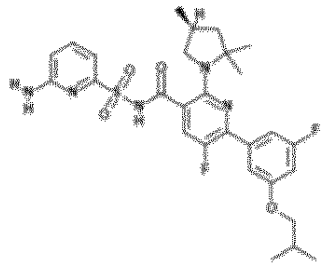
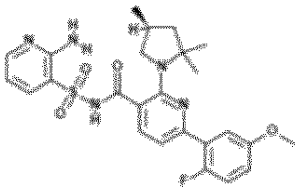
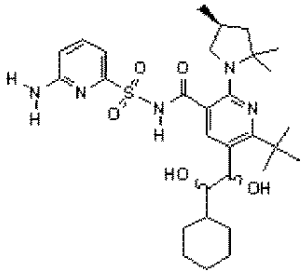
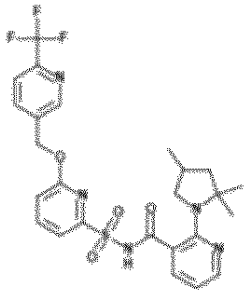
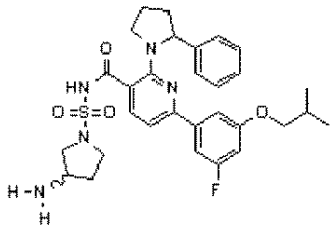
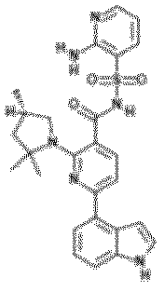
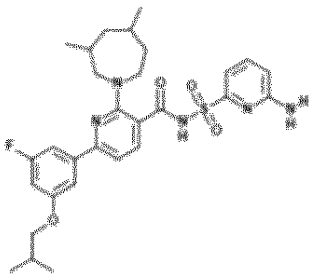
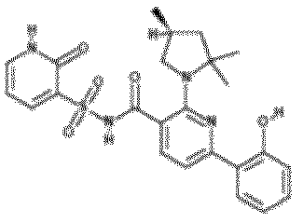
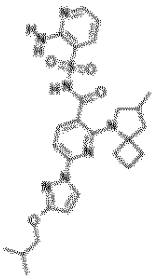
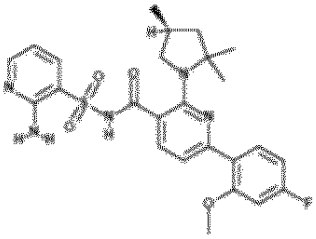
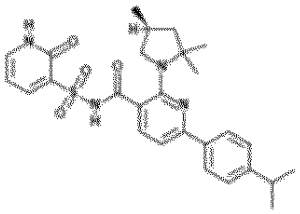
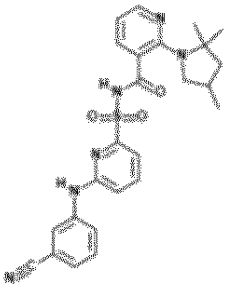
2449	2450	2451
		
2452	2453	2454
		
2455	2456	2457
		
2458	2459	2460
		

【表２０６】

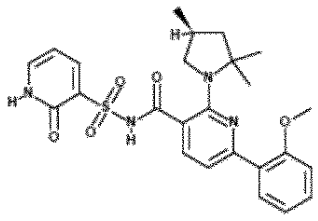
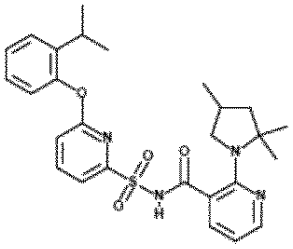
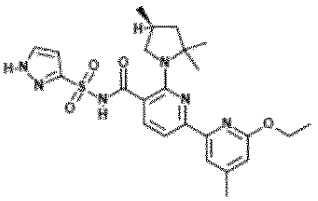
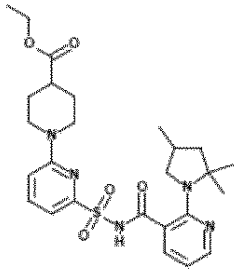
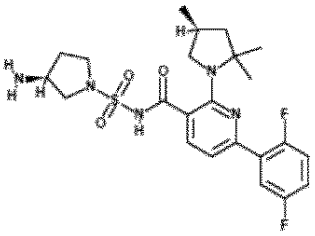
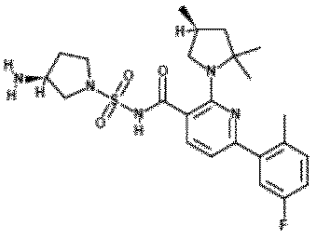
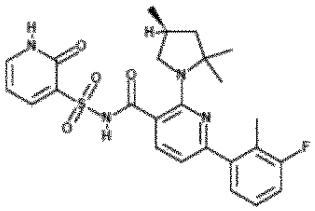
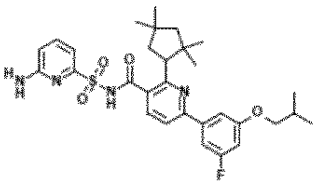
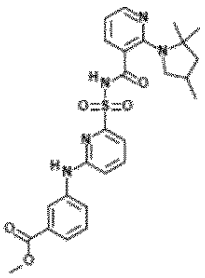
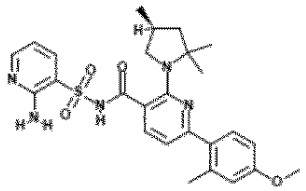
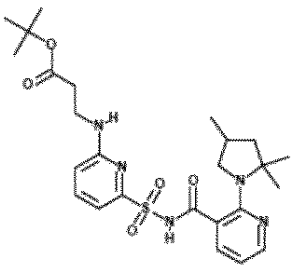
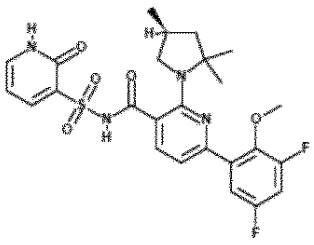
2461	2462	2463
		
2464	2465	2466
		
2467	2468	2469
		
2470	2471	2472
		

【０６２７】

【表２０７】

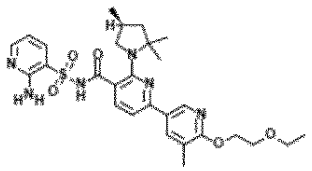
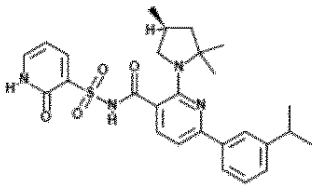
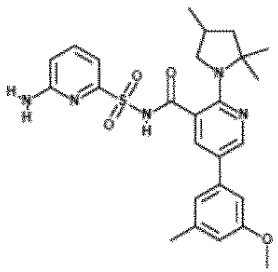
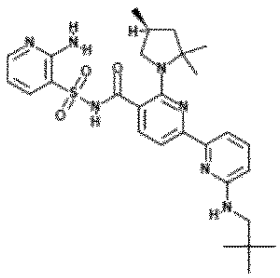
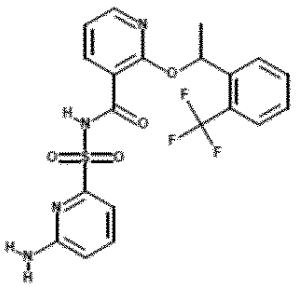
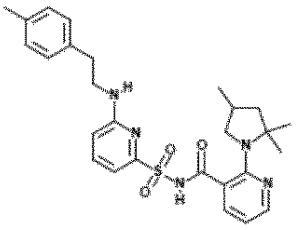
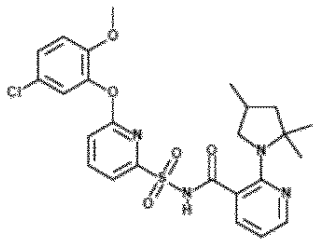
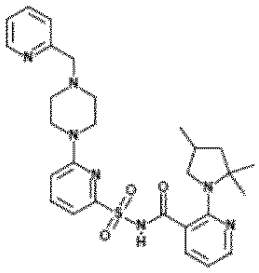
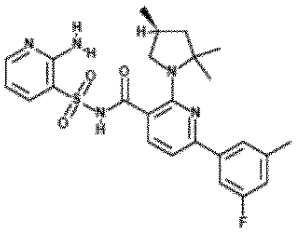
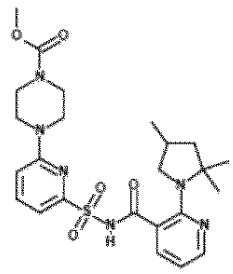
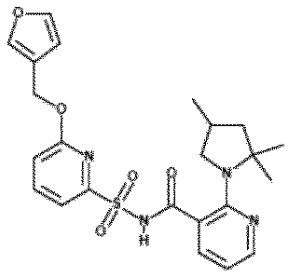
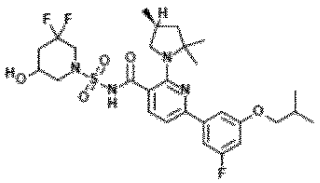
2473	2474	2475
		
2476	2477	2478
		
2479	2480	2481
		
2482	2483	2484
		

【表２０８】

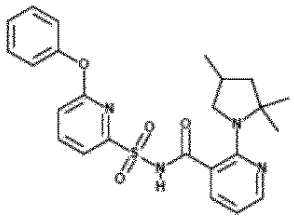
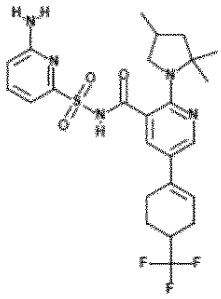
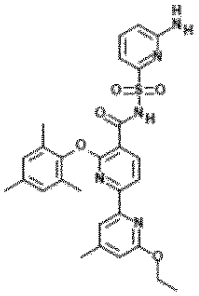
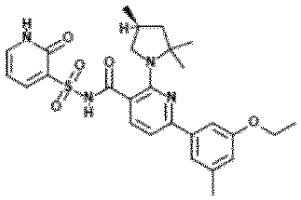
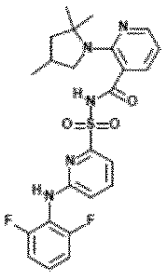
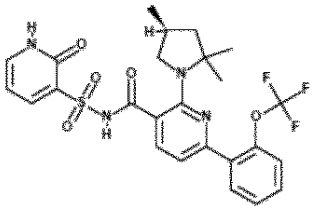
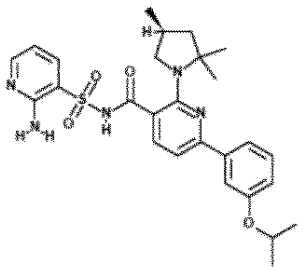
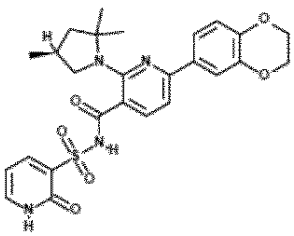
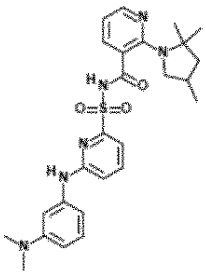
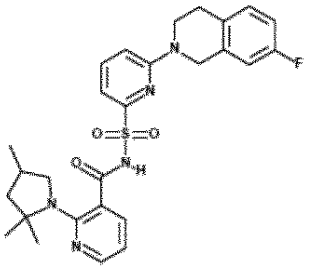
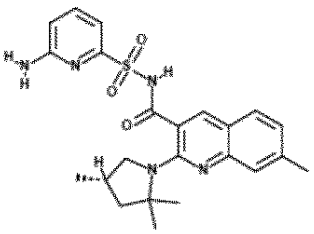
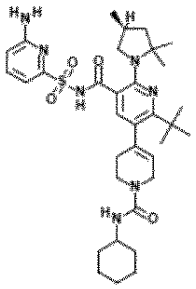
2485	2486	2487
		
2488	2489	2490
		
2491	2492	2493
		
2494	2495	2496
		

【０６２８】

【表２０９】

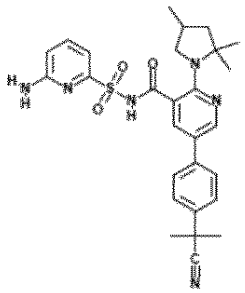
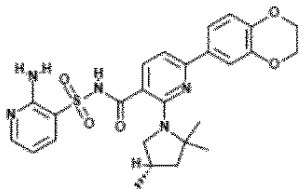
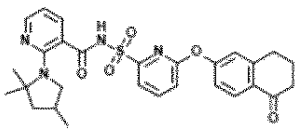
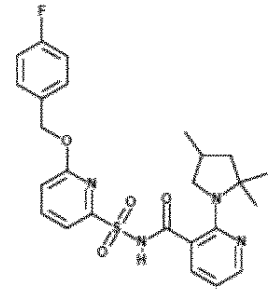
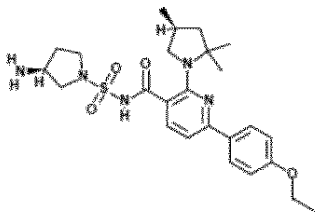
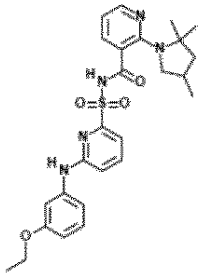
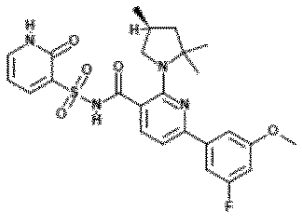
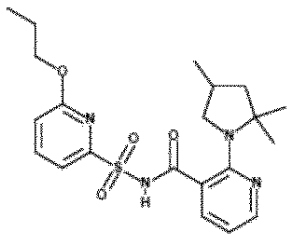
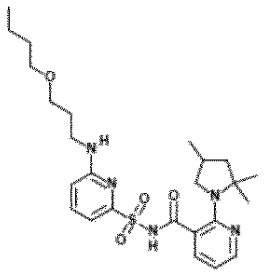
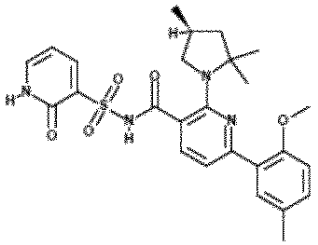
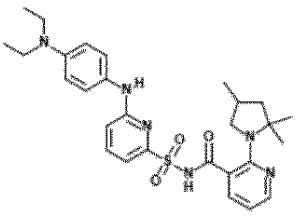
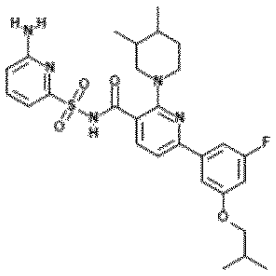
2497	2498	2499
		
2500	2501	2502
		
2503	2504	2505
		
2506	2507	2508
		

【表２１０】

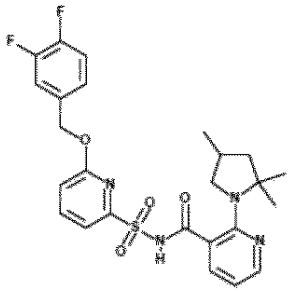
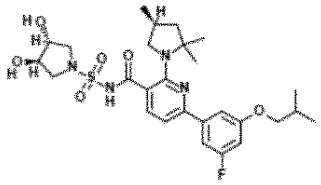
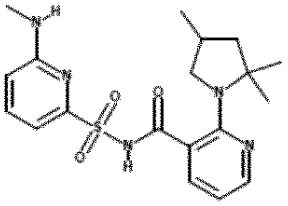
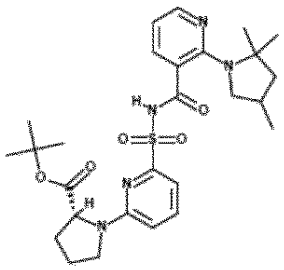
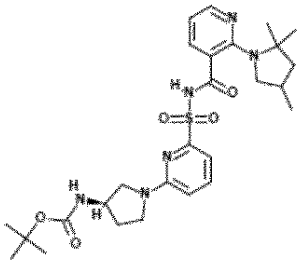
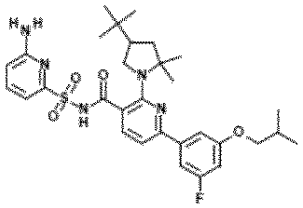
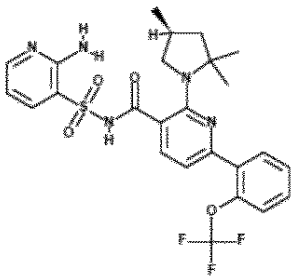
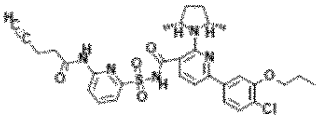
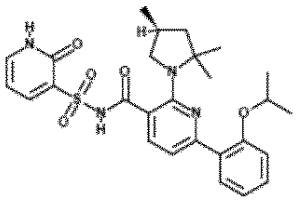
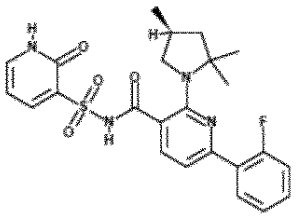
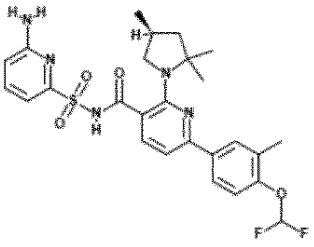
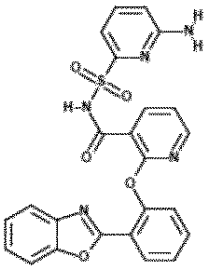
2509	2510	2511
		
2512	2513	2514
		
2515	2516	2517
		
2518	2519	2520
		

【０６２９】

【表２１１】

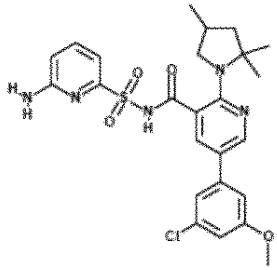
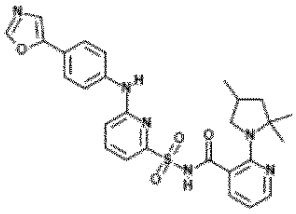
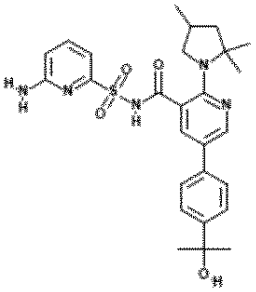
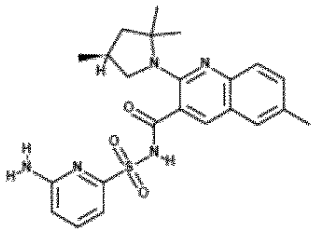
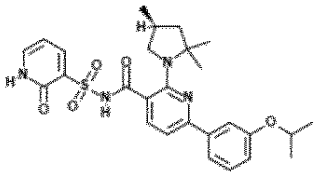
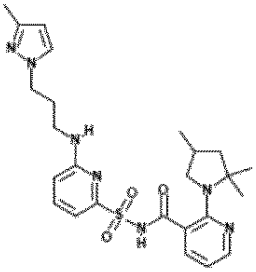
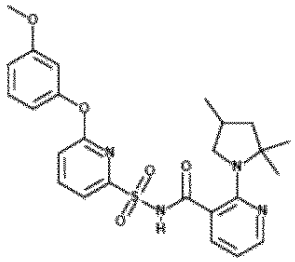
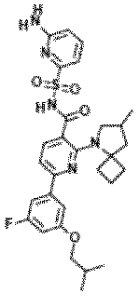
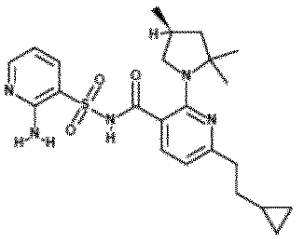
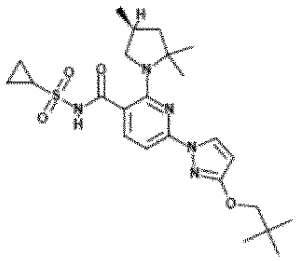
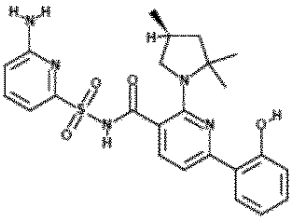
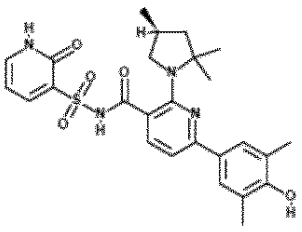
2521	2522	2523
		
2524	2525	2526
		
2527	2528	2529
		
2530	2531	2532
		

【表２１２】

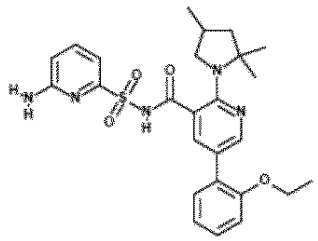
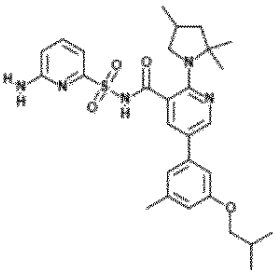
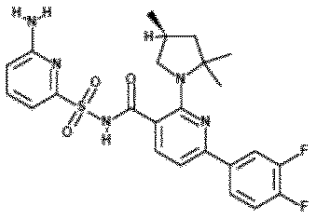
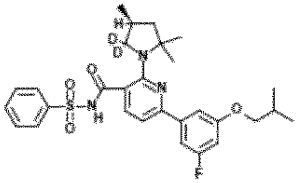
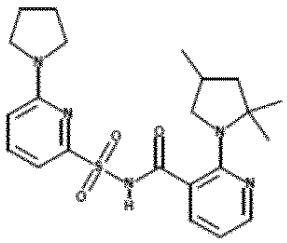
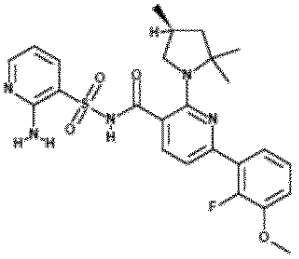
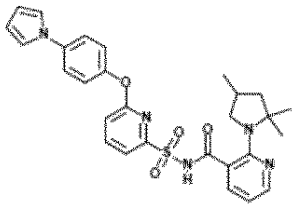
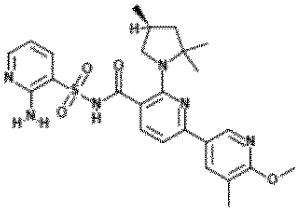
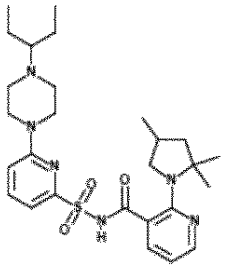
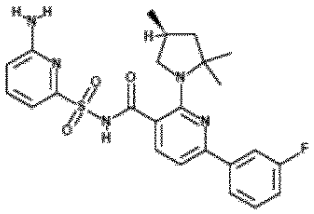
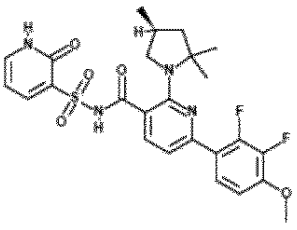
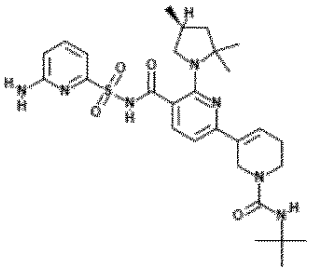
2533	2534	2535
		
2536	2537	2538
		
2539	2540	2541
		
2542	2543	2544
		

【０６３０】

【表２１３】

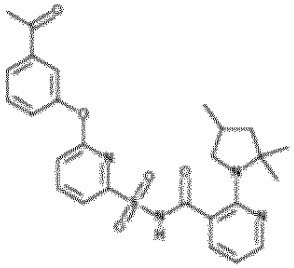
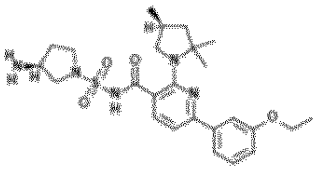
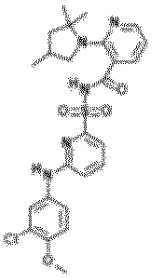
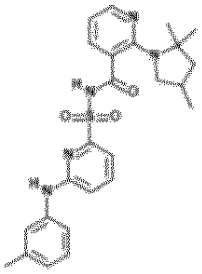
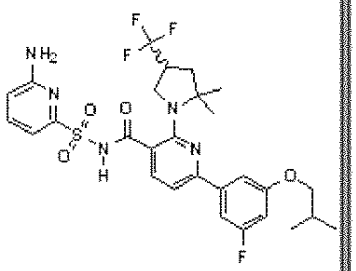
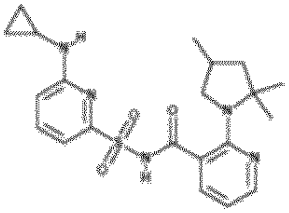
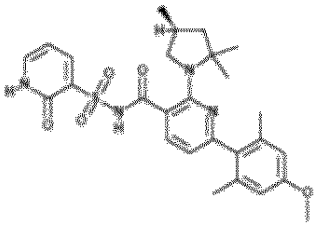
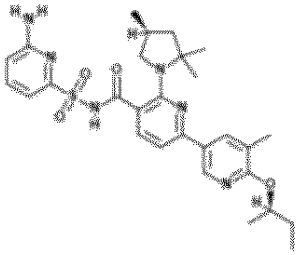
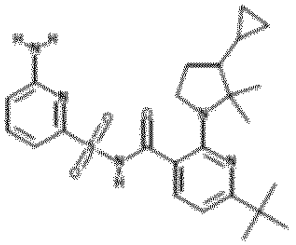
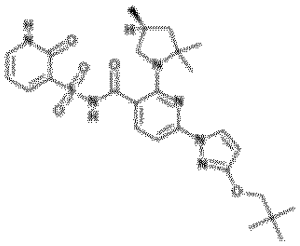
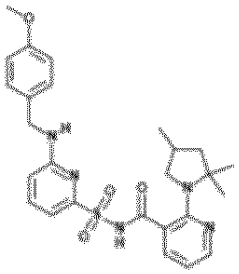
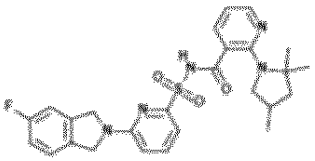
2545	2546	2547
		
2548	2549	2550
		
2551	2552	2553
		
2554	2555	2556
		

【表２１４】

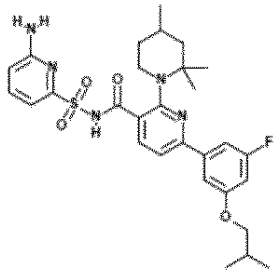
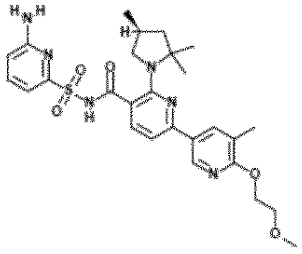
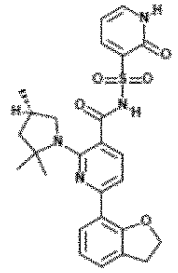
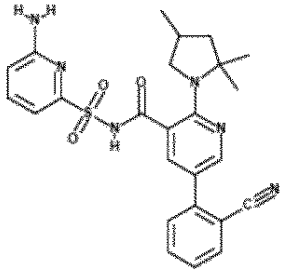
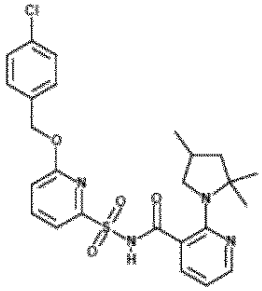
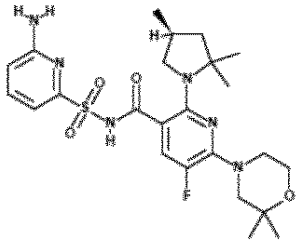
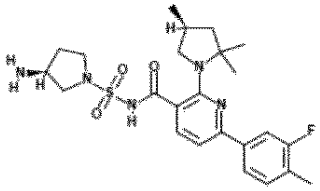
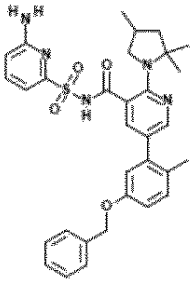
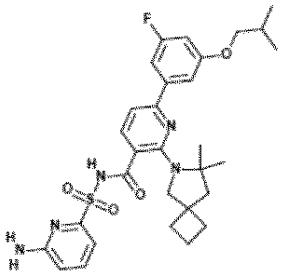
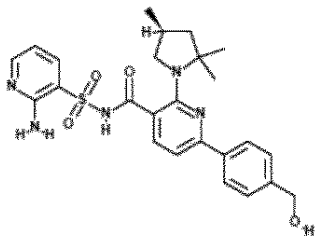
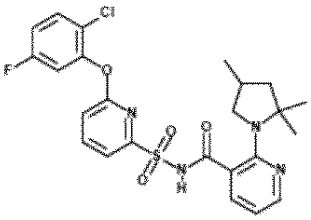
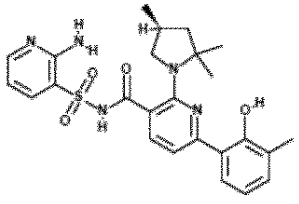
2557	2558	2559
		
2560	2561	2562
		
2563	2564	2565
		
2566	2567	2568
		

【０６３１】

【表２１５】

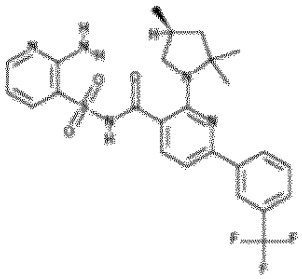
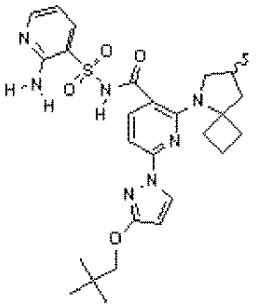
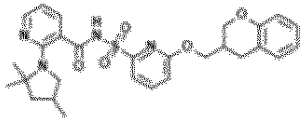
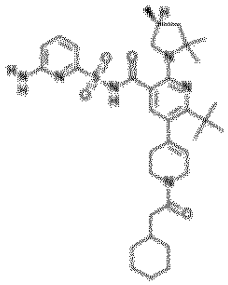
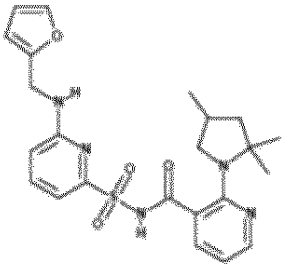
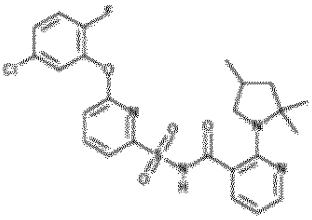
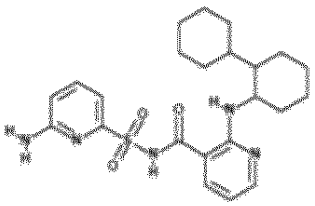
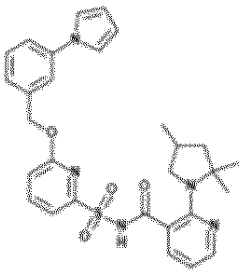
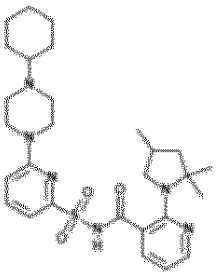
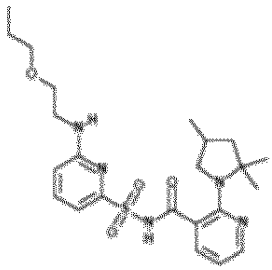
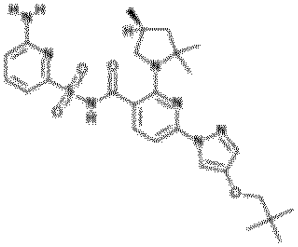
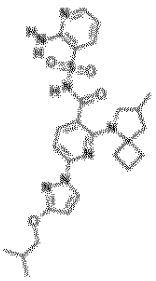
2569	2570	2571
		
2572	2573	2574
		
2575	2576	2577
		
2578	2579	2580
		

【表２１６】

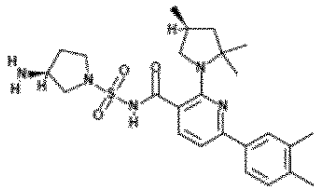
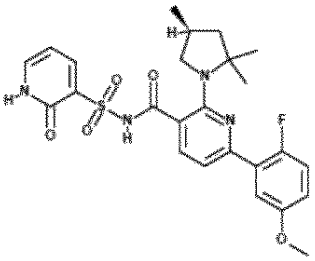
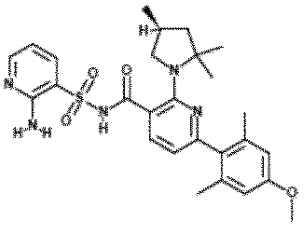
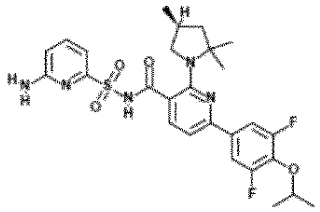
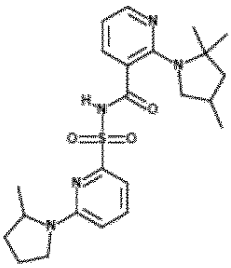
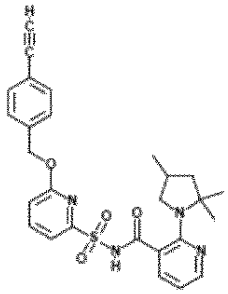
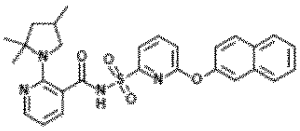
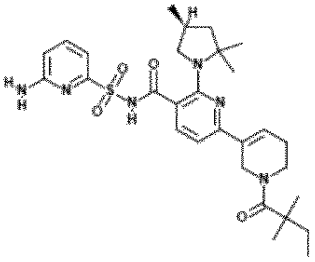
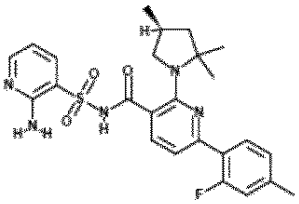
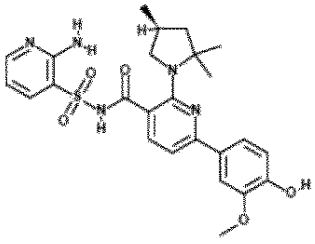
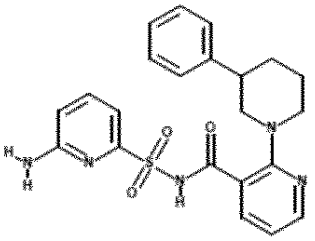
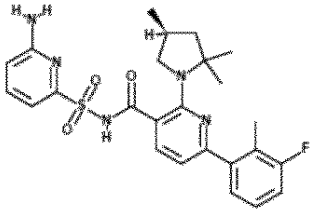
2581	2582	2583
		
2584	2585	2586
		
2587	2588	2589
		
2590	2591	2592
		

【０６３２】

【表２１７】

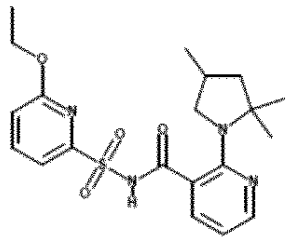
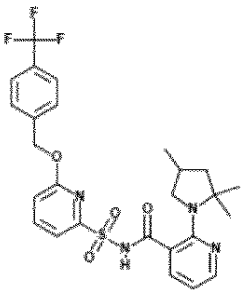
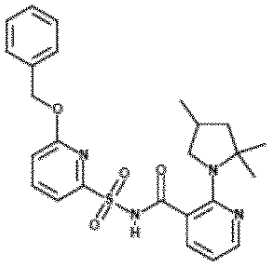
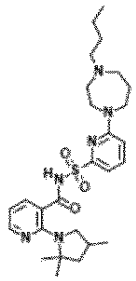
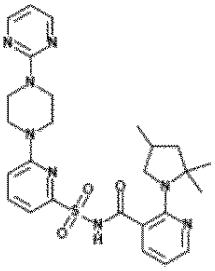
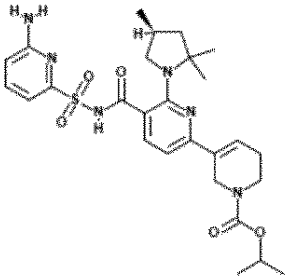
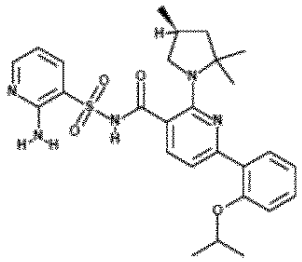
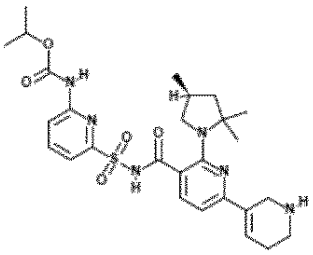
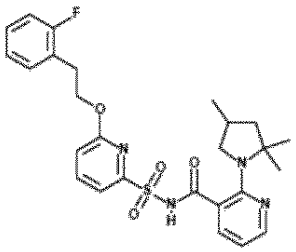
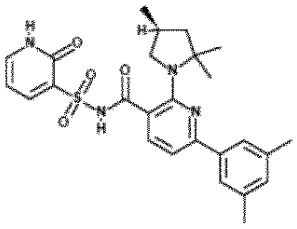
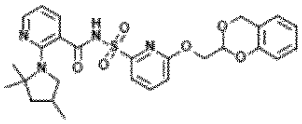
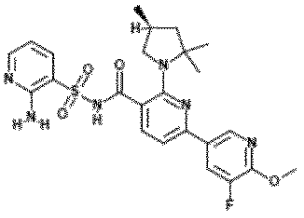
2593	2594	2595
		
2596	2597	2598
		
2599	2600	2601
		
2602	2603	2604
		

【表２１８】

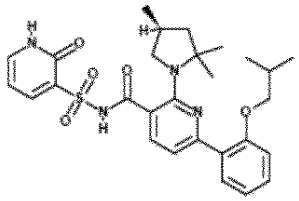
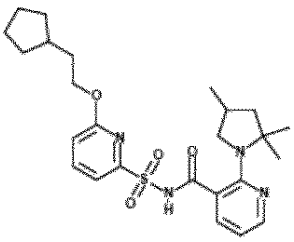
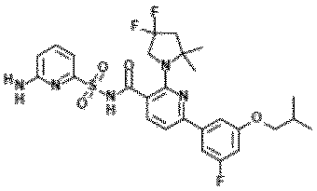
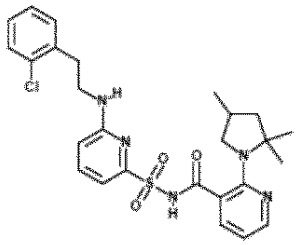
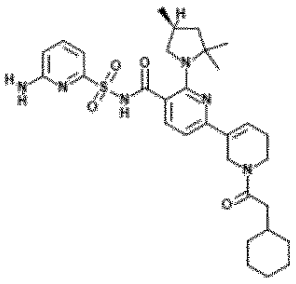
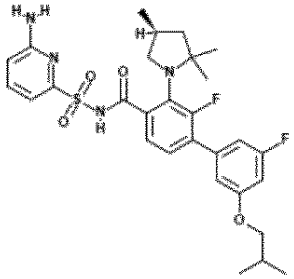
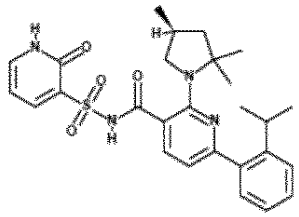
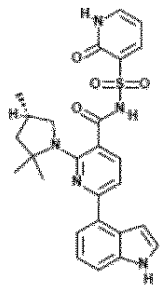
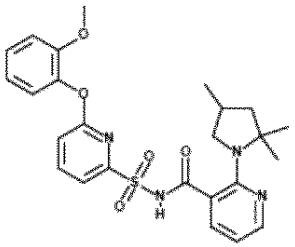
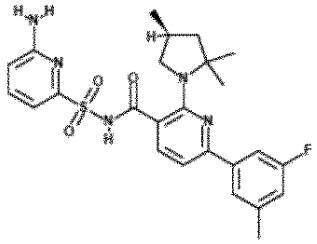
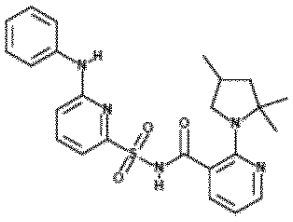
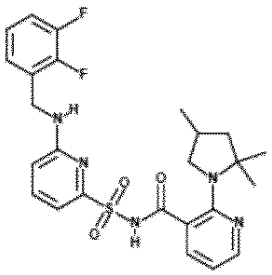
2605	2606	2607
		
2608	2609	2610
		
2611	2612	2613
		
2614	2615	2616
		

【０６３３】

【表２１９】

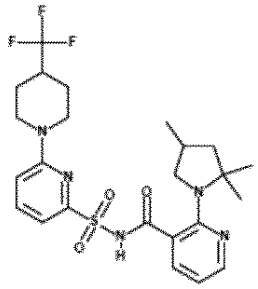
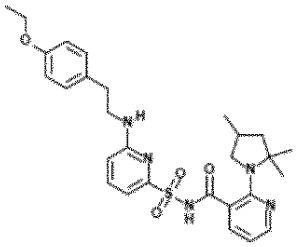
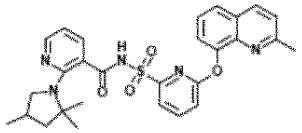
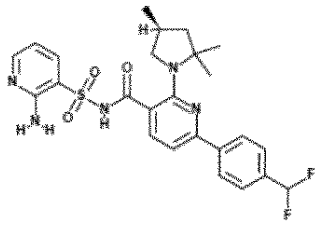
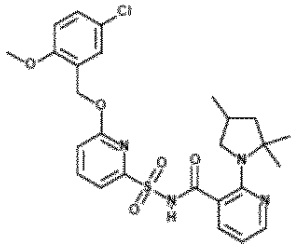
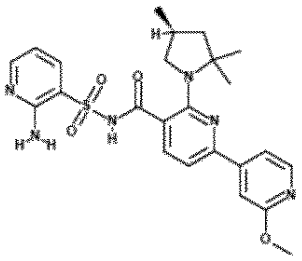
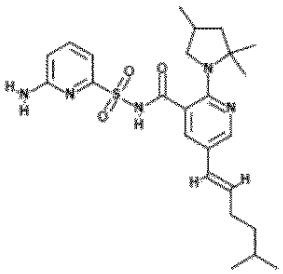
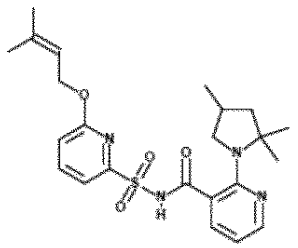
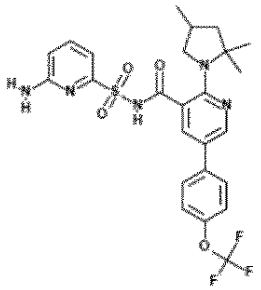
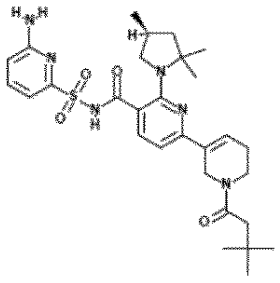
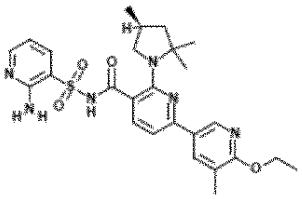
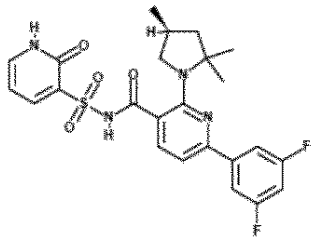
2617	2618	2619
		
2620	2621	2622
		
2623	2624	2625
		
2626	2627	2628
		

【表２２０】

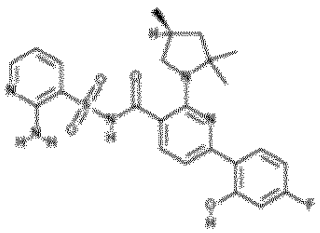
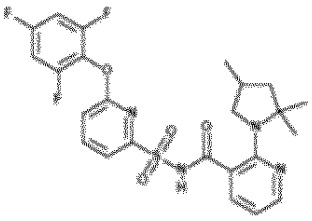
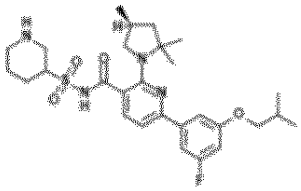
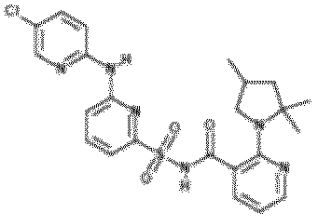
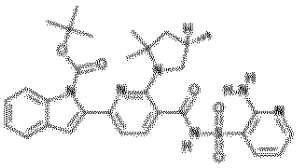
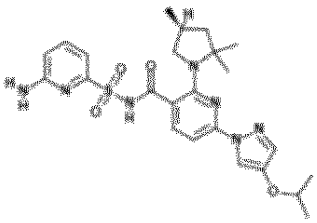
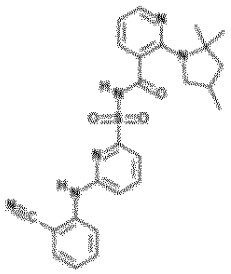
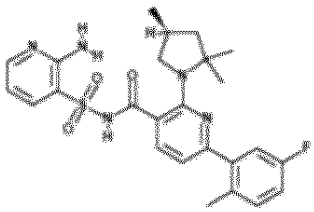
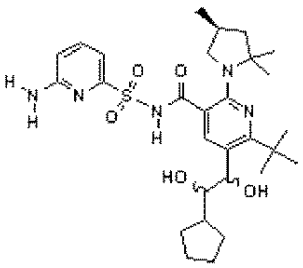
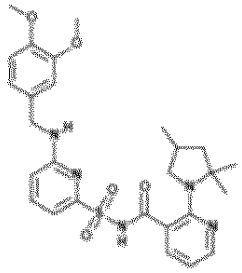
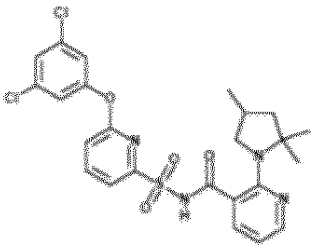
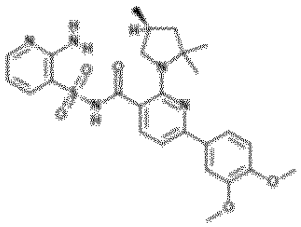
2629	2630	2631
		
2632	2633	2634
		
2635	2636	2637
		
2638	2639	2640
		

【０６３４】

【表２２１】

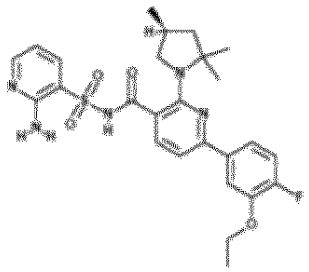
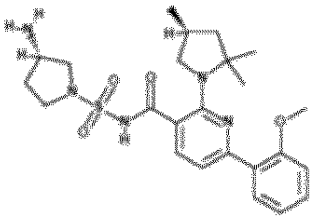
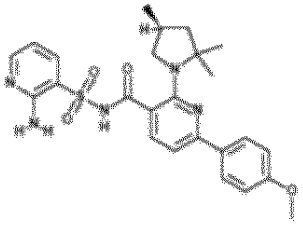
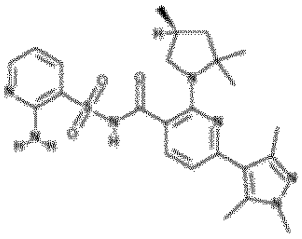
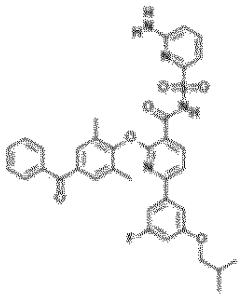
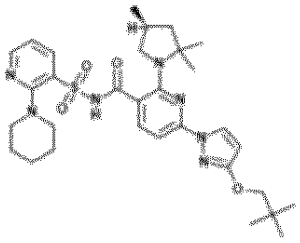
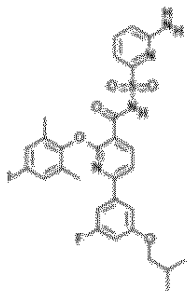
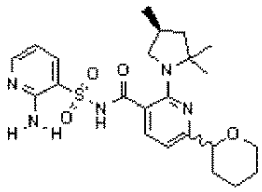
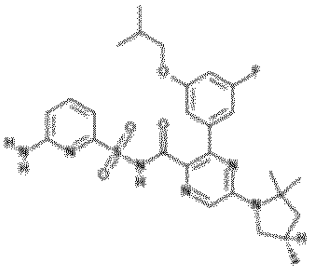
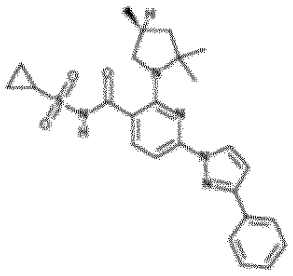
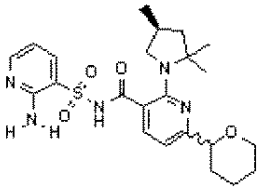
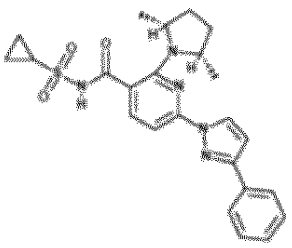
2641	2642	2643
		
2644	2645	2646
		
2647	2648	2649
		
2650	2651	2652
		

【表２２２】

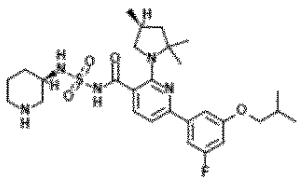
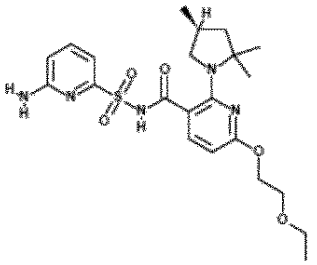
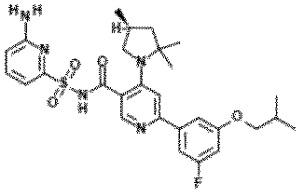
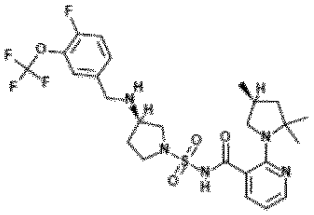
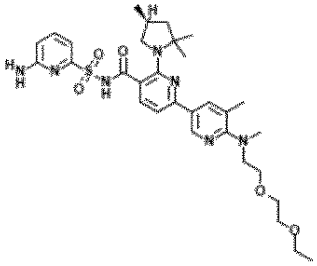
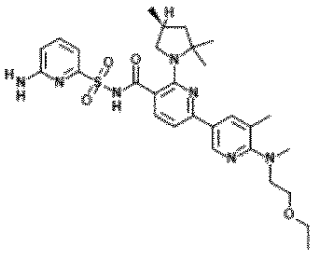
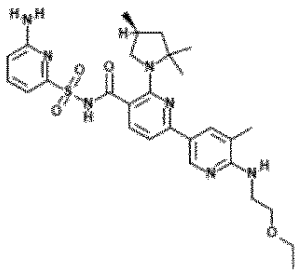
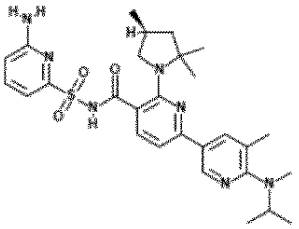
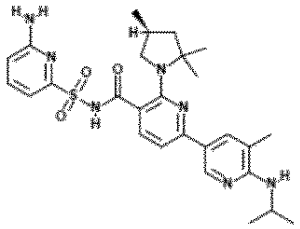
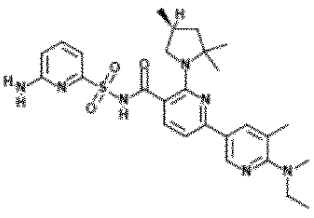
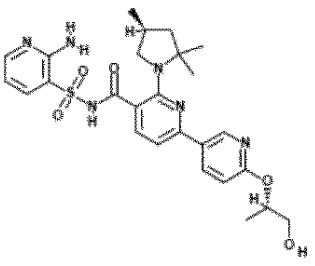
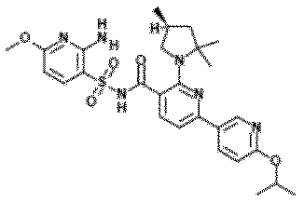
2653	2654	2655
		
2656	2657	2658
		
2659	2660	2661
		
2662	2663	2664
		

【０６３５】

【表２２３】

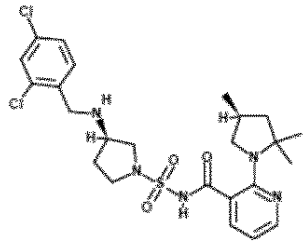
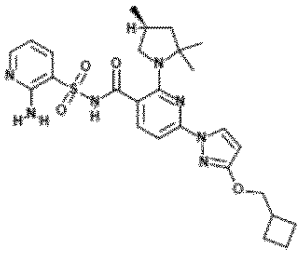
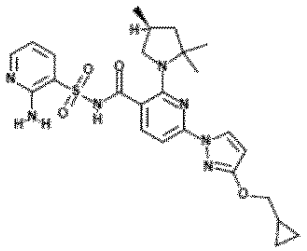
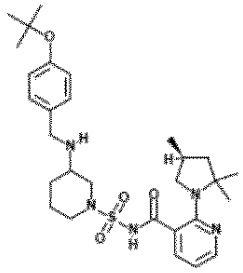
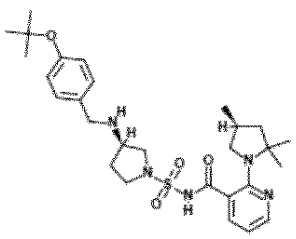
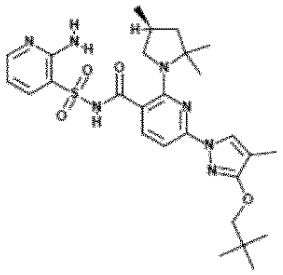
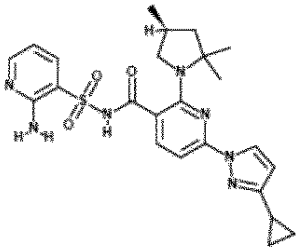
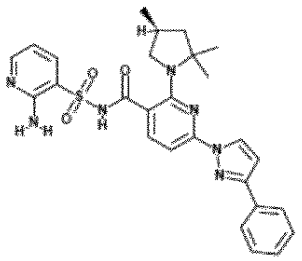
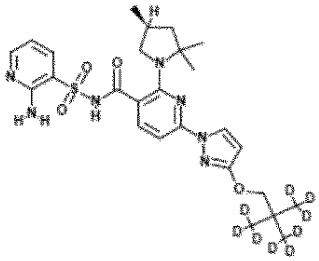
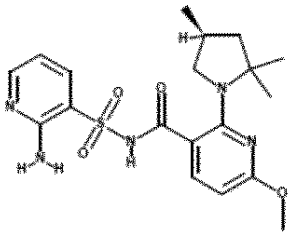
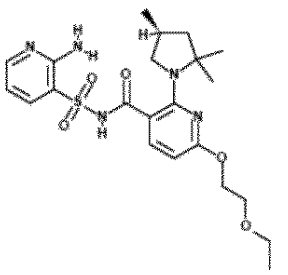
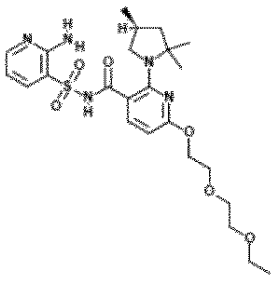
2665	2666	2667
		
2668	2669	2670
		
2671	2672	2673
		
2674	2675	2676
		

【表２２４】

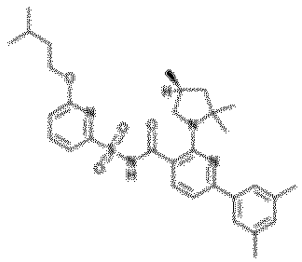
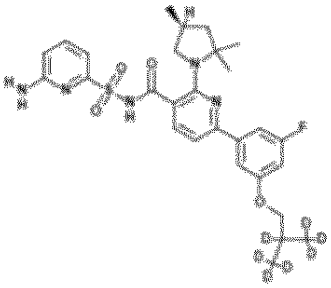
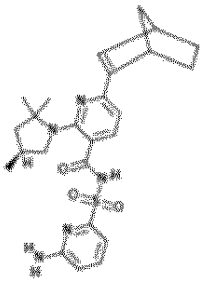
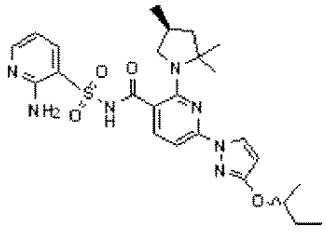
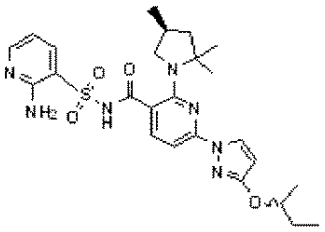
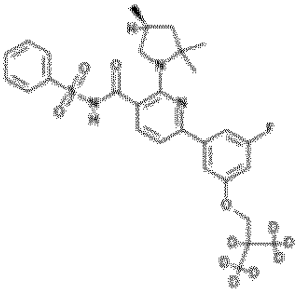
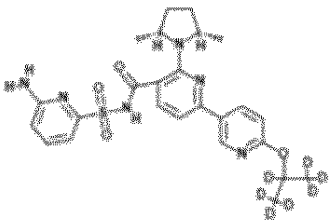
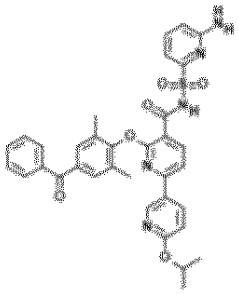
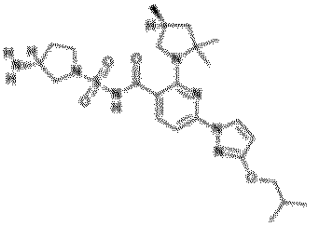
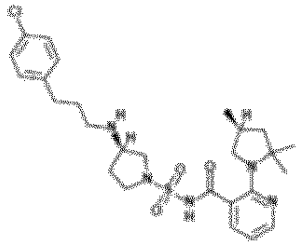
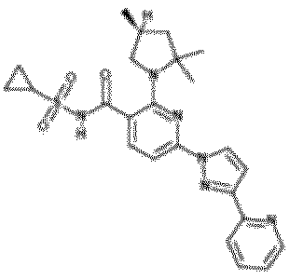
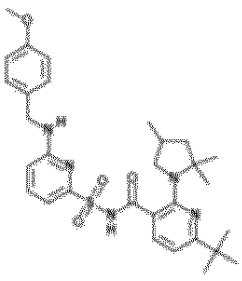
2677	2678	2679
		
2680	2681	2682
		
2683	2684	2685
		
2686	2687	2688
		

【０６３６】

【表２２５】

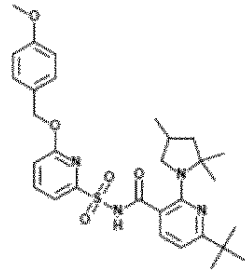
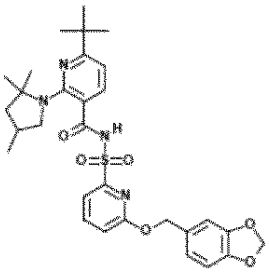
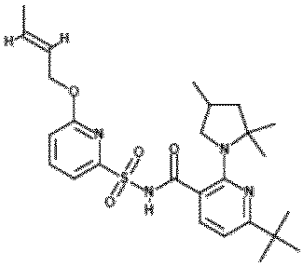
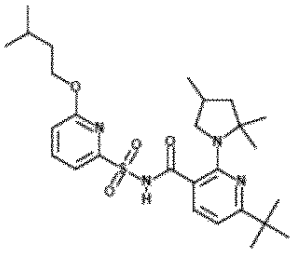
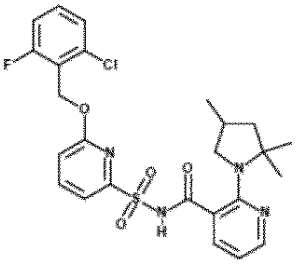
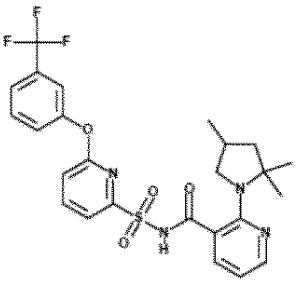
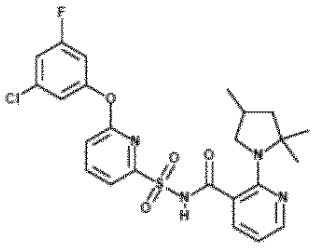
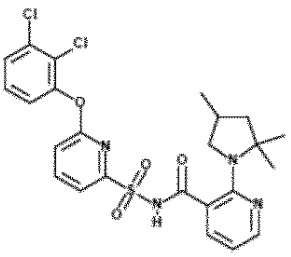
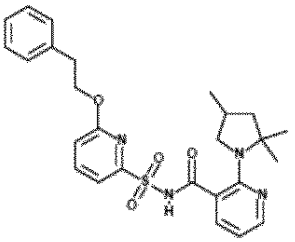
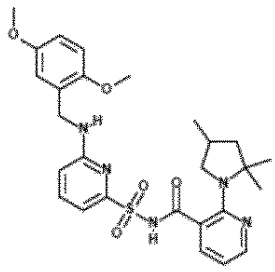
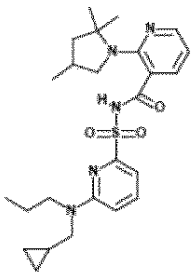
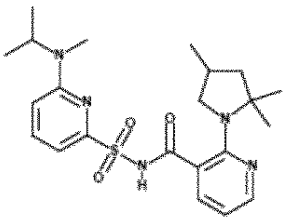
2689	2690	2691
		
2692	2693	2694
		
2695	2696	2697
		
2698	2699	2700
		

【表２２６】

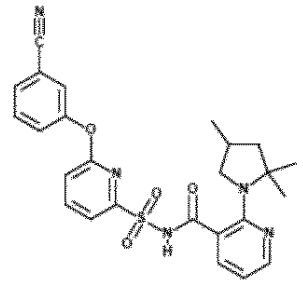
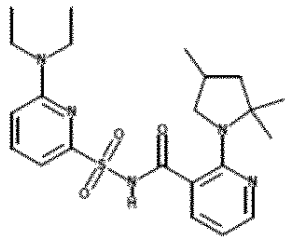
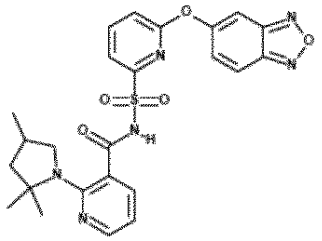
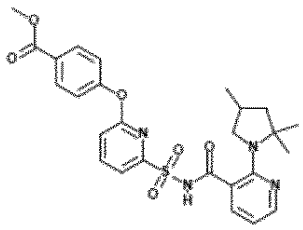
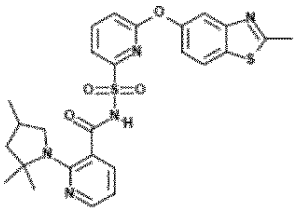
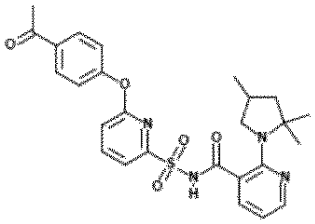
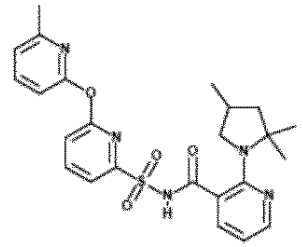
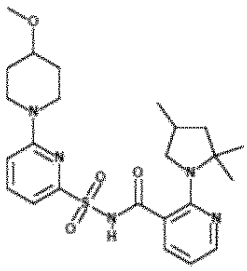
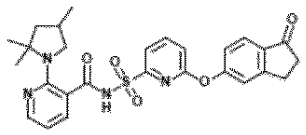
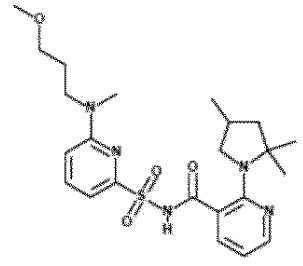
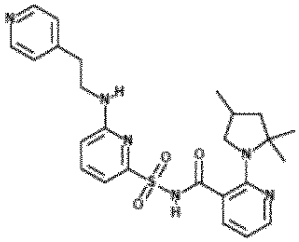
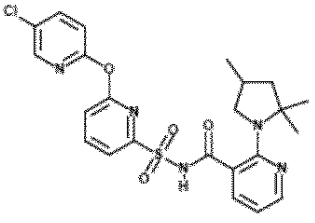
2701	2702	2703
		
2704	2705	2706
		
2707	2708	2709
		
2710	2711	2712
		

【０６３７】

【表２２７】

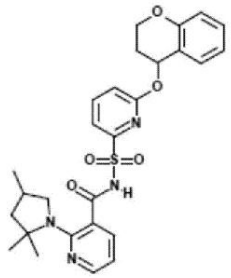
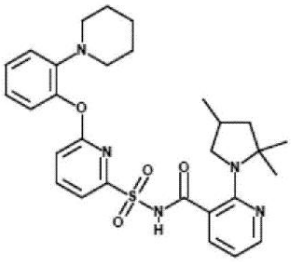
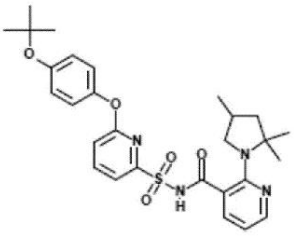
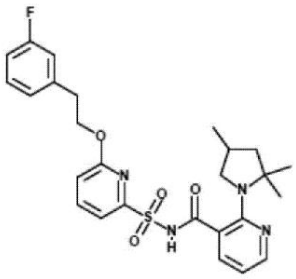
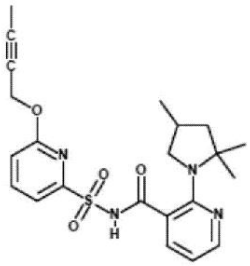
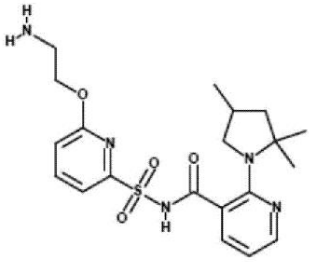
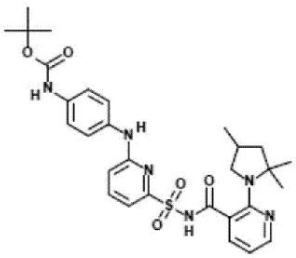
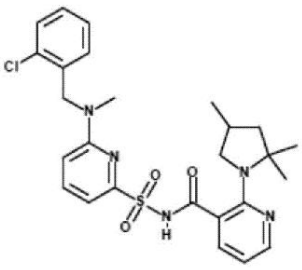
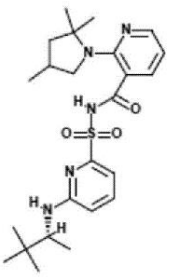
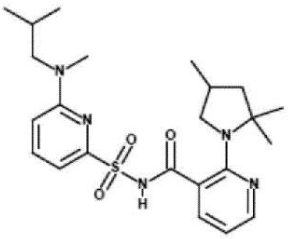
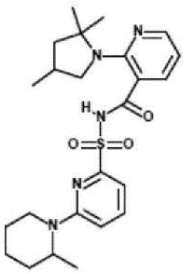
2713	2714	2715
		
2716	2717	2718
		
2719	2720	2721
		
2722	2723	2724
		

【表２２８】

2725	2726	2727
		
2728	2729	2730
		
2731	2732	2733
		
2734	2735	2736
		

【０６３８】

【表２２９】

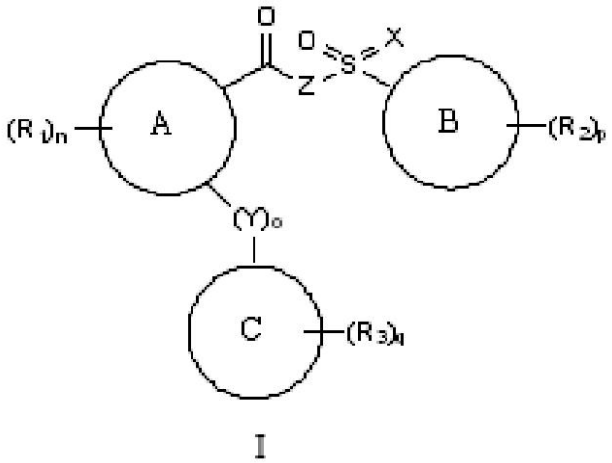
2737	2738	2739
		
2740	2741	2742
		
2743	2744	2745
		
2746	2747	
		

【０６３９】

ある態様において、本発明は、下に挙げる態様のいずれかに関する。

１．ある態様において、本発明は、式Ｉ

【化２７１】



I

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＡはＣ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール環または最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール環、任意の位置の１～４炭素原子がＮ、ＯまたはＳで置き換えられていてよいＣ４－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式シクロアルキル環であり；
ＸはＯまたはＮＲであり；
ＹはCR_2、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲであり；
ＺはＮＲまたはCR_2であり；
R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ８シクロアルキル(この全４個が、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、ＣＮ、CO_2H、アミノ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてよい)；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロシクロアルキル；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4であるか；または２個のR_1は、それらが結合している原子とともに、Ｃ５－Ｃ８環状または最大２炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロ環式環を形成してよく；
R_2はハロ、ＯＨ、アミノ、アジド、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4であり；
R_3はハロ、ＣＮ、CO_2R、Ｃ１－Ｃ６アルキル、アルケン、アルキンまたはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、シクロアルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリールまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き

換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール(両者ともハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、ＣＮ、CO_2H、アミノ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてよい)；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロシクロアルキル；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4であるか；または２個のR_3が＝CH_2または＝Ｏ基を形成してよく；

R_4はＨ、CF_3、CO_2R、ＯＨ、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール；Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたは最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロシクロアルキル；$N(R)_2$、ＮＲＣＯＲ、$CON(R)_2$、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；

ＲはＨ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール；Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたは最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロシクロアルキルであり；

ｎは０、１、２または３であり；

ｏは０、１、２または３であり；

ｐは０、１、２または３であり；

ｑは０、１、２、３、４または５である；

ただし、環Ｂおよび環Ｃを含む基は、環Ａと隣接する位置で置換されている。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

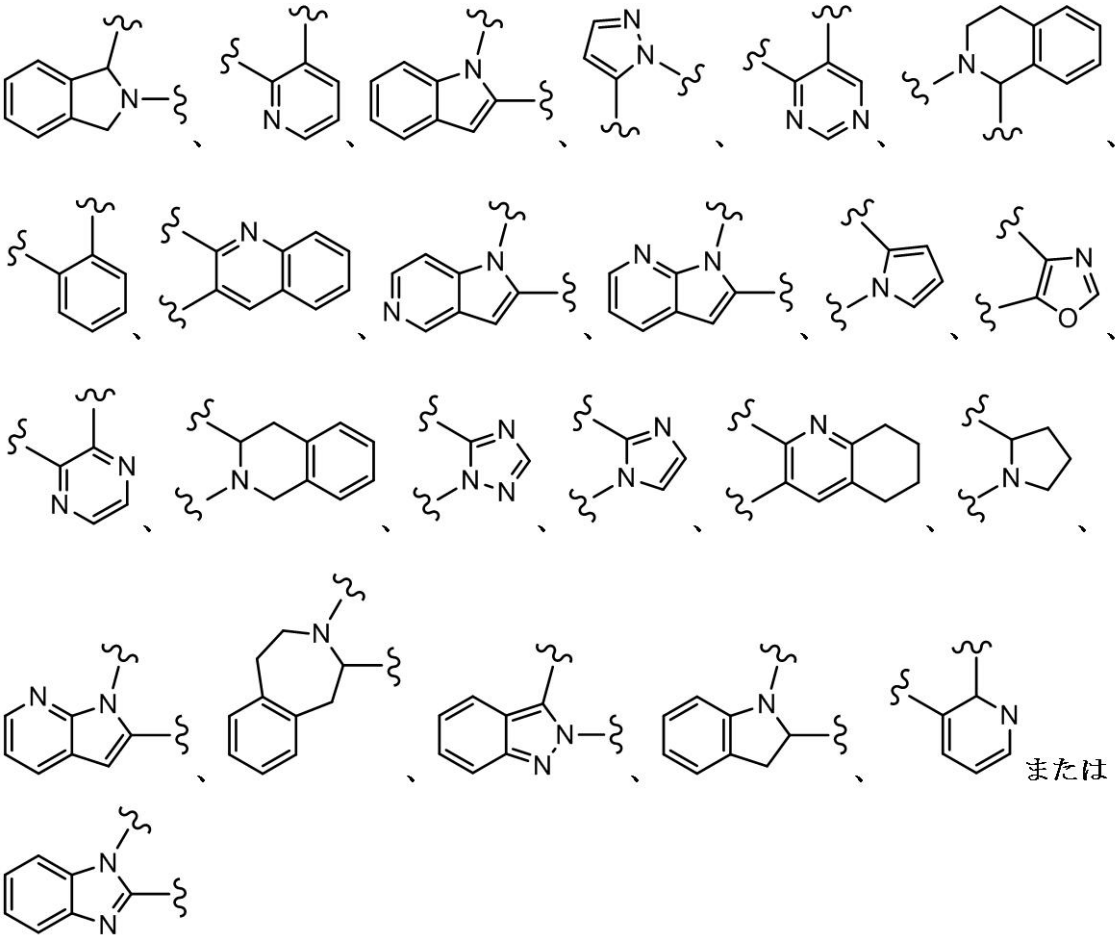
【０６４０】

２．他の態様において、本発明は、態様１の化合物に関し、ここで、環Ａはピリジル、インドール、インドリン、イソインドリン、ピラゾール、ピリミジン、フェニル、キノリン、５,６,７,８－テトラヒドロキノリン、１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン、ピロリジン、アザ－インドール、ピロール、オキサゾール、ピラジン、トリアゾール、ベンゾイミダゾール、インダゾールまたはイミダゾール環である。

【０６４１】

３．他の態様において、本発明は、態様１または２の化合物に関し、ここで、環Ａは

【化２７２】



から選択される。

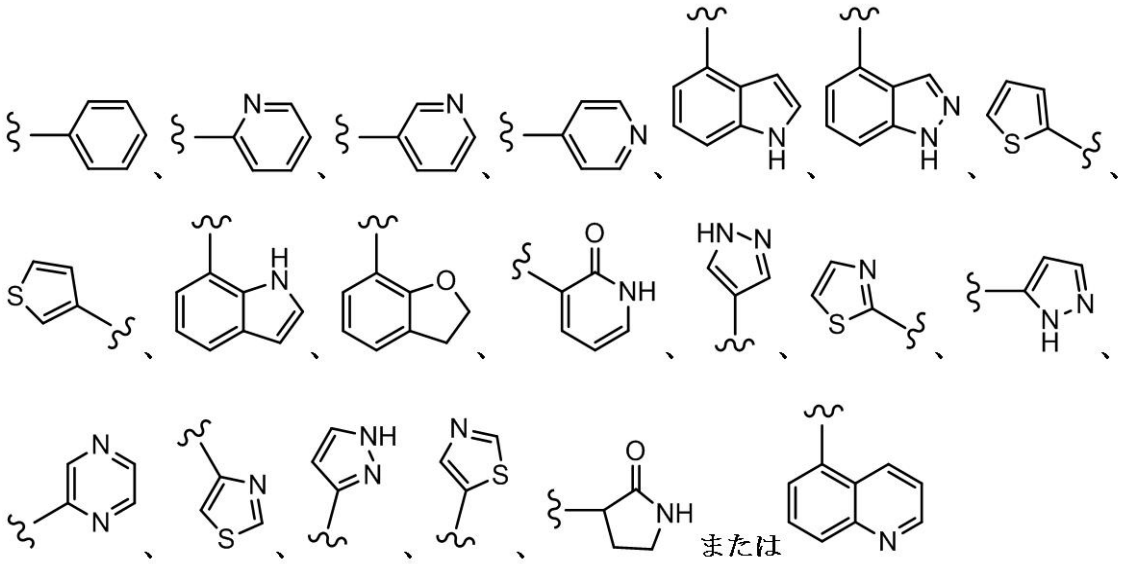
【０６４２】

４．他の態様において、本発明は、態様１～３のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノンまたはキノリンである。

【０６４３】

５．他の態様において、本発明は、態様１～４のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂは

【化２７３】



から選択される。

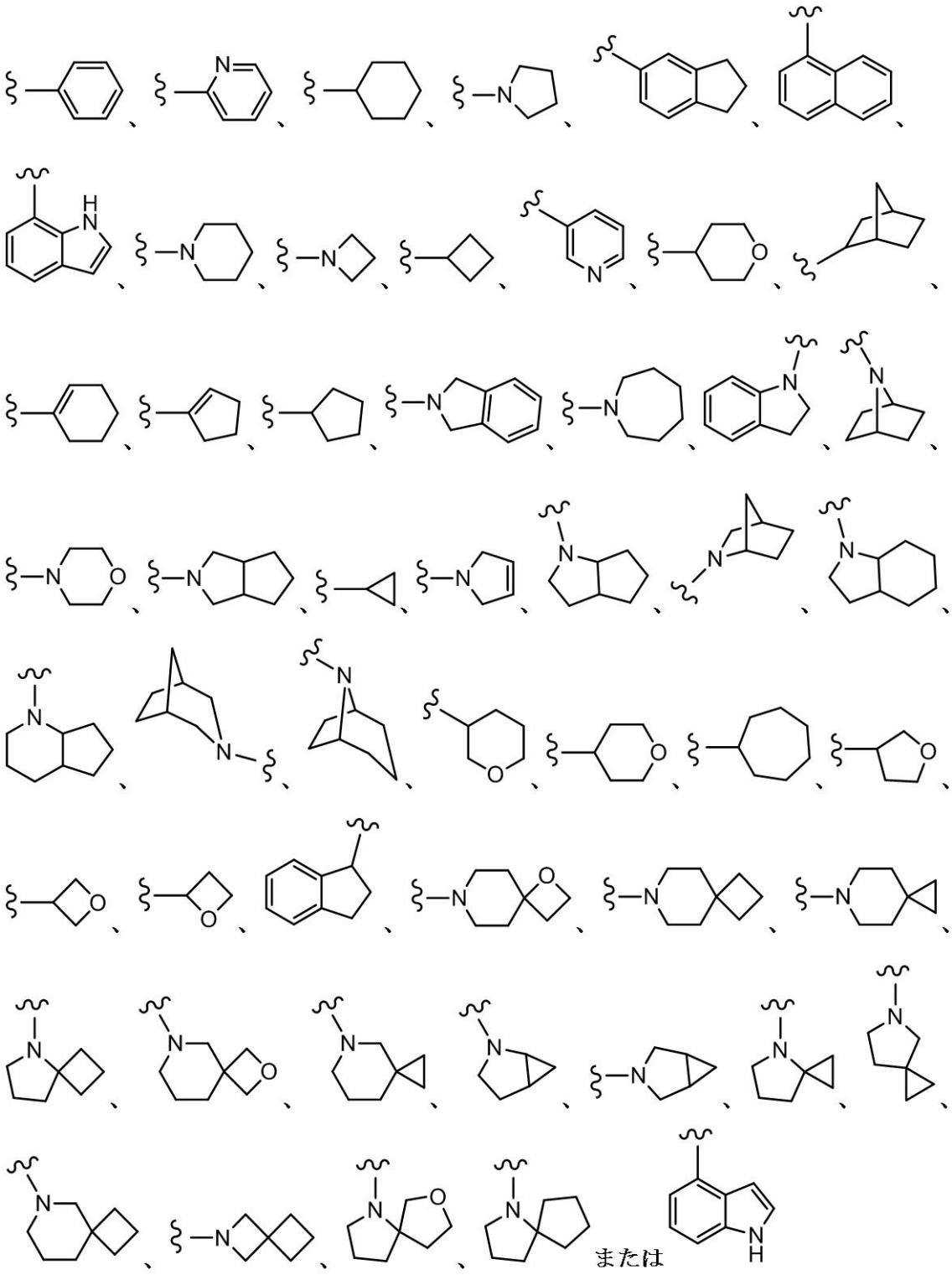
【０６４４】

６．他の態様において、本発明は、態様１～５のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレン、ピペリジン、アゼチジンまたはジヒドロインデンである。

【０６４５】

７．他の態様において、本発明は、態様１～６のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｃは

【化２７４】



である。

【０６４６】

８．他の態様において、本発明は、態様１～７のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＯである。

【０６４７】

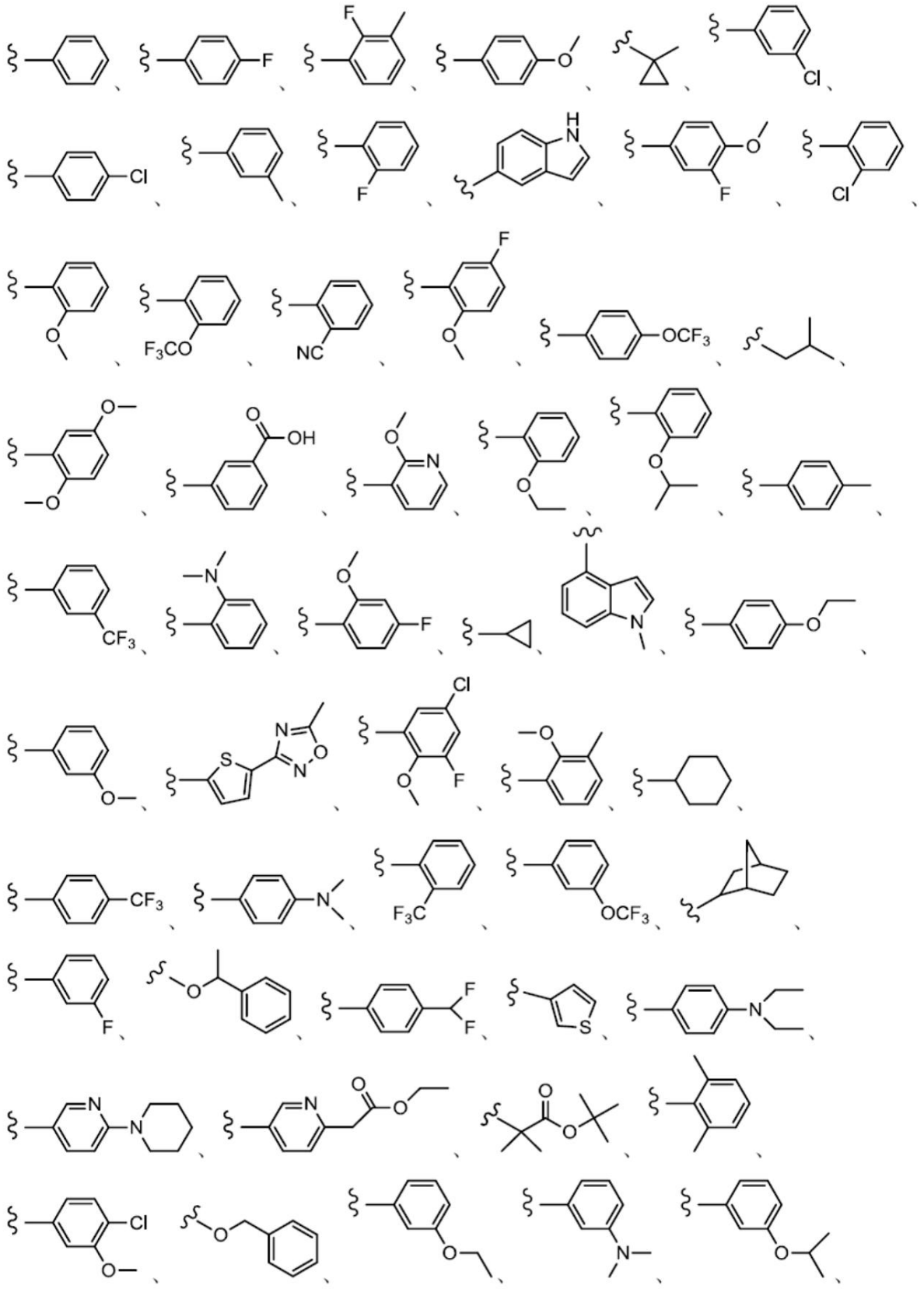
９．他の態様において、本発明は、態様１～７のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはCH_2である。

【０６４８】

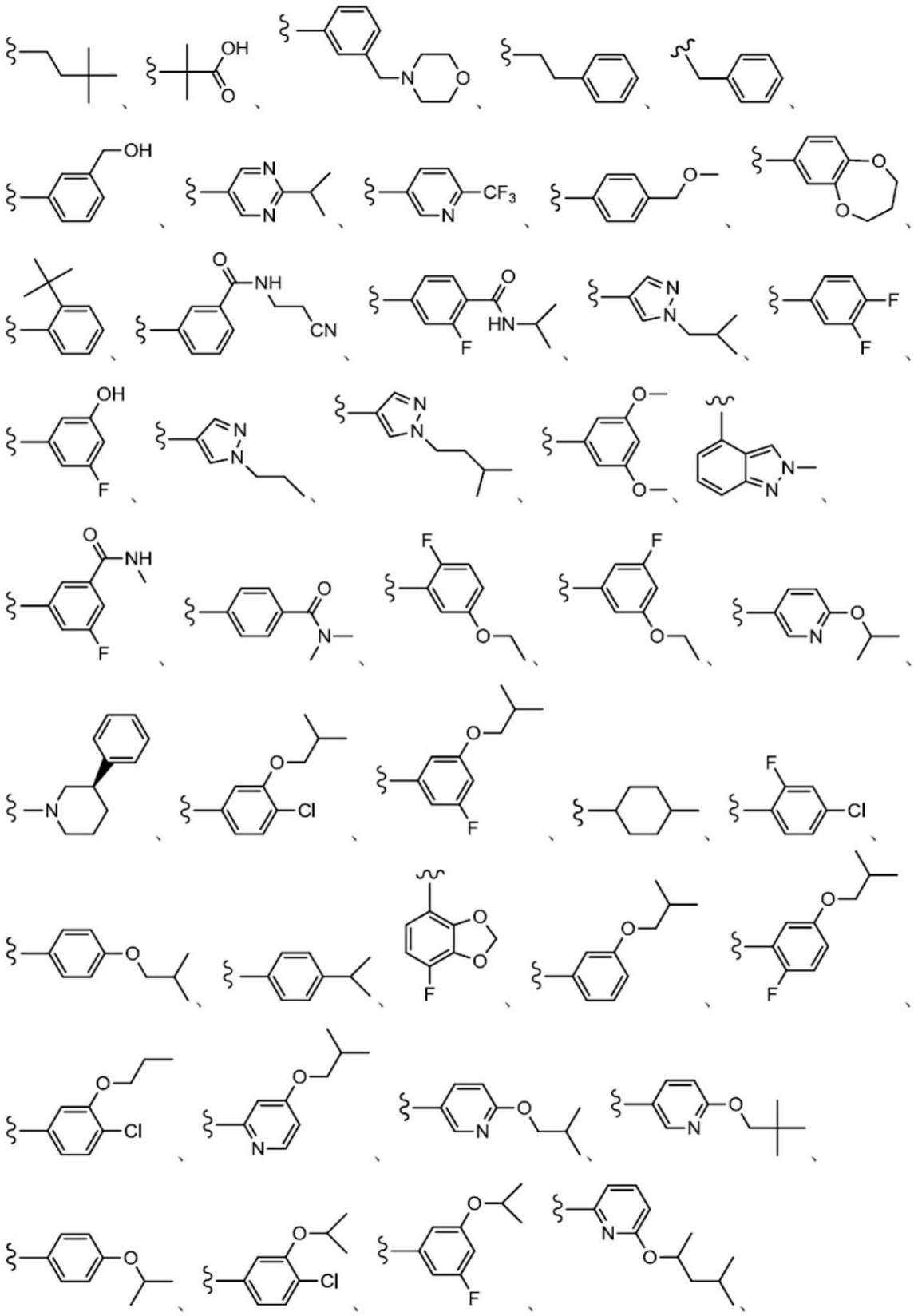
１０．他の態様において、本発明は、態様１～７のいずれかの化合物に関し、ここで、Ｙ

はＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。
【０６４９】
１１．他の態様において、本発明は、態様１～７のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(ＣＨ$_3$)である。
【０６５０】
１２．他の態様において、本発明は、態様１～７のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)である。
【０６５１】
１３．他の態様において、本発明は、態様１～７のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＮ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。
【０６５２】
１４．他の態様において、本発明は、態様１～７のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＮ(ＣＨ$_3$)である。
【０６５３】
１５．他の態様において、本発明は、態様１～１４のいずれかの化合物に関し、ここで、Ｒ$_1$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、アゼチジンまたはチオフェン環であり、ここで、すべての環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＮ、ＣＯ$_2$Ｈ、アミノ、アミド、Ｃ５－Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ５－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルまたは最大３ＣＨ$_2$単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$で置換されていてよい。
【０６５４】
１６．他の態様において、本発明は、態様１～１５のいずれかの化合物に関し、ここで、Ｒ$_1$はＣＨ$_3$、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ｔＢｕ、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

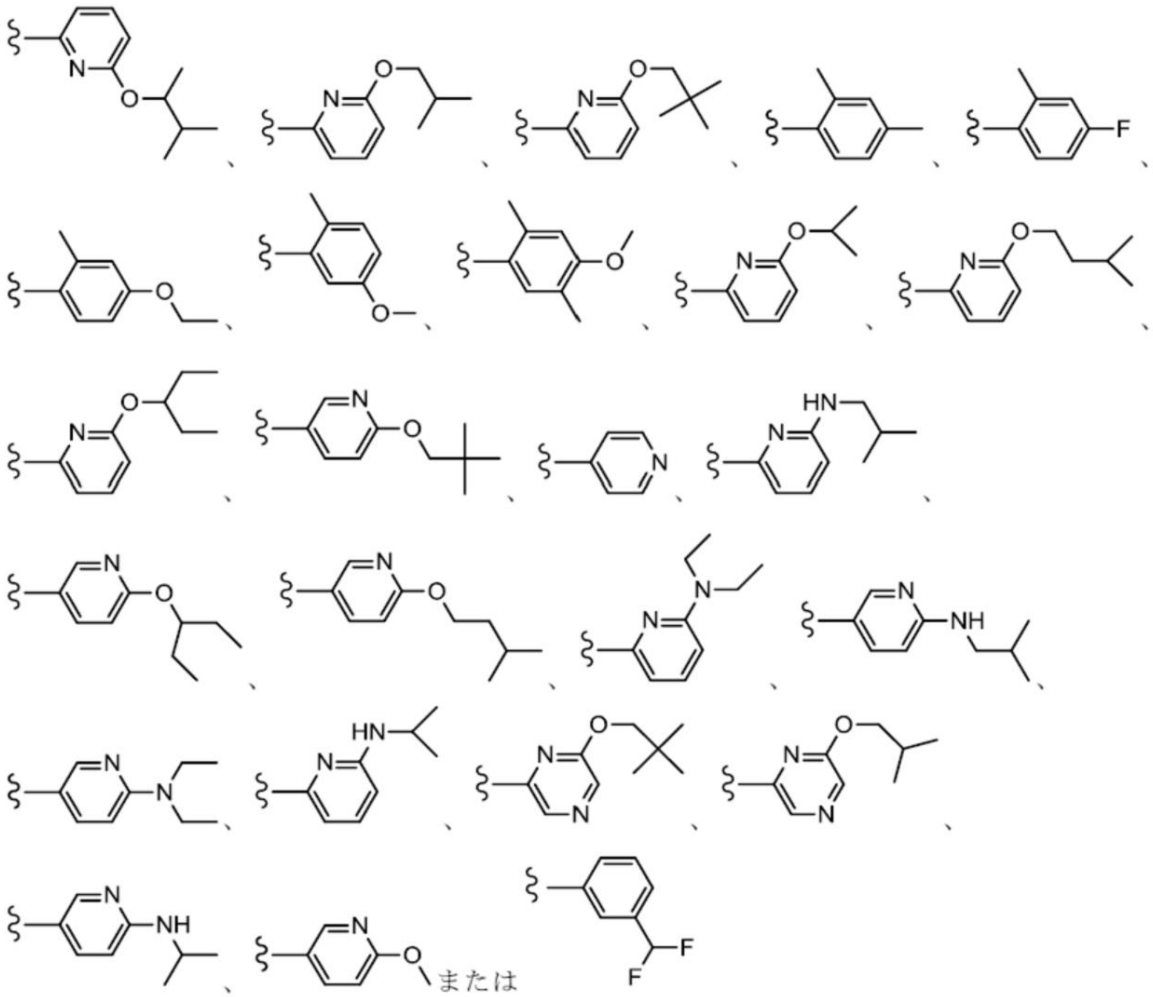
【化２７５】



【化２７６】



【化２７７】



から選択される。

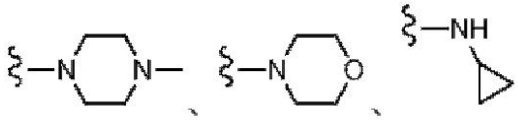
【０６５５】

１７．他の態様において、本発明は、態様１～１６のいずれかの化合物に関し、ここで、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロ環式環；または最大３CH_2単位はＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4から選択される。

【０６５６】

１８．他の態様において、本発明は、態様１～１７のいずれかの化合物に関し、ここで、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、$OCH(CH_3)_2$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化２７８】



またはCO_2Hから選択される。

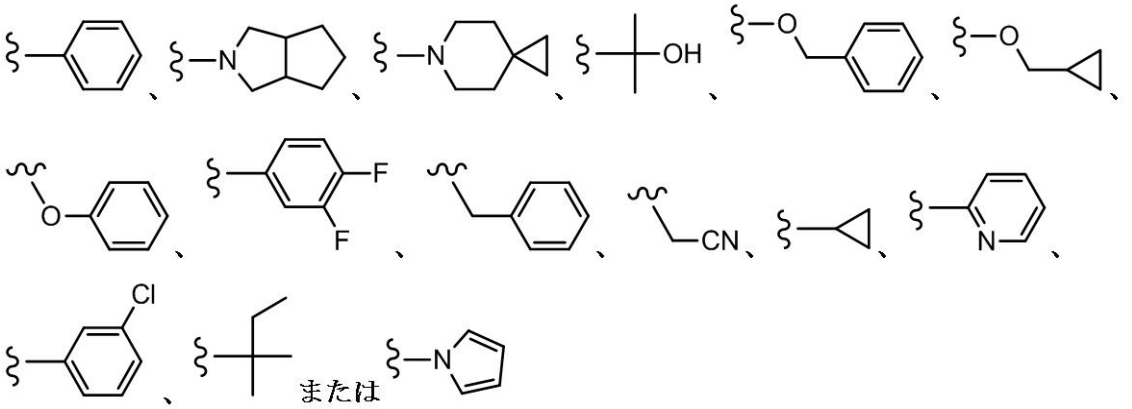
【０６５７】

１９．他の態様において、本発明は、態様１～１８のいずれかの化合物に関し、ここで、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルから選択される。

【０６５８】

２０．他の態様において、本発明は、態様１～１９のいずれかの化合物に関し、ここで、R_3はＣｌ、Ｆ、ＣＮ、CH_3、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CO_2CH_3、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化２７９】



から選択される。

【０６５９】

２１．他の態様において、本発明は、態様１～２０のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは０である。

【０６６０】

２２．他の態様において、本発明は、態様１～２０のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは１である。

【０６６１】

２３．他の態様において、本発明は、態様１～２０のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは２である。

【０６６２】

２４．他の態様において、本発明は、態様１～２３のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは０である。

【０６６３】

２５．他の態様において、本発明は、態様１～２３のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは１である。

【０６６４】

２６．他の態様において、本発明は、態様１～２３のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは２である。

【０６６５】

２７．他の態様において、本発明は、態様１～２６のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは０である。

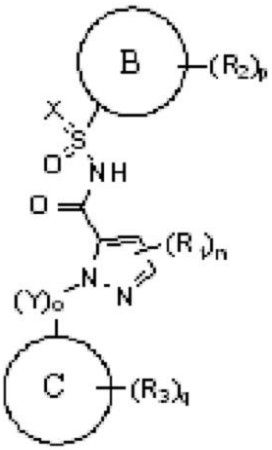
【０６６６】

２８．他の態様において、本発明は、態様１～２６のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは１である。

【０６６７】

２９．他の態様において、本発明は、態様１～２６のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは２である。

【０６６８】
３０．他の態様において、本発明は、態様１の化合物に関し、ここで、化合物は式Ｉａ
【化２８０】



Ia

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール環、任意の位置の１～４炭素原子がＮ、ＯまたはＳで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式シクロアルキル環であり；
ＸはＯまたはＮＲであり；
ＹはＣＲ$_2$、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲであり；
Ｒ$_1$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大３ＣＨ$_2$単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$；Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ８シクロアルキル(この全４個が、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、ＣＮ、ＣＯ$_2$Ｈ、アミノ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてよい)；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロシクロアルキル；または最大３ＣＨ$_2$単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$であるか；または２個のＲ$_1$は、それらが結合している原子とともに、Ｃ５－Ｃ８環状または最大２炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロ環式環を形成してよく；
Ｒ$_2$はハロ、ＯＨ、アミノ、アジド、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；または最大３ＣＨ$_2$単位はＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$であり；
Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、ＣＯ$_2$Ｒ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、アルケン、アルキンまたはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、シクロアルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリールまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き

換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール(この両者ともハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、ＣＮ、CO_2H、アミノ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてよい)；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロシクロアルキル；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4であるか；または２個のR_3が＝CH_2または＝Ｏ基を形成してよく；

R_4はＨ、CF_3、CO_2R、ＯＨ、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール；Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたは最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロシクロアルキル；$N(R)_2$、ＮＲＣＯＲ、$CON(R)_2$、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；

ＲはＨ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール；Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたは最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロシクロアルキルであり；

ｎは０、１、２または３であり；

ｏは０、１、２または３であり；

ｐは０、１、２または３であり；

ｑは０、１、２、３、４または５である。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

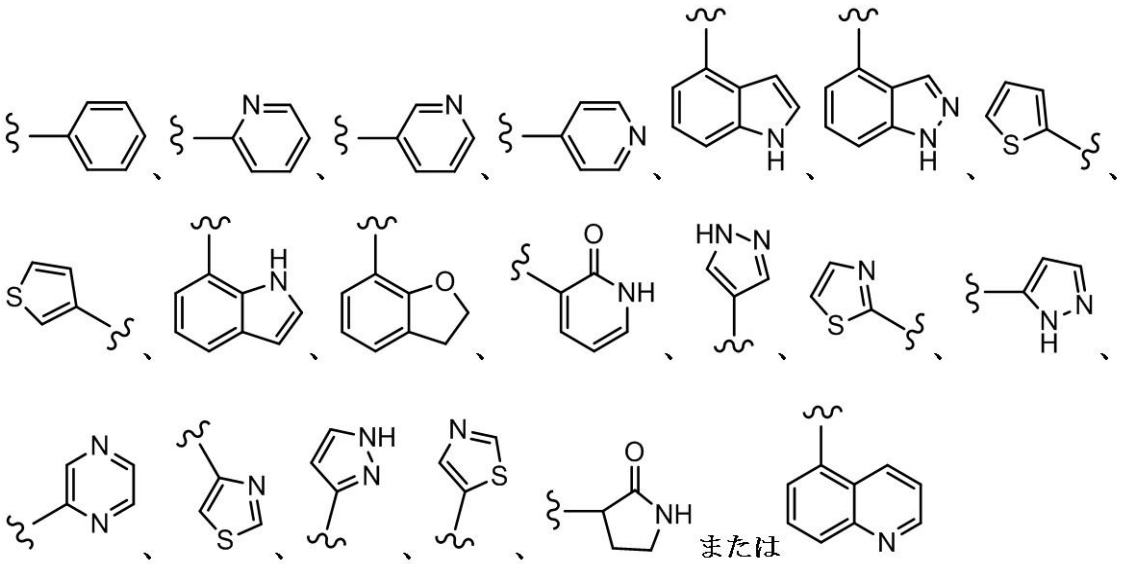
【０６６９】

３１．他の態様において、本発明は、態様３０の化合物に関し、ここで、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノンまたはキノリンである。

【０６７０】

３２．他の態様において、本発明は、態様３０または３１の化合物に関し、ここで、環Ｂは

【化２８１】



から選択される。

【０６７１】

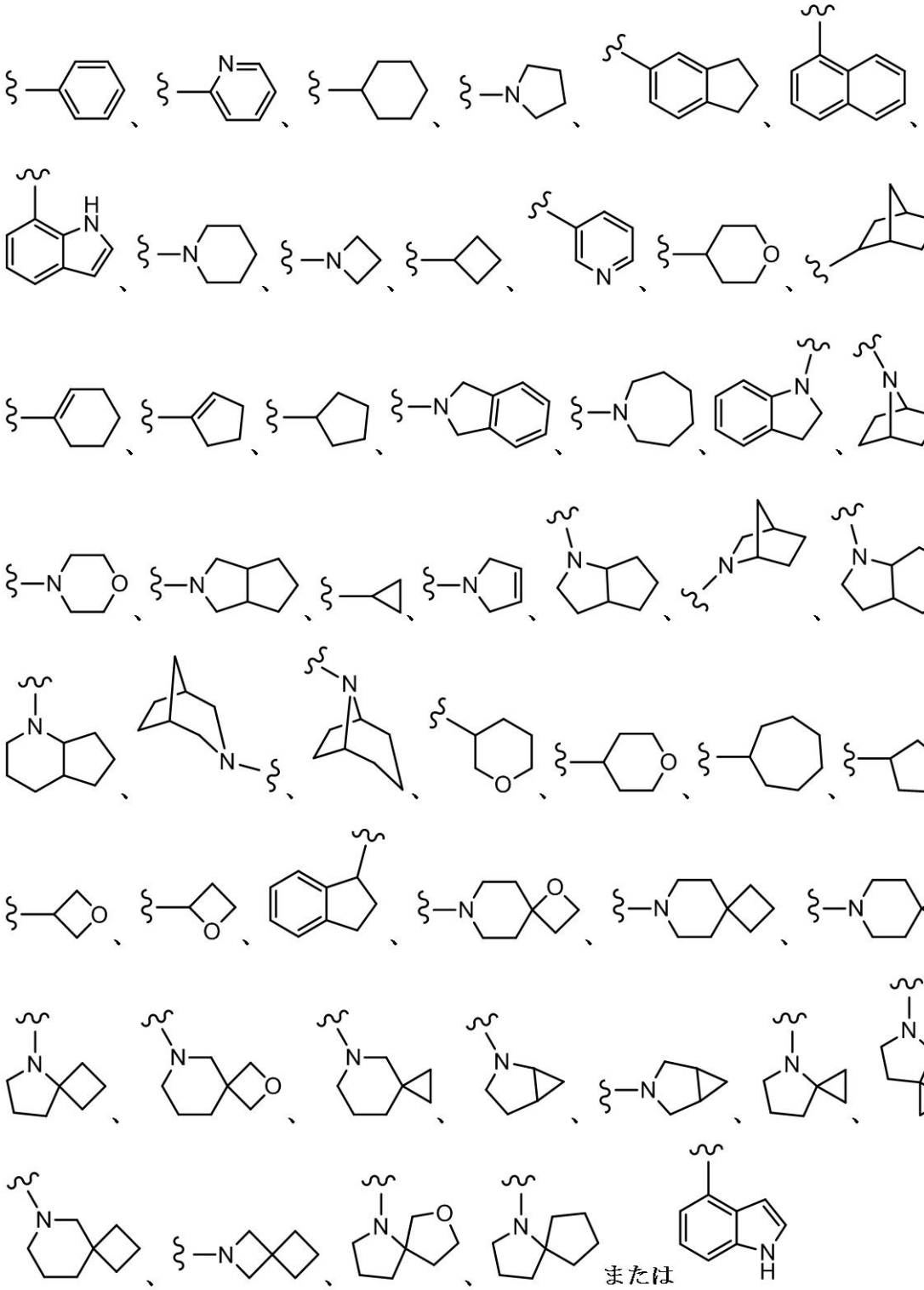
３３．他の態様において、本発明は、態様３０～３２のいずれかの化合物の化合物に関し、ここで、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフ

タレン、ピペリジンまたはジヒドロインデンである。

【０６７２】

３４．他の態様において、本発明は、態様３０～３３のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｃは

【化２８２】



である。

【０６７３】

３５．他の態様において、本発明は、態様３０～３４のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＯである。

【０６７４】

３６．他の態様において、本発明は、態様３０～３４のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ$_2$である。

【０６７５】

３７．他の態様において、本発明は、態様３０～３４のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。

【０６７６】

３８．態様３０の化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(ＣＨ$_3$)である。

【０６７７】

３９．他の態様において、本発明は、態様３０～３４のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)である。

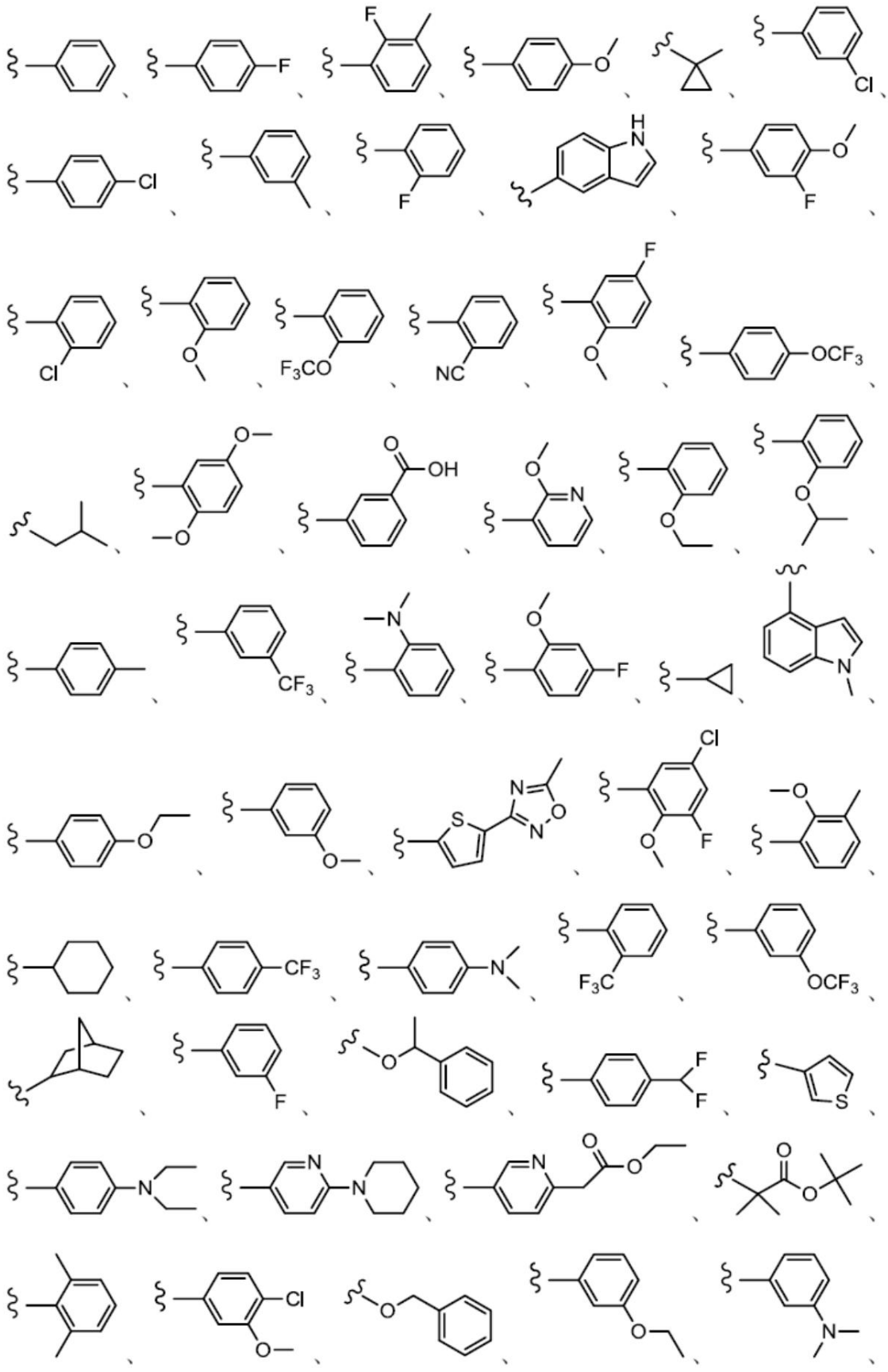
【０６７８】

４０．他の態様において、本発明は、態様３０～３９のいずれかの化合物に関し、ここで、Ｒ$_1$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドールまたはチオフェン環であり、ここで、すべての環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＮ、ＣＯ$_2$Ｈ、アミノ、アミド、Ｃ５－Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ５－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルまたは最大３ＣＨ$_2$単位はＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$で置換されていてよい。

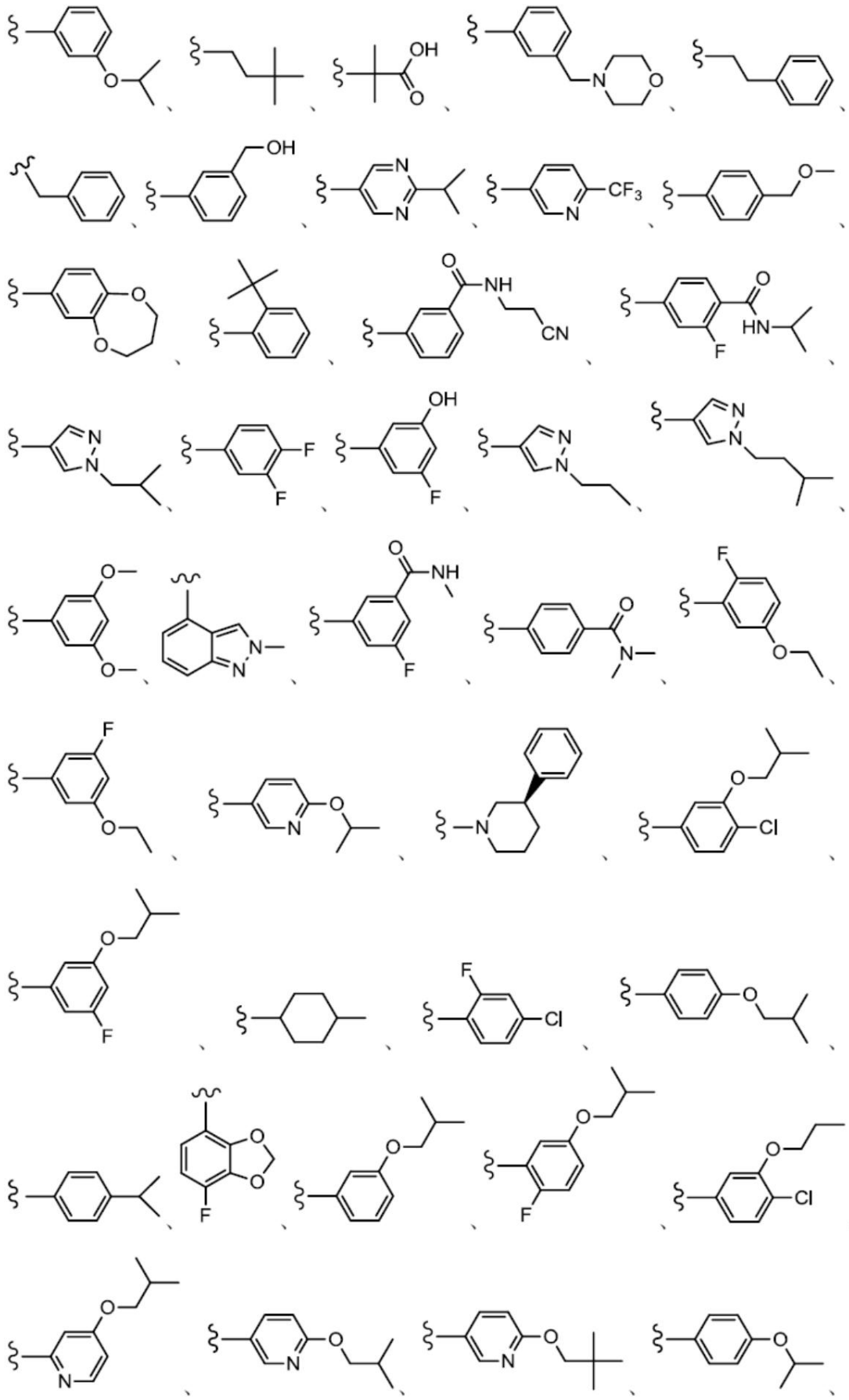
【０６７９】

４１．他の態様において、本発明は、態様３０～４０のいずれかの化合物に関し、ここで、Ｒ$_1$はＣＨ$_3$、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ｔＢｕ、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

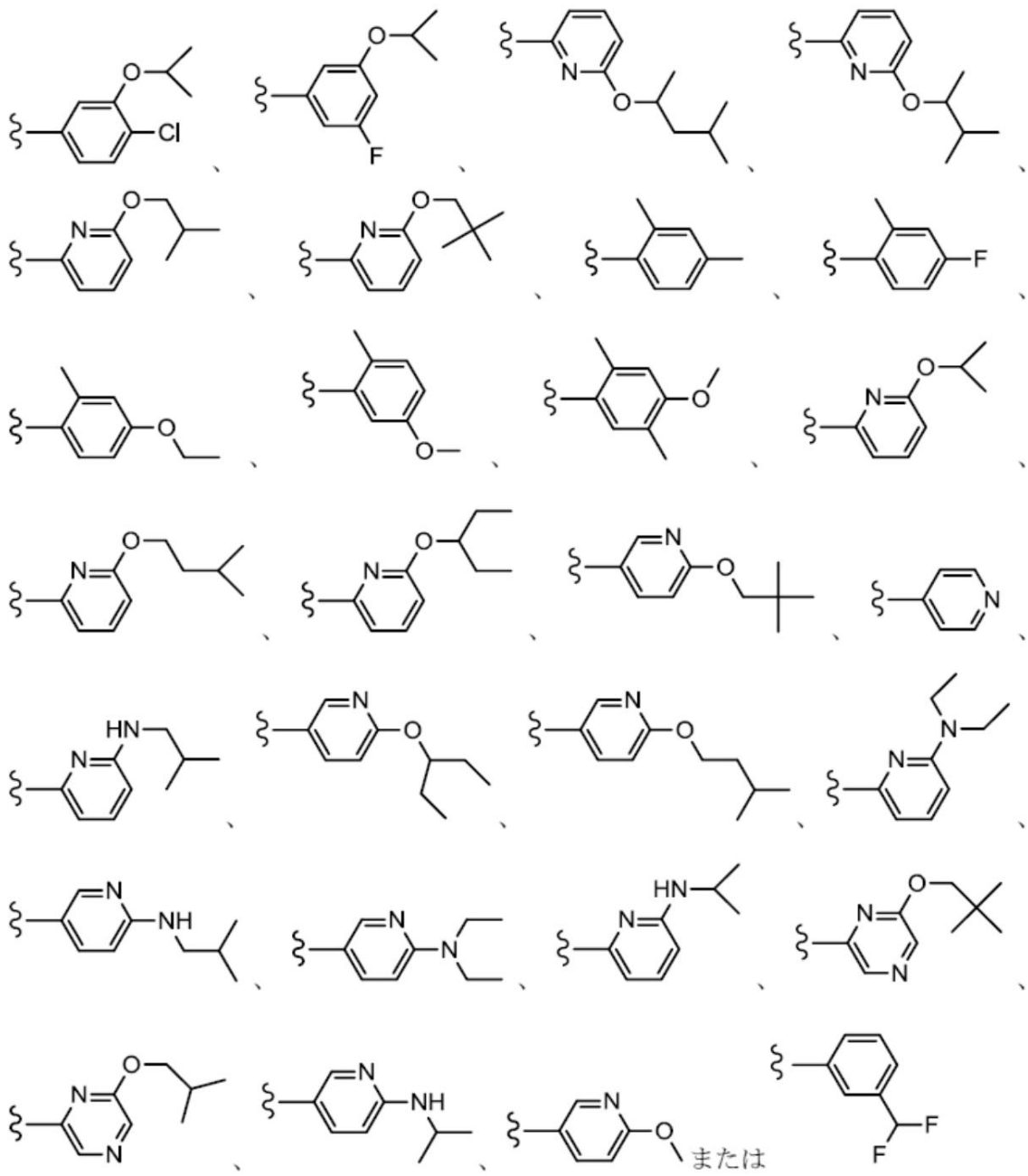
【化２８３】



【化２８４】



【化２８５】



から選択される。

【０６８０】

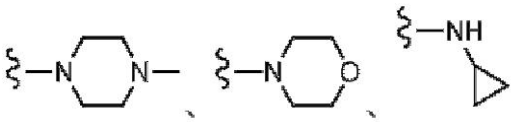
４２．他の態様において、本発明は、態様３０～４１のいずれかの化合物に関し、ここで、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロ環式環；または最大３CH_2単位はＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4から選択される。

【０６８１】

４３．他の態様において、本発明は、態様３０～４２のいずれかの化合物に関し、ここで、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、$OCH(CH_3)_2$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)$

$_2$OH、NH(CH$_2$)$_2$N(CH$_3$)$_2$、NH(CH$_2$)$_2$NH$_2$、NH(CH$_2$)$_3$NH$_2$、NH(CH$_2$)$_2$OCH$_3$、NHCH(CH$_3$)$_2$、

【化２８６】



またはCO$_2$Hから選択される。

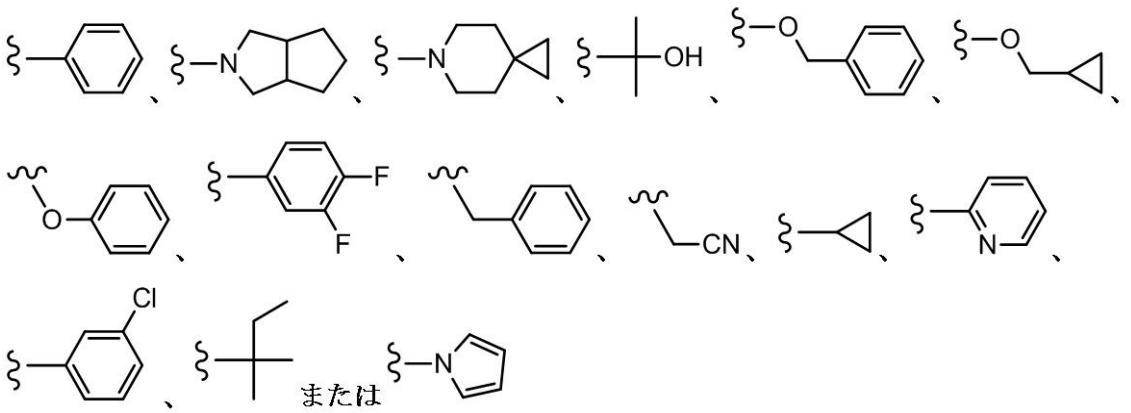
【０６８２】

４４．他の態様において、本発明は、態様３０～４３のいずれかの化合物に関し、ここで、R$_3$はハロ、CN、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは最大４炭素原子がO、S、NまたはNRで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールから選択される。

【０６８３】

４５．他の態様において、本発明は、態様３０～４４のいずれかの化合物に関し、ここで、R$_3$はCl、F、CN、CH$_3$、OCH$_3$、CF$_3$、CH$_2$CH$_3$、CH$_2$CF$_3$、CH$_2$CH$_2$CH$_3$、OCH$_2$CH$_3$、CH$_2$OCH$_3$、CH(CH$_3$)$_2$、CCH、CO$_2$CH$_3$、ｔＢｕ、＝CH$_2$、＝O、

【化２８７】



から選択される。

【０６８４】

４６．他の態様において、本発明は、態様３０～４５のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは０である。

【０６８５】

４７．他の態様において、本発明は、態様３０～４５のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは１である。

【０６８６】

４８．他の態様において、本発明は、態様３０～４７のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは０である。

【０６８７】

４９．他の態様において、本発明は、態様３０～４７のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは１である。

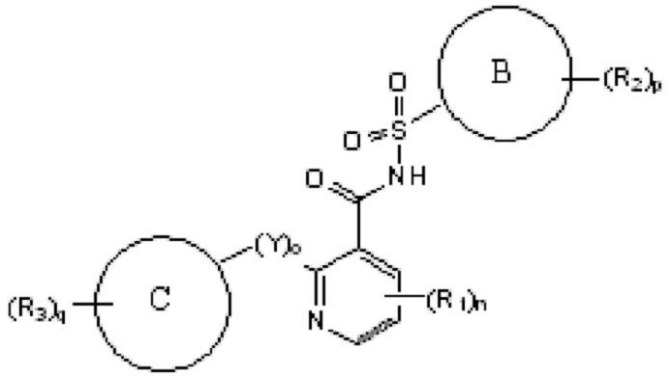
【０６８８】

５０．他の態様において、本発明は、態様３０～４７のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは２である。

【０６８９】

５１．他の態様において、本発明は、態様３０～５０のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは０である。

【０６９０】
５２．他の態様において、本発明は、態様３０～５０のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは１である。
【０６９１】
５３．他の態様において、本発明は、態様３０～５０のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは２である。
【０６９２】
５４．他の態様において、本発明は、態様３０～５３のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂはフェニルである。
【０６９３】
５５．他の態様において、本発明は、態様３０～５４のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂおよび環Ｃはフェニルである。
【０６９４】
５６．他の態様において、本発明は、態様１の化合物に関し、ここで、化合物は、式Ｉｂ
【化２８８】



Ib

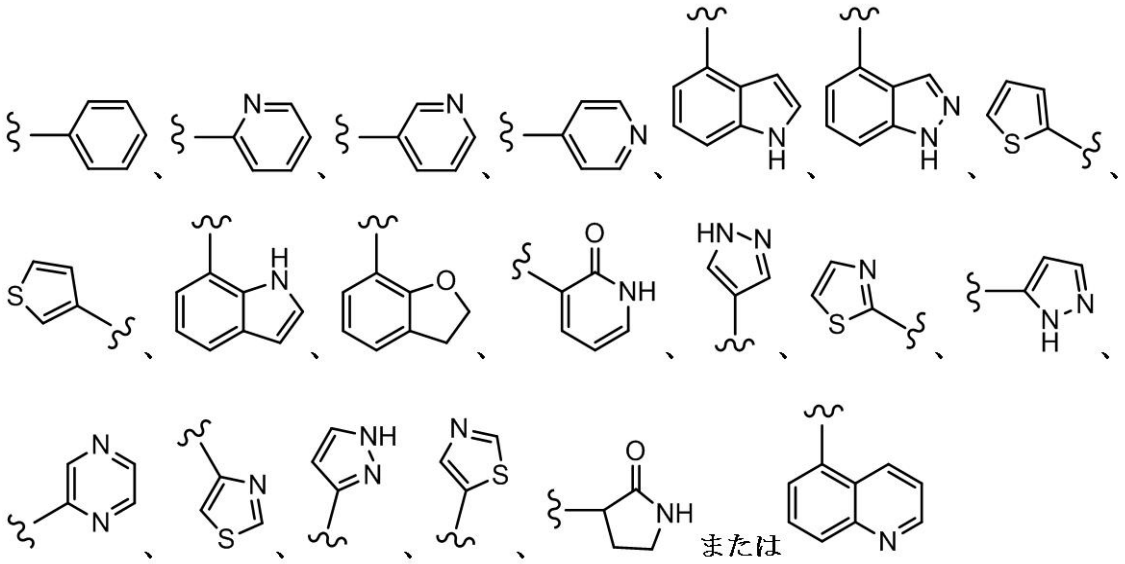
〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール環、任意の位置の１～４炭素原子がＮ、ＯまたはＳで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲ$_2$、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲであり；
Ｒ$_1$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大３ＣＨ$_2$単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$；Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ８シクロアルキル(この全４個が、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、ＣＮ、ＣＯ$_2$Ｈ、アミノ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてよい)；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロシクロアルキル；または最大３ＣＨ$_2$単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$であるか；または２個のＲ$_1$は、それらが結合している原子とともに、Ｃ５－Ｃ８環状または最大２炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロ環式環を形成してよく；
Ｒ$_2$はハロ、ＯＨ、アミノ、アジド、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキ

ル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；または最大３CH_2単位はＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4であり；
R_3はハロ、ＣＮ、CO_2R、Ｃ１－Ｃ６アルキル、アルケン、アルキンまたはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、シクロアルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリールまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール(ここで、この両者ともハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、ＣＮ、CO_2H、アミノ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてよい)；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロシクロアルキル；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4であるか；または２個のR_3が＝CH_2または＝Ｏ基を形成してよく；
R_4はＨ、CF_3、CO_2R、ＯＨ、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ３－Ｃ８シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル；$N(R)_2$、ＮＲＣＯＲ、$CON(R)_2$、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
ＲはＨ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール；Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたは最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロシクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２または３であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【０６９５】
５７．他の態様において、本発明は、態様５６の化合物に関し、ここで、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノンまたはキノリンである。

【０６９６】
５８．他の態様において、本発明は、態様５６または５７の化合物に関し、ここで、環Ｂは

【化２８９】



から選択される。

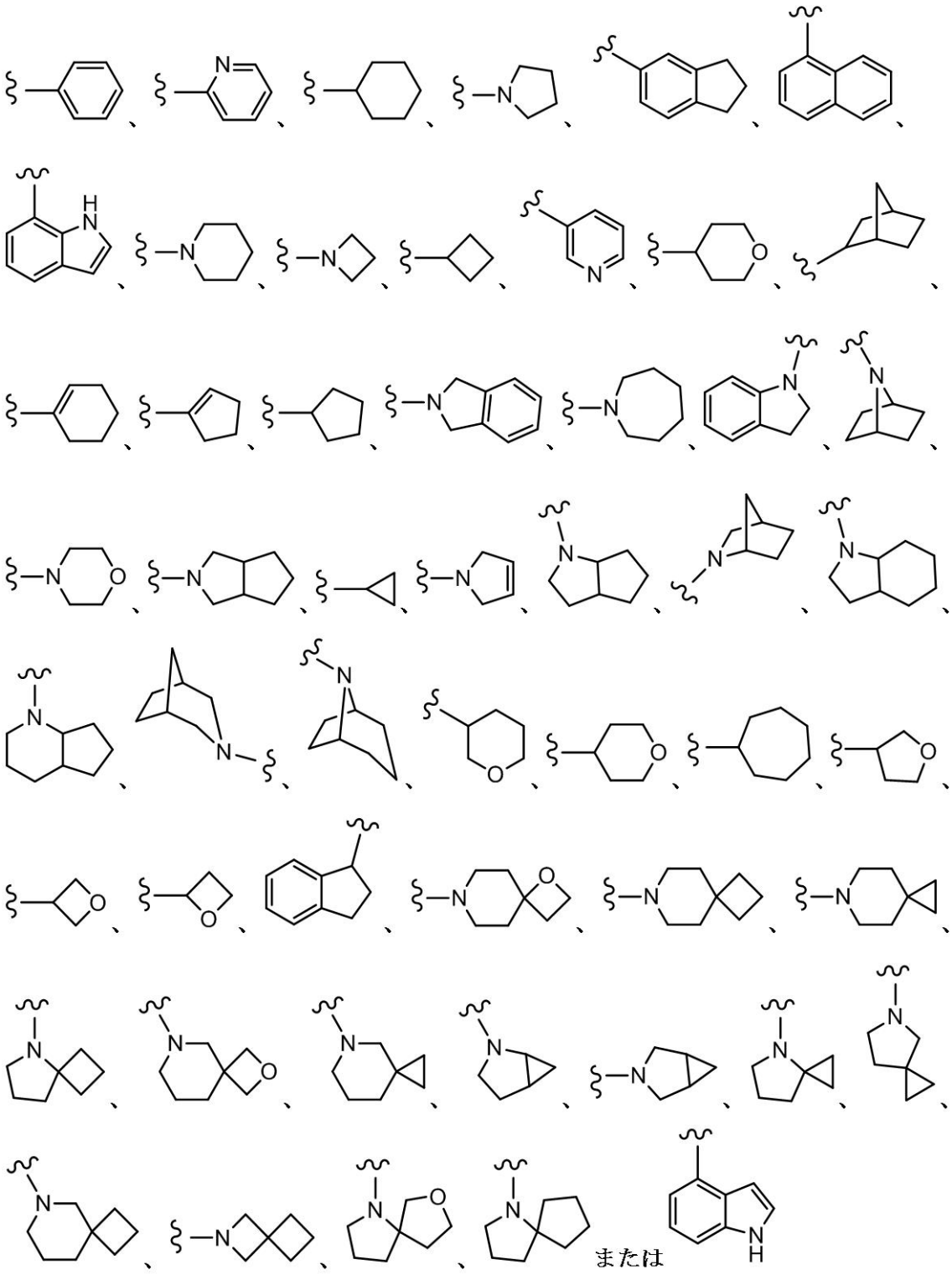
【０６９７】

５９．他の態様において、本発明は、態様５６～５８のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである。

【０６９８】

６０．他の態様において、本発明は、態様５６～５９のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｃは

【化２９０】



である。

【０６９９】

６１．他の態様において、本発明は、態様５６～６０のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＯである。

【０７００】

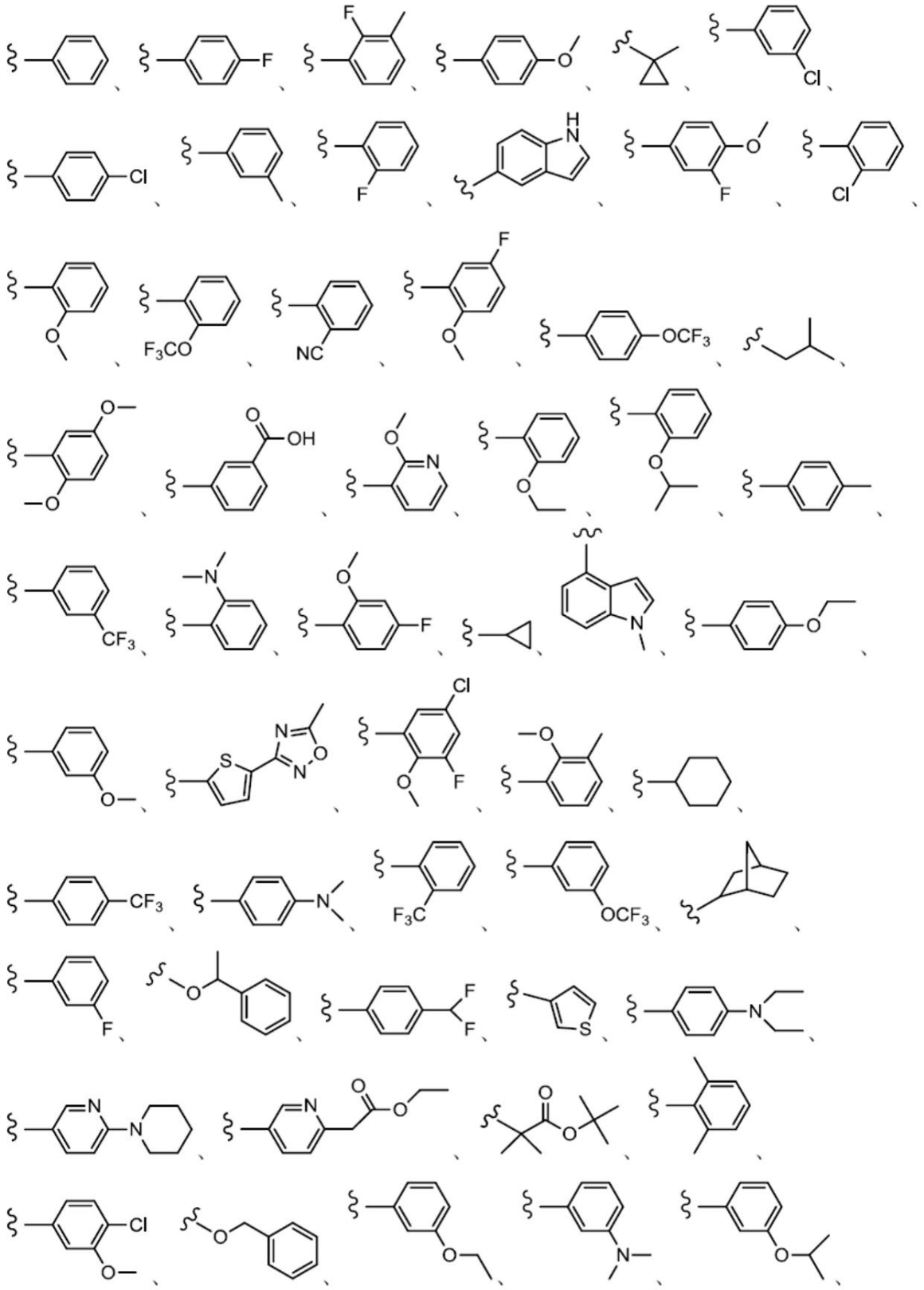
６２．他の態様において、本発明は、態様５６～６０のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはCH_2である。

【０７０１】

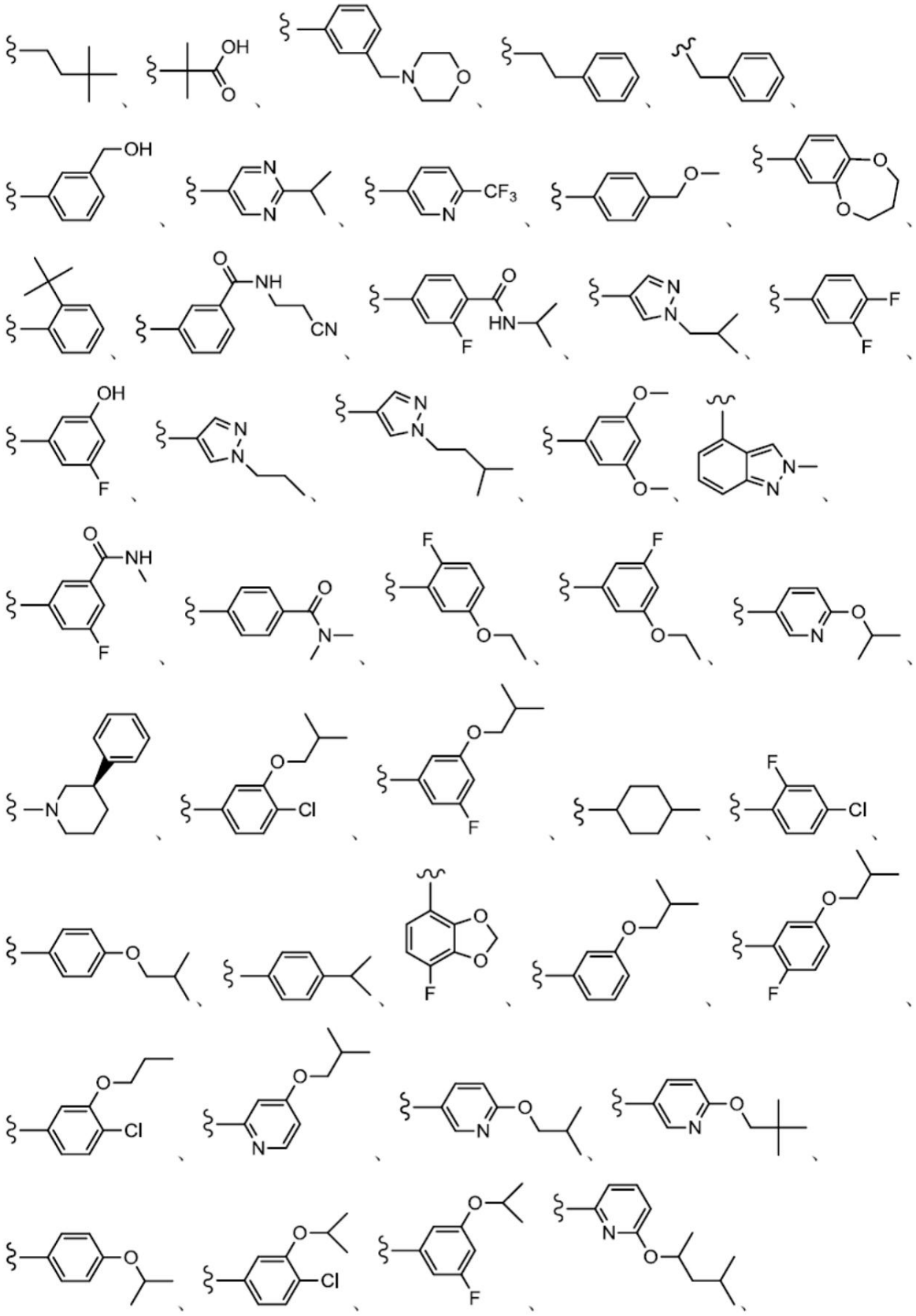
６３．他の態様において、本発明は、態様５６～６０のいずれかの化合物に関し、ここで

、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。
【０７０２】
６４．他の態様において、本発明は、態様５６～６０のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(CH_3)である。
【０７０３】
６５．他の態様において、本発明は、態様５６～６０のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(CH_2CH_3)である。
【０７０４】
６６．他の態様において、本発明は、態様５６～６５のいずれかの化合物に関し、ここで、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドールまたはチオフェン環であり、ここで、すべての環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ５－Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ５－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルまたは最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4で置換されていてよい。
【０７０５】
６７．他の態様において、本発明は、態様５６～６６のいずれかの化合物に関し、ここで、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、

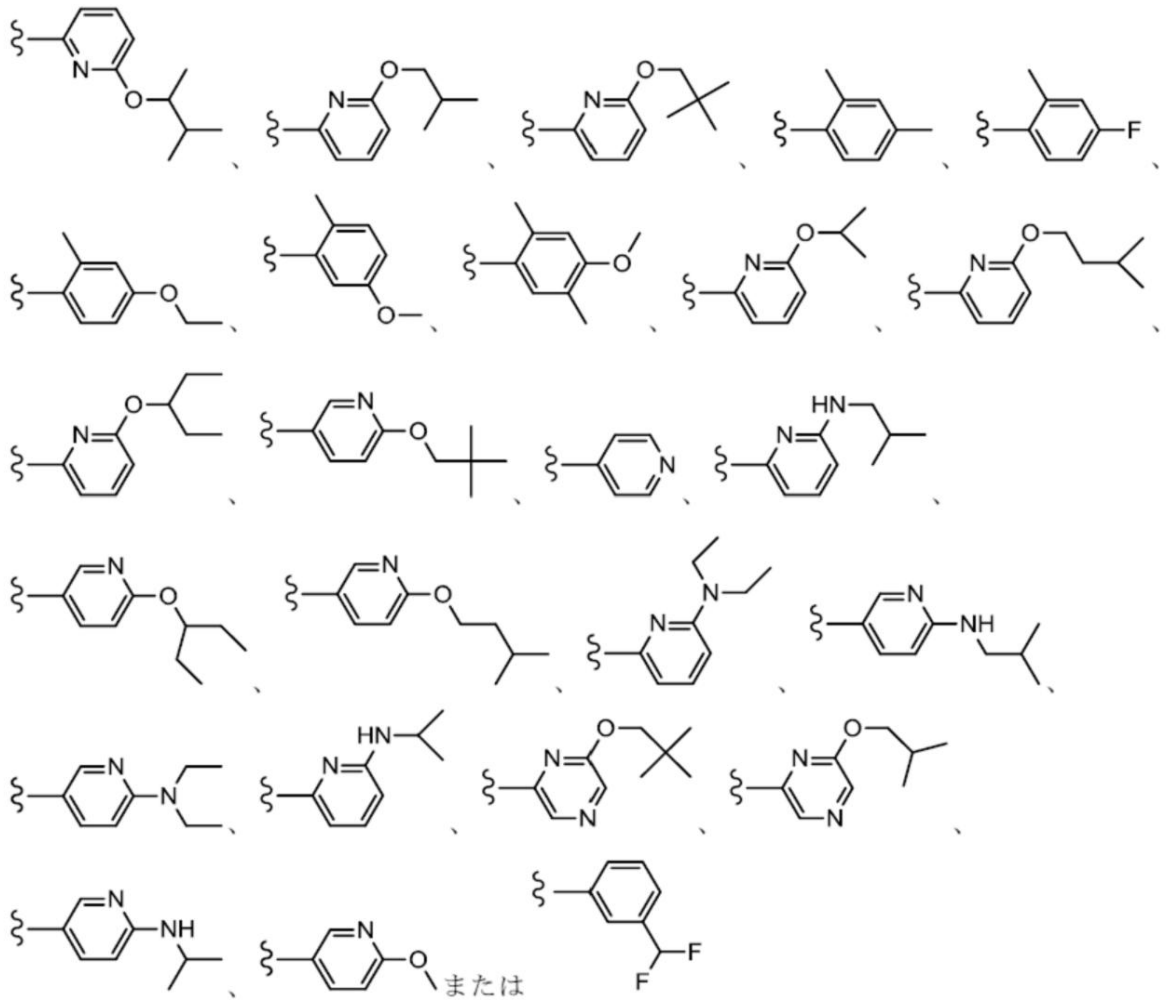
【化２９１】



【化２９２】



【化２９３】



から選択される。

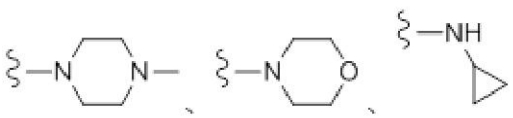
【０７０６】

６８．他の態様において、本発明は、態様５６～６７のいずれかの化合物に関し、ここで、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロ環式環；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4から選択される。

【０７０７】

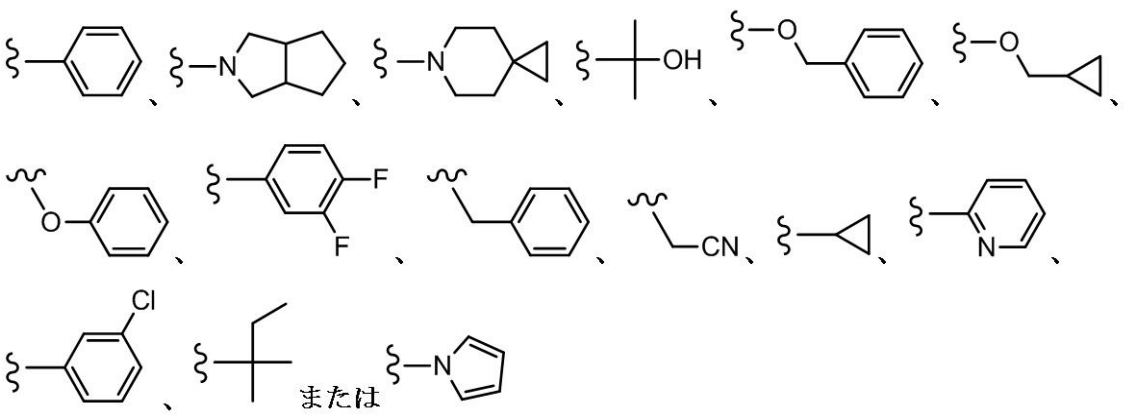
６９．他の態様において、本発明は、態様５６～６８のいずれかの化合物に関し、ここで、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、$OCH(CH_3)_2$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化２９４】



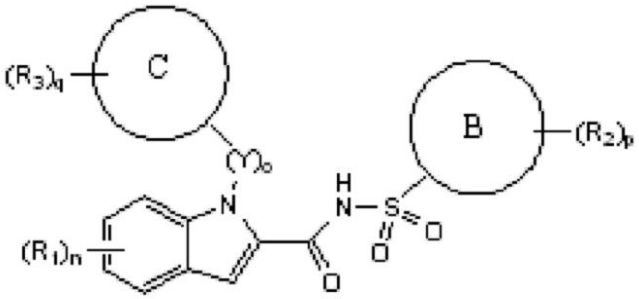
またはCO_2Hから選択される。

【０７０８】
７０．他の態様において、本発明は、態様５６～６９のいずれかの化合物に関し、ここで、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールから選択される。
【０７０９】
７１．他の態様において、本発明は、態様５６～７０のいずれかの化合物に関し、ここで、R_3はＣｌ、Ｆ、ＣＮ、CH_3、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CO_2CH_3、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、
【化２９５】



から選択される。
【０７１０】
７２．他の態様において、本発明は、態様５６～７１のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは０である。
【０７１１】
７３．他の態様において、本発明は、態様５６～７１のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは１である。
【０７１２】
７４．他の態様において、本発明は、態様５６～７１のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは２である。
【０７１３】
７５．他の態様において、本発明は、態様５６～７４のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは０である。
【０７１４】
７６．他の態様において、本発明は、態様５６～７４のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは１である。
【０７１５】
７７．他の態様において、本発明は、態様５６～７４のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは２である。
【０７１６】
７８．他の態様において、本発明は、態様５６～７７のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは０である。
【０７１７】
７９．他の態様において、本発明は、態様５６～７７のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは１である。
【０７１８】
８０．他の態様において、本発明は、態様５６～７７のいずれかの化合物に関し、ここで

、ｐは２である。
【０７１９】
８１．他の態様において、本発明は、態様５６～８０のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂはピリジル。
【０７２０】
８２．他の態様において、本発明は、態様５６～８１のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂはフェニルである。
【０７２１】
８３．他の態様において、本発明は、態様５６～８２の化合物に関し、ここで、環Ｂおよび環Ｃはフェニルである。
【０７２２】
８４．他の態様において、本発明は、態様１の化合物に関し、ここで、化合物は、式Ｉｃ
【化２９６】



Ic

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０ヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール環、任意の位置の１～４炭素原子がＮ、ＯまたはＳで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲ$_2$、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲであり；
Ｒ$_1$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大３ＣＨ$_2$単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$；Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ８シクロアルキル(全４個が、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、ＣＮ、ＣＯ$_2$Ｈ、アミノ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてよい)；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロシクロアルキル；または最大３ＣＨ$_2$単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$であるか；または２個のＲ$_1$が、それらが結合している原子とともにＣ５－Ｃ８環状または最大２炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロ環式環を形成し；
Ｒ$_2$はハロ、ＯＨ、アミノ、アジド、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；

または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4であり；
R_3はハロ、ＣＮ、CO_2R、Ｃ１－Ｃ６アルキル、アルケン、アルキンまたはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、シクロアルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリールまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール(この両者は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、ＣＮ、CO_2H、アミノ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてよい)；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロシクロアルキル；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4であるか；または２個のR_3は＝CH_2または＝Ｏ基を形成してよく；
R_4はＨ、CF_3、CO_2R、ＯＨ、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール；Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたは最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロシクロアルキル；$N(R)_2$、ＮＲＣＯＲ、$CON(R)_2$、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
ＲはＨ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール；Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたは最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロシクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２または３であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

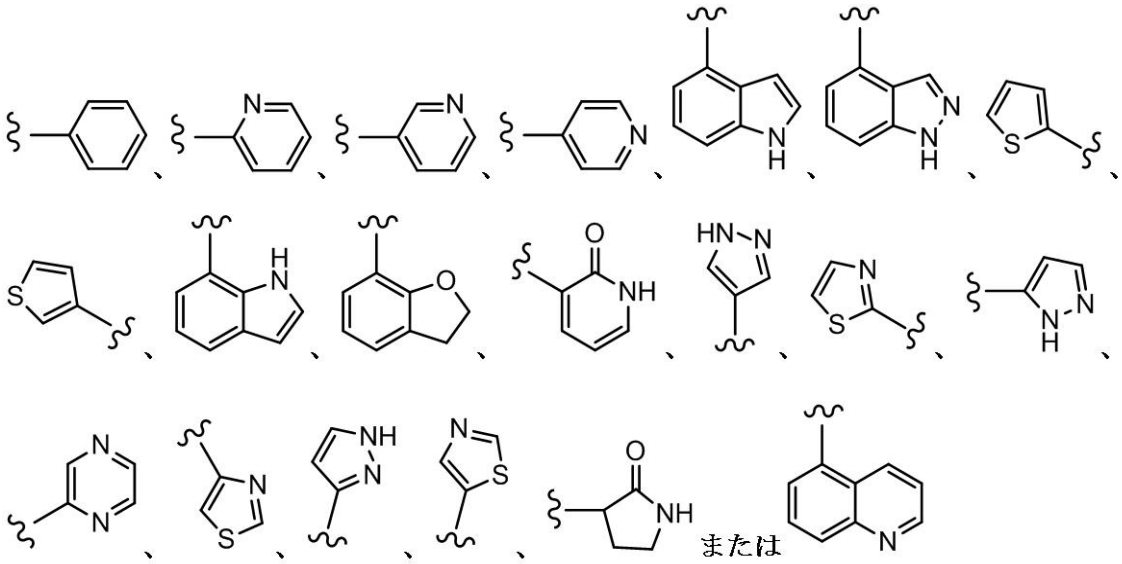
【０７２３】

８５．他の態様において、本発明は、態様８４の化合物に関し、ここで、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノンまたはキノリンである。

【０７２４】

８６．他の態様において、本発明は、態様８４または８５の化合物に関し、ここで、環Ｂは

【化２９７】



から選択される。

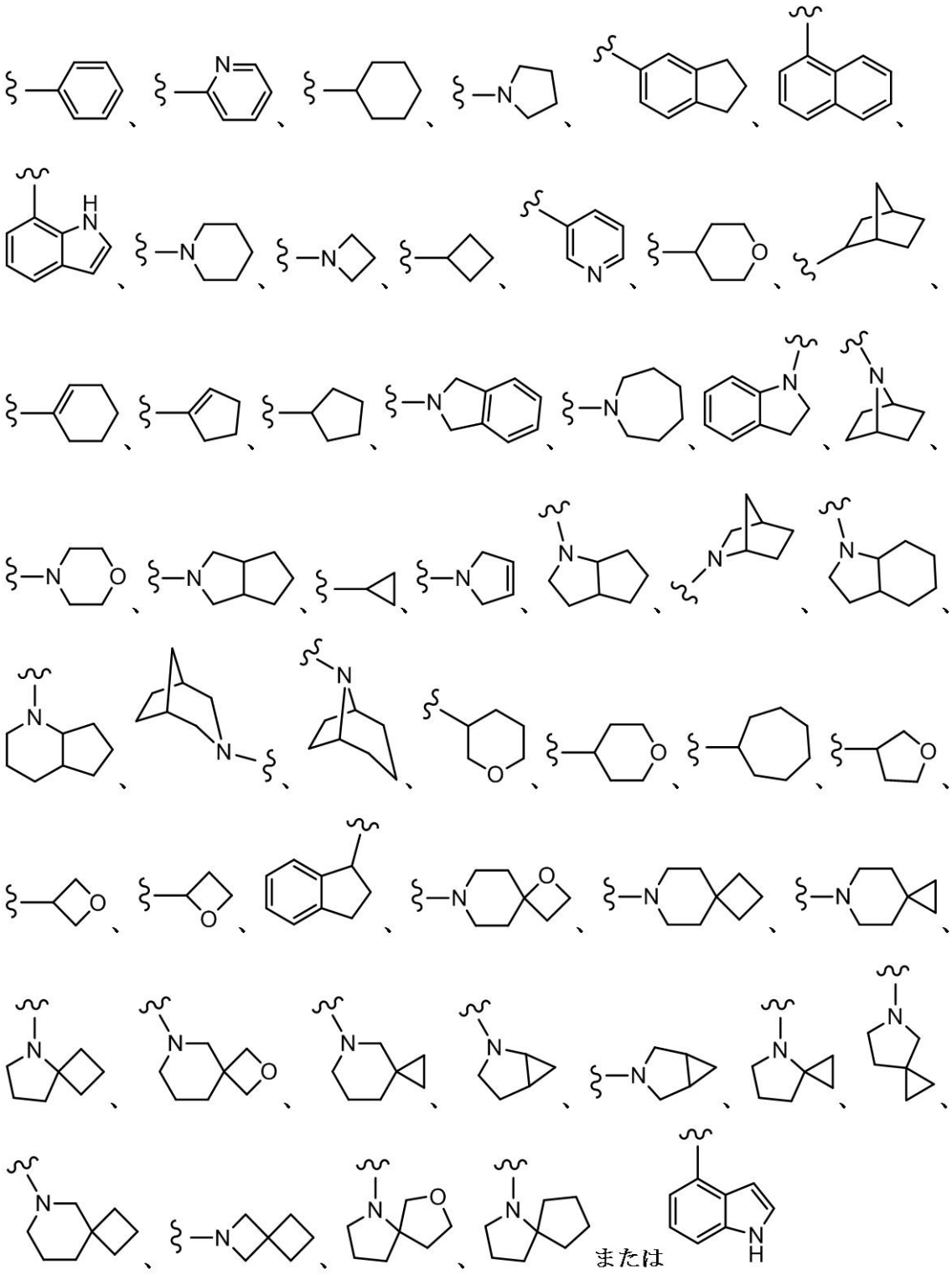
【０７２５】

８７．他の態様において、本発明は、態様８４～８６の化合物のいずれかに関し、ここで、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである。

【０７２６】

８８．他の態様において、本発明は、態様８４～８７のいずれか化合物に関し、ここで、環Ｃは

【化２９８】



である。

【０７２７】

８９．他の態様において、本発明は、態様８４～８８のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＯである。

【０７２８】

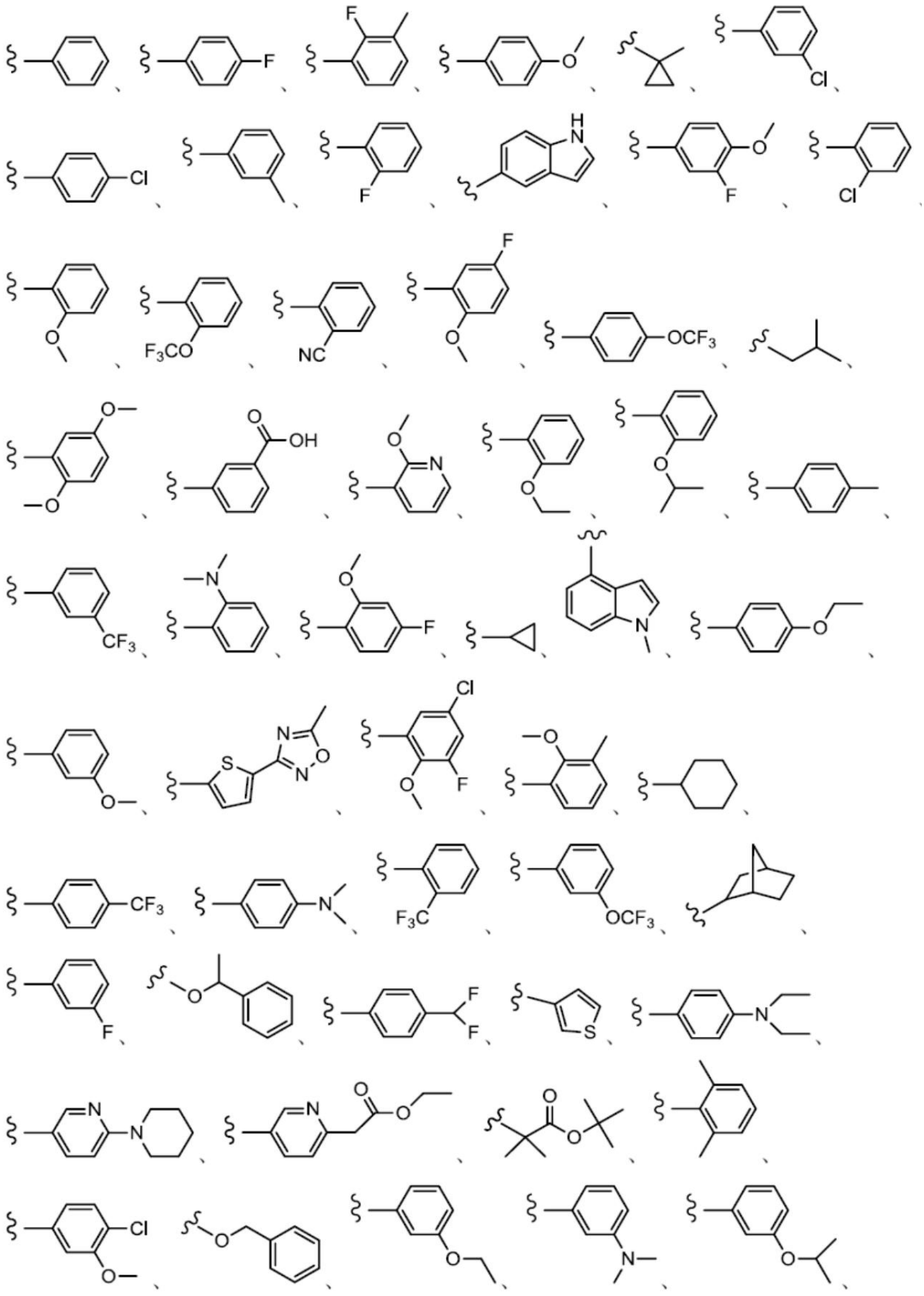
９０．他の態様において、本発明は、態様８４～８８のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはCH_2である。

【０７２９】

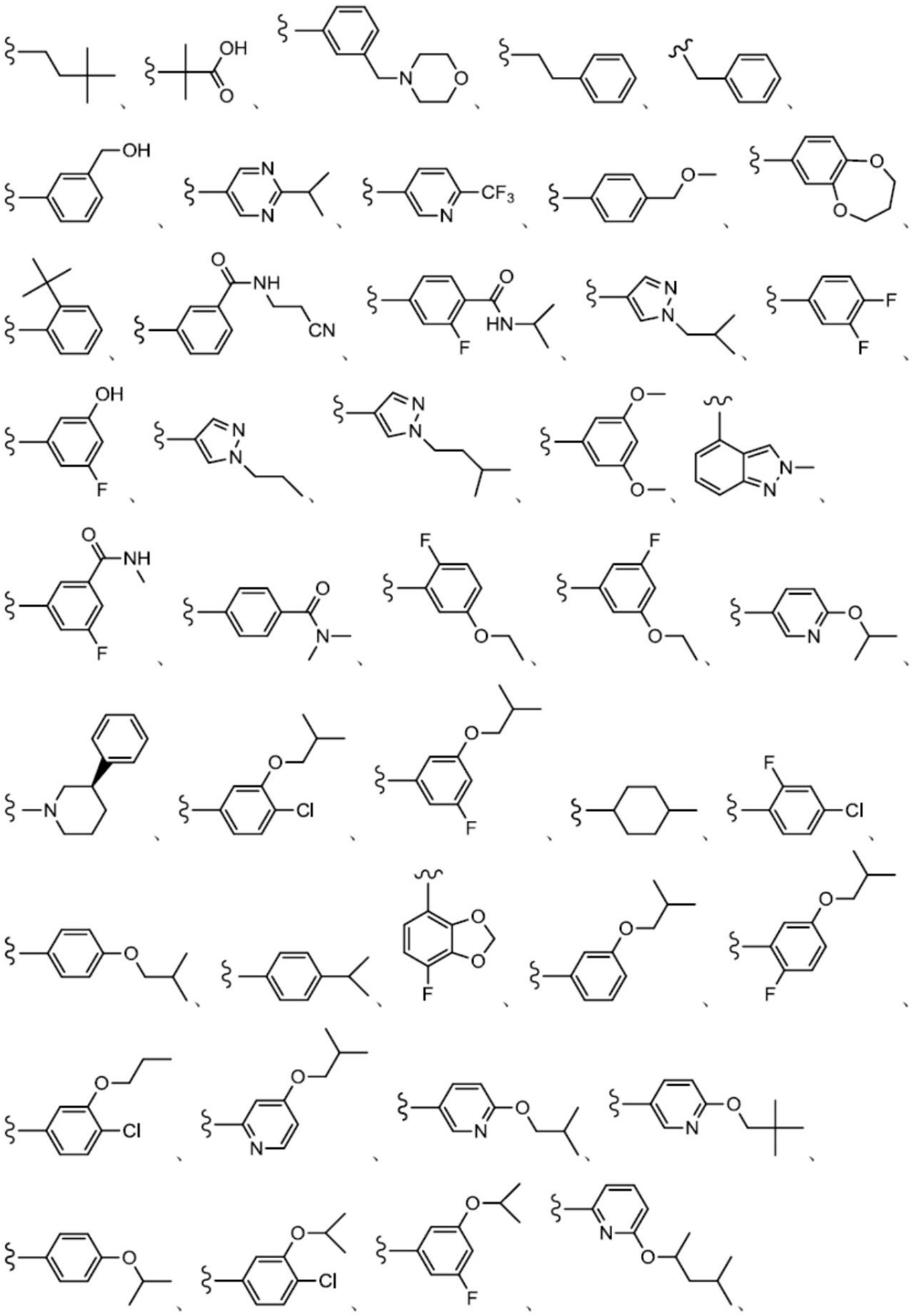
９１．他の態様において、本発明は、態様８４～８８のいずれかの化合物に関し、ここで

、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。
【０７３０】
９２．他の態様において、本発明は、態様８４～８８のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(CH_3)である。
【０７３１】
９３．他の態様において、本発明は、態様８４～８８のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(CH_2CH_3)である。
【０７３２】
９４．他の態様において、本発明は、態様８４～９３のいずれかの化合物に関し、ここで、R_1はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドールまたはチオフェン環であり、ここで、すべての環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ５－Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ５－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルまたは最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4で置換されていてよい。
【０７３３】
９５．他の態様において、本発明は、態様８４～９４のいずれかの化合物に関し、ここで、R_1はCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、

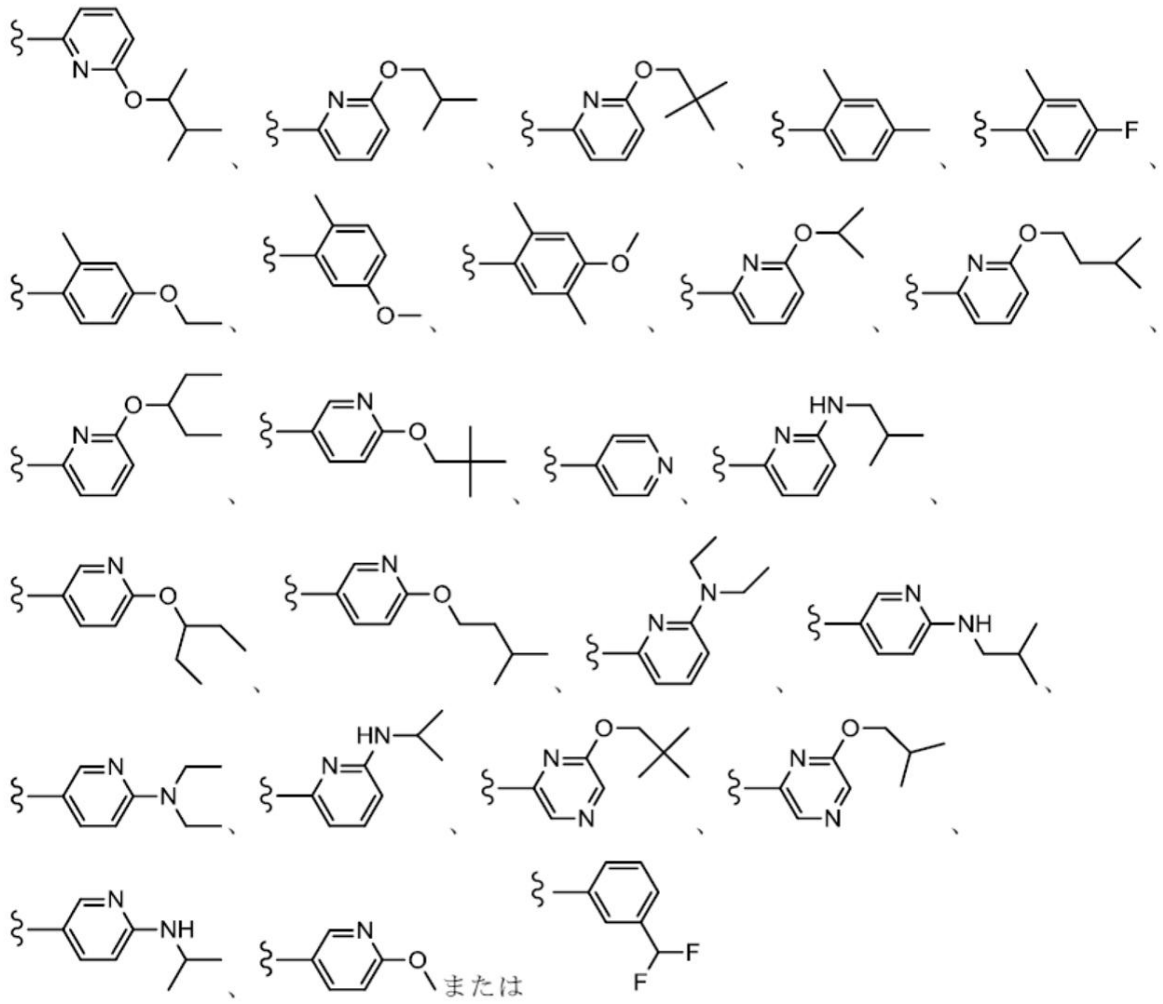
【化２９９】



【化３００】



【化３０１】



から選択される。

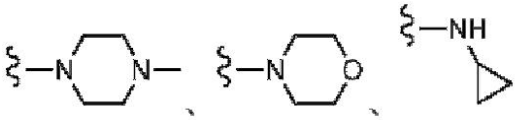
【０７３４】

９６．他の態様において、本発明は、態様８４～９５のいずれかの化合物に関し、ここで、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロ環式環；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4から選択される。

【０７３５】

９７．他の態様において、本発明は、態様８４～９６のいずれかの化合物に関し、ここで、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、$OCH(CH_3)_2$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化３０２】



またはCO_2Hから選択される。

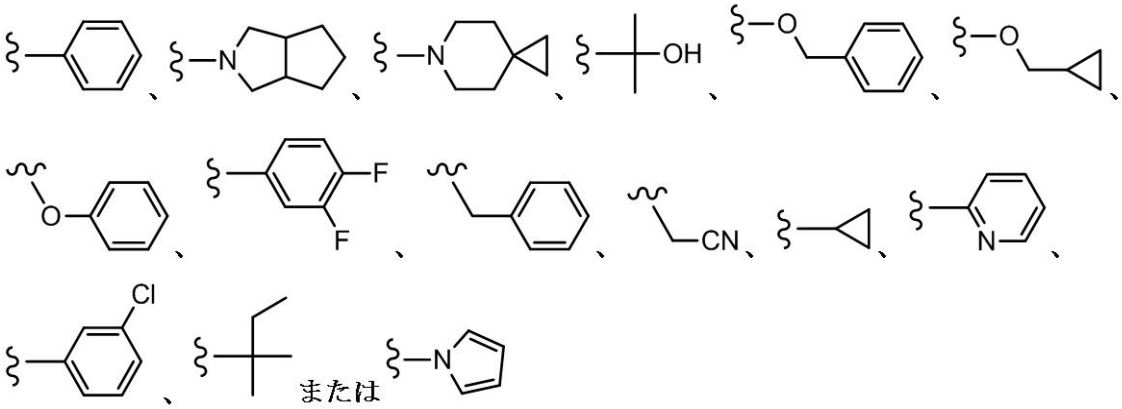
【０７３６】

９８．他の態様において、本発明は、態様８４～９７のいずれかの化合物に関し、ここで、R_3はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールから選択される。

【０７３７】

９９．他の態様において、本発明は、態様８４～９８のいずれかの化合物に関し、ここで、R_3はCl、Ｆ、ＣＮ、CH_3、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CO_2CH_3、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化３０３】



から選択される。

【０７３８】

１００．他の態様において、本発明は、態様８４～９９のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは０である。

【０７３９】

１０１．他の態様において、本発明は、態様８４～９９のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは１である。

【０７４０】

１０２．他の態様において、本発明は、態様８４～９９のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは２である。

【０７４１】

１０３．他の態様において、本発明は、態様８４～１０２のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは０である。

【０７４２】

１０４．他の態様において、本発明は、態様８４～１０２のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは１である。

【０７４３】

１０５．他の態様において、本発明は、態様８４～１０２のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは２である。

【０７４４】

１０６．他の態様において、本発明は、態様８４～１０５のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは０である。

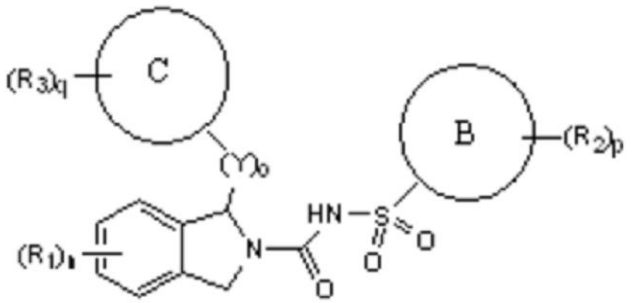
【０７４５】

１０７．他の態様において、本発明は、態様８４～１０５のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは１である。

【０７４６】

１０８．他の態様において、本発明は、態様８４～１０５のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは２である。

【０７４７】
１０９．他の態様において、本発明は、態様８４～１０８のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂはフェニルである。
【０７４８】
１１０．他の態様において、本発明は、態様８４～１０９のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｃはフェニルである。
【０７４９】
１１１．他の態様において、本発明は、態様８４～１１０のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂおよび環Ｃはフェニルである。
【０７５０】
１１２．他の態様において、本発明は、態様１の化合物に関し、ここで、化合物は、式Ｉｄ
【化３０４】



Id

〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０ヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール環、任意の位置の１～４炭素原子がＮ、ＯまたはＳで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲ$_2$、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲであり；
Ｒ$_1$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大３ＣＨ$_2$単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$；Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ８シクロアルキル(この全４個が、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、ＣＮ、ＣＯ２Ｈ、アミノ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてよい)；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロシクロアルキル；または最大３ＣＨ$_2$単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$；または２個のＲ$_1$が、それらが結合している原子とともにＣ５－Ｃ８環状または最大２炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロ環式環を形成し；
Ｒ$_2$はハロ、ＯＨ、アミノ、アジド、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル；

または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4であり；
R_3はハロ、ＣＮ、CO_2R、Ｃ１－Ｃ６アルキル、アルケン、アルキンまたはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、シクロアルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリールまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール(ここで、この両者は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、ＣＮ、CO_2H、アミノ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてよい)；最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロシクロアルキル；または(最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよいＣ１－Ｃ８アルキル)－R_4であるか；または２個のR_3は＝CH_2または＝Ｏ基を形成してよく；
R_4はＨ、CF_3、CO_2R、ＯＨ、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール；Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたは最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロシクロアルキル；$N(R)_2$、ＮＲＣＯＲ、$CON(R)_2$、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
ＲはＨ、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ６－Ｃ１０単もしくは二環式アリール、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリール；Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたは最大４炭素原子がＯ、ＳまたはＮＲで置き換えられていてよいヘテロシクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２または３であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

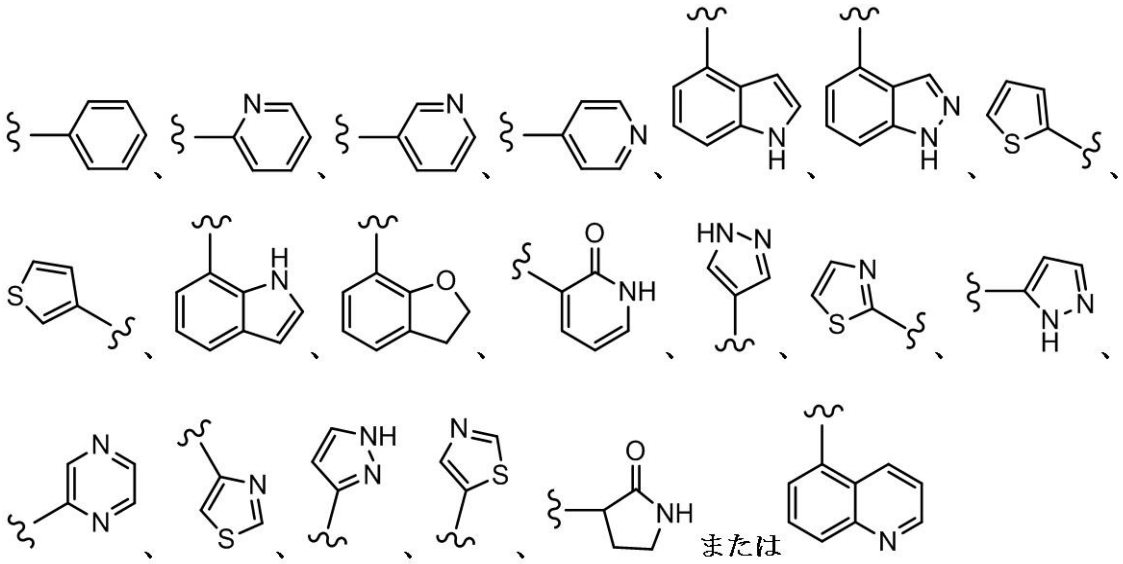
【０７５１】

１１３．他の態様において、本発明は、態様１１２の化合物に関し、ここで、環Ｂはフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノンまたはキノリンである。

【０７５２】

１１４．他の態様において、本発明は、態様１１２または１１３の化合物に関し、ここで、環Ｂは

【化３０５】



から選択される。

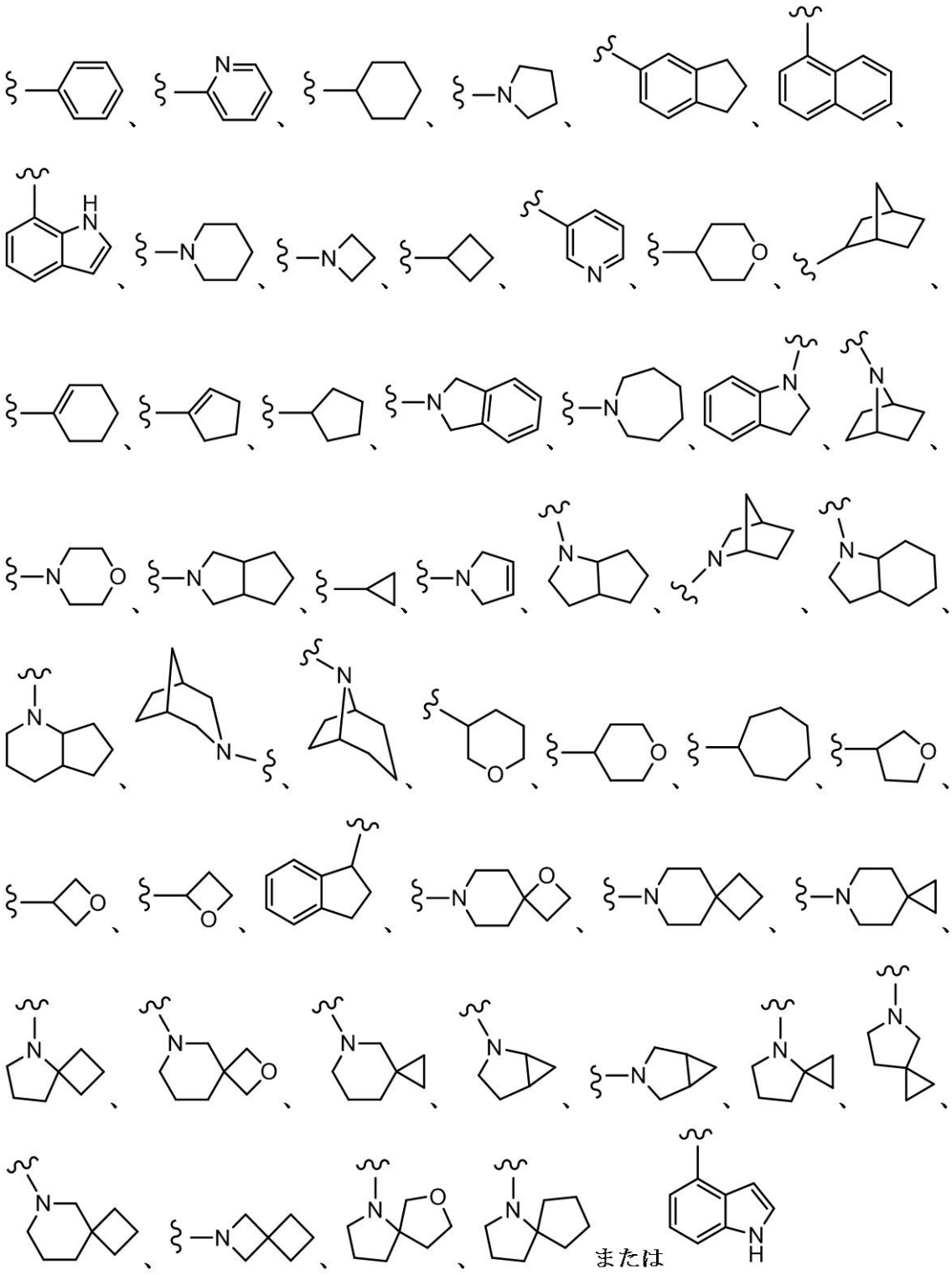
【０７５３】

１１５．他の態様において、本発明は、態様１１２～１１４のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｃはフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである。

【０７５４】

１１６．他の態様において、本発明は、態様１１２～１１５のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｃは

【化３０６】



である。

【０７５５】

１１７．他の態様において、本発明は、態様１１２～１１６のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＯである。

【０７５６】

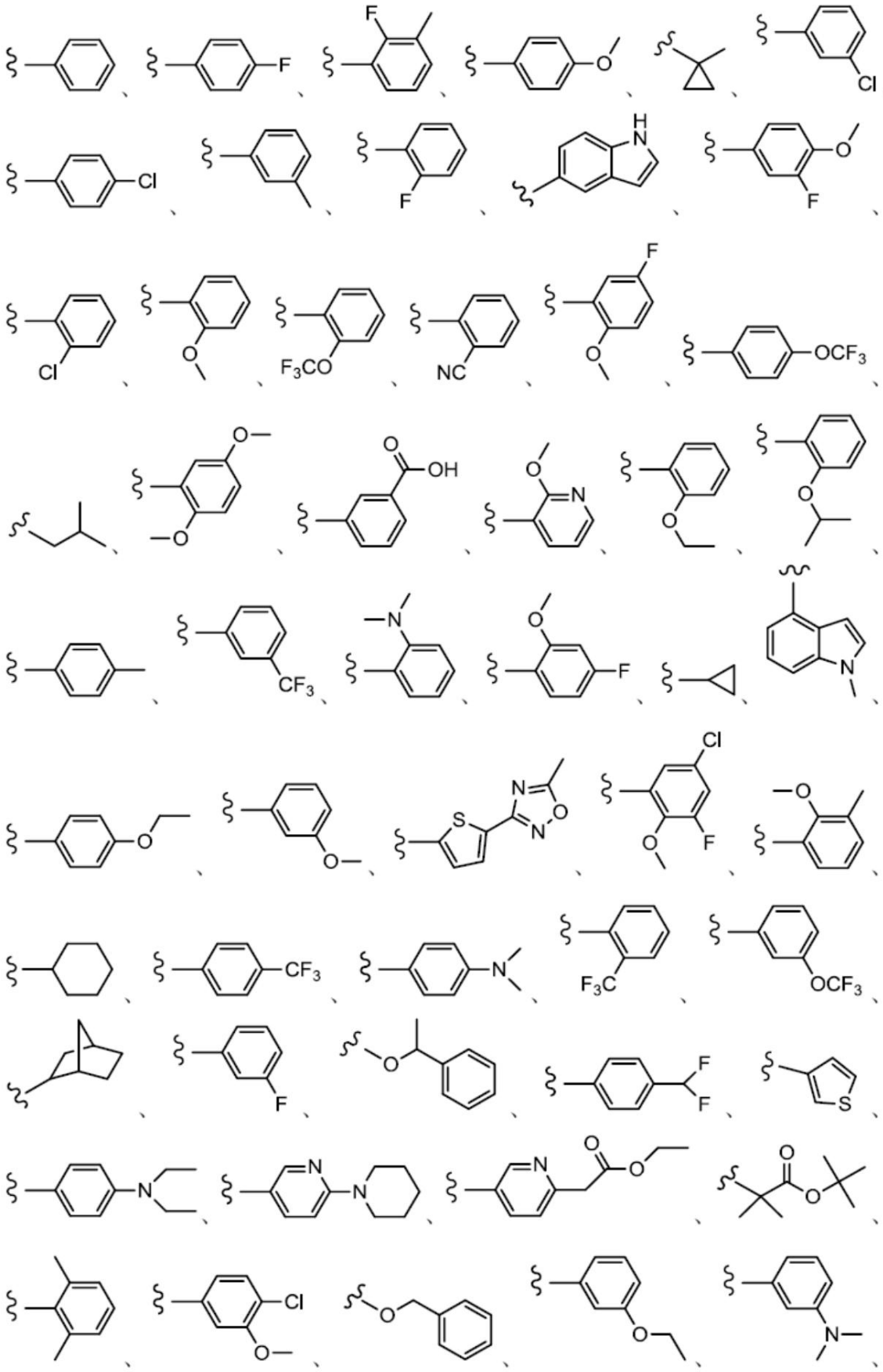
１１８．他の態様において、本発明は、態様１１２～１１６のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはCH_2である。

【０７５７】

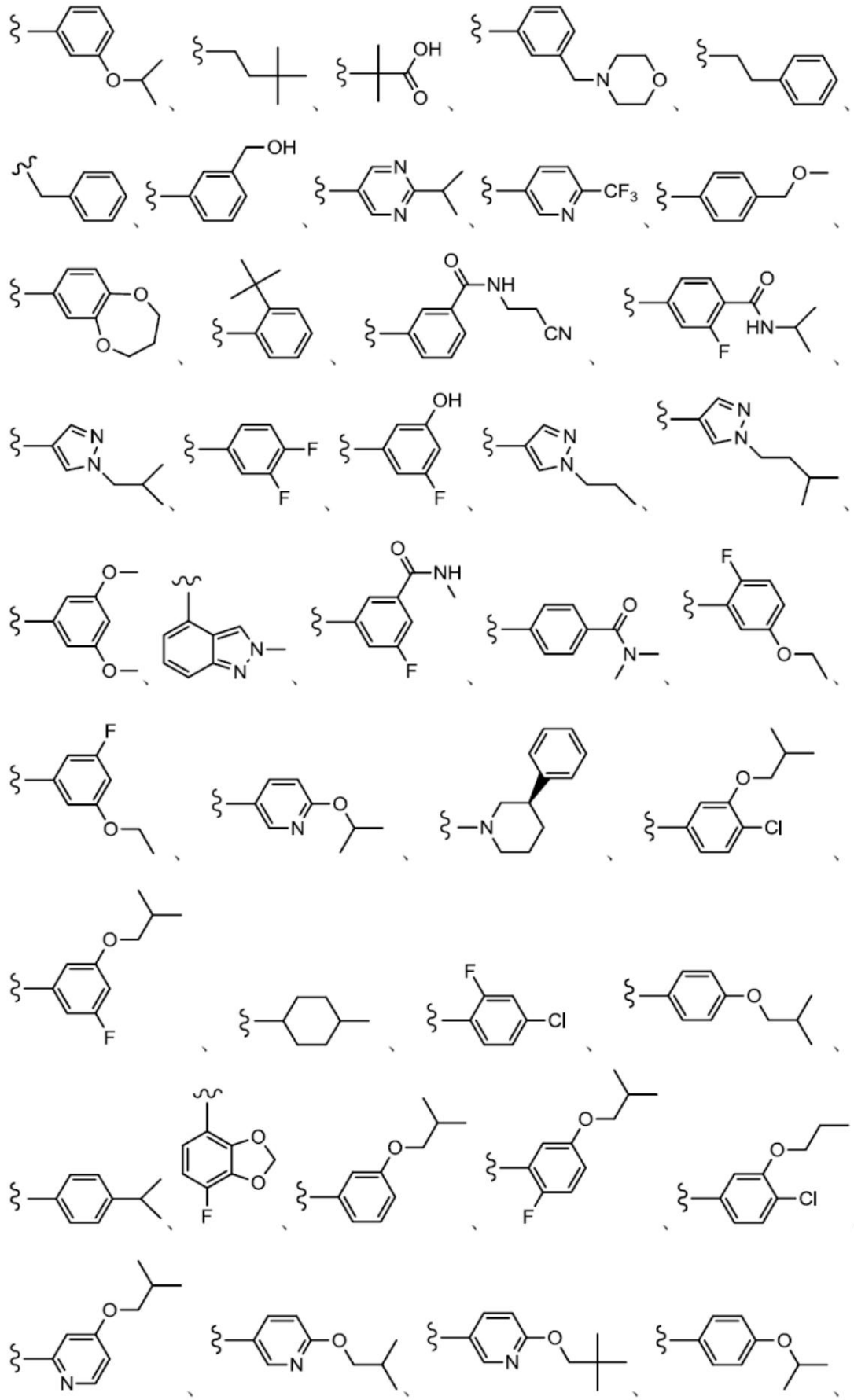
１１９．他の態様において、本発明は、態様１１２～１１６のいずれかの化合物に関し、

ここで、ＹはＣＨ(Ｃ１－Ｃ６アルキル)である。
【０７５８】
１２０．他の態様において、本発明は、態様１１２～１１６のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(ＣＨ$_3$)である。
【０７５９】
１２１．他の態様において、本発明は、態様１１２～１１６のいずれかの化合物に関し、ここで、ＹはＣＨ(ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$)である。
【０７６０】
１２２．他の態様において、本発明は、態様１１２～１２１のいずれかの化合物に関し、ここで、Ｒ$_1$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドールまたはチオフェン環であり、ここで、すべての環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＮ、ＣＯ$_2$Ｈ、アミノ、アミド、Ｃ５－Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ５－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルまたは最大３ＣＨ$_2$単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－Ｒ$_4$で置換されていてよい。
【０７６１】
１２３．他の態様において、本発明は、態様１１２～１２２の化合物に関し、ここで、Ｒ$_1$はＣＨ$_3$、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ｔＢｕ、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

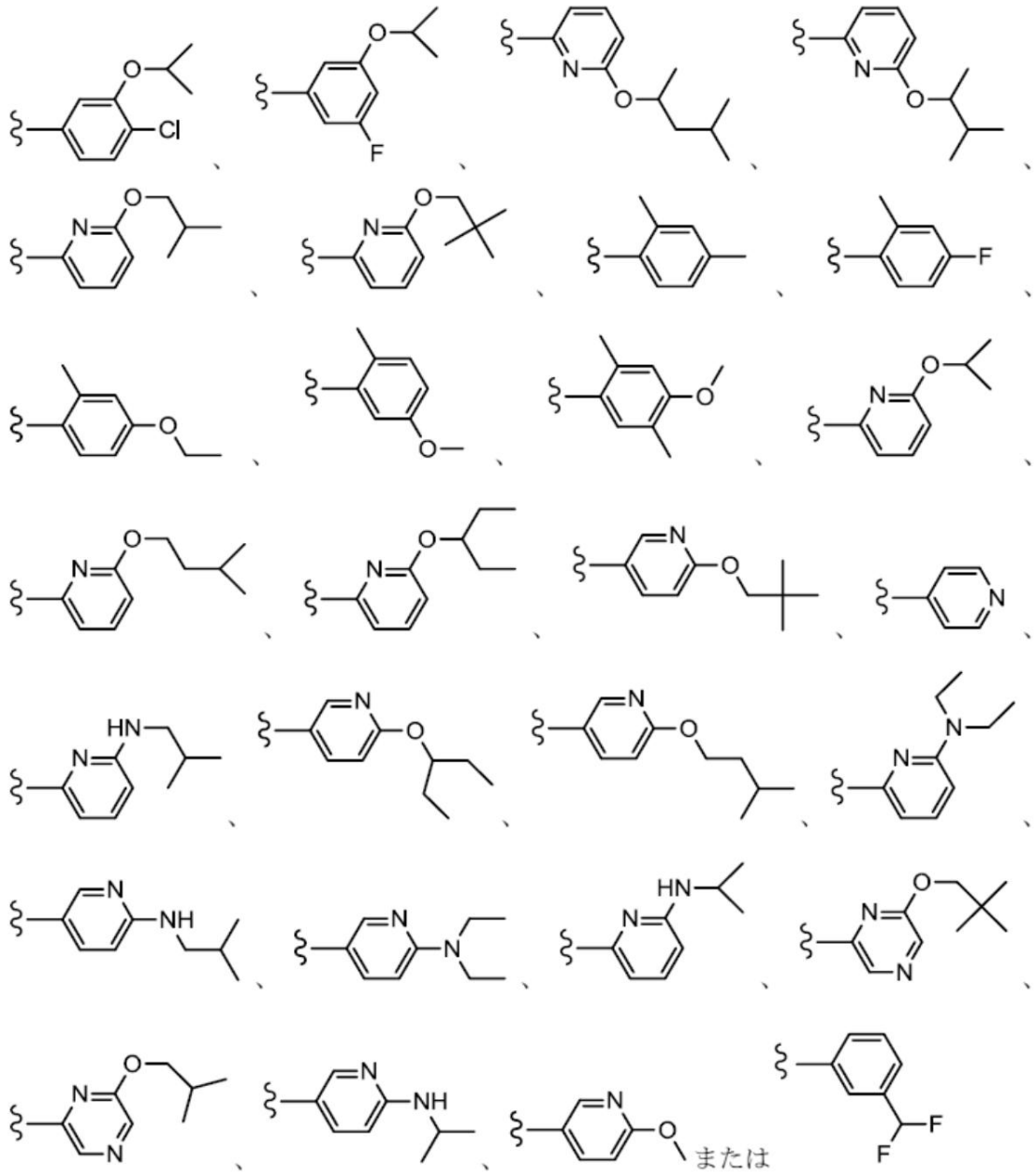
【化３０７】



【化３０８】



【化３０９】



から選択される。

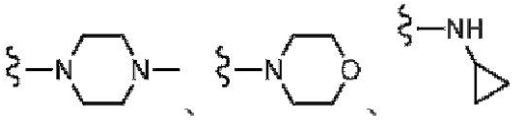
【０７６２】

１２４．他の態様において、本発明は、態様１１２～１２３のいずれかの化合物に関し、ここで、R_2はハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロ環式環；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2またはＮＲで置き換えられていてよい(Ｃ１－Ｃ８アルキル)－R_4から選択される。

【０７６３】

１２５．他の態様において、本発明は、態様１１２～１２４のいずれかの化合物に関し、ここで、R_2はＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、$OCH(CH_3)_2$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化３１０】



またはＣＯ$_2$Ｈから選択される。

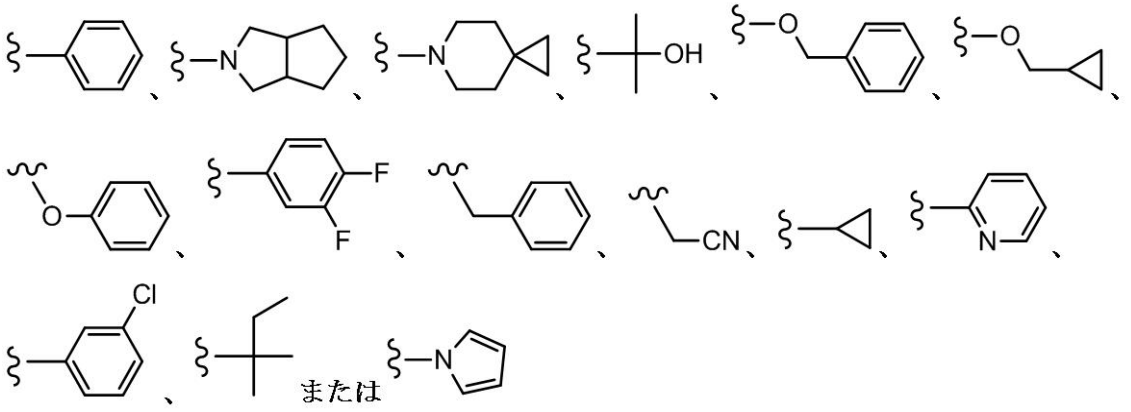
【０７６４】

１２６．他の態様において、本発明は、態様１１２～１２５のいずれかの化合物に関し、ここで、Ｒ$_3$はハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮまたはＮＲで置き換えられていてよいＣ５－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールから選択される。

【０７６５】

１２７．他の態様において、本発明は、態様１１２～１２６のいずれかの化合物に関し、ここで、Ｒ$_3$はＣｌ、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＣＨ、ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、ｔＢｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、

【化３１１】



から選択される。

【０７６６】

１２８．他の態様において、本発明は、態様１１２～１２７のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは０である。

【０７６７】

１２９．他の態様において、本発明は、態様１１２～１２７のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは１である。

【０７６８】

１３０．他の態様において、本発明は、態様１１２～１２７のいずれかの化合物に関し、ここで、ｏは２である。

【０７６９】

１３１．他の態様において、本発明は、態様１１２～１３０のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは０である。

【０７７０】

１３２．他の態様において、本発明は、態様１１２～１３０のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは１である。

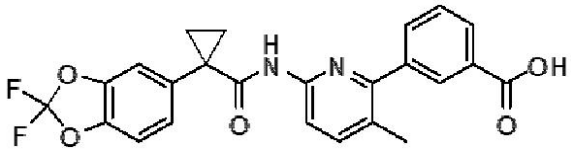
【０７７１】

１３３．他の態様において、本発明は、態様１１２～１３０のいずれかの化合物に関し、ここで、ｎは２である。

【０７７２】

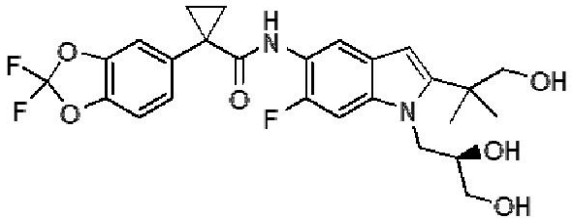
１３４．他の態様において、本発明は、態様１１２～１３３のいずれかの化合物に関し、

ここで、ｐは０である。
【０７７３】
１３５．他の態様において、本発明は、態様１１２～１３３のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは１である。
【０７７４】
１３６．他の態様において、本発明は、態様１１２～１３３のいずれかの化合物に関し、ここで、ｐは２である。
【０７７５】
１３７．他の態様において、本発明は、態様１１２～１３６のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂはフェニルである。
【０７７６】
１３８．他の態様において、本発明は、態様１１２～１３７のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂはピリジルである。
【０７７７】
１３９．他の態様において、本発明は、態様１１２～１３８のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｃはフェニルである。
【０７７８】
１４０．他の態様において、本発明は、態様１１２～１３９のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂおよび環Ｃはフェニルである。
【０７７９】
１４１．他の態様において、本発明は、態様１１２～１４０のいずれかの化合物に関し、ここで、環Ｂはピリジルであり、環Ｃはフェニルである。
【０７８０】
１４２．他の態様において、本発明は、態様１の化合物に関し、ここで、化合物は、表１から選択される。
【０７８１】
１４３．他の態様において、本発明は、態様１～１４２のいずれかの化合物および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物に関する。
【０７８２】
１４４．他の態様において、本発明は、１以上のさらなる治療剤をさらに含む、態様１４３の医薬組成物に関する。
【０７８３】
１４５．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤が粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染剤、ＣＦＴＲモジュレーターまたは抗炎症剤から選択される。
【０７８４】
１４６．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲモジュレーターである。
【０７８５】
１４７．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲ補正因子である。
【０７８６】
１４８．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤が
【化３１２】

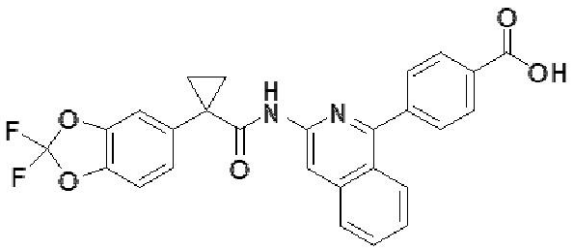


またはその薬学的に許容される塩である。

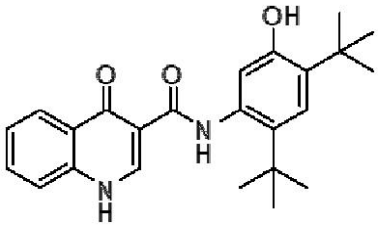
【０７８７】
１４９．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤が
【化３１３】



またはその薬学的に許容される塩である。
【０７８８】
１５０．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤が
【化３１４】

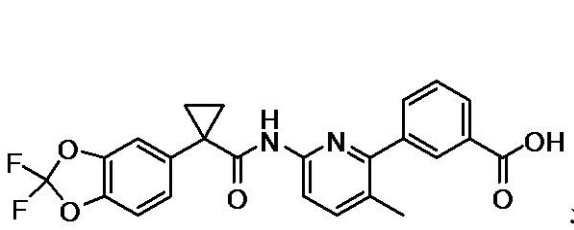
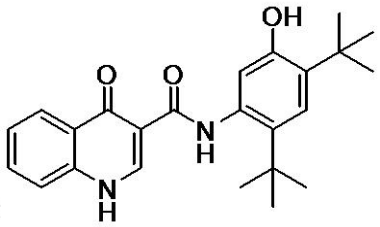


またはその薬学的に許容される塩である。
【０７８９】
１５１．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲ増強因子である。
【０７９０】
１５２．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤が
【化３１５】



またはその薬学的に許容される塩である。
【０７９１】
１５３．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲ補正因子およびＣＦＴＲ増強因子である。
【０７９２】
１５４．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３１６】

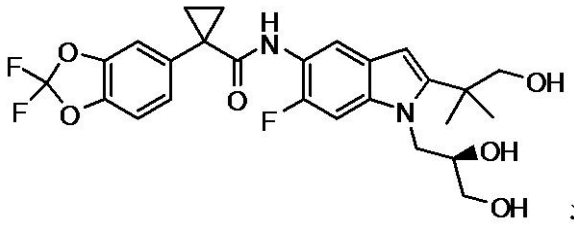
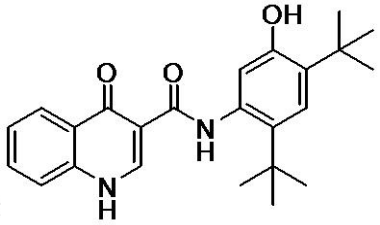

および


またはこれらの薬学的に許容される塩である。

【０７９３】

１５５．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３１７】

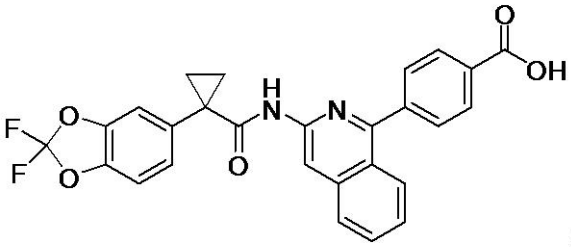
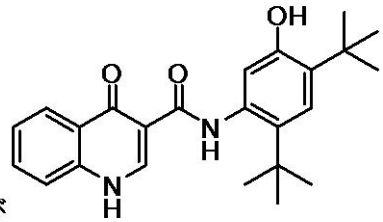

および


またはこれらの薬学的に許容される塩である。

【０７９４】

１５６．他の態様において、本発明は、態様１４４の医薬組成物に関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３１８】


および


またはこれらの薬学的に許容される塩である。

【０７９５】

１５７．他の態様において、本発明は、患者に態様１～１４２のいずれかの化合物または態様１４３～１５６のいずれかの医薬組成物の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する方法に関する。

【０７９６】

１５８．他の態様において、本発明は、さらに、態様１～１３７のいずれかに記載の化合物または態様１３８～１５１のいずれかに記載の医薬組成物の前に、同時にまたは後に、１以上のさらなる治療剤を患者に投与することを含む、態様１５７の方法に関する。

【０７９７】

１５９．他の態様において、本発明は、態様１５８の方法に関し、ここで、さらなる治療剤が粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染剤、ＣＦＴＲモジュレーターまたは抗炎症剤から選択される。

【０７９８】

１６０．他の態様において、本発明は、態様１５８の方法に関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲモジュレーターである。

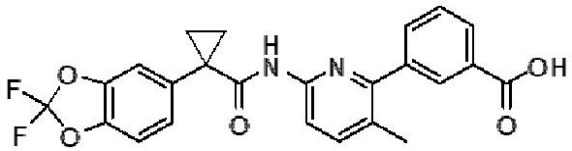
【０７９９】

１６１．他の態様において、本発明は、態様１５８の方法に関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲ補正因子である。

【０８００】

１６２．他の態様において、本発明は、態様１５８の方法に関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３１９】

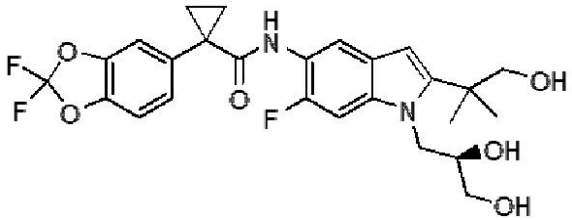


またはその薬学的に許容される塩である。

【０８０１】

１６３．他の態様において、本発明は、態様１５８の方法に関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３２０】

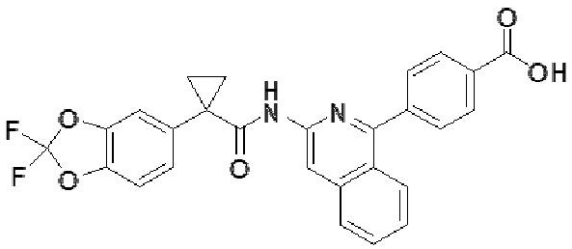


またはその薬学的に許容される塩である。

【０８０２】

１６４．他の態様において、本発明は、態様１５８の方法に関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３２１】



またはその薬学的に許容される塩である。

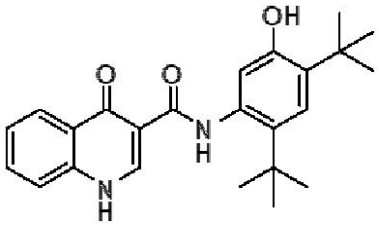
【０８０３】

１６５．他の態様において、本発明は、態様１５８の方法に関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲ増強因子である。

【０８０４】

１６６．他の態様において、本発明は、態様１５８の方法に関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３２２】

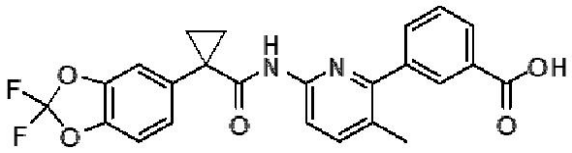


またはその薬学的に許容される塩である。

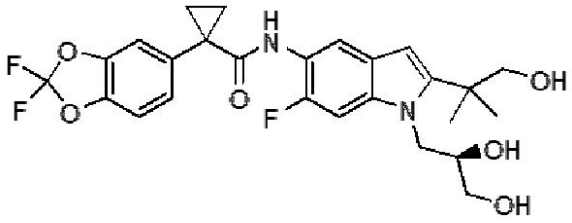
【０８０５】

１６７．他の態様において、本発明は、態様１５７～１６６のいずれかの方法に関し、こ

こで、患者は、Ｆ５０８ｄｅｌ　ＣＦＴＲ変異がホモ接合性である。
【０８０６】
１６８．他の態様において、本発明は、態様１５７～１６６のいずれかの方法に関し、ここで、患者は、Ｆ５０８ｄｅｌ　ＣＦＴＲ変異がヘテロ接合性である。
【０８０７】
１６９．他の態様において、本発明は、態様１～１４２のいずれかの化合物または態様１４３～１５６のいずれかの医薬組成物およびその使用指示を含む、キットに関する。
【０８０８】
１７０．他の態様において、本発明は、さらに、１以上のさらなる治療剤を含む、態様１６９のキットに関する。
【０８０９】
１７１．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤が粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染剤、ＣＦＴＲモジュレーターまたは抗炎症剤から選択される。
【０８１０】
１７２．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲモジュレーターである。
【０８１１】
１７３．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲ補正因子である。
【０８１２】
１７４．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤が
【化３２３】

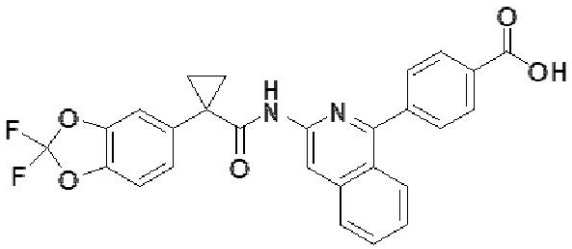


またはその薬学的に許容される塩である。
【０８１３】
１７５．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤が
【化３２４】



またはその薬学的に許容される塩である。
【０８１４】
１７６．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３２５】



またはその薬学的に許容される塩である。

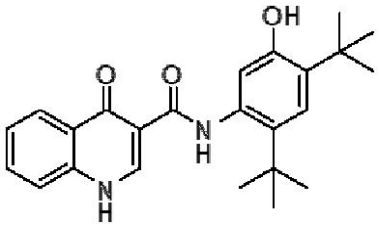
【０８１５】

１７７．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲ増強因子である。

【０８１６】

１７８．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３２６】



またはその薬学的に許容される塩である。

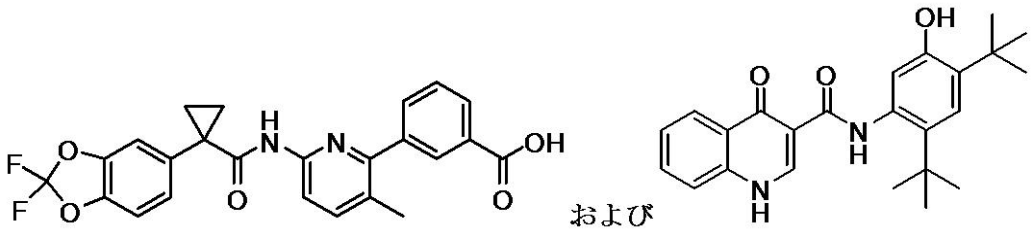
【０８１７】

１７９．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤がＣＦＴＲ補正因子およびＣＦＴＲ増強因子である。

【０８１８】

１８０．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３２７】

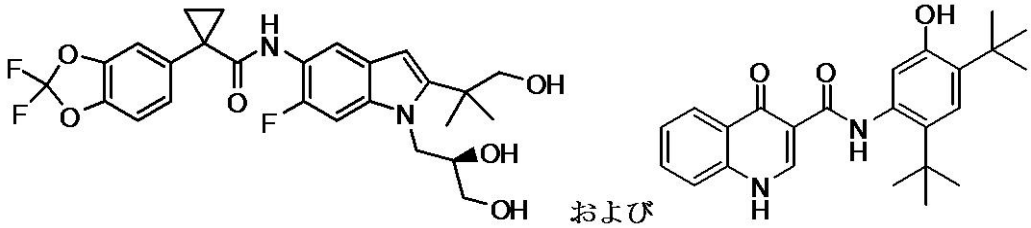


およびまたはこれらの薬学的に許容される塩である。

【０８１９】

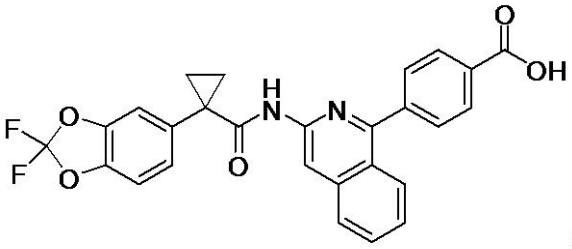
１８１．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤が

【化３２８】

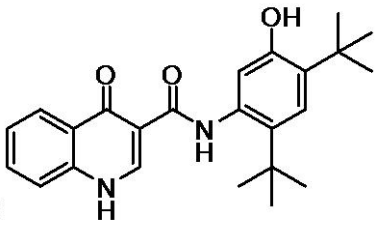


およびまたはこれらの薬学的に許容される塩である。

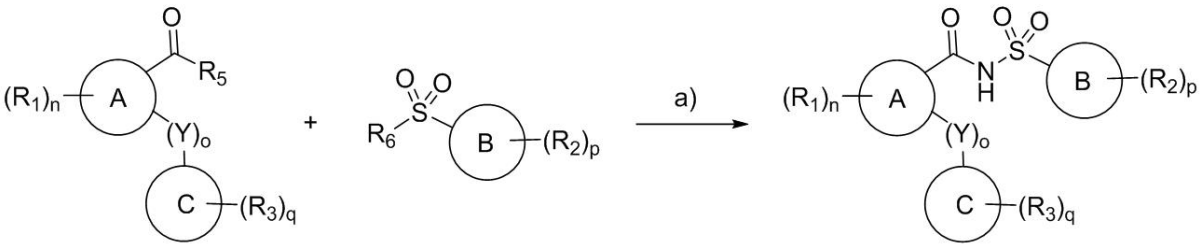
【０８２０】
１８２．他の態様において、本発明は、態様１７０のキットに関し、ここで、さらなる治療剤が
【化３２９】



および



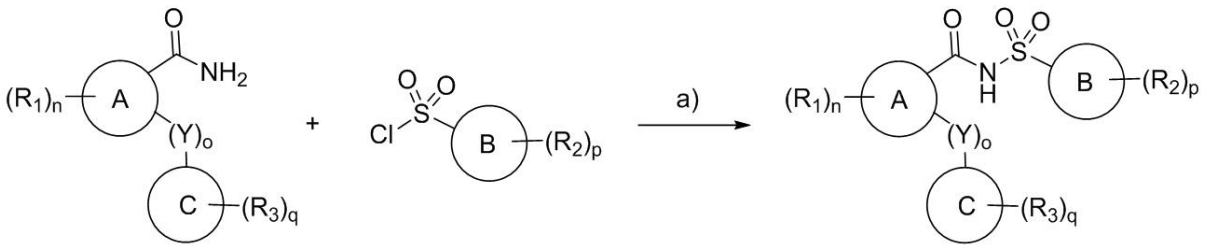
またはこれらの薬学的に許容される塩である。
【０８２１】
１８３．他の態様において、本発明は、態様１６９～１８２のいずれかのキットに関し、ここで、態様１～１４２のいずれかの化合物または態様１４３～１５６のいずれかの医薬組成物および１以上のさらなる治療剤が別々の容器にある。
【０８２２】
１８４．他の態様において、本発明は、態様１６９～１８２のいずれかのキットに関し、ここで、態様１～１４２のいずれかの化合物または態様１４３～１５６のいずれかの医薬組成物および１以上のさらなる治療剤が同じ容器にある。
【０８２３】
１８５．他の態様において、本発明は、態様１８３または１８４のキットに関し、ここで、容器は、ビン、バイアルまたはブリスターパックまたはこれらの組み合わせである。
【０８２４】
式Ｉの化合物の製造法
本発明の化合物は、既知法によりおよびスキームＩ～XXIに説明するように、製造し得る。環Ａ、Ｂ、ＣおよびＲ、R_1、R_2、R_3、R_4、Ｘ、Ｙ、Ｚおよびｎ、ｏ、ｐ、ｑは、個々のスキームの下部に特に断らない限り、本明細書に定義するとおりである。
【０８２５】
【化３３０】
スキームＩ



ａ)R_5＝ＯＨ、R_6＝NH_2：ＨＡＴＵ、Et_3Nまたは$(i-Pr)_2NEt$またはK_2CO_3またはNa_2CO_3、ＤＭＦまたはCH_2Cl_2またはＮＭＰ；R_5＝ＯＨ、R_6＝NH_2：$SOCl_2$、CH_2Cl_2およびＤＭＦ(触媒量)、次いでEt_3N、CH_2Cl_2；R_5＝NH_2、R_6＝Ｃｌ：ＮａＨまたはCs_2CO_3、ＤＭＦまたはＴＨＦ；またはピリジン、CH_2Cl_2。
【０８２６】

【化３３１】

スキーム II

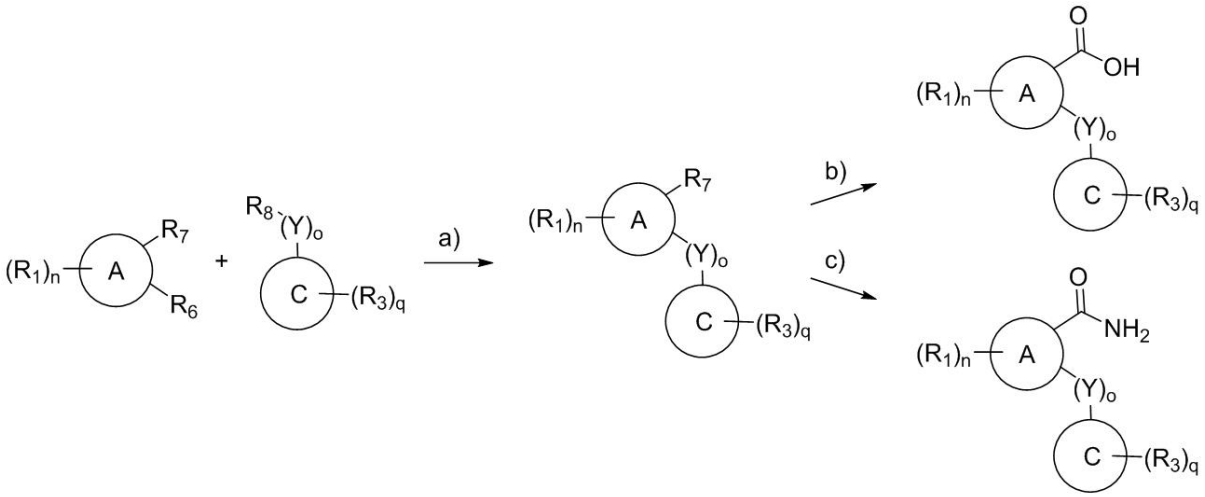


a)ＮａＨまたはＣｓ$_2$ＣＯ$_3$、ＤＭＦまたはＴＨＦ；またはピリジン、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$。

【０８２７】

【化３３２】

スキーム III

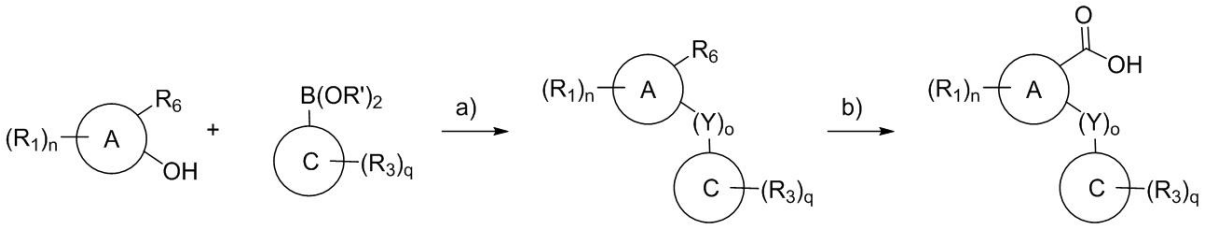


a)Ｒ$_7$＝ＣＮまたはＣＯ$_2$Ｒ’、Ｒ$_6$＝ハロゲン(ＣｌまたはＢｒ)、Ｙ＝結合、Ｒ$_8$＝ボロン酸またはエステル：Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$＊ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ＮａＨＣＯ$_3$またはＮａ$_2$ＣＯ$_3$、水、ＤＭＡまたはＤＭＥ；Ｙ＝ＯまたはＮ(Ｒ’)、Ｒ$_8$＝Ｈ：ＮａＨまたはＣｓ$_2$ＣＯ$_3$またはＫＨＭＤＳ；ＤＭＦまたはＤＭＳＯまたはジオキサンまたはＤＭＦ／ＴＨＦ；Ｙ＝Ｏ、Ｒ$_8$＝Ｈ：Ｃｕ(ＯＴｆ)$_2$、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$、トルエン；Ｙ＝Ｃ(Ｒ’)(Ｒ”)、Ｒ$_8$＝ＺｎＢｒ：Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$＊ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$またはＰｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$またはＰｄ(ＯＡｃ)$_2$およびｔＢｕ$_3$Ｐ＊ＨＢＦ$_4$、ＴＨＦ；Ｙ＝Ｃ(Ｒ’)(Ｒ”)、Ｒ$_8$＝ＣｌまたはＢｒ：Ｋ$_2$ＣＯ$_3$またはＫＯＨ、ＤＭＦまたはｉ－ＰｒＯＨ。ｂ)ＫＯＨまたはＮａＯＨまたはＬｉＯＨ、水、ｉ－ＰｒＯＨまたはＥｔＯＨまたはＭｅＯＨ；またはＡｃＯＨ中ＨＣｌ。ｃ)Ｈ$_2$Ｏ$_2$、ＮａＯＨ、ＥｔＯＨ；またはＫＯＨ、ＥｔＯＨ。

【０８２８】

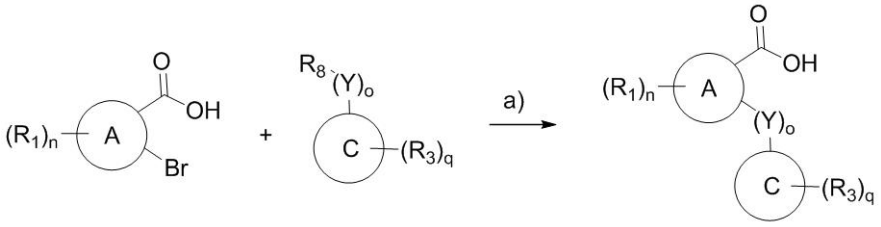
【化３３３】

スキーム IV

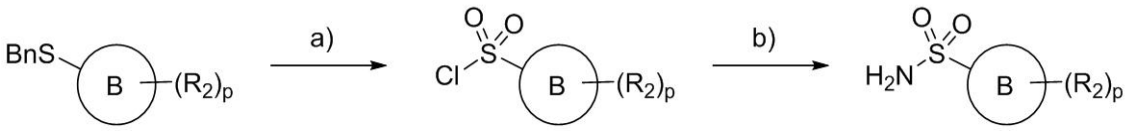


a)Ｒ$_6$＝Ｂｒ、ＣＮまたはＣＯ$_2$Ｒ”：Ｃｕ(ＯＡｃ)$_2$、ピリジン、ＤＣＥ；ｂ)Ｒ$_6$＝Ｂｒまたは不在：ｎ－ＢｕＬｉ、ＴＨＦ、ＣＯ$_2$。

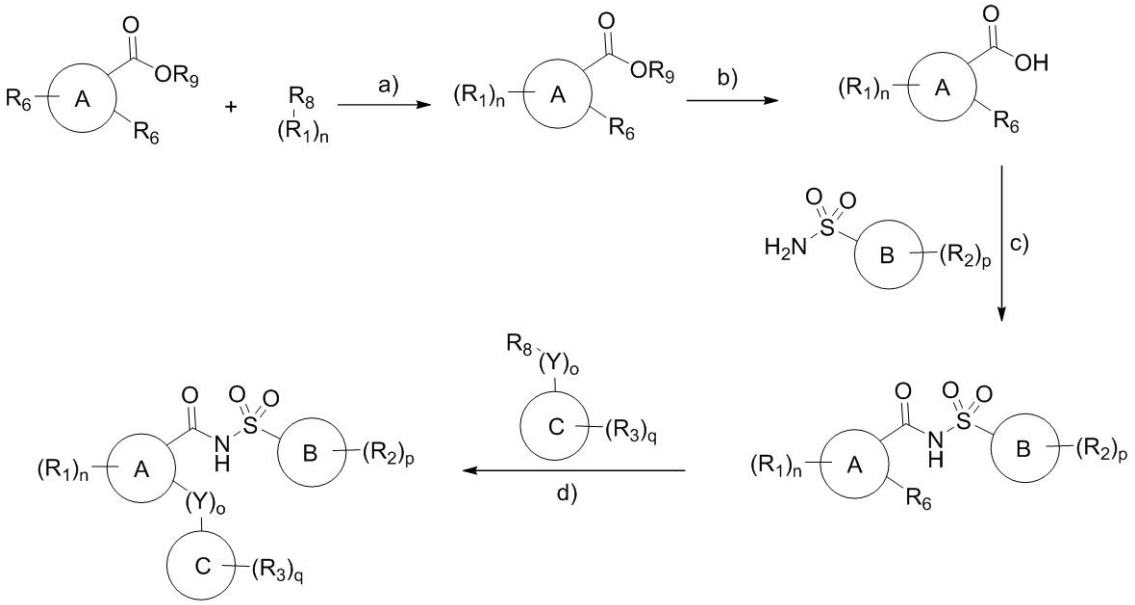
【０８２９】
【化３３４】
スキームV



ａ)Ｃｕ(ＯＴｆ)$_2$、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$、トルエン。Ｙ＝Ｏ、Ｒ$_8$＝Ｈ。
【０８３０】
【化３３５】
スキームVI



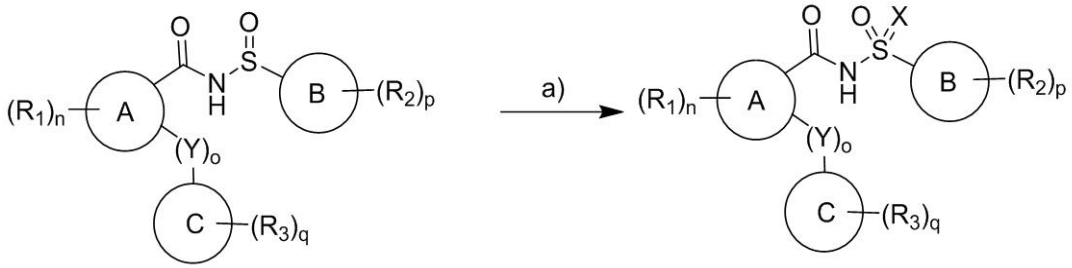
ａ)Ｃｌ$_2$、水、ＣＨＣｌ$_3$；ｂ)ＮＨ$_3$またはＮＨ$_4$ＯＨ、ＭｅＯＨまたはＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$またはジオキサン。
【０８３１】
【化３３６】
スキームVII



ａ)Ｒ$_6$＝ハロゲン(Ｃｌ)、Ｒ$_8$＝Ｂ(ＯＲ”)$_2$、Ｒ$_9$＝保護基(ｔｅｒｔ－ブチル)またはＲ８が不在であるときＲ$_1$＝Ｎ含有基：ＥｔＯＨ、トルエン、水、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$またはＮａＨおよびＤＭＦ；ｂ)ＴＦＡ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$；ｃ)ＣＤＩ、ＮａＨ、ＤＭＦ；ｄ)Ｃ＝Ｎ含有基、ＹおよびＲ$_8$は不在またはＲ$_8$＝ＮＨＲ、ＮＨ$_2$またはＮＲＲ：Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＤＭＳＯまたはＣｓＦ、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＤＭＳＯ。
【０８３２】

【化３３７】

スキームVIII

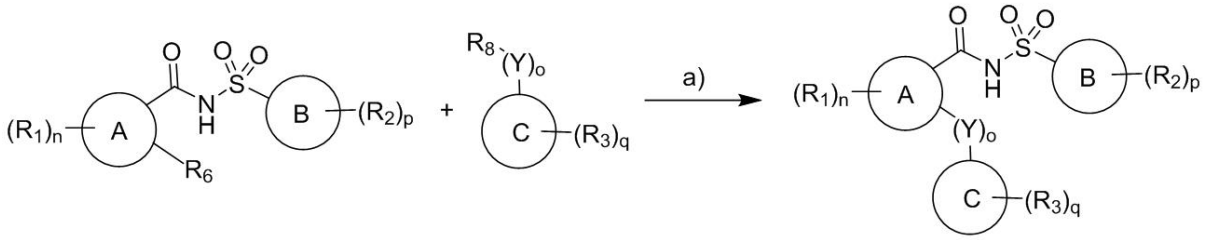


a)X＝NH：$(CH_3)_3COK$、CH_3CN、HMDS、Ｎ－クロロスクシンアミド；X＝NCH_3またはNR：CH_3NH_2またはRNH_2、CH_3CN、Ｎ－クロロスクシンアミド。

【０８３３】

【化３３８】

スキームIX

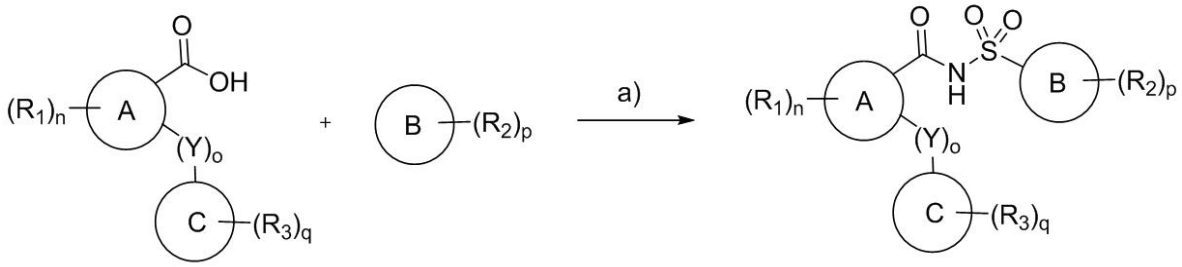


a)R_6＝ハロゲン(Ｃｌ)、Ｙ＝結合、R_8＝B(OR”)$_2$：Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$またはＰｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2＊CH_2Cl_2、Na_2CO_3、ＤＭＦ、水またはジオキサンまたはＤＭＡ。

【０８３４】

【化３３９】

スキームX

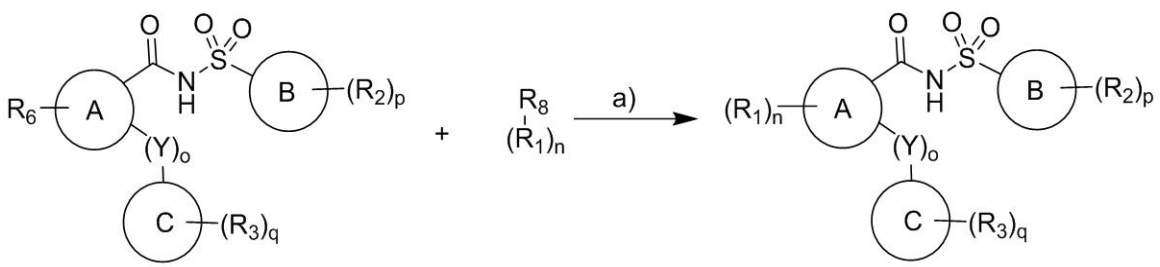


a)ＣＳＩ、CH_2Cl_2、４５分、次いでEt_3N、Ｂ＝Ｎ含有基。

【０８３５】

【化３４０】

スキームXI

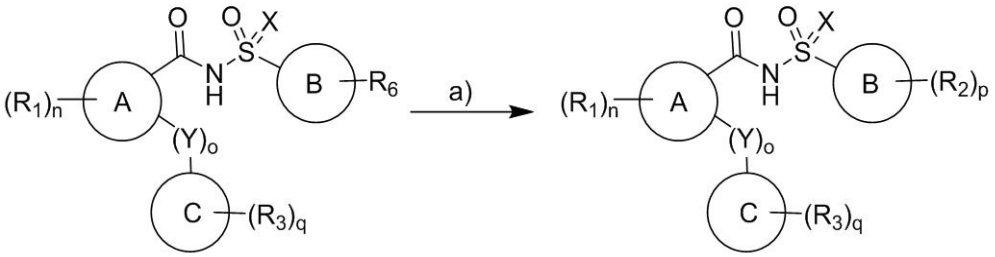


ａ)R_6＝ハロゲン(Ｃｌ)、Ｙ＝結合またはＹ＝Ｏ、R_8＝Ｂ(ＯＲ”)$_2$：Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$またはＫ$_3$ＰＯ$_4$、ＤＭＦ；R_6＝ハロゲン(Ｃｌ)、Ｙ＝結合、R_8＝Ｈ：ＣｓＦ、ＤＭＳＯ、次いでR_1＝Ｎ含有基；R_6＝Ｂ(ＯＲ”)$_2$、Ｙ＝Ｃ(Ｒ’)(Ｒ”)、R_8＝ハロゲン(Ｂｒ)：Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$＊ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＤＭＦ；R_6＝ハロゲン(Ｃｌ)、R_8＝ＨまたはR_8は不在、R_1＝Ｎ含有基：ｔｒａｎｓ－ジアミノシクロヘキサン、ＤＭＦ、ＣｕＩ；R_6＝ハロゲン(Ｃｌ)、Ｙ＝結合、R_8＝Ｂ(ＯＲ”)$_2$、R_1＝場合により置換されていてよいＣ３－Ｃ８シクロアルキル含有基：ＰＥＰＰＳＩ™－ＩＰｒ触媒、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ジオキサン。

【０８３６】

【化３４１】

スキーム XII

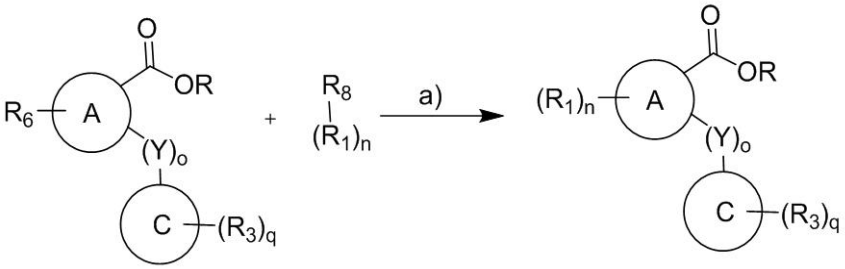


ａ)R_6＝ハロゲン(Ｆ、Ｃｌ)、Ｙ＝結合またはＹ＝Ｏ、R_2＝ＮＨ$_2$、ｐ＝１、Ｘ＝Ｏ：ＮＨ$_4$ＯＨ；R_6＝ＮＯ$_2$、Ｙ＝Ｏ、R_2＝ＮＨ$_2$、ｐ＝１、Ｘ＝Ｏ：ＣＨ$_3$ＣＯＯＨ、Ｚｎ；R_6＝ＯＭｅ、Ｙ＝Ｃ(Ｒ’)(Ｒ”)、R_2は＝Ｏ、ｐ＝１、Ｘ＝Ｏ：ＣＨ$_3$ＣＯＯＨまたはジオキサン、ＨＢｒまたはＨＣｌ；R_6＝ＮＯ$_2$、R_2＝ＮＨ$_2$、ｐ＝１、Ｘ＝ＮＨ：ＭｅＯＨ、Ｐｄ／Ｃ；R_6＝アルデヒド、Ｘ＝Ｏ、Ｙ＝Ｃ(Ｒ’)(Ｒ”)、R_2＝ヒドロキシアルキル：ＮａＢＨ$_4$、ＭｅＯＨ。

【０８３７】

【化３４２】

スキーム XIII

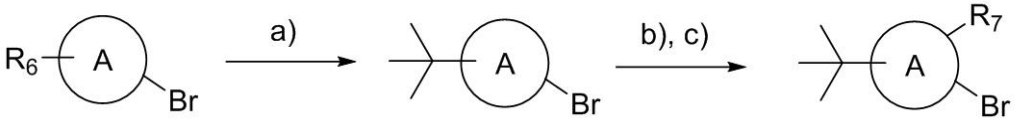


ａ)Ｒ＝アルキルまたはＨ、R_6＝ハロゲン(Ｃｌ)、R_8＝ＮＨ$_2$またはＯＨ、Ｙ＝Ｏ：ＤＭＡまたはＮａＨおよびＤＭＦ；Ｒ＝アルキル、R_6＝ハロゲン(Ｃｌ)、R_8＝アルキン：ＤＭＦ、Ｅｔ$_3$Ｎ、ＰｄＣｌ$_2$(ＰＰｈ$_3$)$_2$、ＣｕＩ、ＰＰｈ$_3$；Ｒ＝アルキル、R_6＝ハロゲン(Ｃｌ)、Ｙ＝Ｏ、R_8＝ＺｎＢｒ：Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$＊ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、次いでＥＤＴＡ二ナトリウム塩飽和水溶液およびＮＨ$_4$Ｃｌ飽和水溶液。

【０８３８】

【化３４３】

スキーム XIV



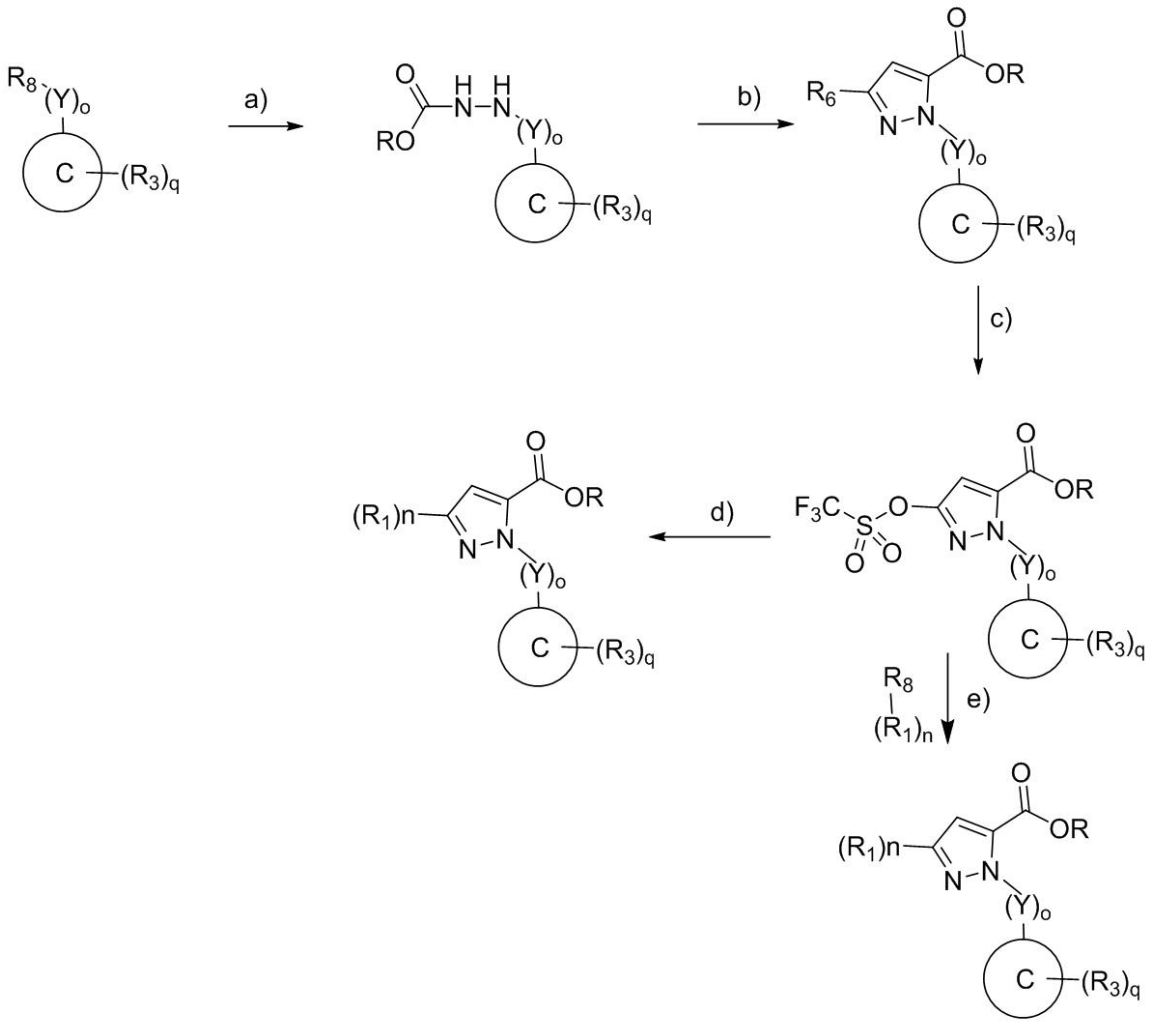
ａ)R_6＝ハロゲン(Ｉ)：(ＣＨ$_3$)$_3$ＣＭｇＣｌ、ＣｕＣＮ、ＴＨＦ；ｂ)３－クロロ過安

息香酸、CH_2Cl_2；c)R_7＝CN：TMSCN、Et_3N、CH_3CN。

【０８３９】

【化３４４】

スキームXV

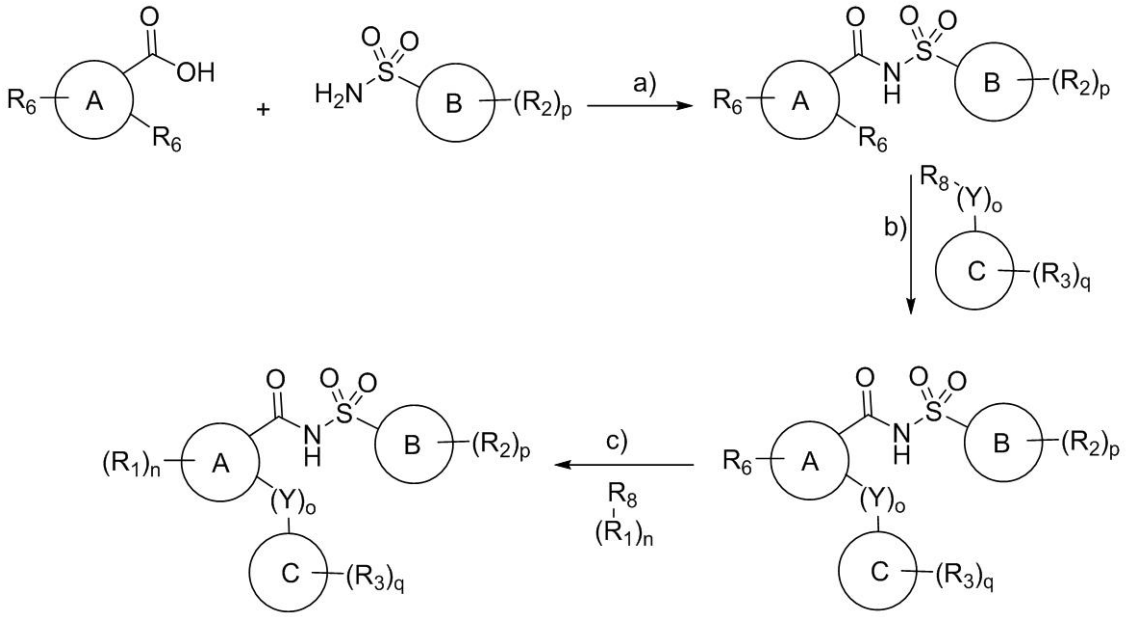


a)R_8＝Cl、Y＝C(R’)(R”)、o＝１、R＝アルキル(例えば、メチル)：メチルN－アミノカルバメート、K_2CO_3、DMF；b)R_6＝OH：ジメチルブト－２－インジオエート、MeOH、次いでNaOMe；c)ピリジン、トルエン、トリフリン酸無水物；d)R_1＝ボロン酸エステル：ビス(ピナコラト)ジボロン、KOAc、ジオキサン、Pd(dppf)Cl_2＊CH_2Cl_2、DPPF；e)Y＝C(R’)(R”)、o＝１、R＝アルキル(例えば、メチル)：R_8＝ボロン酸、K_2CO_3、ジオキサン、Pd(dppf)Cl_2＊CH_2Cl_2。

【０８４０】

【化３４５】

スキーム XVI

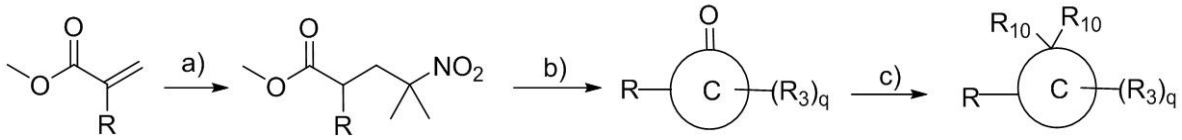


ａ)Ｒ$_6$＝ハロゲン(Ｃｌ)：ＣＤＩ、ＮａＨ、ＤＭＦ；ｂ)Ｒ$_8$は不在、Ｙまたはｏ＝０：Ｃ＝Ｎ含有基またはＲ$_8$＝Ｂ(ＯＲ”)$_2$、Ｙまたはｏ＝０：Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＤＭＳＯまたはＮａ$_2$ＣＯ$_3$、ＤＭＦ、水、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$、ｃ)Ｒ$_8$＝Ｂ(ＯＲ”)$_2$、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＤＭＦまたはＲ$_8$は不在：Ｒ$_1$＝Ｎ含有基、ｎ＝１：ＣｓＦ、ＤＭＳＯ。

【０８４１】

【化３４６】

スキーム XVII

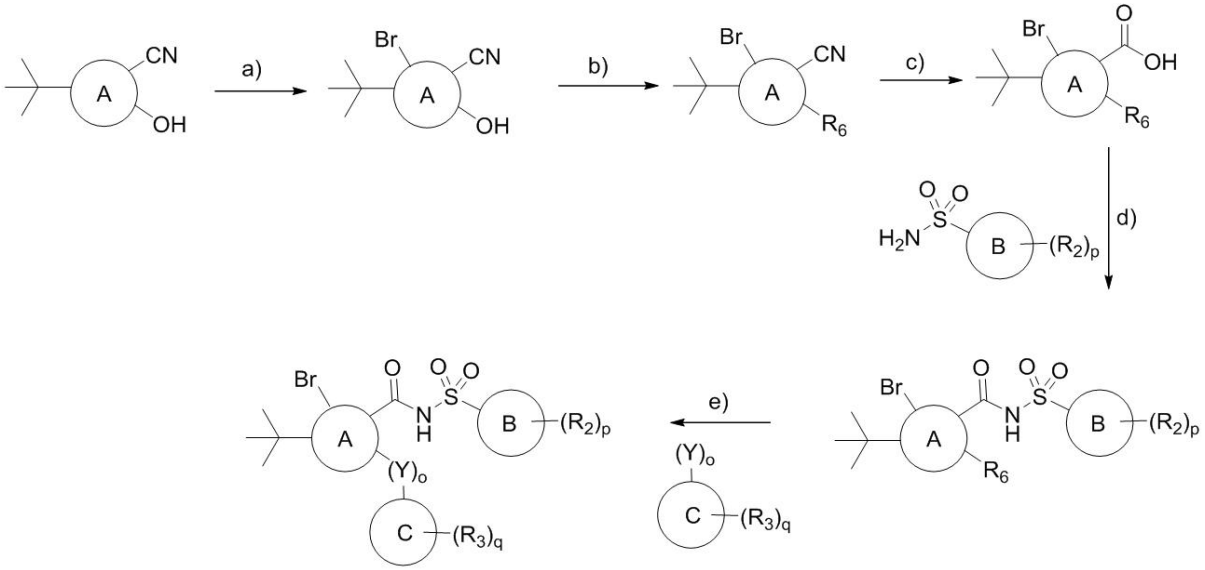


ａ)Ｒ＝アルキル(メチル、エチル)：２－ニトロプロパン、ジオキサン、ベンジルトリメチル水酸化アンモニウムｂ)Ｒ$_3$＝ｇｅｍ－ジメチル基、ｑ＝１、Ｃ＝Ｎ含有基：ＮｉＣｌ$_2$６Ｈ$_2$Ｏ、水、ＭｅＯＨ、ＮａＢＨ$_4$；ｃ)Ｒ$_{10}$＝ＨまたはＤ：ＬｉＡｌＨ$_4$、ＴＨＦまたはＬｉＡｌＤ$_4$、ＴＨＦ。

【０８４２】

【化３４７】

スキーム XVIII

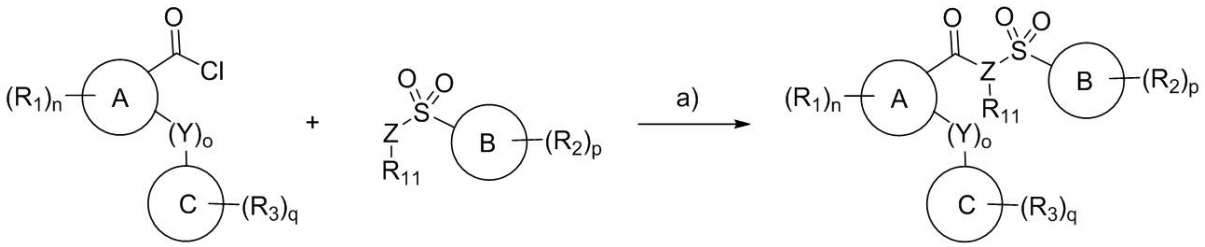


a)ＮＢＳ、ＤＣＥ；b)R_6＝Ｃｌ：$POCl_3$、PCl_5；c)R_6＝Ｃｌ：ＫＯＨ、水,ｉ－ＰｒＯＨ；ｄ)ＣＤＩおよびＤＭＦ、次いでＤＭＦ中の所望のスルホンアミドとＮａＨを含む混合物；ｅ)Ｃ＝Ｎ含有基、Ｙまたはｏ＝０：K_2CO_3、ＤＭＳＯ。

【０８４３】

【化３４８】

スキーム XIX

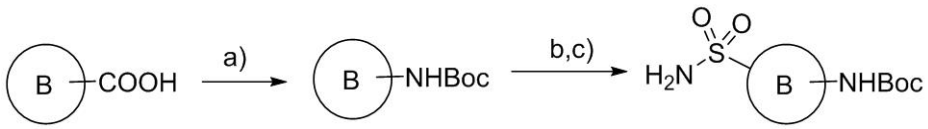


a)Ｚ＝CH_2、R_{11}＝CO_2R、Ｒ＝アルキル(メチル)：ＮａＨ、ＤＭＦ。

【０８４４】

【化３４９】

スキーム XX

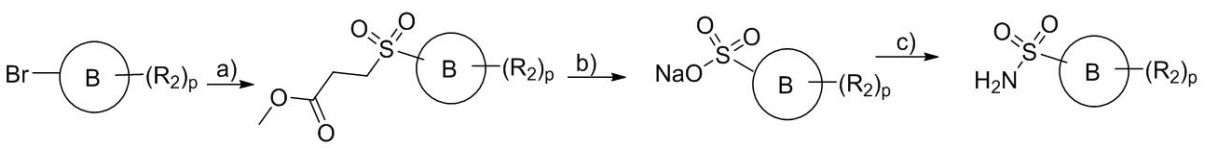


a)Et_3N、$(CH_3)_3COH$、ＤＰＰＡ；b)ＭＴＢＥ、ＴＨＦ中$(CH_3)_2CHMgCl$、次いでSO_2；c)CH_3COONa、H_2NOSO_3H。

【０８４５】

【化３５０】

スキーム XXI



a)ＤＭＳＯ、ＳＭＯＰＳ；b)ＴＨＦ／ＭｅＯＨ　１：１、ＮａＯＭｅ　ｉｎ　ＭｅＯＨ

；ｃ)ＤＭＳＯ、H_2NOSO_3H、CH_3COONa。
【０８４６】
００５４９
式Ｉ～Ｉｄの化合物の薬学的に許容される塩およびプロドラッグ
本発明の組成物中のある化合物は、処置のために遊離形態でまたは適切な場合には、その薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグとして存在できることも認識される。本発明によって、薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグは、処置を必要とする患者への投与により、ここに他に記載されている化合物またはその代謝物もしくは残基を直接的または間接的に提供することができる、薬学的に許容される塩、エステル、このようなエステルの塩または任意の他の付加物または誘導体を含むが、これらに限定されない。
【０８４７】
ここで使用する用語“薬学的に許容される塩”は、合理的な医学的判断の範囲内で、ヒトおよびそれより下等な動物の組織と、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答などがなく接触させて使用するのに適し、合理的な利益／リスク比を伴う、塩をいう。“薬学的に許容される塩”は、レシピエントへの投与により、本発明の化合物またはその阻害活性代謝物もしくは残基を直接的または間接的に提供することができる、本発明の化合物のエステルのあらゆる非毒性塩または塩を意味する。
【０８４８】
薬学的に許容される塩は当分野で周知である。例えば、S. M. Berge, et al.は、薬学的に許容される塩を、引用により本明細書に包含させるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に詳細に記載する。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適当な無機および有機酸および塩基由来のものを含む。薬学的に許容される、非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸のような無機酸または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸のような有機酸とまたはイオン交換のような当分野で使用される他の方法を使用して形成される、アミノ基の塩を含む。他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヒドロアイオダイド、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。適切な塩基由来の塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび$N^+(C_{1-4}アルキル)_4$塩を含む。本発明はまた、ここに開示する化合物の塩基性窒素含有基の四級化も企図する。水または油可溶性または分散可能生成物をこのような四級化から得ることができる。代表的アルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる薬学的に許容される塩は、適切な場合、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネートおよびアリールスルホネートのようなカウンターイオンを使用して形成する、非毒性アンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンを含む。
【０８４９】
医薬組成物
薬学的に許容される媒体、アジュバントまたは担体
ある面において、本発明は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容される媒体、アジュバントまたは担体を含む、医薬組成物

に関する。

【０８５０】

上記のように、本発明の医薬組成物は、さらに、所望の特定の剤形に適する、ここで使用する場合、任意かつ全ての溶媒、希釈剤または他の液体媒体、分散または懸濁液助剤、界面活性剤、等張剤、肥厚または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む、薬学的に許容される担体、アジュバントまたは媒体をさらに含む。引用によりその内容を本明細書に包含させるRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, PhiladelphiaおよびEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New Yorkは、薬学的に許容される組成物の製剤に使用する種々の担体およびその既知製造法を開示する。慣用の担体媒体が本発明の化合物と、例えば、何らかの望まない生物学的効果を生じるかまたは他に薬学的に許容される組成物の何らかの他の成分と有害な方法で相互作用しない限り、その使用は、本発明の範囲内であることが企図であれる。薬学的に許容される担体として働き得るいくつかの物質の例は、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二カリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸、蝋、ポリエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ラノリン、糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えばトウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば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；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；添加物、例えばカカオバターおよび坐薬蝋；油、例えばピーナツ油、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ダイズ油；グリコール；例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱性物質除去水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコールおよびリン酸塩緩衝液溶液、ならびに他の非毒性適合性滑沢剤、例えば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を含むが、これらに限定されず、同様に着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤も、製剤者の判断により組成物に存在できる。

【０８５１】

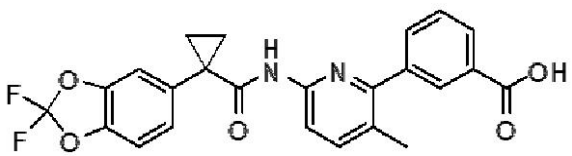
さらなる治療剤

他の態様において、本発明の医薬組成物は、さらに１以上のさらなる治療剤を含む。ある態様において、さらなる治療剤はＣＦＴＲモジュレーターである。ある態様において、さらなる治療剤はＣＦＴＲ補正因子である。ある態様において、さらなる治療剤はＣＦＴＲ増強因子である。他の態様において、医薬組成物は、式Ｉの化合物と１以上の下記さらなる治療剤を含む。

【０８５２】

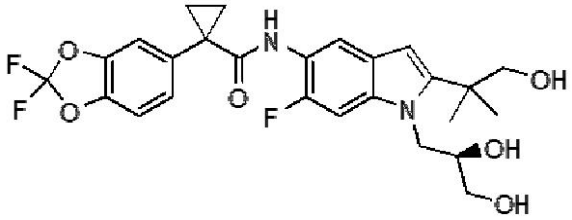
他の態様において、さらなる治療剤は、

【化３５１】



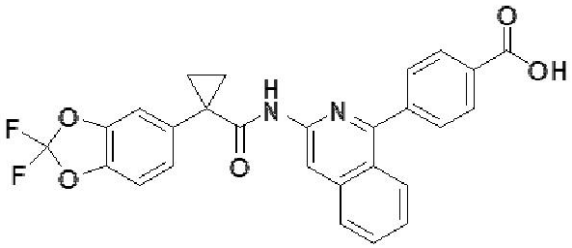
３－(６－(１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)シクロプロパンカルボキサミド)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩；

【化３５２】



(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩；または

【化３５３】



４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩

から選択される。

【０８５３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０８５４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、表１の化合物またはその薬学的に許容される塩および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０８５５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０８５６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、表１の化合物またはその薬学的に許容される塩および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０８５７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩および４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０８５８】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、表１の化合物またはその薬学的に許容される塩および４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【０８５９】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。
【０８６０】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、表１の化合物またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。
【０８６１】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。
【０８６２】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。
【０８６３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３１８)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８６４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８６５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８６６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３３７)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８６７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－ト

リメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６８)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８６８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１８２)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８６９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５６)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８７０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メチルシクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８７１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３９)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８７２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３００)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８７３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６０)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８７４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８７５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８７６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８７７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８７８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８７９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２０)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)

イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８８０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５３)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８８１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８８２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８８３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８８４】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－８,８－ジメチル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。
【０８８５】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。
【０８８６】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。
【０８８７】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。
【０８８８】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホ

ニル]－６－(７－フルオロ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８８９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８９０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１０)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８９１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８９２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５１)またはその薬学的に許容され

る塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８９３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１９７)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８９４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８９５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、２－(２,５－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０７)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８９６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７９)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安

息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８９７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８９８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０８９９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０９００】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－イソプロピル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２９９)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０９０１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２，４，６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２，２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０９０２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２，２－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２，２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸またはこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【０９０３】

ある態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【０９０４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９０５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、表１の化合物またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９０６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９０７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－(２，４，６－トリメチルフ

ェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９０８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３１８)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９０９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９１０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９１１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３３７)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９１２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６８)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９１３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１８２)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９１４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５６)またはその薬学的に許容さ

れる塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９１５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メチルシクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９１６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３９)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９１７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３００)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９１８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６０)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９１９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９２０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９２１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容さ

れる塩を含む。

【０９２２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９２３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９２４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２０)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９２５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５３)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９２６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９２７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９２８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９２９】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－８,８－ジメチル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【０９３０】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【０９３１】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【０９３２】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【０９３３】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(７－フルオロ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【０９３４】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【０９３５】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１０)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【０９３６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９３７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９３８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１９７)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９３９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９４０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、２－(２,５－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０７)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９４１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７９)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９４２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９４３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(

２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９４４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９４５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－イソプロピル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２９９)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９４６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６５)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９４７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６１)またはその薬学的に許容される塩；および３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９４８】

ある態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【０９４９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９５０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、表１の化合物またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９５１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[－３－フェニル－１－ピペリジ

ル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９５２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９５３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３１８)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９５４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９５５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９５６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３３７)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９５７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６８)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオ

キソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９５８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１８２)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９５９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５６)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９６０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メチルシクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９６１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３９)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９６２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３００)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９６３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６０)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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

ンカルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９６４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９６５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７５)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９６６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９６７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９１)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９６８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９６９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２０)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９７０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５３)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９７１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９７２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９７３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２１)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９７４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－８,８－ジメチル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１５)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９７５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９７６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリ

ジン－３－カルボキサミド(化合物１６４)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９７７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９７８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(７－フルオロ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４５)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９７９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９８０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１０)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９８１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８１)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９８２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５１)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)

－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９８３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１９７)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９８４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９８５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、２－(２,５－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０７)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９８６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７９)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９８７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９８８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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

またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９８９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４５)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９９０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－イソプロピル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２９９)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９９１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６５)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９９２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６１)またはその薬学的に許容される塩；および(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９９３】

他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【０９９４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９９５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、表１の化合物またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９９６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【０９９７】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【０９９８】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３１８)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【０９９９】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０００】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１００１】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３３７)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１００２】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６８)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１００３】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１８２)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１００４】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５６)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【１００５】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メチルシクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１００６】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３９)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１００７】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３００)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１００８】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６０)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１００９】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０１０】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７５)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０１１】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０１２】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９１)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容さ

れる塩を含む。
【１０１３】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０１４】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２０)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０１５】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５３)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０１６】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０１７】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０１８】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２１)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０１９】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－８,８－ジメチル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１５)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０２０】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０２１】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０２２】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０２３】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(７－フルオロ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４５)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０２４】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０２５】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１０)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０２６】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８１)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０２７】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５１)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０２８】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１９７)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０２９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０３０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、２－(２,５－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０７)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０３１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７９)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０３２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０３３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０３４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４５)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０３５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－イソプロピル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２９９)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０３６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６５)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キ

ノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０３７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６１)またはその薬学的に許容される塩；およびＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

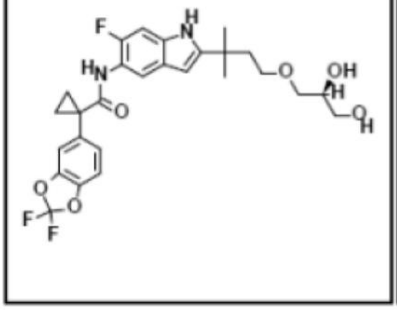
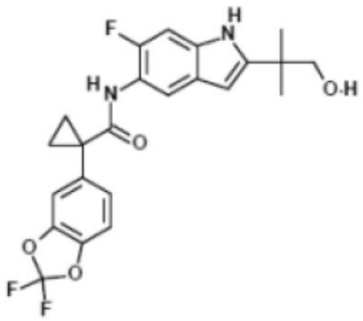
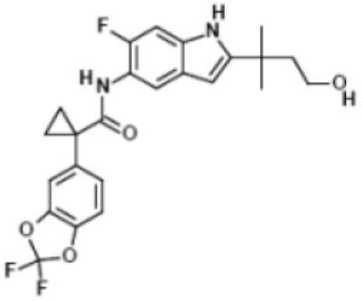
【１０３８】

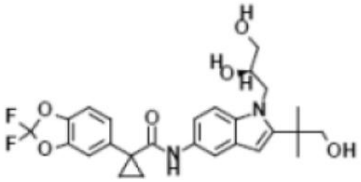
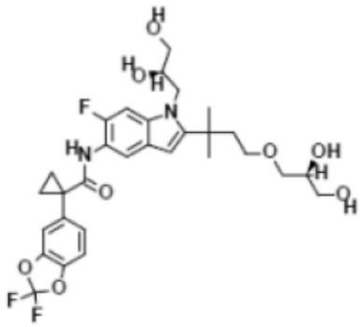
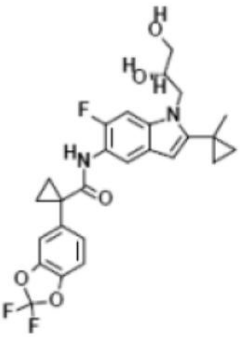
他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

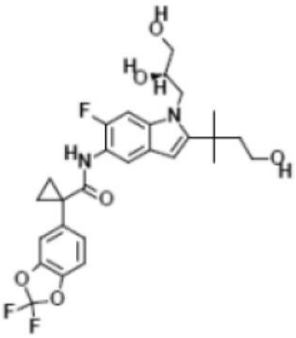
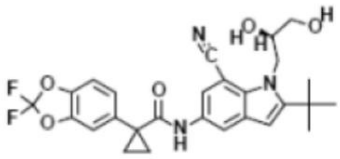
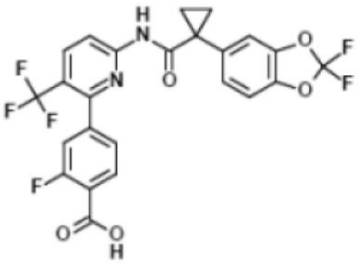
【１０３９】

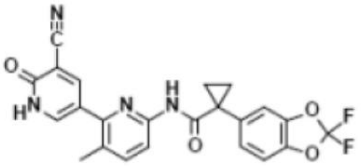
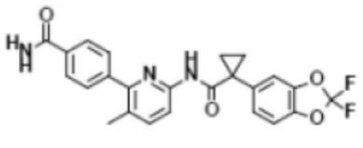
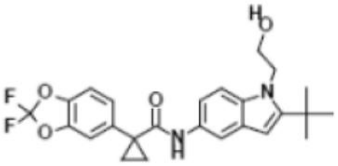
他の態様において、さらなる治療剤は、下表から選択される。

【表２３０】

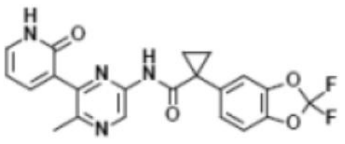
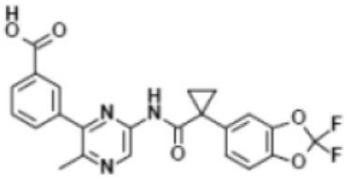
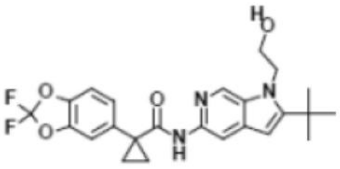
1	2	3
		

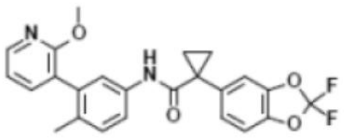
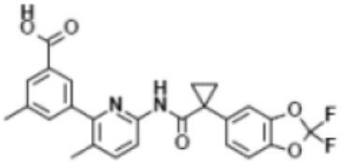
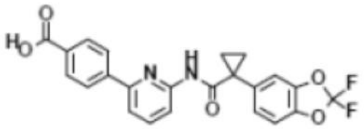
4	5	6
		

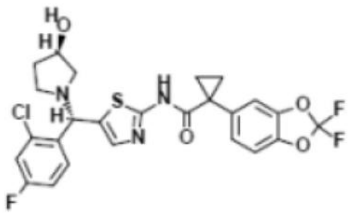
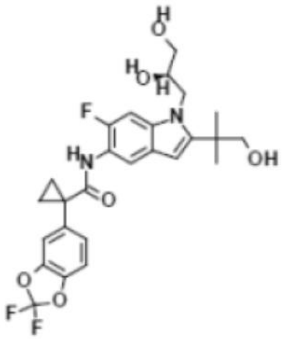
7	8	9
		

10	11	12
		

【表２３１】

13	14	15
		

16	17	18
		

19	20
	

【１０４０】

ある態様において、さらなる治療剤は、下表から選択される。

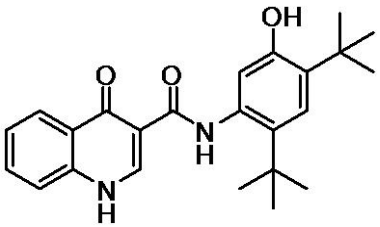
【表２３２】

米国特許７，４０７，９７６号に開示する化合物(カラム１３、３５行～カラム６６、６７行；カラム６７、１行～カラム１２７、４２行の表１の化合物１～１００)
米国特許７，６４５，７８９号に開示する化合物(カラム１６、５２行～カラム５０、２２行；カラム５０、２４行～カラム１６７、４２行の表１の化合物１～３２２)
米国特許７，６５９，２６８号に開示する化合物(カラム１６、２０行～カラム７０、５２行；カラム７０、５３行～カラム３３１、行３４の表１の化合物１～５２８)
米国特許７，６７１，２２１号に開示する化合物(カラム１６、１２行～カラム５４、４８行；カラム５４、４９行～カラム６９９、２７行の表１の化合物１～１２１６)
米国特許７，６９１，９０２号に開示する化合物(カラム１６、１１行～カラム５４、２９行；カラム５４、２９行～カラム６８３、４４行の表１の化合物１～９５９)
米国特許７，７４１，３２１号に開示する化合物(カラム１６、２５行～カラム７２、１７行；カラム７２、２０行～カラム２７９、１５行の表１の化合物１～４２２)
米国特許７，７５４，７３９号に開示する化合物(カラム１６、１行～カラム２２、４７行；カラム１８、２６～６５行の表１の化合物１～２)
米国特許７，７７６，９０５号に開示する化合物(カラム１６、２３行～カラム３８、４０行；カラム３８、４５行～カラム９６、４０行の表１の化合物１～３０６)
米国特許７，９７３，１６９号に開示する化合物(カラム９、１６行～カラム４０、４０行；カラム４０、４１行～カラム２８９、３９行の表１の化合物１～２８９)
米国特許７，９７７，３２２号に開示する化合物(カラム６、２６行～カラム３７、４７行；カラム３７、５０行～カラム１４１、４０行の表１の化合物１～４９８)
米国特許７，９９９，１１３号に開示する化合物(カラム６、１３行～カラム１０、６７行；カラム１１、５行～カラム１３、６５行の表１の化合物１～１３)
米国特許８，２２７，６１５号に開示する化合物(カラム６、１０行～カラム２９、６６行；カラム３０、１行～カラム４６、４８行の表１の化合物１～７８)
米国特許８，２９９，０９９号に開示する化合物(カラム６、行１０～カラム３４、行１８；カラム３４、２０行～カラム４２、３５行の表１の化合物１～４７)
ＵＳ公開出願２００６－００５２３５８号に開示する化合物(パラグラフ[００３４]～[００５６]；[００７７]～[０２４０]；パラグラフ[０２４１]の表１の化合物１～３２０)
ＵＳ公開出願２００９－０１４３３８１号に開示する化合物(パラグラフ[０１０２]～[０２６３]；パラグラフ[０２６４]の表１の化合物１～２８)
ＵＳ公開出願２００９－０１７０９０５号に開示する化合物(パラグラフ[００１２]～[００１３]；[００３０]～[００５１])
ＵＳ公開出願２００９－０２５３７３６号に開示する化合物(パラグラフ[００３１]～[０１６２]；パラグラフ[０１６３]の表１の化合物１～１５)
ＵＳ公開出願２０１１－０２６３６５４号に開示する化合物(パラグラフ[００１２]～[００１３]；[００６６]～[０１４１])
ＵＳ公開出願２０１１－０２５１２５３号に開示する化合物(パラグラフ[００１２]～[００１３]；[００５４]～[００７９])
ＰＣＴ出願ＷＯ２００８１４１１１９号に開示する化合物(パラグラフ[０１００]～[０３３９]；パラグラフ[０３４０]の表１の化合物１～１１７)
ＵＳ出願１１／０４７，３６１号
ＵＳ公開出願２０１３－０１１６２３８号に開示する化合物(パラグラフ[００２８]～[００４４]；[０１１７]～[０１２８])またはこれらの組み合わせ

【１０４１】

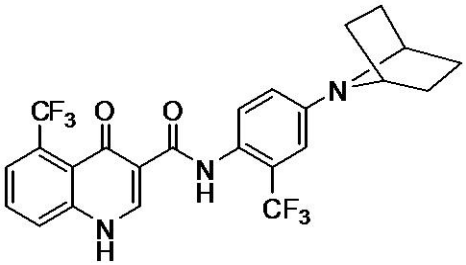
他の態様において、さらなる治療剤は、

【化３５４】



Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；または

【化３５５】



Ｎ－(４－(７－アザビシクロ[２.２１]ヘプタン－７－イル)－２－(トリフルオロメチル)フェニル)－４－オキソ－５－(トリフルオロメチル)－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩から選択される。

【１０４２】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸から選択される化合物；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはＮ－(４－(７－アザビシクロ[２.２１]ヘプタン－７－イル)－２－(トリフルオロメチル)フェニル)－４－オキソ－５－(トリフルオロメチル)－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミドから選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１０４３】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸から選択される化合物；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはＮ－(４－(７－アザビシクロ[２.２１]ヘプタン－７－イル)－２－(トリフルオロメチル)フェニル)－４－オキソ－５－(トリフルオロメチル)－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミドから選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１０４４】

他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【１０４５】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０４６】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０４７】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０４８】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０４９】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０５０】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０５１】

他の態様において、上記医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ。

【１０５２】

他の態様において、さらなる治療剤は、下表から選択される。

【表２３３】

ＵＳ公開出願２００５－０１１３４２３号に開示の化合物(パラグラフ[００１４６]；パラグラフ[０３９１]～[０３９２]の表１および２の化合物ＩＡ－１～ＩＡ－１３６および化合物Ｉ－１～Ｉ－２１)
ＵＳ公開出願２００５－００５９６８７号に開示の化合物(パラグラフ[００１００]～[００１０１]；パラグラフ[０１６９]の表１の化合物１～４０５)
米国特許７，５９８，４１２号に開示の化合物１～１０８(カラム２２、１４行～カラム７９、２０行；表１)
米国特許７，４９５，１０３号に開示の化合物１～４８５(カラム５１、１行～カラム６３、４３行；表１)
米国特許８，３５４，４２７号に開示の化合物１～７１８(カラム５１、３行～カラム７１、４６行；表１)
ＵＳ公開出願２００７－０１０５８３３号に開示の化合物１～２３３(パラグラフ[００１４５]；表１)
米国特許８，２４２，１４９号に開示の化合物１～２６(カラム４６、４７行～カラム５７、３７行；表１)
米国特許８，３１４，２５６号に開示の化合物１～１８(カラム２１、１行～カラム２６、１９行)
米国特許８，３９９，４７９号に開示の化合物１～１４(カラム３６、２０行～カラム３８、４０行；表１)
米国特許８，１８８，２８３号に開示の化合物１～１８(カラム３８、４３行～カラム４３、３６行；表１)
ＵＳ公開出願２０１０－０２４９１８０号に開示の化合物１～１６(パラグラフ[０１７３]；表１)
ＵＳ公開出願２０１１－０００８２５９号に開示の化合物１～１９(パラグラフ[０１７２]；表１)
米国特許８，３６７，６６０号に開示の化合物１～１２９(カラム５７、３１行～カラム８１、２４行；表１)

【１０５３】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２，２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸から選択される化合物；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはＮ－(４－(７－アザビシクロ[２．２１]ヘプタン－７－イル)－２－(トリフルオロメチル)フェニル)－４－オキソ－５－(トリフルオロメチル)－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミドから選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１０５４】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２，２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１，３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸から選択される化合物；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはＮ－(４－(７－アザビシクロ[２.２１]ヘプタン－７－イル)－２－(トリフルオロメチル)フェニル)－４－オキソ－５－(トリフルオロメチル)－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミドから選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１０５５】

他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【１０５６】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸から選択される化合物；およびｃ)環状ＡＭＰ非依存的様式で上皮性組織におけるＣＦＴＲ介在塩素輸送を刺激できるある種のフラボンおよびイソフラボン、例えばゲニステイン(その全体を引用により本明細書に包含させる米国特許６,３２９,４２２号参照)；フェニルグリシン－０１(２－[(２－１Ｈ－インドール－３－イル－アセチル)－メチルアミノ]－Ｎ－(４－イソプロピルフェニル)－２－フェニルアセトアミド)；フェロジピン(エチルメチル４－(２,３－ジクロロフェニル)－２,６－ジメチル－１,４－ジヒドロ－３,５－ピリジンジカルボキシレート)；スルホンアミドＳＦ－０１(６－(エチルフェニルスルファモイル)－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸シクロヘプチルアミド)；およびＵＣＣＦ－１５２(３－[２－(ベンジルオキシ)フェニル]－５－(クロロメチル)イソキサゾール)から選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１０５７】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０５８】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０５９】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０６０】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０６１】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０６２】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１０６３】

他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【１０６４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０６５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０６６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３１８)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０６７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロ

キシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０６８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０６９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３３７)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０７０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６８)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０７１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１８２)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０７２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５６)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０７３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メチルシクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０７４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３９)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０７５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３００)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０７６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６０)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０７７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０７８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イ

ル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０７９】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０８０】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０８１】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０８２】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２０)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０８３】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５３)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１０８４】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－

フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０８５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０８６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０８７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－８,８－ジメチル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０８８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０８９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０９０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－ピ

ラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０９１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(７－フルオロ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０９２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０９３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１０)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０９４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０９５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０９６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１９７)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０９７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０９８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)２－(２,５－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０７)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１０９９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７９)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１００】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１０１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３

－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１０２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１０３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－イソプロピル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２９９)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１０４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１０５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１０６】

他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【１１０７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１０８】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１０９】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３１８)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１１０】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１１１】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１１２】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３３７)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１１３】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６８)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１１４】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１８２)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１１５】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５６)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１１６】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メチルシクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１１７】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３９)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１１８】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３００)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１１１９】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６０)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１１２０】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１１２１】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１１２２】
他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。
【１１２３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１２４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１２５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２０)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１２６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５３)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１２７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１２８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１２９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１３０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－８,８－ジメチル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１３１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１３２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１３３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１３４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(７－フルオロ－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１３５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１３６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１０)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１３７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１３８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１３９】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１９７)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１４０】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１４１】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)２－(２,５－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０７)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１４２】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７９)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１４３】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１４４】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１４５】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１４６】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－イソプロピル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２９９)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１４７】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６５)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１４８】

他の態様において、本発明の医薬組成物は、ａ)Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スル

ホニル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６１)またはその薬学的に許容される塩；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩；およびｃ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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またはその薬学的に許容される塩を含む。

【１１４９】

他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【１１５０】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸から選択される化合物；およびｃ)さらなるＣＦＴＲ補正因子を含む、医薬組成物に関する。

【１１５１】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸から選択される化合物；およびｃ)さらなるＣＦＴＲ補正因子を含む、医薬組成物に関する。

【１１５２】

他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【１１５３】

他の態様において、上記からのさらなるＣＦＴＲ補正因子は、(Ｎ－(２－(５－クロロ－２－メトキシ－フェニルアミノ)－４’－メチル－[４,５’]ビチアゾリル－２’－イル)－ベンズアミド(ｃｏｒｒ－４ａ)である。他の態様において、さらなるＣＦＴＲ補正因子は、引用によりその全体を本明細書に包含させる、公開国際特許出願ＷＯ２０１４０８１８２０号に開示する化合物である。

【１１５４】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはＮ－(４－(７－アザビシクロ[２.２１]ヘプタン－７－イル)－２－(トリフルオロメチル)フェニル)－４－オキソ－５－(トリフルオロメチル)－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミド；および(Ｎ－(２－(５－クロロ－２－メトキシ－フェニルアミノ)－４’－メチル－[４,５’]ビチアゾリル－２’－イル)－ベンズアミド(ｃｏｒｒ－４ａ)、引用によりその全体を本明細書に包含させる公開国際特許出願ＷＯ２０１４０８１８２０号に開示の化合物、公開国際特許出願ＷＯ２０１４０８６６８７号に開示の化合物または米国特許８,２４７,４３６号または８,４７６,２６９号；ＵＳ特許出願１３／９２３,３

４９号；または公開国際特許出願ＷＯ２０１１１１３８９４号、ＷＯ２０１３０３８３７３号、ＷＯ２０１３０３８３７８号、ＷＯ２０１３０３８３８１号、ＷＯ２０１３０３８３８６号またはＷＯ２０１３０３８３９０号に開示の化合物から選択されるＣＦＴＲ補正因子を含む、医薬組成物に関し；全ての米国特許、米国特許出願および公開国際特許出願は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【１１５５】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)環状ＡＭＰ非依存的様式で上皮性組織におけるＣＦＴＲ介在塩素輸送を刺激できるある種のフラボンおよびイソフラボン、例えばゲニステイン(その全体を引用により本明細書に包含させる米国特許６,３２９,４２２号参照)；フェニルグリシン－０１(２－[(２－１Ｈ－インドール－３－イル－アセチル)－メチルアミノ]－Ｎ－(４－イソプロピルフェニル)－２－フェニルアセトアミド)；フェロジピン(エチルメチル４－(２,３－ジクロロフェニル)－２,６－ジメチル－１,４－ジヒドロ－３,５－ピリジンジカルボキシレート)；スルホンアミドＳＦ－０１(６－(エチルフェニルスルファモイル)－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸シクロヘプチルアミド)；およびＵＣＣＦ－１５２(３－[２－(ベンジルオキシ)フェニル]－５－(クロロメチル)イソキサゾール)から選択される化合物；およびｃ)(Ｎ－(２－(５－クロロ－２－メトキシ－フェニルアミノ)－４’－メチル－[４,５’]ビチアゾリル－２’－イル)－ベンズアミド(ｃｏｒｒ－４ａ)、引用によりその全体を本明細書に包含させる公開国際特許出願ＷＯ２０１４０８１８２０号に開示の化合物または米国特許８,２４７,４３６号または８,４７６,２６９号；ＵＳ特許出願１３／９２３,３４９号；または公開国際特許出願ＷＯ２０１１１１３８９４号、ＷＯ２０１３０３８３７３号、ＷＯ２０１３０３８３７８号、ＷＯ２０１３０３８３８１号、ＷＯ２０１３０３８３８６号またはＷＯ２０１３０３８３９０号に開示の化合物から選択されるＣＦＴＲ補正因子を含む、医薬組成物に関し；全ての米国特許、米国特許出願および公開国際特許出願は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【１１５６】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸、(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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または４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸から選択される化合物；およびｃ)例えば、上に具体的に挙げたような、さらなるＣＦＴＲ補正因子；およびさらにｄ)ＣＦＴＲ増強因子を含む、上記医薬組成物に関する。

【１１５７】

他の態様において、上記からのＣＦＴＲ増強因子はＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドまたはＮ－(４－(７－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－７－イル)－２－(トリフルオロメチル)フェニル)－４－オキソ－５－(トリフルオロメチル)－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボキサミドである。他の態様において、上記からのＣＦＴＲ増強因子はＮ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドである。

【１１５８】

他の態様において、上記からのＣＦＴＲ増強因子は、環状ＡＭＰ非依存的様式で上皮性組織におけるＣＦＴＲ介在塩素輸送を刺激できるある種のフラボンおよびイソフラボン、例えばゲニステイン(その全体を引用により本明細書に包含させる米国特許６,３２９,４２２号参照)；フェニルグリシン－０１(２－[(２－１Ｈ－インドール－３－イル－アセチル)－メチルアミノ]－Ｎ－(４－イソプロピルフェニル)－２－フェニルアセトアミド)；フェロジピン(エチルメチル４－(２,３－ジクロロフェニル)－２,６－ジメチル－１,４－

ジヒドロ－３,５－ピリジンジカルボキシレート)；スルホンアミドＳＦ－０１(６－(エチルフェニルスルファモイル)－４－オキソ－１,４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸シクロヘプチルアミド)；およびＵＣＣＦ－１５２(３－[２－(ベンジルオキシ)フェニル]－５－(クロロメチル)イソキサゾール)から選択できる。

【１１５９】

ある態様において、さらなる治療剤は、公開国際特許出願ＷＯ２０１４０７８８４２号またはＷＯ２０１２１５８８８５号または米国公開特許出願ＵＳ２０１４００７３６６７号に開示の化合物から選択され；全ての公開国際特許出願および公開米国特許出願は、引用により、その全体を本明細書に包含させる。

【１１６０】

ある態様において、さらなる治療剤は、公開国際特許出願ＷＯ２０１２０７８９０９号；ＷＯ２０１２１５４８８０号；ＷＯ２０１２１５４８８８号；ＷＯ２０１２１５４９６７号；ＷＯ２０１３１１２６５１号；ＷＯ２０１３１１２６９９号；またはＷＯ２０１２０７８９０２号に開示の化合物から選択され；全ての公開国際特許出願は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【１１６１】

ある態様において、さらなる治療剤は、米国特許８,２４７,４３６号または８,４７６,２６９号；ＵＳ特許出願１３／９２３,３４９号；および公開国際特許出願ＷＯ２０１１１１３８９４号、ＷＯ２０１３０３８３７３号、ＷＯ２０１３０３８３７８号、ＷＯ２０１３０３８３８１号、ＷＯ２０１３０３８３８６号またはＷＯ２０１３０３８３９０号に開示の化合物から選択され；全ての米国特許、米国特許出願および公開国際特許出願は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【１１６２】

ある態様において、さらなる治療剤は、ＷＯ２０１４２１０１５９号またはＷＯ２０１４１５２２１３号に開示の化合物から選択され；全ての公開国際特許出願は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【１１６３】

ある態様において、さらなる治療剤は、公開国際特許出願ＷＯ２０１４２１０１５９号またはＷＯ２０１４１５２２１３号に開示の化合物から選択され；全ての公開国際特許出願は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【１１６４】

ある態様において、さらなる治療剤は、公開国際特許出願ＷＯ２０１５００３０８３号、ＷＯ２０１５００７５１７号、ＷＯ２０１５００７５１９号またはＷＯ２０１５００７５１６号に開示の化合物から選択され；全ての公開国際特許出願は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【１１６５】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)米国特許８,２４７,４３６号または８,４７６,２６９号；ＵＳ特許出願１３／９２３,３４９号；および公開国際特許出願ＷＯ２０１１１１３８９４号、ＷＯ２０１３０３８３７３号、ＷＯ２０１３０３８３７８号、ＷＯ２０１３０３８３８１号、ＷＯ２０１３０３８３８６号またはＷＯ２０１３０３８３９０号に開示の化合物を含む医薬組成物に関し；全ての米国特許、米国特許出願および公開国際特許出願は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【１１６６】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；およびｃ)米国特許８,２４７,４３６号または８,４７６,２６９号；ＵＳ特許出願１３／９２３,３４９号；および公開国際特許出

願ＷＯ２０１１１１３８９４号、ＷＯ２０１３０３８３７３号、ＷＯ２０１３０３８３７８号、ＷＯ２０１３０３８３８１号、ＷＯ２０１３０３８３８６号またはＷＯ２０１３０３８３９０号に開示の化合物を含む医薬組成物に関し；全ての米国特許、米国特許出願および公開国際特許出願は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【１１６７】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；およびｃ)米国特許８,２４７,４３６号または８,４７６,２６９号；ＵＳ特許出願１３／９２３,３４９号；および公開国際特許出願ＷＯ２０１１１１３８９４号、ＷＯ２０１３０３８３７３号、ＷＯ２０１３０３８３７８号、ＷＯ２０１３０３８３８１号、ＷＯ２０１３０３８３８６号またはＷＯ２０１３０３８３９０号に開示の化合物を含む医薬組成物に関し、；全ての米国特許、米国特許出願および公開国際特許出願は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【１１６８】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)米国特許８,２４７,４３６号または８,４７６,２６９号；ＵＳ特許出願１３／９２３,３４９号；および公開国際特許出願ＷＯ２０１１１１３８９４号、ＷＯ２０１３０３８３７３号、ＷＯ２０１３０３８３７８号、ＷＯ２０１３０３８３８１号、ＷＯ２０１３０３８３８６号またはＷＯ２０１３０３８３９０号に開示の化合物；およびｃ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関し；全ての米国特許、米国特許出願および公開国際特許出願は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【１１６９】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；ｃ)米国特許８,２４７,４３６号または８,４７６,２６９号；ＵＳ特許出願１３／９２３,３４９号；および公開国際特許出願ＷＯ２０１１１１３８９４号、ＷＯ２０１３０３８３７３号、ＷＯ２０１３０３８３７８号、ＷＯ２０１３０３８３８１号、ＷＯ２０１３０３８３８６号またはＷＯ２０１３０３８３９０号に開示の化合物；およびｄ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む医薬組成物に関し；全ての米国特許、米国特許出願および公開国際特許出願は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【１１７０】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；ｃ)米国特許８,２４７,４３６号または８,４７６,２６９号；ＵＳ特許出願１３／９２３,３４９号；および公開国際特許出願ＷＯ２０１１１１３８９４号、ＷＯ２０１３０３８３７３号、ＷＯ２０１３０３８３７８号、ＷＯ２０１３０３８３８１号、ＷＯ２０１３０３８３８６号またはＷＯ２０１３０３８３９０号に開示の化合物；およびｄ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む医薬組成物に関し；全ての米国特許、米国特許出願および公開国際特許出願は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【１１７１】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；ｃ)米国特許８,２４７,４３６号または８,４７６,２６９号；ＵＳ特許出願１３／９２３,３４９号；および公開国際特許出願ＷＯ２０１１１１３８９

４号、ＷＯ２０１３０３８３７３号、ＷＯ２０１３０３８３７８号、ＷＯ２０１３０３８３８１号、ＷＯ２０１３０３８３８６号またはＷＯ２０１３０３８３９０号に開示の化合物；およびｄ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む医薬組成物に関し；全ての米国特許、米国特許出願および公開国際特許出願は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【１１７２】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)公開国際特許出願ＷＯ２０１２０７８９０９号；ＷＯ２０１２１５４８８０号；ＷＯ２０１２１５４８８８号；ＷＯ２０１２１５４９６７号；ＷＯ２０１３１１２６５１号；ＷＯ２０１３１１２６９９号；またはＷＯ２０１２０７８９０２号に開示の化合物を含む医薬組成物に関し；全ての公開国際特許出願は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【１１７３】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；およびｃ)公開国際特許出願ＷＯ２０１２０７８９０９号；ＷＯ２０１２１５４８８０号；ＷＯ２０１２１５４８８８号；ＷＯ２０１２１５４９６７号；ＷＯ２０１３１１２６５１号；ＷＯ２０１３１１２６９９号；またはＷＯ２０１２０７８９０２号に開示の化合物を含む医薬組成物に関し；全ての公開国際特許出願は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【１１７４】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；およびｃ)公開国際特許出願ＷＯ２０１２０７８９０９号；ＷＯ２０１２１５４８８０号；ＷＯ２０１２１５４８８８号；ＷＯ２０１２１５４９６７号；ＷＯ２０１３１１２６５１号；ＷＯ２０１３１１２６９９号；またはＷＯ２０１２０７８９０２号に開示の化合物を含む医薬組成物に関し；全ての公開国際特許出願は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【１１７５】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；ｃ)公開国際特許出願ＷＯ２０１２０７８９０９号；ＷＯ２０１２１５４８８０号；ＷＯ２０１２１５４８８８号；ＷＯ２０１２１５４９６７号；ＷＯ２０１３１１２６５１号；ＷＯ２０１３１１２６９９号；またはＷＯ２０１２０７８９０２号に開示の化合物；およびｄ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む医薬組成物に関し；全ての公開国際特許出願は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

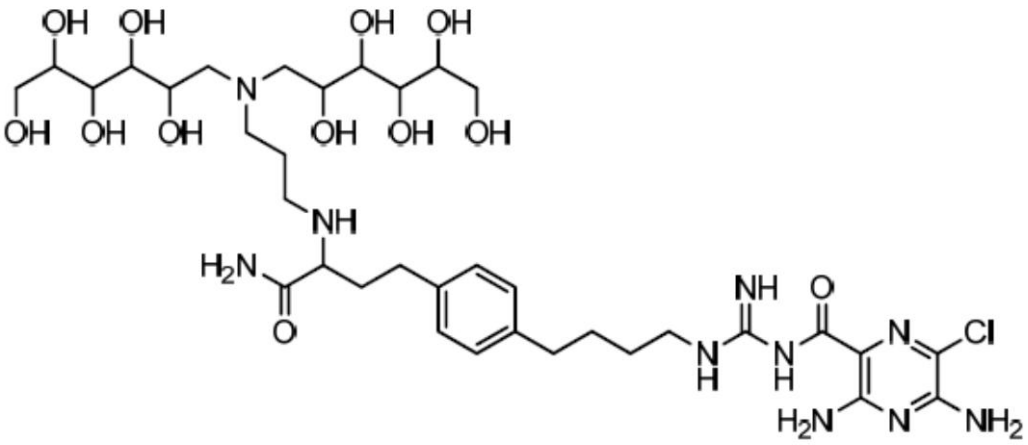
【１１７６】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；ｃ)公開国際特許出願ＷＯ２０１２０７８９０９号；ＷＯ２０１２１５４８８０号；ＷＯ２０１２１５４８８８号；ＷＯ２０１２１５４９６７号；ＷＯ２０１３１１２６５１号；ＷＯ２０１３１１２６９９号；またはＷＯ２０１２０７８９０２号に開示の化合物；およびｄ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む医薬組成物に関し；全ての公開国際特許出願は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

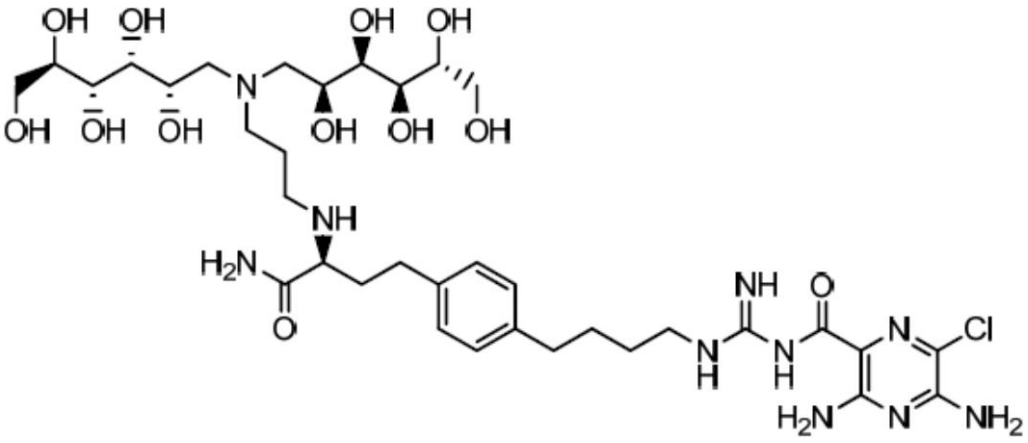
【１１７７】
他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)４－(３－(１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)シクロプロパンカルボキサミド)イソキノリン－１－イル)安息香酸；ｃ)公開国際特許出願ＷＯ２０１２０７８９０９号；ＷＯ２０１２１５４８８０号；ＷＯ２０１２１５４８８８号；ＷＯ２０１２１５４９６７号；ＷＯ２０１３１１２６５１号；ＷＯ２０１３１１２６９９号；またはＷＯ２０１２０７８９０２号に開示の化合物；およびｄ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む医薬組成物に関し；全ての公開国際特許出願は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【１１７８】
他の態様において、さらなる治療剤は、引用によりその全体を本願明細書に包含させる公開国際特許出願ＷＯ２０１４０９９６７３号に開示の化合物であり、これは、次の化合物を含むが、これらに限定されない。

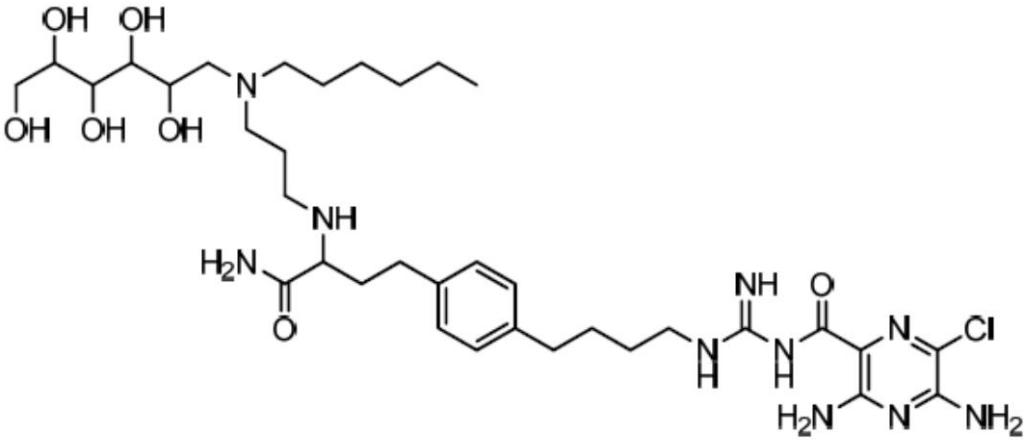
【化３５６】



P-1;

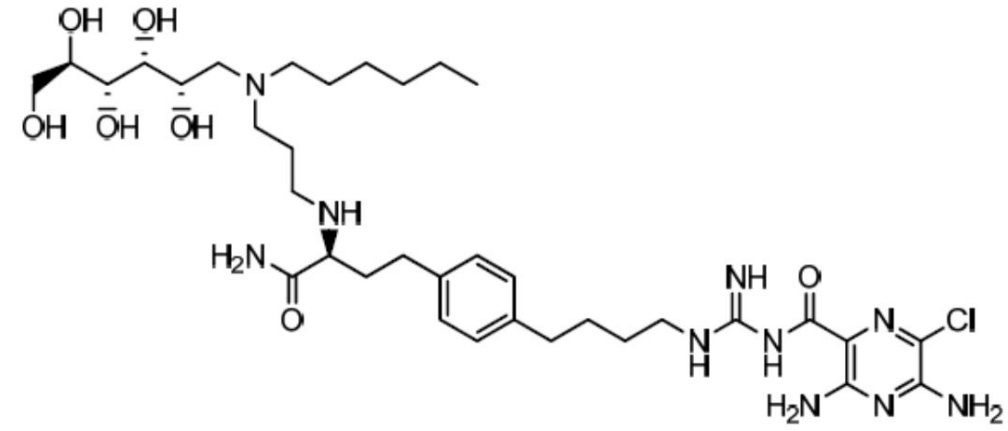


P-2;

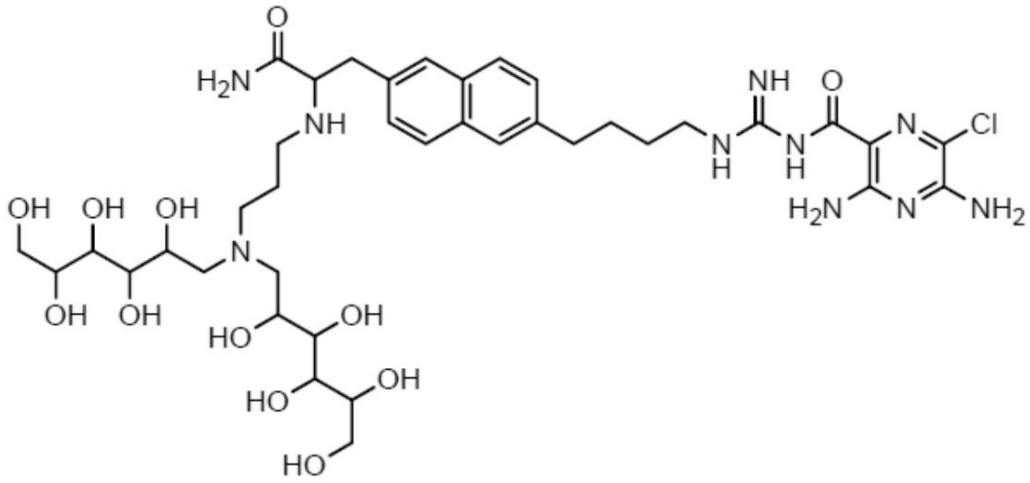


P-3;

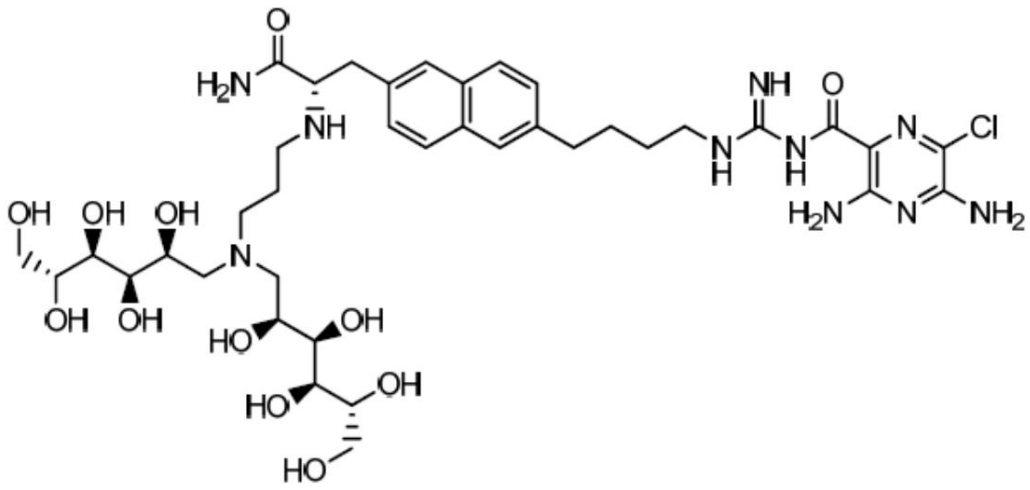
【化３５７】



P-4;



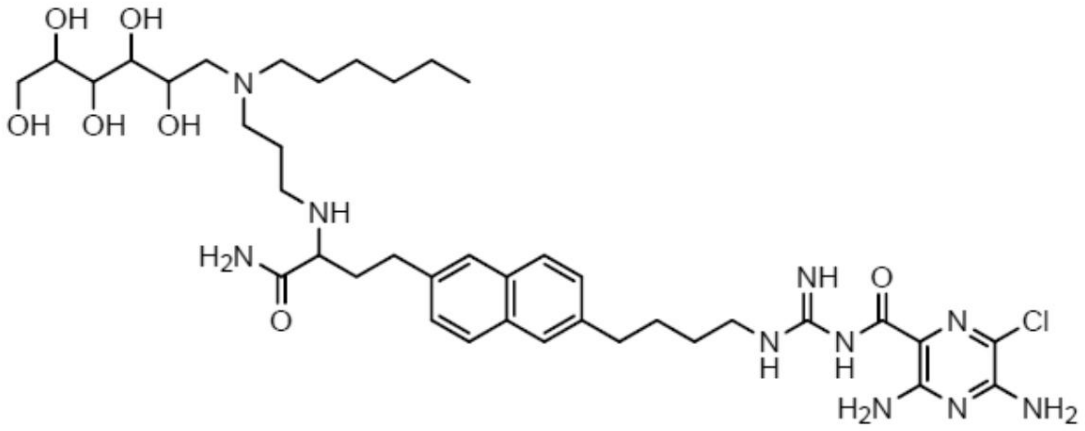
P-5;



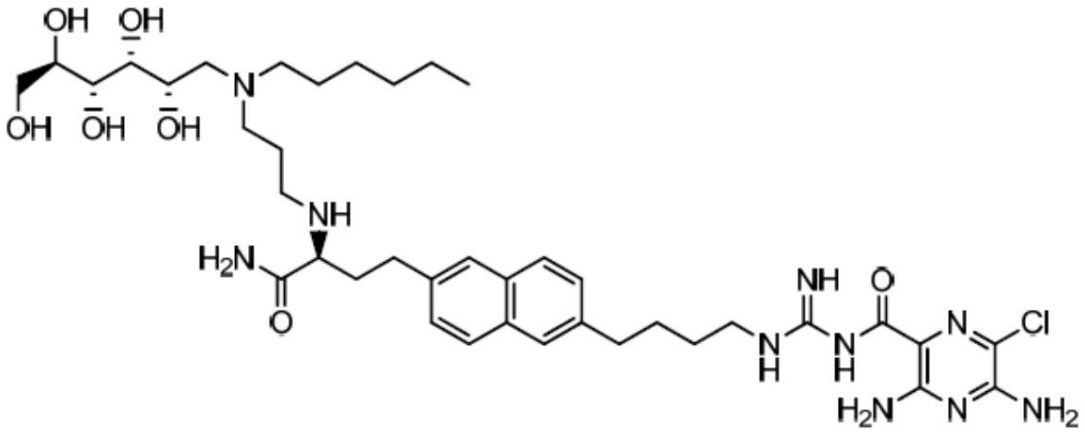
P-6;

【１１７９】

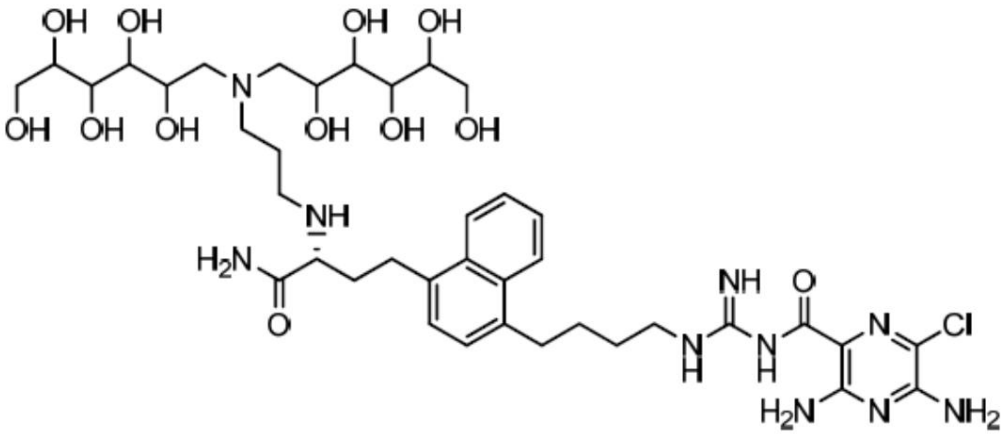
【化３５８】



P-7;

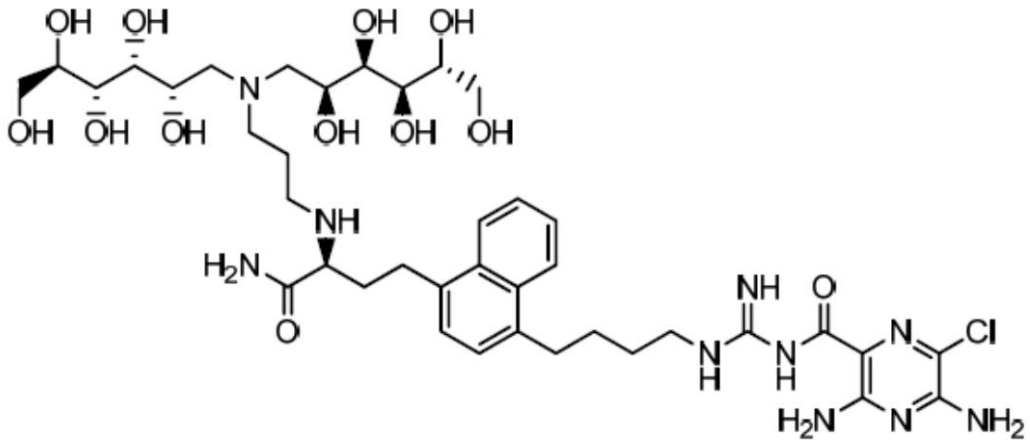


P-8;

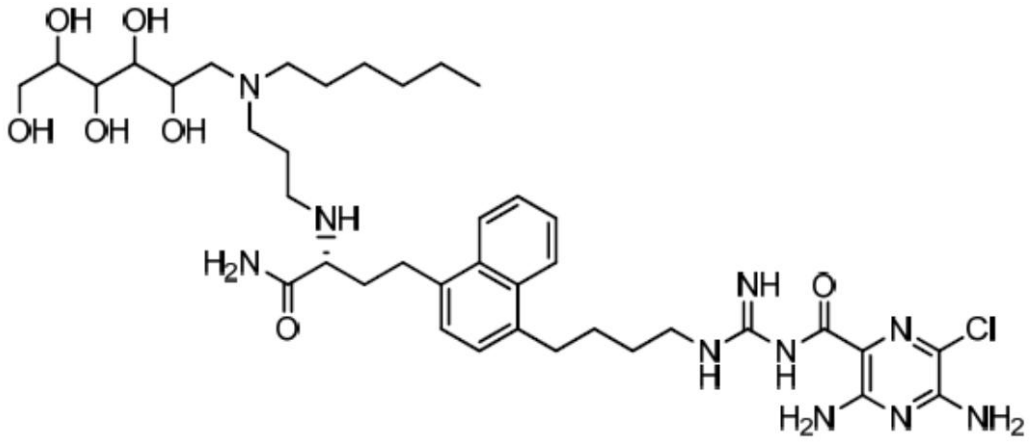


P-9;

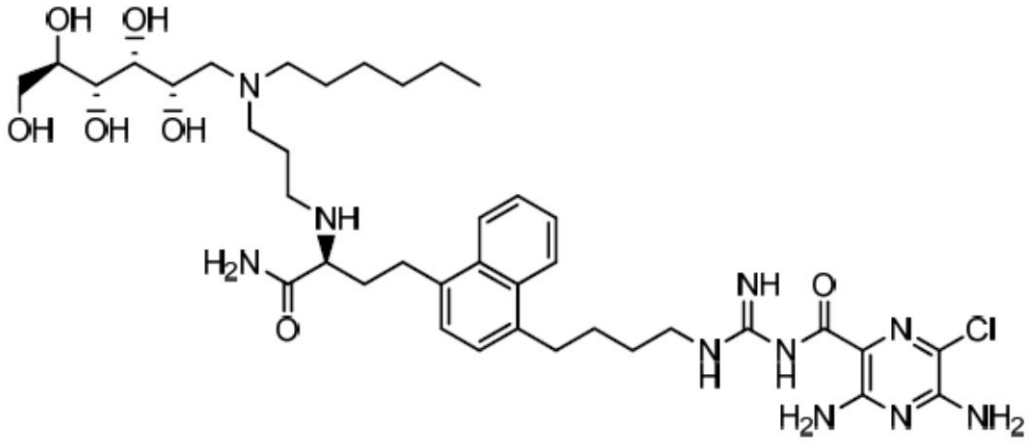
【化３５９】



P-10;



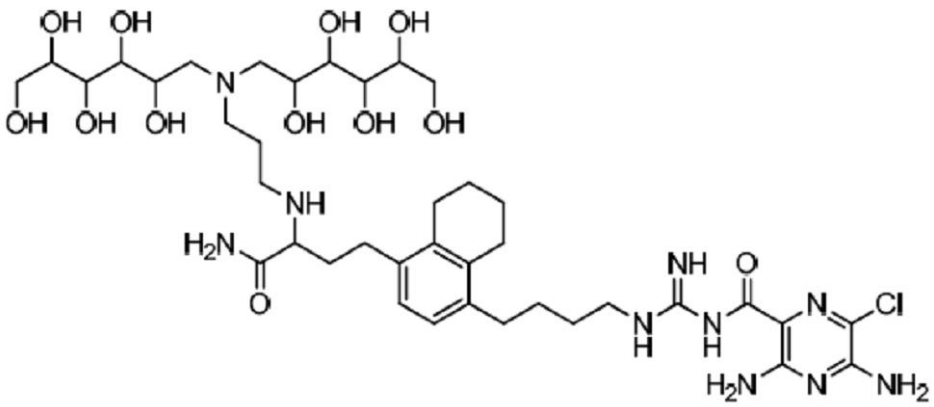
P-11;



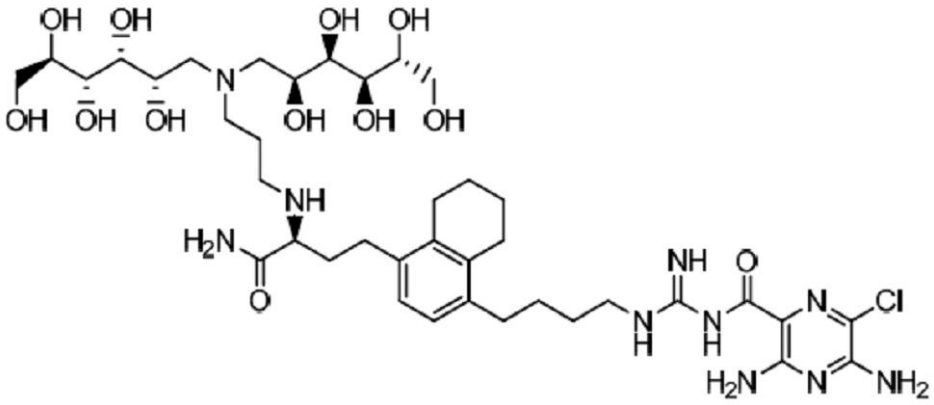
P-12;

【１１８０】

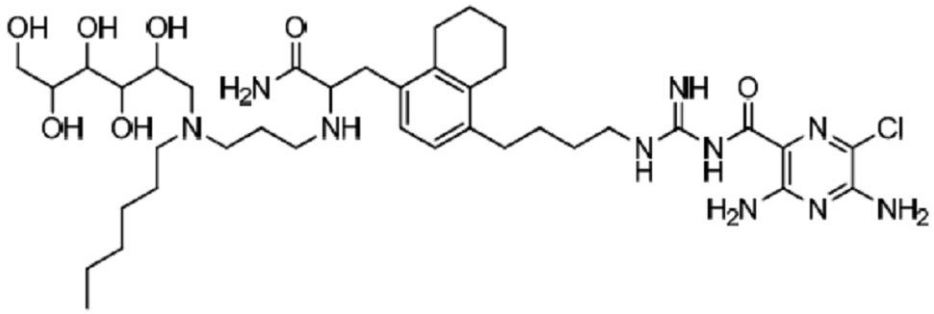
【化３６０】



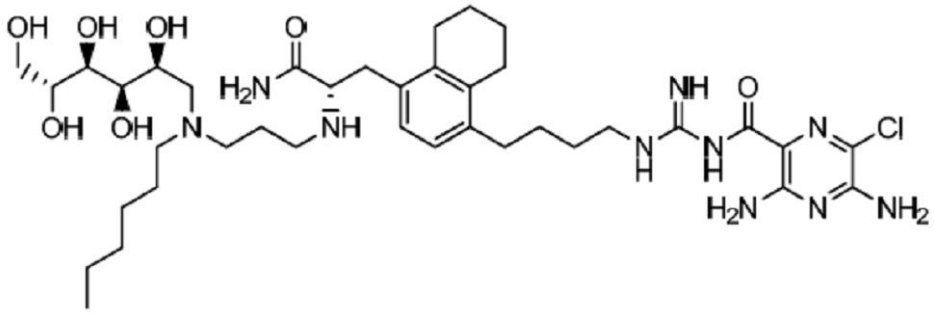
P-13;



P-14;



P-15;または



P-16

【１１８１】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)上記化合物Ｐ－１～Ｐ－１６から選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１１８２】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)上記化合物Ｐ－１～Ｐ－１６から選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１１８３】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；およびｃ)上記化合物Ｐ－１～Ｐ－１６から選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１１８４】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；およびｃ)上記化合物Ｐ－１～Ｐ－１６から選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１１８５】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；およびｃ)上記化合物Ｐ－１～Ｐ－１６から選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１１８６】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；およびｃ)上記化合物Ｐ－１～Ｐ－１６から選択される化合物を含む、医薬組成物に関する。

【１１８７】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；ｃ)上記化合物Ｐ－１～Ｐ－１６から選択される化合物；およびｄ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

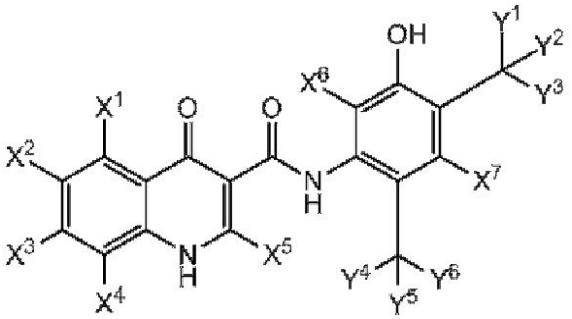
【１１８８】

他の態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；ｃ)上記化合物Ｐ－１～Ｐ－１６から選択される化合物；およびｄ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１１８９】

他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；ｃ)上記化合物Ｐ－１～Ｐ－１６から選択される化合物；およびｄ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。

【１１９０】
他の態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；ｃ)上記化合物Ｐ－１～Ｐ－１６から選択される化合物；およびｄ)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む、医薬組成物に関する。
【１１９１】
他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。
【１１９２】
ある態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；およびｂ)米国特許８,８６５,９０２号に開示の化合物を含む、医薬組成物に関する。ある態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；およびｂ)米国特許８,８６５,９０２号に開示の化合物を含む、医薬組成物に関する。他の態様において、特許８,８６５,９０２号に開示の化合物は、次の構造を有する。
【化３６１】



ここで、特許８,８６５,９０２号に開示の化合物は、下表のいずれかの化合物である。
【表２３４】

X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
D	D	D	D	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3

【１１９３】
他の態様において、特許８,８６５,９０２号に開示の化合物は、下表のいずれかの化合物である。

【表２３５】

X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
H	H	H	H	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	H	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	H	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	H	D	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	D	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
H	H	H	H	H	D	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_3	CD_3	CD_3

【１１９４】

他の態様において、特許８,８６５,９０２号に開示の化合物は、下表のいずれかの化合物である。

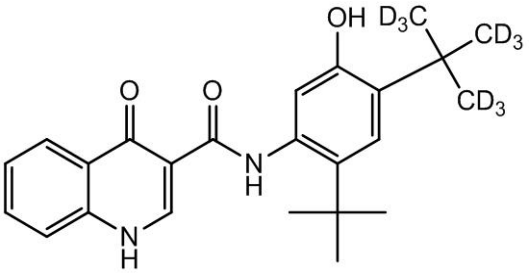
【表２３６】

X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
D	D	D	D	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	D	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	D	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
D	D	D	D	H	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
D	D	D	D	H	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
H	H	H	H	H	D	D	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3

【１１９５】

ある態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；およびｂ)化合物

【化３６２】

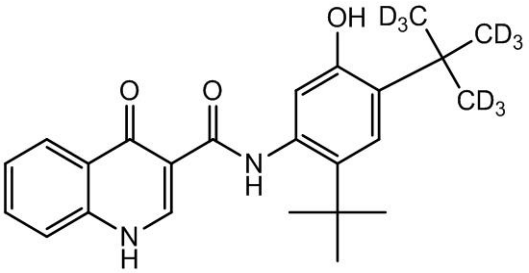


を含む、医薬組成物に関する。

【１１９６】

ある態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；およびｂ)化合物

【化３６３】

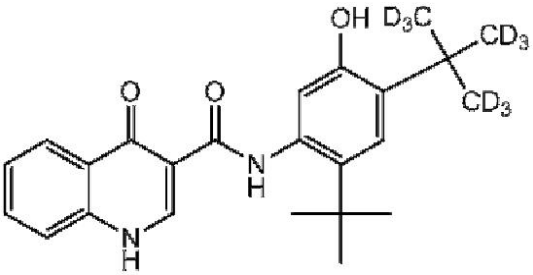


を含む、医薬組成物に関する。

【１１９７】

ある態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)化合物

【化３６４】

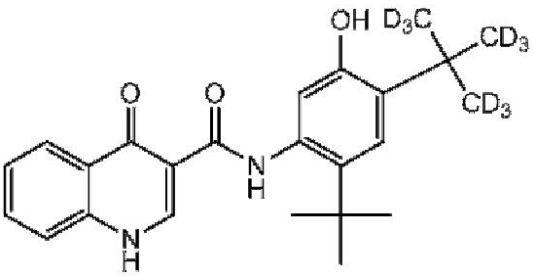


を含む、医薬組成物に関する。

【１１９８】

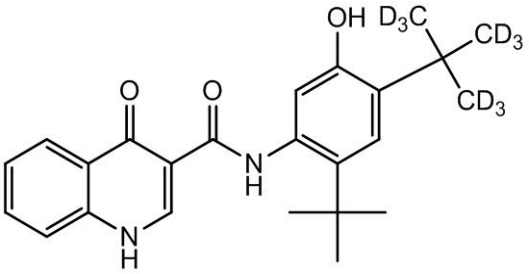
ある態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)３－(６－(１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)シクロプロパンカルボキサミド)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)化合物

【化３６５】

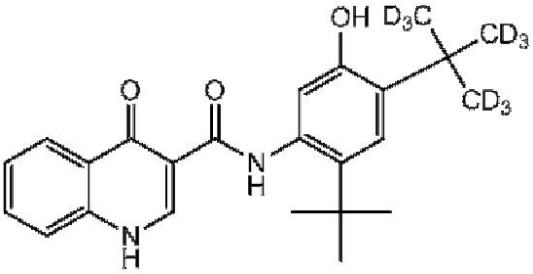


を含む、医薬組成物に関する。

【１１９９】
ある態様において、本発明は、ａ)化合物２３３、化合物２３８、化合物３１８、化合物２２８、化合物１９６、化合物３３７、化合物３６８、化合物１８２、化合物１３５６、化合物１７２、化合物６３９、化合物３００、化合物１６６０、化合物２３４、化合物１９７５、化合物２６２、化合物２１９１、化合物２０７、化合物３２０、化合物３５３、化合物１７１、化合物１１４、化合物３２１、化合物１５、化合物２６５、化合物１６４、化合物２１４、化合物３４５、化合物８、化合物１１０、化合物２８１、化合物３５１、化合物１９７、化合物１３６、化合物３０７、化合物２７９、化合物７２、化合物１２５、化合物４５、化合物２９９、化合物３６５または化合物３６１から選択される化合物；ｂ)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；およびｃ)化合物
【化３６６】

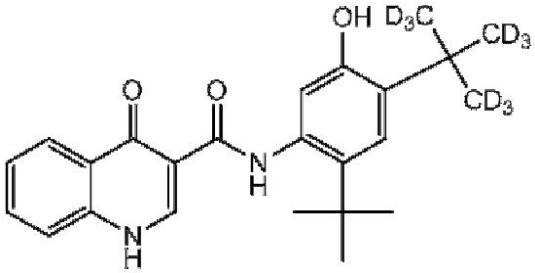


を含む、医薬組成物に関する。
【１２００】
ある態様において、本発明は、ａ)式Ｉの化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(２,３－ジヒドロキシプロピル)－６－フルオロ－２－(１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル)－１Ｈ－インドール－５－イル)シクロプロパンカルボキサミド；およびｃ)化合物
【化３６７】



を含む、医薬組成物に関する。
【１２０１】
ある態様において、本発明は、ａ)表１の化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；およびｃ)化合物

【化３６８】

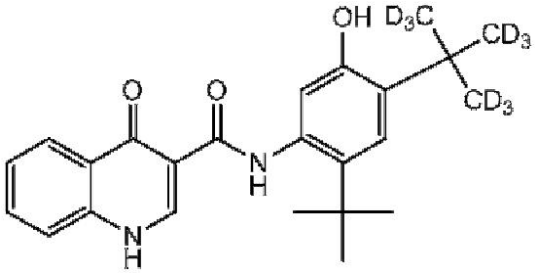


を含む、医薬組成物に関する。

【１２０２】

ある態様において、本発明は、ａ)化合物２３３、化合物２３８、化合物３１８、化合物２２８、化合物１９６、化合物３３７、化合物３６８、化合物１８２、化合物１３５６、化合物１７２、化合物６３９、化合物３００、化合物１６６０、化合物２３４、化合物１９７５、化合物２６２、化合物２１９１、化合物２０７、化合物３２０、化合物３５３、化合物１７１、化合物１１４、化合物３２１、化合物１５、化合物２６５、化合物１６４、化合物２１４、化合物３４５、化合物８、化合物１１０、化合物２８１、化合物３５１、化合物１９７、化合物１３６、化合物３０７、化合物２７９、化合物７２、化合物１２５、化合物４５、化合物２９９、化合物３６５または化合物３６１から選択される化合物；ｂ)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；およびｃ)化合物

【化３６９】



を含む、医薬組成物に関する。

【１２０３】

他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【１２０４】

ある態様において、下記治療剤のいずれも、単独で式ＩまたはＩｄの化合物とまたは上記のいずれかの医薬組成物と組み合わせてまたは上記医薬組成物のいずれかの成分として、使用できる。

【１２０５】

ある態様において、さらなる治療剤は粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染剤、ＣＦＴＲモジュレーターまたは抗炎症剤から選択される。

【１２０６】

ある態様において、ＣＦＴＲ介在疾患、例えば嚢胞性線維症の症状を、その根底原因ではなくむしろ優勢に処置する下記治療剤のいずれかを、式Ｉの化合物と組み合わせて単独でまたは上記医薬組成物のいずれかと組み合わせてまたは上記医薬組成物のいずれかの成分として、使用できる。

【１２０７】

ある態様において、さらなる治療剤は抗生物質である。ここで有用な例示的抗生物質は

、トブラマイシン吸入粉末(ＴＩＰ)を含むトブラマイシン、アジスロマイシン、cayston、アズトレオナムのエアロゾル化形態を含むアズトレオナム、そのリポソーム製剤を含むアミカシン、吸入投与に適する製剤を含むシプロフロキサシン、エアロゾル化製剤を含むレボフロキサシンおよび２抗生物質、例えば、ホスホマイシンとトブラマイシンの組み合わせを含む。

【１２０８】

他の態様において、さらなる治療剤は、粘液溶解剤である。ここで有用な例示的粘液溶解剤は、プルモザイム(登録商標)を含む。

【１２０９】

他の態様において、さらなる治療剤は、気管支拡張剤である。例示的気管支拡張剤は、アルブテロール、硫酸メタプロテレノール、酢酸ピルブテロール、サルメテロールまたは硫酸テルブタリンを含む。

【１２１０】

他の態様において、さらなる治療剤は、肺気道表面液体の回復に有効である。このような薬剤は、細胞に入るおよび出る塩の移動を改善し、肺気道の粘液を水和させ、それゆえに、より容易に浄化させることを可能とする。例示的なこのような薬剤は、高張食塩水、デヌホソル四ナトリウム([[(３Ｓ,５Ｒ)－５－(４－アミノ－２－オキソピリミジン－１－イル)－３－ヒドロキシオキソラン－２－イル]メトキシ－ヒドロキシホスホリル][[[(２Ｒ,３Ｓ,４Ｒ,５Ｒ)－５－(２,４－ジオキソピリミジン－１－イル)－３,４－ジヒドロキシオキソラン－２－イル]メトキシ－ヒドロキシホスホリル]オキシ－ヒドロキシホスホリル]水素リン酸塩)またはブロンキトール(吸入製剤)を含む。

【１２１１】

他の態様において、さらなる治療剤は抗炎症剤、すなわち、肺の炎症を軽減できる薬剤である。っこで有用な例示的なこのような薬剤は、イブプロフェン、ドコサヘキサン酸(ＤＨＡ)、シルデナフィル、吸入グルタチオン、ピオグリタゾン、ヒドロキシクロロキンまたはシンバスタチンを含む。

【１２１２】

他の態様において、さらなる治療剤は、式Ｉの化合物以外のＣＦＴＲ活性を増強または誘発する化合物である。例示的なこのような薬剤は、アタルレン(“ＰＴＣ１２４(登録商標)”；３－[５－(２－フルオロフェニル)－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル]安息香酸)、シナプルチド、ランコブチド、デペレスタット(ヒト組み換え好中球エラスターゼ阻害剤)およびコビプロストン(７－{(２Ｒ,４ａＲ,５Ｒ,７ａＲ)－２－[(３Ｓ)－１,１－ジフルオロ－３－メチルペンチル]－２－ヒドロキシ－６－オキソオクタヒドロシクロペンタ[ｂ]ピラン－５－イル}ヘプタン酸)を含む。

【１２１３】

他の態様において、さらなる治療剤は、栄養剤である。例示的栄養剤は、Pancrease(登録商標)、Pancreacarb(登録商標)、Ultrase(登録商標)またはCreon(登録商標)を含むパンクレリパーゼ(膵臓酵素置換)、Liprotomase(登録商標)(以前はTrizytek(登録商標))、Aquadeks(登録商標)またはグルタチオン吸入を含む。ある態様において、さらなる栄養剤はパンクレリパーゼである。

【１２１４】

他の態様において、さらなる治療剤は、ゲンタマイシン、クルクミン、シクロホスファミド、４－フェニル酪酸、ミグルスタット、フェロジピン、ニモジピン、Philoxin B、ゲニステイン、アピゲニン、ｃＡＭＰ／ｃＧＭＰ増強因子または誘発因子、例えばロリプラム、シルデナフィル、ミルリノン、タダラフィル、アムリノン、イソプロテレノール、アルブテロールおよびalmeterol、デオキシスペルグアリン、ＨＳＰ　９０阻害剤、ＨＳＰ７０阻害剤、プロテオソーム阻害剤、例えばエポキソミシン、ラクタシスチンなどから選択される化合物である。

【１２１５】

他の態様において、さらなる治療剤は、引用によりその全体を本明細書に包含するＷＯ

２００４０２８４８０号、ＷＯ２００４１１０３５２号、ＷＯ２００５０９４３７４号、ＷＯ２００５１２０４９７号またはＷＯ２００６１０１７４０号に開示の化合物である。他の態様において、さらなる薬剤は、ＣＦＴＲ誘発または増強活性を示すベンゾ[ｃ]キノリジニウム誘導体またはＣＦＴＲ誘発または増強活性を示すベンゾピラン誘導体である。他の態様において、さらなる薬剤は、引用によりその全体を本明細書に包含させる、米国特許７,２０２,２６２号、米国特許６,９９２,０９６号、ＵＳ２００６０１４８８６４号、ＵＳ２００６０１４８８６３号、ＵＳ２００６００３５９４３号、ＵＳ２００５０１６４９７３号、ＷＯ２００６１１０４８３号、ＷＯ２００６０４４４５６号、ＷＯ２００６０４４６８２号、ＷＯ２００６０４４５０５号、ＷＯ２００６０４４５０３号、ＷＯ２００６０４４５０２号またはＷＯ２００４０９１５０２号に開示の化合物である。他の態様において、さらなる薬剤は、引用によりその全体を本明細書に包含させるＷＯ２００４０８０９７２号、ＷＯ２００４１１１０１４号、ＷＯ２００５０３５５１４号、ＷＯ２００５０４９０１８号、ＷＯ２００６０９９２５６号、ＷＯ２００６１２７５８８号またはＷＯ２００７０４４５６０号に開示の化合物である。

【１２１６】

他の態様において、さらなる治療剤は、引用によりその全体を本明細書に包含させるＷＯ２０１４１８０５６２号またはＵＳ２０１４０２７４９３３号に開示の化合物である。

【１２１７】

他の態様において、さらなる治療剤は、カテゴリーＥＮａＣ阻害剤、ベータ模倣剤、抗コリン剤、コルチコステロイド、ＰＤＥ４阻害剤、ＬＴＤ４アンタゴニスト、ＥＧＦＲ阻害剤、ドーパミンアゴニスト、Ｈ１抗ヒスタミン、ＰＡＦアンタゴニスト、ＭＡＰキナーゼ阻害剤、ＭＰＲ４阻害剤、ｉＮＯＳ阻害剤またはＳＹＫ阻害剤またはこれらの２重または三重組み合わせから選択される。

【１２１８】

他の態様において、さらなる治療剤は、３－アミノ－６－(４－フルオロ－フェニル)－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸(３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；

５－アミノ－６’－メチル－３－トリフルオロメチル－[２,３]ビピリジニル－６－カルボン酸(３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；

３－アミノ－６－シクロプロピル－Ｎ－(３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル)－５－(トリフルオロメチル)ピコリンアミド；３－アミノ－６－メトキシ－Ｎ－(３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－(トリフルオロメチル)プロピル)－５－(トリフルオロメチル)ピコリンアミド；

３－アミノ－６－(４－フルオロ－フェニル)－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｓ)－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；

３－アミノ－６－メトキシ－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｓ－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；

３－アミノ－６－メトキシ－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｒ)－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；

３－アミノ－６－(２,４－ジクロロ－フェニル)－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｓ)－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；

３－アミノ－６－(２,４－ジクロロ－フェニル)－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｒ)－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；

３－アミノ－６－(４－フルオロ－フェニル)－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸(２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；

３－アミノ－５,６－ビス－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｓ)－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；

３－アミノ－５,６－ビス－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｒ)－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；
(Ｓ)－３－アミノ－６－エトキシ－Ｎ－(３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル)－５－(トリフルオロメチル)ピコリンアミド；
３－アミノ－６－メトキシ－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｓ)－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；
３－アミノ－６－メトキシ－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｒ)－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；
３－アミノ－６－(４－フルオロ－フェニル)－５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸(３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；
３－アミノ－５,６－ビス－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｓ)－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミド；
３－アミノ－５,６－ビス－トリフルオロメチル－ピリジン－２－カルボン酸((Ｒ)－３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)－アミドまたはこれらの薬学的に許容される塩
から選択されるＥＮａＣ阻害剤である。

【１２１９】

他の態様において、さらなる薬剤は、引用によりその全体を本明細書に包含させる米国特許特許８,２４７,４３６号および国際ＰＣＴ公開ＷＯ２０１１１１３８９４号に開示の化合物である。

【１２２０】

他の態様において、さらなる治療剤は、
アルブテロール、アルフォルモテロール、バンブテロール、ビトルテロール、ブロキサテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、フォルモテロール、ヘキソプレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソプレナリン、レボサルブタモール、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、ミルベテロール、オルシプレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、Rimitrol、リトドリン、サルメファモール、サルメテロール、Sotrnol、スルホンテロール、テルブタリン、チアラミド、トルブテロール、Zinterole、ノロミロールおよび
１－(２－クロロ－４－ヒドロキシフェニル)－ｔ－ブチルアミノエタノール；
(－)－２－[７(Ｓ)－[２(Ｒ)－ヒドロキシ－２－(４－ヒドロキシフェニル)－エチルアミノ]－５,６,７,８－テトラヒドロ－２－ナフチルオキシ]－Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド塩酸塩一水和物；
３－(４－{６－[２－ヒドロキシ－２－(４－ヒドロキシ－３－ヒドロキシメチル－フェニル)－エチルアミノ]－ヘキシル－オキシ}－ブチル)－ベンジル－スルホンアミド；
５－[２－(５,６－ジエチル－インダン－２－イルアミノ)－１－ヒドロキシ－エチル]－８－ヒドロキシ－１Ｈ－キノリン－２－オン；
４－ヒドロキシ－７－[２－{[２－{[３－(２－フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]－アミノ}エチル]－２(３Ｈ)－ベンゾチアゾロン；
１－(２－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル)－２－[４－(１－ベンゾイミダゾリル)－２－メチル－２－ブチルアミノ]エタノール；
１－[３－(４－メトキシベンジル－アミノ)－４－ヒドロキシフェニル]－２－[４－(１－ベンゾイミダゾリル)－２－ｍ－エチル－２－ブチルアミノ]エタノール；
１－[２Ｈ－５－ヒドロキシ－３－オキソ－４Ｈ－１,４－ベンズオキサジン－８－イル]－２－[３－(４－Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノフェニル)－２－メチル－２－プロピルアミノ]エタノール；
１－[２Ｈ－５－ヒドロキシ－３－オキソ－４Ｈ－１,４－ベンズオキサジン－８－イル]－２－[３－(４－メトキシフェニル)－２－メチル－２－プロピルアミノ]エタノール；
１－[２Ｈ－５－ヒドロキシ－３－オキソ－４Ｈ－１,４－ベンズオキサジン－８－イル]

－２－[３－(４－ｎ－ブチルオキシフェニル)－２－メチル－２－プロピルアミノ]エタノール；
１－[２Ｈ－５－ヒドロキシ－３－オキソ－４Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－８－イル]－２－{４－[３－(４－メトキシフェニル)－１，２，４－トリアゾール－３－イル]－２－メチル－２－ブチルアミノ}エタノール；
５－ヒドロキシ－８－(１－ヒドロキシ－２－イソプロピルアミノブチル)－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３－(４Ｈ)－オン；
１－(４－アミノ－３－クロロ－５－トリフルオロメチルフェニル)－２－ｔｅｒｔ.－ブチルアミノ)エタノール；
６－ヒドロキシ－８－{１－ヒドロキシ－２－[２－(４－メトキシ－フェニル)－１，１－ジメチル－エチルアミノ]－エチル}－４Ｈ－ベンゾ[１，４]オキサジン－３－オン；
６－ヒドロキシ－８－{１－ヒドロキシ－２－[２－(４－フェノキシ－酢酸エチルエステル)－１，１－ジメチル－エチルアミノ]－エチル}－４Ｈ－ベンゾ[１，４]オキサジン－３－オン；
６－ヒドロキシ－８－{１－ヒドロキシ－２－[２－(４－フェノキシ－酢酸)－１，１－ジメチル－エチルアミノ]－エチル}－４Ｈ－ベンゾ[１，４]オキサジン－３－オン；
８－{２－[１，１－ジメチル－２－(２，４，６－トリメチルフェニル)－エチルアミノ]－１－ヒドロキシ－エチル}－６－ヒドロキシ－４Ｈ－ベンゾ[１，４]オキサジン－３－オン；
６－ヒドロキシ－８－{１－ヒドロキシ－２－[２－(４－ヒドロキシ－フェニル)－１，１－ジメチル－エチルアミノ]－エチル}－４Ｈ－ベンゾ[１，４]オキサジン－３－オン；
６－ヒドロキシ－８－{１－ヒドロキシ－２－[２－(４－イソプロピル－フェニル)－１，１ジメチル－エチルアミノ]－エチル}－４Ｈ－ベンゾ[１，４]オキサジン－３－オン；
８－{２－[２－(４－エチル－フェニル)－１，１－ジメチル－エチルアミノ]－１－ヒドロキシ－エチル}－６－ヒドロキシ－４Ｈ－ベンゾ[１，４]オキサジン－３－オン；
８－{２－[２－(４－エトキシ－フェニル)－１，１－ジメチル－エチルアミノ]－１－ヒドロキシ－エチル}－６－ヒドロキシ－４Ｈ－ベンゾ[１，４]オキサジン－３－オン；
４－(４－{２－[２－ヒドロキシ－２－(６－ヒドロキシ－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[１，４]オキサジン－８－イル)－エチルアミノ]－２－メチル－プロピル}－フェノキシ)－酪酸；
８－{２－[２－(３，４－ジフルオロ－フェニル)－１，１－ジメチル－エチルアミノ]－１－ヒドロキシ－エチル}－６－ヒドロキシ－４Ｈ－ベンゾ[１，４]オキサジン－３－オン；
１－(４－エトキシ－カルボニルアミノ－３－シアノ－５－フルオロフェニル)－２－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)エタノール；
【１２２１】
Ｎ－[２－ヒドロキシ－５－(１－ヒドロキシ－２－{２－[４－(２－ヒドロキシ－２－フェニル－エチルアミノ)－フェニル]－エチルアミノ}－エチル)－フェニル]－ホルムアミド；
８－ヒドロキシ－５－(１－ヒドロキシ－２－{２－[４－(６－メトキシ－ビフェニル－３－イルアミノ)－フェニル]－エチルアミノ}－エチル)－１Ｈ－キノリン－２－オン；
８－ヒドロキシ－５－[１－ヒドロキシ－２－(６－フェネチルアミノ－ヘキシルアミノ)－エチル]－１Ｈ－キノリン－２－オン；
５－[２－(２－{４－[４－(２－アミノ－２－メチル－プロポキシ)－フェニルアミノ]－フェニル}－エチルアミノ)－１－ヒドロキシ－エチル]－８－ヒドロキシ－１Ｈ－キノリン－２－オン；
[３－(４－{６－[２－ヒドロキシ－２－(４－ヒドロキシ－３－ヒドロキシメチル－フェニル)－エチルアミノ]ヘキシル－オキシ}－ブチル)－５－メチル－フェニル]－尿素；
４－(２－{６－[２－(２，６－ジクロロ－ベンジルオキシ)－エトキシ]－ヘキシルアミノ}－１－ヒドロキシ－エチル)－２－ヒドロキシメチル－フェノール；
３－(４－{６－[２－ヒドロキシ－２－(４－ヒドロキシ－３－ヒドロキシメチル－フェニル)－エチルアミノ]－ヘキシル－オキシ}－ブチル)－ベンゼンスルホンアミド；

３－(３－{７－[２－ヒドロキシ－２－(４－ヒドロキシ－３－ヒドロキシメチル－フェニル)－エチルアミノ]－ヘプチルオキシ}－プロピル)－ベンゼンスルホンアミド；
４－(２－{６－[４－(３－シクロペンタンスルホニル－フェニル)－ブトキシ]－ヘキシルアミノ}－１－ヒドロキシ－エチル)－２－ヒドロキシメチル－フェノール；
Ｎ－アダマンタン－２－イル－２－(３－{２－[２－ヒドロキシ－２－(４－ヒドロキシ－３－ヒドロキシメチル－フェニル)－エチルアミノ]－プロピル}－フェニル)－アセトアミド；
(Ｒ,Ｓ)－４－(２－{[６－(２,２－ジフルオロ－４－フェニルブトキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシ－エチル)－２－(ヒドロキシメチル)フェノール；
(Ｒ,Ｓ)－４－(２－{[６－(２,２－ジフルオロ－２－フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシ－エチル)－２－(ヒドロキシメチル)フェノール；
(Ｒ,Ｓ)－４－(２－{[４,４－ジフルオロ－６－(４－フェニルブトキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシ－エチル)－２－(ヒドロキシ－メチル)フェノール；
(Ｒ,Ｓ)－４－(２－{[６－(４,４－ジフルオロ－４－フェニルブトキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシ－エチル)－２－(ヒドロキシメチル)フェノール；
(Ｒ,Ｓ)－５－(２－{[６－(２,２－ジフルオロ－２－フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシ－エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン；
(Ｒ,Ｓ)－[２－({６－[２,２－ジフルオロ－２－(３－メチルフェニル)エトキシ]ヘキシル}アミノ)－１－ヒドロキシエチル]－２－(ヒドロキシメチル)フェノール；
４－(１Ｒ)－２－{[６－(２,２－ジフルオロ－２－フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシエチル)－２－(ヒドロキシメチル)フェノール；
(Ｒ,Ｓ)－２－(ヒドロキシメチル)－４－(１－ヒドロキシ－２－{[４,４,５ｌ５－テトラフルオロ－６－(３－フェニルプロポキシ)－ヘキシル]アミノ}エチル)フェノール；
【１２２２】
(Ｒ,Ｓ)－[５－(２－{[６－(２,２－ジフルオロ－２－フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシ－エチル－)－２－ヒドロキシ－フェニル]ホルムアミド；
(Ｒ,Ｓ)－４－[２－({６－[２－(３－ブロモフェニル)－２,２－ジフルオロエトキシ]ヘキシル}アミノ)－１－ヒドロキシエチル]－２－(ヒドロキシメチル)フェノール；
(Ｒ,Ｓ)－Ｎ－[３－(１,１－ジフルオロ－２－{[６－({２－ヒドロキシ－２－[４－ヒドロキシ－３－(ヒドロキシメチル)－フェニル]－エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}エチル)フェニル]尿素；
３－[３－(１,１－ジフルオロ－２－{[６－({２－ヒドロキシ－２－[４－ヒドロキシ－３－(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}－アミノ)ヘキシル]オキシ}エチル)フェニル]イミダゾリジン－２,４－ジオン；
(Ｒ,Ｓ)－４－[２－({６－[２,２－ジフルオロ－２－(３－メトキシフェニル)エトキシ]ヘキシル}アミノ)－１－ヒドロキシエチル]－２－(ヒドロキシメチル)フェノール；
５－((１Ｒ)－２－{[６－(２,２－ジフルオロ－２－フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシエチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン；
４－((１Ｒ)－２－{[４,４－ジフルオロ－６－(４－フェニルブトキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシ－エチル)－２－(ヒドロキシメチル)フェノール；
(Ｒ,Ｓ)－４－(２－{[６－(３,３－ジフルオロ－３－フェニルプロポキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシ－エチル－)－２－(ヒドロキシメチル)フェノール；
(Ｒ,Ｓ)－(２－{[６－(２,２－ジフルオロ－２－フェニルエトキシ)－４,４－ジフルオロヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシエチル)－２－(ヒドロキシメチル)フェノール；
(Ｒ,Ｓ)－４－(２－{[６－(２,２－ジフルオロ－３－フェニルプロポキシ)ヘキシル]アミノ}－１－ヒドロキシエチル)－２－(ヒドロキシ－メチル)フェノール；
３－[２－(３－クロロ－フェニル)－エトキシ]－Ｎ－(２－ジエチルアミノ－エチル)－Ｎ－{２－[２－(４－ヒドロキシ－２－オキソ－２,３－ジヒドロ－ベンゾチアゾール－７－イル)－エチルアミノ]－エチル}－プロピオンアミド；
Ｎ－(２－ジエチルアミノ－エチル)－Ｎ－{２－[２－(４－ヒドロキシ－２－オキソ－２,

３－ジヒドロ－ベンゾチアゾール－７－イル)－エチルアミノ]－エチル}－３－(２－ナフタレン－１－イル－エトキシ)－プロピオンアミド；
７－[２－(２－{３－[２－(２－クロロ－フェニル)－エチルアミノ]－プロピルスルファニル}－エチルアミノ)－１－ヒドロキシ－エチル]－４－ヒドロキシ－３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－オン；または
７－[(１Ｒ)－２－(２－{３－[２－(２－クロロ－フェニル)－エチルアミノ]－プロピルスルファニル}－エチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル]－４－ヒドロキシ－３Ｈ－ベンゾチアゾール－２－オン；所望により、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物としてのものから選択されるベータ模倣剤である。好ましいのは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ－ｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩である。

【１２２３】

ある態様において、さらなる治療剤は、チオトロピウム塩、好ましくはブロマイド塩、オキシトロピウム塩、好ましくはブロマイド塩、フルトロピウム塩、好ましくはブロマイド塩、イプラトロピウム塩、好ましくはブロマイド塩、アクリジニウム塩、好ましくはブロマイド塩、グリコピロニウム塩、好ましくはブロマイド塩、トロスピウム塩、好ましくはクロライド塩、トルテロジンから選択される抗コリン剤である。上記塩から、薬学的活性部分は、カチオンであり、可能なアニオンはクロライド、ブロマイド、アイオダイド、スルフェート、ホスフェート、メタンスルホネート、ニトレート、マレアート、アセテート、シトレート、フマレート、タートレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエートまたはｐ－トルエンスルホネートである。好ましい抗コリンのさらなる例は、
２,２－ジフェニルプロピオン酸トロペノールエステル－メトブロマイド；
２,２－ジフェニルプロピオン酸スコピンエステル－メトブロマイド；
２－フルオロ－２,２－ジフェニル酢酸スコピンエステル－メトブロマイド；
２－フルオロ－２,２－ジフェニル酢酸トロペノールエステル－メトブロマイド；
３,３’,４,４’－テトラフルオロベンジル酸トロペノールエステル－メトブロマイド；
３,３’,４,４’－テトラフルオロベンジル酸スコピンエステル－メトブロマイド；
４,４’－ジフルオロベンジル酸トロペノールエステル－メトブロマイド；
４,４’－ジフルオロベンジル酸スコピンエステル－メトブロマイド；
３,３’－ジフルオロベンジル酸トロペノールエステル－メトブロマイド；
３,３’－ジフルオロベンジル酸スコピンエステル－メトブロマイド；
９－ヒドロキシ－フルオレン－９－炭素酸トロペノールエステル－メトブロマイド；
９－フルオロ－フルオレン－９－炭素酸トロペノールエステル－メトブロマイド；
９－ヒドロキシ－フルオレン－９－炭素酸スコピンエステル－メトブロマイド；
９－フルオロ－フルオレン－９－炭素酸スコピンエステルメトブロマイド；
９－メチル－フルオレン－９－炭素酸トロペノールエステルメトブロマイド；
９－メチル－フルオレン－９－炭素酸スコピンエステルメトブロマイド；
ベンジル酸シクロプロピルトロピンエステル－メトブロマイド；
２,２－ジフェニルプロピオン酸シクロプロピルトロピンエステル－メトブロマイド；
９－ヒドロキシ－キサンテン－９－炭素酸シクロプロピルトロピンエステル－メトブロマイド；
９－メチル－フルオレン－９－炭素酸シクロプロピルトロピンエステル－メトブロマイド；
９－メチル－キサンテン－９－炭素酸シクロプロピルトロピンエステル－メトブロマイド；
９－ヒドロキシ－フルオレン－９－炭素酸シクロプロピルトロピンエステル－メトブロマイド；

４,４’－ジフルオロベンジル酸メチルエステルシクロプロピルトロピンエステル－メトブロマイド；
９－ヒドロキシ－キサンテン－９－炭素酸トロペノールエステル－メトブロマイド；
９－ヒドロキシ－キサンテン－９－炭素酸スコピンエステルメトブロマイド；
９－メチル－キサンテン－９－炭素酸トロペノールエステル－メトブロマイド；
９－メチル－キサンテン－９－炭素酸スコピンエステルメトブロマイド；
９－エチル－キサンテン－９－炭素酸トロペノールエステルメトブロマイド；
９－ジフルオロメチル－キサンテン－９－炭素酸トロペノールエステル－メトブロマイド；または
９－ヒドロキシメチル－キサンテン－９－炭素酸スコピンエステルメトブロマイド
から選択される。

【１２２４】

ある態様において、さらなる治療剤は、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、ブチキソコート、シクレソニド、デフラザコート、デキサメサゾン、Etiprednole、フルニソリド、フルチカゾン、ロテプレドノール、モメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ロフレポニド、トリアムシノロン、チプレダン、
{２０Ｒ－１６アルファ,１７アルファ－[ブチリデンビス(オキシ)]－６アルファ,９アルファ－ジフルオロ－１１ベーターヒドロキシ－１７ベーター(メチルチオ)アンドロスター－４－エン－３－オン}；
９－フルオロ－１１ベータ,１７,２１－トリヒドロキシ－１６アルファ－メチルプレグナ－１,４－ジエン－３,２０－ジオン２１－シクロヘキサンカルボキシレート１７－シクロプロパンカルボキシレート；
１６,１７－ブチリデンジオキシ－６,９－ジフルオロ－１１－ヒドロキシ－１７－(メチルチオ)アンドロスター－４－エン－３－オン；
フルニソリド－２１－[４’－(ニトロオキシメチル)安息香酸塩]；
６,９－ジフルオロ－１７－[(２－フラニルカルボニル)オキシ]－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３－オキソ－アンドロスター－１,４－ジエン－１７－カルボチオン酸(Ｓ)－フルオロメチルエステル；
６,９－ジフルオロ－１１－ヒドロキシ－１６－メチル－３－オキソ－１７－プロピオニルオキシ－アンドロスター－１,４－ジエン－１７－カルボチオン酸(Ｓ)－(２－オキソ－テトラヒドロ－フラン－３Ｓ－イル)エステル；または
６アルファ,９アルファ－ジフルオロ－１１ベーターヒドロキシ－１６アルファ－メチル－３－オキソ－１７アルファ－(２,２,３,３－テトラメチルシクロプロピルカルボニル)オキシ－アンドロスター－１,４－ジエン－１７ベーターカルボン酸シアノメチルエステル；所望により、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物としてのものから選択されるコルチコステロイドである。好ましい塩および誘導体の例は、アルカリ塩、すなわちナトリウム塩またはカリウム塩、スルホベンゾエート、ホスフェート、イソニコチネート、アセテート、ジクロロアセテート、プロピオネート、ジハイドロゲンホスフェート、パルミテート、ピバレートまたはフロエートである。

【１２２５】

ある態様において、さらなる治療剤は、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、Ariflo(シロミラスト)、トフィミラスト、プマフェントリン、リリミラスト、アプレミラスト、アロフィリン、アチゾラム、Oglemilastum、テトミラスト；
５－[(Ｎ－(２,５－ジクロロ－３－ピリジニル)－カルボキサミド]－８－メトキシ－キノリン；
５－[Ｎ－(３,５－ジクロロ－１－オキシド－４－ピリジニル)－カルボキサミド]－８－メトキシ－２－(トリフルオロメチル)－キノリン；
Ｎ－(３,５－ジクロロピリド－４－イル)－[１－(４－フルオロベンジル)－５－ヒドロキシ－インドール－３－イル]グリオキシル酸アミド)；

９－[(２－フルオロフェニル)メチル]－Ｎ－メチル－２－(トリフルオロメチル)－９Ｈ－プリン－６－アミン；
４－[(２Ｒ)－２－[３－(シクロペンチルオキシ)－４－メトキシフェニル]－２－フェニルエチル]－ピリジン；
Ｎ－[(３Ｒ)－３,４,６,７－テトラヒドロ－９－メチル－４－オキソ－１－フェニルピロロ[３,２,１－ｊｋ－][１,４]ベンゾジアゼピン－３－イル]－４－ピリジンカルボキサミド；
４－[６,７－ジエトキシ－２,３－ビス(ヒドロキシメチル)－１－ナフタレニル]－１－(２－メトキシエチル)－２(１Ｈ)－ピリジノン；
２－[４－[６,７－ジエトキシ－２,３－ビス(ヒドロキシメチル)－１－ナフタレニル]－２－ピリジニル]－４－(３－ピリジニル)－１(２Ｈ)－フタラジノン；
(３－(３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシベンジル)－６－エチルアミノ－８－イソプロピル－３Ｈ－プリン；
ベータ－[３－(シクロペンチルオキシ)－４－メトキシフェニル]－１,３－ジヒドロ－１,３－ジオキソ－２Ｈ－イソインドール－２－プロパンアミド；
９－エチル－２－メトキシ－７－メチル－５－プロピル－イミダゾ[１,５－ａ]ピリド[３,２－ｅ]ピラジン－６(－５Ｈ)－オン；
５－[３－(シクロペンチルオキシ)－４－メトキシフェニル]－３－[(３－メチルフェニル)メチル](３Ｓ,５Ｓ)－２－ピペリジノン；
４－[１－[３,４－ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]－２－(３－メチル－１－オキシド－４－ピリジニル)エチル]－アルファ,アルファ－ビス(トリフルオロメチル)－ベンゼンメタノール；
Ｎ－(３,５－ジクロロ－１－オキソ－ピリジン－４－イル)－４－ジフルオロメトキシ－３－シクロプロピルメトキシ－ベンズアミド；
(－)ｐ－[(４ａＲ＊,１０ｂＳ＊)－９－エトキシ－１,２,３,４,４ａ,１０ｂ－ヘキサヒドロ－８－メトキシ－２－メチル－ベンゾ[ｓ][１,６]ナフチリジン－６－イル]－Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルベンズアミド；
(Ｒ)－(＋)－１－(４－ブロモベンジル)－４－[(３－シクロペンチルオキシ)－４－メトキシフェニル]－２－ピロリドン；
３－(シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル)－１－(４－Ｎ’－[Ｎ－２－シアノ－Ｓ－メチル－イソチオウレイド]－ベンジル)－２－ピロリドン；
ｃｉｓ[４－シアノ－４－(３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル)シクロヘキサン－１－炭素酸]；
２－カルボメトキシ－４－シアノ－４－(３－シクロプロピルメトキシ－４－ジフルオロメトキシフェニル)－シクロヘキサン－１－オン；
ｃｉｓ[４－シアノ－４－(３－シクロプロピルメトキシ－４－ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン－１－オール]；
(Ｒ)－(＋)－エチル[４－(３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル)ピロリジン－２－イリデン]アセテート；
(Ｓ)－(－)－エチル[４－(３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル)ピロリジン－２－イリデン]アセテート；
９－シクロペンチル－５,６－ジヒドロ－７－エチル－３－(２－チエニル)－９Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｃ]－１,２,４－トリアゾロ[４,３－ａ]ピリジン；または
９－シクロペンチル－５,６－ジヒドロ－７－エチル－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－９Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｃ]－１,２,４－トリアゾロ[４,３－ａ]ピリジン；所望により、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物としてのものから選択されるＰＤＥ４阻害剤である。好ましいは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒド

ロ－ｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩である。
【１２２６】
ある態様において、さらなる治療剤は、モンテルカスト、プランルカスト、ザフィルカスト、Masikulast、Ｌ－７３３３２１(D. Guay et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 (1998) 453-458の化合物２ａｂ参照)；
(Ｅ)－８－[２－[４－[４－(４－フルオロフェニル)ブトキシ]フェニル]エテニル]－２－(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)－４Ｈ－１－ベンゾピラン－４－オン；
４－[６－アセチル－３－[３－(４－アセチル－３－ヒドロキシ－２－プロピルフェニルチオ)プロポキシ]－２－プロピル－フェノキシ]－酪酸；
１－(((Ｒ)－(３－(２－(６,７－ジフルオロ－２－キノリニル)エテニル)フェニル)－３－(２－(２－ヒドロキシ－２－プロピル)フェニル)チオ)メチルシクロプロパン－酢酸；
１－(((１(Ｒ)－３(３－(２－(２,３－ジクロロチエノ[３,２－ｂ]ピリジン－５－イル)－(Ｅ)－エテニル)フェニル)－３－(２－(１－ヒドロキシ－１－メチルエチル)フェニル)プロピル)チオ)メチル)シクロプロパン酢酸；または
[２－[[２－(４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－チアゾリル)－５－ベンゾフラニル]オキシメチル]フェニル]酢酸；所望により、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物から選択されるものであるＬＴＤ４－アンタゴニストである。好ましいのは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ－ｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩である。所望により好ましい塩および誘導体のさらなる例は、アルカリ塩、すなわちナトリウム塩またはカリウム塩、スルホベンゾエート、ホスフェート、イソニコチネート、アセテート、プロピオネート、ジハイドロゲンホスフェート、パルミテート、ピバレートまたはフロエートである。
【１２２７】
ある態様において、さらなる治療剤は、セツキシマブ、トラスツズマブ、パニツムマブゲフィチニブ、カネルチニブ、エルロチニブ、Mab ICR-62；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(モルホリン－４－イル)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－シクロプロピルメトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(Ｎ,Ｎ－ジエチルアミノ)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－シクロプロピルメトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－シクロプロピルメトキシ－キナゾリン；
４－[(Ｒ)－(１－フェニル－エチル)アミノ]－６－{[４－(モルホリン－４－イル)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル－]アミノ}－７－シクロペンチルオキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－((Ｒ)－６－メチル－２－オキソ－モルホリン－４－イル)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－シクロプロピルメトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－((Ｒ)－６－メチル－２－オキソ－モルホリン－４－イル)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－[(Ｓ)－(テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ]－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－((Ｒ)－２－メトキシメチル－６－オキソ－モルホリン－４－イル)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－シクロプロピルメトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－[２－((Ｓ)－６－メチル－２－オキソ－モルホリン－４－イル)－エトキシ]－７－メトキシ－キナゾリン；

４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－({４－[Ｎ－(２－メトキシ－エチル)－Ｎ－メチル－アミノ]－１－オキソ－２－ブテン－１－イル}アミノ)－７－シクロプロピルメトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－シクロペンチルオキシ－キナゾリン；
４－[(Ｒ)－(１－フェニル－エチル)アミノ]－６－{[４－(Ｎ,Ｎ－ビス－(２－メトキシ－エチル)－アミノ)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－シクロプロピルメトキシ－キナゾリン；
４－[(Ｒ)－(１－フェニル－エチル)アミノ]－６－({４－[Ｎ－(２－メトキシ－エチル)－Ｎ－エチル－アミノ]－１－オキソ－２－ブテン－１－イル}アミノ)－７－シクロプロピルメトキシ－キナゾリン；
４－[(Ｒ)－(１－フェニル－エチル)アミノ]－６－({４－[Ｎ－(２－メトキシ－エチル)－Ｎ－メチル－アミノ]－１－オキソ－２－ブテン－１－イル}アミノ)－７－シクロプロピルメトキシ－キナゾリン；
４－[(Ｒ)－(１－フェニル－エチル)アミノ]－６－({４－[Ｎ－(テトラヒドロピラン－４－イル)－Ｎ－メチル－アミノ]－１－オキソ－２－ブテン－１－イル}アミノ)－７－シクロプロピルメトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ)－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ)－キナゾリン；

【１２２８】

４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－({４－[Ｎ－(２－メトキシ－エチル)－Ｎ－メチル－アミノ]－１－オキソ－２－ブテン－１－イル}アミノ)－７－シクロペンチルオキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(Ｎ－シクロプロピル－Ｎ－メチル－アミノ)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－シクロペンチルオキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－[(Ｒ)－(テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ]－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－[(Ｓ)－(テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ]－キナゾリン；
４－[(３－エチニル－フェニル)アミノ]－６,７－ビス－(２－メトキシ－エトキシ)－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－７－[３－(モルホリン－４－イル)－プロピルオキシ]－６－[(ビニルカルボニル)アミノ]－キナゾリン；
４－[(Ｒ)－(１－フェニル－エチル)アミノ]－６－(４－ヒドロキシ－フェニル)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン；
３－シアノ－４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－エトキシ－キノリン；
４－{[３－クロロ－４－(３－フルオロ－ベンジルオキシ)－フェニル]アミノ}－６－(５－{[(２－メタンスルホニル－エチル)アミノ]メチル}－フラン－２－イル)キナゾリン；
４－[(Ｒ)－(１－フェニル－エチル)アミノ]－６－{[４－((Ｒ)－６－メチル－２－オキソ－モルホリン－４－イル)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－メトキ

シ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{[４－(モルホリン－４－イル)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－７－[(テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ]－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－({４－[Ｎ,Ｎ－ビス－(２－メトキシ－エチル)－アミノ]－１－オキソ－２－ブテン－１－イル}アミノ)－７－[(テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ]－キナゾリン；
４－[(３－エチニル－フェニル)アミノ]－６－{[４－(５,５－ジメチル－２－オキソ－モルホリン－４－イル)－１－オキソ－２－ブテン－１－イル]アミノ}－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－[２－(２,２－ジメチル－６－オキソ－モルホリン－４－イル)－エトキシ]－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－[２－(２,２－ジメチル－６－オキソ－モルホリン－４－イル)－エトキシ]－７－[(Ｒ)－(テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ]－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－７－[２－(２,２－ジメチル－６－オキソ－モルホリン－４－イル)－エトキシ]－６－[(Ｓ)－(テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ]－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{２－[４－(２－オキソ－モルホリン－４－イル)－ピペリジン－１－イル]－エトキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－[１－(ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル)－ピペリジン－４－イルオキシ]－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｔｒａｎｓ－４－アミノ－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｔｒａｎｓ－４－メタンスルホニルアミノ－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
【１２２９】
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(テトラヒドロピラン－３－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[(モルホリン－４－イル)カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[(メトキシメチル)カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ピペリジン－３－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－[１－(２－アセチルアミノ－エチル)－ピペリジン－４－イルオキシ]－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(テトラヒドロピラン－４－イルオキシ)－７－エトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ)－７－ヒドロキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(テトラヒドロピラン－４－イルオキシ)－７－(２－メトキシ－エトキシ)－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{ｔｒａｎｓ－４－[(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ]－シクロヘキサン－１－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{ｔｒａｎｓ－４－[(モルホリン－４－イル)カルボニルアミノ]－シクロヘキサン－１－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；

４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{ｔｒａｎｓ－４－[(モルホリン－４－イル)スルホニルアミノ]－シクロヘキサン－１－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(テトラヒドロピラン－４－イルオキシ)－７－(２－アセチル－アミノ－エトキシ)－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(テトラヒドロピラン－４－イルオキシ)－７－(２－メタン－スルホニルアミノ－エトキシ)－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[(ピペリジン－１－イル)カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(１－アミノカルボニルメチル－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｃｉｓ－４－{Ｎ－[(テトラヒドロピラン－４－イル)カルボニル]－Ｎ－メチル－アミノ}－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｃｉｓ－４－{Ｎ－[(モルホリン－４－イル)カルボニル]－Ｎ－メチル－アミノ}－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｃｉｓ－４－{Ｎ－[(モルホリン－４－イル)スルホニル]－Ｎ－メチル－アミノ}－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｔｒａｎｓ－４－エタンスルホニルアミノ－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(１－メタンスルホニル－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－エトキシ－キナゾリン；
【１２３０】
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(１－メタンスルホニル－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－(２－メトキシ－エトキシ)－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－[１－(２－メトキシ－アセチル)－ピペリジン－４－イル－オキシ]－７－(２－メトキシ－エトキシ)－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｃｉｓ－４－アセチルアミノ－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－エチニル－フェニル)アミノ]－６－[１－(ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル)－ピペリジン－４－イルオキシ]－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－エチニル－フェニル)アミノ]－６－(テトラヒドロピラン－４－イルオキシ]－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｃｉｓ－４－{Ｎ－[(ピペリジン－１－イル)カルボニル]－Ｎ－メチル－アミノ}－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｃｉｓ－４－{Ｎ－[(４－メチル－ピペラジン－１－イル)－カルボニル]－Ｎ－メチル－アミノ}－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{ｃｉｓ－４－[(モルホリン－４－イル)カルボニルアミノ]－シクロヘキサン－１－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[２－(２－オキソピロリジン－１－イル)エチル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[(モルホリン－４－イル)カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－(２－メトキシ－エトキシ)－キナゾリン；
４－[(３－エチニル－フェニル)アミノ]－６－(１－アセチル－ピペリジン－４－イルオ

キシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－エチニル－フェニル)アミノ]－６－(１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－エチニル－フェニル)アミノ]－６－(１－メタンスルホニル－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(１－メチル－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－(２－メトキシ－エトキシ)－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(１－イソプロピルオキシカルボニル－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｃｉｓ－４－メチルアミノ－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{ｃｉｓ－４－[Ｎ－(２－メトキシ－アセチル)－Ｎ－メチル－アミノ]－シクロヘキサン－１－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－エチニル－フェニル)アミノ]－６－(ピペリジン－４－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－エチニル－フェニル)アミノ]－６－[１－(２－メトキシ－アセチル)－ピペリジン－４－イルオキシ]－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－エチニル－フェニル)アミノ]－６－{１－[(モルホリン－４－イル)カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[ｃｉｓ－２，６－ジメチル－モルホリン－４－イル)－カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
【１２３１】
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[(２－メチル－モルホリン－４－イル)カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[(Ｓ，Ｓ)－(２－オキサ－５－アザ－ビシクロ[２．２．１]－ヘプト－５－イル)カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[(Ｎ－メチル－Ｎ－２－メトキシエチル－アミノ)－カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(１－エチル－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[(２－メトキシエチル)カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－{１－[(３－メトキシプロピル－アミノ)－カルボニル]－ピペリジン－４－イルオキシ}－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－[ｃｉｓ－４－(Ｎ－メタンスルホニル－Ｎ－メチル－アミノ)－シクロヘキサン－１－イルオキシ]－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－[ｃｉｓ－４－(Ｎ－アセチル－Ｎ－メチル－アミノ)－シクロヘキサン－１－イルオキシ]－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｔｒａｎｓ－４－メチルアミノ－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－[ｔｒａｎｓ－４－(Ｎ－メタンスルホニル－Ｎ－メチル－アミノ)－シクロヘキサン－１－イルオキシ]－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｔｒａｎｓ－４－ジメチルア

ミノ－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(ｔｒａｎｓ－４－{Ｎ－[(モルホリン－４－イル)カルボニル]－Ｎ－メチル－アミノ}－シクロヘキサン－１－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－[２－(２,２－ジメチル－６－オキソ－モルホリン－４－イル)－エトキシ]－７－[(Ｓ)－(テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ]－キナゾリン；
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(１－メタンスルホニル－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；または
４－[(３－クロロ－４－フルオロフェニル)アミノ]－６－(１－シアノ－ピペリジン－４－イルオキシ)－７－メトキシ－キナゾリン；所望により、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物であるものから選択されるＥＧＦＲ阻害剤である。好ましいのは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ－ｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩である。

【１２３２】

他の態様において、さらなる治療剤は、所望によりラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物としての、ブロモクリプチン、カベルゴリン、アルファ－ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ペルゴリド、プラミペキソール、ロキシンドール、ロピニロール、タリペキソール、テルグリドおよびViozaneから選択されるドーパミンアンタゴニストである。好ましいのは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ－ｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩である。

【１２３３】

他の態様において、さらなる治療剤は、所望によりラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物としての、エピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、レボカバスチン、ロラタジン、ミゾラスチン、ケトチフェン、エメダスチン、ジメチンデン、クレマスチン、バミピン、デクスクロルフェニラミン、フェニラミン、ドキシラミン、クロロフェノキサミン、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、エバスチン、オロパタジン、デスロラタジンおよびメクロジンから選択される抗アレルギー剤である。好ましいのは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ－ｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩である。

【１２３４】

ある態様において、さらなる治療剤は、所望によりラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物としての、Bentamapimod、ドラマピモド、５－カルバモイルインドール、６－[(アミノカルボニル)(２,６－ジフルオロフェニル)アミノ]－２－(２,４－ジフルオロフェニル)－３－ピリジンカルボキサミド、アルファ－[２－[[２－(３－ピリジニル)エチル]アミノ]－４－ピリミジニル]－２－ベンゾチアゾールアセトニトリル、９,１２－エポキシ－１Ｈ－ジインドロ[１,２,３－ｆｇ：３’,２’,１’－ｋｌ]ピロロ[３,４－ｉ][１,６]ベンゾジアゾシン－１０－カルボン酸または４－[３－(４－クロロフェニル)－５－(１－メチル－４－ピペリジニル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル]－ピリミジンから選択されるＭＡＰキナーゼ阻害剤である。好ましいのは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸

塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ－ｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩である。

【１２３５】

ある態様において、さらなる治療剤は、所望によりラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物としての、Ｎ－アセチル－ジニトロフェニル－システイン、ｃＧＭＰ、コール酸、ジクロフェナク、デヒドロエピアンドロステロン３－グルクロニド、デヒドロエピアンドロステロン３－スルフェート、ジラゼプ、ジニトロフェニル－Ｓ－グルタチオン、エストラジオール１７－ベーターグルクロニド、エストラジオール３,１７－ジスルフェート、エストラジオール３－グルクロニド、エストラジオール３－スルフェート、エストロン３－スルフェート、フルルビプロフェン、葉酸、Ｎ５－ホルミル－テトラヒドロ葉酸、グリココール酸、グリコリトコール酸スルフェート、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、リトコール酸スルフェート、メトトレキサート、(Ｅ)－３－[[[３－[２－(７－クロロ－２－キノリニル)エテニル]フェニル]－[３－ジメチルアミノ)－３－オキソプロピル]チオ]メチル]チオ]－プロパン酸、アルファ－ナフチル－ベーター－Ｄ－グルクロニド、ニトロベンジルメルカプトプリンリボシド、プロベネシド、バルスポダール、シルデナフィル、スルフィンピラゾン、タウロケノデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロデオキシコール酸、タウロリソコール酸、タウロリトコール酸スルフェート、トポテカン、トレキンシン、ザプリナストまたはジピリダモールから選択されるＭＲＰ４阻害剤である。好ましいのは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ－ｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩である。

【１２３６】

ある態様において、さらなる治療剤は、所望によりラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物としての、Ｓ－(２－アミノエチル)イソチオ－尿素、アミノグアニジン、２－アミノメチルピリジン、５,６－ジヒドロ－６－メチル－４Ｈ－１,３－チアジン－２－アミン(ＡＭＴ)、Ｌ－カナバニン、２－イミノピペリジン、Ｓ－イソプロピルイソチオ尿素、Ｓ－メチルイソチオ尿素、Ｓ－エチルイソチオ尿素、Ｓ－メチルチオシトルリン、Ｓ－エチルチオシトルリン、Ｌ－ＮＡ(Ｎ’－ニトロ－Ｌ－アルギニン)、Ｌ－ＮＡＭＥ(Ｎ’－ニトロ－Ｌ－アルギニンメチルエステル)、Ｌ－ＮＭＭＡ(Ｎ’－モノメチル－Ｌ－アルギニン)、Ｌ－ＮＩＯ(Ｎ’－イミノエチル－Ｌ－オルニチン)、Ｌ－ＮＩＬ(Ｎ’－イミノエチル－リシン)、
(Ｓ)－６－アセトイミドイルアミノ－２－アミノ－ヘキサン酸(１Ｈ－テトラゾール－５－イル)－アミド；
Ｎ－[[３－(アミノメチル)フェニル]メチル]－エタンイミドアミド；
(Ｓ)－４－(２－アセトイミドイルアミノ－エチルスルファニル)－２－アミノ－ブタン酸；
２－[２－(４－メトキシ－ピリジン－２－イル)－エチル]－３Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジン；
２－((Ｒ)－３－アミノ－１－フェニル－プロポキシ)－４－クロロ－５－フルオロベンゾニトリル；
２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－アミノ－４－ヒドロキシ－１－チアゾール－５－イル－ブチルスルファニル)－６－トリフルオロメチル－ニコチノニトリル；
２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－アミノ－４－ヒドロキシ－１－チアゾール－５－イル－ブチルスルファニル)－４－クロロ－ベンゾニトリル；
２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－アミノ－４－ヒドロキシ－１－チアゾール－５－イル－ブチルス

ルファニル)－５－クロロ－ベンゾニトリル；
(２Ｓ,４Ｒ)－２－アミノ－４－(２－クロロ－５－トリフルオロメチル－フェニルスルファニル)－４－チアゾール－５－イル－ブタン－１－オール；
２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－アミノ－４－ヒドロキシ－１－チアゾール－５－イル－ブチルスルファニル)－５－クロロ－ニコチノニトリル；
４－((Ｓ)－３－アミノ－４－ヒドロキシ－１－フェニル－ブチルスルファニル)－６－メトキシ－ニコチノニトリル；または例えば１Ｓ,５Ｓ,６Ｒ)－７－クロロ－５－メチル－２－アザ－ビシクロ[４.１.０]ヘプト－２－エン－３－イルアミン(４Ｒ,５Ｒ)－５－エチル－４－メチル－チアゾリジン－２－イリデンアミン、(１Ｓ,５Ｓ,６Ｒ)－７－クロロ－５－メチル－２－アザ－ビシクロ[４.１.０]ヘプト－２－エン－３－イルアミン、(４Ｒ,５Ｒ)－５－エチル－４－メチル－チアゾリジン－２－イリデンアミン、(４Ｒ,５Ｒ)－５－エチル－４－メチル－セレナゾリジン－２－イリデンアミン、４－アミノテトラヒドロビオプテリン、(Ｅ)－３－(４－クロロ－フェニル)－Ｎ－(１－{２－オキソ－２－[４－(６－トリフルオロメチル－ピリミジン－４－イルオキシ)－ピペリジン－１－イル]－エチルカルバモイル}－２－ピリジン－２－イル－エチル)－アクリルアミド、３－(２,４－ジフルオロ－フェニル)－６－[２－(４－イミダゾール－１－イルメチル－フェノキシ)－エトキシ]－２－フェニル－ピリジン、３－{[(ベンゾ[１,３]ジオキソール－５－イルメチル)－カルバモイル]－メチル}－４－(２－イミダゾール－１－イル－ピリミジン－４－イル)－ピペラジン－１－炭素酸メチルエステルまたは(Ｒ)－１－(２－イミダゾール－１－イル－６－メチル－ピリミジン－４－イル)－ピロリジン－２－炭素酸(２－ベンゾ[１,３]ジオキソ１－５－イル－エチル)－アミドのような置換３－フェニル－３,４－ジヒドロ－１－イソキノリンアミンから選択されるｉＮＯＳ阻害剤である。好ましいのは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ－ｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩である。特記し得る好ましいｉＮＯＳ阻害剤のさらなる例は、アンチセンス－オリゴヌクレオチド、特にアンチセンス－オリゴヌクレオチド結合ｉＮＯＳコード化核酸であり、その例は、引用によりその全体を本明細書に包含させるＷＯ０１／５２９０２に開示されている。

【１２３７】

他の態様において、さらなる治療剤は、所望によりラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩、溶媒和物または水和物としての、
２－[(２－アミノエチル)アミノ]－４－[(３－ブロモフェニル)アミノ]－５－ピリミジンカルボキサミド；
２－[[７－(３,４－ジメトキシフェニル)イミダゾ[１,２－ｃ]ピリミジン－５－イル]アミノ]－３－ピリジンカルボキサミド；
６－[[５－フルオロ－２－[３,４,５－トリメトキシフェニル)アミノ]－４－ピリミジニル]アミノ]－２,２－ジメチル－２Ｈ－ピリド[３,２－ｂ]－１,４－オキサジン－３(４Ｈ)－オン；
Ｎ－[３－ブロモ－７－(４－メトキシフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
７－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－メチル－１,６－ナフチリジン－５－アミン；
Ｎ－[７－(４－メトキシフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(２－チエニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,２－エタンジアミン；
Ｎ－[７－(４－メトキシフェニル)－２－(トリフルオロメチル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；

Ｎ－[７－(４－メトキシフェニル)－３－フェニル－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－(７－フェニル－１,６－ナフチリジン－５－イル)－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(３－フルオロフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(３－クロロフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[３－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(４－フルオロフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(４－フルオロフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(４－クロロフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(４’－メチル[１,１’－ビフェニル]－４－イル)－１,６－ナフチリジン－１,３－プロパン－ジアミン；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(ジエチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパン－ジアミン；
Ｎ－[７－[４－(４－モルホリニル)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－[[２－(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(４－ブロモフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(４－メチルフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；

【１２３８】

Ｎ－[７－[４－(メチルチオ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(１－メチルエチル)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－Ｎ－メチル－１,６－ナフチリジン－５－アミン；
７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－Ｎ,Ｎ－ジメチル－１,６－ナフチリジン－５－アミン；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,４－ブタンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,５－ペンタンジアミン；
３－[[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]オキシ]－１－プロパノール；
４－[５－(４－アミノブトキシ)－１,６－ナフチリジン－７－イル]－Ｎ,Ｎ－ジメチル－ベンズエナミン；
４－[[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]アミノ]－１－ブタノール；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－Ｎ－メチル－１,３－プロパンジアミン；

Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－Ｎ’－メチル－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－Ｎ,Ｎ’－ジメチル－１,３－プロパンジアミン；
１－アミノ－３－[[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]アミノ]－２－プロパノール；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－２,２－ジメチル－１,３－プロパンジアミン；
７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－Ｎ－(３－ピリジニルメチル)－１,６－ナフチリジン－５－アミン；
Ｎ－[(２－アミノフェニル)メチル]－７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－アミン；
Ｎ－[７－[６－(ジメチルアミノ)[１,１’－ビフェニル]－３－イル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[３－クロロ－４－(ジエチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)－３－メトキシフェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(ジエチルアミノ)フェニル]－３－メチル－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(３’－フルオロ[１,１’－ビフェニル]－３－イル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,２－エタンジアミン；
Ｎ－[７－(４－メトキシフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,６－ナフチリジン－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ,Ｎ’－ビス(３－アミノプロピル)－７－(４－メトキシフェニル)－２,５－ジアミン；
Ｎ－[７－(４－メトキシフェニル)－２－(フェニルメトキシ)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,６－ナフチリジン－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ５－(３－アミノプロピル)－７－(４－メトキシフェニル)－Ｎ２－(フェニルメチル)－２,５－ジアミン；
【１２３９】
Ｎ－[７－(２－ナフタレニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(２’－フルオロ[１,１’－ビフェニル]－４－イル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(３,４,５－トリメトキシフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(３,４－ジメチルフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
１－アミノ－３－[[７－(２－ナフタレニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]アミノ]－２－プロパノール；
１－アミノ－３－[[７－(２’－フルオロ[１,１’－ビフェニル]－４－イル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]アミノ]－２－プロパノール；
１－アミノ－３－[[７－(４’－メトキシ[１,１’－ビフェニル]－４－イル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]アミノ]－２－プロパノール；
１－アミノ－３－[[７－(３,４,５－トリメトキシフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]アミノ]－２－プロパノール；
１－アミノ－３－[[７－(４－ブロモフェニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]アミノ]－２－プロパノール；
Ｎ－[７－(４’－メトキシ[１,１’－ビフェニル]－４－イル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－２,２－ジメチル－１,３－プロパンジアミン；

１－[[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]アミノ]－２－プロパノール；
２－[[２－[[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]アミノ]－エチル]チオ]－エタノール；
７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－Ｎ－(３－メチル－５－イソオキサゾリル)－１,６－ナフチリジン－５－アミン；
７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－Ｎ－４－ピリミジニル－１,６－ナフチリジン－５－アミン；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－シクロヘキサンジアミン；
Ｎ,Ｎ－ジメチル－４－[５－(１－ピペラジニル)－１,６－ナフチリジン－７－イル]－ベンズエナミン；
４－[５－(２－メトキシエトキシ)－１,６－ナフチリジン－７－イル]－Ｎ,Ｎ－ジメチル－ベンゼンアミン；
１－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－４－ピペリジノール；
１－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－３－ピロリジノール；
７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－Ｎ－(２－フラニルメチル)－１,６－ナフチリジン－５－アミン；
７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－Ｎ－[３－(１Ｈ－イミダゾール－１－イル)プロピル]－１,６－ナフチリジン－５－アミン；
１－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－４－ピペリジンカルボキサミド；
１－[３－[[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]アミノ]プロピル]－２－ピロリジノン；
Ｎ－[３’－[５－[(３－アミノプロピル)アミノ]－１,６－ナフチリジン－７－イル][１,１’－ビフェニル]－３－イル]－アセトアミド；
【１２４０】
Ｎ－[７－(４’－フルオロ[１,１’－ビフェニル]－４－イル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[４’－[５－[(３－アミノプロピル)アミノ]－１,６－ナフチリジン－７－イル][１,１’－ビフェニル]－３－イル]－アセトアミド；
Ｎ－[７－[４－(１,３－ベンゾジオキソール－５－イル)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(２－チエニル)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－フルオロ－３－(トリフルオロメチル)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(３－ピリジニル)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(１,３－ベンゾジオキソール－５－イル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(６－メトキシ－２－ナフタレニル)－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,３－プロパンジアミン；
７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－Ｎ－(４－ピリジニルメチル)－１,６－ナフチリジン－５－アミン；
３－[[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]メチルアミノ]－プロパンニトリル；
７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－Ｎ－[１－(フェニルメチル)－４－ピペリジニル]

－１，６－ナフチリジン－５－アミン；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，２－シクロヘキサンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，２－シクロヘキサンジアミン、(１Ｒ，２Ｓ)－ｒｅｌ－；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，２－ベンゼンジメタンアミン；
Ｎ－[７－[４－(ジエチルアミノ)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，４－ブタンジアミン；
Ｎ－[７－[３’，５’－ビス(トリフルオロメチル)[１，１’－ビフェニル]－４－イル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－，３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(３’－メトキシ[１，１’－ビフェニル]－４－イル)－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，３－プロパン－ジアミン；
Ｎ－[７－(３’－フルオロ[１，１’－ビフェニル]－４－イル)－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，３－プロパンジアミン；
４－[[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]オキシ]－１－ブタノール；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，４－シクロヘキサンジアミン；
７－[４－(ジメチルアミノ)フェニル]－Ｎ－(２，２，６，６－テトラメチル－４－ピペリジニル)－１，６－ナフチリジン－５－アミン；
Ｎ－[７－[３－ブロモ－４－(ジメチルアミノ)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(１－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル)－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，３－プロパンジアミン；
【１２４１】
Ｎ－[７－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－(３－ブロモ－４－メトキシフェニル)－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，３－プロパンジアミン；
Ｎ－[７－[４－[[３－(ジメチルアミノ)プロピル]メチルアミノ]フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，４－シクロヘキサンジアミン；
Ｎ－[７－[４－[[２－(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，４－シクロヘキサンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(ジメチルアミノ)－３－メトキシフェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，４－シクロヘキサンジアミン；
Ｎ－[７－[４－(４－モルホリニル)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，４－シクロヘキサンジアミン；
Ｎ－[７－[３－ブロモ－４－(４－モルホリニル)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，４－シクロヘキサン－ジアミン；
４－[[７－[４－[[２－(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]オキシ]－シクロヘキサノール；
Ｎ－[７－[３－ブロモ－４－(４－モルホリニル)フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]－１，３－プロパン－ジアミン；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－[５－(４－メチル－１－ピペラジニル)－１，６－ナフチリジン－７－イル]－ベンズエナミン；
４－[[７－[４－[[３－(ジメチルアミノ)プロピル]メチルアミノ]フェニル]－１，６－ナフチリジン－５－イル]オキシ]－シクロヘキサノール；

Ｎ－[７－[４－[[２－(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル]－１,６－ナフチリジン－５－イル]－１,４－ブタンジアミン；または
[３－[[５－[(３－アミノプロピル)アミノ]－７－(４－メトキシフェニル)－１,６－ナフチリジン－２－イル]－アミノ]プロピル]－カルバミン酸－１,１－ジメチルエチルエステルから選択されるＳＹＫ阻害剤である。好ましいのは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ－ｐ－トルエンスルホン酸塩からなる群から選択される塩である。

【１２４２】

他の態様において、さらなる治療剤は、ＣＡＬ(ＣＦＴＲ関連リガンドとしても既知)と変異体ＣＦＴＲタンパク質の相互作用を阻害する薬剤である。ある態様において、ＣＡＬと変異体ＣＦＴＲタンパク質の相互作用を阻害する薬剤は、ペプチドまたはペプチド模倣剤(例えば、６～２０残基長)である。他の態様において、ＣＡＬと変異体ＣＦＴＲタンパク質の相互作用を阻害する薬剤は、引用によりその全体を本明細書に包含させるＵＳ公開特許出願ＵＳ２０１４／０１００１５５Ａ１号に開示するペプチドまたはペプチド模倣剤である。

【１２４３】

他の態様において、上に記載する医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【１２４４】

ある面において、本発明の医薬組成物を、１日１回または約２４時間毎に患者に投与できる。あるいは、本発明の医薬組成物を、患者に１日２回投与できる。あるいは、本発明の医薬組成物を、約１２時間毎に投与できる。これらの医薬組成物は、式Ｉの化合物を約２５mg、５０mg、１００mg、１２５mg、１５０mg、２００mg、２５０mg、３００mgまたは４００mg含む、経口製剤として投与する。この面において、医薬組成物は、さらに、増量剤；崩壊剤；界面活性剤；結合剤；または滑沢剤またはこれらの組み合わせを含んでよい。

【１２４５】

先に記載した組み合わせを含む医薬組成物を含む本発明の医薬組成物を、組み合わせ治療で用い得ることも認識される；すなわち、組成物を、１以上の他の所望の治療剤または医療処置と同時に、前にまたは後に投与できる。

【１２４６】

これらの組み合わせは、嚢胞性線維症を含むここに記載する疾患の処置に有用である。これらの組み合わせは、ここに記載するキットにも有用である。

【１２４７】

本発明の組成物中にまたは共に存在するさらなる治療剤の量は、通常唯一の活性剤としてその治療剤を含む組成物で投与されるものを超えない。好ましくは本開示の組成物におけるさらなる治療剤の量は、唯一の治療活性剤としてその薬剤を含む組成物に通常存在する量の約５０％～１００％の範囲である。

【１２４８】

式Ｉ～Ｉｊの化合物およびその医薬組成物の治療用途

ある面において、本発明はまた、患者における疾患を処置する、重症度を低減するまたは症候的処置する方法も提供し、方法は、本発明の医薬組成物の有効量を、患者、好ましくは哺乳動物に投与することを含み、ここで、疾患は、嚢胞性線維症、喘息、喫煙誘導性ＣＯＰＤ、慢性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎、膵臓機能不全、先天性両側輸精管欠損(ＣＢＡＶＤ)が原因の男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ＡＢＰＡ)、肝疾患、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血－線維素溶解欠損、例えば、プロテインＣ欠損および１型遺伝性血管浮腫、脂質プロセシング欠損(例えば、家族性高コレステロール血症、１型カイロミクロン血症および無ベータリ

ポタンパク質血症)、リソソーム蓄積疾患(例えば、Ｉ細胞病／偽性ハーラー)、ムコ多糖症、サンドホフ／テイ・サックス、クリグラー・ナジャー症候群II型、多腺性内分泌障害／高インスリン血症、糖尿病、ラロン小人症、骨髄ペルオキシダーゼ欠損、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、glycanosis CDG type 1、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノーゲン血症、ＡＣＴ欠損、尿崩症(ＤＩ)、神経下垂体性ＤＩ、腎性ＤＩ、シャルコー・マリー・トゥース症候群、ペリツェウス・メルツバッハ病、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺およびピック病)、いくつかのポリグルタミン神経学障害(例えば、ハンチントン、脊髄小脳失調症Ｉ型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症および筋緊張性ジストロフィー)、海綿状脳症(例えば、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(プリオンタンパク質処理欠損による))、ファブリー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、ＣＯＰＤ、ドライアイ疾患またはシェーグレン病、骨粗鬆症、骨減少症、骨治癒および骨成長(骨修復、骨再生、骨吸収減少および骨沈着増加を含む)、ゴーハム症候群、クロライドチャネル病、例えば、先天性筋強直症(Thomson and Becker形態)、バーター症候群III型、デント病、てんかん、リソソーム蓄積疾患、アンジェルマン症候群および原発性毛様体ジスキネジア(ＰＣＤ)(内臓逆位を伴うＰＣＤ(カルタゲナー症候群としても知られる)、内臓逆位および毛様体形成不全を伴わないＰＣＤを含む、繊毛の構造および／または機能の遺伝性障害をいう用語である)から選択される。

【１２４９】

他の態様において、本発明の患者における疾患を処置する、重症度を低減するまたは症候的処置する方法は、本発明の医薬組成物の有効量を投与することを含むが、ただし式Ｉおよび付随する定義において：ｉ)環Ａがインドールであるとき、ｎは０ではなく、環ＢおよびＣはＣＦ$_3$またはハロで置換されていないアリールであり；ii)環Ａがピラゾールであるとき、ｎは０ではなく；iii)環Ａがピリジルであるとき、環Ｂおよび環Ｃ部分は、相互交換可能に、ピリジル環の２位および３位を置換されており；およびiv)環Ａがイミダゾールであるとき、環Ｂ部分は、イミダゾール環の２位を置換されている。

【１２５０】

ある面において、本発明はまた、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における疾患を処置する、重症度を低減するまたは症候的処置する方法を提供し、ここで、疾患は、熱性痙攣プラスの全般てんかん(ＧＥＦＳ＋)、熱性および無熱性痙攣を伴う全般てんかん、筋強直症、先天性筋緊張症、カリウム増悪筋強直症、高カリウム血性周期性四肢麻痺、ＬＱＴＳ、ＬＱＴＳ／ブルガダ症候群、聴覚消失を伴う常染色体優性ＬＱＴＳ、常染色体劣性ＬＱＴＳ、異形症特性を伴うＬＱＴＳ、先天性および後天性ＬＱＴＳ、チモシー症候群、新生児持続性高インスリン性低血糖症、拡張型心筋症、常染色体優性ＬＱＴＳ、デント病、大理石骨病、バーター症候群III型、セントラルコア疾患、悪性高熱およびカテコールアミン誘発性多形性頻脈から選択される。

【１２５１】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、嚢胞性線維症を処置する、患者における重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、ＣＦＴＲ遺伝子変異Ｎ１３０３Ｋ、ΔＩ５０７またはＲ５６０Ｔを有する。

【１２５２】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、ＣＦＴＲ遺伝子変異Ｇ５５１Ｄを有する。他の態様において、患者は、Ｇ５５１Ｄでホモ接合性である。他の態様において、患者は、Ｇ５５１Ｄでヘテロ接合性である。他の態様において、患者はＧ５５１Ｄでヘテロ接合性であり、ここで、他のＣＦＴＲ遺伝子変異が、Ｆ５０８ｄｅｌ、Ｇ５４２Ｘ、Ｎ１３０３Ｋ、Ｗ１２８２Ｘ、Ｒ１１７Ｈ、Ｒ５５３Ｘ、１７１７－１Ｇ→Ａ、６２１

＋１Ｇ→Ｔ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔ、Ｒ１１６２Ｘ、Ｇ８５Ｅ、３１２０＋１Ｇ→Ａ、ΔＩ５０７、１８９８＋１Ｇ→Ａ、３６５９ｄｅｌＣ、Ｒ３４７Ｐ、Ｒ５６０Ｔ、Ｒ３３４Ｗ、Ａ４５５Ｅ、２１８４ｄｅｌＡまたは７１１＋１Ｇ→Ｔのいずれか一つである。他の態様において、患者はＧ５５１Ｄでヘテロ接合性であり、ここで、他のＣＦＴＲ遺伝子変異はＦ５０８ｄｅｌである。他の態様において、患者はＧ５５１Ｄでヘテロ接合性であり、ここで、他のＣＦＴＲ遺伝子変異はＲ１１７Ｈである。

【１２５３】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、ＣＦＴＲ遺伝子変異Ｆ５０８ｄｅｌを有する。他の態様において、患者は、Ｆ５０８ｄｅｌでホモ接合性である。他の態様において、患者は、Ｆ５０８ｄｅｌでヘテロ接合性である。他の態様において、患者は、Ｆ５０８ｄｅｌでヘテロ接合性であり、ここで、他のＣＦＴＲ遺伝子変異がＧ５５１Ｄ、Ｇ５４２Ｘ、Ｎ１３０３Ｋ、Ｗ１２８２Ｘ、Ｒ１１７Ｈ、Ｒ５５３Ｘ、１７１７－１Ｇ→Ａ、６２１＋１Ｇ→Ｔ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔ、Ｒ１１６２Ｘ、Ｇ８５Ｅ、３１２０＋１Ｇ→Ａ、ΔＩ５０７、１８９８＋１Ｇ→Ａ、３６５９ｄｅｌＣ、Ｒ３４７Ｐ、Ｒ５６０Ｔ、Ｒ３３４Ｗ、Ａ４５５Ｅ、２１８４ｄｅｌＡまたは７１１＋１Ｇ→Ｔのいずれか一つである。他の態様において、患者は、Ｆ５０８ｄｅｌでヘテロ接合性であり、ここで、他のＣＦＴＲ遺伝子変異はＧ５５１Ｄである。他の態様において、患者は、Ｆ５０８ｄｅｌでヘテロ接合性であり、ここで、他のＣＦＴＲ遺伝子変異はＲ１１７Ｈである。

【１２５４】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９Ｒ、Ｓ１２５１Ｎ、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２Ｖ、Ｇ１０６９Ｒ、Ｒ１１７Ｃ、Ｄ１１０Ｈ、Ｒ３４７Ｈ、Ｒ３５２Ｑ、Ｅ５６Ｋ、Ｐ６７Ｌ、Ｌ２０６Ｗ、Ａ４５５Ｅ、Ｄ５７９Ｇ、Ｓ１２３５Ｒ、Ｓ９４５Ｌ、Ｒ１０７０Ｗ、Ｆ１０７４Ｌ、Ｄ１１０Ｅ、Ｄ１２７０Ｎ、Ｄ１１５２Ｈ、１７１７－１Ｇ→Ａ、６２１＋１Ｇ→Ｔ、３１２０＋１Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ａ、７１１＋１Ｇ→Ｔ、２６２２＋１Ｇ→Ａ、４０５＋１Ｇ→Ａ、４０６－１Ｇ→Ａ、４００５＋１Ｇ→Ａ、１８１２－１Ｇ→Ａ、１５２５－１Ｇ→Ａ、７１２－１Ｇ→Ｔ、１２４８＋１Ｇ→Ａ、１３４１＋１Ｇ→Ａ、３１２１－１Ｇ→Ａ、４３７４＋１Ｇ→Ｔ、３８５０－１Ｇ→Ａ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔ、３２７２－２６Ａ→Ｇ、７１１＋５Ｇ→Ａ、３１２０Ｇ→Ａ、１８１１＋１．６ｋｂＡ→Ｇ、７１１＋３Ａ→Ｇ、１８９８＋３Ａ→Ｇ、１７１７－８Ｇ→Ａ、１３４２－２Ａ→Ｃ、４０５＋３Ａ→Ｃ、１７１６Ｇ／Ａ、１８１１＋１Ｇ→Ｃ、１８９８＋５Ｇ→Ｔ、３８５０－３Ｔ→Ｇ、ⅣＳ１４ｂ＋５Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ｔ、４００５＋２Ｔ→Ｃおよび６２１＋３Ａ→Ｇから選択される、ＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。

【１２５５】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９Ｒ、Ｓ１２５１Ｎ、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２ＶおよびＧ１０６９Ｒから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。この面のある態様において、本発明は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９ＲおよびＳ１２５１Ｎから選択されるヒトＣＦＴＲ変異を有する患者に、化合物１を投与することを含む、ＣＦＴＲを処置する方法を提供する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢

胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２ＶおよびＧ１０６９Ｒから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。この面のある態様において、方法は、ベースラインクロライド輸送と比較して、クロライド輸送の１０倍を超える増加を生じる。

【１２５６】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｒ１１７Ｃ、Ｄ１１０Ｈ、Ｒ３４７Ｈ、Ｒ３５２Ｑ、Ｅ５６Ｋ、Ｐ６７Ｌ、Ｌ２０６Ｗ、Ａ４５５Ｅ、Ｄ５７９Ｇ、Ｓ１２３５Ｒ、Ｓ９４５Ｌ、Ｒ１０７０Ｗ、Ｆ１０７４Ｌ、Ｄ１１０Ｅ、Ｄ１２７０ＮおよびＤ１１５２Ｈから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。この面のある態様において、方法は、ベースラインクロライド輸送を１０％以上超えるクロライド輸送の増加を生じる。

【１２５７】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、１７１７－１Ｇ→Ａ、６２１＋１Ｇ→Ｔ、３１２０＋１Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ａ、７１１＋１Ｇ→Ｔ、２６２２＋１Ｇ→Ａ、４０５＋１Ｇ→Ａ、４０６－１Ｇ→Ａ、４００５＋１Ｇ→Ａ、１８１２－１Ｇ→Ａ、１５２５－１Ｇ→Ａ、７１２－１Ｇ→Ｔ、１２４８＋１Ｇ→Ａ、１３４１＋１Ｇ→Ａ、３１２１－１Ｇ→Ａ、４３７４＋１Ｇ→Ｔ、３８５０－１Ｇ→Ａ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔ、３２７２－２６Ａ→Ｇ、７１１＋５Ｇ→Ａ、３１２０Ｇ→Ａ、１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、７１１＋３Ａ→Ｇ、１８９８＋３Ａ→Ｇ、１７１７－８Ｇ→Ａ、１３４２－２Ａ→Ｃ、４０５＋３Ａ→Ｃ、１７１６Ｇ／Ａ、１８１１＋１Ｇ→Ｃ、１８９８＋５Ｇ→Ｔ、３８５０－３Ｔ→Ｇ、ＩＶＳ１４ｂ＋５Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ｔ、４００５＋２Ｔ→ＣおよびＧ６２１＋３Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、１７１７－１Ｇ→Ａ、１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３２７２－２６Ａ→ＧおよびＧ３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、２７８９＋５Ｇ→ＡおよびＧ３２７２－２６Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。

【１２５８】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９Ｒ、Ｓ１２５１Ｎ、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２Ｖ、Ｇ１０６９Ｒ、Ｒ１１７Ｃ、Ｄ１１０Ｈ、Ｒ３４７Ｈ、Ｒ３５２Ｑ、Ｅ５６Ｋ、Ｐ６７Ｌ、Ｌ２０６Ｗ、Ａ４５５Ｅ、Ｄ５７９Ｇ、Ｓ１２３５Ｒ、Ｓ９４５Ｌ、Ｒ１０７０Ｗ、Ｆ１０７４Ｌ、Ｄ１１０Ｅ、Ｄ１２７０Ｎ、Ｄ１１５２Ｈ、１７１７－１Ｇ→Ａ、６２１＋１Ｇ→Ｔ、３１２０＋１Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ａ、７１１＋１Ｇ→Ｔ、２６２２＋１Ｇ→Ａ、４０５＋１Ｇ→Ａ、４０６－１Ｇ→Ａ、４００５＋１Ｇ→Ａ、１８１２－１Ｇ→Ａ、１５２５－１Ｇ→Ａ、７１２－１Ｇ→Ｔ、１２４８＋１Ｇ→Ａ、１３４１＋１Ｇ→Ａ、３１２１－１Ｇ→Ａ、４３７４＋１Ｇ→Ｔ、３８５０－１Ｇ→Ａ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔ、３２７２－２６Ａ→Ｇ、７１１＋５Ｇ→Ａ、３１２０Ｇ→Ａ、１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、７１１＋３Ａ→Ｇ、１８９８＋３Ａ→Ｇ、１７１７－８Ｇ→Ａ、１３４２－２Ａ→Ｃ、４０５＋３Ａ→Ｃ

、１７１６Ｇ／Ａ、１８１１＋１Ｇ→Ｃ、１８９８＋５Ｇ→Ｔ、３８５０－３Ｔ→Ｇ、IVＳ１４ｂ＋５Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ｔ、４００５＋２Ｔ→Ｃおよび６２１＋３Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択されるヒトＣＦＴＲ変異を有する。

【１２５９】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９Ｒ、Ｓ１２５１Ｎ、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２ＶおよびＧ１０６９Ｒから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択されるヒトＣＦＴＲ変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９ＲおよびＳ１２５１Ｎから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択されるヒトＣＦＴＲ変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２ＶおよびＧ１０６９Ｒから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択されるヒトＣＦＴＲ変異を有する。この面のある態様において、方法は、ベースラインクロライド輸送と比較して、クロライド輸送の１０倍を超える増加を生じる。

【１２６０】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｒ１１７Ｃ、Ｄ１１０Ｈ、Ｒ３４７Ｈ、Ｒ３５２Ｑ、Ｅ５６Ｋ、Ｐ６７Ｌ、Ｌ２０６Ｗ、Ａ４５５Ｅ、Ｄ５７９Ｇ、Ｓ１２３５Ｒ、Ｓ９４５Ｌ、Ｒ１０７０Ｗ、Ｆ１０７４Ｌ、Ｄ１１０Ｅ、Ｄ１２７０ＮおよびＤ１１５２Ｈから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有するならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択されるヒトＣＦＴＲ変異を有する。この面のある態様において、方法は、ベースラインクロライド輸送を１０％以上超えるクロライド輸送の増加を生じる。

【１２６１】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、１７１７－１Ｇ→Ａ、６２１＋１Ｇ→Ｔ、３１２０＋１Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ａ、７１１＋１Ｇ→Ｔ、２６２２＋１Ｇ→Ａ、４０５＋１Ｇ→Ａ、４０６－１Ｇ→Ａ、４００５＋１Ｇ→Ａ、１８１２－１Ｇ→Ａ、１５２５－１Ｇ→Ａ、７１２－１Ｇ→Ｔ、１２４８＋１Ｇ→Ａ、１３４１＋１Ｇ→Ａ、３１２１－１Ｇ→Ａ、４３７４＋１Ｇ→Ｔ、３８５０－１Ｇ→Ａ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔ、３２７２－２６Ａ→Ｇ、７１１＋５Ｇ→Ａ、３１２０Ｇ→Ａ、１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、７１１＋３Ａ→Ｇ、１８９８＋３Ａ→Ｇ、１７１７－８Ｇ→Ａ、１３４２－２Ａ→Ｃ、４０５＋３Ａ→Ｃ、１７１６Ｇ／Ａ、１８１１＋１Ｇ→Ｃ、１８９８＋５Ｇ→Ｔ、３８５０－３Ｔ→Ｇ、ＩＶＳ１４ｂ＋５Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ｔ、４００５＋２Ｔ→Ｃおよび６２１＋３Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択されるヒトＣＦＴＲ変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、１７１７－１Ｇ→Ａ、

１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３２７２－２６Ａ→Ｇおよび３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択されるヒトＣＦＴＲ変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、２７８９＋５Ｇ→Ａおよび３２７２－２６Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７Ｈから選択されるヒトＣＦＴＲ変異を有する。

【１２６２】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９Ｒ、Ｓ１２５１Ｎ、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２Ｖ、Ｇ１０６９Ｒ、Ｒ１１７Ｃ、Ｄ１１０Ｈ、Ｒ３４７Ｈ、Ｒ３５２Ｑ、Ｅ５６Ｋ、Ｐ６７Ｌ、Ｌ２０６Ｗ、Ａ４５５Ｅ、Ｄ５７９Ｇ、Ｓ１２３５Ｒ、Ｓ９４５Ｌ、Ｒ１０７０Ｗ、Ｆ１０７４Ｌ、Ｄ１１０Ｅ、Ｄ１２７０Ｎ、Ｄ１１５２Ｈ、１７１７－１Ｇ→Ａ、６２１＋１Ｇ→Ｔ、３１２０＋１Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ａ、７１１＋１Ｇ→Ｔ、２６２２＋１Ｇ→Ａ、４０５＋１Ｇ→Ａ、４０６－１Ｇ→Ａ、４００５＋１Ｇ→Ａ、１８１２－１Ｇ→Ａ、１５２５－１Ｇ→Ａ、７１２－１Ｇ→Ｔ、１２４８＋１Ｇ→Ａ、１３４１＋１Ｇ→Ａ、３１２１－１Ｇ→Ａ、４３７４＋１Ｇ→Ｔ、３８５０－１Ｇ→Ａ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔ、３２７２－２６Ａ→Ｇ、７１１＋５Ｇ→Ａ、３１２０Ｇ→Ａ、１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、７１１＋３Ａ→Ｇ、１８９８＋３Ａ→Ｇ、１７１７－８Ｇ→Ａ、１３４２－２Ａ→Ｃ、４０５＋３Ａ→Ｃ、１７１６Ｇ／Ａ、１８１１＋１Ｇ→Ｃ、１８９８＋５Ｇ→Ｔ、３８５０－３Ｔ→Ｇ、ＩＶＳ１４ｂ＋５Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ｔ、４００５＋２Ｔ→Ｃおよび６２１＋３Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択されるヒトＣＦＴＲ変異を有する。

【１２６３】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９Ｒ、Ｓ１２５１Ｎ、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２ＶおよびＧ１０６９Ｒから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９ＲおよびＳ１２５１Ｎから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２ＶおよびＧ１０６９Ｒから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。この面のある態様において、方法は、ベースラインクロライド輸送と比較して、クロライド輸送の１０倍を超える増加を生じる。

【１２６４】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｒ１１７Ｃ、Ｄ１１０Ｈ、Ｒ３４７Ｈ、Ｒ３５２Ｑ、Ｅ５６Ｋ、Ｐ６７Ｌ、Ｌ２０６Ｗ、Ａ４５５Ｅ、Ｄ５７９Ｇ、Ｓ１２３５Ｒ、Ｓ９４５Ｌ、Ｒ１０７０Ｗ、Ｆ１０７４Ｌ、Ｄ１１０Ｅ、Ｄ１２７０ＮおよびＤ１１５２Ｈから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。この面のある態様において、

方法は、ベースラインクロライド輸送を１０％以上超えるクロライド輸送の増加を生じる。

【１２６５】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、１７１７－１Ｇ→Ａ、６２１＋１Ｇ→Ｔ、３１２０＋１Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ａ、７１１＋１Ｇ→Ｔ、２６２２＋１Ｇ→Ａ、４０５＋１Ｇ→Ａ、４０６－１Ｇ→Ａ、４００５＋１Ｇ→Ａ、１８１２－１Ｇ→Ａ、１５２５－１Ｇ→Ａ、７１２－１Ｇ→Ｔ、１２４８＋１Ｇ→Ａ、１３４１＋１Ｇ→Ａ、３１２１－１Ｇ→Ａ、４３７４＋１Ｇ→Ｔ、３８５０－１Ｇ→Ａ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔ、３２７２－２６Ａ→Ｇ、７１１＋５Ｇ→Ａ、３１２０Ｇ→Ａ、１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、７１１＋３Ａ→Ｇ、１８９８＋３Ａ→Ｇ、１７１７－８Ｇ→Ａ、１３４２－２Ａ→Ｃ、４０５＋３Ａ→Ｃ、１７１６Ｇ／Ａ、１８１１＋１Ｇ→Ｃ、１８９８＋５Ｇ→Ｔ、３８５０－３Ｔ→Ｇ、ＩＶＳ１４ｂ＋５Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ｔ、４００５＋２Ｔ→Ｃおよび６２１＋３Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、１７１７－１Ｇ→Ａ、１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３２７２－２６Ａ→Ｇおよび３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、２７８９＋５Ｇ→Ａおよび３２７２－２６Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。

【１２６６】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９Ｒ、Ｓ１２５１Ｎ、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２Ｖ、Ｇ１０６９Ｒ、Ｒ１１７Ｃ、Ｄ１１０Ｈ、Ｒ３４７Ｈ、Ｒ３５２Ｑ、Ｅ５６Ｋ、Ｐ６７Ｌ、Ｌ２０６Ｗ、Ａ４５５Ｅ、Ｄ５７９Ｇ、Ｓ１２３５Ｒ、Ｓ９４５Ｌ、Ｒ１０７０Ｗ、Ｆ１０７４Ｌ、Ｄ１１０Ｅ、Ｄ１２７０Ｎ、Ｄ１１５２Ｈ、１７１７－１Ｇ→Ａ、６２１＋１Ｇ→Ｔ、３１２０＋１Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ａ、７１１＋１Ｇ→Ｔ、２６２２＋１Ｇ→Ａ、４０５＋１Ｇ→Ａ、４０６－１Ｇ→Ａ、４００５＋１Ｇ→Ａ、１８１２－１Ｇ→Ａ、１５２５－１Ｇ→Ａ、７１２－１Ｇ→Ｔ、１２４８＋１Ｇ→Ａ、１３４１＋１Ｇ→Ａ、３１２１－１Ｇ→Ａ、４３７４＋１Ｇ→Ｔ、３８５０－１Ｇ→Ａ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔ、３２７２－２６Ａ→Ｇ、７１１＋５Ｇ→Ａ、３１２０Ｇ→Ａ、１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、７１１＋３Ａ→Ｇ、１８９８＋３Ａ→Ｇ、１７１７－８Ｇ→Ａ、１３４２－２Ａ→Ｃ、４０５＋３Ａ→Ｃ、１７１６Ｇ／Ａ、１８１１＋１Ｇ→Ｃ、１８９８＋５Ｇ→Ｔ、３８５０－３Ｔ→Ｇ、ＩＶＳ１４ｂ＋５Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ｔ、４００５＋２Ｔ→Ｃおよび６２１＋３Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択されるヒトＣＦＴＲ変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択される１以上のヒトＣＦＴＲ変異を有する。

【１２６７】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９Ｒ、Ｓ１２５１Ｎ、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２ＶおよびＧ１０６９Ｒから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変

異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択される１以上のヒトＣＦＴＲ変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｇ１７８Ｒ、Ｇ５５１Ｓ、Ｇ９７０Ｒ、Ｇ１２４４Ｅ、Ｓ１２５５Ｐ、Ｇ１３４９Ｄ、Ｓ５４９Ｎ、Ｓ５４９ＲおよびＳ１２５１Ｎから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択される１以上のヒトＣＦＴＲ変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｅ１９３Ｋ、Ｆ１０５２ＶおよびＧ１０６９Ｒから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択される１以上のヒトＣＦＴＲ変異を有する。この面のある態様において、方法は、ベースラインクロライド輸送と比較して、クロライド輸送の１０倍を超える増加を生じる。

【１２６８】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、Ｒ１１７Ｃ、Ｄ１１０Ｈ、Ｒ３４７Ｈ、Ｒ３５２Ｑ、Ｅ５６Ｋ、Ｐ６７Ｌ、Ｌ２０６Ｗ、Ａ４５５Ｅ、Ｄ５７９Ｇ、Ｓ１２３５Ｒ、Ｓ９４５Ｌ、Ｒ１０７０Ｗ、Ｆ１０７４Ｌ、Ｄ１１０Ｅ、Ｄ１２７０ＮおよびＤ１１５２Ｈから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択される１以上のヒトＣＦＴＲ変異を有する。この面のある態様において、方法は、ベースラインクロライド輸送を１０％以上超えるクロライド輸送の増加を生じる。

【１２６９】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、１７１７－１Ｇ→Ａ、６２１＋１Ｇ→Ｔ、３１２０＋１Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ａ、７１１＋１Ｇ→Ｔ、２６２２＋１Ｇ→Ａ、４０５＋１Ｇ→Ａ、４０６－１Ｇ→Ａ、４００５＋１Ｇ→Ａ、１８１２－１Ｇ→Ａ、１５２５－１Ｇ→Ａ、７１２－１Ｇ→Ｔ、１２４８＋１Ｇ→Ａ、１３４１＋１Ｇ→Ａ、３１２１－１Ｇ→Ａ、４３７４＋１Ｇ→Ｔ、３８５０－１Ｇ→Ａ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔ、３２７２－２６Ａ→Ｇ、７１１＋５Ｇ→Ａ、３１２０Ｇ→Ａ、１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、７１１＋３Ａ→Ｇ、１８９８＋３Ａ→Ｇ、１７１７－８Ｇ→Ａ、１３４２－２Ａ→Ｃ、４０５＋３Ａ→Ｃ、１７１６Ｇ／Ａ、１８１１＋１Ｇ→Ｃ、１８９８＋５Ｇ→Ｔ、３８５０－３Ｔ→Ｇ、ＩＶＳ１４ｂ＋５Ｇ→Ａ、１８９８＋１Ｇ→Ｔ、４００５＋２Ｔ→Ｃおよび６２１＋３Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択される１以上のヒトＣＦＴＲ変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、１７１７－１Ｇ→Ａ、１８１１＋１.６ｋｂＡ→Ｇ、２７８９＋５Ｇ→Ａ、３２７２－２６Ａ→ＧおよびＩＶＳ１４ｂ＋５Ｇ→Ａ、３８４９＋１０ｋｂＣ→Ｔから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択される１以上のヒトＣＦＴＲ変異を有する。ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、２７８９＋５Ｇ→Ａおよび３２７２－２６Ａ→Ｇから選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異ならびにＦ５０８ｄｅｌ、Ｒ１１７ＨおよびＧ５５１Ｄから選択される１以上のヒトＣＦＴＲ変異を有する。

【１２７０】

ある面において、本発明は、患者、好ましくは哺乳動物に本発明の医薬組成物または錠剤の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する、重症度を軽減するまたは対症的処置する方法に関し、ここで、患者は、図１から選択されるＣＦＴＲ遺伝子変異を有する。

【１２７１】

ある態様において、本発明の組成物は、呼吸器および非呼吸器上皮の頂端膜に残存ＣＦＴＲ活性を示す患者における、嚢胞性線維症の処置、重症度低減または対症的処置に有用である。上皮性表面における残存ＣＦＴＲ活性の存在は、当分野で知られる方法、例えば、標準電気生理学的、生化学的または組織化学的技術を使用して、容易に検出できる。このような方法は、インビボまたはエクスビボ電気生理学的技術を使用する、汗または唾液Cl^-濃度測定または細胞表面密度をモニターするためのエクスビボ生化学的または組織化学的技術を使用して、ＣＦＴＲ活性を同定する。このような方法を使用して、残存ＣＦＴＲ活性は、最も一般的な変異、Ｆ５０８ｄｅｌ、ならびに他の変異、例えば、Ｇ５５１Ｄ変異またはＲ１１７Ｈ変異にホモ接合性またはヘテロ接合性である患者を含む、多種多様な異なる変異についてヘテロ接合性またはホモ接合性である患者で容易に検出できる。ある態様において、本発明の組成物は、残存ＣＦＴＲ活性がわずかであるかまたは残存活性がない患者の嚢胞性線維症の処置、重症度低減または対症的処置に有用である。ある態様において、本発明の組成物は、呼吸器上皮の頂端膜で残存ＣＦＴＲ活性がわずかであるかまたは残存活性がない患者の嚢胞性線維症の処置、重症度低減または対症的処置に有用である。

【１２７２】

他の態様において、本発明の組成物は、薬理学的方法を使用する残存ＣＦＴＲ活性を示す患者における、嚢胞性線維症の処置または重症度低減に有用である。他の態様において、本発明の組成物は、遺伝子処置を使用する残存ＣＦＴＲ活性を有する患者における嚢胞性線維症の処置または重症度低減に有用である。このような方法は、細胞表面に存在するＣＦＴＲの量を増やし、それにより患者に今まで存在しなかったＣＦＴＲ活性を誘発するかまたは患者における既存残存ＣＦＴＲ活性レベルを増大させる。

【１２７３】

ある態様において、本発明の組成物は、残存ＣＦＴＲ活性ある遺伝子型内の、例えば、クラスＩ変異(合成されない)、クラスII変異(誤った折り畳み)、クラスIII変異(制御またはゲーティング障害)、クラスIV変異(コンダクタンス改変)またはクラスＶ変異(合成減少)を示す、患者における嚢胞性線維症の処置または重症度低減に有用である。

【１２７４】

ある態様において、本発明の組成物は、一般に上皮の頂端膜における残存ＣＦＴＲ活性と相関する、ある臨床表現型、例えば、軽度から中程度臨床表現型内の患者における嚢胞性線維症の処置、重症度低減または対症的処置に有用である。このような表現型は、膵臓機能充足を示す患者を含む。

【１２７５】

ある態様において、本発明の組成物は、膵臓機能充足、特発性膵炎および先天性両側輸精管欠損または軽度肺疾患と診断された患者の処置、重症度低減または対症的処置に有用であり、ここで、患者は残存ＣＦＴＲ活性を示す。

【１２７６】

ある態様において、本発明の組成物は、膵臓機能充足、特発性膵炎および先天性両側輸精管欠損または軽度肺疾患と診断された患者の処置、重症度低減または対症的処置に有用であり、ここで、患者は野生型ＣＦＴＲを有する。

【１２７７】

嚢胞性線維症に加えて、ＣＦＴＲ活性の調節は、ＣＦＴＲの変異により直接引き起こされない疾、例えば、ＣＦＴＲが介在する分泌疾患および他のタンパク質折りたたみ疾患に有用であり得る。これらは、慢性閉塞性肺疾患(ＣＯＰＤ)、ドライアイ疾患およびシェーグレン症候群を含むが、これらに限定されない。ＣＯＰＤは、進行性であり、完全に可逆

性ではない気流の制限により特徴付けられる。気流の制限は、粘液分泌過多、気腫および細気管支炎による。変異体または野生型ＣＦＴＲのアクティベーターは、ＣＯＰＤで一般的な粘液分泌過多および粘液線毛クリアランス障害の処置の可能性を提供する。特に、ＣＦＴＲを通過するアニオン分泌増加は、気道表面液体への流体輸送を促進し、粘液を水和し、線毛周囲流体粘性を最適化する可能性がある。これは、粘液線毛クリアランスの増加およびＣＯＰＤと関連する症状の軽減に至る。ドライアイ疾患は、涙房水産生現象ならびに異常涙脂質薄膜、タンパク質およびムチンプロファイルにより特徴付けられる。ドライアイには多くの原因があり、そのいくつかは加齢、レーシック眼手術、関節炎、薬物治療、化学的／熱的熱傷、アレルギーならびに嚢胞性線維症およびシェーグレン症候群のような疾患を含む。ＣＦＴＲを通るアニオン分泌増加は、角膜内皮細胞および眼を囲む分泌腺からの流体輸送を増強し、角膜水和を増加させる。これは、ドライアイ疾患と関係する症状の軽減を助ける。シェーグレン症候群は、免疫系が、体中の眼、口、皮膚、呼吸器組織、肝臓、膣および腸を含む水分産生腺を攻撃する自己免疫性疾患である。症状は、ドライアイ、口渇および膣乾燥ならびに肺疾患を含む。本疾患はまたリウマチ性関節炎、全身性狼瘡、全身性硬化症および多発性筋炎／皮膚筋炎と関係する。欠損したタンパク質輸送がこの疾患の原因と考えられ、それに対する処置選択しは限られている。ＣＦＴＲ活性の増強因子または誘発因子は、これら疾患に影響された種々臓器を水和し、関連症状の軽減を助け得る。

【１２７８】

ある態様において、本発明は、チャネルと本発明の組成物を接触させることを含む、インビトロまたはインビボでアニオンチャネル活性を増強または誘発する方法に関する。他の態様において、アニオンチャネルは、クロライドチャネルまたは炭酸水素チャネルである。他の態様において、アニオンチャネルは、クロライドチャネルである。

【１２７９】

必要な正確な量は、対象の種、年齢および一般的状態、感染の重症度、具体的薬剤、その投与方法などにより、対象毎にかわる。本発明の化合物は、好ましくは投与の容易さおよび用量均一性のために用量単位形態に製剤する。ここで使用する用語“用量単位形態”は、処置する患者に適する、薬剤の物理的に離れた単位をいう。しかしながら、本発明の化合物および組成物の総１日使用は、合理的な医学的判断の範囲内で処置医により決定されることは理解される。あらゆる特定の患者または生物のための特定の有効用量は、処置する障害および障害の重症度；用いる特定の化合物の活性；用いる特定の組成物；患者の年齢、体重、一般的健康、性別および食習慣；用いる特定の化合物の投与の時間、投与経路および排泄速度；処置期間；用いる特定の化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物および医学分野で周知の類似因子を含む、種々の因子による。ここで使用する用語“患者”は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【１２８０】

近年、遺伝子療法を使用して嚢胞性線維症を処置する試みが多数なされている。遺伝子療法は、疾患を処置するための個体の細胞および生物学的組織への遺伝子の挿入、改変または除去である。疾患発症を担う、欠損遺伝子の矯正の技術である。遺伝子療法の最も一般的な形態は、変異遺伝子を置き換えるための不特定ゲノム位置への機能的遺伝子の挿入を含むが、他の形態は、ウイルス感染を可能にする変異の直接矯正または正常遺伝子修飾を含む。本テクノロジーはまだその初期であるが、使用はある程度成功している。

【１２８１】

嚢胞性線維症は、主に一遺伝子変異が引き起こすため、遺伝子療法の良好な標的である。遺伝子の正常コピーを、侵襲性技術または手術を必要とせず、肺への局所送達により患者に送達できる。遺伝子補完手法は、疾患の原因も直接標的とし、複雑な肺病理の多くの面を矯正する。

【１２８２】

ＣＦＴＲ遺伝子のクローニング後間もなく、嚢胞性線維症患者から単離した細胞へのヒト野生型ＣＦＴＲ　ＤＮＡの機能的コピーの送達後Cl^-コンダクタンス欠損が矯正され

るときの原理証明が確立された。今日まで、嚢胞性線維症遺伝子療法の多くの治験薬がヒトで試験されている。これらの初期試験は、主に安全性問題で懸念された。

【１２８３】

ある態様において、本発明は、患者に式Ｉ～Ｉｄの化合物を遺伝子療法と組み合わせて投与することを含む、嚢胞性線維症を処置する方法に関する。遺伝子療法は、引用によりその全体を本明細書に包含させる、国際公開特許出願ＷＯ２０１３０６１０９１号に開示のようなものであり得る。投与は、式Ｉ～Ｉｄの本発明の化合物または医薬組成物のいずれかの投与の前、同時または後であり得る。

【１２８４】

他の態様において、遺伝子療法は、患者に１mL～１０mL以下の(ｉ)ｈＣＥＦ１プロモーターと操作可能に連結したＣＦＴＲポリペプチドをコードする核酸を含む無非ウイルスＣｐＧジヌクレオチドプラスミド(ここで、プラスミドは２mg／mL～３mg／mLの濃度である)および(ii)１０mg／mL～２０mg／mL濃度のＧＬ６７Ａ脂質混合物の複合体を投与することに関する。

【１２８５】

ある態様において、遺伝子療法を、(ｉ)式Ｉ～Ｉｄの化合物および(ii)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸を含む医薬組成物の投与の前、同時または後に患者に投与する。

【１２８６】

ある態様において、遺伝子療法を、(ｉ)式Ｉ～Ｉｄの化合物および(ii)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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を含む医薬組成物の投与の前、同時または後に患者に投与する。

【１２８７】

ある態様において、遺伝子療法を、(ｉ)式Ｉ～Ｉｄの化合物および(ii)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸を含む医薬組成物の投与の前、同時または後に患者に投与する。

【１２８８】

ある態様において、遺伝子療法を、(ｉ)式Ｉ～Ｉｄの化合物；(ii)３－(６－(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)－３－メチルピリジン－２－イル)安息香酸；および(iii)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む医薬組成物の投与の前、同時または後に患者に投与する。

【１２８９】

ある態様において、遺伝子療法を、(ｉ)式Ｉ～Ｉｄの化合物；(ii)(Ｒ)－１－(２,２－ジフルオロベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－Ｎ－(１－(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；および(iii)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む医薬組成物の投与の前、同時または後に患者に投与する。

【１２９０】

ある態様において、遺伝子療法を、(ｉ)式Ｉ～Ｉｄの化合物；(ii)４－(３－(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)イソキノリン－１－イル)安息香酸；および(iii)Ｎ－(５－ヒドロキシ－２,４－ジｔｅｒｔ－ブチル－フェニル)－４－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－カルボキサミドを含む医薬組成物の投与の前、同時または後に患者に投与する。

【１２９１】

キット

他の面において、本発明は、本発明の化合物および／または医薬組成物およびその使用指示を含む、キットに関する。

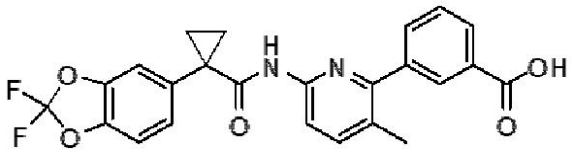
【１２９２】

他の態様において、本発明のキットは、さらに、１以上のさらなる治療剤を含む。他の態様において、さらなる治療剤は、粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染剤、ＣＦＴＲモジュレーターまたは抗炎症剤から選択される。他の態様において、さらなる治療剤はＣＦＴＲモジュレーターである。他の態様において、さらなる治療剤は、ＣＦＴＲ補正因子である。

【１２９３】

他の態様において、さらなる治療剤は

【化３７０】

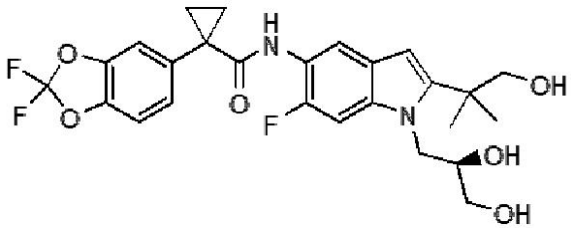


またはその薬学的に許容される塩である。

【１２９４】

他の態様において、さらなる治療剤は

【化３７１】

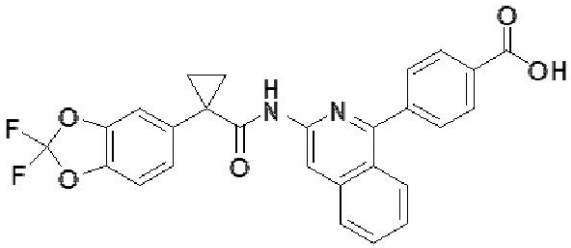


またはその薬学的に許容される塩である。

【１２９５】

他の態様において、さらなる治療剤は

【化３７２】



またはその薬学的に許容される塩である。

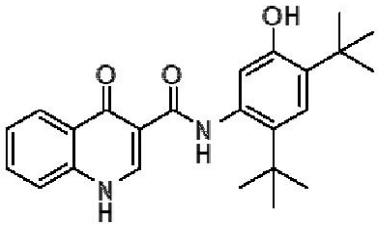
【１２９６】

他の態様において、さらなる治療剤は、ＣＦＴＲ増強因子である。

【１２９７】

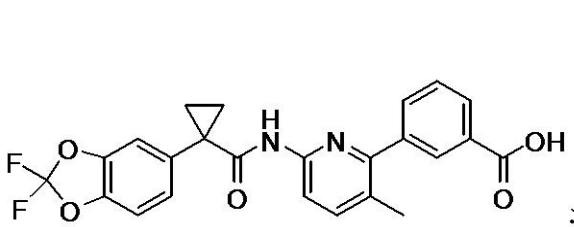
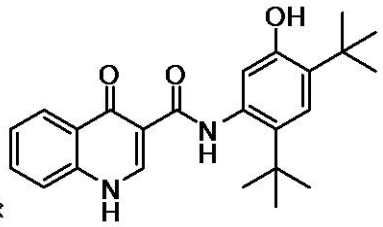
他の態様において、さらなる治療剤は

【化３７３】

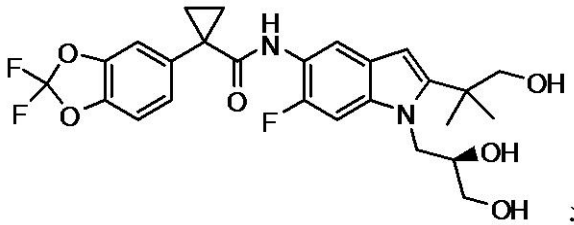
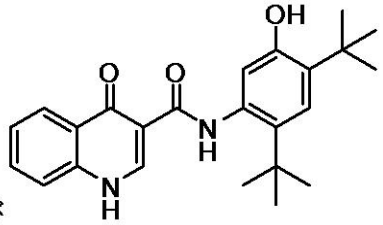


またはその薬学的に許容される塩である。

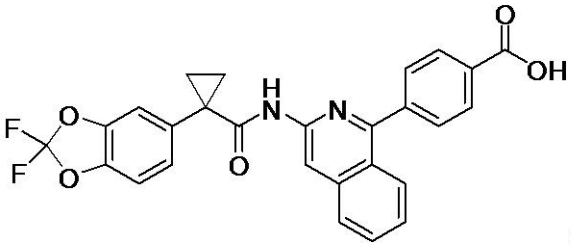
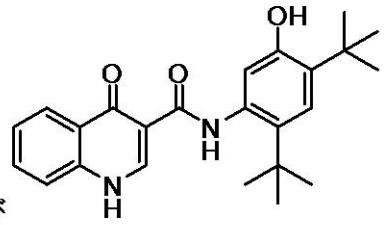
【１２９８】
他の態様において、さらなる治療剤は、ＣＦＴＲ補正因子およびＣＦＴＲ増強因子である。
【１２９９】
他の態様において、さらなる治療剤は
【化３７４】


および


またはこれらの薬学的に許容される塩である。
【１３００】
他の態様において、さらなる治療剤は
【化３７５】

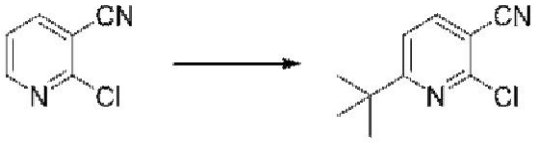

および


またはこれらの薬学的に許容される塩である。
【１３０１】
他の態様において、さらなる治療剤は
【化３７６】

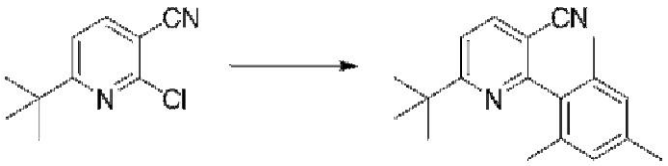

および


またはこれらの薬学的に許容される塩である。
【１３０２】
他の態様において、本発明のキットは、本発明の化合物または医薬組成物および１以上のさらなる治療剤が別々の容器にある、キットを含む。
【１３０３】
他の態様において、本発明のキットは、本発明の化合物または医薬組成物および１以上のさらなる治療剤が同じ容器にある、キットを含む。
【１３０４】
他の態様において、容器はビン、バイアルまたはブリスターパックまたはこれらの組み合わせである。
【１３０５】
本明細書において、化合物が該化合物の構造を正確に記載していないとき、名前より構造が優先し、支配する。
【実施例】

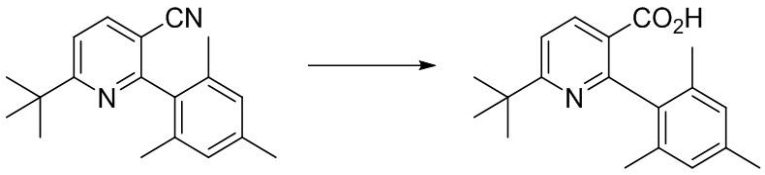
【１３０６】
製造例１：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２，４，６－トリメチルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６)
工程１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル
【化３７７】



２，２－ジメチルプロパン酸(５０mL、８７０mmol)、２－クロロピリジン－３－カルボニトリル(３０ｇ、２２０mmol)および$AgNO_3$(９．２ｇ、５４mmol)を、１０％H_2SO_4水溶液(３００mL)に懸濁した。ペルオキソ二硫酸アンモニウム(９１ｇ、４３０mmol)および水(４８０mL)の溶液を、混合物に添加漏斗から滴下した。混合物を室温で一夜撹拌した。反応混合物のｐＨを３０％NH_4OH(約２５０mL)で約８～９に調節し、混合物を酢酸エチル(３×３００mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル(３７ｇ、８３％)を、静置により固化する透明油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H). ESI-MS m/z 計算値194.1, 実測値195.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.66分(3分ラン)
【１３０７】
工程２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２，４，６－トリメチルフェニル)ピリジン－３－カルボニトリル
【化３７８】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル(４００mg、２．０６mmol)、(２，４，６－トリメチルフェニル)ボロン酸(５０６mg、３．０８mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2*CH_2Cl_2$(７５mg、０．１０mmol)、$NaHCO_3$(１７３mg、２．０６mmol)およびＤＭＥ(２mL)の混合物を、マイクロ波リアクターで１２０℃で３０分加熱した。混合物をCH_2Cl_2および水に分配した。層を分離させ、水層をCH_2Cl_2(２×)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２，４，６－トリメチルフェニル)ピリジン－３－カルボニトリル(２２５mg、３９％)を得た。ESI-MS m/z 計算値278.2, 実測値279.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.84分(3分ラン)
【１３０８】
工程３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２，４，６－トリメチルフェニル)ピリジン－３－カルボン酸
【化３７９】



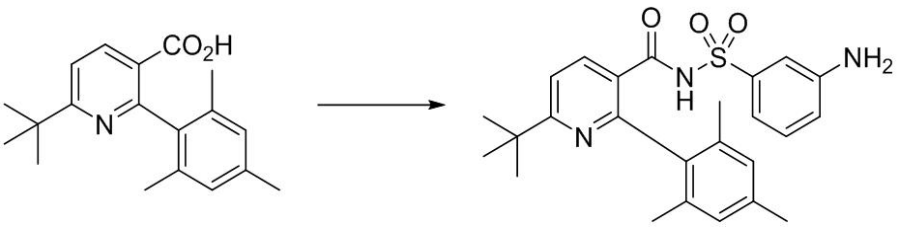
６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２，４，６－トリメチルフェニル)ピリジン－３－カルボニトリル(２２５mg、０．８０８mmol)、ＫＯＨ(４．０Ｍの２．０mL、８．０mmol)およびＥｔＯ

Ｈ(２．３mL)の混合物を、９０℃で２．５日加熱した。混合物を濃ＨＣｌで約ｐＨ２まで酸性化し、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェニル)ピリジン－３－カルボン酸(４０mg、１７％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値297.2，実測値298.4 (M+1)$^+$; 保持時間: 1.77分(3分ラン)

【１３０９】

工程４：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６)

【化３８０】



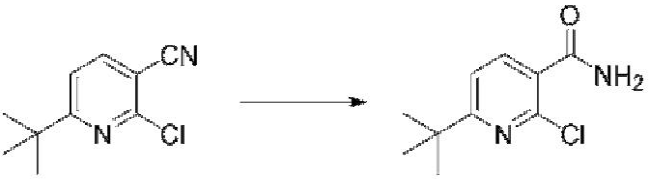
ナトリウム(３－ニトロフェニル)スルホニルアザニド(６０mg、０．２７mmol)を、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェニル)ピリジン－３－カルボン酸(４０mg、０．１３mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(５１mg、０．１３mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(８００．０μL)の混合物に室温で添加した。混合物を７０℃で一夜撹拌し、濾過し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５％ＨＣｌ含有水)に付して、ニトロ中間体、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミドを得た。ニトロ中間体を酢酸(１mL)に溶解し、Ｚｎ(８．８mg、０．１３mmol)を添加した。混合物を室温で３０分撹拌し、濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６)(１３mg、２２％)を得た。ESI-MS m/z 計算値451.2，実測値452.5 (M+1)$^+$; 保持時間: 1.81分(3分ラン)

【１３１０】

製造例２：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－クロロフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３)

工程１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド

【化３８１】



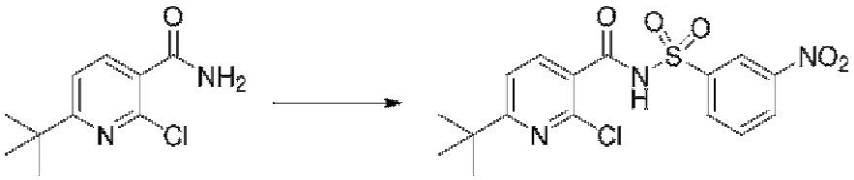
６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル(６．８１ｇ、３５．０mmol)およびＮａＯＨ(１．０Ｍの３８．５mL、３８．５mmol)のＥｔＯＨ(１７５mL)中の混合物に過酸化水素(３０％ｗ／ｖの１９．９mL、１７５mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を室温で４５分撹拌し、さらなる過酸化水素(３０％ｗ／ｖの１９．９mL、１７５mmol)を添加した。１時間後、混合物を飽和重亜硫酸塩ナトリウム溶液でゆっくり反応停止させ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(７．２１ｇ、９７％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値212.1，実測値212.9 (M+1)$^+$; 保持時間: 0.46分(1分ラン)

【１３１１】

工程２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－ピ

リジン－３－カルボキサミド

【化３８２】

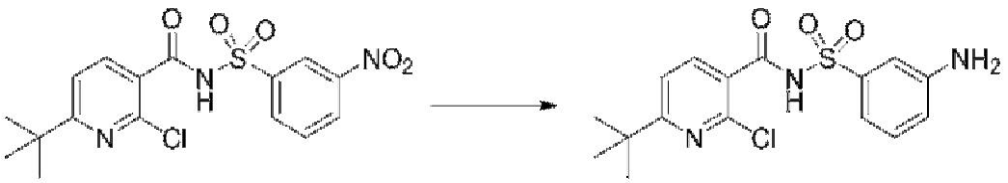


６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－クロロニコチンアミド(３．１９ｇ、１５．０mmol)および３－ニトロベンゼンスルホニルクロライド(３．３２ｇ、１５．０mmol)のＴＨＦ(１００．０mL)溶液に、ＮａＨ(１．８０ｇ、６０％、ｗ／ｗ、４５．０mmol)を少しずつゆっくり添加した。混合物を２時間、室温で撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させた。混合物を酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をジエチルエーテルに溶解した。固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下乾燥させた。濾液を蒸発させ、残渣ををシリカゲルクロマトグラフィー(１～１１％メタノール／CH_2Cl_2)で精製した。２バッチ(エーテルからの固体およびカラムからの産物)を合わせて、６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－クロロ－Ｎ－((３－ニトロフェニル)スルホニル)ニコチンアミド(３．５６ｇ、６０％)を、淡黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値397.1, 実測値398.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.66分(1分ラン)

【１３１２】

工程３：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド

【化３８３】

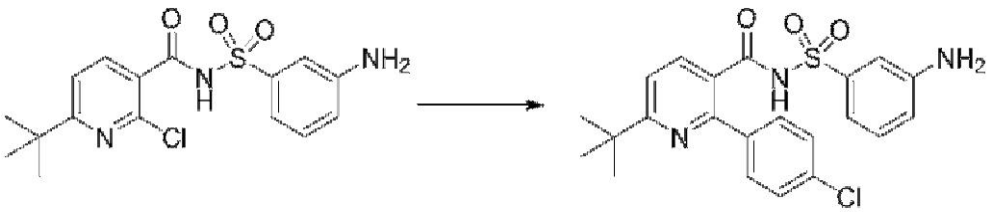


６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－クロロ－Ｎ－((３－ニトロフェニル)スルホニル)ニコチンアミド(１．４０ｇ、３．５２mmol)の氷酢酸(１４０mL)溶液に、亜鉛(５．７６ｇ、８８．０mmol)を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５％メタノール／CH_2Cl_2)に付して、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(１．１２ｇ、８７％)を橙色粘性泡状物として得た。ESI-MS m/z 計算値367.1, 実測値368.6 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.09分(3分ラン)

【１３１３】

工程４：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－クロロフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３)

【化３８４】



(４－クロロフェニル)ボロン酸(２６mg、０．１６mmol)に、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(５０mg、０．１４mmol)のＤＭＡ(０．５mL)。Na_2CO_3(１３６μL、２．０Ｍ、０．２７mmol)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)ジクロロメタン付加物(５mg、０．００７mmol)を添加し、容器を窒素ガス下密閉し、マイクロ波照射下、１２０℃で２０分加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、分取ＨＰＬ

C(１０～９９％水／０.０５mM　ＨＣｌ含有CH_3CN)に付して、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－クロロフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３)(１５mg、２５％)を得た。ESI-MS m/z 計算値443.1, 実測値444.1 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.81分(3分ラン)。

【１３１４】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成した。

Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－フェニル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物６８５)、
(３－アミノフェニル)スルホニル－[８,８－ジメチル－２－(ｐ－トリル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボニル]アザニド(化合物１２３１)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(シクロヘキセン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８０)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－フェニル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１１９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－フルオロフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１７)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－インダン－５－イル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３,４－ジメチルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７４)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２９)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３,５－ジメチルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－イソプロピルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３１４)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－エチルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５９)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２９)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－フルオロ－５－メチル－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３７)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０１)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－フルオロ－３－メチル－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－フルオロ－４－メチル－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４９)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４－ジメチルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｍ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－フルオロフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４６)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２－フルオロ－５－メチル－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５０)(化合物１３５０)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３,４－ジフルオロ

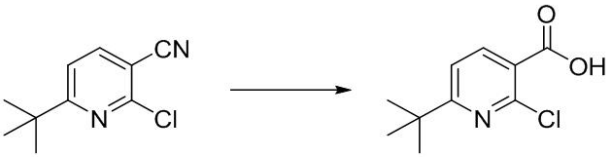
フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１７)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｏ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０３６)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－メトキシフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５０)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２－フルオロ－４－メチル－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３１)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－フェニル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４２)および
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３,４－ジフルオロフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１７)。

【１３１５】

製造例３：Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４)

工程１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボン酸

【化３８５】

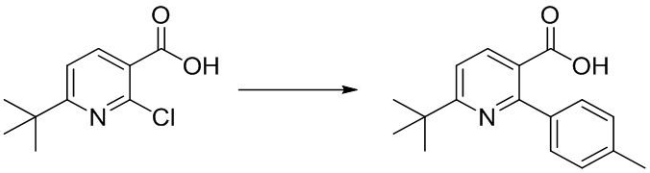


ＫＯＨ(８.６５ｇ、１５４mmol)の水(２５mL)溶液を、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル(５.００ｇ、２５.７mmol)のイソプロパノール(２５mL)溶液に添加した。反応混合物を９０℃で一夜撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチル(７５mL)で希釈し、ＮａＯＨ水溶液(１Ｎ、３×７５mL)で抽出した。合わせた水層をＨＣｌ水溶液(１Ｎ、２００mL)添加によりｐＨ３に酸性化し、酢酸エチルで(２×７５mL)抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボン酸(５.２５ｇ、９６％)を黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値213.1, 実測値214.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.09分(3分ラン). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)

【１３１６】

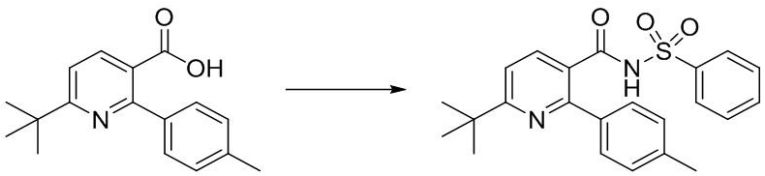
工程２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボン酸

【化３８６】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボン酸(１.３５ｇ、６.３２mmol)およびｐ－トリルボロン酸(１.０３ｇ、７.５８mmol)をＤＭＡ(１４mL)に懸濁した。水性炭酸ナトリウム(２.０Ｍの６.３mL、１３mmol)、続いてジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(２３１mg、０.３１２mmol)を添加した。反応容器を窒素下密閉し、マイクロ波リアクター中、１４０℃で１.５時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル(５０mL)で希釈し、ＮａＯＨ水溶液(１Ｍ、４×５０mL)で洗浄した。合わせた水層を１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ３に酸性化し、酢酸エチル(５×５０mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボン酸(７４０mg、４３％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値269.1, 実測値270.5 $(M+1)^+$;

保持時間: 1.53分(3分ラン)
【１３１７】
次の化合物を、上記方法を使用して合成できる。
８,８－ジメチル－２－(ｐ－トリル)－５,６,７,８－テトラヒドロキノリン－３－カルボン酸。
【１３１８】
工程３：Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４)
【化３８７】



ベンゼンスルホンアミド(２３mg、０.１４mmol)に、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボン酸(３５mg、０.１３mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(４００μL)溶液を添加した。Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(５４mg、０.１４mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１２５μL)溶液、続いて固形炭酸カリウム(５４mg、０.３９mmol)を添加した。反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。さらなるＮ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(０.５当量)を添加し、反応混合物を一夜、８０℃で撹拌した。混合物を冷却し、濾過し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％水／０.０５mM　ＨＣｌ含有アセトニトリル)に付して、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４)(２８mg、５３％)を得た。ESI-MS m/z 計算値408.2, 実測値409.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.93分(3分ラン)
【１３１９】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－エチルフェニル)スルホニル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５０)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－メトキシフェニル)スルホニル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２７)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(４－メトキシフェニル)スルホニル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０６)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(４－シアノフェニル)スルホニル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８８)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)－Ｎ－(２－ピリジルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４０７)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３２)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(５－メチル－２－ピリジル)スルホニル]－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５５)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－シアノフェニル)スルホニル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６２３)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－メトキシフェニル)スルホニル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２４)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－(ｐ－トリル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１３０７)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－(ｐ－トリル)ピ

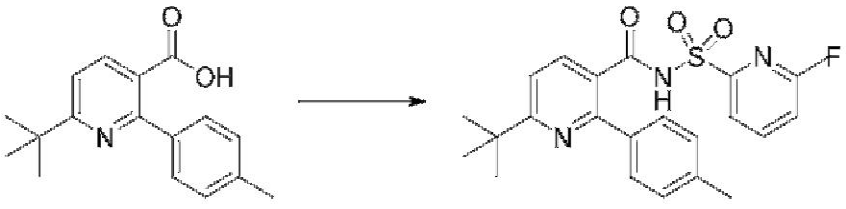
リジン－３－カルボキサミド(化合物１１７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(ｐ－トリル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物４４４)、
８,８－ジメチル－２－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１２９２)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(４－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８０９)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６５)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(ｐ－トリル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物６３５)、
６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２２)、
６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７９８)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－４－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４０１)、
６－(４－フルオロフェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１８)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物４２３)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(ジフルオロメチル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５０１)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２,６－ビス(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２４)、
６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８６１)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７５)および
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２９７)。

【１３２０】

製造例４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８)

工程１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド

【化３８８】



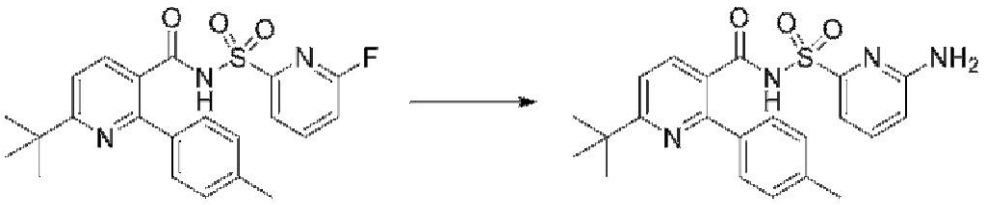
Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(１０４μL、０.５９４０mmol)を、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボン酸(８０mg、０.３０mmol)、６－フ

ルオロピリジン－２－スルホンアミド(５８mg、０.３３mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(１３６mg、０.３５６mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(８００μL)の混合物に室温で添加した。混合物を７０℃で一夜加熱し、冷却した。混合物を酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌに分配した。層を分離させ、水層を酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(６６mg、３８％)を、帯黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値427.1, 実測値428.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.7分(1分ラン)

【１３２１】

工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８)

【化３８９】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(５５mg、０.１３mmol)およびNH_4OH(３０％、８６０μL)の混合物を、マイクロ波リアクター中、１５０℃で３０分加熱した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８)(１７mg、３１％)を得た。ESI-MS m/z 計算値424.2, 実測値425.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.63分(3分ラン)

【１３２２】

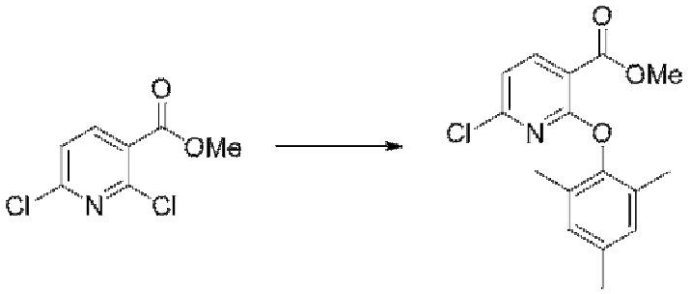
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｍ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(シクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(シクロヘキセン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシフェニル)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４０９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－フルオロフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１７)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－フェニル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３３４)。

【１３２３】

製造例５：６－フェネチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸

工程１：メチル６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート

【化３９０】

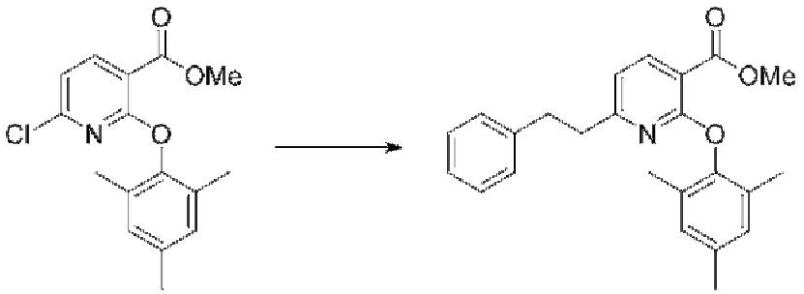


ＮａＨ(６０％、２．１３ｇ、５３．３mmol)を、２,４,６－トリメチルフェノール(６．６０ｇ、４８．５mmol)およびN,N－ジメチルホルムアミド(１５０mL)の溶液に０℃で添加した。混合物を１５分撹拌し、２,６－ジクロロニコチン酸メチル(１０．０ｇ、４８．５mmol)のN,N－ジメチルホルムアミド(２０mL)溶液を滴下した。混合物を１時間、室温で撹拌し、水を添加した。混合物を酢酸エチル(２×)で抽出した。合わせた抽出物を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％CH_2Cl_2／ヘキサン)に付して、メチル６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(３．５８ｇ、２４％)を得た。ESI-MS m/z 計算値305.1, 実測値306.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.87分(1分ラン)

【１３２４】

工程２：メチル６－フェネチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート

【化３９１】

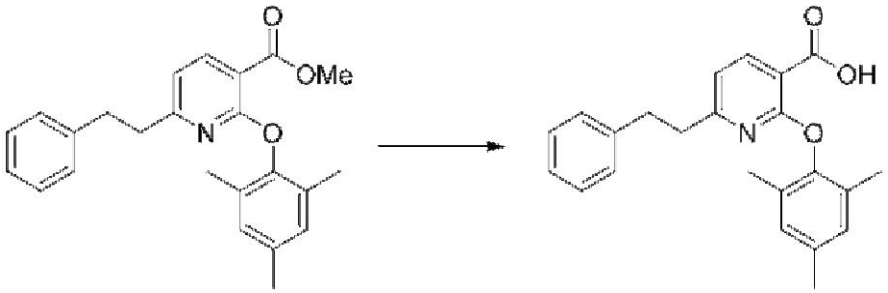


ブロモ－(２－フェニルエチル)亜鉛(０．５Mの３．９mL、２．０mmol)およびジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(３６mg、０．０４９mmol)を、窒素雰囲気下、室温で２０分撹拌した。メチル６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(１５０mg、０．４９mmol)を反応混合物に添加し、マイクロ波リアクター中、１５０℃で１０分加熱した。エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩の飽和水溶液(２mL)および塩化アンモニウムの飽和水溶液を反応混合物に添加した。３０分撹拌後、層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を蒸発乾固し、残渣を分取ＨＰＬＣ(２０～８０％アセトニトリル／５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、メチル６－(２－フェニルエチル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(５６mg、３１％)を得た。ESI-MS m/z 計算値375.2, 実測値376.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.87分(1分ラン)

【１３２５】

工程３：６－フェネチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸

【化３９２】



メチル６－(２－フェニルエチル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(５６mg、０.１５mmol)をメタノール(５mL)に溶解した。ＮａＯＨ(４.０Ｍの２４５μL、０.９８mmol)を添加し、混合物を室温で一夜撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌで約３に調節した。沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、６－フェネチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(２１mg、３６％)を得た。ESI-MS m/z 計算値361.2, 実測値362.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.77分(1分ラン)

【１３２６】

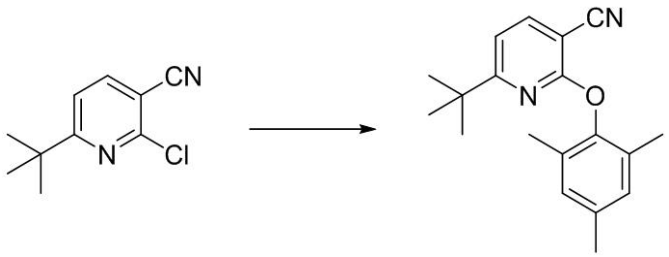
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。６－ベンジル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸。

【１３２７】

製造例６：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８)

工程１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボニトリル

【化３９３】

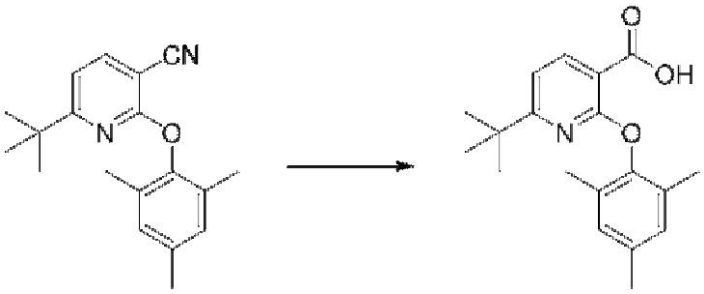


６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル(５.００ｇ、２５.７mmol)、２,４,６－トリメチルフェノール(３.５０ｇ、２５.７mmol)、K_2CO_3(３.９１ｇ、２８.３mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１０mL)を、４０mLバイアルに仕込んだ。混合物を一夜、９５℃で撹拌した。反応混合物をH_2O(１０mL)で希釈し、酢酸エチル(３×２０mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボニトリル(６.７０ｇ、８４％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値294.2, 実測値295.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.31分(3分ラン). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.07 (s, 9H)

【１３２８】

工程２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸

【化３９４】

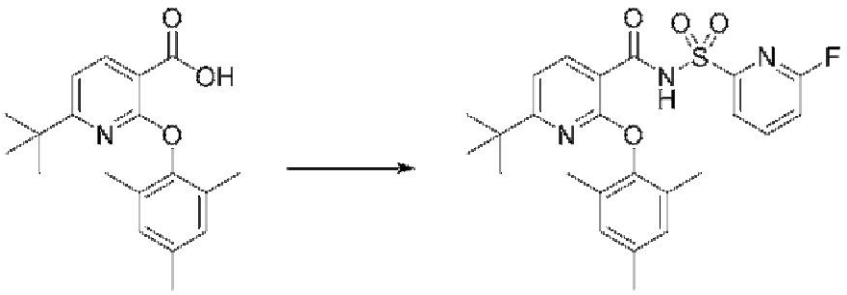


６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボニトリル(４.５０ｇ、１５.３mmol)、ＫＯＨ(５.１５ｇ、９１.７mmol)、ＥｔＯＨ(１３５mL)およびＨ$_2$Ｏ(３２mL)の混合物を、９０℃で一夜加熱した。さらなるＫＯＨ(２.００ｇ、３５.６mmol)を添加し、混合物を９０℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、２Ｎ　ＨＣｌでｐＨ約２に酸性化した。固体を濾過により回収し、５０℃で一夜、真空オーブンに入れて、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(４.６４ｇ、９６％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.04 (s, 9H)

【１３２９】

工程３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化３９５】

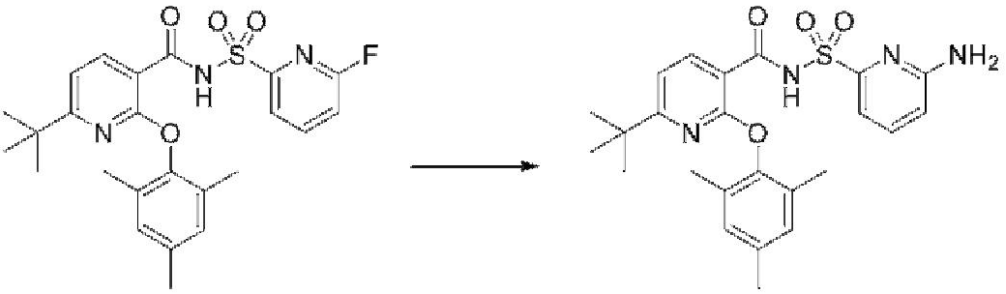


Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン(５６０μL、３.１９mmol)を、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(５００mg、１.５６mmol)、６－フルオロピリジン－２－スルホンアミド(３０９mg、１.７６mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(７２８mg、１.９１mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(５mL)の混合物に室温で添加した。混合物を７０℃で一夜加熱し、冷却した。混合物を酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌに分配した。層を分離させ、水層を酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチル／ヘキサン)に付し、続いて２回目のシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチル／ヘキサン)の精製により、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(２３０mg、２３％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値471.2, 実測値472.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.32分(3分ラン)

【１３３０】

工程４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８)

【化３９６】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(７７mg、０.１６mmol)を水酸化アンモニウム(３０％ｗ／ｗの１０mL)に溶解し、マイクロ波リアクターで、１時間、１５０℃で照射した。混合物を蒸発させ、粗製物質を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／５μM　ＨＣｌ含有水)で精製した。物質をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１００％酢酸エチル／ヘキサン)でさらに精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８)(２７mg、３５％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). ESI-MS m/z 計算値468.2, 実測値469.3 $(M+1)^{+}$; 保持時間: 2.11分(3分ラン)

【１３３１】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－インドール－４－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７５)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２－イソプロピルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４７)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(ジメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４６８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,１,２,２,２－ペンタフルオロエチル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５３)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－６－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２９７)、
Ｎ－(２－アミノチアゾール－４－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５４)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８２６)、
６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－プロプ－１－イニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７２)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－メチルピラゾール－３－イル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９１１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５,６－ジメチル－２－(２,４,６－トリ

メチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４１)、
Ｎ－[[６－(２－ヒドロキシエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９５)、
Ｎ－[[６－(ジメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８６９)、
Ｎ－[[６－(２－アミノエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０２７)、
Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０３２)、
Ｎ－[[６－(２－ジメチルアミノエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２２)、
Ｎ－[(６－シアノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－メチル－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１０２)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(２－ヒドロキシエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９１６)、

【１３３２】

６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(２－ジメチルアミノエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９４７)、
６－[[６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]ピリジン－２－カルボン酸(化合物４６１)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[[６－(ヒドロキシメチル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３４０)、
Ｎ－[[６－(２－アミノエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０５４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３７)、
Ｎ－(２－アジドフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド、
６－メチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フェネチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－(トリフルオロメチル)シクロプロピル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ベンジル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２３３)、
Ｎ－[[６－(イソプロピルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８２)、
Ｎ－[[６－(２－メトキシエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３７２)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１８２)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４１)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[３－(メチルアミノ)フェニル]スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８９)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[３－(ジメチルアミノ)フェニル]スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３１１)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－シアノフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－メチルインドール－７－イル)オキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２６)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１－メチルインドール－４－イル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６)、
Ｎ－[(６－アミノ－５－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７)、
【１３３３】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７８)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－メトキシフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－ピリジルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２)、
Ｎ－[(２－アミノ－４－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８３)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－メトキシ－４－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１７)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ピリジルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３３０)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－メトキシフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(トリフルオロメチル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(３－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－ベンジルオキシ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０)、

６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－５,６,７,８－テトラヒドロキノリン－３－カルボキサミド(化合物２８５)、
Ｎ－[(５－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２－メチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２９６)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－シアノ－２,６－ジメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチルシクロペントキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５０３)、

【１３３４】

Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－メトキシフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－オキソ－１Ｈ－ピリジン－２－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０５)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２－シアノ－４,６－ジメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２１)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－(トリフルオロメチル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(４－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０７)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２－ピリジルメトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５４)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－４－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－Ｎ－[(２－ヒドロキシ－３－ピリジル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(トリフルオロメチル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－シクロプロピル－４－(トリフルオロメチル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－フェノキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノ

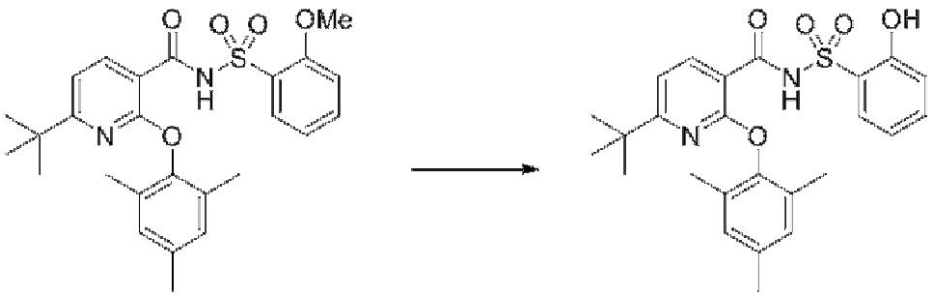
キシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－メチルシクロペントキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－フェノキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３７６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[１－(３－フルオロフェニル)エトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(３－エチルオキセタン－３－イル)メトキシ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１８)、
Ｎ－[[６－(３－アミノプロピルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９８２)、
Ｎ－[[６－(シクロプロピルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９４)、
６－メチル－Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６４６)、
Ｎ－[[６－(２－アミノエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７９２)、
６－メチル－Ｎ－[(６－モルホリノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８３)、
【１３３５】
６－メチル－Ｎ－[[６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１８)、
Ｎ－[[６－(ジメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５０)、
２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１３４７)、
２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－８,８－ジメチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１２４６)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－メトキシ－６－メチル－３－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５３)、
８,８－ジメチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物７１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(オキセタン－２－イルメトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(シクロヘキソキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６４９)、
２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７１)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－フェノキシ－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７９)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－テトラヒドロピラン－３－イルオキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７０６)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチルフェノキシ)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３８)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチルフェノキシ)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２－シアノ－４,６－ジメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７６７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,２－ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[１－(ｏ－トリル)エトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３－メチルオキセタン－３－イル)メトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８２４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４－ジフルオロフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８２９)、
【１３３６】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[１－(４－フルオロフェニル)エトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８６７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(オキセタン－３－イルオキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(１－フェニルエトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８７４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,２－ジメチルシクロプロピル)メトキシ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(テトラヒドロピラン－４－イルメトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４,４－ジフルオロシクロヘキソキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(１－メチル－２－フェニル－エトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルシクロヘキソキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２－イソプロピルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェ

ニルプロポキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－フェノキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０４６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３－フルオロオキセタン－３－イル)メトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０５３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(１－フェニルプロポキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－メチルインドール－７－イル)オキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[[(１Ｒ,５Ｓ)－３－ビシクロ[３.１.０]ヘキササニル]オキシ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－シアノ－２,６－ジメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－フルオロ－２－メチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチルシクロヘキソキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１０８)、
【１３３７】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(シクロブトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(１－シクロプロピルエトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(１Ｒ,２Ｒ,４Ｓ)－ノルボラン－２－イル]オキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－ノルボラン－２－イルオキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(シクロプロピルメトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(１－シクロブチルエトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(シクロヘプトオキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－メチル－２－フェニル－エトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２－メチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－テトラヒドロピラン－４－イルオキシ－ピリジン－３－カルボキサミ

ド(化合物１３２４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ノルボラン－２－イルオキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３４９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－７,７－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,８－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物６６５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,５－ジメチルシクロペントキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４３３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチルシクロヘキソキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６１)、
３－[[６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]安息香酸(化合物２０５)、
【１３３８】
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－フェネチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ベンジル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)キノリン－３－カルボキサミド(化合物２１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)キノリン－３－カルボキサミド(化合物７０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)キノリン－３－カルボキサミド(化合物９１)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)キノリン－３－カルボキサミド(化合物２６０)、
Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)キノリン－３－カルボキサミド(化合物２４０)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－８,８－ジメチル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１５)。
【１３３９】
製造例７：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１)

【化３９７】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－メトキシフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５)(９９mg、０.２１mmol)をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(１０mL)に溶解した。混合物を－７８℃に冷却し、ＢＢｒ$_3$(１.０mL、１M、１.０mmol)をゆっくり添加した。混合物を、室温で一夜温めた。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$(１０mL)で希釈し、酢酸エチル(２×５mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(２０～８０％アセトニトリル／５mM ＨＣｌ含有水)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１)(６３mg、６６％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.04 (s, 9H). ESI-MS m/z 計算値468.2, 実測値469.0 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.16分(3分ラン)

【１３４０】

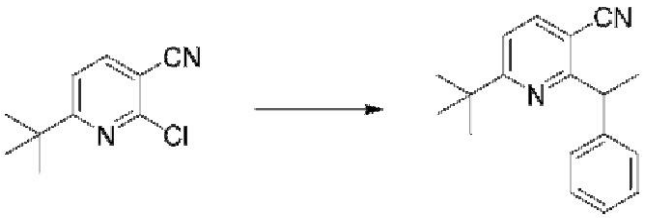
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７)および
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９５)。

【１３４１】

製造例８：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエチル)ピリジン－３－カルボン酸

工程１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエチル)ピリジン－３－カルボニトリル

【化３９８】

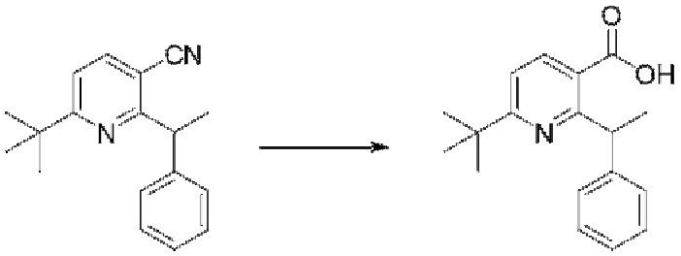


ブロモ(１－フェニルエチル)亜鉛(０.５Ｍの４.１mL、２.１mmol)およびジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(３８mg、０.０５１mmol)の混合物を、窒素雰囲気下、室温で２０分撹拌した。６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル(１００mg、０.５１mmol)を添加し、反応混合物をマイクロ波リアクター中、１５０℃で１０分加熱した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエチル)ピリジン－３－カルボニトリル(１２０mg、８０.%)を得た。ESI-MS m/z 計算値264.2, 実測値265.4 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.28分(3分ラン)

【１３４２】

工程２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエチル)ピリジン－３－カルボン酸

【化３９９】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエチル)ピリジン－３－カルボニトリル(１２０mg、０.４５mmol)、ＫＯＨ(４.０Ｍの１.１mL、４.４mmol)およびＥｔＯＨ(１.２mL)の混合物を、９０℃で一夜加熱した。混合物を濃縮し、濃ＨＣｌを残渣に添加した。固体を回収し、水で洗浄した。固体を、６０℃で一夜真空オーブンに入れて、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエチル)ピリジン－３－カルボン酸[ESI-MS m/z 計算値283.2, 実測値284.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.78分(1分ラン)]および６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエチル)ピリジン－３－カルボキサミド[ESI-MS m/z 計算値282.2, 実測値283.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.69分(1分ラン)]の約１：１混合物を得た。

【１３４３】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピリジン－３－カルボン酸、

Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７１)および

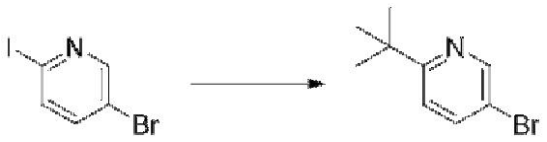
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４６)。

【１３４４】

製造例９：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピリジン－２－カルボン酸

工程１：５－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン

【化４００】

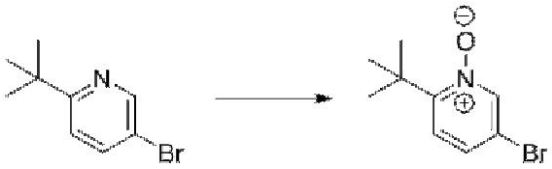


ｔｅｒｔ－ブチルマグネシウムクロライド(ＴＨＦ中１.０Ｎ溶液６０mL、６０mmol)を、－７８℃に冷却したＣｕＣＮ(２.７ｇ、３０mmol)のＴＨＦ(６０mL)中の帯緑色懸濁液にゆっくり添加し、得られた灰色混合物を－７８℃で１時間撹拌した。５－ブロモ－２－ヨードピリジン(４.３ｇ、１５mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液を添加した。反応混合物を－７８℃で１時間、次いで０℃で３時間撹拌して、室温で一夜、徐々に温めた。水酸化アンモニウム(２０％の８０mL)を添加し、得られた混合物を濾過し、酢酸エチル(１００mL)で洗浄した。濾液をブライン(４０mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、５－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン(２.２ｇ、６８％；２０％ヘプタン含有)を、無色油状物として得た。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (s, 9H), 7.23 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 214.0

【１３４５】

工程２：５－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン－Ｎ－オキシド

【化４０１】

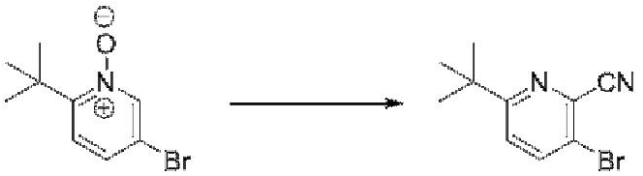


３－クロロ過安息香酸(７７％グレードの４．４０ｇ、１７．９mmol)を、５－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン(３．７０ｇ、１３．８mmol)のジクロロメタン(４５mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で一夜撹拌した。Ｃａ(ＯＨ)$_2$(４．１ｇ、４４mmol)を添加し、得られた混合物を室温で３０分撹拌し、セライトパッドで濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、５－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン－Ｎ－オキシド(２．７ｇ、８５％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 230.0

【１３４６】

工程３：６－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン－２－カルボニトリル

【化４０２】

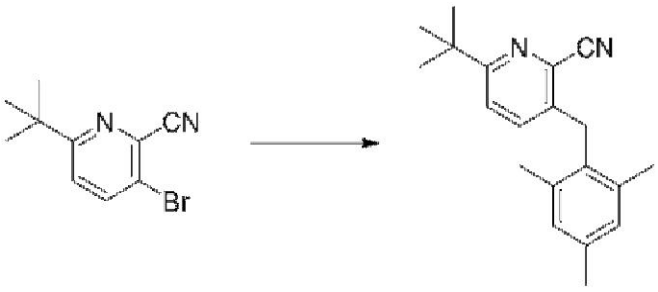


トリメチルシランカルボニトリル(８．８mL、７０mmol)およびＥｔ$_3$Ｎ(７．４mL、５３mmol)を、５－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン－Ｎ－オキシド(２．７ｇ、１２mmol)のアセトニトリル(２０mL)に室温で添加した。反応混合物を１００℃で一夜加熱した。さらなるトリメチルシランカルボニトリル(２．４mL、１９mmol)およびＥｔ$_3$Ｎ(２．１mL、１５mmol)を添加し、反応混合物を再び、一夜加熱還流した。アセトニトリルの大部分を減圧下除去し、残渣を酢酸エチル(１００mL)に溶解した。有機層をＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液(２０mL)およびブライン(２０mL)で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１５％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、３－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン－２－カルボニトリル(２．６ｇ、９３％)を、無色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (s, 9H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 238.9

【１３４７】

工程４：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピリジン－２－カルボニトリル

【化４０３】



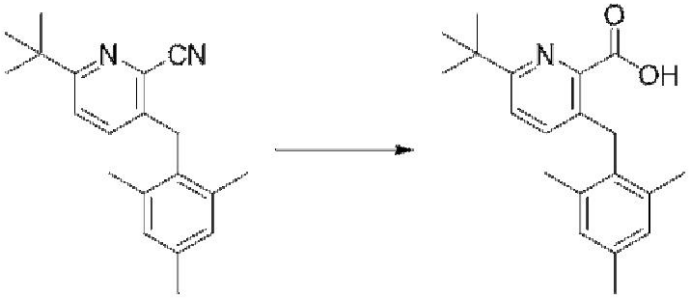
テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)(５３０mg、０．４６mmol)を、３－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン－２－カルボニトリル(１．１ｇ、４．６mmol)のＴＨＦ(１２mL)溶液に封管中点かした。混合物を３回排気し、窒素で再充填し、(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル亜鉛ブロマイド原液(ＴＨＦ中１．０Ｍ溶液９．２mL、９．２mmol)を室温で添加した。橙色溶液を６０℃で一夜撹拌した。反応混合物を５％クエン

酸(２０mL)で反応停止させ、得られた混合物を酢酸エチル(２×４０mL)で抽出した。合わせた有機層を水(２×１５mL)およびブライン(１５mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(５～３０％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピリジン－２－カルボニトリル(１.２ｇ、８９％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 (s, 9H), 2.17 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 293.2

【１３４８】

工程５：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピリジン－２－カルボン酸

【化４０４】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピリジン－２－カルボニトリル(９００mg、３.０８mmol)を酢酸(８mL)に溶解した。濃ＨＣｌ(８mL)を添加し、反応混合物を１２０℃で３日撹拌した。さらなる酢酸(２mL)および濃ＨＣｌ(２mL)を添加し、反応混合物を１２０℃でさらに２４時間撹拌した。酢酸の大部分を減圧下除去し、得られた不均一混合物を２５％ＮａＯＨ水溶液で約８～１０のｐＨに塩基性化した。５％クエン酸水溶液(２０mL)を添加し、水層をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(２×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を水(２×２０mL)およびブライン(２０mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピリジン－２－カルボン酸(６６０mg、６８.８％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (s, 9H), 2.12 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 12.25 (br s, 1H). $[M+H]^+$ = 312.2

【１３４９】

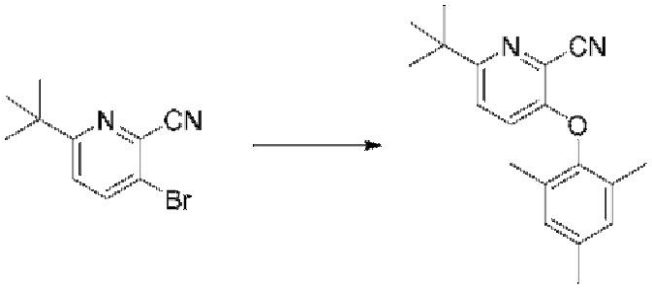
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピリジン－２－カルボキサミド(化合物２２)およびＮ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピリジン－２－カルボキサミド(化合物３１３)。

【１３５０】

製造例１０：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－２－カルボン酸

工程１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－２－カルボニトリル

【化４０５】

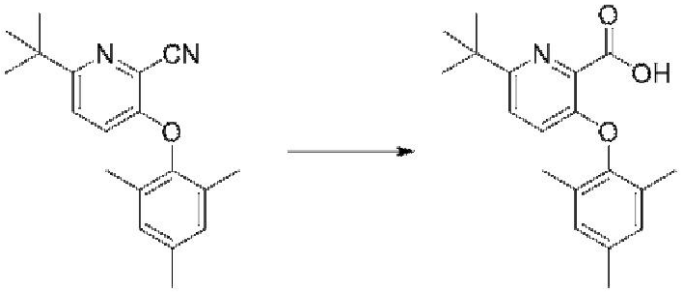


３－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン－２－カルボニトリル(１．０ｇ、４．２mmol)、２,４,６－トリメチルフェノール(０．５７ｇ、４．２mmol)およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$(２．０ｇ、６．３mmol)のＤＭＳＯ(８mL)中の混合物を１００℃で一夜加熱した。一度室温に冷却し、酢酸エチル(７０mL)を添加し、有機層を水(２×２０mL)およびブライン(２０mL)で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－２－カルボニトリル(１．０ｇ、８１％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (s, 9H), 2.08 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 295.1

【１３５１】

工程２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－２－カルボン酸

【化４０６】



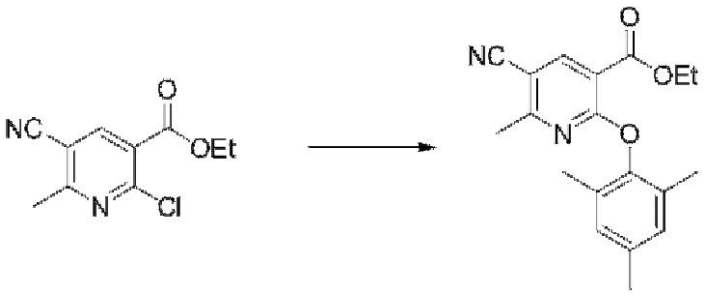
６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－２－カルボニトリル(７００mg、２．３８mmol)を酢酸(９mL)に溶解した。濃ＨＣｌ(９mL)を添加し、反応混合物を１２０℃で２日加熱した。一度室温に冷却し、反応混合物を減圧下濃縮乾固した。残渣を水(２０mL)に懸濁し、２Ｎ　ＮａＯＨ(３mL)を添加して、透明水溶液を得た。水層をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(２×１０mL)で洗浄し、５％クエン酸(２０mL)の添加により酸性化し、得られた混合物を酢酸エチル(２×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を水(２×２０mL)およびブライン(２０mL)で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン(１０mL)で０℃で摩砕して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－２－カルボン酸(５７４mg、７７％)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (s, 9H), 2.08 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 6.89 - 6.92 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 11.68 (br s, 1H). $[M+H]^+$ = 314.2

【１３５２】

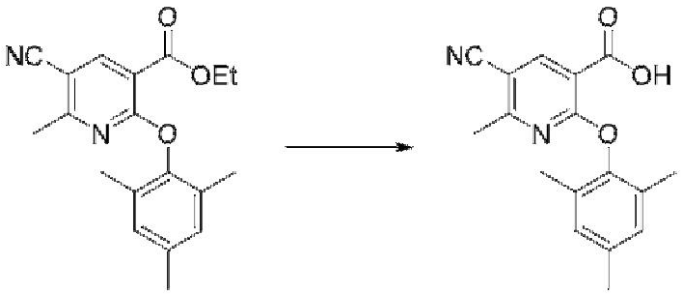
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－２－カルボキサミド(化合物１０６)およびＮ－(ベンゼンスルホニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－２－カルボキサミド(化合物３５０)。

【１３５３】

製造例１１：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－シアノ－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４)
工程１：エチル５－シアノ－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート
【化４０７】

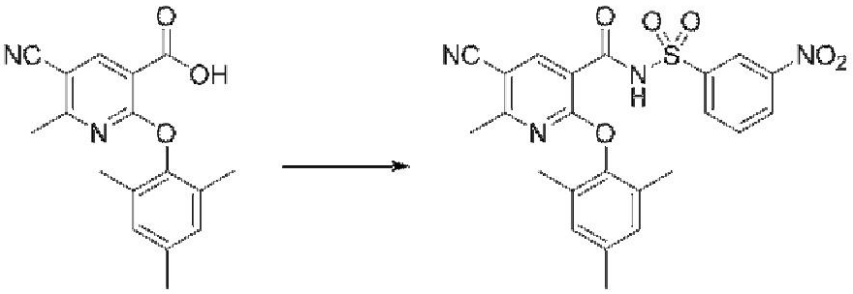


エチル２－クロロ－５－シアノ－６－メチル－ピリジン－３－カルボキシレート(５１８mg、２.３１mmol)、２,４,６－トリメチルフェノール(３７７mg、２.７７mmol)および炭酸セシウム(１.５０ｇ、４.６１mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(５mL)中で合わせ、９０℃で１時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌに分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、エチル５－シアノ－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレートを得た。ESI-MS m/z 計算値324.2, 実測値325.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.77分(1分ラン)
【１３５４】
工程２：５－シアノ－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸
【化４０８】



粗製エチル５－シアノ－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレートをメタノール(１２mL)に溶解し、ＮａＯＨ(１.０Ｍの１２mL、１２mmol)を添加した。混合物を７０℃で３時間加熱した。混合物を冷却し、１Ｎ　ＨＣｌの添加により酸性とした。得られた沈殿を濾過により回収した。固体をさらに乾燥させて、５－シアノ－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(５００mg、２工程で７３％)を得た。ESI-MS m/z 計算値296.1, 実測値297.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.63分(1分ラン)
【１３５５】
工程３：５－シアノ－６－メチル－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化４０９】

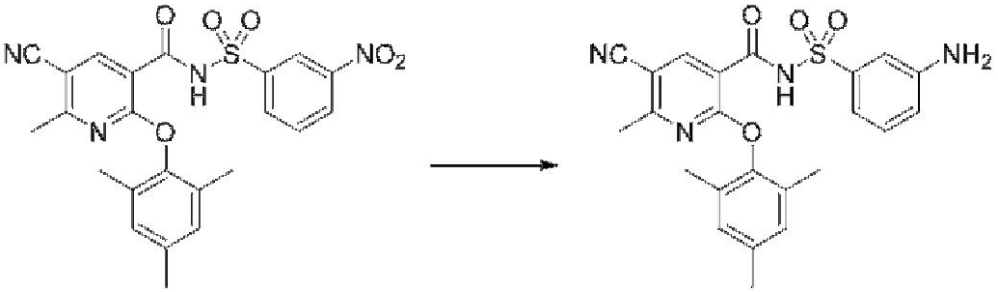


５－シアノ－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(６５mg、０.２２mmol)、[(３－ニトロフェニル)スルホニルアミノ]ナトリウム(９８mg、０.４４mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(１７０mg、０.４４mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)を合わせ、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水(１mL)で希釈し、酢酸エチル(２×５mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(２０～８０％アセトニトリル／５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、５－シアノ－６－メチル－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値480.1, 実測値481.5 (M+1)$^+$; 保持時間: 0.73分(1分ラン)

【１３５６】

工程４：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－シアノ－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４)

【化４１０】



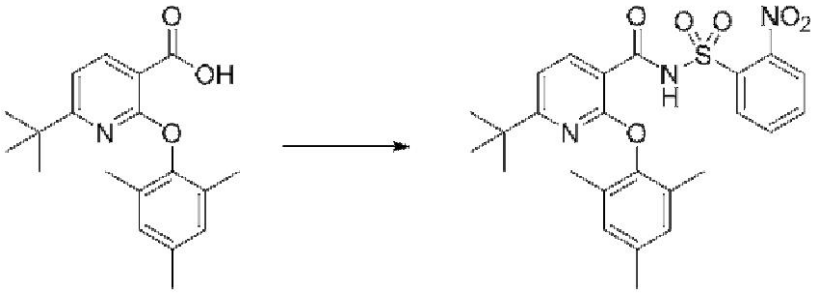
５－シアノ－６－メチル－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(工程３から)をメタノール(１０mL)に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ(１２mg、０.０１１mmol)を添加した。混合物を水素バルーン下、室温で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(２５～７５％アセトニトリル／５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－シアノ－６－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４)(１５mg、２工程で１５％)を得た。ESI-MS m/z 計算値450.1, 実測値451.0 (M+1)$^+$; 保持時間: 1.68分(3分ラン)

【１３５７】

製造例１２：Ｎ－(２－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２２)

工程１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－ニトロフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化４１１】

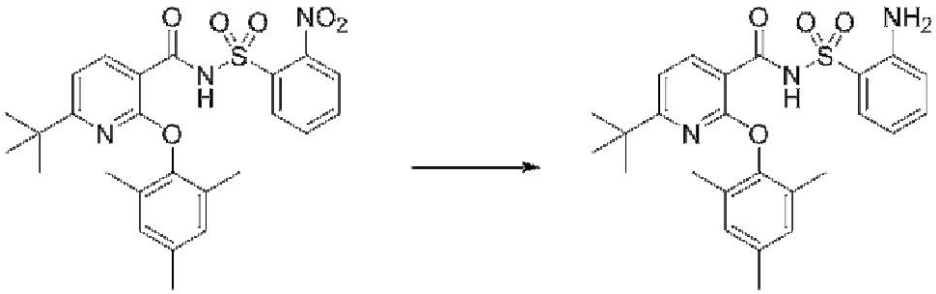


６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(５０mg、０.１６mmol)、２－ニトロベンゼンスルホンアミド(３２mg、０.１６mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(９１mg、０.２４mmol)、エチルジイソプロピルアミン(５６μL、０.３２mmol)およびＮＭＰ(１mL)を合わせた。混合物を７５℃で１６時間加熱し、室温に冷却した。反応混合物を水(１mL)で希釈し、酢酸エチル(２×５mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(３０～９０％アセトニトリル／５mM ＨＣｌ含有水)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－ニトロフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値497.2, 実測値498.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.89分(1分ラン)

【１３５８】

工程２：Ｎ－(２－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２２)

【化４１２】

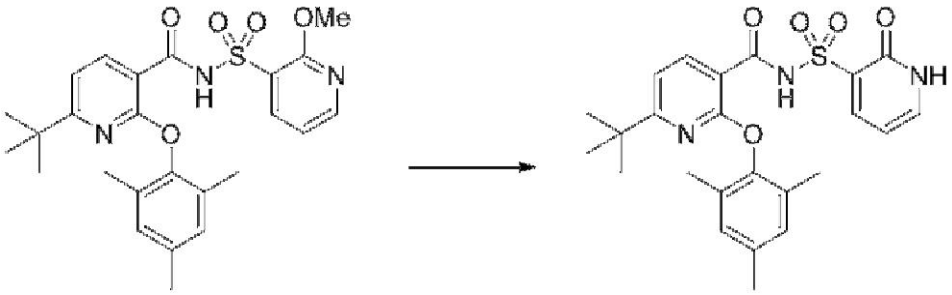


６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－ニトロフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(２３mg、０.０４６mmol)をＥｔＯＨ(５mL)に溶解し、１０％Ｐｄ／Ｃ(２mg、０.０２mmol)を添加した。混合物を水素バルーン下、室温で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(２０～８０％アセトニトリル／５mM ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－(２－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２２)(４.８mg、３３％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.33 (s, 2H), 1.13 (s, 9H). ESI-MS m/z 計算値467.2, 実測値468.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.25分(3分ラン)

【１３５９】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８６)、Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－シクロヘキシル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３７)、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２９４)およびＮ－(３－アミノ－１－メチル－ピラゾール－４－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメ

チルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１)。
【１３６０】
製造例１３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１)
【化４１３】



６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１)(４５mg、０.０９３mmol)をジオキサン(１mL)に溶解し、ＨＣｌ水溶液(４.０Ｍの０.５mL、２.０mmol)を添加した。反応混合物を９０℃で１時間加熱し、冷却し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(２０～８０％アセトニトリル／５μＭ　ＨＣｌ含有水)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１)(１９mg、２０.％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.05 (s, 9H). ESI-MS m/z 計算値469.2, 実測値470.3 $(M+1)^{+}$; 保持時間: 1.95分(3分ラン)
【１３６１】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５)、
７,７－ジメチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,８－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１１９９)、
２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－８,８－ジメチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物６３４)、
８,８－ジメチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物８９９)、
６－(１－メチルシクロプロピル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２６)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(４－メチル－２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１１)、
６－(４－エトキシ－３－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０１)、
６－(４－メチルシクロヘキシル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４３)、

６－(４,４－ジメチルシクロヘキシル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９１)、
６－(４,４－ジフルオロシクロヘキシル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２９)および
６－シクロヘキシル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５７)。

【１３６２】

製造例１４：６－フルオロピリジン－２－スルホンアミド

工程１：２－(ベンジルチオ)－６－フルオロピリジン

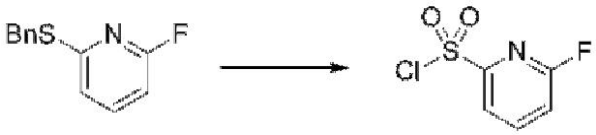
【化４１４】

ＢｎＳＨ(１８.１ｇ、１４６mmol)のＴＨＦ(１.１２Ｌ)溶液に、６０％ＮａＨ(６.６０ｇ、１６５mmol)を１０分かけて少しずつ添加した。反応混合物を室温で１５分撹拌し、２,６－ジフルオロピリジン(１３.７mL、１５０mmol)のＴＨＦ(１００mL)溶液を１０分かけて滴下した。得られた透明溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O(２５０mL)で反応停止させ、得られた混合物をEt_2O(８００mL)で抽出した。有機層をH_2O(４００mL)およびブライン(２５０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１００％ヘキサン、続いてヘキサン中１～１０％酢酸エチルの勾配)で精製して、２－(ベンジルチオ)－６－フルオロピリジン(３２.０ｇ、１００％)を得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7.56 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.21 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H)

【１３６３】

工程２：６－フルオロピリジン－２－スルホニルクロライド

【化４１５】

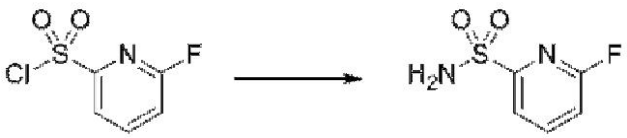


２－(ベンジルチオ)－６－フルオロピリジン(３２.０ｇ、１４６mmol)を$CHCl_3$(５００mL)に溶解し、H_2O(４００mL)を添加した。塩素を、２時間、反応混合物をとおしてゆっくりバブリングさせた。(註：３０％ＮａＯＨ水溶液トラップ(１～１.５Ｌ)、続いて飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(１～１.５Ｌ)トラップを使用して過剰なCl_2を中和した)。反応混合物は添加中に温かくなり、黄色懸濁液が形成された。反応を、$Na_2S_2O_5$(２００ｇ)のH_2O(４５０mL)溶液で注意深く反応停止させた(発熱および発泡)。層を分離させ、水層を$CHCl_3$(２００mL)で１回抽出した。有機層を合わせ、H_2O(３００mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固して、不純６－フルオロピリジン－２－スルホニルクロライドを帯褐色油状物として得た。この物質を、そのまま次工程で使用した。

【１３６４】

工程３：６－フルオロピリジン－２－スルホンアミド

【化４１６】



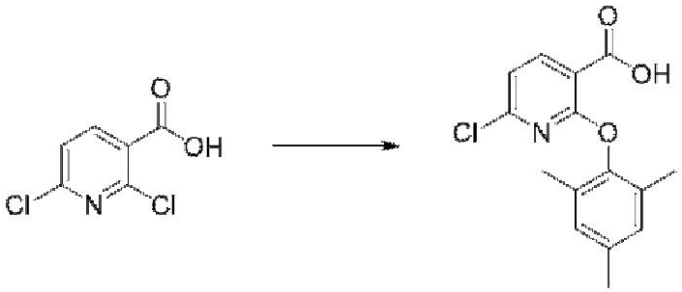
粗製６－フルオロピリジン－２－スルホニルクロライド(工程２から)をCH_2Cl_2(１Ｌ)に溶解し、溶液を－７８℃に冷却した。アンモニアを、溶液をとおして２５分バブリングした。混合物を１時間、室温で撹拌し、沈殿生成物を濾過により除去し、CH_2Cl_2(２×)で洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、約５０mLに濃縮し、濾過し、固体をCH_2Cl_2／ヘキサン(５０／５０mL)で洗浄し、乾燥させて、６－フルオロピリジン－２－スルホンアミド(１２.０ｇ、４６％収率、純度約９０％)を、灰色固体として得た。^{1}H NMR (DMSO, 250 MHz) δ 8.27 (q, J=8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.48 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H)

【１３６５】

製造例１５：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５５)

工程１：６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸

【化４１７】

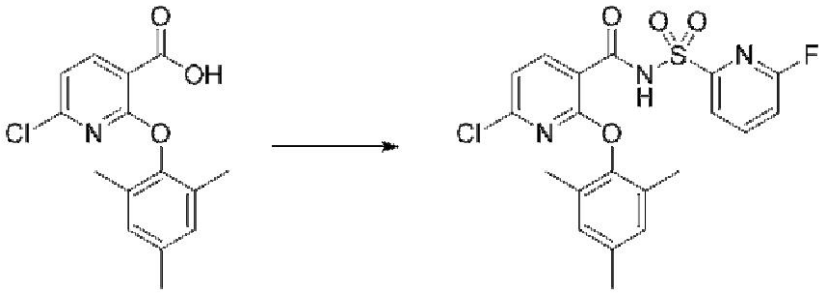


２,４,６－トリメチルフェノール(１３.６ｇ、１００mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(３００mL)溶液に、０～５℃で、固形ＮａＨ(鉱油中６０％、８.８０ｇ、２２０mmol)を注意深く添加した。得られた懸濁液を同温度で１５分撹拌後、固体２,６－ジクロロ－ニコチン酸(１９.２ｇ、１００mmol)を添加した。反応混合物を室温で２０分、次いで８０℃で一夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、冷$NaHSO_4$溶液(２００mL水中２４.０ｇ)に注加した。得られた懸濁液を室温で３０分撹拌した。沈殿を濾過により回収し、水、続いてEt_2O／ヘキサン(２００／５００mL)で洗浄し、４０℃で減圧下、乾燥させて、６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸を帯褐色固体として得た(１９.２ｇ、６６％)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.38 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.99 (s, 6H). ESI-MS m/z 計算値291.1, 実測値292.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.34分(3分ラン)

【１３６６】

工程２：６－クロロ－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化４１８】



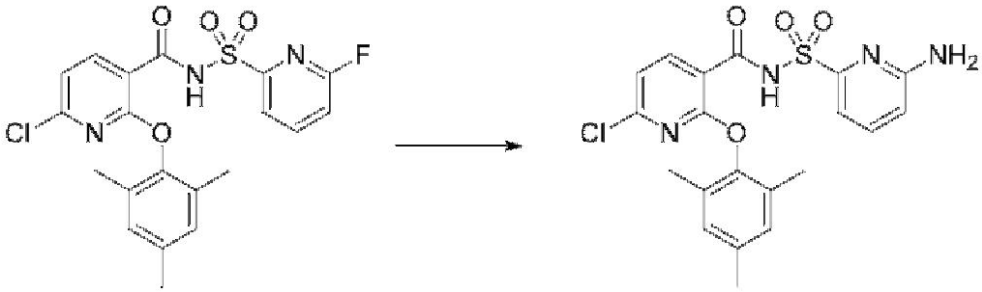
６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(２３.７ｇ、８１.４mmol)を、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(３５.０ｇ、９２.１mmol)、６－フルオロピリジン－２－スルホンア

ミド(１６．５ｇ、９３．８mmol)およびエチルジイソプロピルアミン(３６mL)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(４００mL)の混合物に５℃で添加した。得られた混合物を室温で一夜撹拌し、１Ｎ　ＨＣｌ(１５０mL)で反応停止させた。混合物を水(４５０mL)で希釈し、得られた固体を濾過により回収し、水(５００mL)、メタノール(２００mL)およびEt_2O(４００mL)で洗浄した。固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～４％メタノール／CH_2Cl_2)で精製して、６－クロロ－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た(２２．２ｇ、６０％)を得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.36 (dd, J=15.7, 7.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H)

【１３６７】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化４１９】

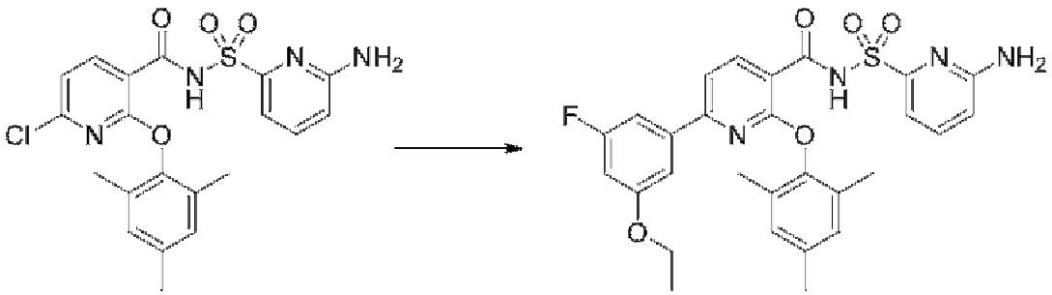


６－クロロ－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(１２．０ｇ、２６．７mmol)をNH_4OH(２８～３０％、２５０mL)およびＤＭＳＯ(２００mL)と、１Ｌ耐圧容器中、０℃で混合した。容器を密閉し、９２℃(油浴)で２日、８５℃でさらに２日加熱した。溶媒(水およびＤＭＳＯ)を除去し、残渣をCH_2Cl_2／酢酸エチル／メタノール混合物溶媒(２５／２５／２５mL)に懸濁した。懸濁液を室温で１５分音波処理し、濾過した。固体をCH_2Cl_2／酢酸エチル／メタノール(１０／１０／１０mL)で洗浄し、乾燥させて、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミドを白色固体として得た(６．８ｇ、５７％)を得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.60 (br, s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H)

【１３６８】

工程４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５５)

【化４２０】



Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－６－クロロ－２－(メシチルオキシ)－ニコチンアミド(３０mg、０．０６７mmol)、３－エトキシ－５－フルオロ－ベンゼンボロン酸(２５mg、０．１３mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(５．０mg)、K_3PO_4(２．０Ｍ、０

.１３mL)およびN,N－ジメチルホルムアミド(０.６mL)の混合物を含むバイアルを窒素で通気し、密閉した。混合物を８０℃で一夜加熱し、冷却し、ＤＭＳＯ(０.３mL)で希釈した。混合物を分取ＨＰＬＣ(３０～９０％アセトニトリル／５μM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５５)(２０mg、５４％)を得た。ESI-MS m/z 計算値550.2, 実測値551.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 3.15分(5分ラン)

【１３６９】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－シクロプロピル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０５０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジメチルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ベンズアミド(化合物１５４９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６－ビニル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－ヒドロキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５０５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メチル－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－４－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メチルインダゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５１)、
Ｎ－[[６－(アミノメチル)－２－ピリジル]スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－メチル－５－(トリフルオロメチル)ピラゾール－３－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－２－カルボキサミド(化合物１４５６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－プロピルピラゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４,４－ジメチルシクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４,４－ジフルオロシクロヘキシル

)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－エチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－イソプロピル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２３２)、
【１３７０】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－シクロペンチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－メトキシプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７９１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ペンチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８６２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシエチル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－シクロヘキシル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(１－ピペリジル)ピリミジン－５－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－メトキシ－４－メチル－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－フルオロ－２－メトキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,４－ジフルオロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４３９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシ－３－メチル－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(モルホリノメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４６５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシ－３－メチル－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロポキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４３６)、
６－(２－フルオロ－４－メトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３７４)、
６－[２－メチル－５－(トリフルオロメチル)ピラゾール－３－イル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９１)、
６－(４－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物

４０５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(１－イソブチルピラゾール－４－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８１)、
【１３７１】
６－(４－イソプロポキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９４)、
６－(１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルインドール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(シアノメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－メトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシピリミジン－５－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４４９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メトキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－フルオロ－４－(イソプロピルカルバモイル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－エトキシ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,６－ジメトキシ－４－メチル－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６２９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(シアノメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－３－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(ｍ－トリル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－６－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(１－ピペリジルメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８６)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(２,２,２－トリフルオロエトキシ)－３－ピリジル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９７)、
【１３７２】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７００)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－フルオロ－５－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－４－イル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－ヒドロキシ－３－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７６８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジメチルアミノ)－３－ピリジル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８７)、
６－[３－(アミノメチル)フェニル]－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８０１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,５－ジフルオロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８０３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(モルホリノメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジメトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８２８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メチル－２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メチル－２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－メチル－２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６０２)、
６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０４４)、
２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１０)、
２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８９２)、
２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル

)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１３)、
２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(４－エトキシフェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８１３)、
【１３７３】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８６６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(４－エトキシフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６４１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エチルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソプロピルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７０９)、(化合物７０９)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エチルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９００)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－クロロ－２－メトキシ－４－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メトキシ－２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシ－２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－フルオロ－２－メトキシ－４－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－４－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソプロピルピラゾール－３

－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７９３)、
【１３７４】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－プロポキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシ－３－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－クロロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－６－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－４－メチル－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０００)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(シクロペンテン－１－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－２－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８９７)、(化合物８９７)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－４－メチル－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－イソプロペニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－クロロ－２－メトキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９３)、
６－(１－イソブチルピラゾール－４－イル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７８)、
Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－６－(２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５３)、
６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－クロロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２９５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロフェニル)－２－(２,

４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６２２)、
【１３７５】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジフルオロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,４－ジメトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－メチル－３－(トリフルオロメチル)ピラゾール－４－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－クロロ－６－メトキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,６－ジメトキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７５４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(ジメチルアミノメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－シアノ－２－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－フルオロ－６－メトキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシピリミジン－５－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７０５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メトキシ－２－メチル－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,３－ベンゾジオキソール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７４)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,３－ベンゾジオキソール－５－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２０７)、
【１３７６】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－ベンジルオキシ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４０９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソプロピルピラゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８０８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－メトキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－エチルピラゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,５－ジメチルピラゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８４)、
６－フェニル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８４)、
６－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０３３)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１Ｈ－インダゾール－５－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－シアノフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロ－３－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－６－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－シアノ－３－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,５－ジメチルピラゾール－３－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－４－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１Ｈ－インドール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,５－ジフルオロ－４－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化

合物９８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(ｐ－トリル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０３５)、
【１３７７】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルインドール－６－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０５６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メチルピラゾール－３－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(ｏ－トリル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(シクロプロピルアミノ)ピリミジン－５－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(ジメチルアミノ)ピリミジン－５－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジメトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソブチルピラゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシ－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－ヒドロキシ－２－メチル－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,５－ジメトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２５)、
６－[４－(アミノメチル)フェニル]－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジフルオロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フ

ェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ピロリジン－１－イルピリミジン－５－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７５)、
【１３７８】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルインダゾール－５－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メチルインダゾール－６－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシ－５－メチル－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,６－ジメトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソペンチルピラゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－ヒドロキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－ヒドロキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジメトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,４－ジメトキシピリミジン－５－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,６－ジメチルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フリル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(トリフルオロメチル)－３－

ピリジル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－シアノフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１６)、
【１３７９】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１,５－ベンゾジオキセピン－７－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(メトキシメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－フェニル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(メトキシメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソプロピルピリミジン－５－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メチル－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－ヒドロキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－エトキシ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(ジメチルカルバモイル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－フルオロ－５－(メチルカルバモイル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メチルインダゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジメトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８２８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,５－ジメトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソペンチルピラゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－プロピルピラゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－ヒドロキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合

物５０５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソブチルピラゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７７)、
【１３８０】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２－シアノエチルカルバモイル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－フルオロ－４－(イソプロピルカルバモイル)フェニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(１－メチル－２－テトラヒドロピラン－４－イル－エトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(１,１－ジメチル－２－フェニル－エトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(１－シクロペンチルエトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３７４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(シクロヘキシルメトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３９５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチルシクロブトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４０６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－シクロブチルエトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－フェネチルオキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[１－(３－ピリジル)エトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－シクロペンチルエトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(シクロプロポキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４４６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(シクロペンチルメトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４５０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(シクロペントキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,３－ジフルオロシクロブトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化

合物１４５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル]オキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６４)、
【１３８１】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－シクロヘキシルエトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(シクロヘキソキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(１－ベンジルシクロブトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(テトラヒドロフラン－３－イルメトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－シクロプロピルシクロブトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジルオキシシクロブトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(テトラヒドロピラン－２－イルメトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５７０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４－ジメチル－３－ピリジル)オキシ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５７４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－テトラヒドロピラン－４－イルエトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(シクロブトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル]オキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５９２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－テトラヒドロフラン－２－イルエトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[２－(４－ピリジル)エトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６０５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メトキシシクロヘキソキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[２－(２－ピリジル)エトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチルシクロペントキシ

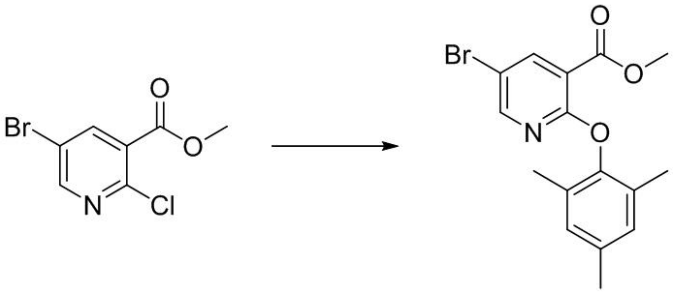
)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[１－(２,２－ジメチルシクロプロピル)プロポキシ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３９)、
【１３８２】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(１－メチルシクロブトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[２－(３－ピリジル)エトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６５４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(テトラヒドロフラン－２－イルメトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(１－メチルシクロプロピル)メトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－テトラヒドロピラン－２－イルエトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－シクロプロピルエトキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,６－ジメチルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシ－３－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－２－フルオロ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２８１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(７－フルオロ－１,３－ベンゾジオ

キソール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メチルシクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２)、
６－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３００)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３１８)および
６－(４－エトキシフェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９０)。

【１３８３】

製造例１６：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２１)
工程１：メチル５－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート

【化４２１】

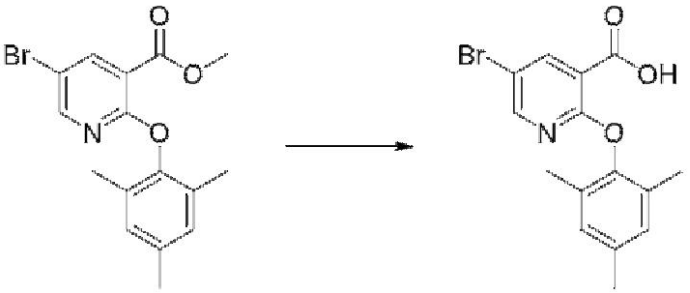


２,４,６－トリメチルフェノール(２.６８ｇ、１９.７mmol)および６０％ＮａＨ(８７０mg、２２mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(２４mL)およびＴＨＦ(２.４mL)の無水混合物中で合わせた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で１５分撹拌した。メチル５－ブロモ－２－クロロ－ピリジン－３－カルボキシレート(４.９３ｇ、１９.７mmol)を添加し、反応混合物を６０℃で１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で３回洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、メチル５－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(５.５０ｇ、７３％)淡黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値349.0, 実測値350.3 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.09分(3分ラン)

【１３８４】

工程２：メチル５－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート

【化４２２】

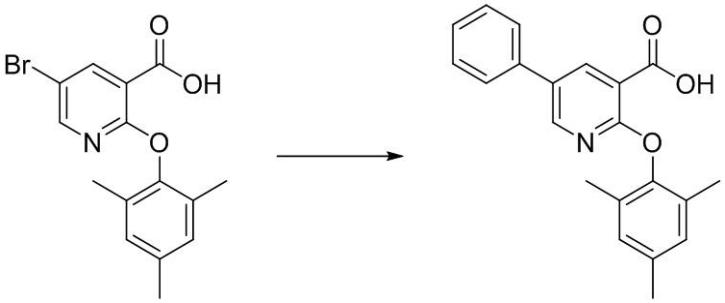


メチル５－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(２.６０ｇ、６.７６mmol)を、メタノール(１２.９５mL)および水酸化ナトリウム(８１０mg、２０.３mmol)を含む水(１７.２７mL)の混合物中で合わせた。得られた懸濁液を６０℃で３時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、６M塩酸で酸性にした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、６０℃で一夜、真空オーブンで乾燥させて、５－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(２.２４ｇ、９８%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値335.0, 実測値338.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.75分(3分ラン)

【１３８５】

工程３：メチル５－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート

【化４２３】

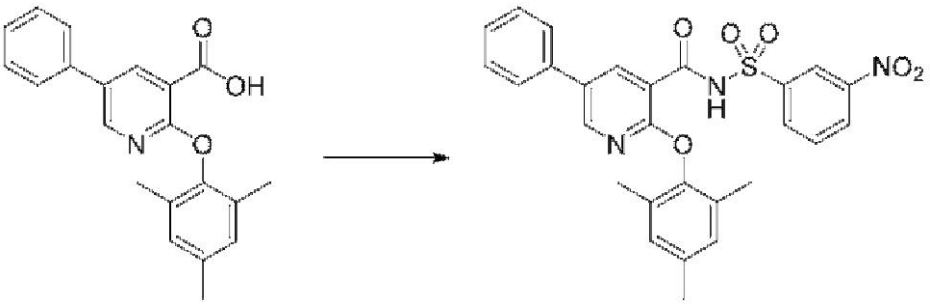


５－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(８９mg、０.２６mmol)、フェニルボロン酸(３９mg、０.３２mmol)、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(３１mg、０.０２６mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(２.０Mの５３０μL、１.１mmol)を、ＤＭＥ(２.５mL)中で合わせた。反応混合物を短く窒素で通気し、蓋し、８０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、層を分離した。有機層を分取ＨＰＬＣ(１～９９%アセトニトリル／５μM　ＨＣｌ含有水)に付して、５－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(５４mg、６１%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値333.1, 実測値334.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.72分(1分ラン)

【１３８６】

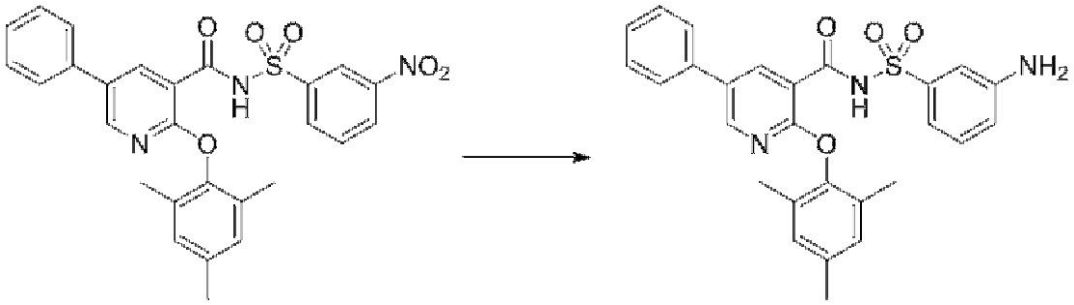
工程４：Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－５－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－ピリジン－３－カルボキサミド

【化４２４】

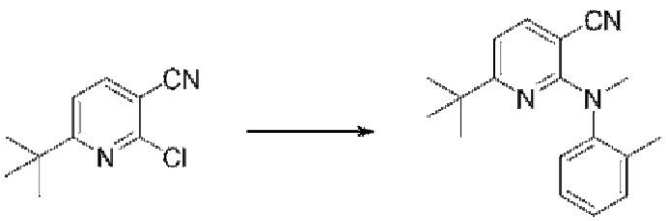


５－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(５４mg、０.１６mmol)、(３－ニトロフェニル)スルホニルアザニドナトリウム(７３mg、０.３２mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(６２mg、０.１６mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)を合わせた。反応混合物を室温で７２時間撹拌した。粗製混合物を分取ＨＰＬＣ(１～９９%アセトニトリル／５μM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－５－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(５１mg、６１%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値517.1, 実測値518.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.04分(3分ラン)

【１３８７】
工程５：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－ピリジン－３－カルボキサミド
【化４２５】



Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－５－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(５１mg、０.０９９mmol)を、亜鉛(１０mg、０.１５mmol)含有酢酸(２mL)に懸濁した。反応混合物を６５℃で３０分加熱した。熱反応混合物を濾過し、室温に冷却した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(１～９９％アセトニトリル／５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２１)(１８mg、３８％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値487.2, 実測値488.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.74分(3分ラン)
【１３８８】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－プロピルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－イソプロピルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８６５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８６８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(ｏ－トリル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８１７)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－エチルフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９４５)。
【１３８９】
製造例１７：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３)
工程１：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)ピリジン－３－カルボニトリル
【化４２６】



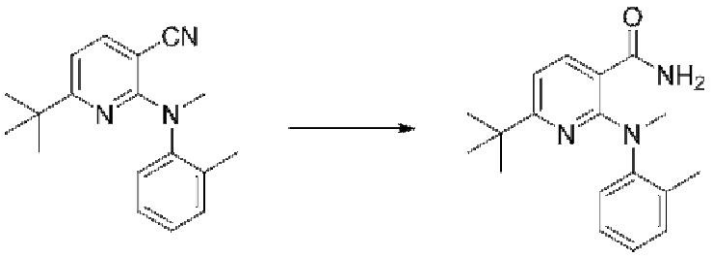
６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボニトリル(１００mg、０.５１４mmol)、Ｎ,２－ジメチルアニリン(７６μL、０.６２mmol)、ＫＨＭＤＳ(０.５Ｍの１.２mL、０.６２mmol)およびジオキサン(１.５mL)の混合物を、１００℃で２０分加熱した。混合物を酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌに分配した。層を分離させ、水層を酢酸エチル

(３×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)ピリジン－３－カルボニトリル(４０mg、２６％)を得た。ESI-MS m/z 計算値279.2，実測値280.4 $(M+1)^+$；保持時間：2.28分(3分ラン)

【１３９０】

工程２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化４２７】

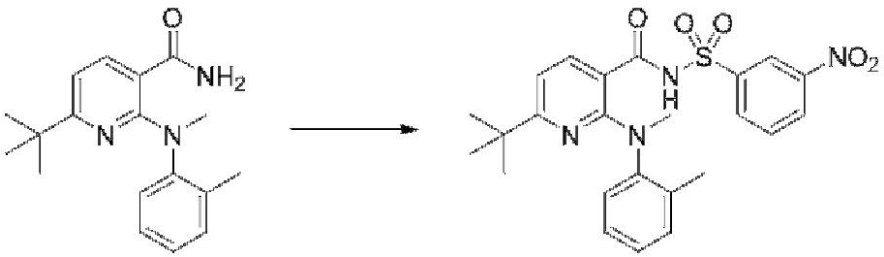


６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)ピリジン－３－カルボニトリル(４０mg、０．１４mmol)およびＫＯＨ(４．０Ｍの３４０μL、１．４mmol)のＥｔＯＨ(１．２mL)の混合物を、９０℃で一夜加熱した。混合物を濃縮し、２Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、固体を回収して、灰白色固体を得た。固体を、５５℃で一夜、真空オーブンに入れて、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)ピリジン－３－カルボキサミド(４０mg、３０％)を灰白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値297.2，実測値298.4 $(M+1)^+$；保持時間：0.68分(1分ラン)

【１３９１】

工程３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－ピリジン－３－カルボキサミド

【化４２８】

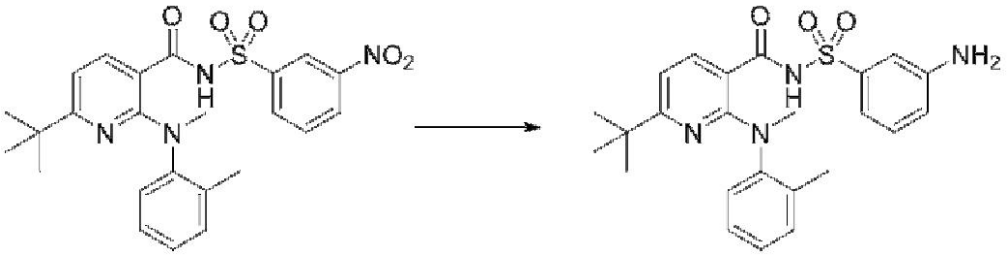


水素化ナトリウム(１６mg、６０％、０．４０mmol)を、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)ピリジン－３－カルボキサミド(４０mg、０．１３mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)の混合物に添加した。混合物を１５分撹拌し、３－ニトロベンゼンスルホニルクロライド(４５mg、０．２０mmol)を添加した。混合物を１時間撹拌し、２滴のメサノールを添加した。混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－ピリジン－３－カルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値482.2，実測値483.3 $(M+1)^+$；保持時間：0.82分(1分ラン)

【１３９２】

工程４：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３)

【化４２９】



亜鉛(９．０mg、０．１３mmol)を、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－ピリジン－３－カルボキサミドおよび酢酸(１mL)の混合物に室温で添加した。混合物を２０分撹拌し、濾過し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ,２－ジメチルアニリノ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３)(１．２mg、２工程で２％)を得た。ESI-MS m/z 計算値452.2, 実測値453.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.90分 (3分ラン)

【１３９３】

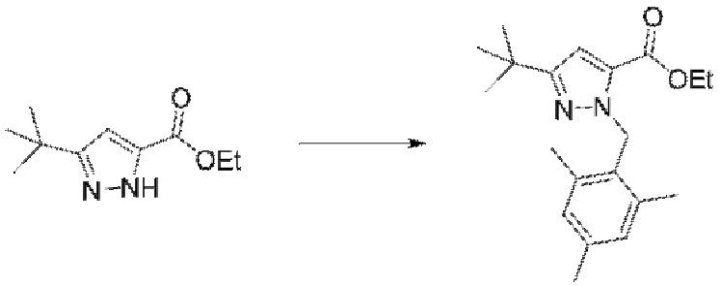
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(Ｎ－メチルアニリノ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５)。

【１３９４】

製造例１８：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１０)

工程１：エチル５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキシレート

【化４３０】

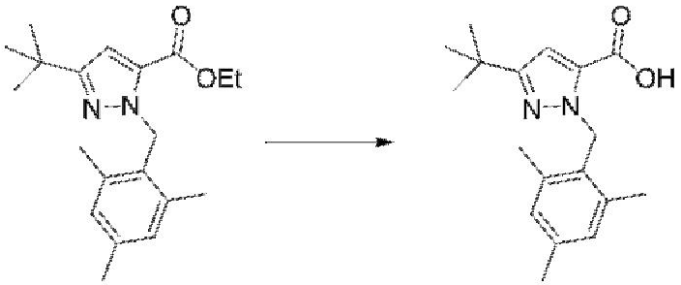


エチル５－ｔｅｒｔ－ブチル－４Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート(５００mg、２．５５mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(５mL)の混合物に、２－(ブロモメチル)－１,３,５－トリメチル－ベンゼン(５４３mg、２．５５mmol)およびK_2CO_3(７０４mg、５．１０mmol)を添加した。反応混合物を８０℃で一夜加熱した。さらなる２－(ブロモメチル)－１,３,５－トリメチル－ベンゼン(２００mg、１．０２mmol)およびK_2CO_3(７０４mg、５．１０mmol)を添加し、混合物を８０℃でさらに１８時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水(２０mL)を添加した。混合物を酢酸エチル(２×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、エチル５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキシレート(６４２mg、７７％)を得た。ESI-MS m/z 計算値328.2, 実測値329.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.99分(1分ラン)

【１３９５】

工程２：５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸

【化４３１】

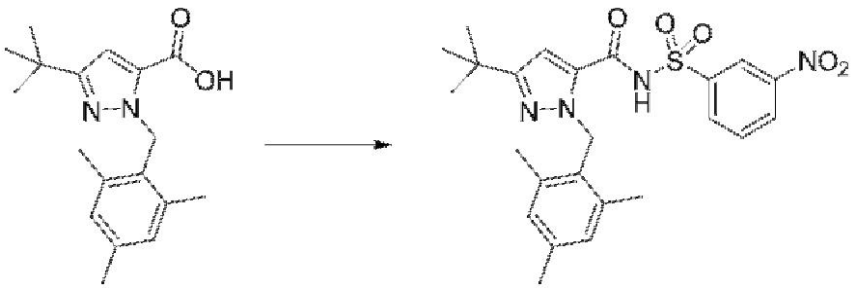


エチル５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキシレート(５.００ｇ、１５.２mmol)およびＮａＯＨ(４.８７ｇ、１２２mmol)を、ＴＨＦ(２０mL)および水(２０mL)中で合わせた。混合物を６０℃で３時間加熱した。反応混合物を６Ｍ　ＨＣｌの添加により酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)－メチル]ピラゾール－３－カルボン酸(４.３８ｇ、９６％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.15 (s, 9H). ESI-MS m/z 計算値300.2, 実測値301.4 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.21分(3分ラン)

【１３９６】

工程３：５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド

【化４３２】

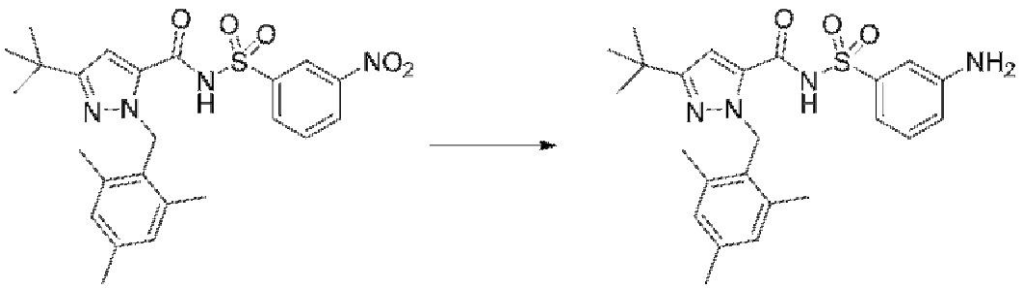


５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸(１０８mg、０.３５６mmol)、３－ニトロベンゼンスルホンアミド(１０９mg、０.５３９mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(１３７mg、０.３５６mmol)およびトリエチルアミン(１００μL、０.７１９mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(２.３mL)中で合わせ、６０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)－メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(１０５mg、６０.９％)を得た。ESI-MS m/z 計算値484.2, 実測値485.3 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.27分(3分ラン)

【１３９７】

工程４：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－ピラゾール－３－カルボキサミド

【化４３３】



５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－ピラゾール－３－カルボキサミド(１０５mg、０.２１７mmol)を、メタノール(９mL)に、Ｐｄ／Ｃ(３８mg、０.０３６mmol)と水素バルーン下添加し、混合物を３０分撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させ、残渣を５mM　ＨＣｌ水溶液中１０～９９％アセトニトリルの勾配を用いるＬＣ／ＭＳで精製して、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１０)(７２mg、４４％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.14 (s, 9H). ESI-MS m/z 計算値454.2, 実測値455.4 $(M+1)^{+}$; 保持時間: 2.06分(3分ラン)

【１３９８】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(１－メシチルエチル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２０１)、

Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－４－カルボキサミド、

３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２－フルオロ－５－(トリフルオロメチル)ベンジル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３５)、

３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－(ジメチルアミノ)フェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２７０)、

Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,４,６－トリクロロベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３０３)、

３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－Ｎ－((１－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル)スルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２１０)、

Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(４－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１５６)、

３－(４－(ジフルオロメチル)フェニル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１１９)、

Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシ－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１３０５)、

Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２－クロロ－６－(トリフルオロメチル)ベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１８９)、

３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－(ジメチルアミノ)－２－メチルフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１０４)、

Ｎ－((３－アミノ－２－メチルフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(

２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１２３)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((１－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル)スルホニル)－１－(２－メチル－３－(トリフルオロメチル)ベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２７６)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(ｍ－トリルスルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物８０)、
Ｎ－((３－アミノ－４－フルオロフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１５０)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(キノリン－５－イルスルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３５２)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,３,５,６－テトラメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３１７)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－Ｎ－(チオフェン－２－イルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物７７)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１－(２,４,６－トリクロロベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１４５)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－Ｎ－((２－メトキシ－３－メチルフェニル)スルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物５９)、
【１３９９】
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[２－(２,４,６－トリメチルフェニル)エチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物７)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(ナフタレン－１－イルメチル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３２８)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－(メチルアミノ)フェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２４９)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((１－(２－ヒドロキシエチル)－１Ｈ－インドール－４－イル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１８８)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－メチル－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２０)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－Ｎ－((２－フルオロフェニル)スルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物５７)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((２－シアノフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２６６)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－ヒドロキシフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物８４)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２５７)、
Ｎ－((３－アミノ－４－メチルフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３１２)、
１－(３－(１Ｈ－ピロール－１－イル)ベンジル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１０８)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(５－フルオロ－２－(トリフルオロメチル)ベンジル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３)、
Ｎ－((３－アセチルフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３３２)、

Ｎ－((１Ｈ－インドール－４－イル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２－メチル－３－(トリフルオロメチル)ベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物６０)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((２,６－ジフルオロフェニル)スルホニル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１７０)、
Ｎ－((４－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物８１)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２－フルオロ－６－(トリフルオロメチル)ベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２３９)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(１－(ｏ－トリル)エチル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３４２)、
Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－メチル－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３５６)、
Ｎ－((２－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
【１４００】
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(１－シクロヘキシルエチル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２８７)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(１－フェニルプロピル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１６５)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((４－ヒドロキシフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２６９)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(１－メチルシクロプロピル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１５８)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２－メチル－３－(トリフルオロメチル)ベンジル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物９８)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１８５)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－イソブチル－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１６７)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((２,３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル)スルホニル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２１１)、
Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１７３)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２－メトキシフェネチル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物１５７)、
Ｎ－((１Ｈ－インダゾール－４－イル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物８６)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(１－メチルインドール－４－イル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２４５)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－メトキシピリジン－２－イル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物４４)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(ナフタレン－１－イルメチル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物２９５)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－((１－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル)メチル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、

３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－Ｎ－((２－(メチルアミノ)ピリジン－４－イル)スルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－(２－メトキシフェニル)スルホニル－ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５５１)、
１－((１Ｈ－インドール－７－イル)メチル)－Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１０６)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－((１－メチルシクロヘキシル)メチル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１６５３)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(４－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２,６－ジメチルベンジル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－エチルフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－クロロフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
【１４０１】
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエチル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物７９９)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－イソプロピル－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－[３－(２－メチルピリミジン－４－イル)フェニル]スルホニル－ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１４９６)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,４－ジクロロベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－フルオロフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((２－メトキシフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－シアノフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－((４－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－((２－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(ピリジン－４－イルスルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－メトキシフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,４－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－インドール－４－イルスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１８０)、
３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(５－メチル－２－(トリフルオロメチル)ベンジル)－Ｎ－(フェニルスルホニル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(化合物３０４)、
Ｎ－((３－アミノフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－カルボキサミド(化合物７１)、

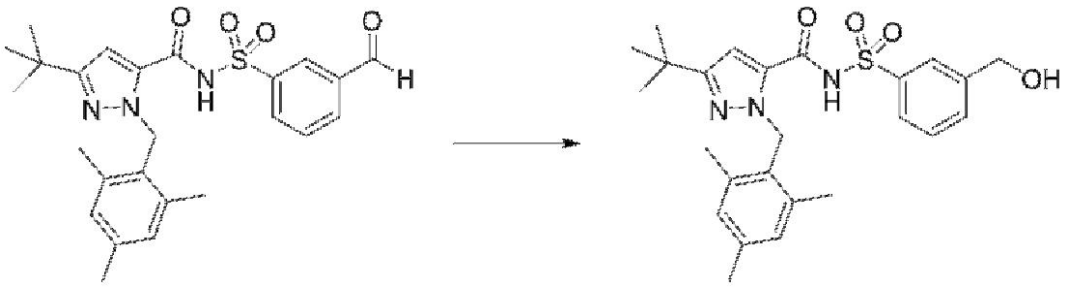
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(１－メチルインドール－４－イル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物９２７)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物７５９)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－(３－チエニルスルホニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物６０３)、
Ｎ－(２－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物８８)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－(１Ｈ－インドール－７－イルスルホニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１３５８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１Ｈ－インドール－７－イルメチル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１２５６)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(１－メチルインドール－７－イル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物７５５)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－[[２－(メチルアミノ)－４－ピリジル]スルホニル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物８２１)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(１－メチルシクロヘキシル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１５２)、
【１４０２】
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(４－ｔｅｒｔ－ブチル－２,６－ジメチル－フェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４４３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(１Ｒ)－１－フェニルエチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物５４０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－(３－チエニルスルホニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物６０３)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物７５９)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－(２－フリルスルホニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１４６８)、
Ｎ－[４－(アミノメチル)フェニル]スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１６７０)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５８５)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４－ジクロロフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物７９７)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－エチルフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物８２３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルエチル)ピラゾール－３－カルボキサミド、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－クロロフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４７２)、
Ｎ－(２－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１６７)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－イソプロピル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物５６６)、
Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４,５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－４－カルボキサミド(化合物６２８)、

Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４,５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－４－カルボキサミド(化合物６６２)、
Ｎ－[(６－モルホリノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４,５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－４－カルボキサミド(化合物６６９)、
Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４,５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－４－カルボキサミド(化合物７４７)、
Ｎ－[[６－(２－ヒドロキシエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４,５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－４－カルボキサミド(化合物８３８)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４,５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－４－カルボキサミド(化合物８７６)、
Ｎ－[(６－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４,５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－４－カルボキサミド(化合物９４８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４,５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－４－カルボキサミド(化合物１０３９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４,５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－４－カルボキサミド(化合物１０５５)、
Ｎ－(２－ピリジルスルホニル)－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４,５－テトラヒドロ－３－ベンズアゼピン－４－カルボキサミド(化合物１０９３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(１－メチルインドール－４－イル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物９２７)および
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４５)。

【１４０３】

製造例１９：５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[３－(ヒドロキシメチル)フェニル]スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３９)

【化４３４】



３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３－ホルミルフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(ここに記載する方法に従い製造、５０mg、０.１１mmol)および無水メタノール(５mL)の溶液を、０℃に冷却した。混合物を窒素で通気し、水素化ホウ素ナトリウム(７.６mg、０.２０mmol)を添加した。混合物を室温に温め、一夜撹拌した。反応混合物を再び０℃に冷却し、さらなる水素化ホウ素ナトリウム(７.６mg、０.２０mmol)を添加した。混合物を室温に温め、４時間撹拌した。溶媒を除去し、粗製残渣をＤＭＳＯに溶解し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[３－(ヒドロ

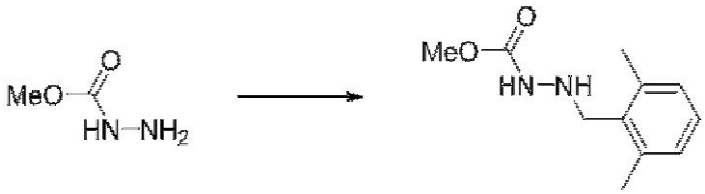
キシメチル)フェニル]スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３９)(２８mg、５６％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.14 (s, 9H). ESI-MS m/z 計算値469.2, 実測値470.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.12分(3分ラン)

【１４０４】

製造例２０：Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(２－メトキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３４７)

工程１：メチルＮ－[(２,６－ジメチルフェニル)メチルアミノ]カルバメート

【化４３５】

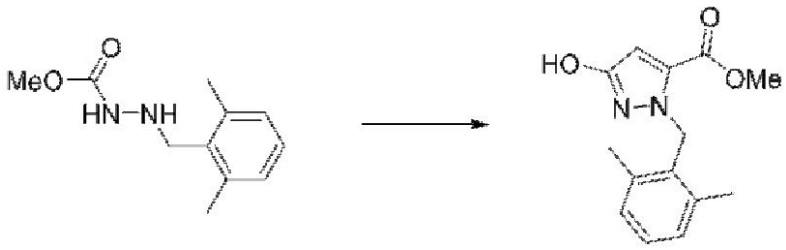


２－(クロロメチル)－１,３－ジメチル－ベンゼン(２５.０ｇ、１６２mmol)、メチルＮ－アミノカルバメート(２９.１ｇ、３２３mmol)およびK_2CO_3(３３.５ｇ、２４３mmol)をN,N－ジメチルホルムアミド(１５０mL)中で合わせ、８０℃で２時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗製物質を酢酸エチルおよび水に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～６０％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、メチルＮ－[(２,６－ジメチルフェニル)メチルアミノ]カルバメート(１８.０ｇ、５３％)を得た。ESI-MS m/z 計算値208.3, 実測値209.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.41分(1分ラン)

【１４０５】

工程２：メチル２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－ヒドロキシ－ピラゾール－３－カルボキシレート

【化４３６】



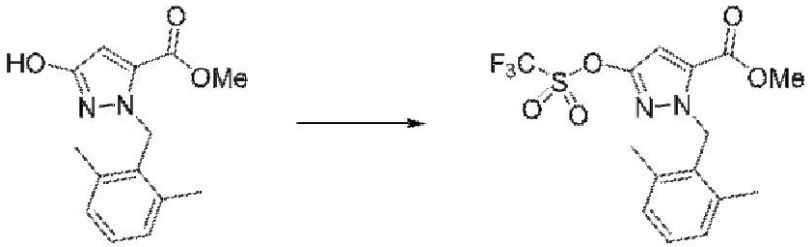
メチルＮ－[(２,６－ジメチルフェニル)メチルアミノ]カルバメート(１８.０ｇ、８６.４mmol)を、メタノール(１２６mL)に懸濁し、ジメチルブト－２－インジオエート(１０.６mL、８６.４mmol)を添加した。反応混合物を２時間還流で撹拌し、室温に冷却した。ナトリウムメトキシド(２５％w／vの２０.５mL、９５.１mmol)を添加し、反応混合物を再び加熱還流した。１時間後、混合物を室温に冷却し、氷水浴中、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液(３００mL)を含むフラスコに滴下した。得られた沈殿を減圧濾過により回収した。固体をCH_2Cl_2に溶解し、過剰の水を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、メチル２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－ヒドロキシ－ピラゾール－３－カルボキシレート(２１.６ｇ、９６％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.24 (s, 6H). ESI-MS m/z 計算値260.1, 実測値261.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.57分(1分ラン)

【１４０６】

工程３：２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(トリフルオロメチルスルホニル

オキシ)－ピラゾール－３－カルボキシレート

【化４３７】

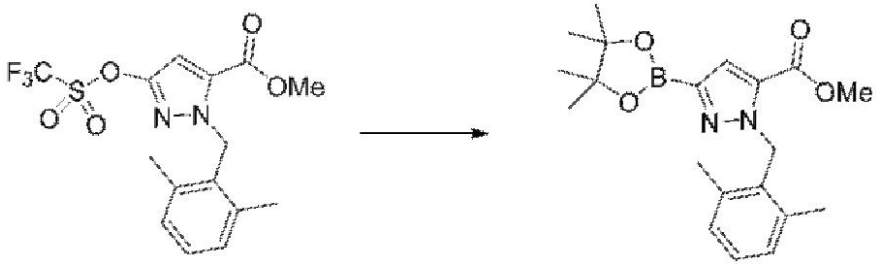


メチル２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－ヒドロキシ－ピラゾール－３－カルボキシレート(８.４０ｇ、３２.３mmol)およびピリジン(３.１３mL、３８.７mmol)を、トルエン(８４.００mL)中で合わせ、ブライン／氷浴で冷却した。トリフリン酸無水物(５.９８mL、３５.５mmol)を、温度を０℃以下に維持しながら滴下した。添加完了後、反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。反応混合物を水(３０mL)で反応停止させ、層を分離した。水層をトルエン(１×４０mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(４０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、メチル２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)－ピラゾール－３－カルボキシレート(１２.４ｇ、９８％)を得た。ESI-MS m/z 計算値392.1, 実測値393.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.82分(1分ラン)

【１４０７】

工程４：２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール－３－カルボキシレート

【化４３８】

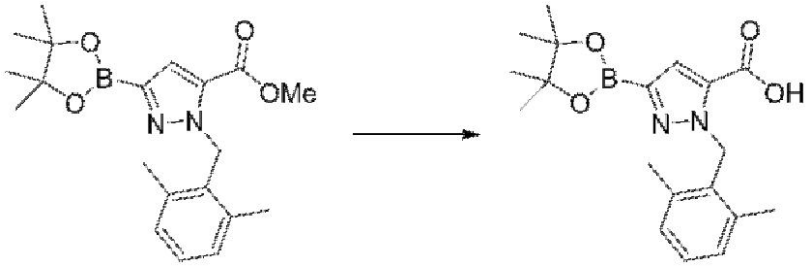


メチル２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ピラゾール－３－カルボキシレート(１２.１ｇ、３０.７mmol)、４,４,５,５－テトラメチル－２－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－１,３,２－ジオキサボロラン(８.５９ｇ、３３.８mmol)およびＫＯＡｃ(９.０５ｇ、９２.２mmol)のジオキサン(２４０mL)懸濁液を、１０分脱気した。ジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(１.２６ｇ、１.５４mmol)および１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(８５２mg、１.５４mmol)を添加し、反応物をさらに１０分脱気した。反応混合物を１００℃で４時間加熱した。混合物を総体積約１００mLまで濃縮し、トルエン(２５０mL)および水(１００mL)で希釈した。混合物をセライトパッドで濾過して、小黒色粒子を除去した。有機層を分離し、水(１００mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層をシリカ(１００ｇ)プラグで濾過し、シリカをさらに１Ｌのトルエンで洗浄した。トルエンを蒸発させて、メチル２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール－３－カルボキシレート(１０.６ｇ、９３％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.27 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.32 (s, 12H)

【１４０８】

工程５：２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール－３－カルボン酸

【化４３９】

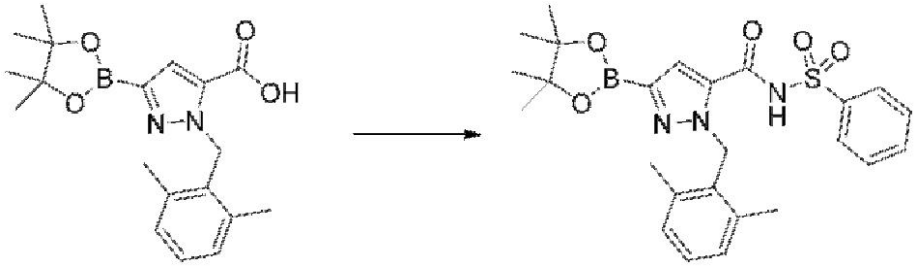


メチル２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール－３－カルボキシレート(７.００ｇ、１４.２mmol)を、ＴＨＦ(５３mL)およびＮａＯＨ(１.０Ｍの４３mL、４３mmol)に溶解した。反応混合物を６０℃で２時間加熱し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌ溶液に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール－３－カルボン酸(５.５ｇ、９８％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.44 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 3H), 5.81 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.24 (s, 12H). ESI-MS m/z 計算値356.2, 実測値275.4 (M+1)$^{+}$; 保持時間: 0.42分(1分ラン). 註：実測値質量は[－ピナコール＋Ｈ]

【１４０９】

工程６：Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール－３－カルボキサミド

【化４４０】

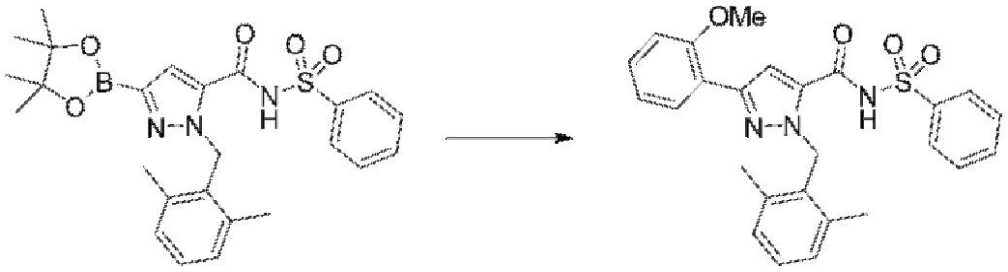


２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール－３－カルボン酸(４.１４ｇ、１１.６mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(４.４２ｇ、１１.６mmol)およびエチルジイソプロピルアミン(６.０７mL、３４.９mmol)を、CH_2Cl_2(１１６mL)中で合わせた。ベンゼンスルホンアミド(２.１９ｇ、１３.９mmol)を添加し、反応混合物を１６時間撹拌し、CH_2Cl_2で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌで洗浄した。有機層をさらにブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１００％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール－３－カルボキサミド(４.１４ｇ、７２％)を得た。ESI-MS m/z 計算値495.2, 実測値414.4 (M+1)$^{+}$; 保持時間: 0.68分(1分ラン). 註：実測値質量は－ピナコールエステル

【１４１０】

工程７：Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(２－メトキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３４７)

【化４４１】



Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール－３－カルボキサミド(５０mg、０.１０mmol)、１－ブロモ－２－メトキシベンゼン(１９mg、０.１０mmol)、ジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(４mg、０.００５mmol)および２M　K_2CO_3水溶液(０.２０mL、０.４０mmol)を、N,N－ジメチルホルムアミド(０.６mL)中で合わせ、７０℃で２時間加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(２－メトキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３４７)を得た。ESI-MS m/z 計算値475.2, 実測値476.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.08分(3分ラン)

【１４１１】

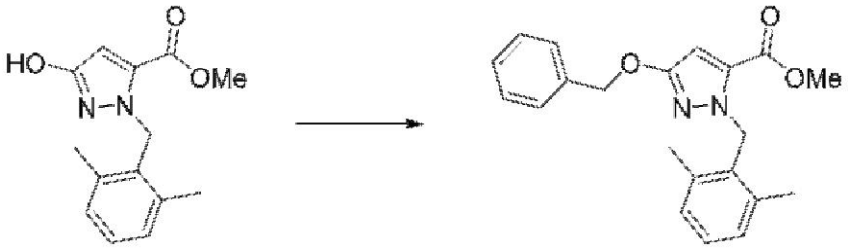
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－[２－(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１４９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(４－クロロ－３－メトキシ－フェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３７)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(３－イソプロポキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１３３)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－[３－(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２２５)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３１６)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－[３－(ジフルオロメチル)フェニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３１５)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(２,４－ジメトキシフェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１３５)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(１－メチルインドール－４－イル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３６３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(２,６－ジメチルフェニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２０９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(m－トリル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２０２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(２－フルオロ－３－メチル－フェニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－フェニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３６７)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－[３－(ジメチルアミノ)フェニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１７８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－[４－(ジエチルアミノ)フェニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１６２)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４－フルオ

ロフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３３３)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(３－メトキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１７６)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(４－ジメチルアミノフェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物７６)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(２－シアノフェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物９９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４３)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４－メトキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２２０)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(３－クロロフェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物８３)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(２－クロロフェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３３９)、
【１４１２】
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(２,５－ジメトキシフェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１００)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－[４－(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５９)、
エチル２－[４－[５－(ベンゼンスルホニルカルバモイル)－１－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－イル]フェニル]アセテート(化合物２１)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－[５－(５－メチル－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)－２－チエニル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５１)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(２－エトキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(２－メトキシ－３－メチル－フェニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２０８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(２－フルオロフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１０９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(２－イソプロポキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２７７)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(４－クロロフェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４－エトキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(３－エトキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２８０)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(２－メトキシフェニル)－２－(１－フェニルエチル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４０)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(５－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－[２－(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３６９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(ｐ－トリル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１９９)、

Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－[２－(ジメチルアミノ)フェニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１２８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(３－フルオロフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１６６)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(１－メチルインドール－５－イル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２６３)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－[６－(１－ピペリジル)－３－ピリジル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３２９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５５)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－[３－(モルホリノメチル)フェニル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３０２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(２－メトキシ－３－ピリジル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１２２)、
【１４１３】
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(３－チエニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３５７)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(４－メトキシフェニル)－２－(１－フェニルエチル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１０２４)、
３－[５－(ベンゼンスルホニルカルバモイル)－１－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－イル]安息香酸(化合物３４３)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(３－ｔｅｒｔ－ブトキシフェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物７４４)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(４Ｈ－１,３－ベンゾジオキシン－７－イル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１６２１)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－[２－(ジメチルアミノ)ピリミジン－５－イル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１６７８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(５－クロロ－３－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(５－クロロ－３－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３７９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－(３－ｔｅｒｔ－ブトキシフェニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物７４４)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４－イソプロポキシフェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１４７８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(４－オキソクロメン－３－イル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５０１)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(４－メトキシフェニル)－２－(１－フェニルエチル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１０２４)
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(２－フルオロ－３－メチル－フェニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２９３)および
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(５－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２７)。
【１４１４】
製造例２１：５－ベンジルオキシ－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸
工程１：メチル３－(ベンジルオキシ)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化４４２】

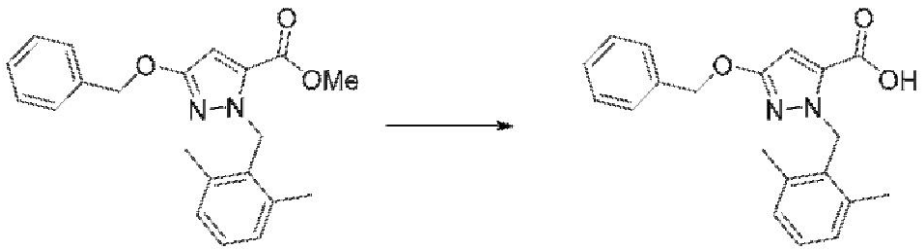


メチル５－ヒドロキシ－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキシレート(２５０mg、０.９１１mmol)およびK_2CO_3(３１５mg、２.２８mmol)のN,N－ジメチルホルムアミド(５mL)溶液に、臭化ベンジル(１３０μL、１.０９mmol)を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルおよび水に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、メチル３－(ベンジルオキシ)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレートを得た。ESI-MS m/z 計算値364.2, 実測値365.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.90分(1分ラン)

【１４１５】

工程２：５－ベンジルオキシ－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸

【化４４３】



メチル３－(ベンジルオキシ)－１－(２,６－ジメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート(工程１から)をメタノール(３mL)に溶解し、１Ｎ　ＮａＯＨ(３mL)を添加した。反応混合物を２時間、６０℃で加熱し、濃縮した。粗製混合物を酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌに分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、５－ベンジルオキシ－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸(２９５mg、２工程で９２％)を得た。ESI-MS m/z 計算値350.2, 実測値351.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.79分(1分ラン)

【１４１６】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

３－(１－フェニルエトキシ)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸、

Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ベンジルオキシ－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４２)および

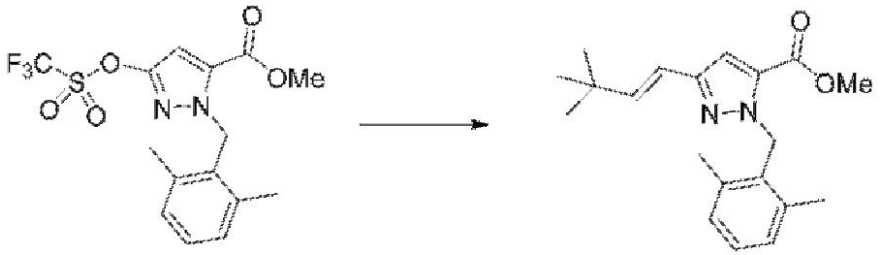
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(１－フェニルエトキシ)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２７８)。

【１４１７】

製造例２２：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(３,３－ジメチルブチル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３２３)

工程１：５－[(Ｅ)－３,３－ジメチルブト－１－エニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキシレート

【化４４４】

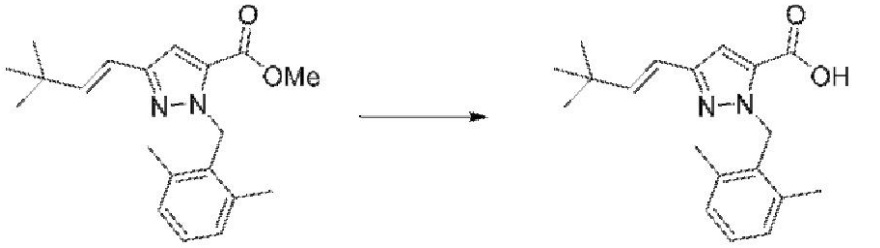


メチル２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ピラゾール－３－カルボキシレート(５００mg、１.２７mmol)、[(Ｅ)－３,３－ジメチルブト－１－エニル]ボロン酸(１９６mg、１.５３mmol)、ジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン(５２mg、０.０６４mmol)および２Ｍ　K_2CO_3(２.０Ｍの１.９mL、３.８mmol)をジオキサン(１０mL)中で合わせ、マイクロ波リアクターで、３０分、１２０℃で照射した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～６０％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、メチル５－[(Ｅ)－３,３－ジメチルブト－１－エニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキシレート(３００mg、７２％)を得た。ESI-MS m/z 計算値326.2, 実測値327.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.94分(1分ラン)

【１４１８】

工程２：５－[(Ｅ)－３,３－ジメチルブト－１－エニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキシレート

【化４４５】

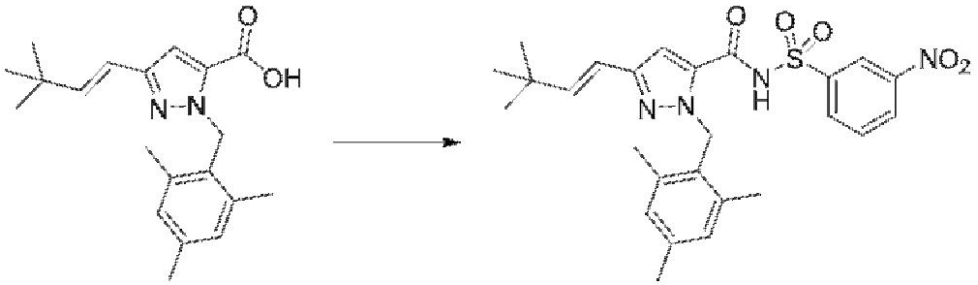


メチル５－[(Ｅ)－３,３－ジメチルブト－１－エニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキシレート(３００mg、０.９１９mmol)をＴＨＦ(３mL)に溶解し、ＮａＯＨ(１.０Ｍの３.０mL、３.０mmol)を添加した。反応混合物を２時間、６０℃で加熱し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌ水溶液に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、５－[(Ｅ)－３,３－ジメチルブト－１－エニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸(１９８mg、６９％)を得た。ESI-MS m/z 計算値312.2, 実測値313.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.77分(1分ラン)

【１４１９】

工程３：(Ｅ)－３－(３,３－ジメチルブト－１－エン－１－イル)－Ｎ－((３－ニトロフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

【化４４６】

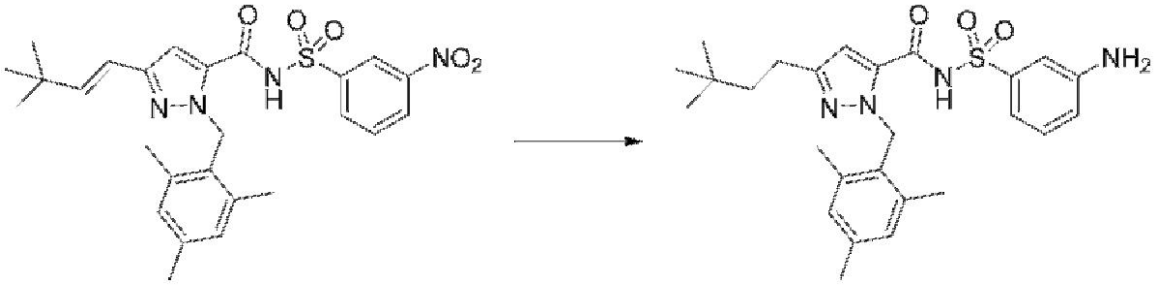


５－[(Ｅ)－３,３－ジメチルブト－１－エニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸(５０mg、０.１６mmol)、３－ニトロベンゼンスルホンアミド(３２mg、０.１６mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(６１mg、０.１６mmol)およびエチルジイソプロピルアミン(８４μL、０.４８mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)中で合わせ、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、(Ｅ)－３－(３,３－ジメチルブト－１－エン－１－イル)－Ｎ－((３－ニトロフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(２３mg、２９％)を得た。ESI-MS m/z 計算値496.2, 実測値497.2 $^{+}$; 保持時間: 0.85分(1分ラン)

【１４２０】

工程４：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(３,３－ジメチルブチル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３２３)

【化４４７】



(Ｅ)－３－(３,３－ジメチルブト－１－エン－１－イル)－Ｎ－((３－ニトロフェニル)スルホニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド(２３mg、０.０４６mmol)、メタノール(２mL)および１０％Ｐｄ／Ｃ(１７mg、０.０１６mmol)の混合物を、室温で水素バルーン下に置いた。混合物を３０分撹拌し、濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(３,３－ジメチルブチル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３２３)(４.０mg、１７％)を得た。ESI-MS m/z 計算値468.2, 実測値469.0 (M+1)$^{+}$; 保持時間: 2.11分(3分ラン)

【１４２１】

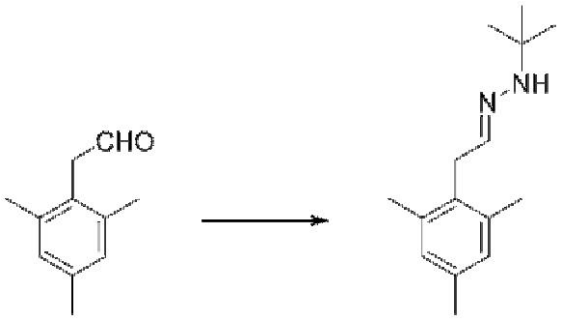
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－５－ノルボラン－２－イル－ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３７０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－７－エチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インダゾール－３－カルボキサミド(化合物１０８６)および
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－シクロペンチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１０５)。

【１４２２】

製造例２３：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸

工程１：(Ｅ)－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[２－(２,４,６－トリメチルフェニル)エチリデン]ヒドラジン

【化４４８】

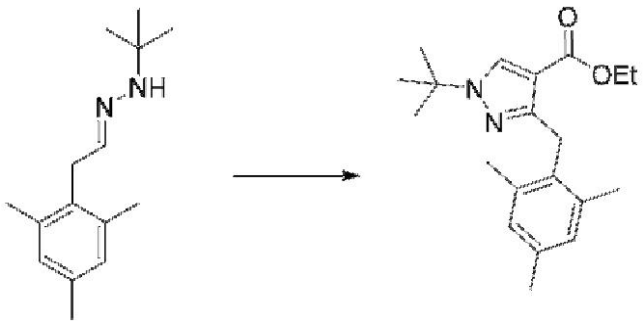


酢酸(０.２mL)を、２－(２,４,６－トリメチルフェニル)アセトアルデヒド(０.８０ｇ、４.９mmol)およびｔ－ブチルヒドラジン塩酸塩(０.７３ｇ、４.９mmol)のメタノール(１０mL)中の混合物に添加した。混合物を室温で２４時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をエーテル(２０mL)で処理して、沈殿を得て、これを濾過により回収した。固体を酢酸エチル(１５０mL)に懸濁し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$の添加によりｐＨを＞７に調節し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、(Ｅ)－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[２－(２,４,６－トリメチルフェニル)エチリデン]ヒドラジン(０.８０ｇ、７０.%)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 3.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 8.24 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 11.39 (br s, 1H). ESI-MS m/z 計算値232.2, 実測値233.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.75分(5分ラン)

【１４２３】

工程２：エチル１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート

【化４４９】

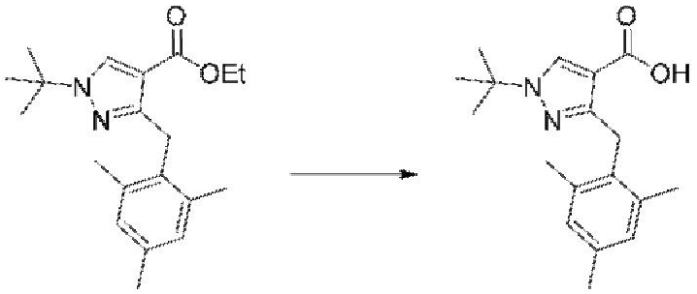


(Ｅ)－１－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[２－(２,４,６－トリメチルフェニル)エチリデン]ヒドラジン(０.８６ｇ、３.７mmol)およびエチルプロピオレート(０.４４ｇ、４.５mmol)のアセトニトリル(３mL)および酢酸(３mL)の混合物を、室温で２日撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル(１００mL)に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を３０%酢酸エチルのヘプタン溶液で溶出するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、エチル１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート(０.４０ｇ、３３%)を黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値328.2, 実測値329.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.92分(5分ラン)

【１４２４】

工程４：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸

【化４５０】



エチル１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート(０.３４ｇ、１.０mmol)およびＬｉＯＨ・H_2O(０.２２ｇ、５.２mmol)のメタノール(４mL)および水(４mL)の混合物を、３時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、水層のｐＨを５％クエン酸で約３に調節した。水層を酢酸エチル(１５０mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を８０％メタノールの水溶液で溶出するC_{18}カラムクロマトグラフィーで精製して、１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸(０.２３ｇ、７４％)を黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値300.2, 実測値301.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.41分(5分ラン)

【１４２５】

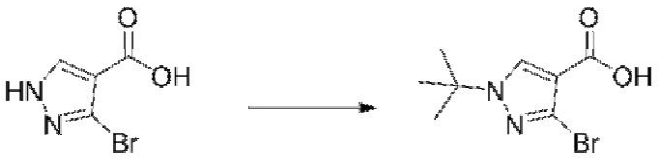
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－４－カルボキサミド(化合物６３)および
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－４－カルボキサミド(化合物３２４)。

【１４２６】

製造例２４：１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸
工程１：４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸

【化４５１】

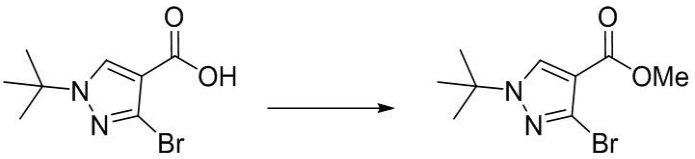


濃硫酸(０.２４mL、４.３mmol)を、４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸(８６０mg、４.３mmol)のｔ－ＢｕＯＨ(２.１mL、２２mmol)懸濁液に添加した。反応混合物を１００℃で２撹拌した。溶媒の大部分が加熱中に蒸発し、白色固体がフラスコに残った。室温に冷却後、ｐＨを、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加により約４に調節した。水層を酢酸エチル(２×４０mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(２０mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸(１.０ｇ、８９％)を白色固体として得た。^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.52 (s, 9H), 8.23 (s, 1H), 12.92 (br s, 1H)

【１４２７】

工程２：メチル４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート

【化４５２】

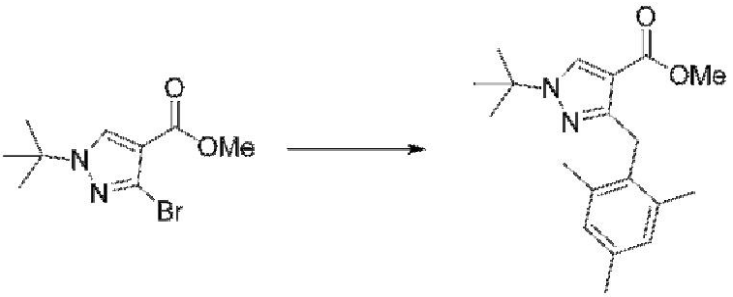


炭酸カリウム(１．１ｇ、８．０mmol)およびヨードメタン(０．３mL、４．８mmol)を、４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸(９８０mg、４．０mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(６mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で一夜撹拌した。５％クエン酸溶液(２０mL)を添加し、水層を酢酸エチル(６０mL)で抽出した。有機層を水(２×１５mL)およびブライン(１５mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、メチル４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート(１．１ｇ、定量的)を、無色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 7.61 (s, 1H)

【１４２８】

工程３：メチル１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート

【化４５３】

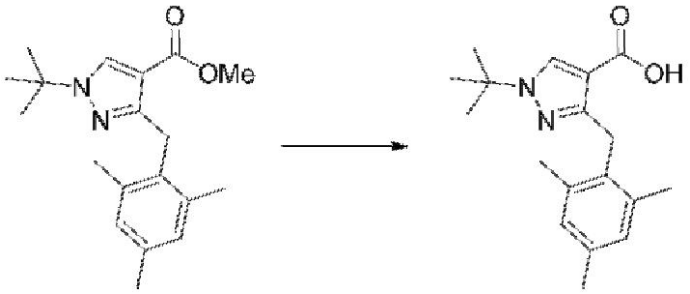


酢酸パラジウム(４５mg、０．２０mmol)および^{t}Ｂｕ$_3$Ｐ・ＨＢＦ$_4$(１２０mg、０．４０mmol)を、メチル４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート(１．１ｇ、４．２mmol)のテトラヒドロフラン(１０mL)溶液に、封管中添加した。反応容器を３回排気し、窒素で再充填した。新たに調製した(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル亜鉛ブロマイド(ＴＨＦ中１．０Ｍ溶液の８．０mL、８．０mmol)溶液を室温で添加した。橙色－赤色溶液を室温で一夜撹拌した。得られた黒色反応混合物を５％クエン酸溶液(２０mL)で反応停止させ、酢酸エチル(２×４０mL)で抽出した。合わせた有機層を水(２×１５mL)およびブライン(１５mL)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(５～３０％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、メチル１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート(１．１ｇ、８７％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 2.19 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.87 (s, 2H)

【１４２９】

工程４：１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸

【化４５４】



１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート(１.００ｇ、３.１８mmol)、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ(６６７mg、１５.５mmol)、ＴＨＦ(１０mL)および水(１０mL)の混合物を、封管中、６０℃で４時間撹拌した。混合物を５％クエン酸(３０mL)の添加により酸性化し、酢酸エチル(２×３０mL)で抽出した。合わせた有機層を水(２×１５mL)およびブライン(１５mL)で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(２mL)およびヘプタン(２mL)の混合物で摩砕して、１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸(７６９mg、８１％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.41 (s, 9H), 2.14 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 12.60 (s, 1H)

【１４３０】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３６６)。

【１４３１】

製造例２５：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸

工程１：１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－オール

【化４５５】

ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジン塩酸塩(３.０３ｇ、２４.３mmol)をピリジン(３０mL)に添加し、混合物を１時間、室温で撹拌した。不溶性物質を含む混合物を５℃に冷却し、３,３－ジエトキシプロパノイルクロライド(３.２７ｇ、２４.３mmol)を滴下した。混合物を８０℃で４８加熱し、室温に冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を５％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液およびブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。固体を濾別し、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(５～５０％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、固体を得て、これをヘプタン(１×１０mL)で摩砕し、濾過し、乾燥させて、１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－オール(１.３８ｇ、４４％)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (s, 9H), 5.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.11 (br. s, 1H). ESI-MS m/z 計算値140.1, 実測値141.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.12分(5分ラン)

【１４３２】

工程２：４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－オール

【化４５６】

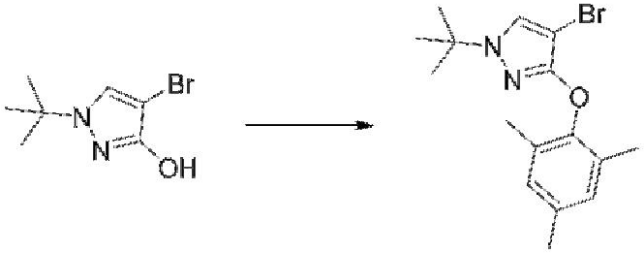
１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－オール(１.３０ｇ、９.２７mmol)のジ

クロロメタン(２０mL)に、ＮａＨＣＯ$_3$(０.９７ｇ、１１mmol)を添加した。混合物を０℃に冷却し、臭素(１.５６ｇ、９.７４mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液を滴下した。混合物を６０分、０～１０℃で撹拌し、酢酸エチルで希釈した。有機相を５％ＮａＨＣＯ$_3$、１％Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$、５％ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。固体を濾別し、溶媒を減圧下除去して、４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－オール(１.８７ｇ、９２％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (s, 9H), 7.31 (s, 1H), 11.58 (br. s, 1H). ESI-MS m/z 計算値218.0, 実測値219.1/221.1 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.52分(5分ラン)

【１４３３】

工程３：４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－１Ｈ－ピラゾール

【化４５７】

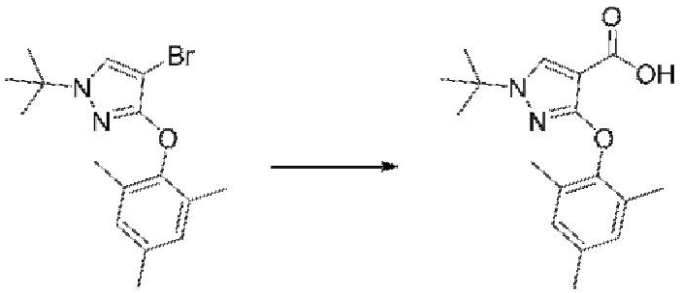


１,２－ジクロロエタン(１２５mL)を、フレームドライした４Åモレキュラー・シーブ(４.８１ｇ)に添加し、１５分、混合物をとおして空気をバブリングした。４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－オール(１.７５ｇ、７.９９mmol)、続いて２,４,６－トリメチルフェニルボロン酸(３.２７ｇ、２０.０mmol)、ピリジン(１.９４mL、２４.０mmol)および酢酸銅(II)(２.１８ｇ、１２.０mmol)を添加した。反応混合物を空気雰囲気下、７２時間、室温で撹拌し、酢酸エチルで希釈した。有機相を１０％ＮＨ$_4$ＯＨおよびブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。固体を濾別し、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(５～７５％ジクロロメタン／ヘプタン)で精製して、４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－１Ｈ－ピラゾール(１.３５ｇ、５０％)を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (s, 9H), 2.15 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 6.83 (s, 2H), 7.34 (s, 1H). ESI-MS m/z 計算値336.1, 実測値337.1/339.1 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.54分(5分ラン)

【１４３４】

工程４：１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸

【化４５８】



－７８℃に冷却した４－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－１Ｈ－ピラゾール(１.００ｇ、２.９６mmol)のＴＨＦ(８mL)溶液に、ヘキサン中ｎ－ブチルリチウムの２.５Ｍ溶液(１.３６mL、３.４１mmol)を滴下した。混合物を－７８℃で３０分撹拌し、ＣＯ$_2$を溶液をとおして４５分バブリングし、その後ドライアイスの１個の大きな塊を反応混合物に添加した。反応混合物を３時間かけて－７８℃から－６０℃に温めた。反応混合物を水(５mL)を０℃で添加することにより反応停止させ、

酢酸エチル(５０mL)で希釈した。クエン酸(５％、水性)を撹拌下に添加して、ｐＨ４とした。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を５％クエン酸水溶液、３％ＨＣｌ、H_2Oおよびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。固体を濾別し、溶媒を減圧下除去した。残渣をヘプタン／メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(８mL／０.５mL)で２回摩砕し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％メタノール／ジクロロメタン)で精製して、１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸(４８０mg、５３％収率)を白色固体として得た。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (s, 9H), 2.15 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 6.85 (s, 2H), 7.91 (s, 1H). ESI-MS m/z 計算値302.2, 実測値303.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 3.94分(5分ラン)

【１４３５】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

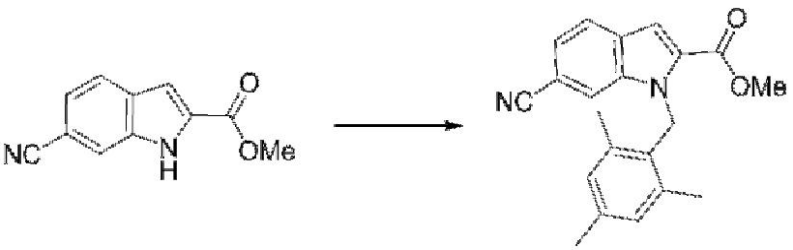
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピラゾール－４－カルボキサミド(化合物２５６)およびＮ－(３－アミノフェニル)スルホニル－１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピラゾール－４－カルボキサミド(化合物３２５)。

【１４３６】

製造例２６：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－シアノ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１０８２)

工程１：メチル６－シアノ－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【化４５９】

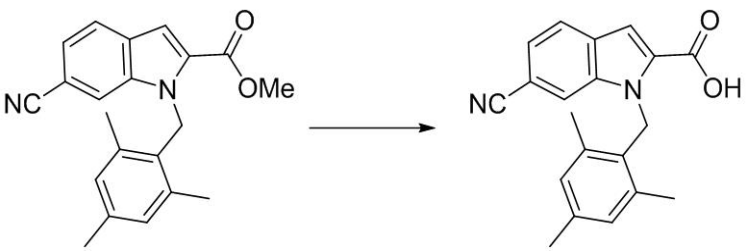


メチル６－シアノ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート(４６７mg、２.３３mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(２５mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。ＮａＨ(６０％、１１２mg、２.８０mmol)を添加し、反応混合物を１０分撹拌した。２－(クロロメチル)－１,３,５－トリメチル－ベンゼン(４７２mg、２.８０mmol)を添加し、反応混合物を室温に温め、１２時間撹拌した。反応混合物を氷水に注加し、１Ｎ　ＨＣｌの添加により酸性とした。得られた沈殿を回収して、メチル６－シアノ－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレートを得た。ESI-MS m/z 計算値332.2, 実測値333.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.81分(1分ラン)

【１４３７】

工程２：６－シアノ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボン酸

【化４６０】



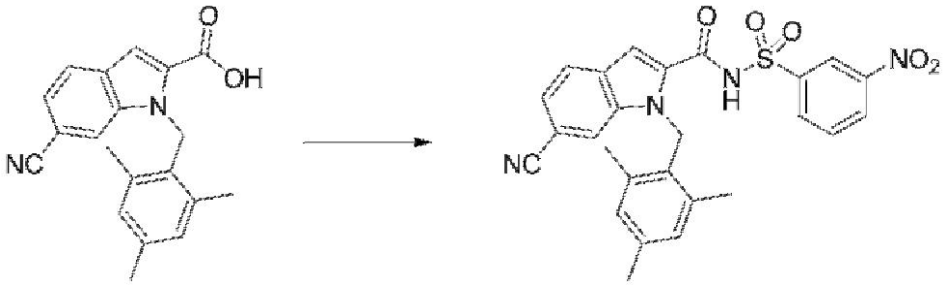
メチル６－シアノ－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート(工程１から)を、メタノール(２０mL)、ＴＨＦ(１０mL)およびＮａＯＨ(

１．０Ｍの９．３４mL、９．３４mmol)の混合物中、３０分撹拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、６Ｍ　ＨＣｌでｐＨ１まで酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、６－シアノ－１－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボン酸(７４０mg、２工程で９９％)を得た。ESI-MS m/z 計算値318.1，実測値319.2 (M+1)$^+$；保持時間：0.68分(1分ラン)

【１４３８】

工程３：６－シアノ－Ｎ－((３－ニトロフェニル)スルホニル)－１－(２，４，６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド

【化４６１】

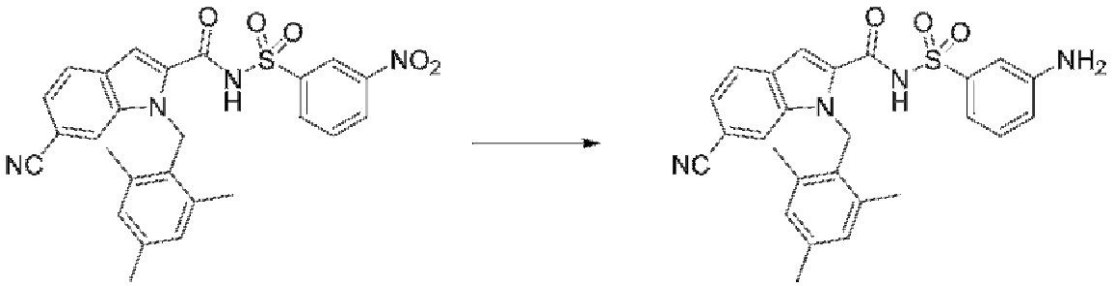


６－シアノ－１－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボン酸(３５mg、０．１１mmol)、(３－ニトロフェニル)スルホニルアザニドナトリウム(３７mg、０．１６mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ－[４，５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(４２mg、０．１１mmol)およびK_2CO_3(４６mg、０．３３mmol)を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)中で合わせた。反応混合物を６０℃で２時間加熱し、濃縮した。粗製物質を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、６－シアノ－Ｎ－((３－ニトロフェニル)スルホニル)－１－(２，４，６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 計算値502.1，実測値503.2 (M+1)$^+$；保持時間：0.75分(1分ラン)

【１４３９】

工程４：Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－シアノ－１－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１０８２)

【化４６２】



６－シアノ－Ｎ－((３－ニトロフェニル)スルホニル)－１－(２，４，６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド(工程３から)を、メタノール(２mL)および１０％Ｐｄ／Ｃ(１２mg、０．０１１mmol)と、水素バルーン下混合した。１時間後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－シアノ－１－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１０８２)(６．８mg、２工程にわたり１３％)を得た。ESI-MS m/z 計算値472.2，実測値473.2 (M+1)$^+$；保持時間：1.71分(3分ラン)

【１４４０】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－クロロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１０)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２４１)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－４－クロロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１２７)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－４－フルオロ－１－(１－フェニルエチル)インドール－２－カルボキサミド(化合物１６０)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１２)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－クロロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１３７)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－４－フルオロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物８７)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２４８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－４－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１４３)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－７－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３５４)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－フルオロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－クロロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３６２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－エチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１７９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２６４)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－１－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－４－メトキシ－インドール－２－カルボキサミド(化合物２９０)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－４－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３４８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－クロロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３４４)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２５９)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－クロロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物９)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－フルオロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１４２)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－フルオロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２１２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－フルオロ－１－(１－フェニルエチル)インドール－２－カルボキサミド(化合物１８６)、

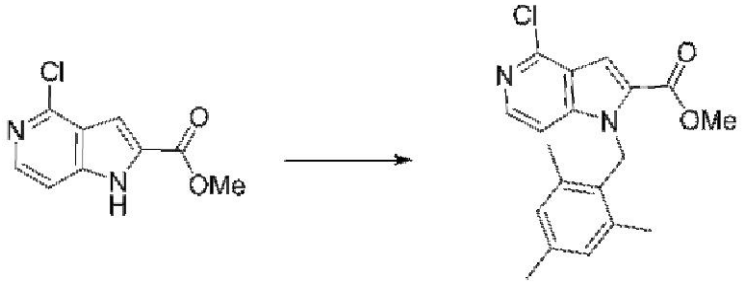
【１４４１】

Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１４４)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－１－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－４－

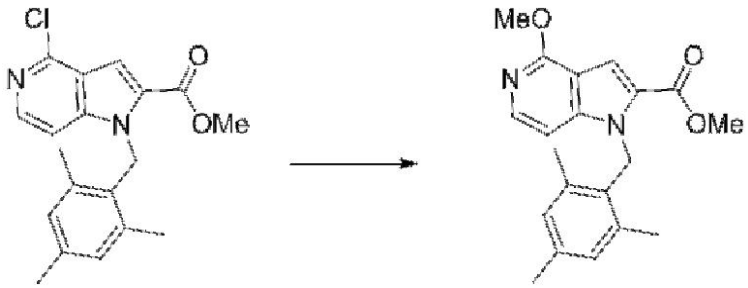
メトキシ－インドール－２－カルボキサミド(化合物１６８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－フルオロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１８１)、
Ｎ－(３－メトキシフェニル)スルホニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３３５)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－７－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１９４)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３３６)、
Ｎ－(２－メトキシフェニル)スルホニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１８３)、
Ｎ－[(６－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２５３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－フルオロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１５３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物６２)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－３－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２３２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１４８)、
Ｎ－(２－ヒドロキシフェニル)スルホニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１１２)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５,６－ジメトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１９８)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１３４)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－１－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－シアノ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３０６)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－５－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２６７)、
４－フルオロ－１－(１－フェニルエチル)－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)インドール－２－カルボキサミド(化合物１９２)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－１－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３３１)、
Ｎ－(２－ピリジルスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２４７)、
Ｎ－(２－シアノフェニル)スルホニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３５８)、
４－クロロ－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物８２)、
６－メチル－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３８)、
【１４４２】
４－メトキシ－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物３６)、

４－フルオロ－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２９８)、
Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２２７)、
５－メチル－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２５)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－３－メチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１１８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－１－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－６－メトキシ－インドール－２－カルボキサミド(化合物１１６)、
Ｎ－[(３－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２５８)、
５－クロロ－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物６５)、
６－クロロ－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－１－[(４－シアノ－２,６－ジメチル－フェニル)メチル]－５－メチル－インドール－２－カルボキサミド(化合物６７)、
Ｎ－[(４－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－シアノ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物２９１)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５,６－ジメトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物５９８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－シアノ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１０８２)、
Ｎ－[(２－アミノ－４－ピリジル)スルホニル]－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物６２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－イソプロピル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物４０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－メチル－１－(ｐ－トリル)インドール－２－カルボキサミド(化合物６５３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５,６－ジメトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物５９８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－１－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－２－カルボキサミド(化合物１２９１)、
Ｎ－[(２－アミノ－４－ピリジル)スルホニル]－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物６２７)、
(２Ｒ)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドリン－２－カルボキサミド(化合物４６２)、
(２Ｒ)－Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドリン－２－カルボキサミド(化合物９１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－プロピル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボキサミド(化合物１１５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－エチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－２－カルボキサミド(化合物８１６)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－２－カルボキサミド(化合物１８４)、および
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－１－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－２－カルボキサミド(化合物１２９１)。

【１４４３】
製造例２７：４－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボン酸
工程１：メチル４－クロロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボキシレート
【化４６３】

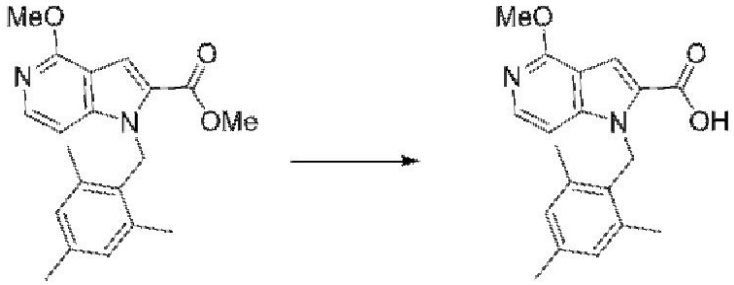


ＮａＨ(６０％、６２mg、１.５mmol)を、メチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボキシレート(２５０mg、１.１９mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(５mL)の混合物に、０℃で撹拌した。混合物を、１５分、０℃で撹拌し、２－(クロロメチル)－１,３,５－トリメチル－ベンゼン(２６０mg、１.５４mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)溶液を滴下した。混合物を１時間、室温で、次いで４時間、６０℃で撹拌した。混合物を１Ｎ　ＨＣｌおよび酢酸エチルに分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた有機層をブライン(２×)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。透明残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、メチル４－クロロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボキシレート(３７０mg、９１％)を得た。ESI-MS m/z 計算値342.1, 実測値343.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.09分(3分ラン)
【１４４４】
工程２：メチル４－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボキシレート
【化４６４】



メチル４－クロロ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボキシレート(１３０mg、０.３７９mmol)およびＮａＯＭｅ(０.５０Ｍの７.６mL、３.８mmol)の混合物を、マイクロ波中、１１０℃で３０分加熱した。混合物を濃縮して、メチル４－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボキシレート(５６mg、１５％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値338.2, 実測値339.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.64分(1分ラン)
【１４４５】
工程３：４－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボン酸

【化４６５】



水酸化リチウム(２．０Ｍの１６０μＬ、０．３２ｍｍｏｌ)を、メチル４－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボキシレート(５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ)およびＥｔＯＨ(１ｍＬ)の混合物に室温で添加した。混合物を室温で一夜撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を１Ｎ　ＨＣｌおよびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$に分配した。層を分離し、水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(３×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をN,N－ジメチルホルムアミドに溶解し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５ｍＭ　ＨＣｌ含有水)に付して、４－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボン酸(３９ｍｇ、８１％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値324.2, 実測値325.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.52分(1分ラン)

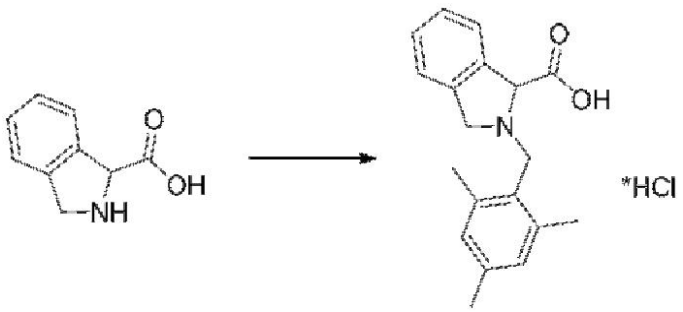
【１４４６】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[３,２－ｃ]ピリジン－２－カルボキサミド(化合物９４３)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－メトキシ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－２－カルボキサミド(化合物５３９)

【１４４７】

製造例２８：２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボン酸塩酸塩

【化４６６】



イソインドリン－１－カルボン酸(１００ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ)およびＫＯＨ(１０３ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ)のイソプロパノール(６００μＬ)懸濁液を、溶液が形成されるまで撹拌した。２－(クロロメチル)－１,３,５－トリメチル－ベンゼン(１１４ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ)を添加し、反応混合物を３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５ｍＭ　ＨＣｌ含有水)に付して、２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボン酸塩酸塩(９９ｍｇ、４９％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.34 - 3.94 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.23 (s, 3H). ESI-MS m/z 計算値295.2, 実測値296.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.43分(1分ラン)

【１４４８】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物９０)、

Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物７３)、
Ｎ－(３－メトキシフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１６)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物６)、
Ｎ－(３－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２５４)、
Ｎ－[(６－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１７４)、
Ｎ－[(６－オキソ－１Ｈ－ピリジン－２－イル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物３１９)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２１８)、
Ｎ－(２－メトキシフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物７９)、
Ｎ－(２－ピリジルスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物４８)、
Ｎ－[(６－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２００)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－(１－フェニルエチル)イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１８７)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１２１)、
Ｎ－[(４－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物３２)、
Ｎ－(２－アミノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－３－カルボキサミド(化合物９５)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－３－カルボキサミド(化合物２１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[１－(２,４,６－トリメチルフェニル)エチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１１８６)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－２,３,４,５－テトラヒドロ－１－ベンズアゼピン－２－カルボキサミド(化合物６０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物８９５)、
Ｎ－[(３－ヒドロキシ－２－ピリジル)スルホニル]－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物３７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－２－[(２－フルオロ－６－メチル－フェニル)メチル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１３９２)、

【１４４９】

Ｎ－(３－アミノ－４－プロピル－フェニル)スルホニル－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１３６７)、

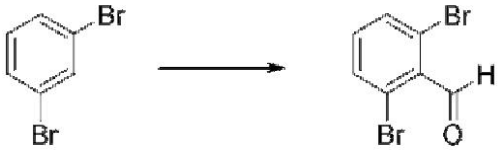
Ｎ－(３－アミノ－４－イソプロピル－フェニル)スルホニル－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５６２)、
Ｎ－(３－アミノ－４－エチル－フェニル)スルホニル－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－１－メチル－２－(ｏ－トリルメチル)イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４０８)
４－エトキシ－Ｎ－インドリン－５－イルスルホニル－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４２２)
Ｎ－(２－アミノフェニル)スルホニル－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４５７)
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４８０)
４－エトキシ－１－メチル－Ｎ－[[６－[(２,２,２－トリフルオロアセチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１６１６)
Ｎ－[(６－アセトアミド－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４１５)
Ｎ－[(６－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４１３)
４－エトキシ－Ｎ－(２－ヒドロキシフェニル)スルホニル－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５０９)
４－エトキシ－Ｎ－(４－ヒドロキシフェニル)スルホニル－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４５３)
４－エトキシ－１－メチル－Ｎ－(３－ピリジルスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１６６９)
Ｎ－[(６－アミノ－５－クロロ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５９６)
４－エトキシ－Ｎ－(３－メトキシフェニル)スルホニル－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４７０)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－２－[(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)メチル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１６８１)
４－エトキシ－１－メチル－Ｎ－チアゾール－５－イルスルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１６０６)
４－エトキシ－Ｎ－(１Ｈ－インドール－６－イルスルホニル)－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１３９３)
Ｎ－[[６－(ジフルオロメチル)－２－ピリジル]スルホニル]－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５９７)
【１４５０】
４－エトキシ－Ｎ－[(３－ヒドロキシ－２－ピリジル)スルホニル]－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１６４２)(化合物３７７)
４－エトキシ－１－メチル－Ｎ－チアゾール－４－イルスルホニル－２－[(２,４,６－ト

リメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５４２)
４－エトキシ－１－メチル－Ｎ－(４－ピリジルスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４４９)
４－エトキシ－Ｎ－(１Ｈ－インドール－４－イルスルホニル)－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１６６６)
Ｎ－(２－アセトアミドチアゾール－５－イル)スルホニル－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５５５)
４－エトキシ－Ｎ－(３－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)スルホニル－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４０３)
４－エトキシ－１－メチル－Ｎ－(２－ピリジルスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４７４)
４－エトキシ－１－メチル－Ｎ－チアゾール－２－イルスルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５４６)
４－エトキシ－Ｎ－(３－フルオロフェニル)スルホニル－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４２５)
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５９１)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－２－[(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)メチル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１６６２)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－４－エトキシ－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４９８)
２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－４－エトキシ－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１６７６)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(６－クロロ－３－ピリジル)メチル]－４－エトキシ－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５６５)
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５３９)
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４５４)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－２－[(４－イソプロピルフェニル)メチル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５７６)
４－エトキシ－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４－イソプロピルフェニル)メチル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１６５５)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－２－[(４－フルオロフェニル)メチル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４３３)
４－エトキシ－２－[(４－フルオロフェニル)メチル]－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５８３)
【１４５１】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－２－[(３－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)メチル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４２１)
４－エトキシ－２－[(３－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)メチル]－Ｎ－[(６－フル

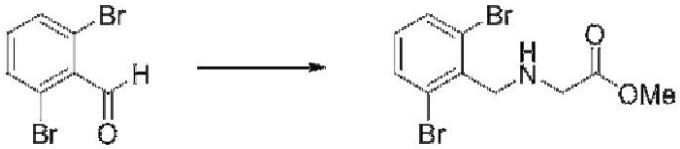
オロ－２－ピリジル)スルホニル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４２８)
(１Ｓ)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１３７２)(化合物１３４６)
(１Ｒ)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５８２)(化合物１３４６)
(１Ｓ)－４－エトキシ－１－メチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５４１)(化合物１２３７)(化合物４１０)
(１Ｒ)－４－エトキシ－１－メチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１４７６)(化合物１２３７)(化合物４１０)
Ｎ－(３－アミノ－４－クロロ－フェニル)スルホニル－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１５８７)
Ｎ－(３－アミノ－４－フルオロ－フェニル)スルホニル－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１３９４)
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物４８０)、
１－メチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１２３７)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１２７３)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物８７３)、
１－メチル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物３７８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－１－メチル－２－(ｏ－トリルメチル)イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物６６６)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物７６５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物７９０)、
Ｎ－[(３－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物８２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４－ジメチルフェニル)メチル]－１－メチル－イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１０５８)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－３,３－ジメチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１２３５)、
４－エトキシ－１－メチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１２３７)(化合物４１０)、
【１４５２】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－７－メトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１０７５)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－メトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物４７４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－メトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１１６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－メトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物４０６)、
４－エトキシ－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物７６５)(化合物６４８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－エトキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１３４６)、
Ｎ－(３－アミノ－４－メチル－フェニル)スルホニル－３,３－ジメチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物４４８)、
Ｎ－(５－アミノ－２－メチル－フェニル)スルホニル－３,３－ジメチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物８４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－７－ヒドロキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物３９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ヒドロキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物８８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－ヒドロキシ－１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１３３８)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３,４,５－テトラヒドロ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキサミド(化合物８５５)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３,４,５－テトラヒドロ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキサミド(化合物１３４２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３,４,５－テトラヒドロ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキサミド(化合物６９０)、
３,３－ジメチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１０８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３,３－ジメチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１１０１)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３,４,５－テトラヒドロ－２－ベンズアゼピン－１－カルボキサミド(化合物６７４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３,４,５－テトラヒドロ－２－ベンズアゼピン－１－カルボキサミド(化合物６９６)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－１－カルボキサミド(化合物３０９)、
(２Ｓ,４Ｒ)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－１－[(２,

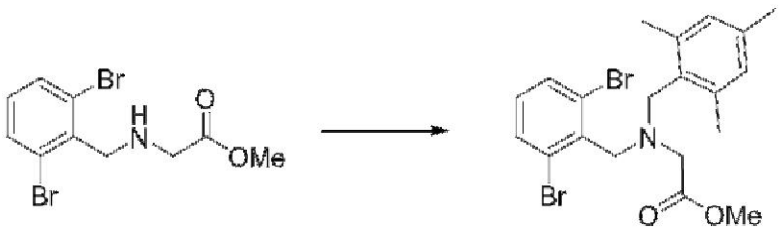
４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボキサミド。
【１４５３】
製造例２９：４－イソプロピル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１０３)
工程１：２,６－ジブロモベンズアルデヒド
【化４６７】



ｉＰｒ$_2$ＮＨ(２１.２mL、１５０mmol)のＴＨＦ(１８０mL)溶液に、０℃でｎ－ＢｕＬｉ(１.６Ｍ、９４mL、１５０mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を０℃で３０分撹拌し、－７８℃に冷却した。１,３－ジブロモベンゼン(１７.６ｇ、７４.６mmol)のＴＨＦ(８０mL)溶液を、２０分かけてゆっくり添加した。混合物を－７８℃で３０分撹拌し、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１１.６mL、１５０mmol)を添加した。混合物を１時間撹拌し、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$(２.５Ｍ、３５０mL)で処理し、酢酸エチル／Ｅｔ$_2$Ｏ(５０／５０、３×３００mL)で抽出した。合わせた抽出物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、２,６－ジブロモベンズアルデヒド(１７.６ｇ、８９％)を得た。^{1}H NMR (250 MHz, CDCl$_3$) δ 10.3 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.23 (t, J= 8.1 Hz, 1H)
【１４５４】
工程２：メチル(２,６－ジブロモベンジル)グリシナート
【化４６８】



グリシンメチルエステル塩酸塩(２１.０ｇ、１６７mmol)、２.６－ジブロモベンズアルデヒド(１６.９ｇ、６４.４mmol)およびトリエチルアミン(２１.０mL、１４２mmol)のジクロロエタン(３８０mL)溶液に、酢酸(８.４０mL、１４５mmol)およびＮａＢＨ(ＯＡｃ)$_3$(３３.５ｇ、１５８mmol)を添加した。混合物を室温でアルゴン雰囲気下、２０時間撹拌した。さらなるグリシンメチルエステル塩酸塩(８.１０ｇ、６４.４mmol)、トリエチルアミン(９.５２ｇ、６４.４mmol)、酢酸(３.７３mL、６４.４mmol)およびＮａＢＨ(ＯＡｃ)$_3$(１３.７ｇ、６４.４mmol)を添加し、反応混合物をさらに１０時間撹拌した。反応混合物を１Ｎ　ＮａＯＨの添加により反応停止させ、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルパッド(０～５０％酢酸エチル／ヘキサン)のプラグ濾過により精製して、メチルメチル(２,６－ジブロモベンジル)グリシナート(１３.３ｇ、６２％)を油状物として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (t, J= 8.0, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (s, 2H)
【１４５５】
工程３：メチルＮ－(２,６－ジブロモベンジル)－Ｎ－(２,４,６－トリメチルベンジル)グリシナート
【化４６９】

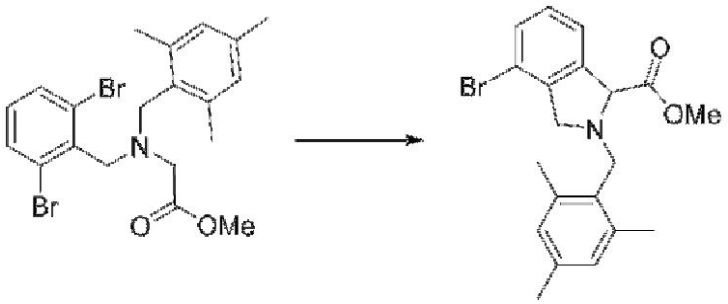


メチル(２,６－ジブロモベンジル)グリシナート(１３.３ｇ、３９.５mmol)、２,４,６－トリメチルベンジルブロマイド(７.３２ｇ、４３.４mmol)、K_2CO_3(１２.０ｇ、８６.８mmol)、ＬｉＩ(３００mg)のアセトニトリル(３００mL)中の混合物を、６０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、メチルＮ－(２,６－ジブロモベンジル)－Ｎ－(２,４,６－トリメチルベンジル)グリシナート(１８.０ｇ、９７％)を、静置により固化する油状物として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 8.0, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 6H)

【１４５６】

工程４：メチル４－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルベンジル)イソインドリン－１－カルボキシレート

【化４７０】

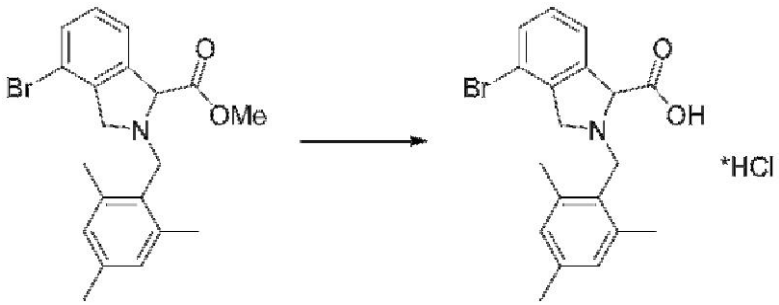


メチルＮ－(２,６－ジブロモベンジル)－Ｎ－(２,４,６－トリメチルベンジル)グリシナート(１６.０ｇ、３４.１mmol)、Cs_2CO_3(３３.３ｇ、１０２mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(２.０ｇ、１.７mmol)のＴＨＦ(２００mL)中の混合物を、密閉容器中、１１０℃で６０時間撹拌した。いくぶんかのＴＨＦ(約５０mL)をN_2での通気により除去し、Cs_2CO_3(６.５ｇ、２０mmol)および$Pd(PPh_3)_4$(４００mg、０.３４mmol)を添加した。反応混合物を１１０℃で２４時間撹拌した。混合物を水に注加し、Et_2Oで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(５～２０％CH_2Cl_2／ヘキサン)で精製して、メチル４－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルベンジル)イソインドリン－１－カルボキシレート(２.９ｇ、２２％)を得た。MS: 389 $[M+1]^+$

【１４５７】

工程５：４－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルベンジル)イソインドリン－１－カルボン酸塩酸塩

【化４７１】



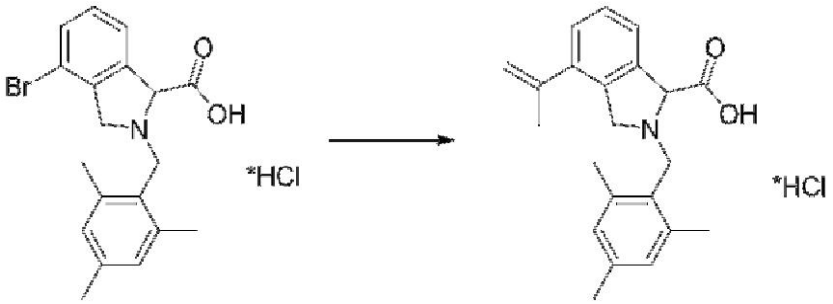
メチル４－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルベンジル)イソインドリン－１－カルボキシレート(２.９ｇ、７.４mmol)を、メタノール(４５mL)および水酸化ナトリウム(９００mg、２２.５mmol)を含む水(２０mL)の混合物中で合わせた。得られた懸濁液を８０℃で１時間加熱した。反応混合物を濃縮して、メタノールを除去した。水(５０mL)を添加し、混合物をEt_2Oで抽出した。水相を６Ｎ　ＨＣｌでｐＨ約２に調節し、CH_2Cl_2で抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５％メタノール／CH_2Cl_2)、分取ＨＰＬＣ(１０～１０

０％アセトニトリル／０．０５mM　トリフルオロ酢酸含有水)で精製して、所望の生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。物質をメタノール(３０mL)に溶解し、ＨＣｌ(１M、１０mL)で処理した。混合物を濃縮乾固した。固体をCH_2Cl_2(１５mL)に懸濁し、１０分音波処理し、濾過した。固体をEt_2Oおよびヘキサンで洗浄し、乾燥させて、４－ブロモ－２－(２,４,６－トリメチルベンジル)イソインドリン－１－カルボン酸塩酸(１．５ｇ、４９％)を得た。^1H NMR (DMSO, 250 MHz) δ 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 7.8, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.52 (d, J= 10.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J= 10.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.26 (s, 3H). MS: 375 $[M+1]^+$

【１４５８】

工程６：４－イソプロペニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボン酸塩酸塩

【化４７２】

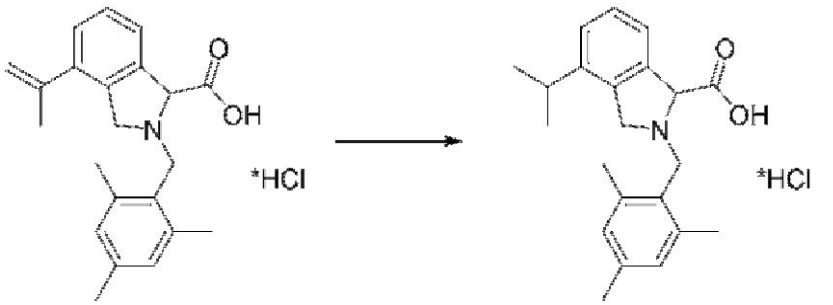


４－ブロモ－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボン酸塩酸塩(３７４mg、０．９１４mmol)、２－イソプロペニル－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(２６９mg、１．６０mmol)および炭酸セシウム(６５２mg、２．００mmol)のジオキサン(９mL)および水(９００μL)を、窒素流で１分脱気し、ジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(７３mg、０．１０mmol)を添加した。反応混合物を窒素流で１分脱気し、混合物を１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、４－イソプロペニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボン酸塩酸(１８０mg、４８％)を得た。ESI-MS m/z 計算値335.2, 実測値336.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.53分(1分ラン)

【１４５９】

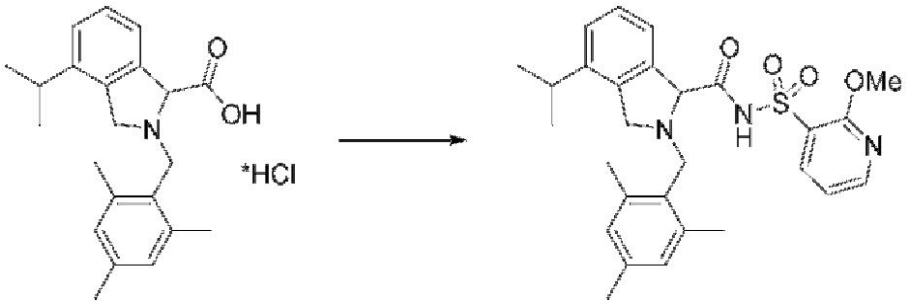
工程７：４－イソプロピル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボン酸塩酸塩

【化４７３】

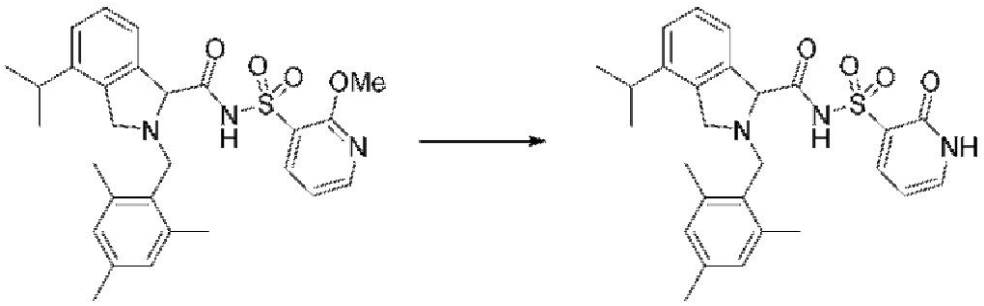


４－(プロプ－１－エン－２－イル)－２－(２,４,６－トリメチルベンジル)イソインドリン－１－カルボン酸塩酸塩(４３mg、０．１２mmol)および１０％パラジウム／炭素(５mg、０．００５mmol)のメタノール(３mL)の混合物を、水素雰囲気下、５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０．０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、４－イソプロピル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボン酸塩酸塩(２８mg、６５％)を無色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値337.2, 実測値338.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.55分(1分ラン)

【１４６０】
工程８：４－イソプロピル－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２１８)
【化４７４】



４－イソプロピル－２－(２,４,６－トリメチルベンジル)イソインドリン－１－カルボン酸塩酸塩(２８mg、０.０７５mmol)および炭酸ナトリウム(２４mg、０.２２mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)の混合物を、窒素流で１分脱気し、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(３４mg、０.０９０mmol)を添加した。混合物を１分脱気し、２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド(２１mg、０.１１mmol)を反応混合物に添加した。混合物を１分脱気し、室温で１７時間撹拌した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、４－イソプロピル－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２１８)(１６mg、４２％)を得た。ESI-MS m/z 計算値507.2, 実測値508.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.68分(1分ラン)
【１４６１】
工程９：４－イソプロピル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１０３)
【化４７５】



４－イソプロピル－Ｎ－((２－メトキシピリジン－３－イル)スルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルベンジル)イソインドリン－１－カルボキサミド(１６mg、０.０３２mmol)の酢酸(１mL)およびＨＢｒ(３３％ｗ／ｖの４６μL、０.１９mmol)(酢酸溶液)中の混合物を、５０℃で１時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、４－イソプロピル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１０３)(１２mg、６９％)を得た。ESI-MS m/z 計算値493.2, 実測値494.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.44分(3分ラン)
【１４６２】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－エチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物３０)、

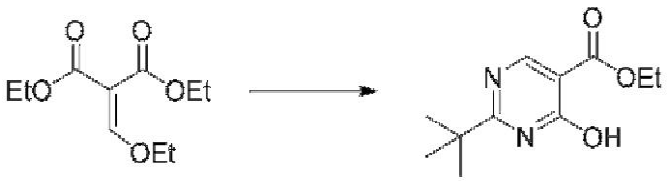
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－４－フェニル－２－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物５０８)、
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－２－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物４２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－２－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物５５４)および
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－イソプロピル－２－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物２９９)。

【１４６３】

製造例３０：２－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－(メシチルオキシ)ピリミジン－５－カルボン酸

工程１：エチル２－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－ヒドロキシピリミジン－５－カルボキシレート

【化４７６】



ＥｔＯＨ(４０mL)中、ｔ－ブチルカルバミジン塩酸塩(３．７１ｇ、２７．２mmol)を入れた。ＮａＯＥｔ(ＥｔＯＨ中２１％、８．８０ｇ、２７．２mmol)を添加し、得られた混合物を１５分、室温で撹拌した。ジエチルエトキシメチレンマロネート(５．８７ｇ、２７．２mmol)を添加し、反応混合物を室温で一夜撹拌した。反応混合物を１時間加熱還流し、溶媒を除去した。残渣を水(１００mL)に溶解し、$NaHSO_4$(１Ｍ)でｐＨを３～４に調節した。固体を濾過により回収し、水(５０mL)で洗浄し、乾燥させた。濾液および洗液を合わせ、酢酸エチル(２×１５０mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣と濾過中回収した固体をCH_2Cl_2／ヘキサン／メタノール(５０／５０／０～４５／４５／１０)で溶出するカラムシリカゲルクロマトグラフィーに付して、エチル２－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－ヒドロキシピリミジン－５－カルボキシレート(２．８５ｇ、６０％)を得た。^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 4.36 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【１４６４】

工程２：エチル２－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－クロロピリミジン－５－カルボキシレート

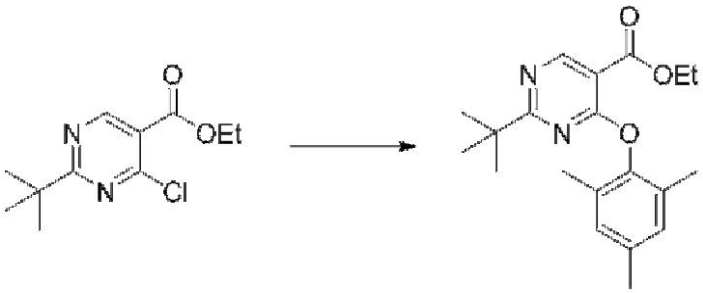
【化４７７】

０℃で、Et_3N(１．１mL)を$POCl_3$(３２mL)に添加して、続いてエチル２－ｔｅｒｔ－ブチル－４－ヒドロキシピリミジン－５－カルボキシレート(３．７０ｇ、１６．５mmol)を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌し、過剰の$POCl_3$を減圧下除去した。残渣を注意深く氷(４００mL)に注加し、CH_2Cl_2で抽出した。抽出物を$NaHCO_3$および水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１０～９０％CH_2Cl_2／ヘキサン)に付して、エチル２－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－クロロピリミジン－５－カルボキシレート(３．８ｇ、９５％)を液体として得た。$(M+1)^+$ = 243.4

【１４６５】

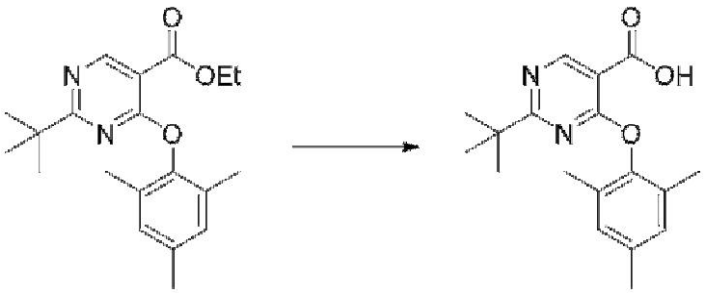
工程３：２－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２，４，６－トリメチルフェノキシ)ピリミジン－５

－カルボキシレート
【化４７８】



２,４,６－トリメチルフェノール(２.１０ｇ、１５.４mmol)および水素化ナトリウム(６０％、６９０mg、１７.３mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(２０mL)およびテトラヒドロフラン(２mL)の無水混合物中で合わせた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で１５分撹拌した。エチル２－ｔｅｒｔ－ブチル－４－クロロピリミジン－５－カルボキシレート(３.８０ｇ、１５.７mmol)を添加し、反応混合物を６０℃で１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、エチル２－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリミジン－５－カルボキシレート(３.１ｇ、５８％)を液体として得た。ESI-MS m/z 351 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (s, 9H)

【１４６６】
工程４：２－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリミジン－５－カルボン酸
【化４７９】



エチル２－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリミジン－５－カルボキシレート(３.１ｇ、９.１mmol)を、メタノール(２５mL)および水酸化ナトリウム(１.２ｇ、３０mmol)を含む水(３０mL)の混合物中で合わせた。得られた懸濁液を６０℃で３時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、６M塩酸で酸性にした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、２－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリミジン－５－カルボン酸(２.２ｇ、７７％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 315 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 9.01 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.11 (s, 9H)

【１４６７】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリミジン－５－カルボキサミド(化合物６８)。

【１４６８】
製造例３１：４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸
工程１：４－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－イミダゾール

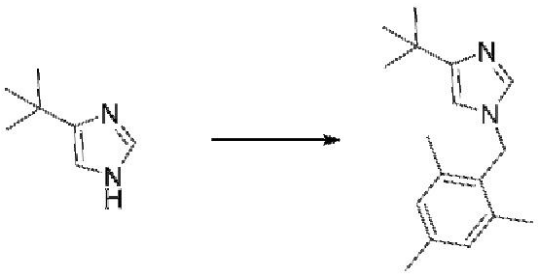
【化４８０】

１－ブロモ－３,３－ジメチルブタン－２－オン(２.００ｇ、１１.２mmol)のホルムアミド(１０mL)中の混合物を、安全圧力解放機構を備えた封管中、１６０～１８０℃の温度で５時間加熱した。混合物を室温に冷却し、１０％重炭酸ナトリウム水溶液(３０mL)に注加した。溶液をジクロロメタン(２×３０mL)で抽出した。合わせた有機層を１０％炭酸カリウム、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、４－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－イミダゾール(１.３７ｇ、９９％)を油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (s, 9H), 6.76 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 9.63 (br.s., 1H)

【１４６９】

工程２：４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－イミダゾール

【化４８１】

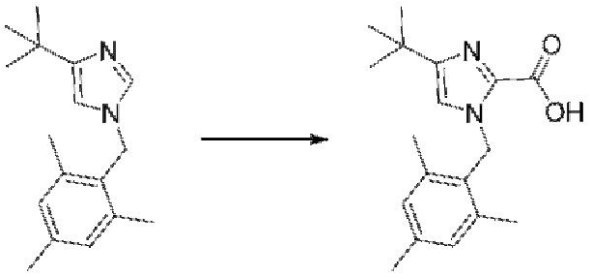


４－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－イミダゾール(１.３７ｇ、１１.０mmol)および炭酸セシウム(７.２０ｇ、２２.０mmol)のアセトニトリル(２４mL)溶液に、２－(ブロモメチル)－１,３,５－トリメチルベンゼン(１.５８ｇ、９.３８mmol)を添加した。得られた懸濁液を室温で一夜撹拌した。ヘプタン(１０mL)を反応混合物に添加し、シリカパッドで濾過し、酢酸エチル：ヘプタン１：１混合物で洗浄した。溶離剤を濃縮して、４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－イミダゾール(１.４７ｇ、５２％)を油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.15 (s, 9H), 2.26 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.23 (s, 1H)

【１４７０】

工程３：４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸

【化４８２】



４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－イミダゾール(１.４０ｇ、５.４６mmol)の無水ＴＨＦ(４０mL)溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ(２.５M、２.６２mL、６.５５mmol)を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。一欠片のドライアイスを－７８℃で一度に添加した。溶液を２０分、－７８℃で撹拌し、反応混合物を室温にし、CO_2雰囲気下、２時間撹拌した。混合物を水(５０mL)およ

び１Ｎ　ＨＣｌ(７ml)で反応停止させ、１０分撹拌した。混合物を酢酸エチル(１００mL)で抽出した。有機層を水相から分離し、減圧下濃縮した。残渣をCH_2Cl_2で摩砕し、濃縮し、再びメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで摩砕した。固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥させて、４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－イミダゾール(５８８mg、３４％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (s, 9H), 2.16 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 5.76 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.91 (s, 2H)

【１４７１】

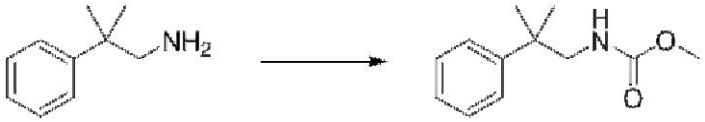
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イミダゾール－２－カルボキサミド(化合物２５５)。

【１４７２】

製造例３２：４,４－ジメチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３－ジヒドロイソキノリン－１－カルボン酸

工程１：メチル(２－メチル－２－フェニルプロピル)カルバメート

【化４８３】

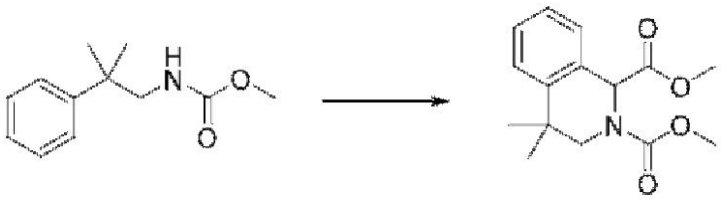


クロロ炭酸メチル(５１８μL、６.７０mmol)を、２－メチル－２－フェニル－プロパン－１－アミン(１.００ｇ、６.７０mmol)およびピリジン(８１３μL、１０.１mmol)のCH_2Cl_2(２５mL)溶液に０℃で添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、１Ｎ　ＨＣｌで反応停止させた。混合物を１Ｎ　ＨＣｌ(２×２５mL)およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル(２－メチル－２－フェニルプロピル)カルバメート(９１１mg、６６％)を得た。ESI-MS m/z 計算値207.1, 実測値208.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.54分(1分ラン)

【１４７３】

工程２：２－メトキシカルボニル－４,４－ジメチル－１,３－ジヒドロイソキノリン－１－カルボン酸

【化４８４】

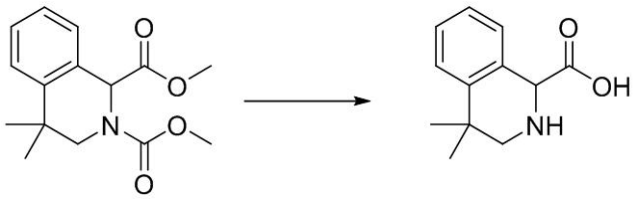


メチル(２－メチル－２－フェニルプロピル)カルバメート(９１１mg、４.４０mmol)を、酢酸(１５mL)およびH_2SO_4(５mL)に懸濁した。混合物を０℃に冷却し、オキサルアルデヒド酸水和物(６７９mg、７.３７mmol)を添加した。反応混合物を１時間かけて室温に温め、室温でさらに２時間撹拌した。反応混合物を氷に注加し、混合物を酢酸エチルで抽出した(３×５０mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－(メトキシカルボニル)－４,４－ジメチル－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸(１.１ｇ、７９％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (s, 1H), 7.45 - 7.17 (m, 3H), 5.66 (d, J = 35.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 94.9 Hz, 4H), 3.33 (s, 1H), 1.28 (d, J = 51.5 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値263.1, 実測値264.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.27分(3分ラン)

【１４７４】

工程３：４,４－ジメチル－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－１－カルボン酸

【化４８５】

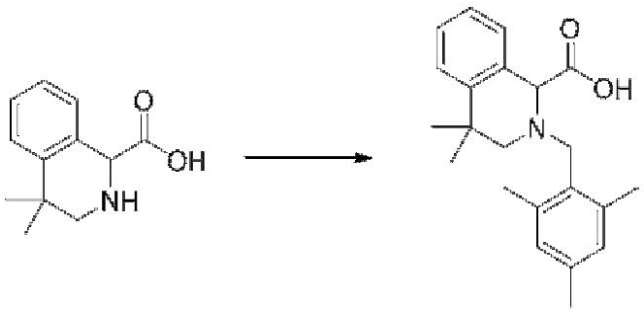


ヨード(トリメチル)シラン(２５４μL、１.７８mmolを、２－メトキシカルボニル－４,４－ジメチル－１,３－ジヒドロイソキノリン－１－カルボン酸(４１２mg、１.４９mmol)のクロロホルム(１０mL)溶液に添加した。混合物を６５℃で２時間加熱した。さらなるヨード(トリメチル)シラン(２５４μL、１.７８mmol)を添加し、反応混合物を６５℃で２時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、４,４－ジメチル－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－１－カルボン酸(２６１mg、８５％)を得た。ESI-MS m/z 計算値205.1, 実測値206.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.27分(1分ラン)

【１４７５】

工程４：４,４－ジメチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３－ジヒドロイソキノリン－１－カルボン酸

【化４８６】



４,４－ジメチル－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－１－カルボン酸(２６０mg、１.２７mmol)およびＫＯＨ(２１３mg、３.８０mmol)のイソプロパノール(１.６mL)懸濁液を、室温で２０分撹拌した。２－(クロロメチル)－１,３,５－トリメチルベンゼン(２３５mg、１.３９mmol)を添加し、反応混合物を３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、４,４－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸を得た。ESI-MS m/z 計算値337.2, 実測値338.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.42分(3分ラン)

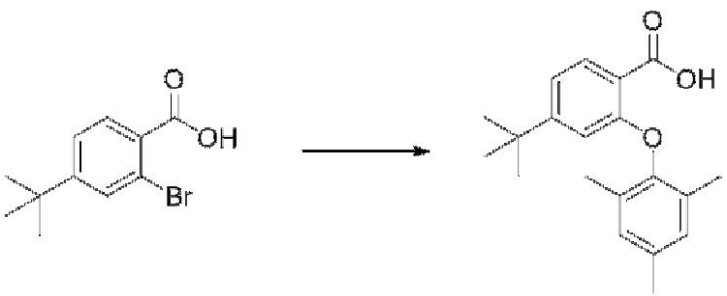
【１４７６】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４,４－ジメチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３－ジヒドロイソキノリン－１－カルボキサミド(化合物１４０)。

【１４７７】

製造例３３：４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)安息香酸

【化４８７】



２－ブロモ－４－ｔｅｒｔ－ブチル－安息香酸(５００mg、１．９５mmol)、２,４,６－トリメチルフェノール(３９７mg、２．９２mmol)、Cs_2CO_3(１．２７ｇ、３．８９mmol)、Ｃｕ(ＯＴｆ)$_2$(４９mg、０．０９７mmol)およびトルエン(１０mL)の混合物をマイクロ波バイアル中で合わせ、密閉し、１２５℃で４時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(５０mL)および水(５０mL)に分配した。層を分離し、水層を１Ｎ　ＨＣｌの添加により酸性とした。水層を酢酸エチル(２×３０mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～３％メタノール／CH_2Cl_2)に付して、４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)安息香酸(２５０mg、３９％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値312.2, 実測値313.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.14分(3分ラン). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.10 (s, 9H)

【１４７８】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ベンズアミド(化合物２２４)およびＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ベンズアミド(化合物１０２)。

【１４７９】

製造例３４：４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピロール－２－カルボン酸

工程１：エチル５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキシレート

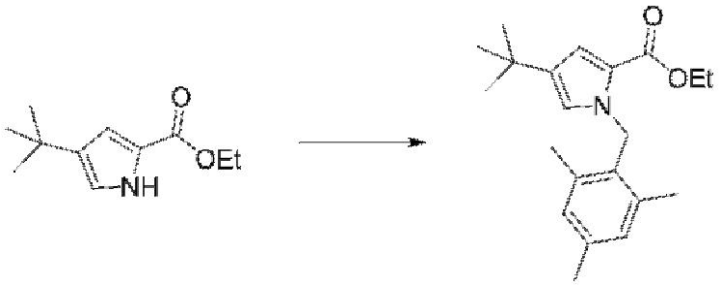
【化４８８】

三塩化ガリウム(４．００ｇ、２２．７mmol)の二硫化炭素(３０mL)溶液に、室温でエチルピロール－２－カルボキシレート(２．８７ｇ、２０．６mmol)および２－クロロ－２－メチルプロパン(２．５０mL、２３．０mmol)を添加した。混合物を４５分加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、氷と１Ｎ　ＨＣｌの混合物に注加した。水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和$NaHCO_3$で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、４－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート(２６０mg、７％)、エチル５－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート(２．１ｇ、５２％)およびエチル３,５－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート(３５２mg、７％)を得て、各々、白色固体として単離された。エチル４－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (s, 9H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 2.7, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.3, 1.9 Hz, 1H), 8.83 (br. s, 1H)

【１４８０】

工程２：エチル４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート

【化４８９】

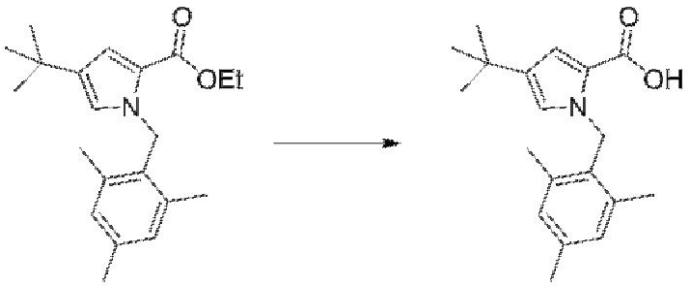


水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散として２４mg、０．６０mmol)を、エチル４－ｔｅｒｔ－ブチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート(０．１０ｇ、０．５１mmol)のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(３mL)溶液に０℃で添加した。混合物を０℃で５分撹拌し、室温で３０分撹拌した。２，４，６－トリメチルベンジルブロマイド(０．１２ｇ、０．５５mmol)を少しずつ添加し、混合物を室温で２０時間撹拌した。反応混合物を、０℃で、飽和NH_4Cl水溶液(４mL)で反応停止させた。混合物を酢酸エチル(８０mL)で抽出し、有機層をブライン(２×３０mL)および水(３０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１５％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート(１６１mg、９８％)を白色固体として得た。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (s, 9H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.92 (d, J = 2.1, 1H)

【１４８１】

工程３：４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピロール－２－カルボン酸

【化４９０】



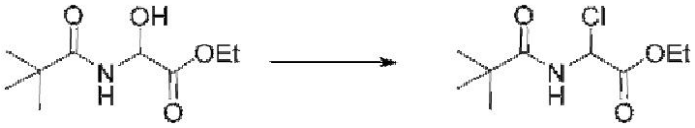
エチル４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート(９７mg、０．２９mmol)のメタノール(６．３mL)溶液に、室温でＮａＯＨの１．０Ｎ溶液(５．５mL)を添加し、混合物を４時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、水(４０mL)で希釈した。１．０Ｎ　ＨＣｌを使用してｐＨを４～５に調節し、水層を酢酸エチル(１２０mL)で抽出した。有機層を水(２×４０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。固体をジエチルエーテルで摩砕して、４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピロール－２－カルボン酸(７４mg、８４％)を白色固体として得た。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (s, 9H), 2.21 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H)

【１４８２】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]ピロール－２－カルボキサミド(化合物２４２)およびＮ－(３－アミノフェニル)スルホニル－４－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]ピロール－２－カルボキサミド(化合物１９５)。

【１４８３】
製造例３５：２－(ｔｅｒｔ－ブチル)－５－(２,４,６－トリメチルベンジル)オキサゾール－４－カルボン酸
工程１：エチル２－ヒドロキシ－２－ピバルアミドアセテート
【化４９１】

酢酸(２.６１ｇ、４４.５mmol)を、トリメチルアセトアミド(９.００ｇ、８９.１mmol)およびグリオキシル酸エチル(トルエン中５０％、２７.６ｇ、１３３mmol)のＴＨＦ(６０mL)懸濁液に添加した。混合物を１６時間加熱還流し、冷却し、濃縮乾固した。残渣をヘプタンおよびジエチルエーテル(１０：１比、１１０mL)で摩砕して、沈殿を得て、これを濾過により除去した。濾液を濃縮して、エチル２－ヒドロキシ－２－ピバルアミドアセテート(１６.８ｇ)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (s, 9H), 2.27 - 1.35 (m, 3H), 3.63 - 3.75 (m, 1H), 4.20 - 4.36 (m, 2H), 5.50 - 5.60 (m, 1H), 6.65 (br s, 1H). LC-MS分析: $(M+1)^+$ = 204.1
【１４８４】
工程２：エチル２－クロロ－２－ピバルアミドアセテート
【化４９２】

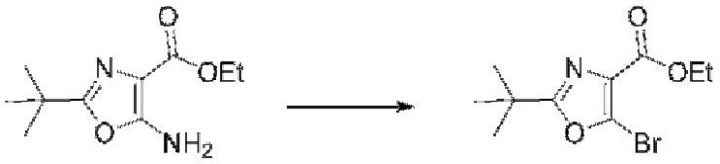


塩化チオニル(２８.６ｇ、２４２mmol)を、エチル２－ヒドロキシ－２－ピバルアミドアセテート(１８.６ｇ、８０.８mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(１００mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を室温で１６時間撹拌し、濃縮乾固して、エチル２－クロロ－２－ピバルアミドアセテート(２０ｇ、６４％)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (s, 9H), 1.29 - 1.37 (m, 3H), 4.20 - 4.36 (m, 2H), 6.25 (d, J = 9.8, 1H), 6.85 (br s, 1H)
【１４８５】
工程３：エチル５－アミノ－２－(ｔｅｒｔ－ブチル)オキサゾール－４－カルボキシレート
【化４９３】

ジエチルアルミニウムシアニド(トルエン中１Ｎ、７６.６mL、７６.７mmol)を、エチル２－クロロ－２－(２,２－ジメチルプロパンアミド)アセテート(１１.３ｇ、２.７１mmol)のＴＨＦ(１１０mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を室温で１６時間撹拌し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液(４mL)を反応混合物に添加した。混合物をセライトで濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した(２００mL)。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(５０％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、エチル５－アミノ－２－ｔｅｒｔ－ブチル－１,３－オキサゾール－４－カルボキシレート(３.２１ｇ、３０％)を、黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 (s, 9H), 1.33 - 1.38 (m, 3H), 4.28 - 4.38 (m, 2H), 5.42 (br s, 2H). LC-MS分析: $[M+H]^+$ = 213.1
【１４８６】

工程４：エチル５－ブロモ－２－(ｔｅｒｔ－ブチル)オキサゾール－４－カルボキシレート

【化４９４】

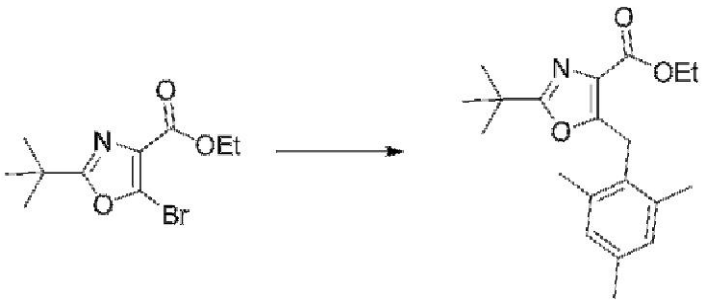


エチル５－アミノ－２－ｔｅｒｔ－ブチル－１,３－オキサゾール－４－カルボキシレート(１.５０ｇ、７.０６mmol)および$CuBr_2$(１.５９ｇ、７.１２mmol)のアセトニトリル(２５mL)中の混合物を室温で１時間撹拌し、続いて亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル(０.９４ｇ、９.２mmol)を添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、６５℃で２.５時間加熱した。ブラインを反応混合物に添加し、ジエチルエーテル(２００mL)で抽出した。有機層を数滴の１Ｎ　ＨＣｌを添加したブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(１５％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、エチル５－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチル－１,３－オキサゾール－４－カルボキシレート(１.３１ｇ、５６％)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19 - 1.23 (m, 3H), 1.25 (s, 9H), 4.38 (q, J = 6.8 Hz, 2H). LC-MS分析: $(M+1)^+$ = 276.0

【１４８７】

工程５：エチル２－(ｔｅｒｔ－ブチル)－５－(２,４,６－トリメチルベンジル)オキサゾール－４－カルボキシレート

【化４９５】

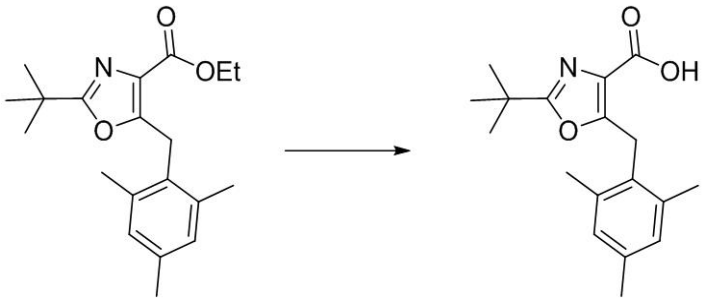


エチル５－ブロモ－２－ｔｅｒｔ－ブチル－１,３－オキサゾール－４－カルボキシレート(１.１５ｇ、４.１８mmol)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(０.０９ｇ、０.４mmol)および^{t}ＢｕＰ－ＨＢＦ$_4$(０.２４ｇ、０.８３mmol)のＴＨＦ(１０mL)中の混合物を、３回排気し、N_2で再充填した。混合物を０℃に冷却し、(２,４,６－トリメチルベンジル)亜鉛(II)ブロマイド(ＴＨＦ中１Ｍ、８.３６mL、８.３６mmol)をゆっくり添加した。混合物を室温に温め、１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(１５％酢酸エチル／ヘプタン)に付して、エチル２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３－オキサゾール－４－カルボキシレート(０.４８ｇ、３１％)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (s, 9H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 4.35 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H). LC-MS分析: $(M+1)^+$ = 300.2

【１４８８】

工程６：２－(ｔｅｒｔ－ブチル)－５－(２,４,６－トリメチルベンジル)オキサゾール－４－カルボン酸

【化４９６】



エチル２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３－オキサゾール－４－カルボキシレート(０.４８ｇ、１.５mmol)およびＬｉＯＨ.Ｈ$_2$Ｏ(０.３０ｇ、７.３mmol)のＴＨＦ(４mL)および水(４mL)の混合物を、室温で１６時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(１５０mL)で希釈し、５％クエン酸を使用してｐＨを約４に調節した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をジエチルエーテルおよびヘキサン(８：１、９mL)で摩砕して、２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,３－オキサゾール－４－カルボン酸(０.３３ｇ、７５％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 4.37 (s, 2H), 6.85 (s, 2H). LC-MS分析: $(M+1)^+$ = 302.2

【１４８９】

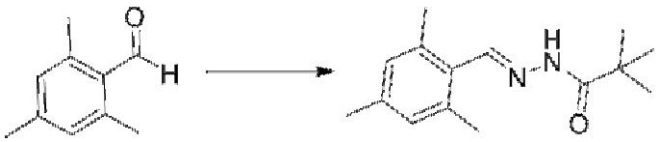
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]オキサゾール－４－カルボキシサミド(化合物３６０)。

【１４９０】

製造例３６：リチウム３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－５－カルボキシレート

工程１：２,２－ジメチル－Ｎ’－[(１Ｅ)－２,４,６－トリメチルフェニル)メチリデン]－プロパンヒドラジド

【化４９７】



２,４,６－トリメチルベンズアルデヒド(２.９６ｇ、２０.０mmol)の１,２－ジクロロエタン(１６mL)溶液に、室温で２,２－ジメチルプロピオン酸ヒドラジド(２.３２ｇ、２０.０mmol)を添加し、混合物を２時間、室温で撹拌し、その間に白色沈殿が形成された。ジエチルエーテル(３０mL)を、沈殿を促すために添加し、撹拌を１時間続けた。焼結漏斗での濾過、続くジエチルエーテル(３０mL)での固体の洗浄と、高減圧下の乾燥により、２,２－ジメチル－Ｎ’－[(１Ｅ)－２,４,６－トリメチルフェニル)メチリデン]プロパンヒドラジド(４.３３ｇ、８８％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 6.87 (s, 2H), 8.52 (br. s, 1H), 8.61 (br. s, 1H). $(M+1)^+$ = 247.2

【１４９１】

工程２：２,２－ジメチル－Ｎ’－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－プロパンヒドラジド

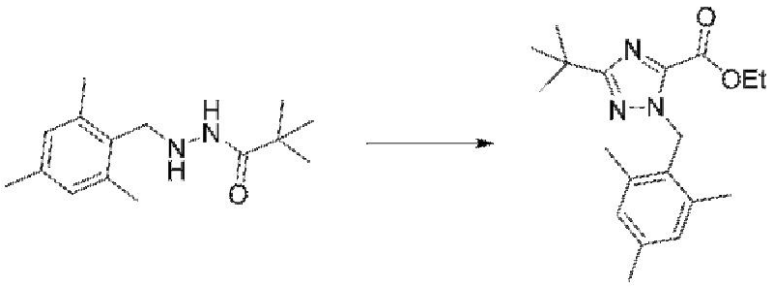
【化４９８】

２,２－ジメチル－Ｎ’－[(１Ｅ)－２,４,６－トリメチルフェニル)メチリデン]－プロパンヒドラジド(４.３３ｇ、１７.６mmol)のメタノール(９０mL)溶液に、１０％パラジウム／炭素(乾燥基準、２３０mg、０.２１mmol)を添加した。反応混合物を水素でパージし(３サイクルの減圧／水素)、水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～３５％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、２,２－ジメチル－Ｎ’－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]プロパンヒドラジド(３.７６ｇ、８６％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.14 (br. s, 1H). $(M+1)^+$ = 249.2

【１４９２】

工程３：エチル３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－５－カルボキシレート

【化４９９】

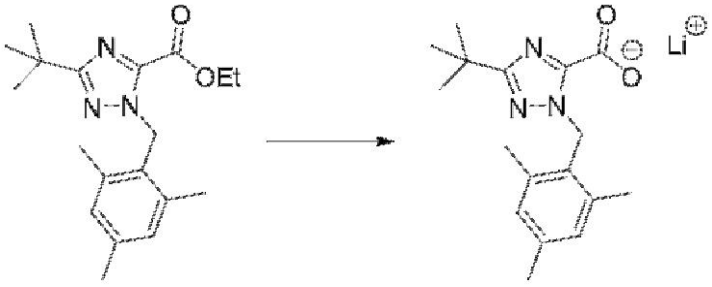


トリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート(３.４２ｇ、１８.０mmol)をチオオキサム酸エチル(２.２８ｇ、１７.１mmol)のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(３５mL)溶液に少しずつ添加した。得られた混合物を室温で２０時間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、２,２－ジメチル－Ｎ’－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]プロパンヒドラジド(４.４８ｇ、１８.０mmol)およびトリエチルアミン(２.５mL、１８mmol)のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$(２０mL)溶液、続いてさらにトリエチルアミン(１.３mL、９.０mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を２０時間加熱還流した。粗製の混合物を減圧下濃縮し、得られた黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチル／ヘプタン)で精製して、固体を得た。０.１％ギ酸を含む水中の４０％～９５％ＣＨ$_3$ＣＮの混合物を用いる逆相クロマトグラフィー分離により、エチル３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－５－カルボキシレート(６２０mg、１１％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (s, 9H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.86 (s, 2H). $(M+1)^+$= 330.2

【１４９３】

工程４：リチウム３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－５－カルボキシレート

【化５００】



エチル３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－５－カルボキシレート(１１０mg、０.３３mmol)およびＬｉＯＨ一水和物(１７mg、０.４０mmol)を含むフラスコに、ＴＨＦ(２mL)および水(１mL)、続

いて１滴のメタノールを連続的に添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。揮発物(大部分ＴＨＦおよびメタノール)を減圧下除去し、混合物をドライアイス／アセトン浴で凍結させ、凍結乾燥して、リチウム３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－１,２,４－トリアゾール－５－カルボキシレート(９８mg、９５％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.24 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 5.73 (s, 2H), 6.82 (s, 2H)

【１４９４】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１,２,４－トリアゾール－３－カルボキサミド(化合物２６１)。

【１４９５】

製造例３７：５－(ｔｅｒｔ－ブチル)－３－(メシチルオキシ)ピラジン－２－カルボン酸

工程１：３,３－ジメチルブタン－１,２－ジアミン二塩酸塩

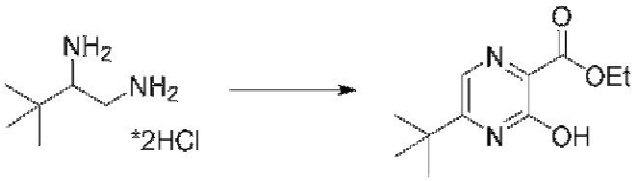
【化５０１】

２－アミノ－３,３－ジメチル－ブチロニトリル塩酸塩(２.９４ｇ、２０.０mmol)、ＨＣｌ(ＥｔＯＨ中飽和、１０mL)、PtO_2(６００mg)およびメタノール(２００mL)の混合物を、室温で水素(５０psi)で１８時間処理した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を蒸発させて、３,３－ジメチルブタン－１,２－ジアミン二塩酸塩を白色固体として得た(３.９ｇ、７９％)。

【１４９６】

工程２：エチル５－(ｔｅｒｔ－ブチル)－３－ヒドロキシピラジン－２－カルボキシレート

【化５０２】

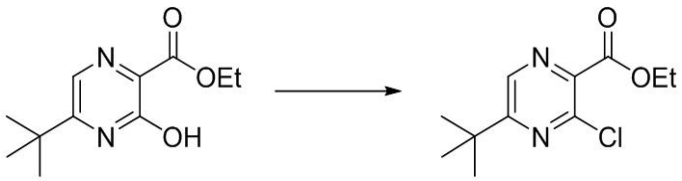


３,３－ジメチル－ブタン－１,２－ジアミン二塩酸塩(３.９ｇ、２１mmol)、２－オキソ－マロン酸ジエチルエステル(３.４５mL、２２.７mmol)、Et_3N(５.８mL、４１mmol)およびＥｔＯＨ(４００mL)の混合物を、２０時間加熱還流した。全ての揮発物を除去し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチル／ヘキサン)(０／１００～３０／７０)に付して、エチル５－(ｔｅｒｔ－ブチル)－３－ヒドロキシピラジン－２－カルボキシレート(０.５９ｇ、１３％)を、静置により固化する粘性油状物として得た。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H)

【１４９７】

工程３：エチル５－(ｔｅｒｔ－ブチル)－３－クロロピラジン－２－カルボキシレート

【化５０３】



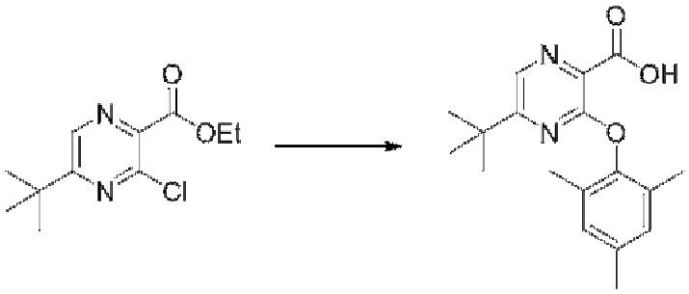
エチル５－(ｔｅｒｔ－ブチル)－３－ヒドロキシピラジン－２－カルボキシレート(５９０mg、２.６３mmol)および$POCl_3$(１０mL)の混合物を、５時間加熱還流した。過剰

のＰＯＣｌ$_3$を減圧下除去し、残渣を酢酸エチルおよびＮａＨＣＯ$_3$水溶液(炭酸ナトリウムの添加によりｐＨを約６に調節)に分配した。有機相を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、エチル５－(ｔｅｒｔ－ブチル)－３－クロロピラジン－２－カルボキシレート(９０mg、１４％)を得た。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H)

【１４９８】

工程４：５－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピラジン－２－カルボン酸

【化５０４】



２,４,６－トリメチルフェノール(５１mg、０.３８mmol)および水素化ナトリウム(１８mg、０.４５mmol)を、無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(３mL)中で合わせた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で１５分撹拌した。エチル５－ｔｅｒｔ－ブチル－３－クロロ－ピラジン－２－カルボキシレート(９０mg、０.３７mmol)のテトラヒドロフラン(１mL)溶液を添加し、反応混合物を６０℃で１時間加熱した。この混合物に水(１mL)およびＮａＯＨ(１２０mg)を添加した。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌し、室温に冷却した。混合物をＨＣｌ(１M)でｐＨ３まで処理し、混合物を酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた抽出物を約１mLまで濃縮した(Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド存在)。残渣を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM ＨＣｌ含有水)に付して、５－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピラジン－２－カルボン酸(５５mg、４７％)を得た。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.11 (s, 9H)

【１４９９】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－３－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピラジン－２－カルボキサミド(化合物１４１)。

【１５００】

製造例３８：５－(ｔｅｒｔ－ブチル)－３－(メシチルオキシ)ピラジン－２－カルボン酸

工程１：エチル６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－クロロニコチネート

【化５０５】

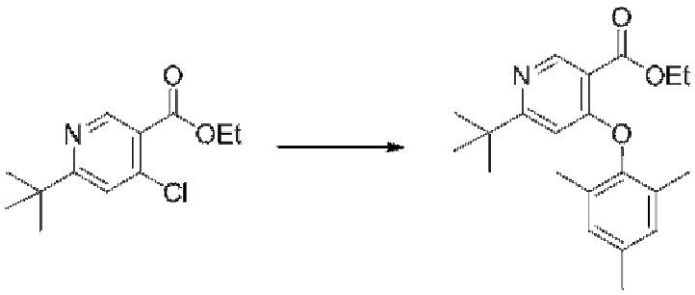
エチル６－ｔｅｒｔ－ブチル－１,４－ジヒドロ－４－オキソピリジン－３－カルボキシレート(１.０ｇ、４.５mmol)およびオキシ塩化リン(１０mL)の溶液を、１１０℃で１.５時間加熱した。反応溶液を室温に冷却し、減圧下濃縮した。残渣を０℃に冷却し、水(２０mL)および十分な飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を、注意深く添加して、混合物をｐＨ約８とした。混合物を酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－クロロニコチネート(０.８０ｇ、７３％)を褐色油状物として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 8.99 (s, 1

H), 7.40 (s, 1H), 4.41 (m, 2H), 1.36 (m, 12H). LC-MS: $(M+1)^+$ = 242.2

【１５０１】

工程２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート

【化５０６】

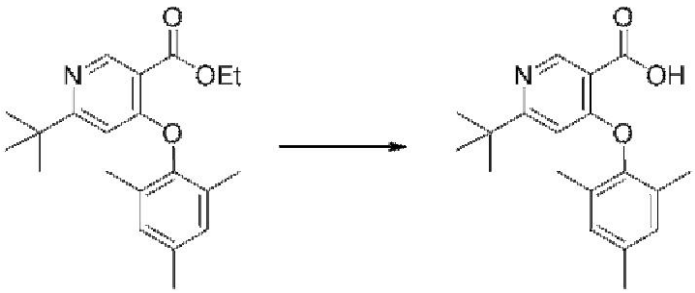


２,４,６－トリメチルフェノール(０.４３ｇ、３.１mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(４mL)およびＴＨＦ(１mL)溶液に、６０％ＮａＨ(０.１５ｇ、３.９mmol)をゆっくり添加した。混合物を室温で２５分撹拌し、エチルエチル６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－クロロニコチネート(０.７４ｇ、３.１mmol)を添加した。反応混合物を６０℃で１時間撹拌し、室温に冷却し、水の添加により反応停止させた。混合物を酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチル／ヘキサン)で精製して、エチル６－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(０.４５ｇ、４３％)を淡黄色油状物として得た。LC-MS: $(M+1)^+$ = 341.9

【１５０２】

工程３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸

【化５０７】



６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－(メシチルオキシ)ニコチネート(０.７４ｇ、２.２mmol)および水酸化ナトリウム(０.２１ｇ、５.２mmol)のＥｔＯＨ(２mL)および水(１mL)溶液を、室温で３時間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣を濃ＨＣｌで約ｐＨ３に酸性化した。粗製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(０.３８ｇ、５５％)を白色固体として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.22 (s, 9H). LC-MS: $(M+1)^+$ = 314.1

【１５０３】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－４－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３３８)。

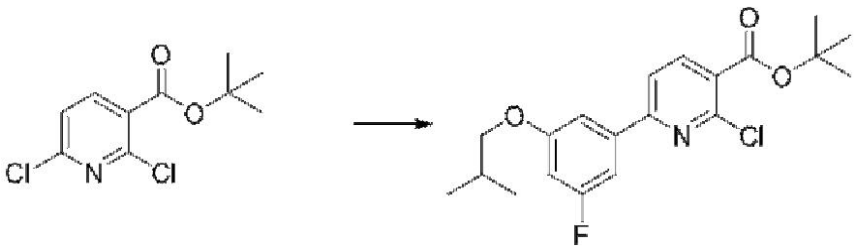
【１５０４】

製造例３９：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６８)およびＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)

スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８９)

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキシレート

【化５０８】

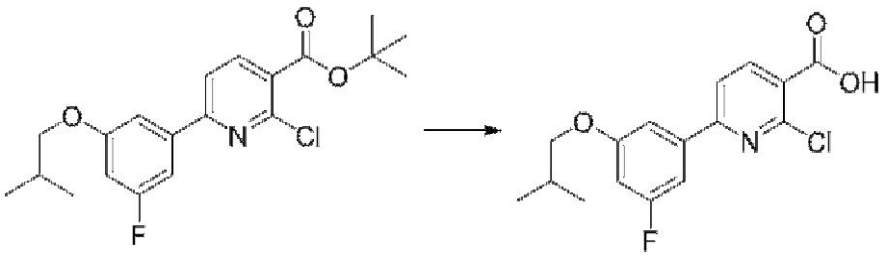


ｔｅｒｔ－ブチル２,６－ジクロロピリジン－３－カルボキシレート(１５.０ｇ、６０.５mmol)および(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ボロン酸(１３.４６ｇ、６３.４８mmol)を合わせ、エタノール(１５０mL)およびトルエン(１５０mL)に完全に溶解させた。炭酸ナトリウム(１９.２３ｇ、１８１.４mmol)の水(３０mL)懸濁液を添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)(２.０９６ｇ、１.８１４mmol)を、窒素下添加した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。揮発物を減圧下除去した。残存固体を、水(１００mL)および酢酸エチル(１００mL)に分配した。有機層をブライン(１×１００mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。物質を３３０ｇシリカゲルカラム、ヘキサン中０～２０％酢酸エチルの勾配のシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。物質を２２０ｇシリカゲルカラム、定組成１００％ヘキサンで１０分、続いてヘキサン中０～５％酢酸エチル勾配で再精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキシレート(１８.８７ｇ、４９.６８mmol、８２.２％)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 2H), 6.99 (dt, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 9.3 Hz, 9H), 1.00 (t, J = 5.5 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値379.13504, 実測値380.2 $(M+1)^{+}$; 保持時間: 2.57分

【１５０５】

工程２：２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸

【化５０９】



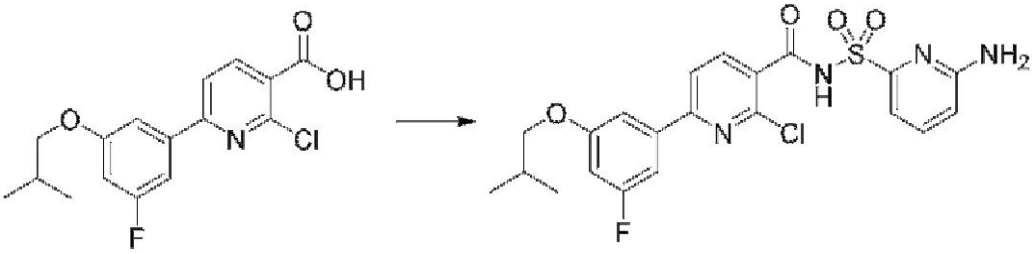
ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキシレート(１８.５７ｇ、４８.８９mmol)を、ジクロロメタン(２００mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(６０mL、７８０mmol)を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル(１００mL)に溶解した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(１×１００mL)およびブライン(１×１００mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の生成物を酢酸エチル(７５mL)に懸濁し、ＨＣｌ水溶液(１Ｎ、１×７５mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残存固体(１７.７ｇ)を、ジクロロメタン(３５mL)中のスラリーとして、４０℃で３０分撹拌した。室温に冷却後、残存スラリーを濾過し、冷ジクロロメタンで濯いで、２－クロロ－６－(３－フルオロ

－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(１１．３５ｇ、３５．０６mmol、７２％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.76 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.00 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値323.1, 実測値324.1 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.96分

【１５０６】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５１０】

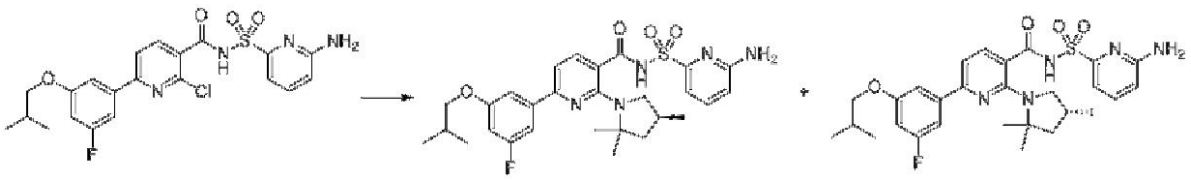


２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(３．００ｇ、９．２７mmol)をＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(３０．００mL)に溶解し、１,１’－カルボニルジイミダゾール(２．２５４ｇ、１３．９０mmol)を溶液に添加した。溶液を６５℃で１時間撹拌した。別のフラスコで、水素化ナトリウム(４４４．８mg、１１．１２mmol)を、６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(１．９２６ｇ、１１．１２mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１５．００mL)溶液に添加した。この混合物を１時間撹拌し、先の反応混合物に添加した。最終反応混合物を６５℃で１５分撹拌した。揮発物を減圧下除去した。残存油状物を酢酸エチルに溶解し、ＨＣｌ水溶液(１Ｎ、１×７５mL)およびブライン(３×７５mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残存白色固体(４．７ｇ)を、８５℃水浴中、イソプロパノール(１２０mL)に完全に溶解させた。無色溶液を１６時間かけて、ゆっくり撹拌しながらゆっくり室温に冷却した。形成した結晶固体を減圧濾過により回収し、冷イソプロパノール(５０mL)で濯いだ。乾燥により、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(３．２４ｇ、６．７６５mmol、７３％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (dp, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.02 (dd, J = 12.7, 6.4 Hz, 6H)

【１５０７】

工程４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８９)およびＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化５１１】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(３０９mg、０．６４５mmol)を

ジメチルスルホキシド(３．７０８mL)に溶解し、炭酸カリウム(４４５．９mg、３．２２６mmol)、続いて２，２，４－トリメチルピロリジン(１４６．０mg、１．２９０mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を密閉し、１５０℃で７２時間加熱した。反応物を冷却し、水(５０mL)で希釈し、５０mLずつの酢酸エチルで３回抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。粗製の物質をジクロロメタン(２mL)に溶解し、ヘキサン中０～８０％酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルで精製した。立体異性体を、３．０mL／分の流速で、CO_2中２５％イソプロパノールと１．０％ジエチルアミンを使用する、Chiralpak AD-H(２５０×４．６mm)、５μmカラムの超臨界流体クロマトグラフィーを使用して分離した。分離したエナンチオマーを別々に濃縮し、酢酸エチル(３mL)で希釈し、１Ｎ塩酸水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、淡黄色固体として純粋化合物を得た。

【１５０８】

上記ＳＦＣ条件で最初に溶出した化合物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｒ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８９)(塩酸(１))であった。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 (dq, J = 9.7, 4.9 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.06 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.48 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値555.2, 実測値556.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.76分

【１５０９】

上記ＳＦＣ条件で二番目に溶出した化合物は、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(塩酸(１))であった。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 15.49 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.56 (m, 3H), 7.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.78 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値555.2, 実測値556.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.77分。絶対立体化学を、Ｘ線結晶学により確認した。

【１５１０】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９４６)、
Ｎ－[(６－アミノ－４－メチル－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－フェニルブトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[１－(１－ナフチル)エチルアミノ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[２－(ｏ－トリル)アゼパン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７２)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[３－(シクロプロピルメチル)－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[１－[２－(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５０１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[２－(１,３－ベンズオキサゾール－２－イル)フェノキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２－シクロヘキシルシクロヘキシル)アミノ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－フェニル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１５)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(６－メトキシ－４－メチル－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４８２)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－テトラヒドロフラン－３－イルスルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４０)、
Ｎ－シクロプロピルスルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－メトキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｒ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３)、
【１５１１】
２－(２,５－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４－ジメチル－３－ピリジル)オキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５３)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(２Ｒ)－２－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化

合物１３５４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３,３,４－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４３５)、
６－(４－エトキシフェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,３Ｒ)－２,３－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４４１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(４－ピリジル)ブトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－４－オキソ－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－１,２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－３－オキソ－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－１,２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(３－ピリジル)ブトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(２－ピリジル)ブトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－ピラゾール－１－イルプロポキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－フェニルブトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８９)、

【１５１２】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[３－(２－ピリジル)プロポキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[３－(３－ピリジル)プロポキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－フェニルプロポキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｒ,４Ｓ)－３－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－３－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[３－(２－ピリジル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(トリフルオロメチル)－２－[(４Ｓ

)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５５６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２，２，４，４－テトラメチルピロリジン－１－イル)－６－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(トリフルオロメチル)－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５５０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－メチル－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－メトキシ－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５３６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６０７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ[ｂ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３８６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(プロピル)アミノ]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５００)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２－メチル－４－フェニル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５０２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５０９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３，３，５－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－アザビシクロ[２．２．１]ヘプタン－３－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－プロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２２)、
【１５１３】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ，４Ｓ)－４－フルオロ－２－メチル－ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６２)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｓ)－２，２，３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[３－(３，４－ジフルオロフェニル)－１－ピペリジル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[２－(メトキシメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７４)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－アザスピロ[２．５]オクタン－６－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－インドリン－１－イル－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４,４－テトラメチルピロリジン－１－イル)－５－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４,４－テトラメチルピロリジン－１－イル)－４－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６,６－ジメチル－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－５－ヒドロキシ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－５－ヒドロキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－５－ベンジルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５８８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５９３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,５－ジメチル－３－フェニル－ピロリジン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６０１)、
【１５１４】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[４－(メトキシメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６０６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－エチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２－メチル－３－フェニル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－５－ベンジルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４２９)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジルピロリジン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[３－(２,２,２－トリフルオロエチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジル－２－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２－メチル－２,３,３ａ,４,５,６,７,７ａ－オクタヒドロインドール－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４０１)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(６－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[２－(３－メチルジアジリン－３－イル)エチル－プロプ－２－イニル－アミノ]ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８９)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－メトキシフェニル)スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４５２)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[２.５]オクタン－７－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７０３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２－イソプロピルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２４)、
【１５１５】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－オキサ－７－アザスピロ[３.５]ノナン－７－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２－フェニル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３１)、
２－(３,３ａ,４,５,６,６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ[ｂ]ピロール－１－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[３.５]ノナン－７

－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(メチル)アミノ]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(４－フェニル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－フルオロ－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｒ)－３－メチル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,３Ｓ)－２,３－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(１－フェニルエチルアミノ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７６６)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－メトキシフェニル)スルホニル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７１)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(６－オキソ－１Ｈ－ピリジン－２－イル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８４)、
【１５１６】
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６２０)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(２－ピリジルスルホニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１４)、
２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－メトキシフェニル)スルホニル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１０)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８３)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(６－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３０)、
２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェ

ニル)－Ｎ－[(６－オキソ－１Ｈ－ピリジン－２－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７５)、
２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(２－ピリジルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６９)、
２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(６－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８１１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－スピロ[１Ｈ－イソベンゾフラン－３,４’－ピペリジン]－１’－イル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｓ)－３－メチル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[３－(シクロプロピルメトキシ)－１－ピペリジル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｓ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[４－(シクロプロピルメトキシ)－１－ピペリジル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４,４－ジフルオロ－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－７－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０３)、
【１５１７】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－フルオロ－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｓ,４Ｒ)－３－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－３－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２,３,５－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－シクロプロピルピロリジン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化

合物９２８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(インダン－１－イルアミノ)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(アゼパン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９４９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－エチニル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－エトキシ－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,３－ジエチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(８－アザスピロ[３.４]オクタン－８－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｒ)－２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ベンジルピロリジン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－ベンジルオキシ－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－エチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０２３)、
【１５１８】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロペンチル(メチル)アミノ]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(ベンジルアミノ)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２,２,５－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[４－(トリフルオロメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０４３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－イソインドリン－２－イル－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジ

ル)－２－(４－フェノキシ－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｓ)－３－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０８１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－エチルピロリジン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－フェノキシピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９２)、
２－(３,３ａ,４,５,６,６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ[ｃ]ピロール－２－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１０７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(３－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[３－(メトキシメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－シクロプロピル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(３Ｓ,５Ｓ)－３,５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(３Ｒ,５Ｓ)－３,５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８２)、
【１５１９】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１９８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２０６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｒ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－エトキシ－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(２Ｒ)－２－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２３０)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(２Ｓ)－２－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２－メチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[３－(トリフルオロメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｒ)－３－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[３－(３－クロロフェニル)－１－ピペリジル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－エチル－３－メチル－１－ピペリジル)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３４１)、
【１５２０】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[２.４]ヘプタン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(３Ｒ,５Ｓ)－３,５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８０)、
２－(３,３ａ,４,５,６,６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ[ｂ]ピロール－１－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８３)、
メチル(２Ｓ)－１－[３－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－ピリジル]ピロリジン－２－カルボキシレート(化合物３８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－３－メチル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４０８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(アゼパン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１８)

、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[３－(メトキシメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザビシクロ[２．２．１]ヘプタン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(８－オキサ－４－アザスピロ[４．４]ノナン－４－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－フェニルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２，５－ジヒドロピロール－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ，５Ｓ)－２，５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７９)、
【１５２１】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチル－４－フェニル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(トリフルオロメチル)－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[２－(１，１－ジメチルプロピル)ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２，２，５－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[１－シクロプロピルエチル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２７)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－エチル－３－メチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,３,５－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,３,４－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｒ,５Ｓ)－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－３－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－ピロリジン－１－イル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－シクロプロピルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６,６－ジメチル－３－アザビシクロ[３.１.０]ヘキサン－３－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６０９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１３)、
【１５２２】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－エチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－シクロプロピル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ

－フェニル)－２－[２－(２－ピリジル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ベンジル－２－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－３－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－アザビシクロ[２．２．１]ヘプタン－３－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロブチル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２，５－ジメチル－３－フェニル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２，３－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３５)、
【１５２３】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ，５Ｒ)－２，５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ベンジルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[２，２－ジメチル－３－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２，３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(８－アザスピロ[３．４]オクタン－８－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２，２，４，４－テトラメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カ

ルボキサミド(化合物８５０)、
２－(３,３ａ,４,５,６,６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ[ｃ]ピロール－２－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(プロピル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－アザビシクロ[３.１.０]ヘキサン－４－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｓ,４Ｒ)－３－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－３－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(９－アザスピロ[４.４]ノナン－９－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－エチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｒ,５Ｓ)－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[２.５]オクタン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５３)、
【１５２４】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジル－２－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－アザスピロ[２.５]オクタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[メチル－[(１－メチルシクロプロピル)メチル]アミノ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１０)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,５－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－３－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－アザスピロ[２.４]ヘプタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－４－オキソ－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－１,２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ)－２－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５６)、
【１５２５】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(イソプロピル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチレン－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(５Ｒ)－２,２,５－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ)－２－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｒ,４Ｓ)－３－アザビシクロ[

２．２．１]ヘプタン－３－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２，２－ジメチル－３－オキソ－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－１，２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－３－メチル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[１－(３－クロロフェニル)エチル－メチル－アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２０５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(３Ｓ，５Ｓ)－３，５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－エチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－エチル－５－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(５Ｓ)－２，２，５－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－イソプロピルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－フェニルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(８－アザスピロ[３．５]ノナン－８－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３，３－ジメチルモルホリン－４－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６７)、
【１５２６】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４，４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｒ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[３．５]ノナン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０４)、
２－(２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロシクロペンタ[ｂ]ピリジン－１－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキ

シ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチル－３－フェニル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[２．４]ヘプタン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(３Ｒ，５Ｓ)－３，５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８０)、
２－(３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ[ｂ]ピロール－１－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８３)、
メチル(２Ｓ)－１－[３－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－ピリジル]ピロリジン－２－カルボキシレート(化合物３８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－３－メチル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４０８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(アゼパン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[３－(メトキシメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザビシクロ[２．２．１]ヘプタン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２１)、
【１５２７】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(８－オキサ－４－アザスピロ[４．４]ノナン－４－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－フェニルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２，５－ジヒドロピロール－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ，５Ｓ)－２，５－ジメチルピ

ロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチル－４－フェニル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(トリフルオロメチル)－３－アザビシクロ[３.１.０]ヘキサン－３－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[２－(１,１－ジメチルプロピル)ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,５－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[１－シクロプロピルエチル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－アザスピロ[３.３]ヘプタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－エチル－３－メチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５５)、
【１５２８】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,３,５－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,３,４－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｒ,５Ｓ)－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－３－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－ピロリジン－１－イル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９２

)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－シクロプロピルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６,６－ジメチル－３－アザビシクロ[３.１.０]ヘキサン－３－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６０９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－エチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－シクロプロピル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[２－(２－ピリジル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ベンジル－２－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－３－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７８)、
【１５２９】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－３－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロブチル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,５－ジメチル－３－フェニル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１１)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ベンジルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[２,２－ジメチル－３－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(８－アザスピロ[３.４]オクタン－８－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５０)、
２－(３,３ａ,４,５,６,６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ[ｃ]ピロール－２－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(プロピル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８１)、
【１５３０】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－アザビシクロ[３.１.０]ヘキサン－４－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｓ,４Ｒ)－３－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－３－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(９－アザスピロ[４.４]ノナン－９－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－エチルピロリジン－１－イル)

－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｒ,５Ｓ)－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[２.５]オクタン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジル－２－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－アザスピロ[２.５]オクタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[メチル－[(１－メチルシクロプロピル)メチル]アミノ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,５－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－３－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－アザスピロ[２.４]ヘプタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６１)、
【１５３１】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－４－オキソ－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－１,２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ)－２－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合

物１１１７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(イソプロピル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチレン－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(５Ｒ)－２,２,５－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ)－２－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｒ,４Ｓ)－３－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－３－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－３－オキソ－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－１,２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－３－メチル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[１－(３－クロロフェニル)エチル－メチル－アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２０５)、
【１５３２】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(３Ｓ,５Ｓ)－３,５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－エチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－エチル－５－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(５Ｓ)－２,２,５－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４１)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－イソプロピルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－フェニルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(８－アザスピロ[３.５]ノナン－８－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,３－ジメチルモルホリン－４－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[３.５]ノナン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０４)、
２－(２,３,４,４ａ,５,６,７,７ａ－オクタヒドロシクロペンタ[ｂ]ピリジン－１－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチル－３－フェニル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８０２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８６３)、
【１５３３】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシフェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９１０)、
６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０４２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[２.４]ヘプタン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(３Ｒ,５Ｓ)－３,５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８０)、
２－(３,３ａ,４,５,６,６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ[ｂ]ピロール－１－イ

ル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８３)、
メチル(２Ｓ)－１－[３－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－ピリジル]ピロリジン－２－カルボキシレート(化合物３８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－３－メチル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４０８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(アゼパン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[３－(メトキシメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザビシクロ[２．２．１]ヘプタン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(８－オキサ－４－アザスピロ[４．４]ノナン－４－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－フェニルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,５－ジヒドロピロール－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５３)、
【１５３４】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチル－４－フェニル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(トリフルオロメチル)－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－

３－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[２－(１,１－ジメチルプロピル)ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,５－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[１－シクロプロピルエチル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－アザスピロ[３.３]ヘプタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－エチル－３－メチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,３,５－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,３,４－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｒ,５Ｓ)－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－３－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－ピロリジン－１－イル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９２)、
【１５３５】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－シクロプロピルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６,６－ジメチル－３－アザビシクロ[３.１.０]ヘキサン－３－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６０９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１３)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－エチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－シクロプロピル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[２－(２－ピリジル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ベンジル－２－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－３－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－３－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロブチル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,５－ジメチル－３－フェニル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１１)、
【１５３６】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－ベンジルピロリジン－１－イ

ル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[２,２－ジメチル－３－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(８－アザスピロ[３.４]オクタン－８－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５０)、
２－(３,３ａ,４,５,６,６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ[ｃ]ピロール－２－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(プロピル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－アザビシクロ[３.１.０]ヘキサン－４－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｓ,４Ｒ)－３－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－３－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２４)、
【１５３７】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(９－アザスピロ[４.４]ノナン－９－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－エチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｒ,５Ｓ)－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[２.５]オクタン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジル－２－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－アザスピロ[２.５]オクタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキ

サミド(化合物９７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[メチル－[(１－メチルシクロプロピル)メチル]アミノ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,５－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－３－メチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－アザスピロ[２.４]ヘプタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－４－オキソ－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－１,２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ)－２－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１７)、
【１５３８】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５６)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロプロピルメチル(イソプロピル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチレン－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(５Ｒ)－２,２,５－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ)－２－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(１Ｒ,４Ｓ)－３－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－３－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－３－オキソ－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－１,２－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－３－メチル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[１－(３－クロロフェニル)エチル－メチル－アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２０５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(３Ｓ,５Ｓ)－３,５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－エチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－エチル－５－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２２)、
【１５３９】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(５Ｓ)－２,２,５－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－イソプロピルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－フェニルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(８－アザスピロ[３.５]ノナン－８－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,３－ジメチルモルホリン－４－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル

)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(７－アザスピロ[３.５]ノナン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０４)、
２－(２,３,４,４ａ,５,６,７,７ａ－オクタヒドロシクロペンタ[ｂ]ピリジン－１－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチル－３－フェニル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１９)、
２－(２,５－ジメチル－３－フェニル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３４８)、
２－[(３,３－ジフルオロシクロブチル)メチルアミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９３)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１５)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－[４－(トリフルオロメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２６)、
２－(３－エチニル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４３１)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４４２)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－イソプロピル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９８)、
【１５４０】
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－スピロ[１Ｈ－イソベンゾフラン－３,４’－ピペリジン]－１’－イル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５０６)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－オキサ－８－アザスピロ[３.５]ノナン－８－イル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１９)、
２－(３,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２８)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－イソプロピル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(

化合物５５３)、
２－[４－(シアノメチル)－１－ピペリジル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５６)、
２－(３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６５)、
２－(２－エチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５９１)、
２－[(３Ｒ,５Ｓ)－３,５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６４２)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｒ)－３－メチル－１－ピペリジル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６６８)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－[３－(２－ピリジル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７７)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ)－２－フェニルピロリジン－１－イル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１６)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－フルオロ－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２８)、
２－(アゼパン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３４)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－インドリン－１－イル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３９)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－メトキシ－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４９)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７５６)、
【１５４１】
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メトキシ－４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７４)、
２－(３－エトキシ－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４３)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－フルオロ－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８７８)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０４)、

６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－[３－(トリフルオロメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０７)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(３Ｓ)－３－フェニル－１－ピペリジル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９１２)、
２－[(３Ｒ,５Ｒ)－３,５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９４２)、
２－(７－アザスピロ[３.５]ノナン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９４４)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,３,３－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５２)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(メトキシメチル)－１－ピペリジル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７５)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－イソインドリン－２－イル－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９８１)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,２,３－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９７)、
２－(３,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００５)、
２－(４,４－ジフルオロ－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００６)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[３－(メトキシメチル)－１－ピペリジル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０２８)、
２－(４－エチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０３０)、
【１５４２】
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０４１)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ)－２－フェニルピロリジン－１－イル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６０)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０８３)、
２－[４－(シクロプロピルメトキシ)－１－ピペリジル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０８８)、
２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェ

ニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１０)、
２－(２,６－ジメチルモルホリン－４－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１９)、
２－(６－アザスピロ[２.５]オクタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２７)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチルピロリジン－１－イル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４２)、
２－(４－エトキシ－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５５)、
２－(２,３－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６９)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(３,３,４－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７４)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７６)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メトキシ－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４５)、
２－(２－ベンジルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５７)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－[[３－(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]アミノ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８１)、
２－(８－アザスピロ[３.４]オクタン－８－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８２)、
【１５４３】
６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５２)、
２－(３－シクロプロピル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８６)、
２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０２)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－フェニル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合

物６００)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２３)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７５３)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－２－(ベンジルアミノ)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６４)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－メトキシ－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２９８)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(４－メチルテトラヒドロピラン－４－イル)メチルアミノ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７５２)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０３７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３,３－ジメチルブトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[４－(メトキシメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９８６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３,５－ジメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[４－(１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－メトキシ－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(４－エトキシ－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２００)、
２－[(４－メチルテトラヒドロピラン－４－イル)メチルアミノ]－６－(ｐ－トリル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８７９)
【１５４４】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４－メチルテトラヒドロピラン－４－イル)メチルアミノ]－６－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(３Ｓ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３１６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジ

ル)－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－メチル－２－[(３Ｓ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(３Ｒ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６２６)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０７４)、
６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｒ)－３－フェニル－１－ピペリジル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４１)、
６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(３Ｓ)－３－フェニル－１－ピペリジル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７６)、
２－[(３Ｒ,５Ｓ)－３,５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４４６)、
２－[(３Ｒ,５Ｒ)－３,５－ジメチル－１－ピペリジル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９０)、
６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３４)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－アザビシクロ[２.２.２]オクタン－３－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６５７)、

【１５４５】

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(３Ｓ)－２,２－ジジュウテリオ－３,５,５－トリメチル－ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４００)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５２９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,５,５－トリメチルモルホリン－４－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５４８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(５,７－ジメチルインドリン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｒ)－４－エチル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６１１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－４－エチル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリ

ジン－３－カルボキサミド(化合物１６１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,５,５－テトラメチルモルホリン－４－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,５－ジイソプロピルピラゾール－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,３－ジフルオロアゼチジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－メチルアゼチジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－フルオロアゼチジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１２８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６,６－ジメチル－７－アザスピロ[３.４]オクタン－７－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(５－アザビシクロ[４.１.０]ヘプタン－５－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３７６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(６－メチル－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[[１－(２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)シクロプロピル]メチルアミノ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(６－メチル－８－アザスピロ[３.４]オクタン－８－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチルアゼチジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９２８)、
【１５４６】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３２)(異性体１)(化合物２１７８)(異性体２)(化合物２０６２)(異性体３)(化合物１８６３)(異性体４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,５－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５１)(異性体１)(化合物１９９３)(異性体２)(化合物１８６４)(異性体３)(化合物１８５５)(異性体４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－ヒドロキシ－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３２３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[シクロヘキシルメチル(メチル)アミノ]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ

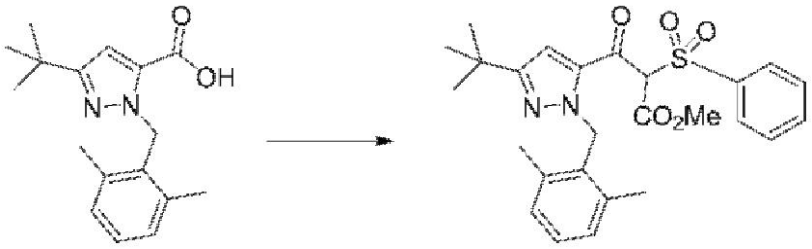
－フェニル)－２－(２,２,５－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９９５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－イソプロピル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２０１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－ＢＬＡＨｙｌ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(５－メチル－７－アザスピロ[２.４]ヘプタン－７－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３８)、
ｔｅｒｔ－ブチル(２Ｒ)－１－[３－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－ピリジル]ピロリジン－２－カルボキシレート(化合物２２１６)、
ｔｅｒｔ－ブチル(２Ｓ)－１－[３－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－ピリジル]ピロリジン－２－カルボキシレート(化合物２２０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５８１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４,４－ジフルオロ－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(５,５－ジメチル－６－アザスピロ[２.４]ヘプタン－６－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－メチルアゼチジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１１７)、
【１５４７】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[２,２－ジメチル－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[２－メチル－５－(トリフルオロメチル)－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８３５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,５－ジメチルアゼパン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４,４－ジメチルアゼパン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,３－ジメチルアゼパン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９０１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(シクロヘキシルメチルアミノ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３７５)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７１)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３６１)。

【１５４８】

製造例４０：２－(ベンゼンスルホニル)－３－[５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－イル]－３－オキソ－プロパノエート(化合物４)

【化５１２】



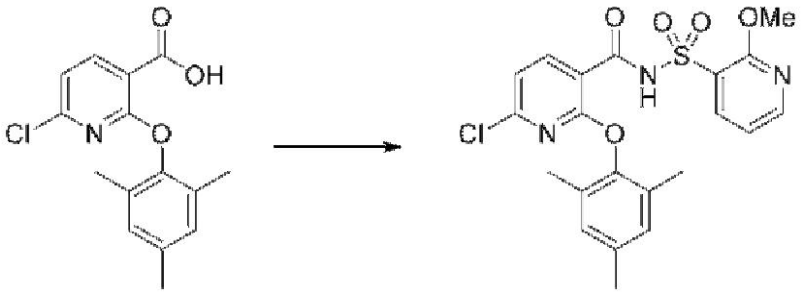
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸(１００mg、０.３５mmol)を塩化チオニル(２６μL、０.３５mmol)に溶解し、１滴のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミドを添加した。混合物を１時間撹拌し、蒸発させて、酸クロライドを得た。酸クロライド(４０mg、０.１３mmol)、メチル２－(ベンゼンスルホニル)アセテート(２８mg、０.１３mmol)およびＮａＨ(６０％、５.３mg、０.１３mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)の混合物を室温で１５分撹拌した。混合物を濾過し、逆相分取ＨＰＬＣ(１０～９９％CH_3CN／H_2O、ＨＣｌモディファイヤー)で精製して、２－(ベンゼンスルホニル)－３－[５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－イル]－３－オキソ－プロパノエート(化合物４)を得た。ESI-MS m/z 計算値482.6, 実測値483.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.41分(3分ラン)

【１５４９】

製造例４１：６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５)

工程１：６－クロロ－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５１３】



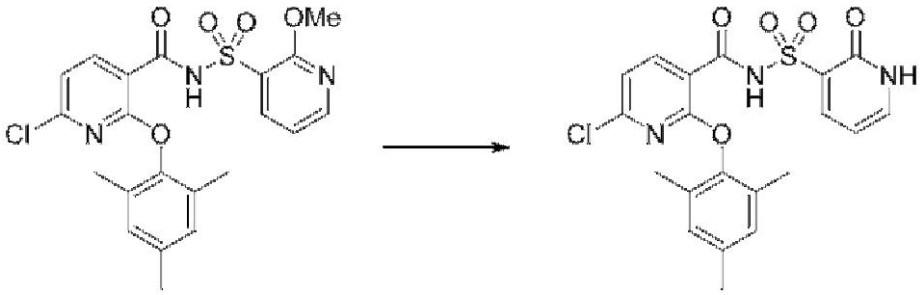
６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(５.０９g、１７.５mmol)を、塩化チオニル(６.３６mL、８７.３mmol)、CH_2Cl_2(１mL)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１滴)に溶解した。反応混合物を３０分撹拌し、濃縮して、酸クロライドを得た。酸クロライドをCH_2Cl_2(１mL)に溶解し、トリエチルアミン(７.３０mL、５２.４mmol)を含む２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド(３.６９g、１７.５mmol)のCH_2Cl_2(１mL)溶液に０℃で添加した。混合物を室温で一夜撹拌し、CH_2Cl_2で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、６－クロロ－Ｎ－[(２－メトキシ－

３－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(６.２０ｇ、７７％)を得た。ESI-MS m/z 計算値461.1, 実測値462.2 (M+1)$^+$; 保持時間: 0.74分(1分ラン)

【１５５０】

工程２：６－クロロ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５１４】

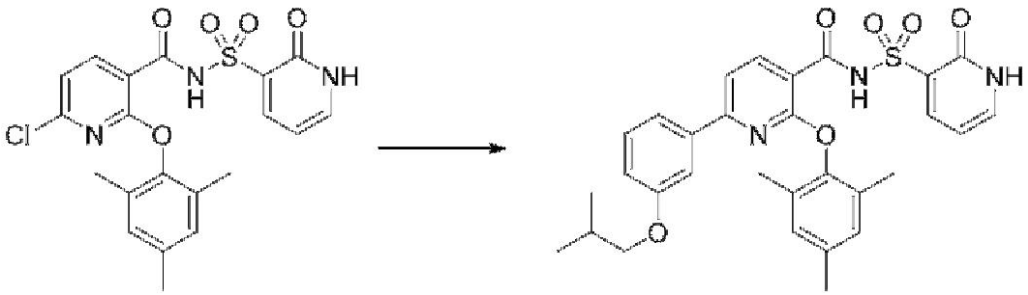


６－クロロ－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(５００mg、１.０８mmol)、１,４－ジオキサン(１０mL)およびＨＣｌ(４Ｍの２.７１mL、１０.８mmol)の混合物を、９０℃で３.５時間加熱した。揮発物を除去して、６－クロロ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(３７２mg、７７％)を得た。ESI-MS m/z 計算値447.1, 実測値448.2 (M+1)$^+$; 保持時間: 0.63分(1分ラン)

【１５５１】

工程３：６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５)

【化５１５】



６－クロロ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(５６mmol、０.１０mmol)、３－イソブトキシフェニルボロン酸(３９mg、０.２mmol)、Ｐｄ(ＰＰｈ$_3$)$_4$(７mg、０.００６mmol)、K_2CO_3(２Ｍ、２００μL、０.４mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)の混合物を窒素で通気し、密閉した。混合物を８０℃で１８時間撹拌した。得られた固体を水で希釈し、濾過した。固体を酢酸エチルに溶解し、濾過し、濃縮して、６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５)を得た。ESI-MS m/z 計算値561.2, 実測値562.2 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.23分(3分ラン)

【１５５２】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２)、

２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(４－エトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１７)、
６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６)、
６－(２,５－ジフルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４５)、
６－(３,４－ジフルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４６)、
６－(２－フルオロ－５－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５２)、
６－(４－フルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６１)、
６－(４,４－ジメチルシクロヘキセン－１－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７３)、
６－(４－クロロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７９)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－インドール－４－イルスルホニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４９)、
２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－ヒドロキシフェニル)スルホニル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０９)、
２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－インドール－４－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－メトキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジメトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４７１)、
イソプロピル４－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－２－ピリジル]－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート(化合物１３６６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エチルシクロヘキセン－１－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３７０)、
【１５５３】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－ベンジル－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,２－ジメチルプロプ－１－エニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３

９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキセン－１－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４０２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４,７,７－トリメチル－３－ビシクロ[２.２.１]ヘプト－２－エニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジヒドロフラン－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４１２)、
エチル４－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－２－ピリジル]シクロヘキサ－３－エンｅ－１－カルボキシレート(化合物１４３２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,４－ジオキサスピロ[４.５]デカ－８－エン－９－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４３７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６,６－ジメチル－２,３－ジヒドロピラン－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(シクロヘプテン－１－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－ビシクロ[２.２.１]ヘプト－２－エニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５,５－ジメチル－３－オキソ－シクロヘキセン－１－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５２８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５,５－ジメチル－２－オキソ－シクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－シクロヘプチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３７６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,２－ジメチルテトラヒドロピラン－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エチルシクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４７５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,２－ジメチルプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４８６)、
【１５５４】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,３－ジメチル－５－オキソ－シクロヘキシル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４９２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５１７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルシクロヘキセン

－１－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３０)、
６－(４－アセチルシクロヘキシル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,７,７－トリメチルノルボルナン－２－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６５０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－(２－メチルプロパノイル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,４－ジオキサスピロ[４.５]デカ－８－エン－８－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,３－ジメチル－６－オキソ－シクロヘキセン－１－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５９８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,２,５,５－テトラメチル－３－フリル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６０９)、
６－(４－アセチルシクロヘキセン－１－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４３)、
６－(１－アセチル－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－イソプロポキシ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６７４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－エトキシ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソプロポキシ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６７１)、
【１５５５】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４６)、
Ｎ－(２－アジドフェニル)スルホニル－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－(２－アジドフェニル)スルホニル－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－シクロヘキシル－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７０４)、
６－(４－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６０８)、
６－(４－フルオロ－３－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６２４)、
６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６４５)、
６－(３－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５２)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５４)、
６－(２－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７６２)、
６－(２－フルオロ－３－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８０４)、
６－(３,５－ジフルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８１５)、
６－(４－エチルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３１)、
６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３５)、
６－(２－フルオロ－４－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３９)、
６－(２－クロロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８７７)、

【１５５６】

６－(シクロヘキセン－１－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８２)、
６－(２,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８８８)、
６－(３－エトキシ－４－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９１７)、
６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキ

サミド(化合物９３０)、
６－(６－エトキシ－３－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３２)、
６－(１－メチルインドール－６－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９３６)、
６－(２－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５５)、
６－(３－ブトキシ－２－クロロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６４)、
６－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９８０)、
６－(３－クロロ－４－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９９)、
６－(４－イソプロピルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００２)、
６－[４－(シクロプロピルメトキシ)フェニル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００７)、
６－(３－フルオロ－４－プロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０２２)、
６－(４－メチルシクロヘキセン－１－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０５２)、
６－(４－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０７９)、
６－(３－クロロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９５)、
６－[３－(シクロプロピルメトキシ)フェニル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１０５)、
【１５５７】
２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２９)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－(３－プロポキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４３)、
６－(５－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１５１)、
６－(４－エトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニ

ル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１７９)、
６－(４－ブトキシ－３－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８７)、
６－(３－イソプロポキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８８)、
６－(２－クロロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２０１)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－(４－プロポキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２０２)、
６－(２,３－ジフルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２９６)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－(ｐ－トリル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３００)、
６－(５－エトキシ－２－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０１)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９)、
２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９２)、
６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４０３)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８７)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９２)、
６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９７)、
【１５５８】
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５１１)、
６－[３－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－フェニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４１)、
６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)－５－フルオロ－フェニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７２)、

２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８９)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６０５)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－フェニル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６６０)、
６－[３－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－フェニル]－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６６４)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソペンチルオキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８８)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７２１)、
６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７３７)、
６－(４－クロロフェニル)－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７６０)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７０)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－メトキシ－２－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８１)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８９１)、
６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０２)、
６－[３－(シクロブチルメトキシ)－５－フルオロ－フェニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９２２)、
６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９４１)、
【１５５９】
６－(３－イソブトキシフェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５８)、
６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００１)、
６－(４－イソブトキシフェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－[(２－オキ

ソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１７)、
２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９６)、
８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１１９５)、
６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２９３)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(３Ｓ)－３－フェニル－１－ピペリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８１)、
６－(２－メトキシ－５－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３０)、
６－(３－エトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３５)、
６－(４－メトキシ－２－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４６９)、
６－(４－エトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２０７)、
６－(２－メトキシ－３－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８８０)、
６－イソブチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４６７)、
６－(３－メトキシ－４－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４０)、
６－(３－イソプロポキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５４９)、
６－(４－イソプロポキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７４)、
【１５６０】
６－(２－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２９)、
６－(３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２１９)、
６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カ

ルボキサミド(化合物２２６７)、
６－(２－フルオロ－６－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２２)、
６－(４－イソブトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１５３)、
６－(２－フルオロ－３－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２２)、
６－(５－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８３０)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－[３－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３４)、
６－(２－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０６)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３４)、
６－(４－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５６)、
６－(３－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２７)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４４)、
６－(２－フルオロ－４－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８５８)、
６－(３－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７９)、
【１５６１】
６－(４－フルオロ－３－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７８０)、
６－(２－ナフチル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８０３)、
６－(１－ナフチル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２００７)、
６－(２,４－ジメチルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３７)、

Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－(２,３,５－トリフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８３７)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－(２,４,５－トリフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９８１)、
６－(２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－６－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５１６)、
６－(２－ヒドロキシ－３－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３００)、
６－(３－エトキシ－５－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５１２)、
６－(２,３－ジメチルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７３)、
６－(２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１７４)、
６－(５－フルオロ－２－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０６７)、
６－(２－エトキシ－５－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４１０)、
６－(４－メトキシ－２,６－ジメチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７５)、
６－[３－(ヒドロキシメチル)－５－メトキシ－フェニル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２４７)、
６－(２,３－ジメトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７８６)、
６－(２,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５２)、
【１５６２】
６－(２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４８)、
６－(３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８７８)、
６－(２－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０５１)、
６－(５－エトキシ－２－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３

－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１３８)、
６－(３－エトキシ－２－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８０２)、
６－(２－エトキシ－４－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８６７)、
６－(３,５－ジメチルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２６)、
６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７８)、
６－(３－エトキシ－４－フルオロ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５９)、
６－(３,４－ジメチルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１５４)、
６－(４－メチル－１－ナフチル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８１１)、
６－(２－イソプロピルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６３５)、
６－(４,５－ジフルオロ－２－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９０４)、
６－(３,５－ジフルオロ－２－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９６)、
６－(２,３－ジフルオロ－４－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６７)、
６－(３,５－ジフルオロ－４－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８０１)、
【１５６３】
６－(３,４－ジフルオロ－５－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１４)、
６－(２,５－ジフルオロ－４－メトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１３)、
６－(４－ヒドロキシ－３,５－ジメチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５６)、
６－(１Ｈ－インドール－５－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－

カルボキサミド(化合物１９８２)、
６－(１Ｈ－インドール－４－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６３６)、
６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４５)、
６－(３－フルオロ－４－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８４)、
６－(２－フルオロ－４－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０００)、
６－(３－フルオロ－２－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９１)、
６－(２－クロロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７８４)、
６－(３－フルオロ－５－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４８)、
６－(２－フルオロ－５－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９４６)、
６－(３－クロロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７９１)、
６－(３,４－ジフルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８４)、
６－(４－クロロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０２８)、
６－(２,４－ジフルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１５９)、
【１５６４】
６－(２,３－ジフルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１６２)、
６－(３,５－ジフルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５２)、
６－(２,５－ジフルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９５４)、
６－(２－フルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５４２)、

６－(２－イソプロポキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５４１)、
６－(３－シアノフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１８５)、
６－(３－フルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９２５)、
６－(４－フルオロフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８０７)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－[２－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６０)、
６－(２－メトキシ－３－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５４)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１５)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１０)、
６－(２,５－ジメチルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９９０)、
６－(ｏ－トリル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１７６)、
６－(４－フルオロ－３－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５６)、
６－(５－フルオロ－６－メトキシ－３－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４４)、
６－(６－メトキシ－２－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１０１)、
【１５６５】
６－(２,６－ジメトキシ－３－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８５３)、
６－(３－イソプロピルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９８)、
６－(４－イソプロピルフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４８３)、
６－(５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－

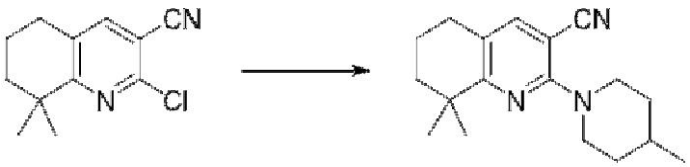
３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２９５)、
６－(２－メトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４８５)、
６－(２,３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５８３)、
６－(４－メトキシ－３－メチル－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３６９)、
６－(２－エトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８４８)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２２)、
６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７９)。

【１５６】

製造例４２：Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１９７)

工程１：８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボニトリル

【化５１６】

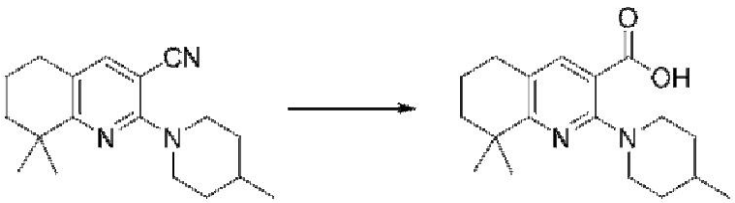


２－クロロ－８,８－ジメチル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボニトリル(１.００ｇ、４.５１mmol)および４－メチルピペリジン(４.２９mL、３６.３mmol)の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を０～５％酢酸エチルのヘキサン溶液を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、８,８－ジメチル－２－(４－メチルピペリジン－１－イル)－５,６,７,８－テトラヒドロキノリン－３－カルボニトリル(１.００ｇ、７８％)を無色油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値283.2, 実測値284.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.94分(1分ラン)

【１５６７】

工程２：８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボン酸

【化５１７】

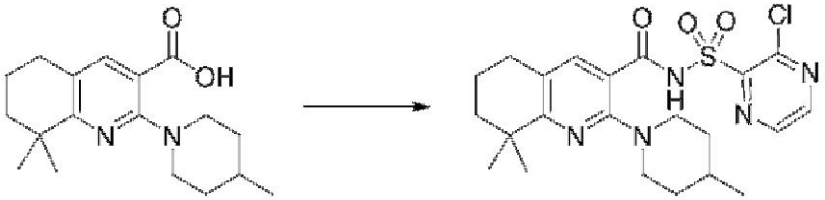


８，８－ジメチル－２－(４－メチルピペリジン－１－イル)－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－カルボニトリル(０．８０ｇ、２．８mmol)およびＫＯＨ(１．６ｇ、２８mmol)のエタノール(５．６mL)溶液を、４日加熱還流した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌで中和し、固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下乾燥させて、８，８－ジメチル－２－(４－メチルピペリジン－１－イル)－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－カルボン酸(０．７１ｇ、８３％)を黄褐色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値302.2，実測値303.3 $(M+1)^+$；保持時間：0.58分(1分ラン)

【１５６８】

工程３：Ｎ－(３－クロロピラジン－２－イル)スルホニル－８，８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド

【化５１８】

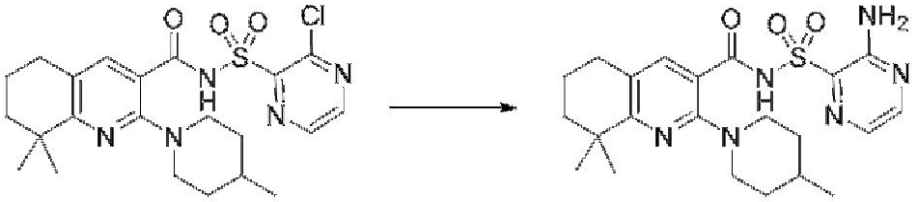


８，８－ジメチル－２－(４－メチルピペリジン－１－イル)－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－カルボン酸(０．１１ｇ、０．３６mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ－[４，５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(１７０mg、０．４４mmol)および炭酸ナトリウム(７７mg、０．７３mmol)のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(１．８mL)溶液を５分撹拌し、３－クロロピラジン－２－スルホンアミド(１１０mg、０．５５mmol)を添加した。反応混合物を２０時間撹拌し、濾過し、分取ＨＰＬＣ(１～９９％CH_3CN／水)に付して、Ｎ－(３－クロロピラジン－２－イル)スルホニル－８，８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(７５ｍｇ、４３％)を得た。ESI-MS m/z 計算値477.2，実測値478.3 $(M+1)^+$；保持時間：0.65分(1分ラン)

【１５６９】

工程４：Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８，８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド

【化５１９】



Ｎ－(３－クロロピラジン－２－イル)スルホニル－８，８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(３５mg、０．０７３mmol)および水酸化アンモニウム(１mL、２６mmol)を、密閉バイアル中、マイクロ波リアクターで、１２０℃で２０分加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をＤＭＳＯに溶解し、分取ＨＰＬＣ(１～９９％CH_3CN／水)に付して、Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８，８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１９７)(８．７mg、２６％)を得た。ESI-MS m/z 計算値458.2，実測値459.3 $(M+1)^+$；保持時間：1.67分(3分ラン)

【１５７０】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８，８－ジメチル－２－(ｐ－トリル)－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物７０７)、

Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(４－エトキシフェニル)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８１９)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５１)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－２,６－ビス(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８２０)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－(ｐ－トリル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物７０７)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(４－エトキシフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７０２)、
Ｎ－(６－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８６)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－８,８－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１２２３)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－８,８－ジメチル－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物１２３９)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２０８)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５９)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６０７)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(１－イソブチルピラゾール－４－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１３)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－２－(２,４－ジメチルフェノキシ)－６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８９３)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９８９)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(４－エトキシフェニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１９)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(ｐ－トリル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０４７)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(１－イソブチルピラゾール－４－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１０３)、

【１５７１】

Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４９)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－２－[(４－メチルテトラヒドロピラン－４－イル)メチルアミノ]－６－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１

０６６)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(４－エトキシフェニル)－２－[(４－メチルテトラヒドロピラン－４－イル)メチルアミノ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２０３)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(１－イソブチルピラゾール－４－イル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８８)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１９１)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０８４)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９９)、
Ｎ－(３－アミノピラジン－２－イル)スルホニル－６－(４－エトキシフェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５０７)、
８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物８００)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(４－メチル－１－ピペリジル)－６,７－ジヒドロ－５Ｈ－キノリン－３－カルボキサミド(化合物７５０)および
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３６)。

【１５７２】
製造例４３：Ｎ－[(３－アミノフェニル)スルホンイミドイル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２９２)
工程１：ナトリウム３－ニトロベンゼン－１－スルフィネート

【化５２０】

亜硫酸ナトリウム(６.２６ｇ、４９.６mmol)の水(５０mL)中の無色溶液に、８０℃で、３－ニトロベンゼンスルホニルクロライド(５.００ｇ、２２.６mmol)および炭酸ナトリウム(４.３０ｇ、４０.６mmol)を添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をエタノール(４５mL)に懸濁し、８０℃で１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して、塩の大部分を除去した。濾液を減圧下濃縮して、ナトリウム３－ニトロベンゼン－１－スルフィネート(４.２０ｇ、８９％収率、いくぶんかの塩を含む)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.28 (m, 1H), 8.47 - 8.51 (m, 1H). $[M+H]^+$ = 188.0

【１５７３】
工程２：メチル３－ニトロベンゼン－１－スルフィネート

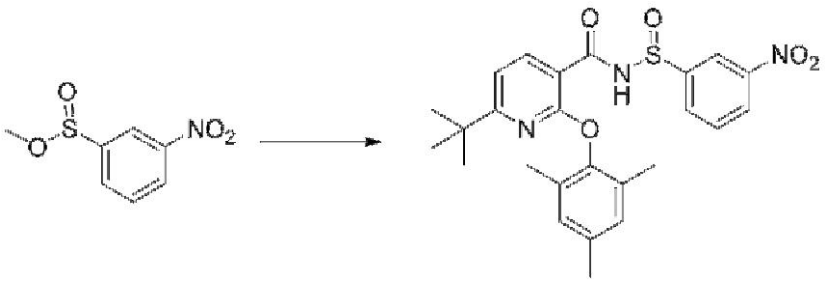
【化５２１】

塩化チオニル(３．２７mL、４５．０mmol)をナトリウム３－ニトロベンゼン－１－スルフィネート(３．１４ｇ、１５．０mmol)のジクロロメタン(２１mL)溶液に、０℃で添加した。０℃で２０分後、反応混合物を室温に温、３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下乾燥させて、残渣(３．０８ｇ、１５mmol)を得た。残渣に、ジクロロメタン(５mL)およびメタノール(１００mL)を、０℃で添加した。この温度で１０分後、トリエチルアミン(６．２７mL、４５．０mmol)を添加し、混合物を室温で一夜撹拌した。混合物を減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン(５０mL)に溶解し、水(２５mL)およびブライン(２５mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、メチル３－ニトロベンゼン－１－スルフィネート(１．４０ｇ、４６％収率)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.52 (s, 3H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.28 (m, 1H), 8.47 - 8.51 (m, 1H). $[M+H]^+$ = 202.0

【１５７４】

工程３：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ニトロベンゼンスルフィニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－ピリジン－３－カルボキサミド

【化５２２】

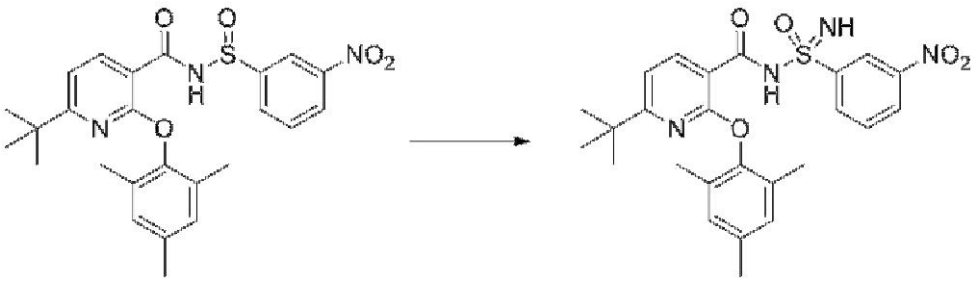


メチル３－ニトロベンゼン－１－スルフィネート(１．３５ｇ、６．７０mmol)のジメチルホルムアミド(８．０mL)溶液に、メチル３－ニトロベンゼン－１－スルフィネート(６９７mg、２．６８mmol)、続いて炭酸セシウム(２．１８ｇ、６．６９mmol)を添加した。混合物を一夜、６０℃で撹拌した。混合物を酢酸エチル(６０mL)で希釈し、水(３０mL)およびブライン(３０mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の物質を１０～２０％酢酸エチルのヘプタン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ニトロベンゼンスルフィニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－ピリジン－３－カルボキサミド(７２５mg、不純)を得た。この物質をさらに精製することなく次工程で使用した。$[M+H]^+$ = 482.1

【１５７５】

工程４：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[イミノ(３－ニトロフェニル)オキソ－λ^{6}－スルファニル]－２－(２,４,６－トリメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５２３】



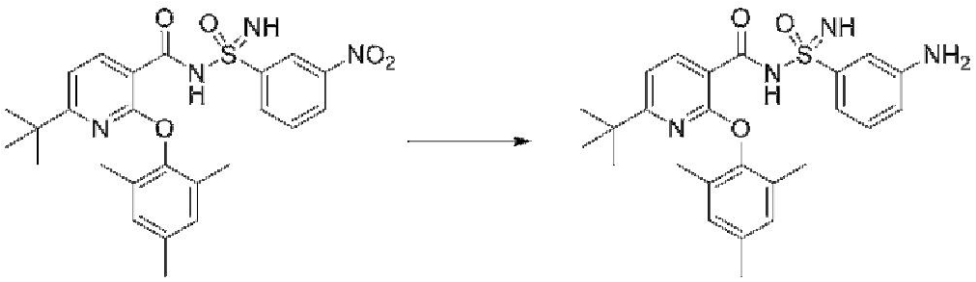
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ニトロベンゼンスルフィニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－ピリジン－３－カルボキサミド(７２４mg、１．５０mmol)およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(３３７mg、３．００mmol)のアセトニトリル(７．５mL)溶液に、ヘキサメチルジシラザン(０．９４mL、４．５mmol)、続いてＮ－クロロスクシンイミド(０．６０ｇ、４．５mmol)を添加した。１５分撹拌後、さらなるヘキサメチルジシラザン(０．９４mL、４．５mmol)、続いてＮ－クロロスクシンイミド(０．６０ｇ、４．５mmol)を添加

した。混合物をＴＬＣで完了が示されるまで撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を２０～５０％酢酸エチルのヘプタン溶液で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[イミノ(３－ニトロフェニル)オキソ－λ^{6}－スルファニル]－２－(２,４,６－トリメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(９５mg、２工程で３％)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (s, 9H), 2.03 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 6.87 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.41 - 8.53 (m, 2H), 8.95 (s, 1H). $[M+H]^+$ = 497.2

【１５７６】

工程５：Ｎ－[(３－アミノフェニル)スルホンイミドイル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５２４】

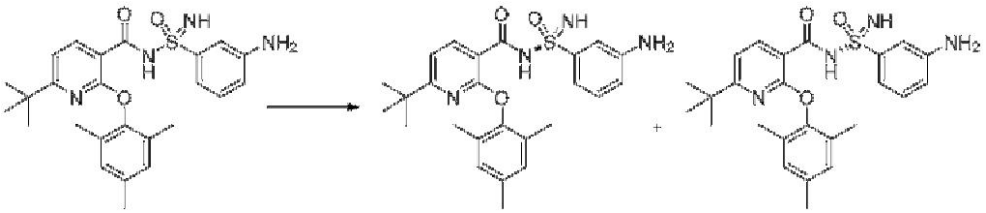


６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[イミノ(３－ニトロフェニル)オキソ－λ^{6}－スルファニル]－２－(２,４,６－トリメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(９０mg、０.１８mmol)のメタノール(２.６mL)溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ(１９mg、０.０１８mmol)を添加し、混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、粗製の物質を２０～５０％酢酸エチル／ヘプタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(３－アミノフェニル)スルホンイミドイル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(５２mg、６２％収率)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (s, 9H), 1.92 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 5.57 (br. s, 2H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.56 (br. s, 2H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 467.2

【１５７７】

工程６：Ｎ－[(３－アミノフェニル)スルホンイミドイル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９および化合物５３)

【化５２５】



Ｎ－[(３－アミノフェニル)スルホンイミドイル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(３０mg、０.０６４mmol)を、メタノール(１.８mL)およびCH_2Cl_2(０.４mL)に溶解した。溶液をキラルＳＦＣ(３０μL注入；カラム：Chiralpak AS-H(２５０×１０mm)、５μm；移動相：２５％メタノールw／２０mM　NH_3、７５％CO_2；流速：１０mL／分)に付して、Ｎ－[(３－アミノフェニル)スルホンイミドイル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－ピリジン－３－カルボキサミド[ピーク１、エナンチオマー１、９７.９％ｅｅ、^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.06 (s, 9H)]およびＮ－[(３－アミノ

フェニル)スルホンイミドイル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド[ピーク２、エナンチオマー２、９６％ｅｅ、^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.06 (s, 9H)]を得た。

【１５７８】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して製造できる。

Ｎ－[Ｓ－(３－アミノフェニル)－Ｎ－メチル－スルホンイミドイル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６８)、

Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[１－フェニルエチル]ピラゾール－３－カルボキサミドをChiralcel OJ-H(２５０×１０mm)、５μmカラムを使用して分離して、Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(１Ｓ)－１－フェニルエチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１３８)およびＮ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(１Ｒ)－１－フェニルエチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物５４０)を得ることができる；

Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミドをChiralpak AD-H(２５０×１０mm)、５μmカラムを使用して分離して、(１Ｓ)－Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物１２６)(化合物１２６)および(１Ｒ)－Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(化合物３１０)を得ることができる。

【１５７９】

製造例４４：Ｎ－[(６－アミノ－３－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２６)

工程１：２－(ベンジルチオ)－３,６－ジフルオロピリジン

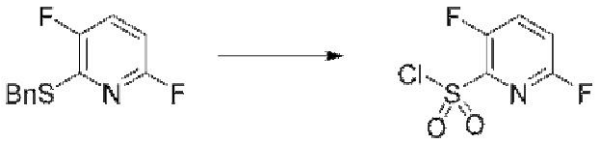
【化５２６】

２,３,６－トリフルオロピリジン(５３２mg、４.００mmol)およびフェニルメタンチオール(４７０μL、４.００mmol)のＴＨＦ(２０mL)溶液に、ＮａＨ(６０％、１７６mg、４.４０mmol)を少しずつ添加した。１時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させ、酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を０～２０％酢酸エチルのヘキサン溶液を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－(ベンジルチオ)－３,６－ジフルオロピリジン(０.６３ｇ、６６％)を無色油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値237.0, 実測値237.9 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.72分(1分ラン)

【１５８０】

工程２：３,６－ジフルオロピリジン－２－スルホニルクロライド

【化５２７】



塩素を、激しく撹拌している２－(ベンジルチオ)－３,６－ジフルオロピリジン(０.２７ｇ、１.１mmol)のクロロホルムおよび水溶液をとおして分バブリングし、反応混合物を１時間撹拌した。塩素を、混合物をさらに１５分バブリングし、反応混合物を２時間撹拌

した。反応混合物を飽和メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液で反応停止させ、ジクロロメタン(３×)で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、粗製の３,６－ジフルオロピリジン－２－スルホニルクロライド(５０％純度、０．４９ｇ)を無色油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値213.0，実測値213.8 $(M+1)^+$；保持時間：0.47分(1分ラン)

【１５８１】

工程３：３,６－ジフルオロピリジン－２－スルホンアミド

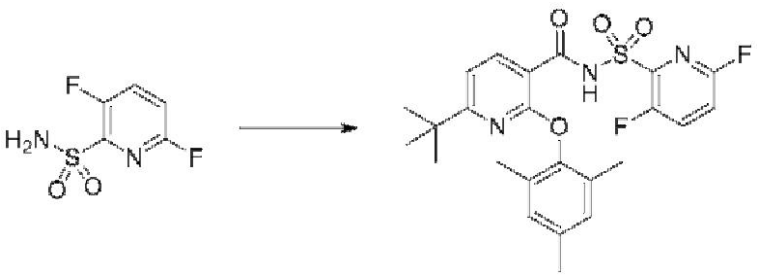
【化５２８】

５,６－ジフルオロピリジン－２－スルホニルクロライド(０．３５ｇ、１．６mmol)のジオキサン(４mL)溶液を氷浴で冷却し、アンモニア(ジオキサン中０．５Ｍの６．６mL、３．３mmol)を添加した。反応物を３時間撹拌し、溶媒を蒸発させた。残渣を０～５０％酢酸エチルのヘキサン溶液を用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、３,６－ジフルオロピリジン－２－スルホンアミド(７２mg、２３％)を無色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値194.0，実測値194.8 $(M+1)^+$；保持時間：0.15分(1分ラン)

【１５８２】

工程４：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(３,６－ジフルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５２９】

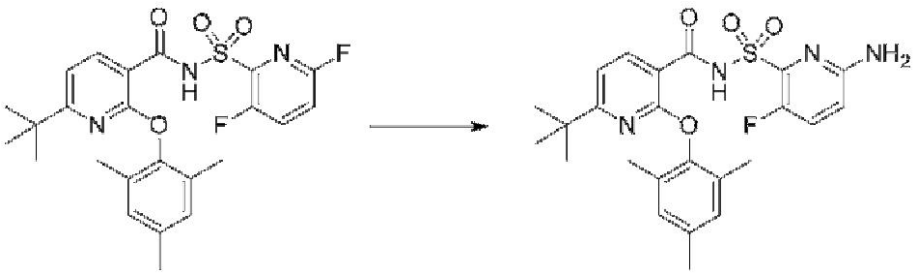


６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(１０７mg、０．３４０mmol)、３,６－ジフルオロピリジン－２－スルホンアミド(６６mg、０．３４mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(１９４mg、０．５１０mmol)および炭酸ナトリウム(７２mg、０．６８mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(２mL)溶液を、室温で１８時間撹拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(３×)で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を０～５％メタノールのジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((３,６－ジフルオロピリジン－２－イル)スルホニル)－２－(メシチルオキシ)ニコチンアミド(３３mg、１８％)を無色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値489.2，実測値490.2 $(M+1)^+$；保持時間：0.85分(1分ラン)

【１５８３】

工程５：Ｎ－[(６－アミノ－３－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５３０】



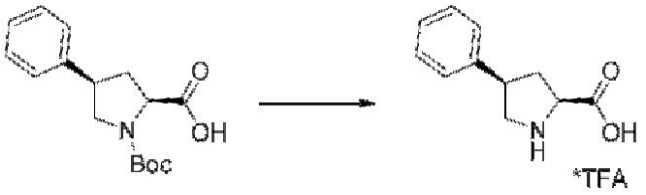
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(５,６－ジフルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(１５mg、０.０２８mmol)および水酸化アンモニウム(３０％ｗ／ｖの１.０mL、８.６mmol)の混合物を、密閉容器中、マイクロ波リアクターで１３０℃で３０分、次いで１５０℃で６０分加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取ＨＰＬＣ(３０％～９９％アセトニトリル／水(５mM　ＨＣｌ))に付して、Ｎ－[(６－アミノ－３－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(０.７mg、５％)を得た。ESI-MS m/z 計算値486.2, 実測値487.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.15分(3分ラン)

【１５８４】

製造例４５：(２Ｓ,４Ｒ)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボキサミド(化合物２３６)

工程１：(２Ｓ,４Ｒ)－４－フェニルピロリジン－２－カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

【化５３１】

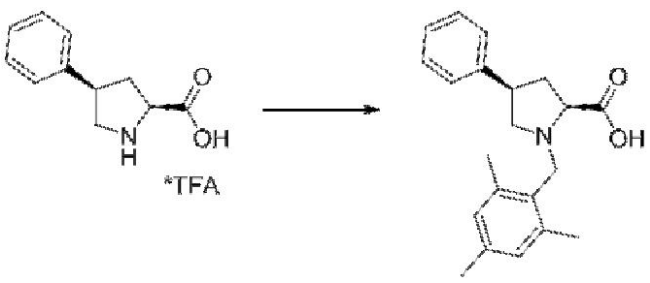


(２Ｓ,４Ｒ)－１－(Ｂｏｃ)－４－フェニルピロリジン－２－カルボン酸(１.０１ｇ、３.４７mmol)をトリフルオロ酢酸(２０ml)に溶解し、１時間、室温で撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を１８時間高真空下に置いた。残渣を最小量のジエチルエーテルで摩砕し、１時間超音波浴に入れ、濾過し、高真空下で乾燥させて、(２Ｓ,４Ｒ)－４－フェニルピロリジン－２－カルボン酸トリフルオロ酢酸塩(９９９mg、９９％)を固体として得た。$[M+H]^+$ = 192.2. ^1H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 1.94-2.11 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 1H), 3.09-3.22 (m, 1H), 3.42-3.59 (m, 1H), 3.59-3.73 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), 8.52 - 10.23 (br. s. 2H)

【１５８５】

工程２：(２Ｓ,４Ｒ)－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボン酸

【化５３２】

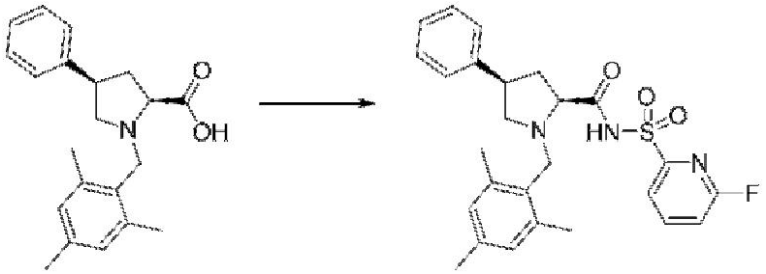


(２Ｓ－４Ｒ)－４－フェニルピロリジン－２－カルボン酸トリフルオロ酢酸塩(９９９mg、３.４７mmol)および水酸化カリウム(１.１７ｇ、２０.８mmol)をイソプロパノール(２５mL)に溶解し、４０℃に加熱した。２－(ブロモメチル)－１,３,５－トリメチルベンゼン(８４９mg、３.９９mmol)のイソプロパノール(２０mL)溶液を、シリンジから６０分かけて添加した。反応物をさらに２時間、この温度で撹拌した。反応混合物をｐＨが３～４になるまで濃ＨＣｌで処理した。得られた固体を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた固体をジクロロメタンに溶解し、シリカゲル(０～１０％メタノールの酢酸エチル溶液)で精製した。残渣をジクロロメタンで希釈し、シリカを濾別し、濾液を減圧下濃縮して、(２Ｓ－４Ｒ)－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボン酸(１.１ｇ、９８％)を固体として得た。$[M+H]^+$ = 324.2. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.22 (s, 3H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.38(s, 6H), 2.59-2.94 (m, 1H), 2.96-3.30 (m, 1H), 3.36 (t, J=11.2Hz, 1H), 3.47-3.80 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.20 (d, J=13.4Hz,1H), 4.35 (d, J=13.4Hz,1H), 6.83 (s, 2H), 7.05-7.33(m, 5H)

【１５８６】

工程３：(２Ｓ,４Ｒ)－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボキサミド

【化５３３】

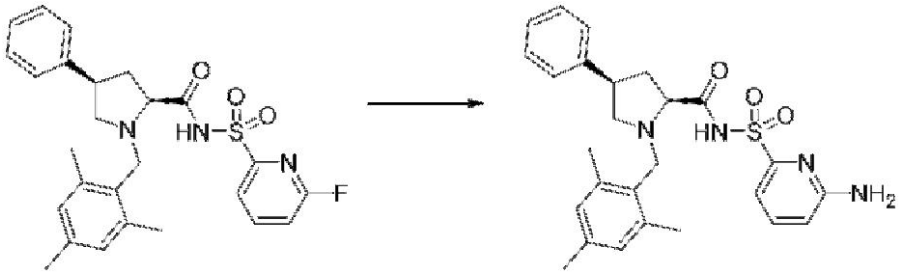


(２Ｓ,４Ｒ)－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボン酸(７５mg、０.２３mmol)、６－フルオロピリジン－２－スルホンアミド(１９２mg、１.０９mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(４９７mg、１.３１mmol)、エチルジイソプロピルアミン(３８０μL、２.１８mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１.４４０mL)中で合わせ、６０℃で１６時間加熱した。反応混合物を水(１mL)で希釈し、酢酸エチル(２×５mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を５mM　ＨＣｌ水溶液中３０～９０％アセトニトリルの勾配を用いる分取ＨＰＬＣに付して、(２Ｓ,４Ｒ)－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボキサミドを得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 7H), 6.88 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 1H)

【１５８７】

工程４：(２Ｓ,４Ｒ)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボキサミド

【化５３４】



（２Ｓ,４Ｒ)－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボキサミド(工程３から)を、ＮＨ$_4$ＯＨ(３０％ｗ／ｖの２mL、１７mmol)に懸濁した。混合物をマイクロ波で１５０℃で加熱した。反応混合物を濃縮し、ＤＭＳＯに再溶解し、５mM　ＨＣｌ水溶液中１～６０％アセトニトリルの応倍を用いる分取ＨＰＬＣに付して、(２Ｓ,４Ｒ)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボキサミド(化合物２３６)(７.５mg、２工程で７％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.33 (s, 7H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.60 (d, J = 35.7 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 2.90 (dt, J = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 14.1 Hz, 7H), 2.24 (s, 4H)を得た。ESI-MS m/z 計算値478.2, 実測値479.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.41分(3分ラン)

【１５８８】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

(２Ｒ,４Ｓ)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボキサミド(化合物４６７)および

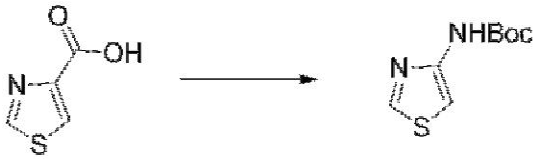
(２Ｓ,４Ｓ)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－フェニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロリジン－２－カルボキサミド(化合物８７０)

【１５８９】

製造例４６：Ｎ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５)

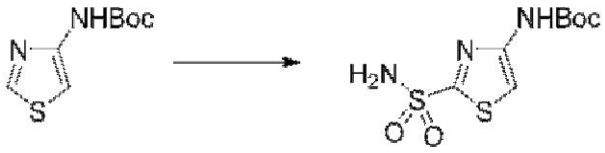
工程１：ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－４－イルカルバメート

【化５３５】

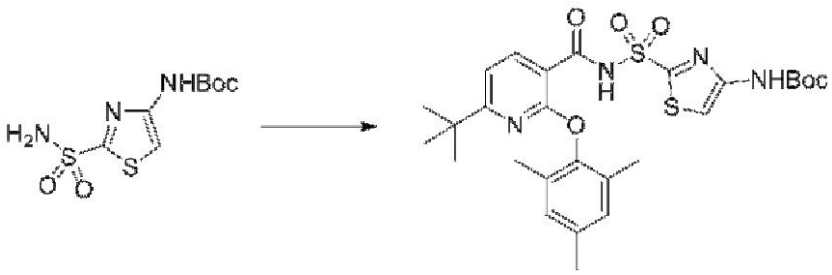


チアゾール－４－カルボン酸(８.１６ｇ、６３.２mmol)およびトリエチルアミン(９.７mL、７０mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３２０mL)中の混合物を、ジフェニルホスホリルアジド(１５mL、７０mmol)で処理し、油浴中、徐々に１００℃まで加熱し、１７時間撹拌した。冷めたら、粗製の反応混合物を減圧下濃縮して、揮発物の大部分を除去した。残渣を酢酸エチル(３００mL)で１.０Ｌ分液漏斗に移し、有機層を水(２×２００mL)およびブライン(２×１００mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン中０％～５０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られたガム状固体をヘプタンで摩砕し、濾過し、ヘプタンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－４－イルカルバメート(３.４２ｇ、２７％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (s, 9 H), 7.30 (br. s, 1 H), 8.33 (br. s, 1 H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1 H). $[M-C_4H_8+H]^+$ = 145.1

【１５９０】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－(２－スルファモイル－１,３－チアゾール－４－イル)カルバメート
【化５３６】



ｔｅｒｔ－ブチルチアゾール－４－イルカルバメート(１.５０ｇ、７.４９mmol)のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(３５mL)溶液を氷浴で冷却し、イソ－プロピルマグネシウムクロライド(ＴＨＦ中２.０Ｍ溶液の１１mL、２２mmol)でゆっくり処理した。多量の白色固体が出現した。氷浴中２０分後二酸化硫黄を穏やかに反応混合物にとおして５分バブリングし、反応混合物を室温で１時間撹拌した。粗製の反応混合物を減圧下濃縮して、揮発物の大部分を除去し、得られた固体を水(８０mL)に懸濁し、氷浴で冷却した。酢酸ナトリウム(３.４０ｇ、４１.５mmol)およびヒドロキシルアミン－Ｏ－スルホン酸(３.３９ｇ、３０.０mmol)を連続的に添加した。氷浴を除き、反応物を室温で４５時間撹拌し続けた。反応混合物を分液漏斗に移し、水層を酢酸エチル(２×５０mL)で抽出した。合わせた有機層を５％重炭酸ナトリウム水溶液(３０mL)およびブライン(３０mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン中０％～７５％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、１.２ｇのイソ－プロピルスルホンアミドで汚染された固体を得た。固体をメタノール(３mL)に溶解し、水(２mL)を撹拌しながら滴下した。沈殿を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－(２－スルファモイル－１,３－チアゾール－４－イル)カルバメート(０.９０ｇ、４３％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 (s, 9 H), 7.56 (s, 2 H), 9.12 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H). $[M-C_4H_8+H]^+$ = 224.0
【１５９１】
工程３：Ｎ－[２－[[６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]チアゾール－４－イル]カルバメート
【化５３７】



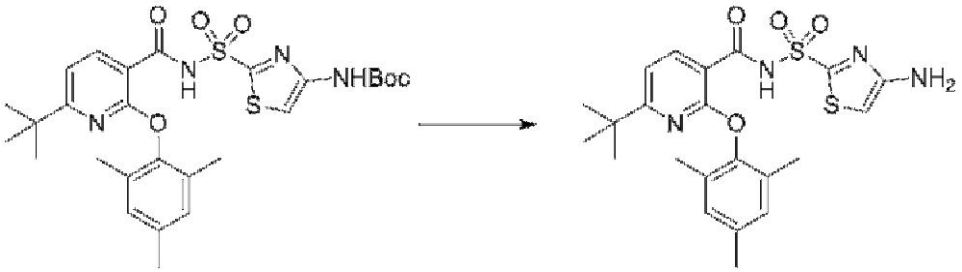
K_2CO_3(４５mg、０.３５mmol)を、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(４４mg、０.１４mmol)、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－(２－スルファモイルチアゾール－４－イル)カルバメート(３９mg、０.１４mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ－[４,５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(６４mg、０.１７mmol)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)の混合物に室温で添加した。混合物を６０℃で３時間撹拌し、室温に冷却した。混合物を酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌに分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル(２×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチル／ヘキサン)、次いで分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[２－[[６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]チアゾール－４－イル]カルバメートを白色固体として得た。E

SI-MS m/z 計算値574.2, 実測値575.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.48分(3分ラン)

【１５９２】

工程４：Ｎ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５３８】



トリフルオロ酢酸(１１μL、０.１４mmol)を、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[２－[[６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]チアゾール－４－イル]カルバメート(工程３から)およびCH_2Cl_2(５mL)の混合物に室温で添加した。混合物を１時間撹拌し、減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(１０～９９％アセトニトリル／０.０５mM　ＨＣｌ含有水)に付して、Ｎ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５)を得た。ESI-MS m/z 計算値474.1, 実測値475.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.11分(3分ラン)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.04 (s, 9H)

【１５９３】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して製造できる。

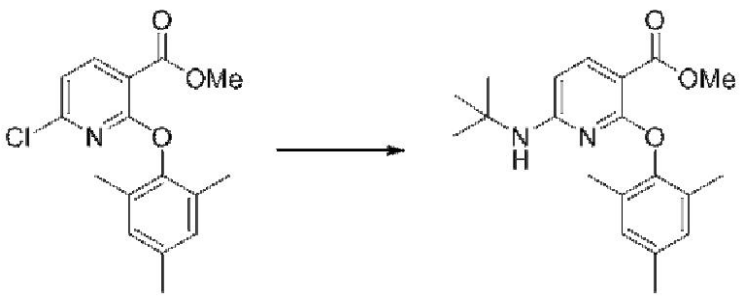
Ｎ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４２)およびＮ－(４－アミノチアゾール－２－イル)スルホニル－２－(４,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６８)

【１５９４】

製造例４７：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３)

工程１：メチル６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(メシチルオキシ)ピリジン－３－カルボキシレート

【化５３９】



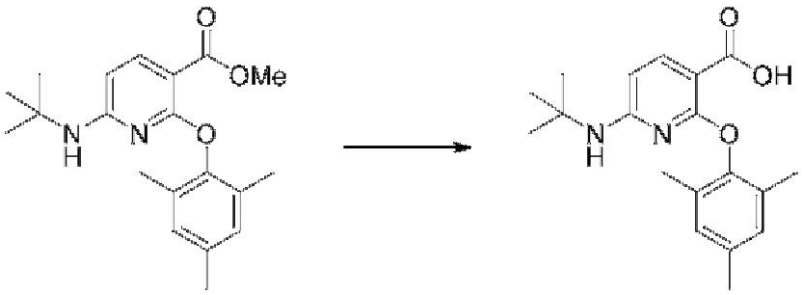
メチル６－クロロ－２－(メシチルオキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(１７０mg、０.５８mmol)およびｔ－ブチルアミン(４.０mL、３８mmol)のジメチルアセトアミド(５００mL)中の混合物を、マイクロ波で１５０℃で４時間加熱した。粗製の混合物を０～４０％酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(メシチルオキシ)ピリジン－３－カル

ボキシレート(７６mg、３８％収率)を橙色固体として得た。LC-MS: $(M+H)^+$ = 342.5

【１５９５】

工程２：６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(メシチルオキシ)ピリジン－３－カルボン酸

【化５４０】

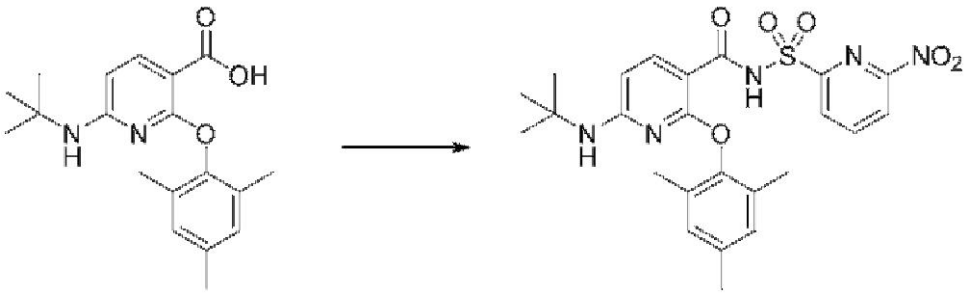


メチル６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(メシチルオキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(７６mg、０．２２mmol)および水酸化ナトリウム(１４mg、０．３４mmol)のメタノール(１．０mL)、ＴＨＦ(１．０mL)、水(０．５０mL)中の混合物を、６０℃で７時間加熱した。数滴の濃ＨＣｌを添加し、固体が形成され、全てを回転蒸発させ、減圧下乾燥させて、粗製の６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(メシチルオキシ)ピリジン－３－カルボン酸(９８mg)を白色固体として得た。LC-MS: $(M+H)^+$ = 329.3

【１５９６】

工程３：６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(メシチルオキシ)－Ｎ－((６－ニトロピリジン－２－イル)スルホニル)ニコチンアミド

【化５４１】

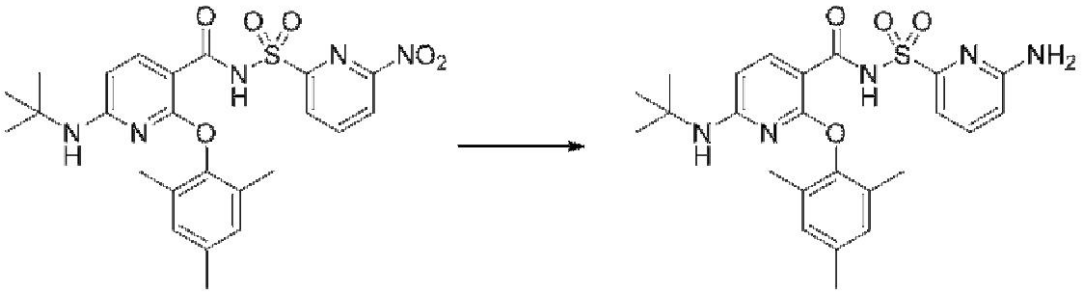


粗製の６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(メシチルオキシ)ピリジン－３－カルボン酸(０．２２mmol)、６－ニトロピリジン－２－スルホンアミド(５８mg、０．２９mmol)、Ｎ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ－[４，５－ｂ]ピリジン－１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシド(０．１２ｇ、０．３３mmol)、エチルジイソプロピルアミン(０．１６mL、０．９２mmol)およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)の混合物を、蓋をしたバイアルで、７０℃で６時間、次いで室温で１８時間撹拌した。その時点でのＬＣ－ＭＳは、大部分活性化酸を示した。さらに７０mgの６－ニトロピリジン－２－スルホンアミドおよび０．０８０mLのエチルジイソプロピルアミンを添加した。混合物を７０℃で４時間撹拌し、粗製物を、０～２０％メタノール／ジクロロメタンの勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで２回精製して、６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(メシチルオキシ)－Ｎ－((６－ニトロピリジン－２－イル)スルホニル)ニコチンアミド(３４mg、３０％収率)を淡黄色固体として得た。LC-MS: $(M+H)^+$ = 514.5

【１５９７】

工程４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(２，４，６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５４２】

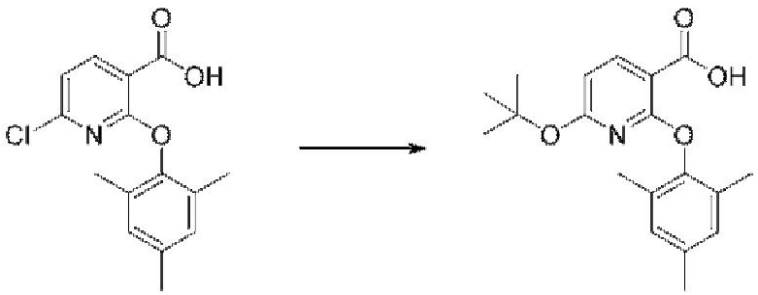


６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(メシチルオキシ)－Ｎ－((６－ニトロピリジン－２－イル)スルホニル)ニコチンアミド(３４mg、０.０６４mmol)および鉄金属(４８mg、０.８６mmol)のＴＨＦ(０.７mL)、ＥｔＯＨ(０.３５mL)、濃ＨＣｌ(０.０６mL)および水(０.０６mL)中の混合物を、６０℃で５０分加熱した。混合物を熱濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を回転蒸発させて、１２０mgの粗製の物質を得て、これを逆相ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(ｔｅｒｔ－ブチルアミノ)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３)(７.２mg、２３％)を得た。LC-MS: $(M+H)^+$ = 484.5

【１５９８】

製造例４８：６－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－(メシチルオキシ)ニコチン酸

【化５４３】



ｔ－ブタノール(０.７０mL、７.３mmol、１１当量)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１.０mL)溶液に、６０％ＮａＨ(３２０mg、８.０mmol、１２当量)を少しずつ添加した。発泡が止んだ後、約１０分、６－クロロ－２－(メシチルオキシ)ピリジン－３－カルボン酸７(０.２０ｇ、０.６９mmol、１.０当量)を反応混合物に添加した。混合物を蓋をしたバイアル中、１００℃で２２時間加熱した。室温に冷却後、数滴の濃塩酸を添加し、反応混合物を蒸発乾固した。粗製の物質ををを、２５ｇのシリカゲルおよび１５分にわたるジクロロメタン中０～３０％メタノールの勾配で溶出を使用するカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、６－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－(メシチルオキシ)ピリジン－３－カルボン酸(１０９mg、４８％収率)を淡黄色固体として得た。LC-MS: (M+H)+ = 330.1

【１５９９】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(イソプロピルアミノ)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６５０)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メチルピロリジン－１－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５５３)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ピロリジン－１－イル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７４６)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－ピペリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８５)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－モルホリノ－２－(２,４,６－トリ

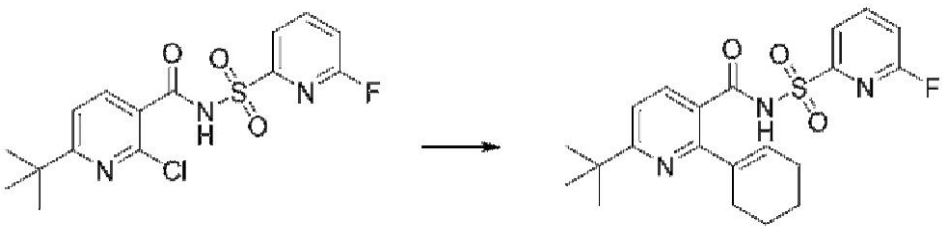
メチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(メチルアミノ)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(エチルアミノ)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(ジメチルアミノ)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３０６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－エトキシ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－メトキシ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８０６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－８,８－ジメチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)－５,７－ジヒドロピラノ[４,３－ｂ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[イソブチル(メチル)アミノ]－５－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－メチル－６－(２－メチルピロリジン－１－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－２,６－ｂｉｓ[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－イソプロポキシ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－５－メチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－イソプロポキシ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６８)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０７０)。

【１６００】

製造例４９：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－シクロペンチル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１９)

工程１：６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－(シクロヘキサ－１－エン－１－イル)－Ｎ－((６－フルオロピリジン－２－イル)スルホニル)ニコチンアミド

【化５４４】



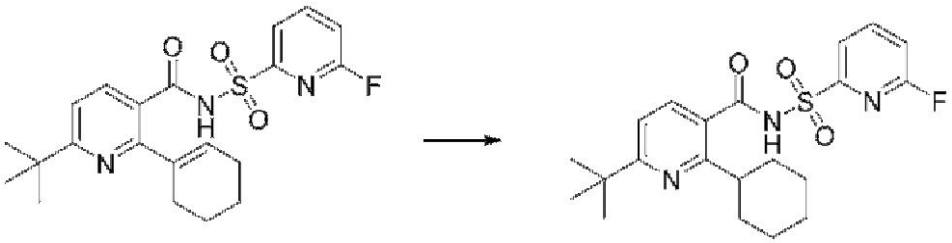
６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(７５mg、０.２０mmol)、１－シクロヘキセニルボロン酸(

２５．４１mg、０．２０１７mmol)、炭酸ナトリウム(２Mの２０１．７μL、０．４０３４mmol)、ジクロロ[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(７．３７６mg、０．０１００８mmol)のジオキサン(９００．０μL)溶液を、マイクロ波リアクターバイアルに仕込んだ。バイアルを窒素でパージし、蓋し、マイクロ波リアクターで１２０℃で３０分加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(２×１０mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、５mM　ＨＣｌ水溶液中０～７０％アセトニトリルの勾配を使用するＨＰＬＣにより精製して、生成物(１９．７mg、２３％)を得た。ESI-MS m/z 計算値417.5，実測値418.4 $(M+1)^+$；保持時間：0.64分(1分ラン)

【１６０１】

工程２：６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－シクロヘキシル－Ｎ－((６－フルオロピリジン－２－イル)スルホニル)ニコチンアミド

【化５４５】



６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－(シクロヘキサ－１－エン－１－イル)－Ｎ－((６－フルオロピリジン－２－イル)スルホニル)ニコチンアミド(１９．７mg、０．０４７mmol)をメタノール(１０mL)に溶解し、パラジウム／炭素(１２．６４mg、０．０１１８８mmol)を添加した。混合物を水素バルーン存在下、室温で１６時間撹拌した。粗製の物質を濾過し、濃縮し、５mM　ＨＣｌ水溶液中２０～８０％アセトニトリルの勾配を利用するＨＰＬＣにより精製して、６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－シクロヘキシル－Ｎ－((６－フルオロピリジン－２－イル)スルホニル)ニコチンアミドを得た。

【１６０２】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－シクロペンチル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１００３)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,３,５,５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５０２)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキセン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６７)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,６,６－テトラメチル－３Ｈ－ピラン－４－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６８)、

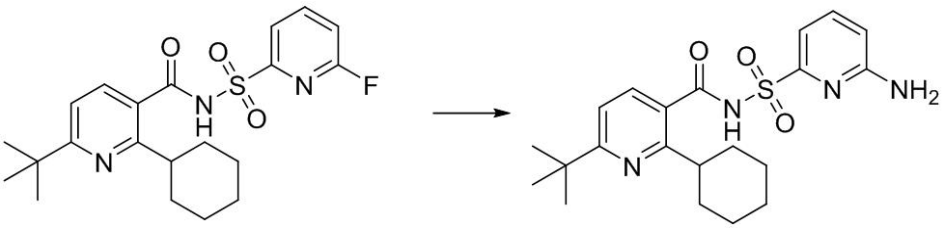
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４,４－ジメチルシクロヘキセン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４９３)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,５,５－テトラメチル－３－フリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５３１)。

【１６０３】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－シクロヘキシル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１１)

【化５４６】



６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－シクロヘキシル－Ｎ－((６－フルオロピリジン－２－イル)スルホニル)ニコチンアミドを、水酸化アンモニウム(２８％ｗ／ｖの１mL、８．５６mmol)に懸濁した。混合物をマイクロ波リアクター中、０．５時間、１５０℃で撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＭＳＯに再溶解し、５mM　ＨＣｌ水溶液中１０～６５％アセトニトリルの勾配を利用するＨＰＬＣで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(シクロヘキセン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミドを得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.69 (d, J = 17.3 Hz, 4H), 1.53 (s, 9H)を得た。ESI-MS m/z 計算値414.17255, 実測値415.0 $(M+1)^{+}$; 保持時間: 1.48分

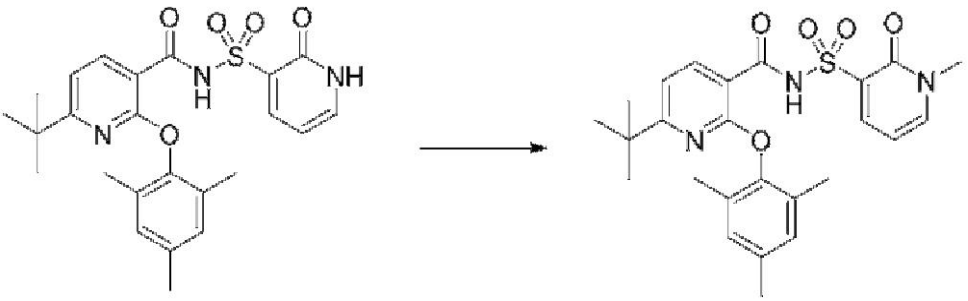
【１６０４】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－シクロペンチル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１９)。

【１６０５】

製造例５０：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(１－メチル－２－オキソ－３－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６６７)

【化５４７】

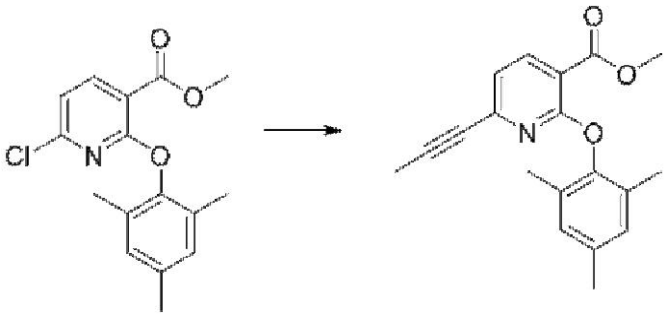


６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(２８mg、０．０６０mmol)を、炭酸カリウム含有Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(２４．７２mg、０．１７８９mmol)に溶解し、ヨードメタン(８．４６４mg、３．７１２μL、０．０５９６３mmol)溶液を滴下した。溶液を４時間、室温で撹拌した。反応混合物を濾過し、５mM　ＨＣｌ水溶液中１０～９９％アセトニトリルの勾配を使用するＬＣ／ＭＳで精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(１－メチル－２－オキソ－３－ピリジル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６６７)(２mg、０．００４mmol、７％)を得た。ESI-MS m/z 計算値483.1828, 実測値484.3 $(M+1)^{+}$; 保持時間: 2.13分

【１６０６】

製造例５１：メチル２－(メシチルオキシ)－６－(プロプ－１－イン－１－イル)ニコチネート

【化５４８】

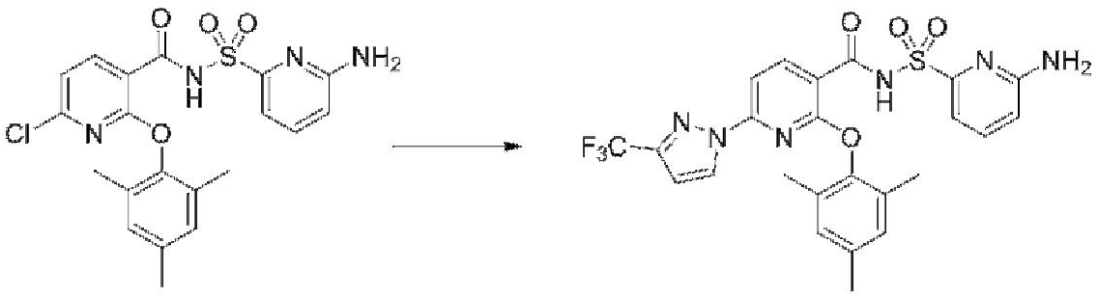


プロプ－１－イン(２５．７８μL、０．４５４３mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(２mL)およびトリエチルアミン(４０９．６μL、２．９３９mmol)の溶液をとおしてバブリングし、連続的窒素流下、メチル６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(１５０mg、０．４９１mmol)、ジクロロパラジウム；トリフェニルホスファン(３４．４４mg、０．０４９０７mmol)、ヨウ化銅(Ｉ)(１４．０２mg、０．０７３６２mmol)およびトリフェニルホスフィン(１７．０５μL、０．０７３５９mmol)の脱酸素Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(２mL)中の混合物に添加した。得られた溶液をプロピンでパージし、蓋した。反応物を１０５℃で１６時間撹拌した。冷却した混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトのプラグをとおし、酢酸エチル(１０mL)で洗浄した。濾液に水(７．５mL)を添加し、層を分離した。水層を酢酸エチル(２×１０mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液(１０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下除去して、暗褐色残渣を得た。残渣をヘキサン中０～１００％酢酸エチルで溶出するカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、メチル６－プロプ－１－イニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(１０２．４mg、０．３３１mmol、７２．９％)を得た。ESI-MS m/z 計算値309.1365, 実測値310.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.76分

【１６０７】

製造例５２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(トリフルオロメチル)ピラゾール－１－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７６)

【化５４９】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(３０mg、０．０６７mmol)、５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－ピラゾール(２７．４１mg、０．２０１４mmol)、炭酸カリウム(１９．４９mg、０．１４１０mmol)およびｔｒａｎｓ－ジアミノシクロヘキサン(１．５３４mg、１．６１３μL、０．０１３４３mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド中で合わせた。この時点でヨウ化銅(Ｉ)(０．６３９３mg、０．００３３５７mmol)を添加し、反応物をマイクロ波中、１５０℃で２時間加熱した。反応物を濾過し、５mM ＨＣｌ水溶液中１０～９９％アセトニトリルの勾配を使用するＬＣ／ＭＳで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(トリフルオロメチル)ピラゾール－１－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６７６)(８mg、０．０１mmol、２０％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.32 (d, J =

8.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.6, 1.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)を得た。ESI-MS m/z 計算値546.1297, 実測値547.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.1分

【１６０８】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ピラゾール－１－イル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６４)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[５－メチル－３－(トリフルオロメチル)ピラゾール－１－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３３)、

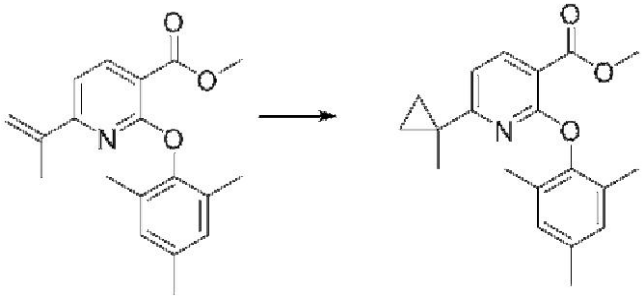
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)ピラゾール－１－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９１)および

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メチルピラゾール－１－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２０)。

【１６０９】

製造例５３：メチル２－(メシチルオキシ)－６－(１－メチルシクロプロピル)ニコチネート

【化５５０】



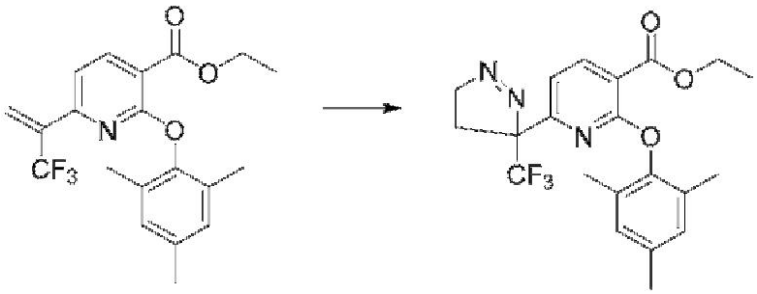
マイクロ波バイアル中、トリメチルスルフオキソニウムアイオダイド(５.２ｇ、２３mmol)を、無水ＤＭＳＯ(２６mL)に、窒素下懸濁した。油中水素化ナトリウム６０％(１.０ｇ、２６mmol)を添加し、得られた溶液を１０分、室温で撹拌した。メチル６－(プロプ－１－エン－２－イル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(２.６ｇ、８.４mmol)を添加し、無水ＴＨＦ(８mL)に溶解し、室温で１８時間撹拌した。反応混合物を水(１００mL)および酢酸エチル(３×１００mL)に分配し、分離し、有機相を減圧下濃縮し、得られた残渣をヘプタン中０～１０％酢酸エチルを使用するシリカゲルで精製し、これにより所望の生成物メチル６－(１－メチルシクロプロピル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(１.５９ｇ、５８％)を油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値325.2, 実測値326.2 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 0.60 (m, 2 H), 0.84 (m, 2 H), 1.36 (s, 3 H), 2.01 (s, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.83 (s, 2 H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1 H)

【１６１０】

製造例５４：エチル２－(メシチルオキシ)－６－(１－(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチネート

工程１：エチル２－(メシチルオキシ)－６－(３－(トリフルオロメチル)－４,５－ジヒドロ－３Ｈ－ピラゾール－３－イル)ニコチネート

【化５５１】



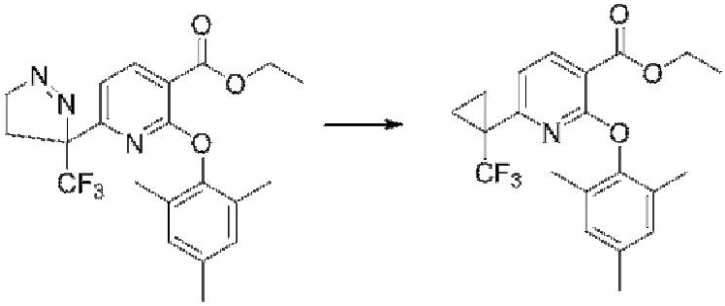
エチルエーテル中ジアゾメタン溶液の製造例：Ｎ－ニトロソ－Ｎ－メチル尿素(１．８７ｇ、１５．８mmol)を、氷浴中冷却した４０％ＫＯＨ水溶液(６．７mL)およびジエチルエーテル(２０mL)の二相混合物に添加した。混合物を氷浴中、２０分撹拌し(黄色に変わる)、ドライアイス／アセトン浴で冷却した。水層が凍ったら、エーテル層を傾捨し、黄色溶液を使用準備ができるまで窒素下に維持した。

ジアゾメタン(１５．８mmol)の上記溶液を、エチル６－(３，３，３－トリフルオロプロプ－１－エン－２－イル)－２－(２，４，６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(１．５ｇ、３．９５mmol)のエチルエーテル(２０mL)溶液に、０℃で滴下した。ジアゾメタンの黄色は、添加により自然に消えた。反応物を０℃で３０分撹拌し、ＴＬＣは、出発物質が完全に消費されたことを示した。酢酸(１mL)を、無色になり、発泡が止むまで過剰のジアゾメタンを消費させるために添加した。混合物を酢酸エチル(５０mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(２０mL)およびブライン(２０mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、エチル２－(メシチルオキシ)－６－(３－(トリフルオロメチル)－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピラゾール－３－イル)ニコチネートを淡黄色油状物(１．７ｇ)として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm, 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.68 - 1.92 (m, 2 H), 1.98 (br s, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 3.90 - 4.10 (m, 1 H), 4.43 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.64 (ddd, J = 18.1, 9.5, 4.2 Hz, 1 H), 6.87 (s, 2 H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$=422.2

【１６１１】

工程２：エチル２－(メシチルオキシ)－６－(１－(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチネート

【化５５２】



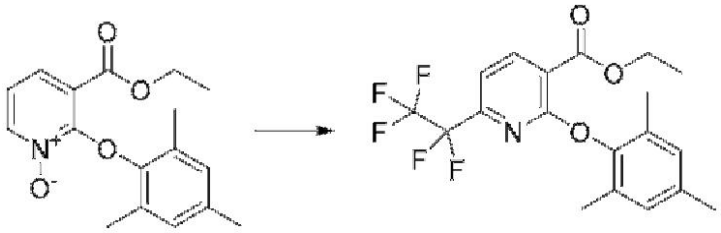
エチル２－(メシチルオキシ)－６－(３－(トリフルオロメチル)－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピラゾール－３－イル)ニコチネート(１．７ｇ、粗製、３．９mmol)をｍ－キシレン(２５mL)に溶解した。溶液を２時間穏やかに還流させた。ＴＬＣは、反応の完了を示した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルおよびヘプタン(０～１０％)の混合物で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、１．６ｇの粗製物(定量的収率)を、エチル６－[１－(トリフルオロメチル)シクロプロピル]－２－(２，４，６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート、エチル６－[－１，１，１－トリフルオロブト－２－エン－２－イル]－２－(２，４，６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(オレフィンの立体化学構造不明)の分離不能混合物(１：１)として得た。アルケンを除去するために、６－[１－(トリフルオロメチル)シクロプロピル]－２－(２，４，６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレートおよびエチル６－[(２Ｚまたは２Ｅ)－１，

１,１－トリフルオロブト－２－エン－２－イル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(１.５ｇ、３.８１mmol、１：１)の混合物をｔｅｒｔ－ブタノール(５mL)に溶解した。水(３mL)、続いてクエン酸(５４９mg、２.８６mmol)および酸化オスミウム(VI)カリウム脱水和物(１.４mg)を添加した。最後に、４－メチルモルホリンＮ－オキシド一水和物(５６８mg、４.２mmol)を添加した。混合物を室温で一夜撹拌した。ＬＣＭＳは、５０％変換を示した。酸化オスミウム(VI)カリウム脱水和物(１.４mg)を添加し、反応物をＨＰＬＣが反応の完了を示すまで撹拌を続けた(約４０時間)。反応物を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブタノールの大部分を除去した。得られた水性混合物を酢酸エチル(６０mL)で希釈し、水(１０mL)およびブライン(１０mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘプタン(０～１０％、次いで５０％)の混合物で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、エチル６－[１－(トリフルオロメチル)シクロプロピル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(６００mg、４０％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 0.96 - 1.05 (m, 2 H), 1.15 - 1.23 (m, 2 H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.01 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.85 (s, 2 H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$ = 394.0

【１６１２】

製造例５５：エチル２－(メシチルオキシ)－６－(ペルフルオロエチル)ニコチネート

【化５５３】



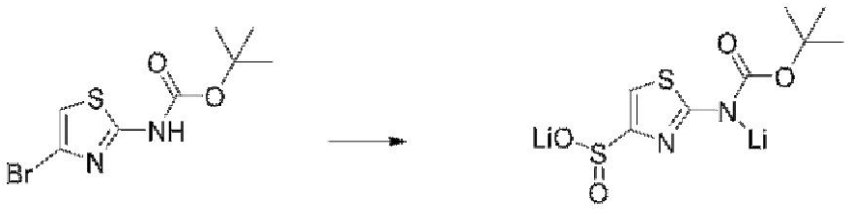
封管中、３－(エトキシカルボニル)－２－(メシチルオキシ)ピリジン１－オキシド(１.８５ｇ、６.１４mmol)を無水テトラヒドロフラン(１８.５mL)に、フレーム乾燥した(高真空下)フッ化セシウム(９３mg、０.０５mmol)と溶解し、トリメチル(ペンタフルオロエチル)シラン(３.５３ｇ、１８.４mmol)を０℃で添加し、反応混合物を室温で窒素下、５日撹拌した。蒸留水(１０mL)および酢酸エチル(５０mL)を粗製の物質に添加した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘプタン中０～１０％酢酸エチルを使用するシリカゲルで精製して、エチル６－(ペンタフルオロエチル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(４８０mg、２５％)を油状物として得た。$[M + H]^+$ = 404.1 ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.03 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.87 (s, 2 H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 7.8Hz, 1 H)

【１６１３】

製造例５６：ｔｅｒｔ－ブチル(４－スルファモイルチアゾール－２－イル)カルバメート

工程１：リチウム(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)(４－スルフィナートチアゾール－２－イル)アミド

【化５５４】



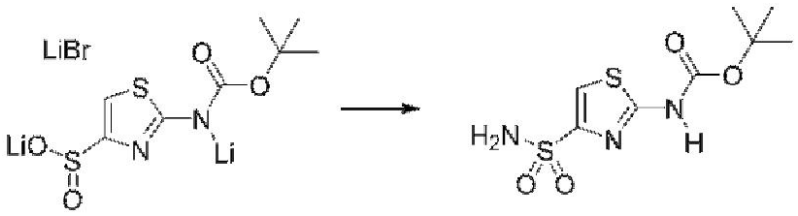
メチルリチウム(０.７０mL、ジエチルエーテル中１.６M、１.１mmol)を、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－(４－ブロモ－１,３－チアゾール－２－イル)カルバメート(２７９mg、１.０

０mmol)の無水テトラヒドロフラン(２mL)溶液に添加し、無水ジエチルエーテル(２mL)を－７８℃で添加した。５分後、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム(１．２mL、ペンタン中１．７M、２mmol)を－７８℃で添加した。淡黄色懸濁液が形成された。２０分後、二酸化硫黄(ガス)を、反応物中、－７８℃で５分バブリングした。黄色透明溶液を得た。反応物を室温にゆっくり温め、一夜撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣をジエチルエーテル(１０mL)で摩砕して、淡黄色固体(３９０mg)を得て、これは、リチウム(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)(４－スルフィナートチアゾール－２－イル)アミドおよび臭化リチウムの混合物である。$[M+Na]^+$ = 287.0

【１６１４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル(４－スルファモイルチアゾール－２－イル)カルバメート

【化５５５】

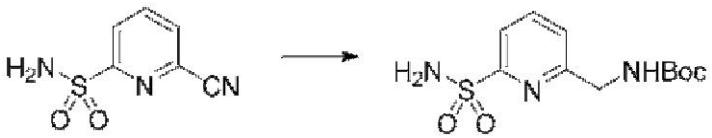


ヒドロキシルアミン－Ｏ－スルホン酸(１４７mg、１．２mmol)を、リチウム２－{[(ｔｅｒｔ－ブトキシ)カルボニル]アミノ}－１,３－チアゾール－４－スルフィネート(３３０mg、臭化リチウム含有、０．９１mmol)および酢酸ナトリウム(１４８mg、１．８mmol)の水(４mL)溶液に、０℃で添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。多量の固体が析出した。ＨＰＬＣは、完全な変換を示した。混合物を０℃で５分撹拌した。固体を濾別し、冷水(１mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－(４－カルバモイル－１,３－チアゾール－２－イル)カルバメート(１３０mg、５１％)を白色固体として得た。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (s, 9 H), 7.43 (s, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 11.84 (br. s, 1 H). $[M+Na]^+$ = 302.0

【１６１５】

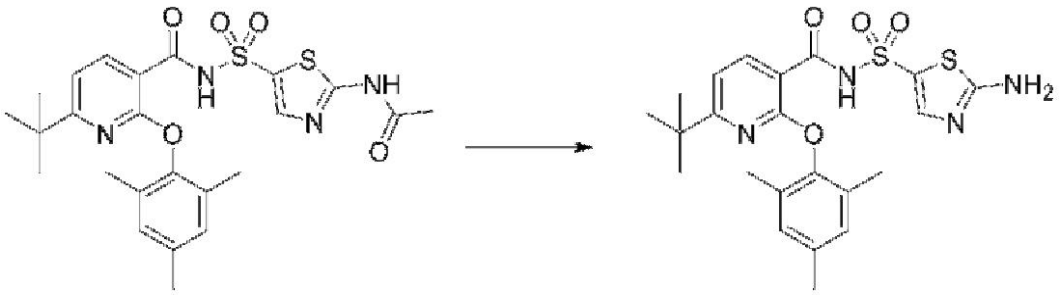
製造例５７：ｔｅｒｔ－ブチル((６－スルファモイルピリジン－２－イル)メチル)カルバメート

【化５５６】

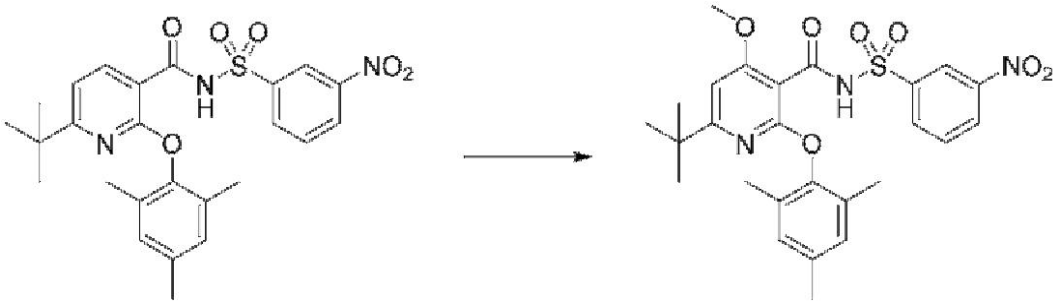


６－シアノピリジン－２－スルホンアミド(１．００ｇ、５．４６mmol)のメタノール(２５mL)およびアンモニア(メタノール中７．０Ｎ溶液の５mL、３５mmol)溶液を、スパーテル１杯分のラネイニッケル(２８００、水中スラリー)で処理した。フラスコを水素で３回パージし、１気圧水素下、１８時間室温で撹拌した。粗製の反応混合物をセライトのパッドで濾過し、メタノールで洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン(２５mL)に溶解し、トリエチルアミン(１．５２mL、１０．９mmol)および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(１．５５ｇ、７．１０mmol)で連続的に処理した。約１時間後、テトラヒドロフラン(１０mL)を、反応混合物の可溶化を助ける試みとして添加した。さらに１時間後、反応物を減圧下濃縮し、水(５０mL)で２５０mL分液漏斗に移し、酢酸エチル(３×５０mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(５０mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン中５０％～１００％酢酸エチルの勾配を使用する４０ｇのシリカゲルで精製し、ｔｅｒｔ－ブチル((６－スルファモイルピリジン－２－イル)メチル)カルバメート(２１７mg、１４％)を白色固体として得た。^1H NMR (300 MHz, アセトン-d_6) ppm 1.43 (s, 9 H), 4.43 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.48 - 6.77 (m, 3 H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.97 - 8.10 (m, 1 H). $[M+Na]^+$ = 310.1

【１６１６】
製造例５８：Ｎ－(２－アミノチアゾール－５－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４８)
【化５５７】



４mLバイアル中、Ｎ－(２－アセトアミドチアゾール－５－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(１４.６mg、０.０２６９mmol)および塩酸水溶液(４Ｍの２６８.５μL、１.０７４mmol)のジオキサン(２７７.４μL)を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を冷却し、直接、Ｃ１８カラムおよび５mM塩酸含有水中３０～９９％アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取クロマトグラフィーで精製して、Ｎ－(２－アミノチアゾール－５－イル)スルホニル－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４８)(５.９mg、０.０１２mmol、４５％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 7H), 1.04 (s, 10H). ESI-MS m/z 計算値474.1, 実測値475.2 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.11分
【１６１７】
製造例５９：６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－(メシチルオキシ)－４－メトキシ－Ｎ－((３－ニトロフェニル)スルホニル)ニコチンアミド
【化５５８】



１０mLマイクロ波容器に、無水メタノール(６８４.１mg、８６４.９μL、２１.３５mmol)およびキシレン(８５０.０μL)に溶解した６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(８５mg、０.１７mmol)を仕込み、それにジアセトキシパラジウム(３.８３５mg、０.０１７０８mmol)、(ジアセトキシヨード)ベンゼン(１６５.０mg、０.５１２４mmol)、４Åモレキュラー・シーブを添加した。混合物を油浴中、１００℃で１８時間加熱した。２回目のジアセトキシパラジウム(３.８３５mg、０.０１７０８mmol)を添加し、反応混合物を、油浴中、１００℃でさらに４８時間加熱した。混合物を冷却し、混合物を濾過し、得られた溶液を、Ｃ１８カラムおよび５mM塩酸含有水中３０～９９％アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取クロマトグラフィーで精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシ－Ｎ－(３－ニトロフェニル)スルホニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(２０.７mg、０.０３８８mmol、２３％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 8.61 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.72 (s, 1H),

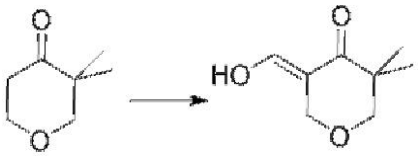
3.84 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.03 (s, 10H). ESI-MS m/z 計算値527.1726, 実測値528.2 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.2分

【１６１８】

製造例６０：２－クロロ－８,８－ジメチル－７,８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ[４,３－ｂ]ピリジン－３－カルボニトリル

工程１：５－(ヒドロキシメチレン)－３,３－ジメチルテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン

【化５５９】

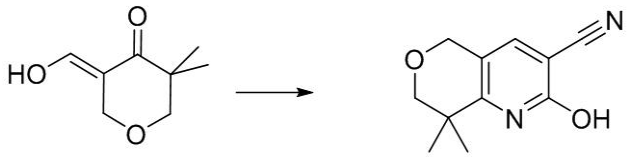


３,３－ジメチルテトラヒドロピラン－４－オン(１.８ｇ、１４mmol)のエーテル(５０mL)溶液に、ギ酸(１.０４０ｇ、１.１３４mL、１４.０４mmol)を添加した。混合物を０℃に冷却した。ナトリウムエトキシド(１.０５１ｇ、１５.４４mmol)を０℃で添加した。混合物を室温に温め、一夜撹拌し、蒸発乾固した。粗製の物質をさらに精製することなく、直接次工程で使用した。

【１６１９】

工程２：２－ヒドロキシ－８,８－ジメチル－７,８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ[４,３－ｂ]ピリジン－３－カルボニトリル

【化５６０】

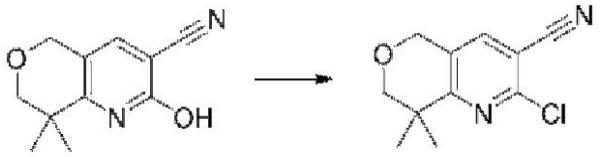


５－(ヒドロキシメチレン)－３,３－ジメチル－テトラヒドロピラン－４－オン(２.２ｇ、１４mmol)のピリジン(１００mL)懸濁液に、２－シアノアセトアミド(１.１７７ｇ、１４.００mmol)を添加した。混合物を一夜加熱還流した。反応混合物を蒸発乾固し、残渣を酢酸エチルおよび水に分配した。水層を酢酸エチルで３回、次いでジクロロメタンとイソプロパノールの２：１混合物で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をメタノールで洗浄して、生成物(２０５mg、１.００mmol,７.１％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.55 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 1.42 (s, 6H)

【１６２０】

工程３：２－クロロ－８,８－ジメチル－７,８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ[４,３－ｂ]ピリジン－３－カルボニトリル

【化５６１】



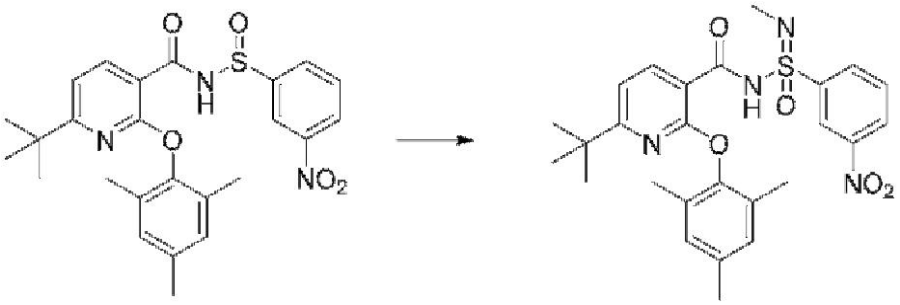
２－ヒドロキシ－８,８－ジメチル－７,８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ[４,３－ｂ]ピリジン－３－カルボニトリル(２４０mg、１.１７mmol)のオキシ塩化リン(２.５mL、２６.８２mmol)中の混合物を、１０５℃で６時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固した。残渣を水に滴下し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、２－クロロ－８,８－ジメ

チル－７,８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ[４,３－ｂ]ピリジン－３－カルボニトリル(２４０mg、１.０８mmol、９２.３％)を、黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.57 (s, 1H), 4.78 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)

【１６２１】

製造例６１：６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－(メシチルオキシ)－Ｎ－(Ｎ－メチル－３－ニトロフェニルスルホンイミドイル)ニコチンアミド

【化５６２】



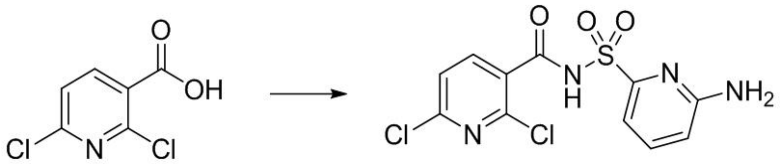
ｒａｃ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ニトロベンゼンスルフィニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(２５３mg、０.５２５mmol)のアセトニトリル(４.１mL)溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド(２１７mg、１.６３mmol)を０℃で添加した。混合物を、出発物質が残らなくなるまで室温で撹拌した(約１時間)。メチルアミン(ＴＨＦ中２.０Ｍ溶液の０.７９mL、１.６mmol)を、反応物に０℃で添加し、混合物を１時間、室温で撹拌し、水(３mL)の添加により反応停止させた。混合物を酢酸エチル(２×１０mL)で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン中０％～４５％酢酸エチルの勾配を使用する２５ｇのシリカゲルで精製して、６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－(メシチルオキシ)－Ｎ－(Ｎ－メチル－３－ニトロフェニルスルホンイミドイル)ニコチンアミド(１７０mg、６３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.06 (s, 9 H), 2.02 (s, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 6.83 (s, 2 H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.83 － 8.87 (m, 1 H). $[M+H]^+$ = 511.1

【１６２２】

製造例６２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－メトキシ－２－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７０)

工程１：Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－２,６－ジクロロニコチンアミド

【化５６３】



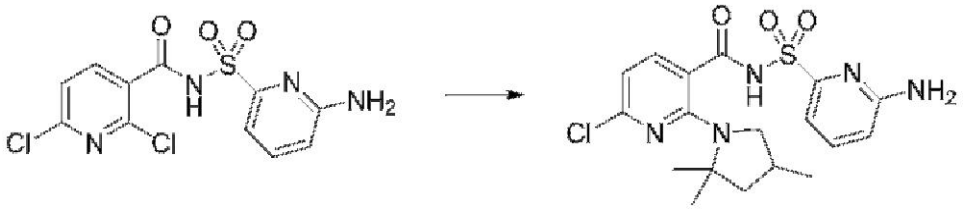
２,６－ジクロロ－ピリジン－３－カルボン酸(２０.２ｇ、１０５mmol)をＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(２００mL)に溶解し、窒素下撹拌し、ＣＤＩ(２５.５ｇ、１５８mmol)を一度に添加した。反応物を６５℃に温め、１時間加熱した。別の容器中、６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(１８.２ｇ、１０５mmol)を、窒素下Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１００mL)に溶解し、ＮａＨ(４.４０ｇ、６０％、１１０mmol)を、ガス発生を抑えるために少しずつ添加し、反応物を１時間撹拌した。２反応物を、一度に６５℃で合わせた。反応物を３０分撹拌し、蒸発させて、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミドの大部分を除去した。残渣ををを氷に注加し、６Ｍ　ＨＣｌの添加により酸性(ｐＨ＝約３)とした。固体を濾過により回収し、水(１００mL)およびメタノール(３０mL)で洗浄し、乾燥後、次の粗

製の物質と合わせた。濾液および洗液を合わせ、酢酸エチル(３×５００mL)で抽出した。有機層をブライン(５００mL)で１回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗製の物質をジクロロメタン／酢酸エチル／メタノールの混合物溶媒(３０／３０／３０mL)に懸濁し、懸濁液を３０分超音波処理し、濾過した。固体をエーテル(２×１５０mL)で洗浄し、乾燥させて、１９.８ｇの白色固体(５４％)を得た。濾液をさらに濃縮して、６.０ｇ(１６％)の生成物を得た。LCMS: 347 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz): 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80-7.55 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H) ppm

【１６２３】

工程２：Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－６－クロロ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ニコチンアミド

【化５６４】

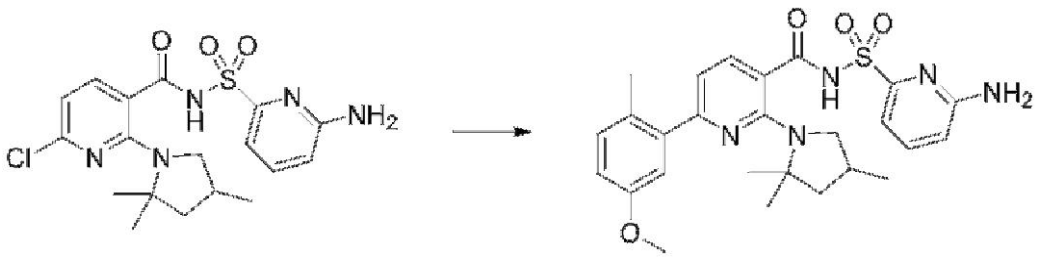


Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,６－ジクロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(１.０２ｇ、２.９４mmol)、２,２,４－トリメチルピロリジン(塩酸(１))(１.３１９ｇ、８.８１４mmol)、炭酸カリウム(２.０３０ｇ、１４.６９mmol)を、ジメチルスルホキシド(８.１６０mL)中で合わせ、１００℃で１６時間加熱した。反応物を水で希釈し、ｐＨを７に調節した。水性混合物を酢酸エチル(３×１００mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗製の物質をヘキサン中０～１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(７００mg、１.６５mmol、５６.２％)を得た。ESI-MS m/z 計算値423.1132, 実測値424.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.63分

【１６２４】

工程３：

【化５６５】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(４２mg、０.１０mmol)、(５－メトキシ－２－メチル－フェニル)ボロン酸(２５mg、０.１５mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)(１１mg、０.０１０mmol)、２Ｍ　炭酸カリウム水溶液(０.２mL、４mmol)を、Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１mL)中で合わせ、マイクロ波リアクター中、２０分、１２０℃で照射した。反応物を濾過し、５mM　ＨＣｌ水溶液中１０～９９％アセトニトリルを使用するＬＣ／ＭＳで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－メトキシ－２－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７０)を塩酸塩として得た(１２mg、０.０２２mmol、２２％)。ESI-MS m/z 計算値509.21, 実測値510.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.42分

【１６２５】

次の化合物は、ここに記載する方法を使用して、合成できる。
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(ｏ－トリル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７６１)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－ヒドロキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－シクロプロピル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－ヒドロキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３６)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９４６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,４－ジメチルフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１４)、
ｔｅｒｔ－ブチル５－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]－２－ピリジル]－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート(化合物１３７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－５－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピラジン－２－カルボキサミド(化合物１６５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－３－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピラジン－２－カルボキサミド(化合物１５２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ノルボラン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３７８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－イソプロペニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４２３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６,６－ジメチル－２,３－ジヒドロピラン－４－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－６－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジヒドロフラン－４－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,２－ジメチルプロピル)－２－[

(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５００)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５０３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,２－ジメチルプロプ－１－エニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５２４)、
【１６２６】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロフラン－３－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－３－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３２)、
６－(１－アセチル－４－ピペリジル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３４)(化合物９４６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキセン－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－シクロプロピルエチル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６７２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシ－５,５－ジメチル－シクロヘキシル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４３９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,３－ジメチル－６－オキソ－シクロヘキセン－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－イソプロピル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５０５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－エチル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５０７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－４－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５９５)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－イソブチル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５９９)、
ｔｅｒｔ－ブチル４－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]－２－ピリジル]－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート(化合物１６２４)、
【１６２７】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メチルプロプ－１－エニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８３)、
ｔｅｒｔ－ブチル４－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]－２－ピリジル]－２,３－ジヒドロピロール－１－カルボキシレート(化合物１６８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロ－２－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８２２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－フェニル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(ｐ－トリル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４４０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロポキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０２０)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１００)、

【１６２８】

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４７)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１０９)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０９４)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６６)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９２)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－２－(４－メチル－１－ピペリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７７)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－フェニル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８０５)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(４－フルオロフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０２９)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(４－メトキシフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２１５)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５５１)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロフェニル)－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５９)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１９７)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(４－イソブトキシフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６３)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(４－イソプロピルフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３４３)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８８)、

【１６２９】

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７３)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピ

ロリジン－１－イル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８０７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－イソブトキシフェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－メトキシ－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１４１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０７８)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(４－フルオロ－３－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７２)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－４－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５８７)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２－フルオロ－４－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６７)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－２－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９９)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(ｍ－トリル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３９)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８１９)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２－フルオロ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０１６)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２－メトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６６６)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－メトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２４０)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２９)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(４－メトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３２７)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２,４－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９４７)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２－エトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０５０)、

【１６３０】
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２,３－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１１０)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－エトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７０)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３,５－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１６)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(４－エトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２５)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２,５－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４８９)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２－イソプロポキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９７)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－イソプロポキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１５６)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(４－イソプロポキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１２０)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－[２－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７０)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－フェニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２５)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－[３－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０２９)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２－フルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４５)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－[４－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６３)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４１４)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２０)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９００)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３,５－ジメチルフェ

ニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８３９)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３,４－ジメチルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０５)、
【１６３１】
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２,３－ジメチルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２５)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(２,５－ジメチルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７３６)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(５－フルオロ－２－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９０)、
２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８２)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１０)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(２－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６８１)、
６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３２)、
６－(４－クロロ－３－イソブトキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２３４)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－メトキシ－２－ピリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２３６)、
６－(４－クロロ－３－イソプロポキシ－フェニル)－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７０１)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８５)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(４－イソブトキシフェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３３５)、
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－５－イルスルホニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－５－メチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６９)、
【１６３２】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジ

ル)－５－メチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシフェニル)－５－メチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－メトキシフェニル)－５－メチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８３３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロフェニル)－５－メチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－５－メチル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－５－メチル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－メトキシ－２－メチル－フェニル)－５－メチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－メトキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６４３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロピル－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソプロピル－４－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２６２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソプロピルピラゾール－４－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソブチルピラゾール－４－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソプロピルピラゾール－３－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２４２)、
【１６３３】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－[イソブチル(メチル)アミノ]－４－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８９８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシピラジン－２－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－イソプロポキシピラジン－２－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９６５)

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソプロポキシピリミジン－５－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソブトキシ－２－メチル－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシ－２－メチル－プロポキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４２４)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－[３－フルオロ－５－(３－ヒドロキシ－２－メチル－プロポキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－フルオロ－５－(３－ヒドロキシ－２－メチル－プロポキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５６７)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－[３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシ－２－メチル－プロポキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５８１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(５－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４００)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[５－(シクロペントキシ)－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシ－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(５－イソブトキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２２４),、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[(Ｅ)－２－シクロプロピルビニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３７９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２９１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８２２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,５－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１０５)、
【１６３４】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシ－３－フルオロ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４０３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,４－ジメチルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８７１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－メチル－フェ

ニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２０５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソプロポキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(５－エトキシ－２－フルオロ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－２－フルオロ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８４７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシ－４－フルオロ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８０８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０１８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－４－フルオロ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６６５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－クロロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１８３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メチル－１－ナフチル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１２６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２４５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４,５－ジフルオロ－２－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３４)、
【１６３５】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５９３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジフルオロ－２－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２００６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(ｏ－トリル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６６)

、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジフルオロ－４－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３０２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジフルオロ－４－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジフルオロ－５－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９９８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メトキシ－２,３－ジメチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,４－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－メトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１６４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１Ｈ－インドール－６－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０５４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２４１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルインドール－６－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４０１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－シアノフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３７)、
ｔｅｒｔ－ブチル２－[５－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]－２－ピリジル]インドール－１－カルボキシレート(化合物２６５７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７９０)、
【１６３６】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９４５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８７３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－シアノフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８２４)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－シアノフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０９６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７３１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１Ｈ－ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－５－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソプロピルピラゾール－４－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２９０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メトキシ－２,６－ジメチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソブチルピラゾール－４－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メトキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２４４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９８０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシ－４－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６４６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジメチルアミノ)－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メトキシ－２－メチル－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８６６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(ヒドロキシメチル)－５－メトキシ－フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０６５)、
【１６３７】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソキノリル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４１８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(５－フルオロ－６－メトキシ－３

－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８５４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メトキシ－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２６８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,６－ジメトキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０９１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジメチルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３６７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジメチルイソキサゾール－４－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２１５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－ヒドロキシ－２－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９９９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(ジフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６４４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(ｍ－トリル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８２９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(ｐ－トリル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１３２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４６)、
【１６３８】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－ヒドロキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,５－ジメチルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９５１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カ

ルボキサミド(化合物２１６３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メトキシ－３－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシ－３－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５９２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシ－３－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７３８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－メトキシ－４－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３７９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(５－フルオロ－２－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６６０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシ－３－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１５８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４１３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８５１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－イソブチル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１５０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－６－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－３－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジメトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６６４)、
【１６３９】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(５－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１８９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロ－３－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０５２)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４８２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８６９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－４－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８１８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－２－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５９０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロ－３－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１２４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－４－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ナフチル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－ナフチル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８５７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－フェニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９５８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－クロロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０６６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジメチルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１２７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,４,５－トリフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－４－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－６－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソプロピルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１７２)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６６７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６４)、
【１６４０】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソプロポキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５１５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジメチルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０１７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロポキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９０３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－２－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９４４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソブトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソプロピルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９９１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,６－ジメトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９９４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロピルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３６８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジメトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２５７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,５－ジメトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－ヒドロキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８２０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７０６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－ヒドロキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,４－ジメトキシフェニル)－２

－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７０５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５０５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６２)、
【１６４１】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジメトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８２５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メトキシ－２－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(ヒドロキシメチル)－４－メトキシ－フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７０７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,４－ジメトキシピリミジン－５－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２００８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－フルオロ－３－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－４－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９２２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシ－２,５－ジメチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－フルオロ－４－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－２－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソプロポキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６３８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,２－ジフルオロ－１,３－ベンゾジオキソール－５－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,４－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

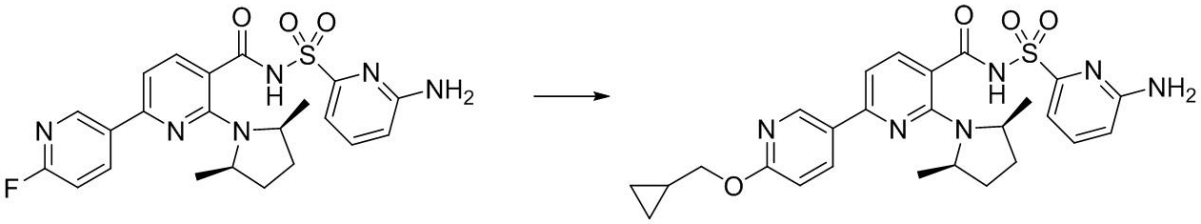
(化合物２３７２)、
【１６４２】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシ－３－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２０３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジフルオロフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジフルオロ－４－イソプロポキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０８)、
【１６４３】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－４,５－ジメチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３９２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３,５－ジメチルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－メチル－２－プロポキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボ

キサミド(化合物２２９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,３－ジメチルフェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソブチルピラゾール－３－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３６６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(ジフルオロメトキシ)－３－メチル－フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５４３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－フルオロ－２－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシ－２－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５３６)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－メトキシ－２,５－ジメチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５９)。

【１６４４】

製造例６３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(シクロプロピルメトキシ)－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８９)

【化５６６】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－フルオロ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(５０mg、０.１１mmol)およびシクロプロピルメタノール(７７mg、１.１mmol)をＤＭＳＯ(１mL)中で合わせ、０℃に冷却し、ＮａＨ(１２.７５mg、０.５３１５mmol)を反応混合物に添加した。混合物を９０℃で３時間加熱した。反応混合物を濾過し、Phenomenex(pn: 00B-4252-P0-AX)により販売されているLuna C18カラム(５０×２１.２mm、５μm粒子径)を使用する、逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用し、１５.０分にわたる１～９９％移動相Ｂのデュアル勾配で精製した。移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ含有)。移動相Ｂ＝CH_3CN。流速＝３５mL／分、注入量＝９５０μL、カラム温度＝２５℃。２５４nmでのＵＶ吸収を使用して、フラクションを回収する。所望のフラクションを回収し、$NaHCO_3$(２０mL)で中和し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(シクロプロピルメトキシ)－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７８９)(２４mg、０.０４６mmol、４２％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 2H), 7.01 (bs, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.23 (bs, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (d, J = 7.1 Hz, 2H),

1.86 (bs, 2H), 1.56 (bs, 2H), 1.25 (dddd, J = 11.9, 7.3, 5.4, 2.6 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.59 - 0.49 (m, 2H), 0.36 - 0.26 (m, 2H). ESI-MS m/z 計算値522.2049, 実測値523.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.96分

【１６４５】

次の化合物は、ここに記載する方法を使用して、合成できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２７０)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソブトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６５６)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５１２)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－４－メチル－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３７)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジフルオロメトキシ)－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６７９)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソブトキシ－２－メチル－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５３７)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[２－(２－エトキシエトキシ)エチル－メチル－アミノ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８４)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[２－エトキシエチル(メチル)アミノ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８５)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２－エトキシエチルアミノ)－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８６)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－２－メチル－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２３)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－４－メチル－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５１４)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－[６－(イソブチルアミノ)－３－ピリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３９８)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[[(１Ｓ)－１,３－ジメチルブチル]アミノ]－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６３)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－[６－[イソブチル(メチル)アミノ]－３－ピリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５０６)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－[６－(１－エチルプロピルアミノ)－３－ピリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３９７)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[[(１Ｓ)－１,２－ジメチルプロピル]アミノ]－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[イソプロピル(メチル)アミノ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(イソプロピルアミノ)－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８８)、
【１６４６】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[エチル(メチル)アミノ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[[(１Ｒ)－１,２－ジメチルプロピル]アミノ]－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４４２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[[(１Ｒ)－１,３－ジメチルブチル]アミノ]－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(４－イソブトキシ－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソブトキシ－２－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９７)、
メチル２－[[５－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－２－ピリジル]－２－ピリジル]オキシ]プロパノエート(化合物７２３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソブトキシピラジン－２－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５２３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[イソブチル(メチル)アミノ]－３－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソブトキシ－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４３２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(イソプロピルアミノ)－３－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４３７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソブトキシ－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソブトキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(イソブチルアミノ)－３－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５６９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(１－エチルプロポキシ)－２

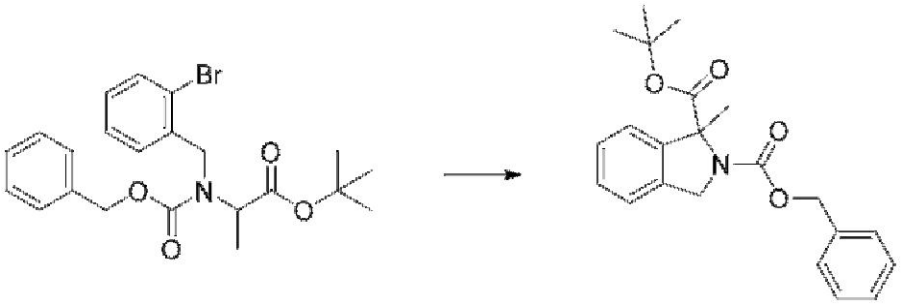
－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－２－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７０８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(１,２－ジメチルプロポキシ)－２－ピリジル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７１７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラジン－２－イル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７９)、
【１６４７】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジエチルアミノ)－３－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－２－メチル－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[イソブチル(メチル)アミノ]－２－メチル－３－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(１,３－ジメチルブトキシ)－２－ピリジル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソペンチルオキシ－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８４８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソブトキシ－４－メチル－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－４－メチル－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９０５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(イソプロピルアミノ)－２－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９５１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソブトキシピラジン－２－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)－６－(６－イソブトキシ－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０１１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(イソブチルアミノ)－２－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)－２－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０６２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(１－エチルプロポキシ)－３－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボ

キサミド(化合物１０７６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソペンチルオキシ－２－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１３５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)－４－メチル－３－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１６０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)－３－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８１)、
【１６４８】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)－２－ピリジル]－２－(２,２－ジメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３２８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジエチルアミノ)－２－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(１,３－ジメチルブトキシ)－４－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(イソブチルアミノ)－４－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５２３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－プロポキシ－４－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４９１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソブトキシ－４－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１９２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソプロポキシ－４－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４０２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソブトキシ－４－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)－３－メチル－２－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソブトキシ－３－メチル－２－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)－２－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)－５－メチル－２－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシ－５－メチル－２－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６３)、

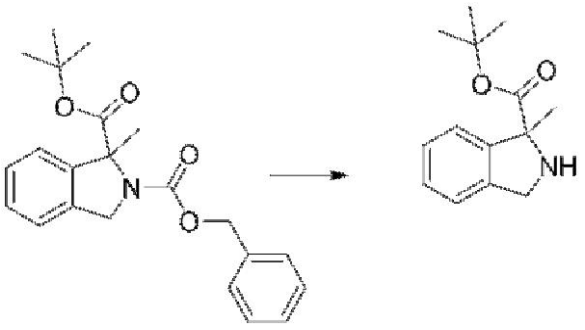
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジエチルアミノ)－３－メチル－２－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(イソブチルアミノ)－３－メチル－２－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４１７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５０４)、
【１６４９】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(シクロブトキシ)－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４２８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－[６－(２－ヒドロキシ－１－メチル－エトキシ)－３－ピリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９９８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[(１Ｒ)－２－ベンジルオキシ－１－メチル－エトキシ]－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物５７６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジエチルアミノ)－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[２－[２－(２－アジドエトキシ)エトキシ]エトキシ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソブトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[イソブチル(メチル)アミノ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[５－メチル－６－[(１Ｒ)－１－メチルプロポキシ]－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１７０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[２－(２－エトキシエトキシ)エトキシ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[５－メチル－６－[(１Ｓ)－１－メチルプロポキシ]－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[２－[２－(２－イソプロポキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[２－(３－ブト－３－イニル

ジアジリン－３－イル)エトキシ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド、
【１６５０】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２－エトキシエトキシ)－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２－イソプロポキシエトキシ)－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２－メトキシエトキシ)－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５８２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(２－エトキシエトキシ)－６－メチル－４－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９４８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(２－イソプロポキシエトキシ)－６－メチル－４－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(ジエチルアミノ)－６－メチル－４－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７３９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソブトキシ－６－メチル－４－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[２－[２－(２－エトキシエトキシ)エトキシ]－６－メチル－４－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシ－６－メチル－４－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－イソプロポキシ－６－メチル－４－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３０６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－メトキシ－６－メチル－４－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７０２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２－エトキシエトキシ)－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９７)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[２－(２－エトキシエトキシ)エトキシ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７８３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２－イソプロポキシエトキシ)－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－

イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－[６－[(１－メチルシクロプロピル)メトキシ]－３－ピリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４５４)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(シクロプロポキシ)－３－ピリジル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１２５)。
【１６５１】
製造例６４：１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボン酸
工程１：２－ベンジル１－(ｔｅｒｔ－ブチル)１－メチルイソインドリン－１,２－ジカルボキシレート
【化５６７】

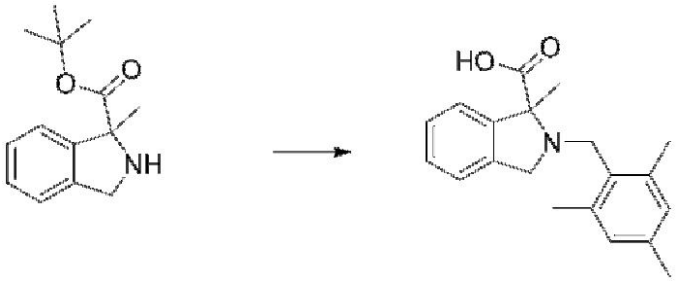


ｔｅｒｔ－ブチル２－[ベンジルオキシカルボニル－[(２－ブロモフェニル)メチル]アミノ]プロパノエート(２.６９ｇ、６.００mmol)のジオキサン(３０mL)溶液を、窒素で２分パージした。２－(２－ジフェニルホスファニルフェニル)－Ｎ,Ｎ－ジメチル－アニリン(２２８.９mg、０.６０００mmol)を窒素下添加し、続いてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(０)(２７４.７mg、０.３０００mmol)を添加した。リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(９６０.７mg、１２.００mmol)を反応混合物に添加した。混合物を９０℃で１６時間加熱し、酢酸エチルで希釈し、濾過した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、２－ベンジル１－(ｔｅｒｔ－ブチル)１－メチルイソインドリン－１,２－ジカルボキシレート(１.４ｇ、３.８mmol、６３％)を得た。ESI-MS m/z 計算値367.17834, 実測値368.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.75分
【１６５２】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル１－メチルイソインドリン－１－カルボキシレート
【化５６８】

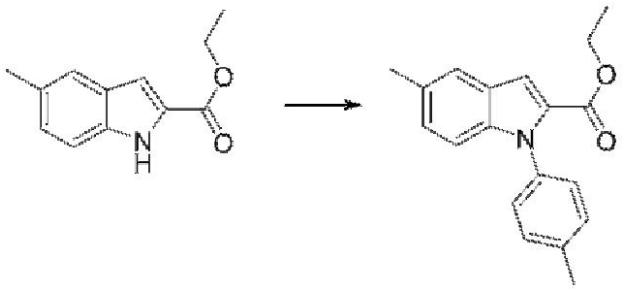


２－ベンジル１－(ｔｅｒｔ－ブチル)１－メチルイソインドリン－１,２－ジカルボキシレート(７１８mg、１.９５mmol)のメタノール(５０mL)溶液を、窒素で２分パージした。パラジウム／炭素(１０％ｗ／ｗ、１０４.０mg、０.０９７７０mmol)を添加し、混合物を水素雰囲気下に１６時間置いた。触媒をセライトでの濾過により除去し、濾液を濃縮乾固して、ｔｅｒｔ－ブチル１－メチルイソインドリン－１－カルボキシレート(４００mg、１.７１mmol、８７.７％)を得た。粗製の物質をさらに精製することなく、直接次工程

で使用した。
【１６５３】
工程３：１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボン酸
【化５６９】



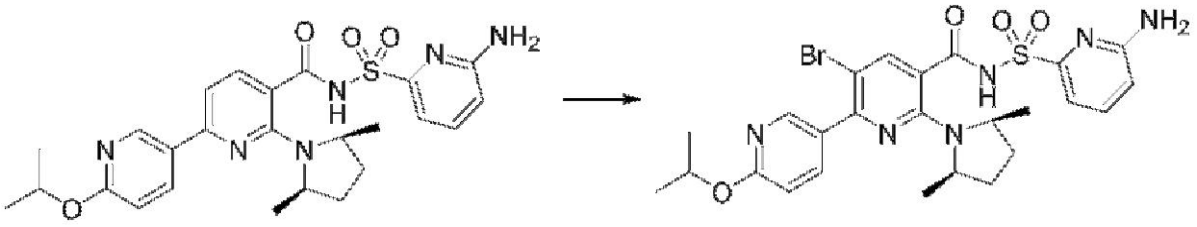
ｔｅｒｔ－ブチル１－メチルイソインドリン－１－カルボキシレート(１.５ｇ、６.４mmol)のアセトニトリル(７５.００mL)に、２－(クロロメチル)－１,３,５－トリメチル－ベンゼン(１.０８４ｇ、６.４２９mmol)および炭酸セシウム(４.１９０ｇ、１２.８６mmol)を添加した。混合物を９０℃で一夜加熱し、酢酸エチルおよび水に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗製の物質をヘキサン中の０～５％酢酸エチルの勾配を使用するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキシレートを得た。この物質をジオキサン(３.２mL)に溶解し、ジオキサン中の塩酸(４Mの５mL、２０.００mmol)を混合物に添加した。混合物を１６時間、室温で撹拌した。混合物を、７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、沈殿を濾過し、ジオキサンで洗浄して、灰白色固体を得た。１－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボン酸(０.９８ｇ、３.２mmol、４９％)を得た。ESI-MS m/z 計算値309.17288, 実測値310.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.18分(3分ラン)
【１６５４】
製造例６５：エチル５－メチル－１－(ｐ－トリル)－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート
【化５７０】



エチル５－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート(２.０３２ｇ、１０.００mmol)、１－ヨード－４－メチル－ベンゼン(２.１８０ｇ、１０.００mmol)、銅(Ｉ)ヨージド(９５.２２mg、０.５０００mmol)、Ｎ１,Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１,２－ジアミン(２８４.５mg、３１５.４μL、２.０００mmol)、リン酸カリウム(４.４５８ｇ、２１.００mmol)のトルエン(５０.００mL)中の混合物を、２２時間加熱還流した。冷却した反応物を濾過し、蒸発させた。緑色残渣をヘキサン中の０～１５％酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、エチル５－メチル－１－(ｐ－トリル)－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート(１.４３ｇ、４.８７５mmol、４８.７４％)を無色油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値293.14, 実測値294.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.83分(1分ラン)
【１６５５】

製造例６６：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ブロモ－２－[(２Ｓ，５Ｒ)－２，５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９０)

【化５７１】



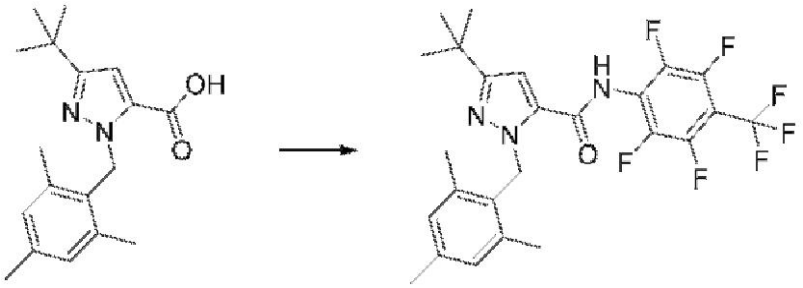
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ，５Ｒ)－２，５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(１４７．４mg、０．２８８７mmol)の酢酸(１．５mL)溶液を臭素(６９．２０mg、２２．３１μL、０．４３３０mmol)で処理し、室温で１時間撹拌した。得られた黄色懸濁液を水(２０mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりｐＨ２～３までクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。粗製の物質をジクロロメタン中の０～５％メタノールの直線勾配を使用するシリカゲル(１２ｇ)でのクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ブロモ－２－[(２Ｓ，５Ｒ)－２，５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３９０)(９０mg、０．１４mmol、５０．%)を黄色泡状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.64 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値588.1154，実測値589.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.25分

【１６５６】

製造例６７：３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－メトキシ－１－(２，４，６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸

工程１：３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(２，３，５，６－テトラフルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル)－１－(２，４，６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

【化５７２】



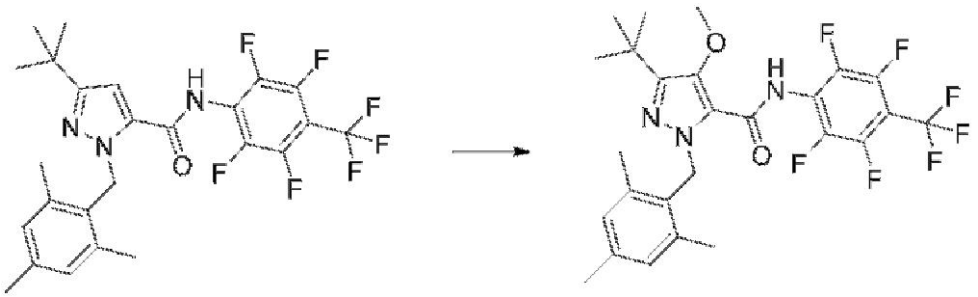
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２，４，６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸１(５００mg、１．６６mmol)を仕込んだ２０mL密閉フラスコに、Ｎ－メチルピロリジノン(５．０００mL)およびジイソプロピルアミン(５３７．７mg、７２４．７μL、４．１６０mmol)、続いてプロピルホスホン無水物溶液(５０％ｗ／ｖの２．１１８mL、３．３２８mmol)および２，３，５，６－テトラフルオロ－４－(トリフルオロメチル)アニリン(４２６．５mg、１．８３０mmol)を添加し、得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。物質を酢酸エチル(１０mL)で希釈し、水で洗浄し、有機層を抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で２回、続いてブラインで洗浄した。物質を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。得られた粗製の物質をセライトに吸着させ、シリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー((４０ｇ)、０～５０％酢酸エチル勾配使用)で精製して、５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[２,３,５,６－テトラフルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(７４８mg、１.４４mmol、８６.４％)を得た。ESI-MS m/z 計算値515.1808, 実測値516.2 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.58分. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)

【１６５７】

工程２：３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－メトキシ－Ｎ－(２,３,５,６－テトラフルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

【化５７３】

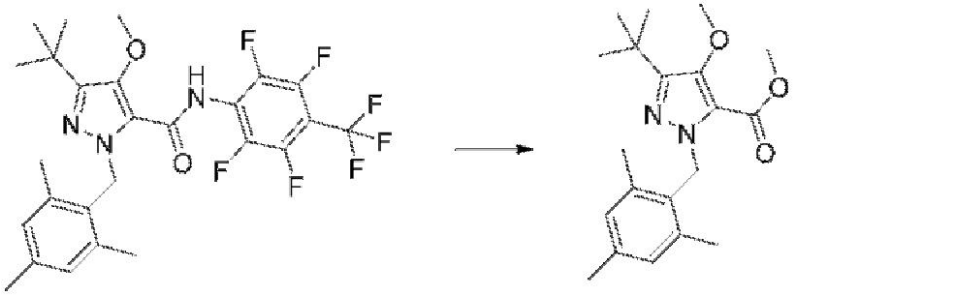


５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[２,３,５,６－テトラフルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(２００mg、０.３８８mmol)、無水メタノール(１.５５４ｇ、１.９６５mL、４８.５０mmol)、キシレン(２.０００mL)、ジアセトキシパラジウム(８.７１１mg、０.０３８８０mmol)、(ジアセトキシヨード)ベンゼン(３７４.９mg、１.１６４mmol)、４Åモレキュラー・シーブを、蓋付き１０mLバイアル中で合わせた。混合物を油浴で１００℃で４０時間加熱した。混合物を冷却し、水で希釈し、ジクロロメタン(１０mL)で３回抽出し、合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ヘキサン中０～５０％酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー(２４ｇ)で精製して、５－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシ－Ｎ－[２,３,５,６－テトラフルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(１６１mg、０.２９５mmol、７６.１％)を灰白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値545.19135, 実測値546.2 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.4分. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)

【１６５８】

工程３：メチル３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－メトキシ－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化５７４】



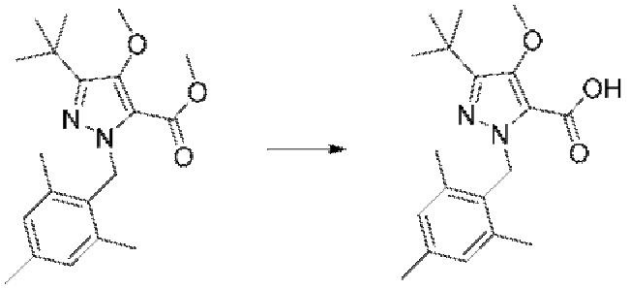
５－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシ－Ｎ－[２,３,５,６－テトラフルオロ－４－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(１６１mg、０.２９５mmol)を無水テトラヒドロフラン(３.２２０m

L)に溶解し、混合物に(ビス(トリメチルシリル)アミノ)リチウム(テトラヒドロフラン中１Ｍの４４２．７μL、０．４４２７mmol)を０℃で添加し、得られた混合物を１０分撹拌した。クロロギ酸メチル(８３．６６mg、６８．４１μL、０．８８５３mmol)を添加し、反応混合物を１時間撹拌し、減圧下濃縮した。残渣を無水テトラヒドロフラン(３．２２０mL)に再溶解し、混合物を氷水浴中、０℃に冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中２５％ｗ／ｖの３１９．０μL、１．４７６mmol)を添加し、反応混合物を１０分撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル(１０mL)で３回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、５mM塩酸水溶液含有水中１０～９９％アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取クロマトグラフィーで精製して、メチル３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－メトキシ－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート(２５．８mg、０．０７４９mmol、２５．４％)を灰白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値344.21, 実測値345.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.92分

【１６５９】

工程４：３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－メトキシ－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸

【化５７５】



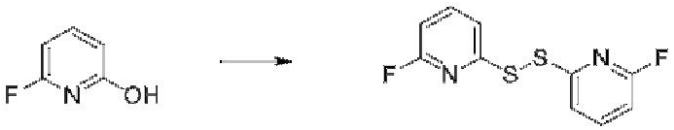
メチル３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－メトキシ－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート(３０mg、０．０８７mmol)の無水テトラヒドロフラン(６００．０μL)に、水酸化ナトリウム(４Ｍの１０８．９μL、０．４３５５mmol)を添加し、混合物を７０℃に加熱し、３時間撹拌した。混合物を冷却し、５mM塩酸水溶液含有水中１０～９９％アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取クロマトグラフィーで直接精製して、３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－４－メトキシ－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸(２７．３mg、０．０８２６mmol、９５％)を灰白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値330.19434, 実測値331.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.08分

【１６６０】

製造例６８：Ｎ－[アミノ－(６－アミノ－２－ピリジル)－オキソ－$l^{6}-スルファニリデン]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６０２)(化合物１４８１)(化合物５１５)

工程１：２－フルオロ－６－[(６－フルオロピリジン－２－イル)ジスルファニル]ピリジン

【化５７６】



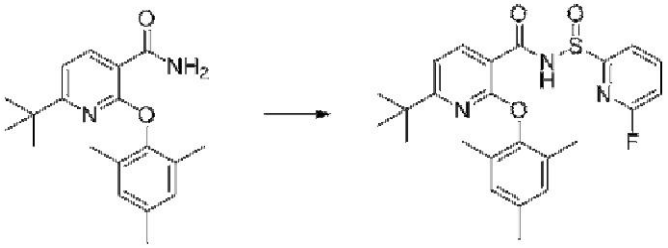
２－フルオロ－６－ヒドロキシピリジン(１．１３ｇ、１０．０mmol)および五硫化リン(４．４４ｇ、２０．０mmol)のトルエン(５０mL)中の混合物を、１８時間還流した。冷めたら、フラスコを氷浴に入れ、水(５０mL)で反応停止させ、２５％ＮａＯＨで約８～９のｐＨに塩基性化した。混合物をななお存在したいくぶんかの固体を除去するためにセライトで濾過し、水(５０mL)および酢酸エチル(２００mL)で洗浄した。二相混合物を１.０Ｌ分液漏斗に移し、抽出し、層を分離した。水層を酢酸エチル(１００mL)で再抽出し、有機層

を、合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン中０％～１０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、２－フルオロ－６－[(６－フルオロピリジン－２－イル)ジスルファニル]ピリジン(３０４mg、２３．７％収率)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 6.75 (ddd, J = 8.0, 2.7, 0.5 Hz, 1 H), 7.49 (ddd, J = 7.7, 2.1, 0.6 Hz, 1 H), 7.72 (q, J = 7.9 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 257.0

【１６６１】

工程２：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－フルオロピリジン－２－イル)スルフィニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５７７】

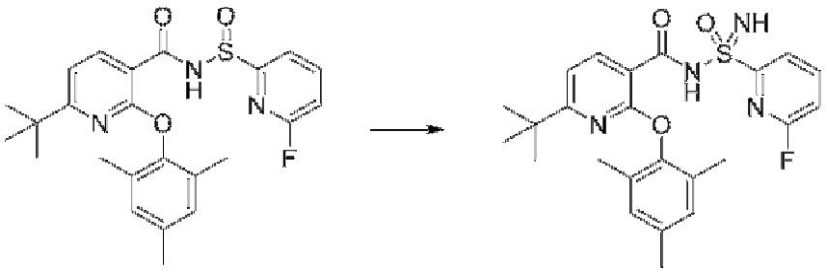


２－フルオロ－６－[(６－フルオロピリジン－２－イル)ジスルファニル]ピリジン(７４４mg、２．９０mmol)および６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(９０６mg、２．９０mmol)のピリジン(１０mL)およびアセトニトリル(１０mL)溶液に、臭素(０．１７２mL、３．３６mmol)を０℃で滴下した。添加完了後、混合物を室温で一夜撹拌した。さらなる臭素(０．０８７mL、１．７mmol)を室温で添加し、混合物をさらに１時間撹拌した。溶媒を、減圧下除去し、ピリジンを、さらにトルエン(１０mL)と２回減圧下で共蒸発させた。残渣をヘプタン中０％～２５％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー(２４ｇ)カラムで精製して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－フルオロピリジン－２－イル)スルフィニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(８５０mg、６４％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1.08 (s, 9 H), 2.00 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 6.86 (s, 2 H), 7.03 － 7.89 (m, 1 H), 7.12 (d, J = 8.0, 1 H), 7.99 － 8.11 (m, 2 H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): ppm -64.8 (s, 1 F). $[M+H]^+$ = 456.1

【１６６２】

工程３：６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(６－フルオロピリジン－２－スルホンイミドイル)－２－(メシチルオキシ)ニコチンアミド

【化５７８】



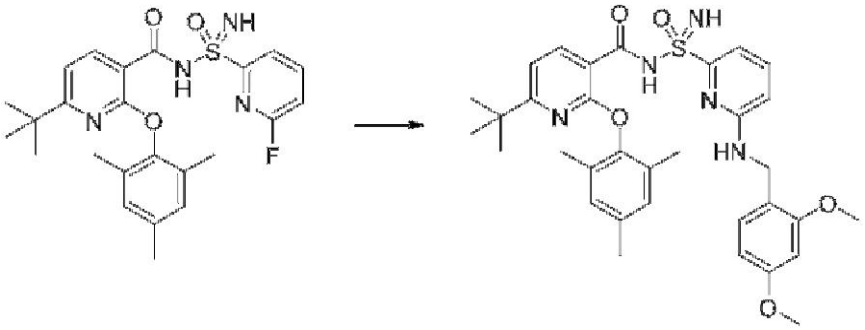
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－フルオロピリジン－２－イル)スルフィニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(４１９mg、０．９２０mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、次亜塩素酸ｔｅｒｔ－ブチル(９４．８μL、０．８７mmol)を０℃で添加した。混合物をこの温度で２日撹拌した。溶媒を、２１℃以下で減圧下除去した。粗製の生成物をさらに精製することなく直接次工程で使用した。残渣をアセトニトリル(１１mL)に溶解し、ヘキサメチルジシラザン(１．０９mL、５．２２mmol)を０℃で添加した。混合物を１時間、室温で撹拌し、水(３mL)の添加により反応停止させた

。混合物を酢酸エチル(２×２０mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン中０％～５％メタノールで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーカラム(２４ｇ)で精製して、６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(６－フルオロピリジン－２－スルホンイミドイル)－２－(メシチルオキシ)ニコチンアミド(２８６mg、７０％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1.08 (s, 9 H), 2.03 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 6.84 (s, 2 H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.16 (ddd, J = 8.0, 2.6, 0.8 Hz, 1 H), 7.94 － 8.11 (m, 2 H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1 H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): ppm -64.1 (s, 1 F). $[M+H]^+$ = 471.1

【１６６３】

工程４：６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(６－((２,４－ジメトキシベンジル)アミノ)ピリジン－２－スルホンイミドイル)－２－(メシチルオキシ)ニコチンアミド

【化５７９】

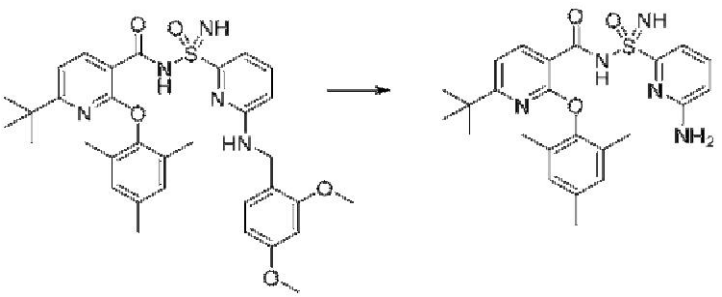


６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(６－((２,４－ジメトキシベンジル)アミノ)ピリジン－２－スルホンイミドイル)－２－(メシチルオキシ)ニコチンアミド(４００mg、０.８５０mmol)、２,４－ジメトキシベンジルアミン(０.２５mL、１.７mmol)およびトリエチルアミン(０.２４mL、１.７mmol)のジメチルスルホキシド(１０mL)中の混合物を、１００℃で一夜撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(２０mL)で希釈し、ブライン(２×１０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を０.１％ギ酸含有水中０％～１００％アセトニトリルで溶出する２５ｇカラムの逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－(６－((２,４－ジメトキシベンジル)アミノ)ピリジン－２－スルホンイミドイル)－２－(メシチルオキシ)ニコチンアミド(４２６mg、８１.１％収率)を黄色泡状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1.07 (s, 9 H), 2.03 (s, 6 H), 2.27 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 5.18 － 5.35 (br. s., 1 H), 6.36 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.81 (s, 2 H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 7.9 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 618.2

【１６６４】

工程５：Ｎ－(６－アミノピリジン－２－スルホンイミドイル)－６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－(メシチルオキシ)ニコチンアミド

【化５８０】



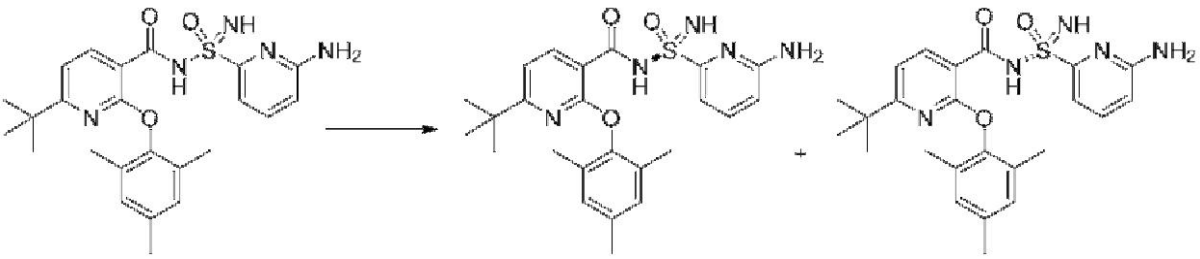
撹拌しているＮ－[アミノ(６－{[(２,４－ジメトキシフェニル)メチル]アミノ}ピリジン－２－イル)オキソ－λ^{6}－スルファニリデン]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,

６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(４２０mg、０.６８mmol)のジクロロメタン(５０mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(１２mL)を添加し、混合物をＬＣＭＳが完了を示すまで撹拌した。反応混合物をジクロロメタン(２０mL)および水(２０mL)で希釈し、固形$NaHCO_3$の添加により、ｐＨ６を超えるように調節した。混合物をジクロロメタン(２×２０mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を０.１％ギ酸含有水中０％～１００％アセトニトリルで溶出する２５ｇカラムの逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－(６－アミノピリジン－２－スルホンイミドイル)－６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－(メシチルオキシ)ニコチンアミド(９０mg、２８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ + 5滴のDMSO-d_6) ppm 0.96 (s, 9 H), 1.90 (s, 6 H), 2.17 (s, 3 H), 5.78 (br. s., 2 H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.19 - 7.31 (m, 3 H), 7.36 - 7.47 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 468.1

【１６６５】

工程６：Ｎ－[(Ｓ)－アミノ(６－アミノピリジン－２－イル)オキソ－λ^6－スルファニリデン]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミドおよびＮ－[(Ｒ)－アミノ(６－アミノピリジン－２－イル)オキソ－λ^6－スルファニリデン]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド

【化５８１】

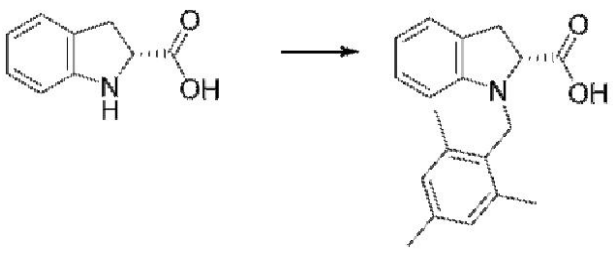


Ｎ－(６－アミノピリジン－２－スルホンイミドイル)－６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－２－(メシチルオキシ)ニコチンアミドを、メタノールとジメチルスルホキシドの混合物(４：１(ｖ／ｖ))に、濃度がおよそ１６mg／mLとなるように溶解した。溶液をキラルＳＦＣ(７０μL注入；カラム：Chiralpak OD-H(２５０×２１.２mm)、５μm；移動相：２０％メタノール、８０％CO_2；流速：１０.０mL／分)に付して、Ｎ－[(Ｓ)－アミノ(６－アミノピリジン－２－イル)オキソ－λ^6－スルファニリデン]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(ピーク１、エナンチオマー１、９８％ｅｅ)、Ｎ－[(Ｒ)－アミノ(６－アミノピリジン－２－イル)オキソ－λ^6－スルファニリデン]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(ピーク２、エナンチオマー２、９７.３％ｅｅ)を得た。立体化学は未知である。

【１６６６】

製造例６９：(Ｒ)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)インドリン－２－カルボン酸

【化５８２】



(Ｒ)－インドリン－２－カルボン酸(３００mg、１.８４mmol)および水酸化カリウム(３０９.５mg、５.５１７mmol)の懸濁液を、イソプロパノール(２.０１０mL)中、２０分撹拌した。反応混合物を２０分撹拌し、２－(クロロメチル)－１,３,５－トリメチル－ベンゼ

ン(３４１．２mg、２．０２３mmol)で処理した。反応混合物を一夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水層をｐＨ５に酸性化し、酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、(Ｒ)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)インドリン－２－カルボン酸(２２０mg、０．７４５mmol、４０．５％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値295.15723, 実測値296.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.79分

【１６６７】

製造例７０：ｔｅｒｔ－ブチル２,３,４,５－テトラヒドロ－１Ｈ－１－ベンズアゼピン－２－カルボキシレート

工程１：３－(２－ブロモフェニル)プロパン－１－オール

【化５８３】

３－(２－ブロモフェニル)プロパン酸(１．０ｇ、４．４mmol)の無水テトラヒドロフラン(５．０mL)溶液を、テトラヒドロフラン中のボラン－テトラヒドロフラン錯体(１．０Ｍ、７．０mL、７．０mmol)で、０℃で１５分処理した。混合物を０℃でさらに１時間撹拌した。完了後、残存ボランを、水(１mL)の注意深い添加により消費させ、溶媒を減圧下除去した。得られた残渣をエーテル(２０mL)に溶解し、有機層を水(２０mL)およびブライン(２０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高圧下に濃縮して、３－(２－ブロモフェニル)プロパン－１－オールを無色油状物として得た(９３８mg、定量的収率)。この化合物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【１６６８】

工程２：１－ブロモ－２－(３－ブロモプロピル)ベンゼンの合成

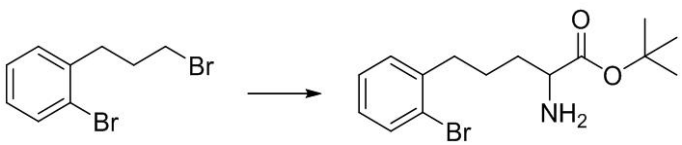
【化５８４】

３－(２－ブロモフェニル)プロパン－１－オール(９３８mg、４．３６mmol)およびトリフェニルホスフィン(２．２９ｇ、８．７２mmol)の無水ジクロロメタン(２５mL)溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド(１．６３ｇ、９．１６mmol)を０℃で添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、水(２０mL)の添加により反応停止させ、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中０％～１０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(４０ｇ)で精製して、１－ブロモ－２－(３－ブロモプロピル)ベンゼンを黄色油状物として得た(８３０mg、６８．５％収率)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2.13 - 2.24 (m, 2 H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.43 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 279.1

【１６６９】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５－(２－ブロモフェニル)ペンタノエート

【化５８５】



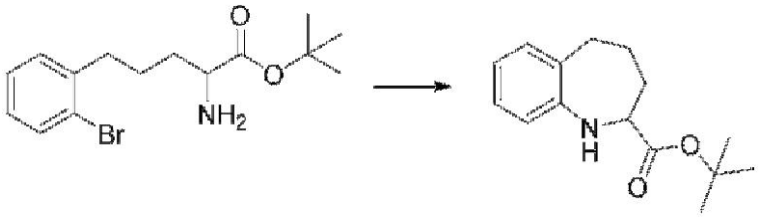
冷水浴で冷却した水酸化カリウム(１．２７ｇ、２２．６mmol)のジメチルスルホキシド(１０mL)懸濁液に、Ｎ－(ジフェニルメチレン)グリシンｔｅｒｔ－ブチルエステル(２．２３ｇ、７．５５mmol)を添加した。１－ブロモ－２－(３－ブロモプロピル)ベンゼン(９３８mg、４．３６mmol)のジメチルスルホキシド(１０mL)を滴下し、混合物を室温で１時間撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(１００mL)で希釈し、溶液を濾過した。混合物を水

(３×５０mL)およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。高真空下で乾燥後、残渣をテトラヒドロフラン(７８mL)に溶解した。この溶液に１Ｎ　ＨＣｌ(７５.７mL、７５.７mmol)を０℃で滴下し、混合物をこの温度でさらに２時間撹拌した。得られた混合物を、固形重炭酸ナトリウムの添加により中和し、ジクロロメタン(１００mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中０％～１０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(８０ｇ)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５－(２－ブロモフェニル)ペンタノエートを黄色油状物として得た(２.２１ｇ、２工程で８６.４％収率)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.45 (s, 9 H), 1.60 - 1.81 (m, 2 H), 2.70 - 2.78 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 7.00 - 7.09 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 328.1

【１６７０】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル２,３,４,５－テトラヒドロ－１Ｈ－１－ベンズアゼピン－２－カルボキシレート

【化５８６】

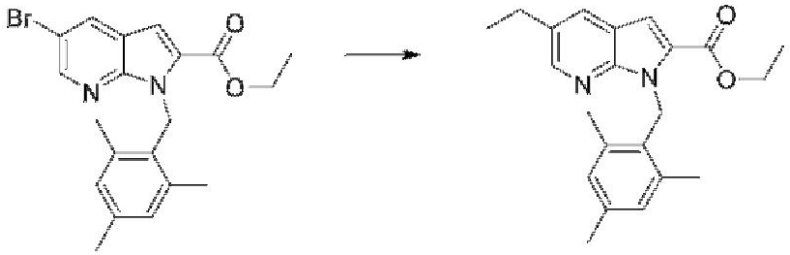


ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－５－(２－ブロモフェニル)ペンタノエート(１.７ｇ、５.２mmol)、酢酸パラジウム(１１６mg、０.５１８mmol)、トリフェニルホスフィン(４０８mg、１.５５mmol)、炭酸セシウム(３.４ｇ、１０mmol)のトルエン(８０mL)中の混合物を、１１０℃で一夜撹拌した。完了後、混合物を酢酸エチル(１００mL)で希釈し、水(５０mL)およびブライン(５０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン中０％～２０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(８０ｇ)で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２,３,４,５－テトラヒドロ－１Ｈ－１－ベンズアゼピン－２－カルボキシレートを黄色油状物として得た(５２７mg、４１.０％)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.46 - 1.57 (m, 10 H), 1.66 - 1.82 (m, 1 H), 1.94 - 2.08 (m, 1 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 2.65 - 2.77 (m, 1 H), 2.78 - 2.91 (m, 1 H), 3.44 (dd, J = 10.7, 2.3 Hz, 1 H), 4.50 (br. s, 1 H), 6.79 - 6.88 (m,2 H), 7.01 - 7.11 (m, 2 H). $[M+H]^+$ = 248.2

【１６７１】

製造例７１：５－エチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－２－カルボキシレート

【化５８７】



メチル５－ブロモ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－２－カルボキシレート(１５０mg、０.３８７mmol),１,２－ジメトキシエタン(１.３５mL)、４,４,５,５－テトラメチル－２－ビニル－１,３,２－ジオキサボロラン(１１９.３mg、０.７７４６mmol)、炭酸カリウム(１８７.４mg、１.３５６mmol)の１,２－ジメトキシエタン(１.３５mL)および水(０.４５mL)溶液を脱気し、窒素下に置いた。反応混合物をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)(４４.７５mg、０.０３８７

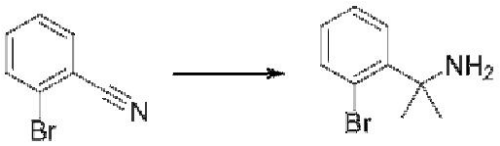
３mmol)で処理し、マイクロ波リアクターで、１２０℃で３０分照射した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。得られた粗製のメチル１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－５－ビニル－ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－２－カルボキシレートをメタノール(１２.４５mL)に溶解し、窒素雰囲気下に置き、湿１０％パラジウム／炭素(４１.２２mg、０.０３８７３mmol)で処理した。混合物を排気し、水素雰囲気に１６時間置いた。反応混合物を窒素雰囲気下に置き、セライトで濾過して、粗製の生成物を得て、これをヘキサン中０～４０％酢酸エチルの勾配を使用する１２ｇのシリカゲルで精製して、メチル５－エチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－２－カルボキシレートを得た。ESI-MS m/z 計算値336.18378, 実測値337.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.24分

【１６７２】

製造例７２：

工程１：２－(２－ブロモフェニル)プロパン－２－アミンの合成

【化５８８】

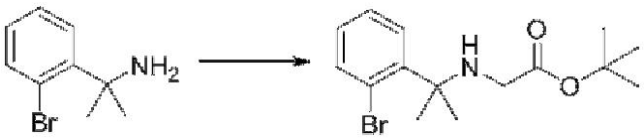


メチルマグネシウムブロマイド(５４.９mL、１６４.８mmol、ジエチルエーテル中３M)を、２－ブロモベンゾニトリル(１０.０ｇ、５４.９mmol)のジエチルエーテル(２００mL)溶液に添加し、反応混合物を窒素下、室温で撹拌した。３０分後、オルトチタン酸テトライソプロピル(１６.３mL、５４.９mmol)を添加し、得られた混合物を一夜還流した。０℃に冷えたら、２Ｎ　ＮａＯＨ(４００mL)を添加し、得られた混合物を室温で３０分撹拌した。溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(４００mL)で希釈し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(３×２００mL)を使用して抽出した。有機層を合わせ、減圧下濃縮した。残渣を１Ｎ塩酸(７５mL)に溶解し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(１５０mL)で洗浄した。水層を２Ｎ　水酸化ナトリウムを使用してｐＨ１０～１１に塩基性化し、得られた溶液をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(３×２００mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、２－(２－ブロモフェニル)プロパン－２－アミン(９.０ｇ、７７％収率)を橙色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1.66 (s, 6 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 7.13 - 7.43 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 2 H). $[M+H]^+$ = 214.0

【１６７３】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－{[２－(２－ブロモフェニル)プロパン－２－イル]アミノ}アセテートの合成

【化５８９】



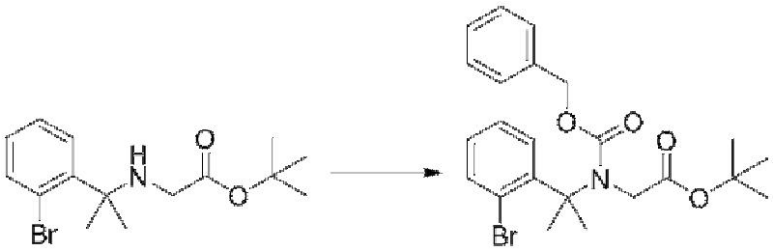
ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート(６.２４mL、４２.２mmol)を、２－(２－ブロモフェニル)プロパン－２－アミン(９.０４ｇ、４２.２２mmol)および炭酸カリウム(１４.６ｇ、１０５.６mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(１００mL)溶液に０℃でゆっくり添加し、反応混合物を５０～５５℃で１６時間撹拌した。室温に冷えたら、反応混合物をブライン(１００mL)で希釈し、酢酸エチル(３×１００mL)を使用して抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン中０％～２０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－{[２－(２－ブロモフェニル)プロパン－２－イル]アミノ}アセテート(４.５ｇ、３２％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.43 (s, 9 H), 1.63 (s, 6

H), 2.94 (s, 2 H), 7.09 (dt, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 1 H), 7.43 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 328.1

【１６７４】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル２－{[(ベンジルオキシ)カルボニル][２－(２－ブロモフェニル)プロパン－２－イル]アミノ}アセテート

【化５９０】

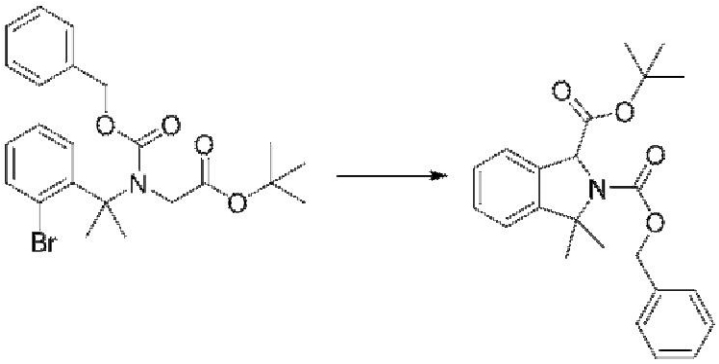


ジイソプロピルエチルアミン(５．４８mL、３１．４mmol)を、ｔｅｒｔ－ブチル２－{[２－(２－ブロモフェニル)プロパン－２－イル]アミノ}アセテート(４．４８ｇ、１３．７mmol)のジクロロメタン(５０mL)溶液に添加し、溶液を０℃に冷却した。クロロギ酸ベンジル(３．５１mL、２４．６mmol)を０℃で滴下し、反応混合物を室温で一夜撹拌した。反応混合物をジクロロメタン(５０mL)で希釈し、５％クエン酸水溶液(２×５０mL)およびブライン(５０mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン中０％～１０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－{[(ベンジルオキシ)カルボニル][２－(２－ブロモフェニル)プロパン－２－イル]アミノ}アセテート(４．２ｇ、６７％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1.41 (s, 6 H), 1.55 (s, 3 H), 1.78 (s, 2 H), 1.84 (s, 4 H), 4.21 (s, 1.3 H), 4.32 (s, 0.7 H), 4.83 (s, 0.7 H), 4.99 (s, 1.3 H), 6.70 - 7.62 (m, 9 H). $[M+H]^+$ = 484.1

【１６７５】

工程４：２－ベンジル１－ｔｅｒｔ－ブチル３,３－ジメチル－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１,２－ジカルボキシレート

【化５９１】



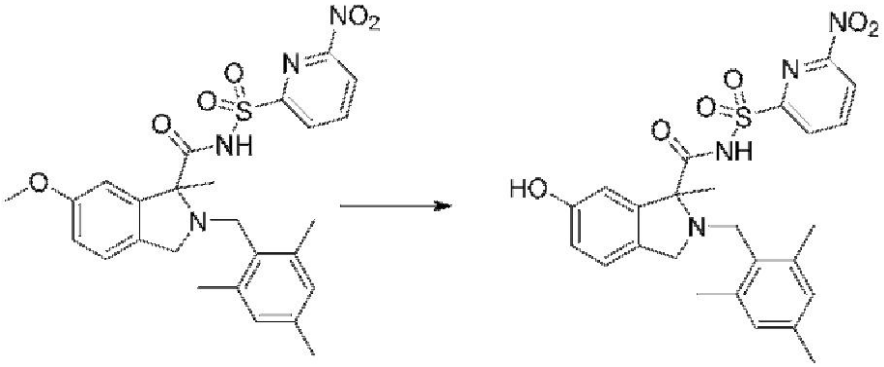
トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(０)(８７mg、０．１０mmol)、２’－(ジフェニルホスフィノ)－Ｎ,Ｎ’－ジメチル－(１,１’－ビフェニル)－２－アミン(ＰｈＤａｖｅＰｈｏｓ)(７３mg、０．１９mmol)およびリチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(０．３１ｇ、３．８１mmol)を、この順で、予め脱気し、窒素でパージしたｔｅｒｔ－ブチル２－{[(ベンジルオキシ)カルボニル][２－(２－ブロモフェニル)プロパン－２－イル]アミノ}アセテート(０．８８ｇ、１．９０mmol)のジオキサン(１０mL)に添加した。反応混合物を９０℃で一夜撹拌した。室温に冷めたら、反応混合物を酢酸エチル(２０mL)で希釈し、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン中０％～１０％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－ベンジル１－ｔｅｒｔ－ブチル３,３－ジメチル－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１,２－ジカルボキシレート(０．３１ｇ、４３％収率)を橙色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): ppm 1.31 (s, 6H), 1.45 (s, 3

H), 1.65 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 5.11-5.47 (m, 3H), 7.12 - 7.48 (m, 9H). $[M+Na]^+$ = 404.2

【１６７６】

製造例７３：６－ヒドロキシ－１－メチル－Ｎ－((６－ニトロピリジン－２－イル)スルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルベンジル)イソインドリン－１－カルボキサミド

【化５９２】



窒素雰囲気下、６－メトキシ－１－メチル－Ｎ－[(６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(３３３mg、０.６３５mmol)をジクロロメタン(３０mL)で希釈した。混合物を－７８℃に冷却し、トリブロモボラン(５.０４６ｇ、１Ｍの１.９０４mL、１.９０４mmol)を反応混合物に滴下した。混合物を室温にゆっくり温め、１６時間撹拌した。反応混合物を約５０mLの氷に添加した。層を分離し、水層をジクロロメタン(３×５mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中０～１００％酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムで精製して、６－ヒドロキシ－１－メチル－Ｎ－[(６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]イソインドリン－１－カルボキサミド(９０.７mg、０.１７８mmol、２８.０％)を得た。ESI-MS m/z 計算値510.15732, 実測値511.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.56分

【１６７７】

製造例７４：ｔｅｒｔ－ブチル２,３,４,５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[ｃ]アゼピン－３－カルボキシレート

工程１：３、４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－１－オン

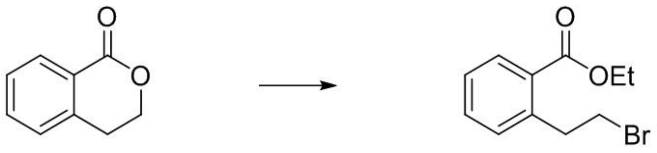
【化５９３】

室温で撹拌中のイソクロマン(１５.０ｇ、１１２mmol)のジクロロメタン(１.４Ｌ)溶液に、１５分かけて、過マンガン酸カリウムを粉砕し、杵と臼を使用して、二酸化マンガンと混合することにより調製し、過マンガン酸カリウム(１０６ｇ、６７２mmol)と二酸化マンガン(５８.０ｇ、６７２mmol)の均質混合物を添加した。懸濁液を室温で４日激しく撹拌し、セライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をヘプタンと酢酸エチル(０～２０％)の混合物で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製して、３,４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－１－オン(８.２ｇ、４９％収率)を無色油状物として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) ppm 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.52 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.20 - 7.30 (m, 1 H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.53 (t, J= 7.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)

【１６７８】

工程２：エチル２－(２－ブロモエチル)ベンゾエート

【化５９４】

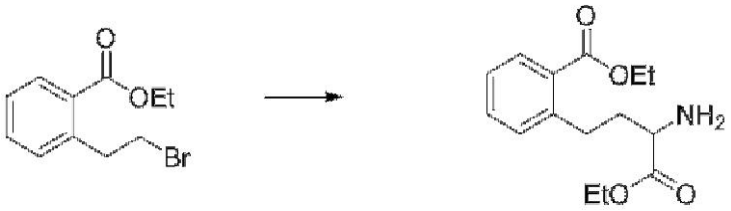


三臭化リン(１．０５mL、１１．０mmol)および臭素(０．６２mL、１２mmol)を、氷水浴で冷却した３,４－ジヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾピラン－１－オン(１．５ｇ、１０mmol)の四塩化炭素(１５mL)溶液にゆっくり添加した。混合物を、室温で１６時間撹拌した。得られた橙色懸濁液を６０℃で３時間撹拌した。赤色混合物を冷まし、エタノール(１０mL)を０℃でゆっくり添加した(発熱！)。反応混合物(橙色溶液)を１時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン(５０mL)および水(２０mL)に分配した。有機相を分離し、ブライン(１０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘプタン(０～１０％)の混合物で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製して、エチル２－(２－ブロモエチル)ベンゾエート(２．０ｇ、７８％収率)を淡黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.64 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.38 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 7.27 - 7.39 (m, 2 H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=7.5 Hz, 1 H)

【１６７９】

工程３：エチル２－(３－アミノ－４－エトキシ－４－オキソブチル)ベンゾエート

【化５９５】



反応を２つの別々のバッチで行った。

Ｎ－(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステル(４．１７ｇ、１５．６mmol)を、氷水浴で冷却した微粉砕した水酸化カリウム(２．６３ｇ、４６．８mmol)のジメチルスルホキシド(２０ml)懸濁液に添加した(橙色混合物を得た)。エチル２－(２－ブロモエチル)ベンゾエート(４．０ｇ、１５．６mmol)を滴下した。反応物を室温で６０分撹拌し、酢酸エチル(１５０mL)で希釈した。溶液を分液漏斗にデカントし、固形(ＫＯＨ)を廃棄した。有機相を水(３×５０mL)およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮した。第二バッチを類似する方法で行った：エチル２－(２－ブロモエチル)ベンゾエート(９．３ｇ、３６．１mmol)、Ｎ－(ジフェニルメチレン)グリシンエチルエステル(９．６５ｇ、３６．１mmol)、水酸化カリウム(６．０８ｇ、１０８．３mmol)およびジメチルスルホキシド(５０mL)。

【１６８０】

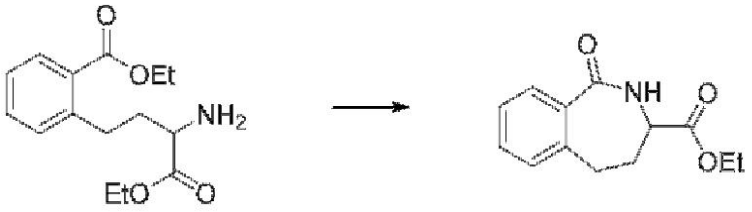
２バッチの粗製の生成物を合わせ(１９ｇ)、テトラヒドロフラン(５０mL)に溶解した。溶液を氷水浴で冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液(６０mL)を添加した。混合物を室温で３０分撹拌した。水(５０mL)および酢酸エチル(５０mL)を添加し、二相混合物を抽出し、二相を分離した。水相を、２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液(３０mL)で０℃で塩基性化し、得られた水溶液を酢酸エチル(２×５０mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(２０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をメタノールとジクロロメタン(０～７％)の混合物で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製して、エチル２－(３－アミノ－４－エトキシ－４－オキソブチル)ベンゾエート(６．６ｇ、４６％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.75 - 1.93 (m, 1 H), 1.97 - 2.14 (m, 1 H), 2.95 - 3.15 (m, 2 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.20 - 7.30 (m, 2 H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$ =

280.2

【１６８１】

工程４：エチル１－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレートの合成

【化５９６】



ナトリウム金属(８２３mg、３５．８mmol)を、フラスコ中、無水エタノール(２７０mL、３Åモレキュラー・シーブで乾燥)に室温で添加した。混合物を全ナトリウムが消失するまで室温で撹拌した。エチル２－(３－アミノ－４－エトキシ－４－オキソブチル)ベンゾエート(５．０ｇ、１８mmol)の無水エタノール(３０mL)溶液を室温で添加した。反応物を室温で２日撹拌し、氷水浴で冷却した。塩化チオニル(１０mL)をゆっくり添加し(激しく反応)、反応物を２時間還流した。溶媒を減圧下除去し、残渣を酢酸エチル(１００mL)に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(３０mL)およびブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘプタン(１０～１００％)の混合物で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製して、エチル１－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレート(２．９ｇ、６９％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.24 (t, J = 6.7 Hz, 3 H), 2.07 - 2.25 (m, 1 H), 2.26 - 2.43 (m, 1 H), 2.70 - 2.84 (m, 1 H), 2.89 - 3.08 (m, 1 H), 3.80 - 3.95 (m, 1 H), 4.20 (q, J = 6.7 Hz, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$ = 234.1

【１６８２】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル１－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレート

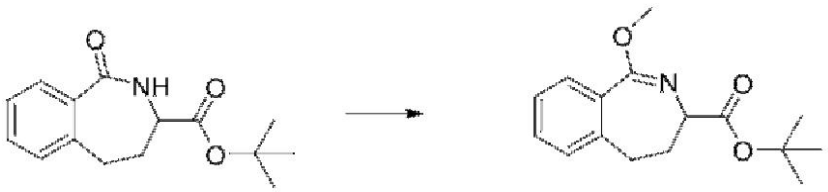
【化５９７】

ブチルリチウム(ヘキサン中２．５Ｍの１７．４mL、４３．４mmol)を、無水ｔｅｒｔ－ブタノール(４．７mL、５０mmol、蒸留、炭酸カリウムで乾燥)の無水テトラヒドロフラン(４０mL)溶液に、窒素下、－７８℃で、耐圧チューブ中添加した。混合物を室温で１０分撹拌し、エチル１－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレート(２．９ｇ、１２mmol)の無水テトラヒドロフラン(１０mL)溶液を添加し、混合物を３０℃で一夜撹拌した。揮発物を減圧下除去し、残渣を水(４０mL)とジクロロメタン(１００mL)の混合物に溶解した。二相を分離し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘプタン(０～３０％)の混合物で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレート(１．４ｇ、４３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.44 (s, 9 H), 1.99 - 2.23 (m, 1 H), 2.32 (tt, J = 12.7, 6.3 Hz, 1 H), 2.77 (dd, J = 13.7, 6.3 Hz, 1 H), 2.89 - 3.11 (m, 1 H), 3.68 - 3.88 (m, 1 H), 6.64 (br. s., 1 H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.29 - 7.49 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1 H). $[M+H]^+$ = 262.1

【１６８３】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル１－メトキシ－４，５－ジヒドロ－Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレート

【化５９８】

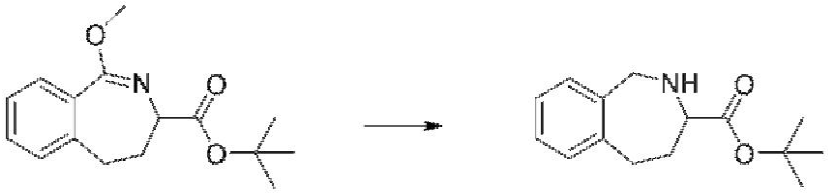


反応を２つの同一バッチで行った。４Åモレキュラー・シーブを封管に添加した。チューブを減圧下フレーム乾燥させ、窒素を通気させた。チューブを室温に冷却後、ｔｅｒｔ－ブチル１－オキソ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレート(５２２mg、２．００mmol)、続いて無水ジクロロメタン(９mL)およびテトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウム(２９６mg、２．００mmol)を添加した。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(３０mL)で反応停止させた。得られた混合物を酢酸エチル(２×４０mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(２０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮した。２バッチの残渣を合わせ、酢酸エチルとヘプタン(０～３０％)の混合物で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１－メトキシ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレート(９００mg、３．２７mmol、８１．７％収率)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.43 (s, 9 H), 2.33-2.49 (m, 2 H), 2.58 - 2.70 (m, 2 H), 3.50 (dd, J = 11.0, 7.2 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H). LCMS: $[M+H]^+$=276.1

【１６８４】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレート

【化５９９】



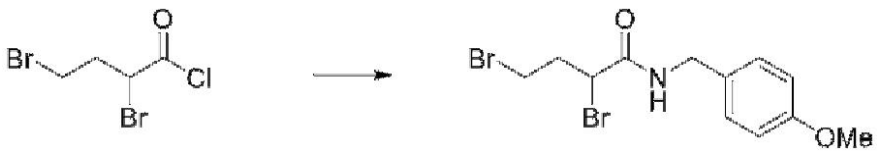
ナトリウムシアノボロハイドライド(８２１mg、１３．１mmol)を、ｔｅｒｔ－ブチル１－メトキシ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレート(９００mg、３．２７mmol)の酢酸(３mL)溶液に０℃で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(４０mL)で希釈し、氷水浴で冷却した。ＮａＯＨ水溶液(２５％ｗ／ｖ)をゆっくり添加て、ｐＨを約８に調節した。二相を分離し、水相を酢酸エチル(４０mL)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(１０mL)で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルとジクロロメタン(０～５０％)の混合物で溶出するシリカクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンズアゼピン－３－カルボキシレート(６１０mg、２．４７mmol、７５．５％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.46 (s, 9 H), 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 2.17 - 2.37 (m, 1 H), 2.79 - 2.99 (m, 1 H), 2.99 - 3.18 (m, 1 H), 3.65 (dd, J = 10.6, 2.9 Hz, 1 H), 3.93 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.97 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 7.06 - 7.21 (m, 4 H). $[M+H]^+$ = 248.1

【１６８５】

製造例７５：１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２－オキソピロリジン－３－スルホンアミド

工程１：２，４－ジブロモ－Ｎ－[(４－メトキシフェニル)メチル]ブタンアミド

【化６００】

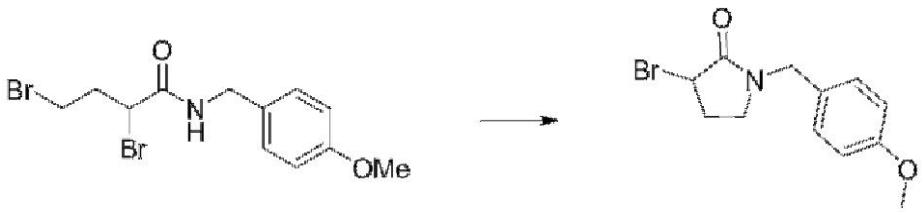


２,４－ジブロモブタノイルクロライド(５.００ｇ、１８.９mmol)のジクロロメタン(２５０mL)溶液に、０℃で、トリエチルアミン(２.３８ｇ、２３.６mmol)、続いて４－メトキシベンジルアミン(２.５９ｇ、１８.９mmol)を添加し、混合物を０℃で２時間撹拌した。反応物を、０℃で、ｐＨ＝３～４で、５％クエン酸(８０mL)溶液に注加し、ジクロロメタン(１００mL)および水(５０mL)で希釈した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン(５０mL)で再抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製の２,４－ジブロモ－Ｎ－[(４－メトキシフェニル)メチル]ブタンアミド(７.０９ｇ、１０３％)を褐色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2.41 - 2.55 (m, 1 H), 2.64 - 2.84 (m, 1 H), 3.52 - 3.61 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.36 - 4.44 (m, 2 H), 4.55 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1 H), 6.54 (br. s, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 2 H), 7.19 - 7.23 (m, 2 H). $[M+H]^+$ = 366.0

【１６８６】

工程２：３－ブロモ－１－[(４－メトキシフェニル)メチル]ピロリジン－２－オン

【化６０１】

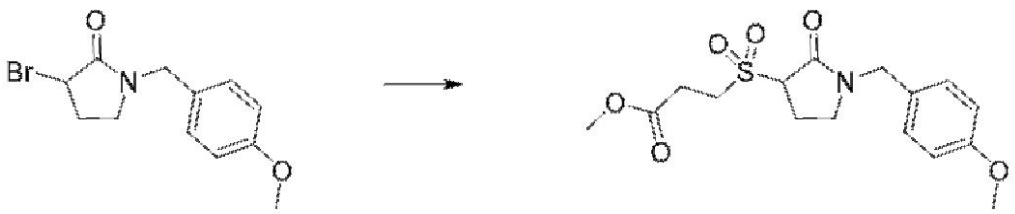


２,４－ジブロモ－Ｎ－[(４－メトキシフェニル)メチル]ブタンアミド(３.２５ｇ、８.９０mmol)のテトラヒドロフラン(１２０mL)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１２mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中６０％の４２７mg、１７.８mmol)を、０℃で少しずつ添加し、混合物を室温で２.５時間撹拌した。反応混合物を０℃に再冷却し、５％クエン酸水溶液(１０mL)で注意深く反応停止させた。揮発物を、減圧下除去した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン、水層をジクロロメタンで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮し、共溶媒としてのヘプタンと共蒸発(２回)して、粗製の３－ブロモ－１－[(４－メトキシフェニル)メチル]ピロリジン－２－オン(２.５ｇ、９９％)を淡黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2.22 - 2.32 (m, 1 H), 2.47 - 2.60 (m, 1 H), 3.14 - 3.21 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.33 - 4.52 (m, 3 H), 6.84 - 6.87 (m, 2 H), 7.15 - 7.20 (m, 2 H). $[M+H]^+$ = 284.0

【１６８７】

工程３：メチル３－({１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２－オキソピロリジン－３－イル}スルホニル)プロパノエート

【化６０２】



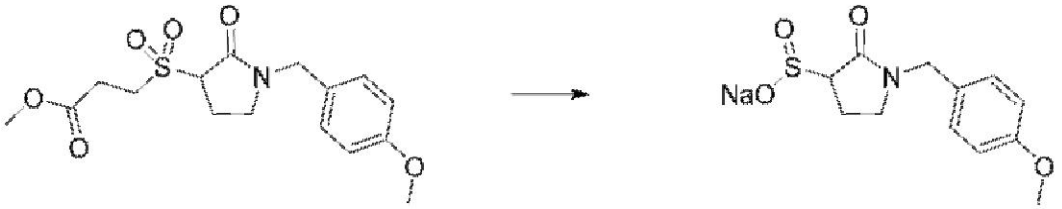
３－ブロモ－１－[(４－メトキシフェニル)メチル]ピロリジン－２－オン(２.５０ｇ、８.８０mmol)のジメチルスルホキシド(５０mL)溶液に、ナトリウム１－メチル３－スルフィノプロパノエート(１.５３ｇ、８.８０mmol)を添加し、反応物を室温で３日撹拌した。

溶液を水(４００mL)で希釈し、ジクロロメタン(２×２５０mL)で抽出した。合わせた有機層を水(１５０mL)およびブライン(１００mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製のメチル３－({１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２－オキソピロリジン－３－イル}スルホニル)プロパノエート(２.５ｇ、８０.％収率)を得た。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 2.31 - 2.45 (m, 1 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.85 - 3.05 (m, 2 H), 3.26 (dt, J = 9.4, 3.8 Hz, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.77 - 3.92 (m, 2 H), 4.01 (dd, J = 10.2, 4.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2 H). $[M+H]^+$ = 356.1

【１６８８】

工程４：ナトリウム１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２－オキソピロリジン－３－スルフィナート

【化６０３】

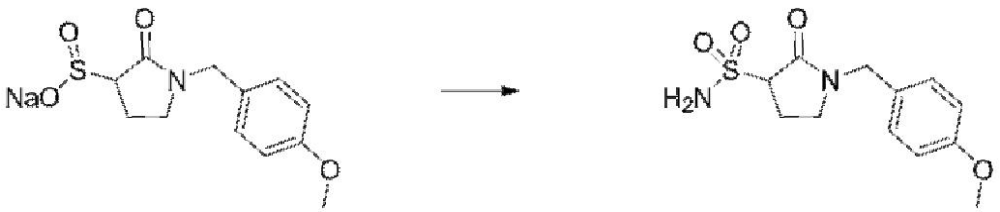


メチル３－({１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２－オキソピロリジン－３－イル}スルホニル)プロパノエート(２.５０ｇ、７.０３mmol)の、テトラヒドロフランとメタノールの１：１(ｖ／ｖ)混合物(４０mL)中の溶液に、ナトリウムメトキシド(メタノール中２５重量％の３.３９mL、１４.８mmol)を添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を、減圧下濃縮して、アクリル酸メチルを得て、減圧下に維持して、粗製のナトリウム１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２－オキソピロリジン－３－スルフィナートを得て、これをさらに精製することなく直接次工程で使用した。$[M+H]^+$ = 270.0 (スルフィン酸)

【１６８９】

工程５：１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２－オキソピロリジン－３－スルホンアミドの合成

【化６０４】



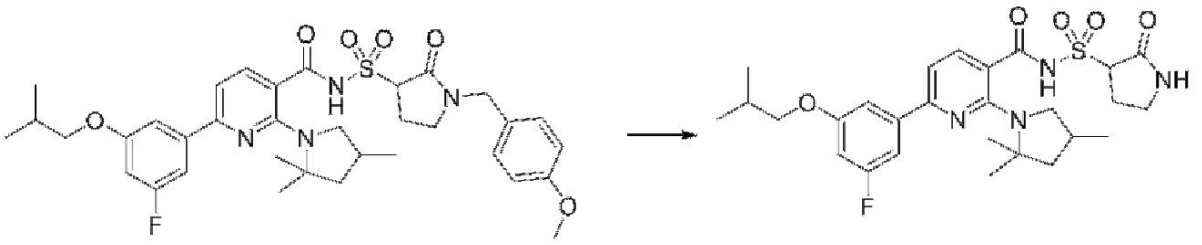
粗製のナトリウム１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２－オキソピロリジン－３－スルフィナート(２.０５ｇ、７.０３mmol)のジメチルスルホキシド(２０ml)溶液に、ヒドロキシルアミン－Ｏ－スルホン酸(３.９８ｇ、３５.２mmol)および酢酸ナトリウム(２.１９ｇ、２６.７mmol)の水(７mL)溶液を０℃で添加した。反応物を１６時間、室温で撹拌し、酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を酢酸エチル(２×１００mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(７５mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の物質をジクロロメタン(１％NH_4OH含有)中０％～１０％メタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２－オキソピロリジン－３－スルホンアミド(１.３ｇ、６３％収率)を薄褐色固体として得た。^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) ppm 2.29 - 2.73 (m, 2 H), 3.14 - 3.34 (m, 1 H), 3.34 - 3.51 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.89 - 4.11 (m, 1 H), 4.30 - 4.61 (m, 2 H), 5.25 (br. s., 2 H), 6.75 - 6.98 (m, 2 H), 7.10 - 7.22 (m, 2 H). $[M+H]^+$ = 285.1

【１６９０】

製造例７６：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(２－オキソピロ

リジン－３－イル)スルホニル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４６６)

【化６０５】

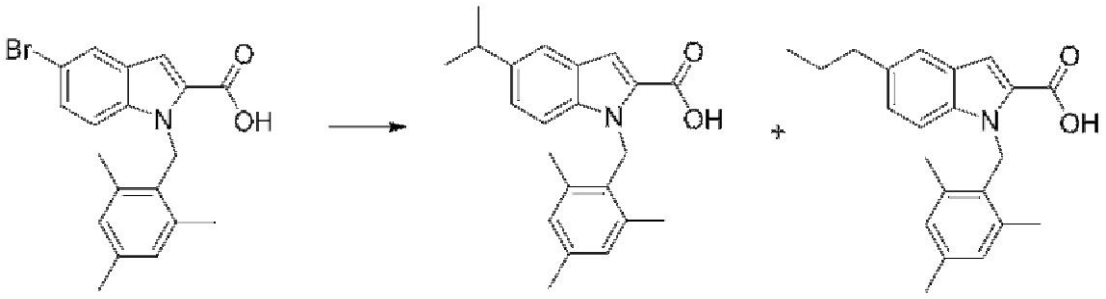


６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２－オキソ－ピロリジン－３－イル]スルホニル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(３２.７mg、０.０４９０mmol)を、トリフルオロ酢酸(０.９３１９mL)とジクロロメタン(０.９３１９mL)の混合物に溶解した。トリフルオロメタンスルホン酸(２５.７５mg、１５.１８μL、０.１７１６mmol)を混合物に添加し、環境温度で２０時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジメチルスルホキシドで希釈し、Ｃ１８カラムおよび5mM　ＨＣｌ水溶液中１～９９％アセトニトリルの勾配を使用する逆相クロマトグラフィーで精製して、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(２－オキソピロリジン－３－イル)スルホニル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４６６)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 3.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40 - 2.86 (m, 4H), 2.16 - 1.91 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 7H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.16 (s, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 10H). ESI-MS m/z 計算値546.2312, 実測値547.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.87分

【１６９１】

製造例７７：５－イソプロピル－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸および５－プロピル－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸

【化６０６】



工程１：５－ブロモ－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]インドール－２－カルボン酸(０.７０００ｇ、１.８８０mmol)、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(６８.７８mg、０.０９４００mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(２Mの１.８８０mL、３.７６０mmol)、２－イソプロペニル－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(３１５.９mg、１.８８０mmol)のジオキサン(５mL)溶液を、マイクロ波リアクターバイアルに仕込んだ。バイアルを窒素でパージし、蓋し、マイクロ波リアクター中、１２０℃で４５分加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(２×１０mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、Ｃ１８カラムおよび5mM　ＨＣｌ水溶液中３０～９０％アセトニトリルの勾配を使用する逆相クロマトグラフィーで精製して、生成物の混合物を得て、これらは、この特定の条件下で分離不能であった。この物質をメタノール(１０mL)に溶解し、パラジ

ウム／炭素(２０．０１mg、０．０１８８０mmol)を反応混合物に添加した。混合物を水素雰囲気下、４時間撹拌した。粗製の生成物の混合物を１５％メタノールのジクロロメタン溶液(１００mL)を用いてシリカゲルパットで濾過し、さらに操作することなく次工程で使用した。ESI-MS m/z 計算値335.19, 実測値336.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.84分

【１６９２】

製造例７８：(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン

工程１：メチル２,４－ジメチル－４－ニトロペンタノエート

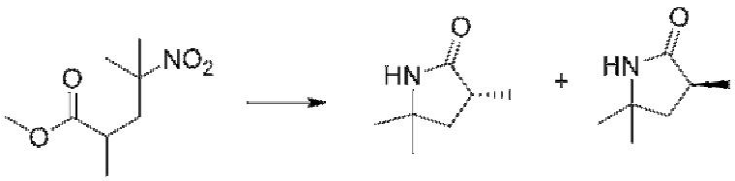
【化６０７】

１Ｌ三首フラスコに、滴下漏斗、温度計を付けた。２－ニトロプロパン(１７８ｇ、２．００mol)のジオキサン(１００mL)溶液およびベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシドの４０％水溶液(Triton B、２０．０mL、４２０mmol)をフラスコに添加した。フラスコを油浴中７０℃に加熱し、メタクリル酸メチル(２００ｇ、２１２．３mL、２．００mol)を、滴下漏斗から４５分かけて添加した。温度は添加中に約１００℃まで上がり、約９０℃に低下した。混合物を、１００℃で４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、１Ｎ塩酸(８０mL)を添加した。水(５００mL)およびジエチルエーテル(１０００mL)を反応フラスコに添加した。混合物を分液漏斗に注加し、有機層を水(２×４００mL)およびブライン(４００mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、黄色液体を得た。生成物を短経路型蒸留器で蒸留して、淡黄色液体(３５６ｇ、９４％)(油浴温度１５０℃、オイルポンプ、収集温度１００～１０８℃)を得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ 3.67 (s, 3H), 2.55-2.35 (m, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.5 Hz, 3H)

【１６９３】

工程２：(Ｒ)－３,５,５－トリメチルピロリジン－２－オンおよび(Ｓ)－３,５,５－トリメチルピロリジン－２－オン

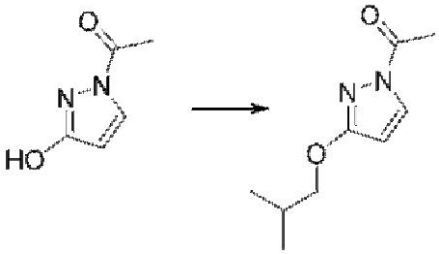
【化６０８】



メチル２,４－ジメチル－４－ニトロ－ペンタノエート(１００ｇ、５２８．５mmol)、塩化ニッケル(II)六水和物(２５．１２ｇ、１０５．７mmol)、水(２８．５７ｇ、２８．５７mL、１．５８６mol)およびメタノール(１．２００Ｌ)の溶液を、０～５℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(４９．９８ｇ、１．３２１mol)を、反応温度を２０℃以下に維持しながら反応混合物にゆっくり添加した。添加は、一定かつ長期のガス産生と共に発熱した。反応混合物を１４日静置させた。炭酸カリウム(１４６．１ｇ、１．０５７mol)の水(１．０００Ｌ)溶液をゆっくり反応混合物に添加した。反応混合物を、セライトパッドで濾過した。パッドを、１００mLずつ３回のメタノールで洗浄した。反応混合物を、減圧下濃縮して、メタノールを除去した。メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(１Ｌ)を添加した。層を分離し、水層を４００mLずつ２回のメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。この物質を、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルおよび塩化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、４１．５ｇ(６１．７％)の灰白色固体を得た。立体異性体を、流速３．０mL／分で、CO_2中１０％メタノールを使用するChiralpak AS-H(２５０×４．６mm)、５μmカラムでの超臨界流体クロマトグラフィーを使用して分離した。

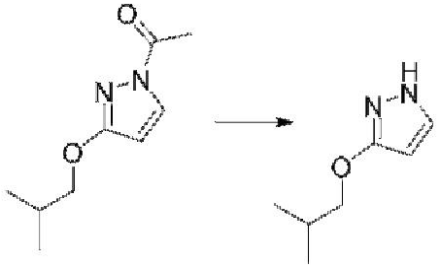
【１６９４】
工程３：(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン
【化６０９】

(３Ｒ)－３,５,５－トリメチルピロリジン－２－オン(２０.０ｇ、１５７mmol)のテトラヒドロフラン(２００.０mL)溶液を、０～５℃に冷却した。リチウムアルミニウムハイドライド(８.００６ｇ、２３６.０mmol)を、反応混合物の温度を２０℃以下に維持しながら、１０分かけて少しずつ添加した。添加はいくぶん発熱性であり、脱泡が観察された。懸濁液を９.５時間加熱還流した。室温に冷却後、さらにリチウムアルミニウムハイドライド(１.６０１ｇ、１.７４６mL、４７.１９mmol)を反応混合物に添加した。混合物を、２.５時間加熱還流した。反応混合物を７℃に冷却し、硫酸ナトリウム水溶液(２０％ｗ／ｖの２７.９３mL、３９.３２mmol)をゆっくり反応混合物に添加した。反応混合物を、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(２００mL)で希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、大気圧で濃縮して、エーテルを除去した。粗製の物質を蒸留(２８℃／５０トール)により精製して、１０ｇ(５６％)の無色液体を得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.11 (dd, J = 10.8, 7.3 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 10.9, 8.1 Hz, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 12.4, 8.1 Hz, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 4H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。絶対立体化学を、(２Ｒ)－２－(２－クロロフェニル)－２－ヒドロキシ－酢酸塩のＸ線結晶学により決定した。
【１６９５】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成できる。
(Ｓ)－４－エチル－２,２－ジメチルピロリジンおよび
(Ｒ)－４－エチル－２,２－ジメチルピロリジン
【１６９６】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、リチウムアルミニウムジュウテロハイドライドを使用して合成できる：
(Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－５,５－d_2および
(Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－５,５－d_2
【１６９７】
製造例７９：３－イソブトキシ－１Ｈ－ピラゾール
工程１：１－(３－イソブトキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)エタン－１－オン
【化６１０】

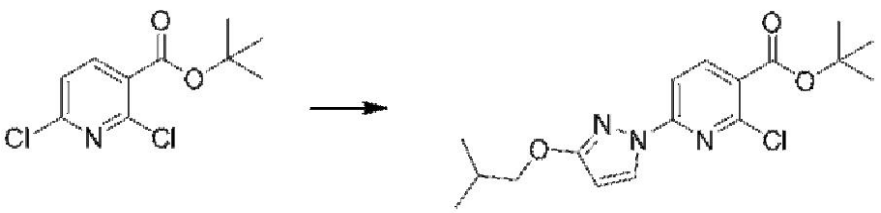


４mLバイアルに、１－(３－ヒドロキシピラゾール－１－イル)エタノン(１００mg、０.７９３mmol)、炭酸カリウム(１６４.３mg、１.１８９mmol)および無水ＤＭＦ(１.０００mL)を仕込んだ。１－ブロモ－２－メチル－プロパン(１１９.５mg、９４.８４μL、０.８７２２mmol)を添加し、バイアルを蓋し、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を８０℃で１時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(５０ml)および水(２５mL)で希釈し、二相を分離した。水相(ｐＨ＝９～１０)を、さらに酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、１００mgの粗製の油状物を得た。

生成物をジクロロメタンに溶解し、ヘキサン中酢酸エチルの勾配(１５分かけて０～５０％)を使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(４ｇカラム)で精製した。純粋フラクションを合わせ、溶媒減圧下除去して、１－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)エタノン(７８mg、０．４３mmol、５４％)を無色油状物として得た。
ESI-MS m/z 計算値182.10553, 実測値183.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.34分. ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.09 (dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
【１６９８】
工程２：３－イソブトキシ－１Ｈ－ピラゾール
【化６１１】



１－(３－イソブトキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)エタン－１－オン(７２mg、０．４０mmol)を、メタノール(１mL)およびＮａＯＨ(６Mの６５．８５μL、０．３９５１mmol)で、室温で１時間処理した。揮発物を減圧下除去した。残渣を酢酸エチル(２５mL)およびブライン(２０mL)に溶解し、二相を分離した。水相をさらに酢酸エチル(２０mL)で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒蒸発後、３－イソブトキシ－１Ｈ－ピラゾール(５５mg、０．３９mmol、９９％)を、無色粘性油状物として単離した。ESI-MS m/z 計算値140.09496, 実測値141.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.86分. ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.08 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
【１６９９】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成できる。
３－イソブトキシ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール、
４－イソブトキシ－１Ｈ－ピラゾールおよび
３－イソブトキシ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール
【１７００】
製造例８０：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２０)
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート
【化６１２】



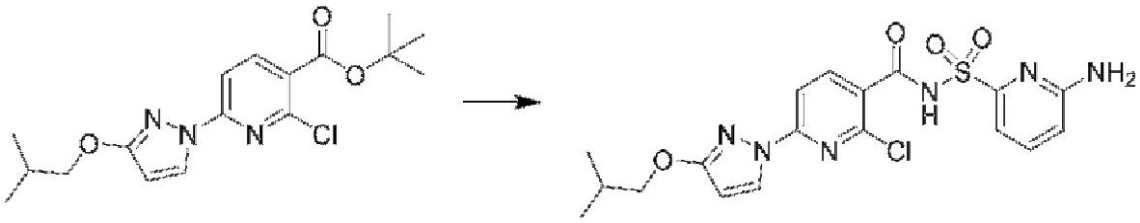
４mLバイアルに、窒素下、３－イソブトキシ－１Ｈ－ピラゾール(１３１．５mg、０．９３８３mmol)および無水ＤＭＦ(１mL)を仕込んだ。水素化ナトリウム(３７．４８mg、０．９３７０mmol、鉱油中６０％)を添加し、混合物をガス発生が止むまで撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル２,６－ジクロロピリジン－３－カルボキシレート(１５５mg、０．６２５mmol)を

添加した。バイアルを蓋し、混合物を１００℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、２モノ付加異性体(比約６０：４０)および二付加された生成物である主生成物の存在を示した。反応混合物を酢酸エチル(３０mL)および水(２０mL)で希釈し、二相を分離した。水相をさらに酢酸エチル(２５mL)で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒減圧下除去して、２４７mgの粗製の固体を得た。残渣をジクロロメタンに溶解し、ヘキサン中酢酸エチルの勾配(２０分かけて０～２０％)を使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(４０ｇカラム)に付して、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート(５８mg、０.１６４９mmol、２６.３９％)(灰白色固体)を得た。ESI-MS m/z 計算値351.13498, 実測値352.4 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.25分

【１７０１】

工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド

【化６１３】

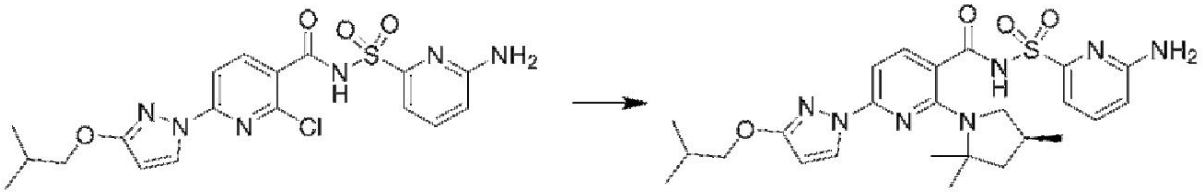


ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート(５８mg、０.１６mmol)を含む１００mL丸底フラスコを、ジクロロメタン(６００μL)およびトリフルオロ酢酸(１８０μL、２.３３６mmol)で処理した。混合物を４５℃で１.５時間撹拌した。揮発物を減圧下除去して、白色固体を得た。無水ＤＭＦ(５００μL)を、窒素雰囲気下酸を含む１００mLフラスコに添加し、混合物を４０℃で撹拌した。１,１’－カルボニルジイミダゾール(３２.０９mg、０.１９７９mmol)を添加し、混合物を４０℃で１時間撹拌した。別の４mLバイアルに、窒素下、６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(３４.２７mg、０.１９７９mmol)および無水ＤＭＦ(５００μL)を仕込んだ。ＮａＨ(７.９１５mg、０.１９７９mmol、６０％油分散)を添加した。ガス発生が止んだ後、バイアルを蓋し、４０℃で１時間撹拌した。この混合物を第一フラスコに添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。氷および水で反応停止させ、酢酸(１４８.６mg、１４０.７μL、２.４７４mmol、最終ｐＨ＝４)で中和した。得られた白色固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下乾燥させた。Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(５７mg、０.１３mmol、７７％)を白色固体として単離した。ESI-MS m/z 計算値450.0877, 実測値451.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.54分

【１７０２】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２０)

【化６１４】



４mLバイアルに、窒素下、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(５７mg、０.１３mmol)、ＣｓＦ(９６.００mg、０.６３２０mmol)、炭酸カリウム(８７.３５mg、

０．６３２０mmol)、(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(４７．６４mg、０．３７９２mmol)および無水ジメチルスルホキシド(２００μL)を仕込んだ。バイアルを蓋し、内容物を１５０℃で４時間撹拌した。混合物を水(２００μL)、Ｎ－メチルピロリジノン(６００μL)で希釈し、混合物を濾過した。化合物を５mMギ酸アンモニウム水溶液中アセトニトリル水溶液の勾配(１５分かけて１～９９%)を使用する逆相分取ＨＰＬＣにより精製した。純粋フラクションを合わせ、数滴のブラインを添加し、有機溶媒を減圧下除去した。析出した固体をジクロロメタン(３×２０mL)で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去して、２８mgの物質を得て、これはまだ不純物を含んだ。物質を５mM塩酸水溶液中、アセトニトリル水溶液の勾配(１５分かけて１～９９%)を使用して分取ＨＰＬＣにより２回目の精製をした。生成物を同じ抽出法を使用して単離した。ジクロロメタン濃縮後、ヘキサン添加により固体を得た。溶媒の蒸発により、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２０)(１８mg、０．０３３９４mmol、２６．８６%)を灰白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値527.23145, 実測値528.5 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.77分. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 13.87 (broad s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.80 (broad s, 2H), 4.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.69 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 12.3, 9.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

【１７０３】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシ－５－メチル－ピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４０７)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(シクロブチルメトキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６９４)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(シクロプロピルメトキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６９５)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)－４－メチル－ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６９９)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブチルピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４１１)、

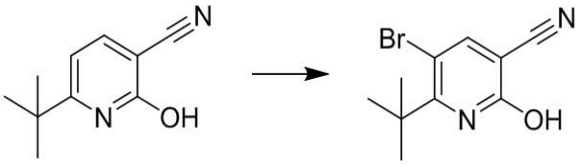
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(５－イソブチルピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４３１)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４４３)、

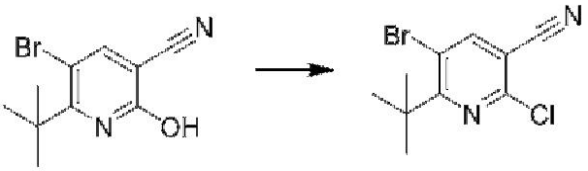
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－５－メチル－ピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４７３)および

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５３２)

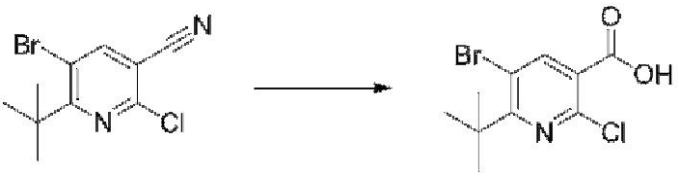
【１７０４】
製造例８１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４８７)
工程１：５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボニトリル
【化６１５】



Ｎ－ブロモスクシンイミド(１０.３ｇ、５７.９mmol)を６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボニトリル(６.８ｇ、３８.６mmol)の１,２－ジクロロエタン(５０mL)溶液に添加し、反応混合物を３時間還流した。水を添加し、ジクロロメタン(２×５０mL)で２回抽出した。有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(１００％ジクロロメタン～１０％メタノール／９０％ジクロロメタン)で精製して、５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボニトリルを６５％収率(６.４ｇ)で白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.43 (s, 9H), 8.36 (s, 1H). $[M+H]^+$ = 255.0, 257.0
【１７０５】
工程２：５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロピリジン－３－カルボニトリル
【化６１６】



オキシ塩化リン(３０.３mL、３２５mmol)および五塩化リン(２０.３ｇ、９７.６mmol)を、５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボニトリル(８.３０ｇ、３２.５mmol)に添加し、反応混合物を２日還流した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下濃縮した。水を残渣に添加し、酢酸エチル(７５mLずつ)で３回抽出し、ブライン(７５mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(１００％ヘプタン～５０％酢酸エチル／５０％ヘプタン)で精製して、５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロルオキシピリジン－３－カルボニトリルを３９％収率(３.５ｇ)で灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.52 (s, 9H), 8.08 (s, 1H). $[M+H]^+$ = 273.0, 275.0
【１７０６】
工程３：５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロピリジン－３－カルボン酸
【化６１７】



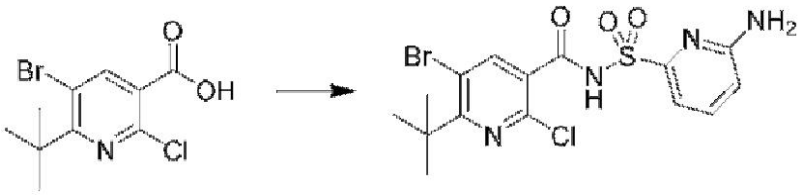
水酸化カリウム(４.３ｇ、７７mmol)の水(１５mL)溶液を５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロルオキシピリジン－３－カルボニトリルの２－プロパノール(１５mL)溶液に添加し、反応混合物を９０℃で１６時間加熱した。酢酸エチル(５０mL)を添加し、１Ｎ水酸化ナトリウム(３×５０mL)で３回抽出した。水相を１０％塩酸でｐＨ約４に酸性化

し、水相を酢酸エチル(３×７５mL)で３回抽出し、ブライン(１００mL)で洗浄した。所望の化合物は全て有機相に存在したため、それらを合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の化合物を逆相クロマトグラフィー(メタノール／水、０～１００％)で精製して、５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロピリジン－３－カルボン酸(２．３ｇ、６１％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.53 (s, 9H), 8.46 (s, 1H). $[M+H]^+$ = 292.0, 294.0

【１７０７】

工程４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド

【化６１８】

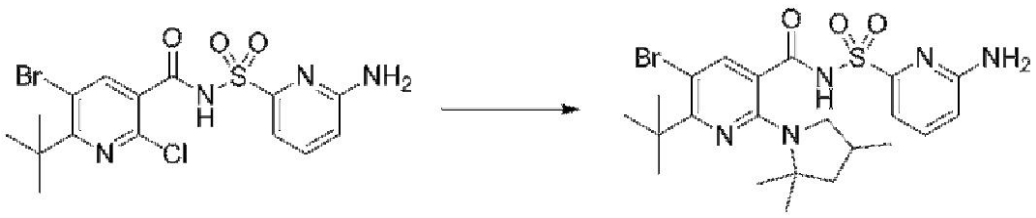


５０mL丸底フラスコ中の撹拌中の５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボン酸(５００．０mg、１．７０９mmol)の乾燥ＤＭＦ(３．５mL)に、１，１’－カルボニルジイミダゾール(３４６．３mg、２．１３６mmol)を、一度に、窒素下、環境温度で添加した。反応物を４５℃に温め、１．５時間撹拌した。別の５０mL丸底フラスコで、６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(３６９．９mg、２．１３６mmol)を、窒素下、乾燥ＤＭＦ(２．５mL)に溶解し、水素化ナトリウム(鉱油中６０％)(８５．４３mg、２．１３６mmol)を、ガス発生を抑えるために少しずつ環境温度で添加した。付均一混合物を４０℃に温め、１時間撹拌した。この混合物を撹拌している、活性化酸混合物に一度に４５℃で添加した。加熱を止め、反応物をさらに１時間撹拌した。反応混合物を、氷浴に入れた、１００mL丸底フラスコ中の氷冷水(５０mL)にゆっくり(２分かけて)添加した。酢酸(５２８．５mg、５００．５μL、８．８０１mmol)を添加し、混合物を１０分激しく撹拌し、固体を濾過し、水(３×２０mL)で洗浄した。固体をヘキサン(２０mL)でスラリー化し、濾過した。固体をさらに乾燥させて、所望の共役生成物を白色固体として得た。Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(５８５mg、１．３１mmol、７６．５％)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 1.46 (s, 9H) ESI-MS m/z 計算値445.9815, 実測値449.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.52分

【１７０８】

工程５：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２８)

【化６１９】



２０mL反応バイアル中、２，２，４－トリメチルピロリジン(２５２．９mg、２．２３４mmol)および炭酸カリウム(６１７．５mg、４．４６８mmol)を、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(５００．０mg、１．１１７mmol)の無水ＤＭＳＯ(４．０mL)に添加した。バイアルを窒素雰囲気下で蓋し、予熱した油浴で１４５℃で２４時間加熱した。反応容器を除き

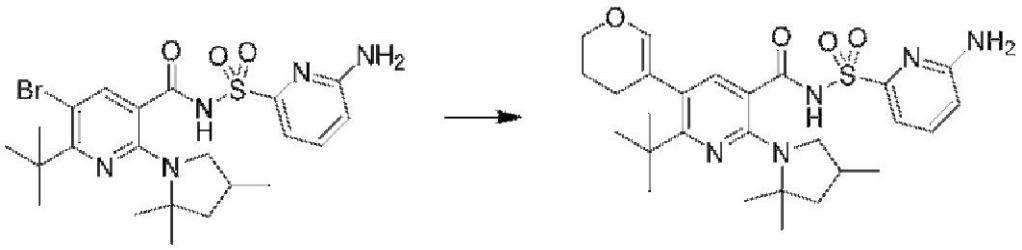
、環境温度に冷却した。反応混合物を撹拌しながら氷と水の混合物(５０mL)に注射した。得られた反応混合物を、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約６．０に調節した。混合物を１５分激しく撹拌した。固体を濾過し、水(４×２０mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得た。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２８)(４９５mg、０．９４４mmol、８４．５％)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 11.6, 8.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 11.6, 8.9 Hz, 1H), 2.16 (dt, J = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 12.9, 7.6 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値523.12524, 実測値526.1 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.43分

【１７０９】

工程６：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４８７)

【化６２０】



４mLバイアルに撹拌棒、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２８)(２９mg、０．０５５mmol)およびビニルボロン酸３４．８５mg、０．１６５９mmol)を入れた。ＤＭＦ(０．５mL)および水(０．１mL)、続いて炭酸カリウム(３０．５７mg、０．２２１２mmol)を添加した。窒素を１分、バイアルを通してバブリングした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)(６．３８９mg、０．００５５２９mmol)を添加し、窒素を、さらに１分、溶液を通してバブリングし、窒素下、スクリューキャップで密閉し、１３０℃(外部温度)で１３時間加熱した。反応混合物をシリンジフィルターディスクで濾過し、５mM　ＨＣｌ含有水中１０～９９％アセトニトリル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４８７)(３．３mg、０．０００５８mmol、１１％)を塩酸塩として得た。ESI-MS m/z 計算値527.26, 実測値528.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.21分

【１７１０】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキセン－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３８０)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－３,３－ジメチルブト－１－エニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６１３)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－シクロヘキシルビニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４８４)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－ヘキシ－１－エニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－５－メチルヘキシ－１－エニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－シクロペンチルビニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５６６)、
(Ｅ)－３－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－２－ｔｅｒｔ－ブチル－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]－３－ピリジル]プロプ－２－エン酸(化合物１５４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－ビシクロ[２.２.１]ヘプト－２－エニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－フェニル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フェニル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(４,７,７－トリメチル－３－ビシクロ[２.２.１]ヘプト－２－エニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[(Ｅ)－２－シクロプロピルビニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５７１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(１,２－ジメチルプロプ－１－エニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－(４－メトキシフェニル)ビニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－ペント－１－エニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド、

【１７１１】

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－ビシクロ[２.２.１]ヘプト－２－エニル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド、
エチル(Ｅ)－３－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－２－ｔｅｒｔ－ブチル－６－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－３－ピリジル]プロプ－２－エノエート、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－エトキシビニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－５－ビニル－ピリジン－３－カルボキサミド、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－シクロプロピルビニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－ペント－１－エニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－(４－メトキシフェニル)ビニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－シクロプロピルビニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－５－ビニル－ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－エトキシビニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド、
エチル(Ｅ)－３－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－２－ｔｅｒｔ－ブチル－６－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－３－ピリジル]プロプ－２－エノエート、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(２－メチルプロプ－１－エニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５６１)、
ベンジル４－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－２－ｔｅｒｔ－ブチル－６－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－３－ピリジル]－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート(化合物１４０４)、
ｔｅｒｔ－ブチル３－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－２－ｔｅｒｔ－ブチル－６－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－３－ピリジル]－８－アザビシクロ[３.２.１]オクト－３－エン－８－カルボキシレート(化合物１３８８)、
５－(４－アセチルシクロヘキセン－１－イル)－Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(１,４－ジオキサスピロ[４.５]デク－８－エン－８－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ブロモ－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２８)、

【１７１２】

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(２,２,６,６－テトラメチル－３Ｈ－ピラン－４－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(４,７,７－トリメチル－３－ビシクロ[２.２.１]ヘプト－２－エニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５７８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－６－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(５,５－ジ

メチル－３－オキソ－シクロヘキセン－１－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４０５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(１,４－ジオキサスピロ[４.５]デク－８－エン－９－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６９)、
ｔｅｒｔ－ブチル４－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－２－ｔｅｒｔ－ブチル－６－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－３－ピリジル]－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート(化合物１５２２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(１－メチル－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３８２)、
４－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－２－ｔｅｒｔ－ブチル－６－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－３－ピリジル]シクロヘキシ－３－エン－１－カルボン酸(化合物１３８１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－シアノ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４１９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４９５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－メトキシ－５－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[(Ｅ)－ヘキシ－１－エニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－イソブトキシ－５－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[２－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－クロロフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－シアノフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８４９)、

【１７１３】

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(４－メトキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７９２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３２２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[４－[１－(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合

物２４６３)、
エチル３－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－３－ピリジル]－４－メトキシ－ベンゾエート(化合物２１３４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(４－クロロフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３９９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－クロロ－５－メトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５４５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－メトキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７３５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(４－シアノフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(４－イソプロピルフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８０９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－イソプロポキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[３－(２－メトキシエトキシメチル)フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９４３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－イソブトキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(４－イソブチルフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３９５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(１Ｈ－インダゾール－４－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[４－(１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル)フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[(Ｅ)－２－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[３－(シクロペントキシ)フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(６－エトキシ－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(ｏ－トリル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７０１)、
【１７１４】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[４－(１－シアノ－１－メチル－エ

チル)フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(６－メトキシ－３－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８８６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[３－(シクロペントキシ)－５－メチル－フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(４－ジメチルアミノフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(１－イソブチルピラゾール－３－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３０３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(４－メトキシシクロヘキセン－１－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９２０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－シアノフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－クロロ－５－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[４－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６４９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－エトキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３,５－ジメチルフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０９３)、
ｔｅｒｔ－ブチル４－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－３－ピリジル]－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート(化合物２１２９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(４－メチルシクロヘキセン－１－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３６１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－イソペンチルオキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９５０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[(Ｅ)－５－メチルヘキシ－１－エニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６４７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(６－メトキシ－２－ピリジル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８６１)、

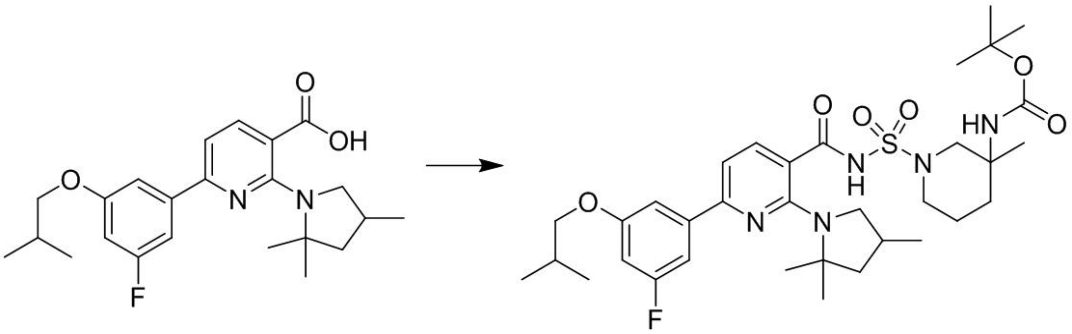
【１７１５】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[３－イソプロポキシ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８１５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－フルオロ－５－メトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(１,１,４,４,７－ペンタメチルテトラリン－６－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－イソプロポキシ－５－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３,５－ジクロロフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２１)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－イソブトキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(５－ベンジルオキシ－２－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－イソプロポキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８０４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３,５－ジフルオロフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２５９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキセン－１－イル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(ｍ－トリル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－クロロフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(２－クロロ－５－イソプロポキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２１０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－メトキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３１)、
【１７１６】
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル)－

２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１８０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[(Ｅ)－２－(４－メトキシフェニル)ビニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－ビシクロ[２.２.１]ヘプト－２－エニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８８８)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－エトキシ－５－メチル－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８４３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－(３－メチル－４－プロポキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０９５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－[(Ｅ)－２－シクロヘキシルビニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０６３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(シクロヘキセン－１－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６０１)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(１－メチルピラゾール－４－イル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４４１)

【１７１７】

製造例８２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[１－[[６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－３－メチル－３－ピペリジル]カルバメート(化合物１５２０)

【化６２１】



６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸(４０.４５mg、０.１０００mmol)およびクロロスルホニルイソシアネート(１６.９８mg、１０.４４μL、０.１２００mmol)のジクロロメタン(１.０００mL)溶液を、４５分撹拌した。トリエチルアミン(１５.１８mg、２０.９１μL、０.１５００mmol)およびｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－メチル－３－ピペリジル)カルバメート(３２.１５mg、０.１５００mmol)を添加し、反応物を３日撹拌した。反応物をジクロロメタン中０～５％メタノールを用いるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル(１－(Ｎ－(６－(３－フルオロ－５－イソブトキシフェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ニコチノイル)スルファモイル)－３－メチルピペリジン－３－イル)カルバメート(３４mg、０.０５０mmol、５０％)を、無色固体として得た。

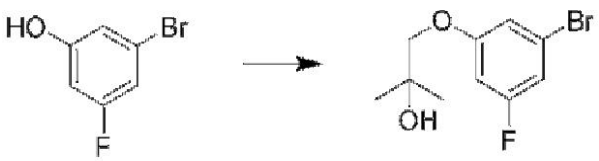
【１７１８】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成できる。

Ｎ－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３６０)、
Ｎ－(３－アセトアミドピロリジン－１－イル)スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３９１)、
Ｎ－[[３－(ジメチルアミノ)－１－ピペリジル]スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４１４)、
Ｎ－[[(３Ｓ)－３－アミノ－１－ピペリジル]スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４３５)、
Ｎ－[(３－アミノ－３－メチル－１－ピペリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４４５)、
Ｎ－[(３－アミノ－１－ピペリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４４７)
Ｎ－(３－アミノピロリジン－１－イル)スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４６７)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[[３－(メチルアミノ)－１－ピペリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５０８)、
Ｎ－[(５－アミノ－３－アザビシクロ[３.１.０]ヘキサン－３－イル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５２１)、
Ｎ－[３－[アセチル(メチル)アミノ]ピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５３３)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(３－メトキシ－１－ピペリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５４５)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[３－(メチルアミノ)ピロリジン－１－イル]スルホニル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５５４)、
Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５５７)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－メチルスルホニルピロリジン－１－イル)スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５６０)、
Ｎ－[(３－アセトアミド－１－ピペリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５８６)、
【１７１９】
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[[３－(メタンスルホンアミド)－１－ピペリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６００)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(３－ヒドロキシ－１－ピペリ

ジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６０８)、
Ｎ－[[(３Ｒ)－３－アミノ－１－ピペリジル]スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６１４)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－ピロリジン－１－イルスルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６１９)および
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４８)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－ヒドロキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル)スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３９８)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(２－ピリジルスルファモイル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[[(４Ｓ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－５－イル]スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７８９)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[[(３Ｒ)－３－ピペリジル]スルファモイル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルファモイル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－ピリジルスルファモイル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４４８)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルファモイル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５９)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[[(１Ｒ,４Ｒ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－５－イル]スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４７)、
Ｎ－(３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９５６)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(３,３,３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル)スルファモイル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド、
【１７２０】
Ｎ－(３,８－ジアザビシクロ[３.２.１]オクタン－３－イルスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３７)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(３Ｒ)－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル]スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２７)、
Ｎ－[(３Ｒ,４Ｒ)－３,４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジ

ン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３４)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]スルファモイル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３５)、
Ｎ－[(５－アミノ－３,３－ジフルオロ－１－ピペリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２０９)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(６－メトキシ－２－ピリジル)スルファモイル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[[(３Ｒ)－ピロリジン－３－イル]スルファモイル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(３Ｓ)－３－フルオロピロリジン－１－イル]スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２８)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(３Ｒ)－３－メトキシピロリジン－１－イル]スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９３)、
Ｎ－[(３,３－ジフルオロ－５－ヒドロキシ－１－ピペリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５０８)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[[(３Ｓ)－３－ピペリジル]スルファモイル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド、
Ｎ－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－２－(２－ベンジル－２－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３２５)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)
Ｎ－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７７)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)
【１７２１】
製造例８３：１－[３－フルオロ－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)フェノキシ]－２－メチル－プロパン－２－オール
工程１：１－(３－ブロモ－５－フルオロ－フェノキシ)－２－メチル－プロパン－２－オール
【化６２２】



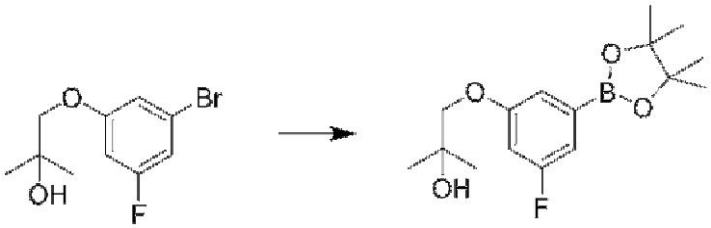
３－ブロモ－５－フルオロ－フェノール(９.０ｇ、４７ｍｍｏｌ)、１－クロロ－２－メチル－プロパン－２－オール(５.１１６ｇ、４７.１２ｍｍｏｌ)に、水酸化ナトリウム水溶液(３７.６９ｇ、９４.２４ｍｍｏｌ)を添加し、反応混合物を１２０℃で５日、耐圧容器で加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗製の生成物をジクロロメタン中０～１０％酢酸エチルの勾配を利用する２２０ｇのシリカゲルで精製した。不純生成物をジクロロメタン中０～１０％酢酸エチルの勾配を使用する２２０ｇの金シリカゲルで再精製して、１－(３－ブロモ－５－フルオロ－フェノキシ)－２－メチル－プロパン－２－オール(４.

７５ｇ、１８．０mmol、３８％)を得た。ESI-MS m/z 計算値262.00046，実測値263.0 (M+1)$^+$；保持時間：1.57分(3分ラン)

【１７２２】

工程２：１－[３－フルオロ－５－(４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル)フェノキシ]－２－メチル－プロパン－２－オール

【化６２３】



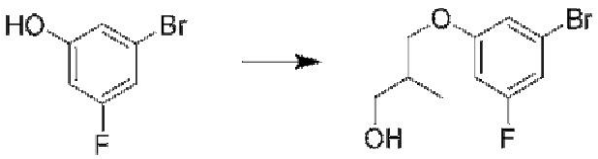
フラスコ中の１－(３－ブロモ－５－フルオロ－フェノキシ)－２－メチル－プロパン－２－オール(５．２５０ｇ、１９．９５mmol)および４，４，５，５－テトラメチル－２－(４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル)－１，３，２－ジオキサボロラン(７．５９８ｇ、２９．９２mmol)に、酢酸カリウム(４．８９４ｇ、４９．８７mmol)および[１，１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン付加物(７２９．９mg、０．９９７５mmol)、続いてジオキサン(３２．５８mL)を添加した。懸濁液を窒素で１０分通気することにより脱気し、反応物を油浴中８５℃で３時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をヘキサン中０～５０％酢酸エチルの勾配を使用する３３０ｇのシリカゲルで精製して、１－[３－フルオロ－５－(４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル)フェノキシ]－２－メチル－プロパン－２－オール(５．２３ｇ、１６．８６mmol、８４．５２％)を得た。生成物は不純であり、さらに精製することなく次工程で使用した。ESI-MS m/z 計算値310.17517，実測値311.5 (M+1)$^+$；保持時間：1.895分(3分ラン)

【１７２３】

製造例８４：３－[３－フルオロ－５－(４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル)フェノキシ]－２－メチル－プロパン－１－オール

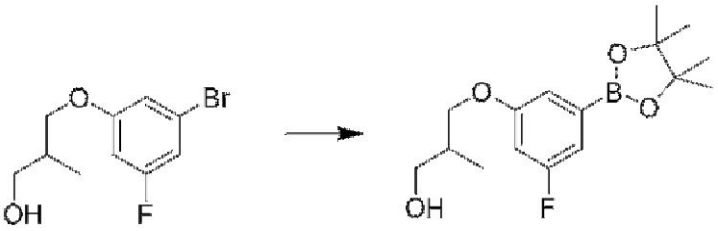
工程１：３－(３－ブロモ－５－フルオロ－フェノキシ)－２－メチル－プロパン－１－オール

【化６２４】

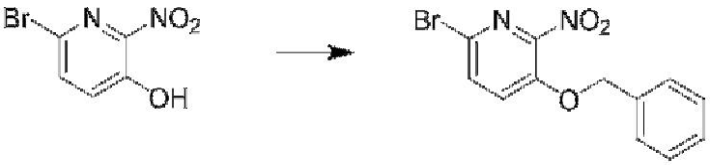


撹拌中の３－ブロモ－５－フルオロ－フェノール(２．２７０ｇ、１１．８８mmol)、２－メチルプロパン－１，３－ジオール(１．０７１ｇ、１１．８８mmol)およびトリフェニルホスファン(３．４２８ｇ、３．０２８mL、１３．０７mmol)のテトラヒドロフラン(７１．８２mL)溶液に、０℃で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(２．６４３ｇ、２．５３２mL、１３．０７mmol)を添加した。氷浴を外し、反応物を５５℃で１８時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウムで２回およびブラインで２回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗製の生成物をジクロロメタン中０～１５％酢酸エチルの勾配を使用する２２０ｇのシリカゲルを使用して精製して、３－(３－ブロモ－５－フルオロ－フェノキシ)－２－メチル－プロパン－１－オール(１．７３ｇ、６．５７mmol、５５．３％)を無色液体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.87 (dt, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 9.5, 6.3 Hz, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値262.00046，実測値265.0 (M+1)+；保持時間：1.58分(3分ラン)

【１７２４】
工程２：３－[３－フルオロ－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)フェノキシ]－２－メチル－プロパン－１－オール
【化６２５】

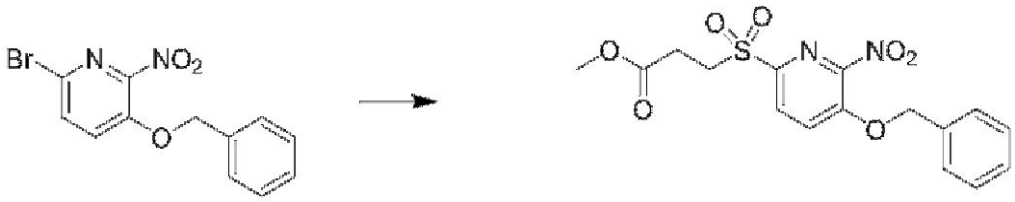


フラスコ中の３－(３－ブロモ－５－フルオロ－フェノキシ)－２－メチル－プロパン－１－オール(１.７ｇ、６.５mmol)および４,４,５,５－テトラメチル－２－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－１,３,２－ジオキサボロラン(２.４６１ｇ、９.６９２mmol)に、酢酸カリウム(１.５８５ｇ、１６.１５mmol)および[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン付加物(２３６.３mg、０.３２３０mmol)、続いてジオキサン(１０.５５mL)を添加した。懸濁液を窒素を反応混合物をとおして１０分バブリングすることにより脱気し、反応物を油浴中、８５℃で２.５時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をヘキサン中０～５０％酢酸エチルの勾配を使用する２２０ｇのシリカゲルで精製して、３－[３－フルオロ－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)フェノキシ]－２－メチル－プロパン－１－オール(１.７７ｇ、５.７１mmol、８８％)を橙色粘性液体として得た。生成物は、いくぶん不純物を含んだ。これをさらに精製することなく次工程で使用した。ESI-MS m/z 計算値310.17517, 実測値311.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.81分(3分ラン)
【１７２５】
製造例８５：５－(ベンジルオキシ)－６－ニトロピリジン－２－スルホンアミド
工程１：３－ベンジルオキシ－６－ブロモ－２－ニトロ－ピリジン
【化６２６】



６－ブロモ－２－ニトロ－ピリジン－３－オール(１.３６ｇ、６.２１mmol)のN,N－ジメチルホルムアミド(１５mL)溶液に、炭酸カリウム(１.７１７ｇ、１２.４２mmol)を添加し、続いてブロモメチルベンゼン(１.１１５ｇ、７７５.４μL、６.５２０mmol)を添加した。混合物を６０℃で一夜加熱し、酢酸エチルおよび水に分配した。水層を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を水で３回およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗製の物質をヘキサンに懸濁し、濾過により回収し、空気乾燥させて、３－ベンジルオキシ－６－ブロモ－２－ニトロ－ピリジン(１.６１ｇ、５.２１mmol、８３.８％)を、黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 6H), 5.25 (s, 2H)
【１７２６】
工程２：メチル３－[(５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]プロパノエート

【化６２７】

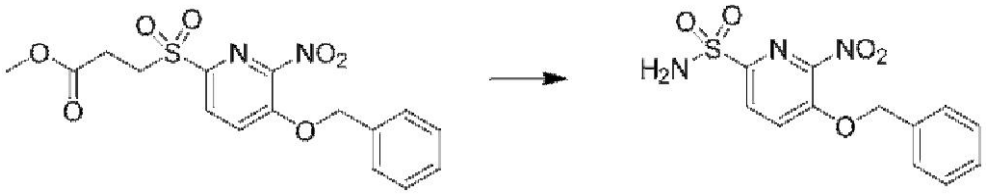


３－ベンジルオキシ－６－ブロモ－２－ニトロ－ピリジン(５８５mg、１．８９mmol)および(３－メトキシ－３－オキソ－プロピル)スルフィニルオキシナトリウム(３２９．５mg、１．８９２mmol)のジメチルスルホキシド(５mL)中の混合物を、窒素で２分パージした。銅(Ｉ)ヨージド(７２０．７mg、３．７８４mmol)を反応混合物に添加した。混合物を８０℃で一夜加熱し、酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。得られた沈殿を濾過により除去し、酢酸エチルで洗浄した。水層を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を水で３回およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗製の物質をカラムクロマトグラフィー(４０～６０％酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製して、メチル３－[(５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]プロパノエート(２１０mg、０．５５２mmol、２９．２％)を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 5H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H)

【１７２７】

工程３：５－(ベンジルオキシ)－６－ニトロピリジン－２－スルホンアミド

【化６２８】



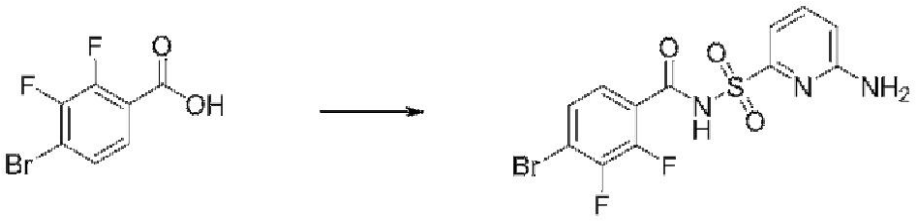
テトラヒドロフラン(１０mL)をメチル３－[(５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]プロパノエート(１．１４１ｇ、３．０００mmol)のメタノール(２０mL)懸濁液に添加した。得られた溶液を０℃に冷却した。ナトリウムメトキシド(メタノール中０．５Ｍの６．０００mL、３．０００mmol)を滴下した。混合物を室温で１５分撹拌した。混合物を蒸発乾固して、淡褐色固体を得た。この固体を、ジクロロメタン(３０mL)に懸濁し、Ｎ－クロロスクシンイミド(４００．６mg、３．０００mmol)を反応混合物に添加した。混合物を室温で１０分撹拌した。反応物をＮ－クロロスクシンイミド(８０．１２mg、０．６０００mmol)で再充填した。混合物は透明になった。混合物を室温で５分撹拌した。得られた溶液をアンモニア(０．５Ｍの３６mL、１８．００mmol)に０℃で添加した。混合物を室温で３０分撹拌し、ジクロロメタンおよび水に分配した。水層をジクロロメタンで３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、黄色固体を得た(３４２mg)。粗製の物質をさらに精製することなく、直接次工程で使用した。ESI-MS m/z 計算値309.04, 実測値310.3 $(M+1)^{+}$; 保持時間: 1.10分(3分ラン)

【１７２８】

製造例８６：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－フルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ベンズアミド(化合物１４９７)

工程１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－ブロモ－２,３－ジフルオロ－ベンズアミド

【化６２９】

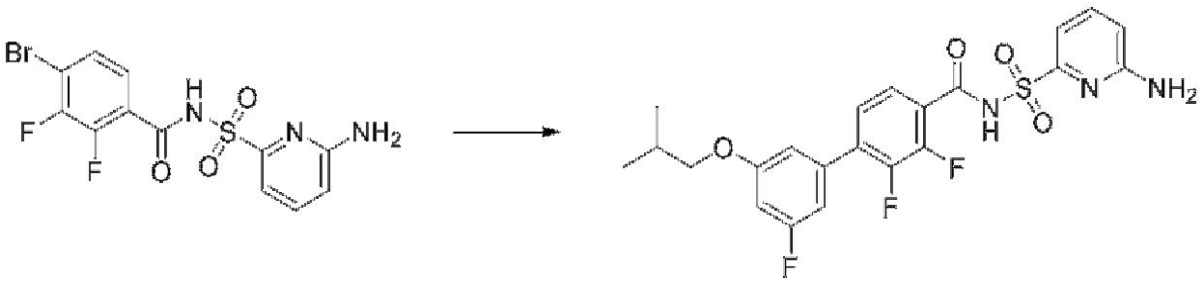


４－ブロモ－２,３－ジフルオロ－安息香酸(２.６６ｇ、１１.２mmol)のN,N－ジメチルホルムアミド(２.３mL)に、ジ(イミダゾール－１－イル)メタノン(２.７ｇ、１７mmol)を室温で添加し、反応物を６５℃で１時間加熱した。別に６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(２.４ｇ、１４.０mmol)のN,N－ジメチルホルムアミド(２mL)溶液に水素化ナトリウム(５６１mg、１４.０mmol)を０℃で添加し、１０分～１時間撹拌した。反応物を０℃に再冷却し、上記からの付加物を添加し、反応物を６５℃で１.５時間加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブライン溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、これをヘキサン中０～１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－ブロモ－２,３－ジフルオロ－ベンズアミド(３.８ｇ、９.７mmol、８６％)を生成物として得た。ESI-MS m/z 計算値390.94, 実測値392.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.1分(3分ラン)

【１７２９】

工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,３－ジフルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ベンズアミド

【化６３０】

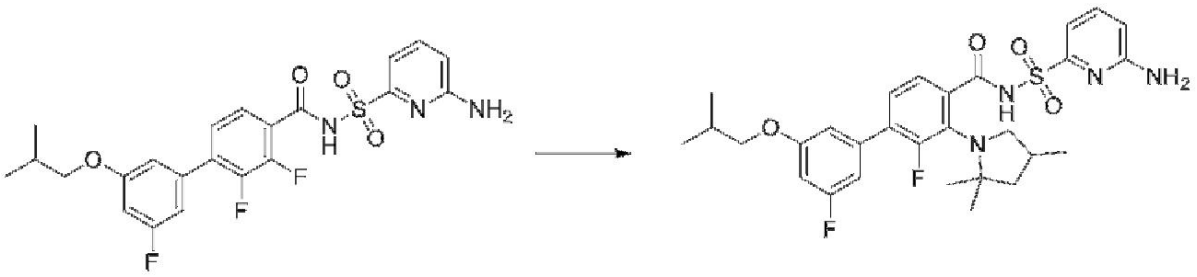


バイアル中のＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－ブロモ－２,３－ジフルオロ－ベンズアミド(７００mg、１.７９mmol)、(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ボロン酸(５６８mg、２.６８mmol)、炭酸カリウム(７４０mg、５.４mmol)の混合物に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロライド(１３０.６mg、０.１７８５mmol)およびN,N－ジメチルホルムアミド(４.８mL)および水(１.２mL)を添加し、反応混合物を窒素下、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷却しセライトパッドで濾過し、濾液を酢酸エチルおよびブライン溶液でで希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、これをジクロロメタン中５～１００％酢酸エチルを使用するシリカゲルで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,３－ジフルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ベンズアミド(１７４mg、０.３６３mmol、２０.３％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.73 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.07 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値479.11, 実測値480.2 $(M+1)^+$; LCMS 保持時間: 1.8分(3分ラン)

【１７３０】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－フルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ベンズアミド(化合物１４９７)

【化６３１】



２,２,４－トリメチルピロリジン(３５.４１mg、０.３１２８mmol)およびＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,３－ジフルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ベンズアミド(３０.００mg、０.０６２５７mmol)の混合物に１－メチルピロリジン－２－オン(０.３mL)を添加し、反応混合物を１９０℃で２時間加熱した。反応混合物を冷却し、５mMギ酸アンモニウム水中１０～９９％アセトニトリルの勾配を使用する逆相ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－フルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ベンズアミド(化合物１４９７)(７.６mg、０.０１３mmol、４.２％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.03 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 3.92 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 12.6, 7.3 Hz, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.87 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値572.23, 実測値573.1 (M+1)$^{+}$; LCMS 保持時間: 1.77分(3分ラン)

【１７３１】

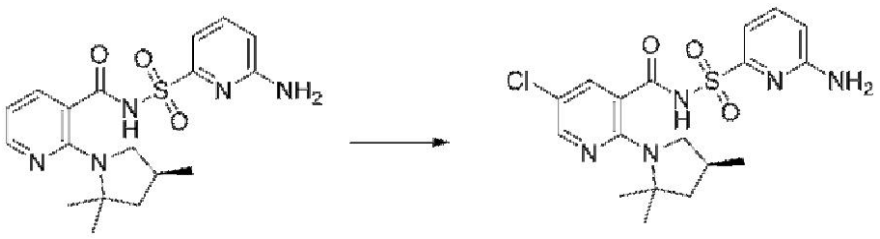
製造例８７：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４１)

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(５６.７９mg、０.１０２２mmol)およびＮ－クロロスクシンイミド(１３.６５mg、０.１０２２mmol)のジクロロメタン(４００μL)溶液を、一夜還流で撹拌した。ジクロロメタンを窒素流下蒸発させ、残渣をジメチルスルホキシドに溶解し、水中１０～９９％アセトニトリルの勾配を使用する分取ＨＰＬＣクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６４１)(１８mg、０.０３０mmol、２９.５％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.93 (dt, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.22 (dt, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 12. 0, 5.6 Hz, 1H), 1.57 - 1.33 (m, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値589.19257, 実測値590.0 (M+1)$^{+}$; 保持時間: 3.06分

【１７３２】

製造例８８：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６０３)

【化６３２】

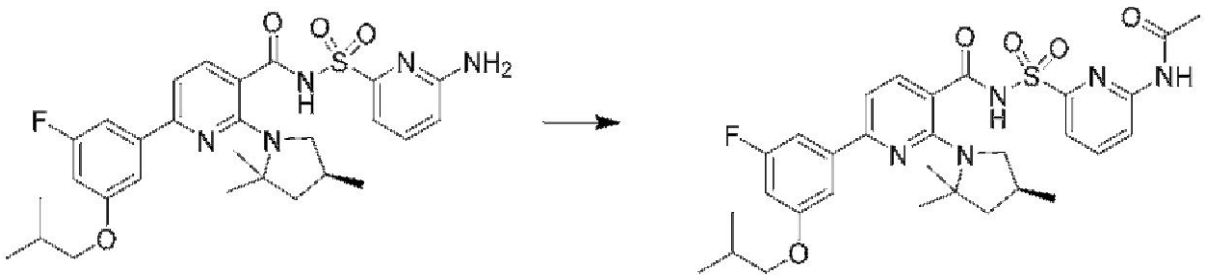


Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９４６)(４０.０mg、０.１０２mmol)およびＮ－クロロスクシンイミド(１３.６５mg、０.１０２２mmol)のジクロロメタン(４００μL)を、３日還流で撹拌した。反応混合物を直接ジクロロメタン中の０～５％メタノールの直線勾配を用いるシリカゲル(４ｇ)クロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６０３)(２５mg、０.０５８mmol、５７％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.27 - 8.00 (m, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.17 (dq, J = 13.0, 7.1, 6.7 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値423.1132, 実測値424.0 (M+1)$^+$; 保持時間: 1.75分

【１７３３】

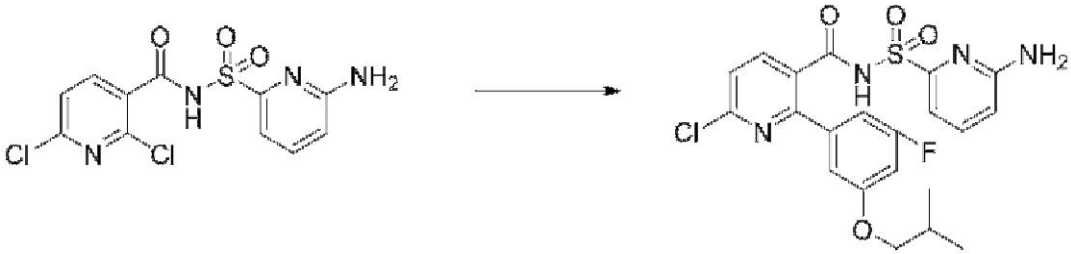
製造例８９：Ｎ－[(６－アセトアミド－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６５２)

【化６３３】

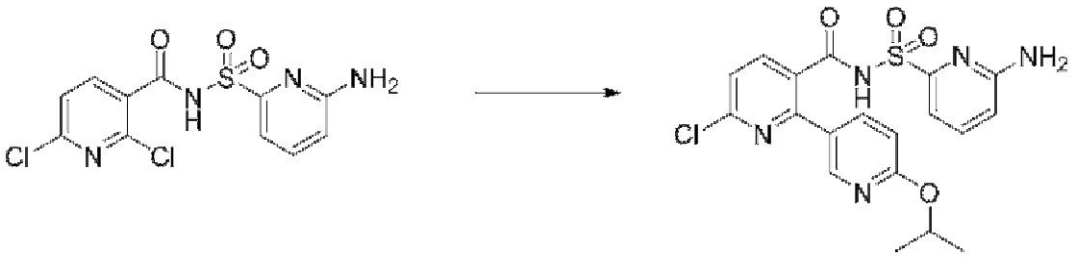


Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(５６.７８mg、０.１０２２mmol)のピリジン(１６１.７mg、１６５.３μL、２.０４４mmol)溶液を、酢酸無水物(１０４.３mg、９６.４０μL、１.０２２mmol)で処理し、４５℃で２.５時間加熱した。反応混合物をジメチルスルホキシド水溶液の９：１(ｖ／ｖ)混合物で希釈し、分取ＨＰＬＣクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アセトアミド－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６５２)(２２mg、０.０３６mmol、３５％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (ddd, J = 10.2, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値597.2421, 実測値598.0 (M+1)$^+$; 保持時間: 2.83分

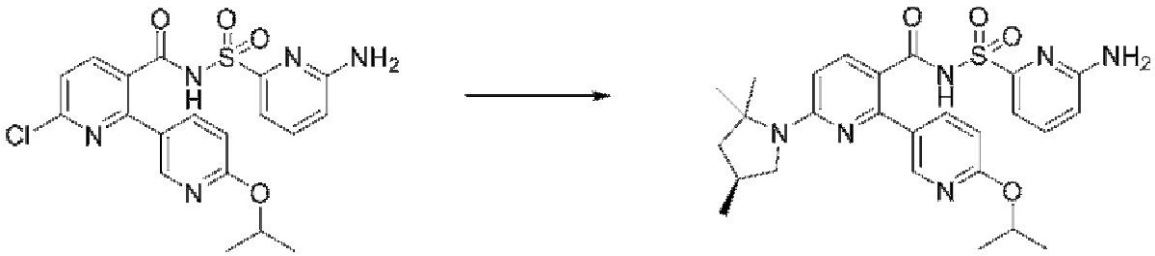
【１７３４】
製造例９０：Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－６－クロロ－２－(３－フルオロ－５－イソブトキシフェニル)ニコチンアミド
【化６３４】



Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－２,６－ジクロロニコチンアミド(２.６ｇ、７.４mmol)および２－(３－フルオロ－５－イソブトキシフェニル)－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(２.３ｇ、７.７mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１２mL)および水(３mL)中の混合物を、窒素下、７０℃で３０分加熱し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)(０.２０ｇ、０.１７mmol)および炭酸ナトリウム(４.８ｇ、４５mmol)を反応混合物に添加した。混合物を７０℃で１８時間撹拌し、ヘキサン中４０～１００％酢酸エチルのオウバイで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物をさらに逆相ＨＰＬＣで単離し、白色固体をＮ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－６－クロロ－２－(３－フルオロ－５－イソブトキシフェニル)ニコチンアミド(０.３７ｇ、０.７７mmol、１４％)として単離した。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz): δ 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm. LC-MS: $(M+H)^+$ = 479.1
【１７３５】
製造例９１：Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－６－クロロ－６’－イソプロポキシ－[２,３’－ビピリジン]－３－カルボキサミド
【化６３５】



スルホンアミドＮ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－２,６－ジクロロニコチンアミド(２.１ｇ、６.０mmol)および２－イソプロポキシ－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン(１.７ｇ、６.６mmol)のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１２mL)および水(３mL)中の混合物を、窒素下、７０℃で２０分加熱し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)(０.１５ｇ、０.１３mmol)および炭酸ナトリウム(１.９ｇ、１８mmol)を添加した。混合物を７０℃で１９時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、粗製の生成物をヘキサン中４０～１００％酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物をさらに逆相ＨＰＬＣで単離し、白色固体をＮ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－６－クロロ－６’－イソプロポキシ－[２,３’－ビピリジン]－３－カルボキサミド(０.７２ｇ、１.６mmol、２７％)として単離した。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz): δ 8.33 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6H) ppm

【１７３６】
製造例９２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４３６)
【化６３６】

Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－６－クロロ－６’－イソプロポキシ－[２,３’－ビピリジン]－３－カルボキサミド(０.０５０ｇ、０.１１mmol)およびフッ化セシウム(０.０８５ｇ、０.５６mmol)を、ジメチルスルホキシド(０.５mL)中で合わせた。反応混合物を１５０℃で１６時間撹拌した。(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(０.０３７９ｇ、０.３３５mmol)を反応混合物に添加し、混合物を１５０℃で１０時間撹拌した。粗製の生成物を水中１０～９９％アセトニトリルの勾配を使用する逆相ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４３６)(０.００２６ｇ、０.００５０mmol、４.５％)を得た。ESI-MS m/z 計算値424.2, 実測値525.3 (M+1)$^+$; 保持時間: 1.89分
【１７３７】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成できる。
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４０９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－６－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－６－[(４Ｒ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４９１)。
【１７３８】
製造例９３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－シアノ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５６４)
【化６３７】

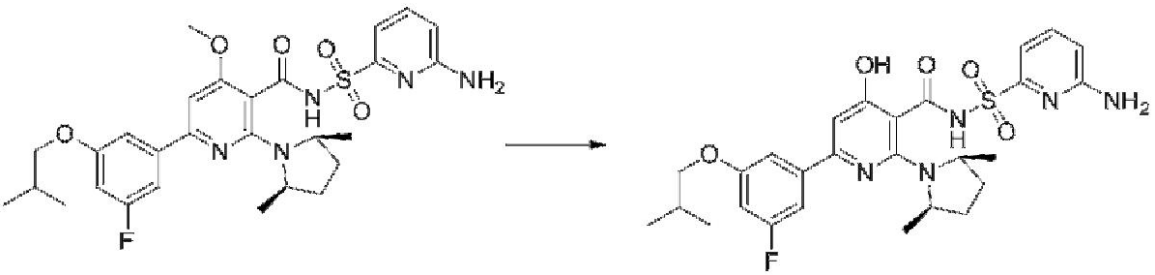
[(２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’,４’,６’－トリイソプロピル－１,１’－ビフェニル)－２－(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(４.１８６mg、０.００５２７０mmol)、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－[２－(２,４,６－トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン(２.２３８mg、０.００５２７０mmol)、フェリシアン化カリウム(II)三水和物(２２.２６mg、０.０５２７０mmol)、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチ

ルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５２)(４４.７mg、０.１０５４mmol)をバイアルに添加し、バイアルを窒素でパージした。脱酸素ジオキサン(５００μL)および炭酸カリウム(０.０５Mの２６３.６μL、０.０１３１８mmol)溶液を反応混合物に添加し、ヘットスペースを窒素でパージし、密閉バイアルを１００℃で１時間撹拌した。粗製の生成物を水中１０～９９％アセトニトリルの勾配を使用する逆相ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－シアノ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５６４)(１.８mg、０.００４３mmol、４.１％)を得た。ESI-MS m/z 計算値414.1474, 実測値415.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.49分

【１７３９】

製造例９４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－ヒドロキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４３０)

【化６３８】



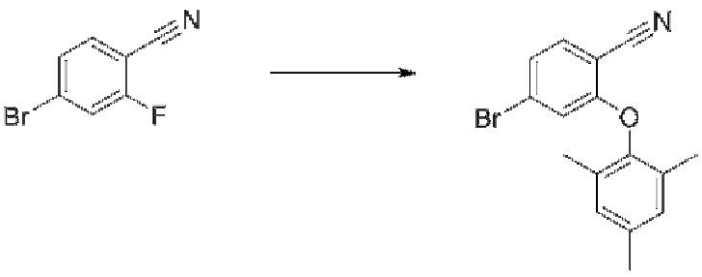
窒素パージしたフラスコ中、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－メトキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１２５４)(１７.５mg、０.０３０６mmol)をジクロロメタン(１.５７７mL)に溶解した。混合物を－７８℃に冷却し、トリブロモボラン(８１１.２mg、１Mの３０６.１μL、０.３０６１mmol)を反応混合物に滴下した。混合物を室温にゆっくり温めた。混合物を一夜環境温度で撹拌した。反応混合物を氷(約５mL)に添加した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、５mM塩酸水溶液中１～９９％アセトニトリルの勾配を使用する逆相ＨＰＬＣで精製した。化合物をさらに溶離剤としてジクロロメタンを使用するシリカゲルで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－ヒドロキシ－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４３０)(３.２mg、０.００５７mmol、１９％)を灰白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値557.2108, 実測値558.3 $(M+1)^+$, 保持時間: 1.84分

【１７４０】

製造例９５：４－ブロモ－２－(メシチルオキシ)安息香酸

工程１：４－ブロモ－２－(メシチルオキシ)ベンゾニトリル

【化６３９】



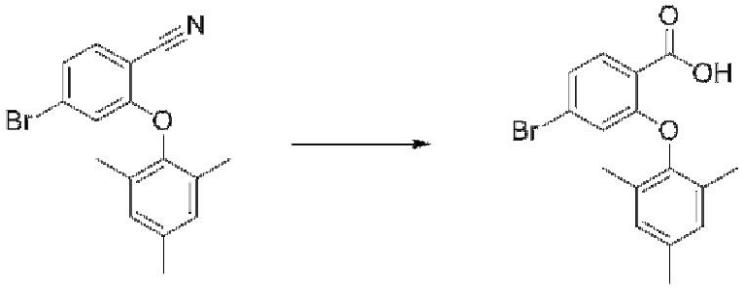
４－ブロモ－２－フルオロ－ベンゾニトリル(１.２ｇ、６.０mmol)、２,４,６－トリメチルフェノール(７８０mg、６.１mmol)、炭酸カリウム(２.５０ｇ、１８.１mmol)、ジメ

チルスルホキシド(９．０mL)の混合物を、１４０℃で２時間、マイクロ波で照射した。水(２０mL)を添加し、得られた混合物を５分撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体を水で洗浄し、減圧下、５０℃で１６時間乾燥させて、４－ブロモ－２－(メシチルオキシ)ベンゾニトリル(１．８ｇ、９５％)を褐色固体として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 6H) ppm

【１７４１】

工程２：４－ブロモ－２－(メシチルオキシ)安息香酸

【化６４０】



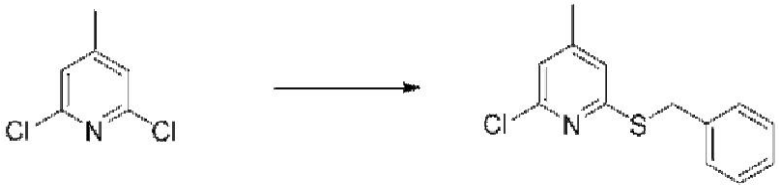
４－ブロモ－２－(メシチルオキシ)ベンゾニトリル(１．８ｇ、９．０mmol)を、水酸化ナトリウム(３．０ｇ、７５mmol)を含むエタノール(６mL)および水(１２mL)に懸濁させた。混合物を９０℃で１６時間撹拌した。塩酸(６M、１３mL)、続いて水(２０mL)を反応混合物に添加し、懸濁液を１０分撹拌し、濾過し、水、次いでヘキサンで洗浄して、４－ブロモ－２－(メシチルオキシ)安息香酸を灰白色固体として得た(１．７ｇ、５．１mmol、５７％)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz): 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 6H) ppm

【１７４２】

製造例９６：６－メトキシ－４－メチルピリジン－２－スルホンアミド

工程１：２－ベンジルスルファニル－６－クロロ－４－メチルピリジン

【化６４１】

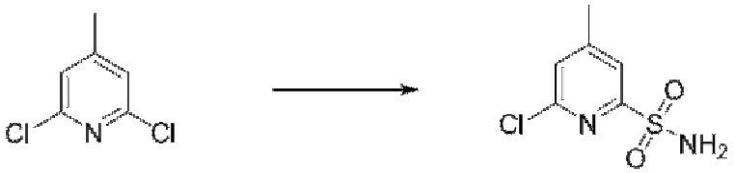


２，６－ジクロロ－４－メチル－ピリジン(４．７４ｇ、２９．３mmol)をテトラヒドロフラン(４７．４０mL)に、フェニルメタンチオール(３．６３４ｇ、３．４３５mL、２９．２６mmol)と共に溶解し、２－メチルプロパン－２－オレート(ナトリウムイオン(１))(２Mの２９．２６mL、５８．５２mmol)を反応混合物に添加した。反応物を１６時間撹拌し、水および酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗製の物質をさらに精製することなく使用した。２－ベンジルスルファニル－６－クロロ－４－メチル－ピリジン(６．９１ｇ、２７．７mmol、９４．５％)を得た。ESI-MS m/z 計算値249.0379, 実測値250.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.78分

【１７４３】

工程２：６－クロロ－４－メチルピリジン－２－スルホンアミド

【化６４２】



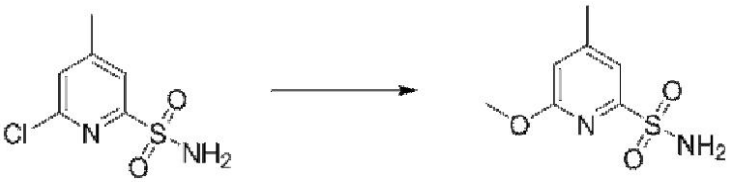
２－ベンジルスルファニル－６－クロロ－４－メチル－ピリジン(６．８７ｇ、２７．５m

mol)のジクロロメタン(４１．２２mL)、水(１３．７４mL)、塩酸水溶液(１Mの２．７５１mL、２．７５１mmol)の二相混合物を、ブライン氷浴で冷却した。(註：塩酸水溶液を、塩素付加による他の遅延発熱を避けるために添加する。)。塩素(７．８００ｇ、１１０．０mmol)を、１時間にわたり、溶液を通してバブリングした(３回、２分感覚)。反応物を０℃で撹拌した。１．５時間後(ＵＰＬＣにより反応モニター)、反応物を水酸化アンモニウム(２８％ｗ／ｖの４１．３２mL、３３０．１mmol)の氷浴で冷却した溶液に滴下した。反応物を室温に温め、１５分撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(６０mL)および水(２０mL)に分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(６０mLずつ)で２回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。得られた固体をジクロロメタン(３０mL)で摩砕し、濾過した。固体を最小ジクロロメタンで洗浄して、６－クロロ－４－メチル－ピリジン－２－スルホンアミドを灰白色固体として得た(３．１８ｇ、１５．４mmol、５６．０％)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (dd, J = 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). ESI-MS m/z 計算値205.99167, 実測値206.9 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.3分

【１７４４】

工程３：６－メトキシ－４－メチルピリジン－２－スルホンアミド

【化６４３】

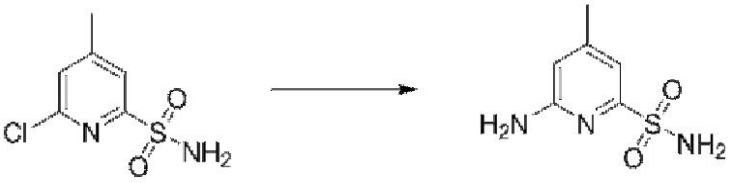


６－クロロ－４－メチルピリジン－２－スルホンアミド(５００mg、２．４２mmol)を、メタノール中のナトリウムメトキシド(２．５３７ｇ、２５％ｗ／ｖの２．６１５mL、１２．１０mmol)に添加し、６５℃で加熱した。１時間後、全出発物質が無くなり、２生成物が形成された。反応混合物を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。粗製の生成物をヘキサン中０～１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、６－メトキシ－４－メチルピリジン－２－スルホンアミド(１２６mg、０．６２３mmol、２５．７％)を得た。ESI-MS m/z 計算値202.04121, 実測値203.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.32分

【１７４５】

製造例９７：６－アミノ－４－メチルピリジン－２－スルホンアミド

【化６４４】



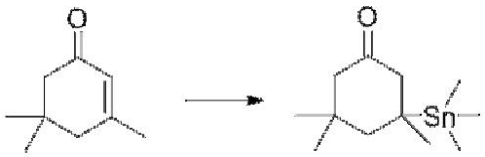
６－クロロ－４－メチルピリジン－２－スルホンアミド(５００mg、２．４２mmol)を、水酸化アンモニウム水溶液(２８％ｗ／ｖの３．０２９mL、２４．２０mmol)に溶解し、マイクロ波リアクターで、１時間、１５０℃で照射した。反応物を蒸発させて、固体を水およびメタノールで洗浄して過剰の水酸化アンモニウムを除去した。得られた固体は、生成物と出発物質の混合物であった。混合物をさらに精製することなく次工程で用いた。６－アミノ－４－メチルピリジン－２－スルホンアミド(２００mg、１．０７mmol、４４．２％)を得た。ESI-MS m/z 計算値187.04155, 実測値188.0 $(M+1)^+$; 保持時間: 0.21分

【１７４６】

製造例９８：４,４,５,５－テトラメチル－２－(３,３,５,５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)－１,３,２－ジオキサボロラン

工程１：３,３,５－トリメチル－５－トリメチルスタンニル－シクロヘキサノン

【化６４５】

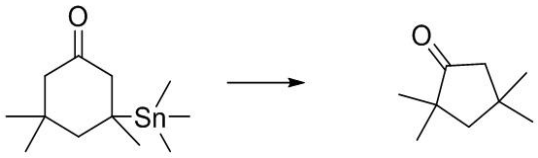


撹拌しているトリメチル(トリメチルスタンニル)スタンナン(３．５５５ｇ、２．２５０ｍL、１０．８５mmol)のテトラヒドロフラン(５０mL)溶液に、－２０℃で、メチルリチウム(４．９６４ｇ、１．６Ｍの６．７８１mL、１０．８５mmol)を添加し、混合物を－２０℃で１５分撹拌した。３,５,５－トリメチルシクロヘキシ－２－エン－１－オン(１．００ｇ、７．２４mmol)をゆっくり添加し、反応混合物を０℃に温め、３０分撹拌し、メタノール(６９５．６mg、８７９．４μL、２１．７１mmol)で反応停止させた。反応混合物を室温に温め、水で希釈し、ジエチルエーテルで２回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、濃縮して黄色油状物を得て、これを溶離剤として１００％ヘキサン、続いて溶離剤として１００％ジクロロメタンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、３,３,５－トリメチル－５－トリメチルスタンニル－シクロヘキサノン(２．０１ｇ、６．６３mmol、９１．７％)を透明油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 1.92 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 0.07 (s, 9H), 0.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H)

【１７４７】

工程２：２,２,４,４－テトラメチルシクロペンタノン

【化６４６】

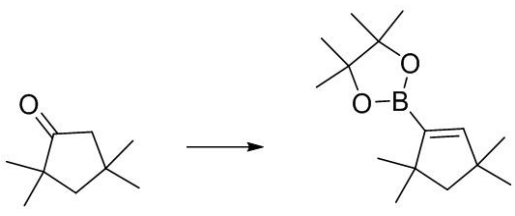


撹拌中の３,３,５－トリメチル－５－トリメチルスタンニル－シクロヘキサノン(４．１７ｇ、１３．８mmol)のジクロロメタン(７９．２３mL)溶液に、窒素雰囲気下、０℃で、四塩化チタン(２．６１０ｇ、２．１８３mL、１３．７６mmol)を添加(滴下)し、添加により暗褐色となった。添加完了後、反応混合物は褐色懸濁液であり、これを２０分、０℃で撹拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液添加により反応停止させた(注意：ガス発生、反応物は、水層としての紫色懸濁液を含む二相となった)。得られた混合物をジクロロメタンで２回抽出し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、注意深く透明油状物まで濃縮した。１００％での溶出によるシリカゲルクロマトグラフィーでの精製により、２,２,４,４－テトラメチルシクロペンタノン(１．６７ｇ、１１．９mmol、８６．６％)を透明油状物として得た。

【１７４８】

工程３：４,４,５,５－テトラメチル－２－(３,３,５,５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)－１,３,２－ジオキサボロラン

【化６４７】



２,２,４,４－テトラメチルシクロペンタノン(１．６７ｇ、１１．９mmol)に、テトラヒドロフラン(１６．７０mL)をを添加し、反応物を－７８℃に冷却した。反応物を１０分撹

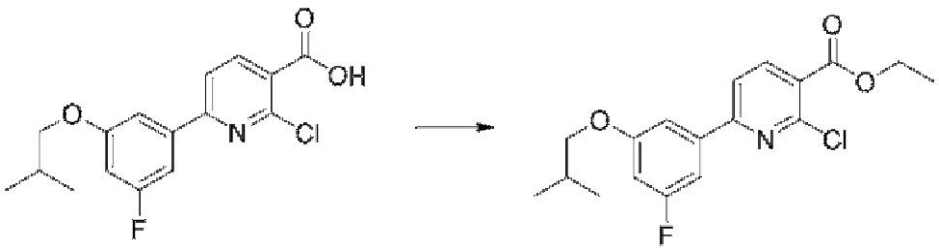
拌し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(１Ｍの１４．２９mL、１４．２９mmol)を滴下し、反応物を－７８℃で１時間撹拌した。テトラヒドロフラン(１２．５mL)に溶解した１,１,１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(５．１０５ｇ、１４．２９mmol)を滴下し、反応物を室温に温め、１６時間撹拌した。飽和塩化ナトリウム水溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、橙色シロップ状物まで蒸発させた。粗製の橙色シロップ状物をビス(ピナコール)ジボロン(４．５３５ｇ、１７．８６mmol)、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(８７１．５mg、１．１９１mmol)および酢酸カリウム(３．５０７ｇ、３５．７３mmol)のジメチルホルムアミド(１６．７０mL)の混合物に添加した。反応物を窒素でパージし、６５℃で１６時間加熱した。飽和塩化ナトリウム水溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。粗製の生成物を１００％ヘキサン～ヘキサン中４０％酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、４,４,５,５－テトラメチル－２－(３,３,５,５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)－１,３,２－ジオキサボロラン(６５１mg、２．６０mmol、２１．８％)を白色固体として得た。

【１７４９】

製造例９９：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９２)(異性体１)(化合物２３７４)(異性体２)

工程１：エチル２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキシレート

【化６４８】

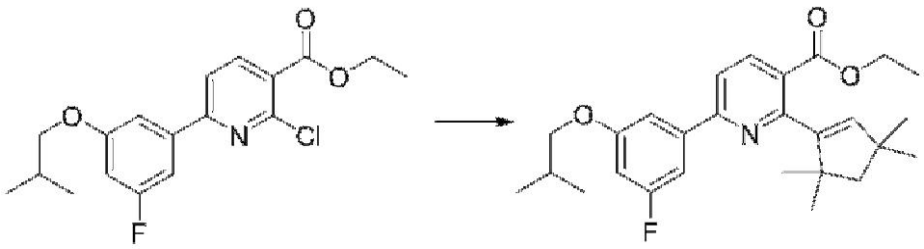


２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(５．０７７ｇ、１５．５３mmol)をエチルアルコール(５０．２６mL)に溶解し、塩化チオニル(２．２１８ｇ、１．３６０mL、１８．６４mmol)を滴下した。得られた溶液を７６℃(還流)までゆっくり加熱し、７６℃で５時間撹拌した。帯褐色溶液を濃縮して、溶媒を除去した。粗製の残渣を酢酸エチルに再溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン水溶液で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、１００％ヘキサン～１００％酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、エチル２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキシレート(３．６４ｇ、１０．３mmol、６６．６％)を白色固体として得た。

【１７５０】

工程２：エチル６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,３,５,５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート

【化６４９】

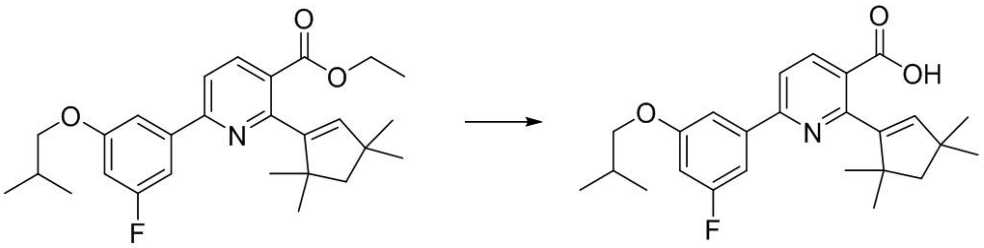


エチル２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキシレート(８４１．８mg、２．３９３mmol)、４，４，５，５－テトラメチル－２－(３，３，５，５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)－１，３，２－ジオキサボロラン(５９８．７mg、２．３９３mmol)、[１，１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(５２５．３mg、０．７１７９mmol)、炭酸ナトリウム(７６０．９mg、７．１７９mmol)のジオキサン(１０．７７mL)および水(１．１９６mL)の混合物を、密閉容器中、１５０℃で１６時間加熱した。反応物を濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄した。抽出物を蒸発させて、残渣を１００％ヘキサン～ヘキサン中２５％酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、エチル６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３，３，５，５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート(４６０．３mg、１．０４７mmol、４３．７５％)を淡黄色固体として得た。

【１７５１】

工程３：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３，３，５，５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸

【化６５０】

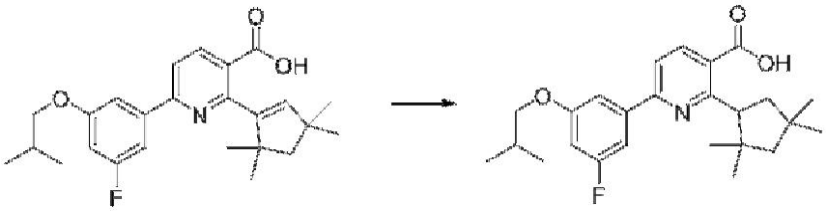


エチル６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３，３，５，５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート(４６０．３mg、１．０４７mmol)および水酸化ナトリウム(１Mの２．６１７mL、２．６１７mmol)のテトラヒドロフラン(２．６０６mL)および水(２．６０６mL)中の溶液を、５０℃で６．５時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、１M塩酸で中和し、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３，３，５，５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸(３８９．１mg、０．９４５５mmol、９０．３２％)を黄色針状物として得た。

【１７５２】

工程４：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２，２，４，４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボン酸

【化６５１】



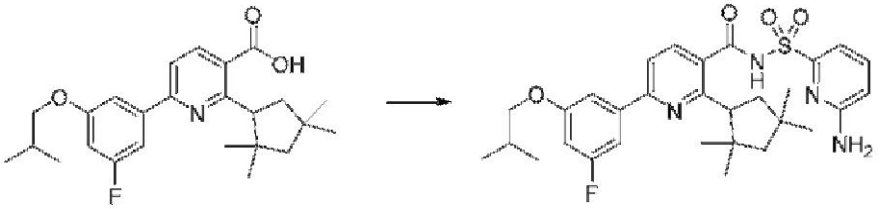
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３，３，５，５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸(３８９．１mg、０．９４５５mmol)、水酸化パラジウム(７９．６７mg、０．５６７３mmol)およびギ酸アンモニウム(１．１９２g、１８．９１mmol)のエタノール(１０mL)中の混合物をマイクロ波バイアル中で合わせ、８５℃で３時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、蓋を開け、ギ酸アンモニウム(１．１９２g、１８．９１mmol)および水酸化パラジウム(７９．６７mg、０．５６７３mmol)を添加し、窒素を２分溶液を通してバブリングし、バイアルを蓋し、８５℃でさらに４時間、マイクロ波リアクターに戻した。反応物をメタノールで溶出するセライトで濾過し、減圧下濃縮した。混合物を、１N塩酸水溶液で希釈し、酢酸エチルで２回洗浄した。有機層を

合わせ、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、濃縮して、幾分白色固体を伴う透明油状物を得た。粗製の物質を１００％ジクロロメタン～ジクロロメタン中２０％メタノールの勾配、続いて２０％メタノールの酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボン酸(５２.３mg、０.１２６mmol、１３.４％)を白色固体として得た。

【１７５３】

工程５：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９２)(異性体１)(化合物２３７４)(異性体２)

【化６５２】



６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボン酸(５２.０mg、０.１２６mmol)およびカルボニルジイミダゾール(３０.５８mg、０.１８８６mmol)のジメチルホルムアミド(０.５mL)溶液を、４５℃で９０分撹拌した。４５℃で４５分撹拌し、別の６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(４３.５４mg、０.２５１４mmol)および水素化ナトリウム(１０.０６mg、０.２５１４mmol)のジメチルホルムアミド(０.５mL)溶液を添加し、得られた混合物を４５℃で２時間撹拌した。反応物を濾過し、Phenomenex(pn: 00C-4252-U0-AX)により販売されるＬｕｎａ　Ｃ１８(２)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)、１５.０分かけて１～９９％移動相Ｂのデュアル勾配(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝アセトニトリル、流速＝５０mL／分、注入量＝９５０μLおよびカラム温度＝２５℃)を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法で精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９２)(異性体１)(化合物２３７４)(異性体２)塩酸塩(５１mg、０.０８４mmol、６７％)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 20.4, 8.2 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.08 - 0.93 (m, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ESI-MS m/z 計算値568.25195, 実測値569.3 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.4分

【１７５４】

製造例１００：４,４,５,５－テトラメチル－２－[(５Ｓ)－３,３,５－トリメチルシクロヘキセン－１－イル]－１,３,２－ジオキサボロラン

工程１：(５Ｒ)－３,３,５－トリメチルシクロヘキサノン

【化６５３】

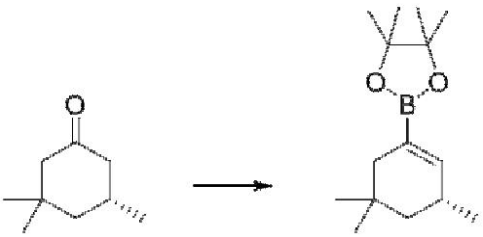
窒素をパージした丸底フラスコに、酢酸銅(II)(１４.５３mg、０.０８０００mmol)、[(４Ｓ)－４－[５－ビス(３,５－ジｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシ－フェニル)ホスファニル－１,３－ベンゾジオキソール－４－イル]－４,５,６,７－テトラヒドロ－１,３－ベ

ンゾジオキソール－５－イル]－ビス(３,５－ジｔｅｒｔ－ブチル－４－メトキシ－フェニル)ホスファン(４７.３４mg、０.０４０００mmol)、トルエン(２７.６４mL)を添加した。反応物を室温で９０分撹拌した。ポリメチルヒドロシロキサン(４.８mL)を添加し、反応物を室温で３０分撹拌した。３,５,５－トリメチルシクロヘキシ－２－エン－１－オン(５.５２８ｇ、６.００９mL、４０.００mmol)を滴下し、反応物を９０分、室温で撹拌した。反応物を３M水酸化ナトリウム溶液に注加し、２時間激しく撹拌した。粗製の反応物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、粗製の生成物をさらに精製することなく次工程に用い、(５R)－３,３,５－トリメチルシクロヘキサノン(５.１ｇ、３６mmol、９１%)を青白色油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値140.12012, 実測値141.2 $(M+1)^+$; 保持時間: 1.44分

【１７５５】

工程２：４,４,５,５－テトラメチル－２－[(５Ｓ)－３,３,５－トリメチルシクロヘキセン－１－イル]－１,３,２－ジオキサボロラン

【化６５４】



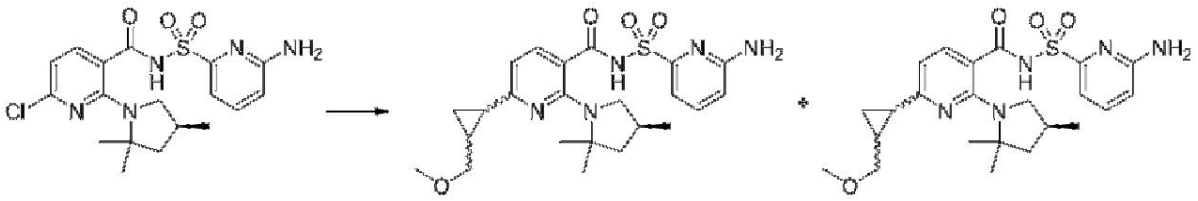
粗製の(５R)－３,３,５－トリメチルシクロヘキサノン(２.８５ｇ、２０.３mmol)、テトラヒドロフラン(２８.５０mL)を添加し、反応物を－７８℃に冷却した。反応物を１０分撹拌し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(１Mの２４.３８mL、２４.３８mmol)を滴下し、反応物を－７８℃で１時間撹拌した。テトラヒドロフラン(２０mL)に溶解した１,１,１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(８.７１０ｇ、２４.３８mmol)を滴下し、反応物を室温に温め、１６時間撹拌した。反応物をブラインで反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、黄色油状物まで蒸発させた。粗製のビニルトリフラートを、さらに精製することなく次工程で使用した。粗製のビニルトリフラートをビス(ピナコール)ジボロン(７.７４０ｇ、３０.４８mmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(１.４８７ｇ、２.０３２mmol)、酢酸カリウム(５.９８３ｇ、６０.９６mmol)のＮ.Ｎ－ジメチルホルムアミド(２８.５０mL)中の混合物に添加した。反応物を窒素でパージし、６５℃で１６時間加熱した。反応物をブラインで反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗製の生成物をヘキサン中の０～４０%酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、４,４,５,５－テトラメチル－２－[(５Ｓ)－３,３,５－トリメチルシクロヘキセン－１－イル]－１,３,２－ジオキサボロラン(２.２ｇ、８.８mmol、４３%)を位置異性体混合物として得た。ESI-MS m/z 計算値250.2104, 実測値251.6 $(M+1)^+$; 保持時間: 2.17分

【１７５６】

製造例１０１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[(１Ｓ,２Ｓ)－２－(メトキシメチル)シクロプロピル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５７５)

工程１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[(１Ｓ,２Ｓ)－２－(メトキシメチル)シクロプロピル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５７５)およびＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[(１Ｒ,２Ｒ)－２－(メトキシメチル)シクロプロピル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化６５５】

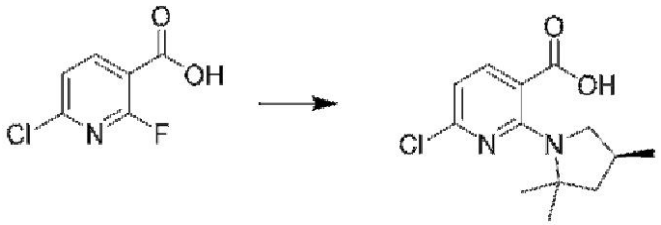


マイクロ波バイアルに、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５２)トリフルオロ酢酸塩(１００mg、０.１８６mmol)、[１,３－ビス(２,６－ジイソプロピルフェニル)イミダゾール－２－イリデン](３－クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロライド(６.３mg、０.００９３mmol)およびジオキサン(６００μL)を仕込んだ。反応物を窒素で２分パージし、ｔｒａｎｓ－２－[(１Ｓ,２Ｓ)－２－(メトキシメチル)シクロプロピル]－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(６８.９９mg、０.３２５mmol)、続いて２M炭酸カリウム水溶液(２Mの２７９μL、０.５５８mmol)を添加した。反応物をマイクロ波リアクター中、１２０℃で１６時間にわたり照射した。反応混合物を冷却し、濾過し、Ｃ１８カラムおよびＨＰＬＣ－ＭＳ方法(１～９９％アセトニトリルの５mM塩酸含有水溶液)wお使用する逆相分取クロマトグラフィーで直接精製して、２化合物を得た。化合物１(２.２６mg、０.００４４mmol、２.３９％)：ESI-MS m/z 計算値473.2097, 実測値474.2 (M+1)$^+$; 保持時間: 1.13分。化合物２(０.８６mg、０.００１８mmol、０.９７％)：ESI-MS m/z 計算値473.2097, 実測値474.2 (M+1)$^+$; 保持時間: 1.26分；淡黄色固体として。

【１７５７】

製造例１０２：Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化６５６】



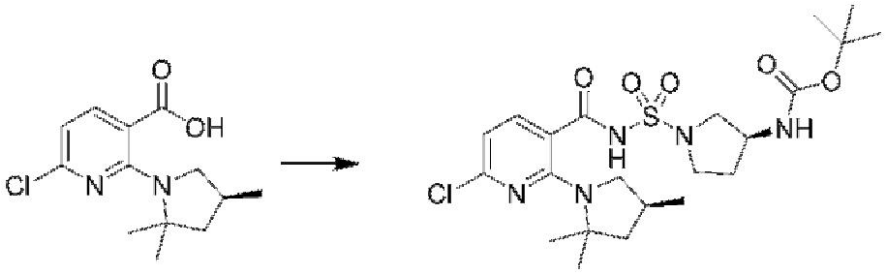
工程１：６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボン酸

６－クロロ－２－フルオロ－ピリジン－３－カルボン酸(１.５０ｇ、８.５４５mmol)および(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(塩酸)(１.５３４ｇ、１０.２５mmol)を、ＤＭＳＯ(４.５００mL)中で合わせた。炭酸カリウム(２.３６２ｇ、１７.０９mmol)を添加した。註：混合により相当な泡立ちが観察された。反応混合物を密閉し、９０℃で一夜加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ(５０mL)で希釈し、０.５Ｎ　ＨＣｌ水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、黄色油状物を得た。何らかの残存溶媒を除去するために、油状物を１時間窒素流に付し、結晶固体を得た。生成物をさらに精製することなく次工程で使用した。ESI-MS m/z 計算値268.09787, 実測値269.2 (M+1)$^+$; 保持時間: 1.49分

【１７５８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[(３Ｓ)－１－[[６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]ピロリジン－３－イル]カルバメート

【化６５７】

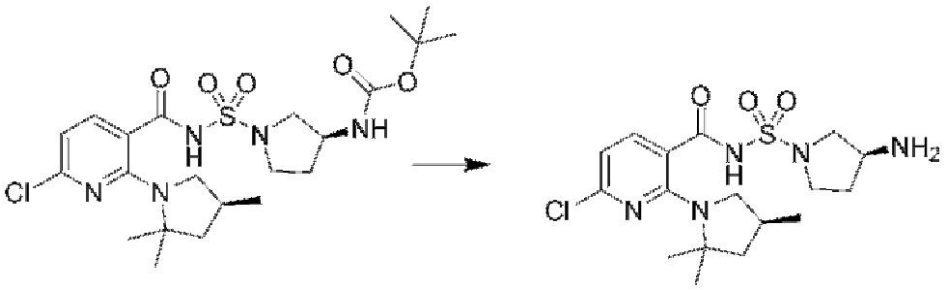


６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボン酸(１.６１ｇ、５.９９mmol)をジクロロメタン(８mL)に溶解し、４０℃に温め、Ｎ－(オキソメチレン)スルファモイルクロライド(１.０１７ｇ、６２５.５μL、７.１８９mmol)を添加した。註：添加中相当な泡立ちが観察された。３分、４０℃で撹拌後、さらにジクロロメタン(１０mL)、次いでｔｅｒｔ－ブチルＮ－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]カルバメート(２.８０ｇ、１５.０mmol)を添加した。発泡が観察された。４０℃で一夜撹拌後、反応混合物をＥｔＯＡｃ(７５mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(８０ｇシリカゲルカラムで０～４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配)で単離した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[(３Ｓ)－１－[[６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]ピロリジン－３－イル]カルバメート(９６５mg、１.８７mmol、３１.２％)を、わずかに褐色の発泡固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.65 - 3.45 (m, 3H), 3.14 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.04 (dd, J = 12.7, 5.7 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 11.4, 5.1 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 12.6, 6.9 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (s, 1H). ESI-MS m/z 計算値515.1969, 実測値516.4 (M+1)$^{+}$; 保持時間: 0.77分

【１７５９】

工程３：Ｎ－[(３Ｓ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化６５８】

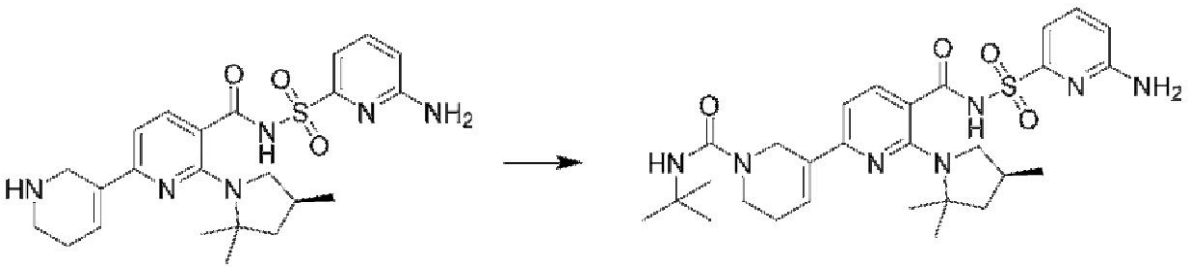


ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[(３Ｓ)－１－[[６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]ピロリジン－３－イル]カルバメート(１００mg、０.１９３８mmol)をCH_2Cl_2(１mL)に溶解し、ＴＦＡ(１mL、１２.９８mmol)を添加した。溶液を室温で３０分撹拌した。揮発物を減圧下除去した。粗製の生成物をさらに精製することなく次工程で使用した。

【１７６０】

製造例１０３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－(ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６８)

【化６５９】



撹拌中のＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－５－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(塩酸(２))(２７mg、０.０３７mmol)の無水ジクロロメタン(１.０mL)溶液に、トリエチルアミン(５０μL、０.３５８７mmol)および２－イソシアナート－２－メチル－プロパン(８.０mg、０.０８１mmol)を０℃で窒素下添加した。黄色溶液を環境温度で２時間撹拌した。揮発物を減圧下除去し、残渣を逆相ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－(ｔｅｒｔ－ブチルカルバモイル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６８)(塩酸(１))(９.２mg、０.０１５mmol、４１％)を得た。ESI-MS m/z 計算値569.27844, 実測値570.4 (M+1)$^+$; 保持時間: 1.3分

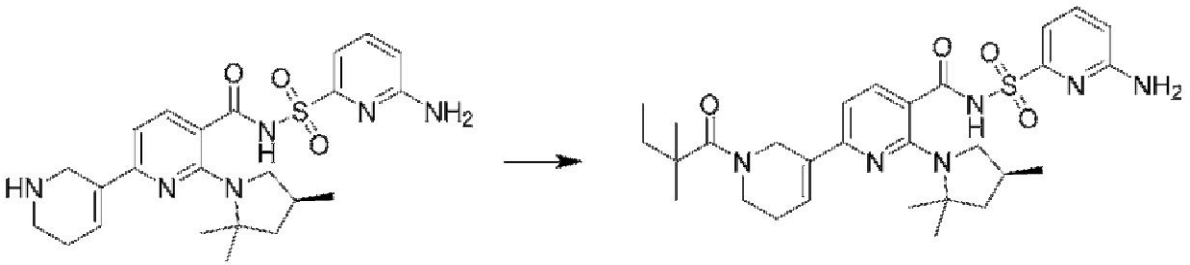
【１７６１】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成できる。
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[１－(シクロヘキシルカルバモイル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２０)

【１７６２】

製造例１０４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－(２,２－ジメチルブタノイル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１２)

【化６６０】



撹拌中のＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－５－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(塩酸(２))(２７mg、０.０３７mmol)の無水ジクロロメタン(１.０mL)溶液に、トリエチルアミン(５０μL、０.３６mmol)および２,２－ジメチルブタノイルクロライド(１１mg、０.０８２mmol)を、０℃で、窒素下添加した。黄色溶液を環境温度で２時間撹拌した。揮発物を減圧下除去し、残渣を逆相ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－(２,２－ジメチルブタノイル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１２)(塩酸(１))(６.７mg、０.０１１mmol、２７％)を得た。ESI-MS m/z 計算値568.2832, 実測値569.7 (M+1)+; 保持時間: 1.44分

【１７６３】

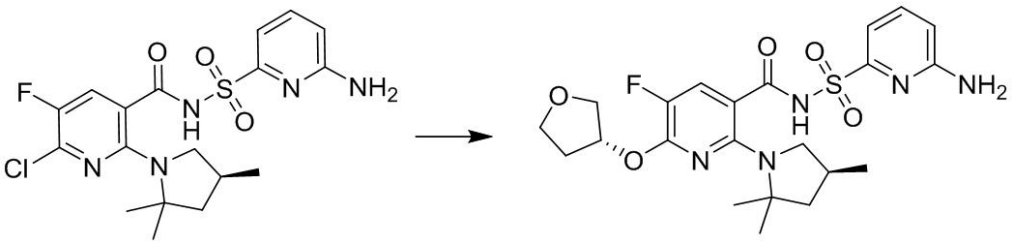
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－(３－クロロベンゾイル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９８４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－(１－ピペリジルスルホニル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９４２)、
Ｎ－[[６－[(２－フェニルアセチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－６－[１－(２－フェニルアセチル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２４３)、
イソプロピルＮ－[６－[[６－(１,２,３,６－テトラヒドロピリジン－５－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]カルバメート(化合物２６２４)、
イソプロピル５－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]－２－ピリジル]－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート(化合物２６２２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－(３,３－ジメチルブタノイル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[１－(２－シクロヘキシルアセチル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５９６)、
イソプロピル４－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－２－ｔｅｒｔ－ブチル－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]－３－ピリジル]－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート(化合物２０２７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[１－(２－フェニルアセチル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４１７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[１－(３,３－ジメチルブタノイル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[１－(２－シクロヘキシルアセチル)－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６３３)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－イソブチルスルホニル－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－５－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８８２)

【１７６４】

製造例１０５：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル]オキシ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８１)

【化６６１】



４mLバイアルに、ＮａＨ(１０mg、０.２５mmol)、(３Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－オール(２７.６３mg、２５.１９μL、０.３１３６mmol)、ＤＭＳＯ(８００μL)を仕込んだ。混合物を環境温度で２分撹拌した。Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－５－フルオロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(塩酸(１))(３０mg、０.０６３mmol)をバイアルに添加し、反応物を１５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ(５mM　ＨＣｌモディファイヤーを伴い、３０分かけて１～９９％アセトニトリル)で精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル]オキシ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８１)(塩酸(１))(９mg、０.０２mmol、３０％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.55 - 5.48 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 2.56 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値493.1795, 実測値494.3 $(M+1)^{+}$; 保持時間: 1.08分

【１７６５】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[(１Ｒ)－１,２－ジメチルプロポキシ]－５－フルオロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０２０)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－シクロヘキシルエトキシ)－５－フルオロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７３０)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－６－[(３Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル]オキシ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０５６)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－シクロペンチルエトキシ)－５－フルオロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６６)、

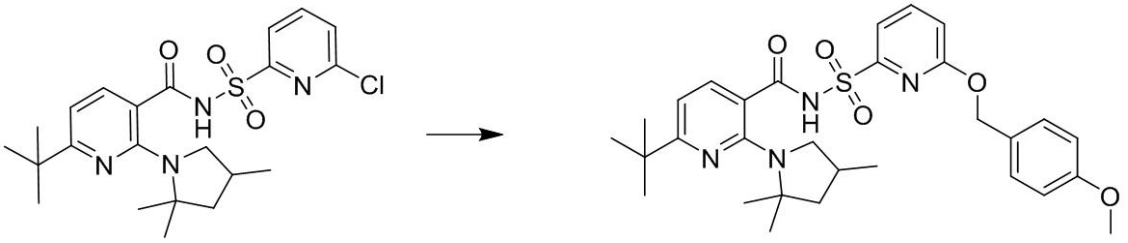
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－６－(１－テトラヒドロピラン－４－イルエトキシ)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９１)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(シクロペントキシ)－５－フルオロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１００)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２,２－ジメチルモルホリン－４－イル)－５－フルオロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５８６)および

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－６－[１－(４－ピリジル)エトキシ]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２１２)

【１７６６】
製造例１０６：６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－[(４－メトキシフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７２４)(異性体１)(化合物２４２８)(異性体２)
【化６６２】



６－(ｔｅｒｔ－ブチル)－Ｎ－((６－クロロピリジン－２－イル)スルホニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ニコチンアミド(１００mg、０.２１５mmol)および(４－メトキシフェニル)メタノール(５９.６mg、０.４３１mmol)を無水ジメチルスルホキシド(１mL)に溶解し、炭酸セシウム(２１０mg、０.６４５mmol)を反応混合物に添加し、得られた混合物を１３０℃で２４時間加熱し、室温に冷却した。水(１０mL)および塩化水素水溶液(１Ｎ)を溶液野ｐＨ値が約２となるまで添加した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下除去した。得られた残渣を水中０.１％トリフルオロ酢酸およびアセトニトリル中０.１％トリフルオロ酢酸の勾配を使用する逆相ＨＰＬＣで精製した。フラクションを凍結乾燥して、６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－[(４－メトキシフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７２４)(異性体１)(化合物２４２８)(異性体２)(３５.２mg、０.０６２１mmol、２８.９％)を得た。MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ 567.3
【１７６７】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して、合成できる。
Ｎ－[[６－[２－(４－フルオロフェニル)エトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７０４)、
Ｎ－[[６－(３－フェニルピロリジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７０８)、
Ｎ－[[６－[メチル(プロピル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１１)、
Ｎ－[[６－[(４－メトキシフェニル)メチル－メチル－アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１７)、
Ｎ－[(６－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１８)、
Ｎ－[[６－(３－メトキシ－５－メチル－フェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７１９)、
Ｎ－[[６－(２－シアノフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２０)、
Ｎ－[[６－(４－イソプロピルアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７２２)、
Ｎ－[[６－(４－シクロペンチルピペラジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７３３)、

Ｎ－[[６－(ピロリジン－３－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７３４)、
Ｎ－[[６－(４－アセチル－２－メトキシ－フェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４４)、
Ｎ－[[６－(３,５－ジメチル－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４９)、
Ｎ－[[６－(１－ナフチルオキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５１)、
Ｎ－[(６－プロプ－２－インオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５３)、
Ｎ－[[６－(３－フェニル－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５５)、
Ｎ－[[６－(４－ｔｅｒｔ－ブチルアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５６)、
Ｎ－[[６－[４－(ジメチルアミノ)アニリノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５７)、
Ｎ－[[６－(３,４－ジメトキシフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６１)、
Ｎ－[[６－(テトラヒドロフラン－２－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６４)、
【１７６８】
Ｎ－[[６－(シクロヘキシルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６７)、
Ｎ－[[６－[(２,５－ジフルオロフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７０)、
ｔｅｒｔ－ブチル４－[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]ピペラジン－１－カルボキシレート(化合物１７７３)、
Ｎ－[[６－(１,３－ベンゾチアゾール－６－イルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７５)、
Ｎ－[[６－(３,４,４ａ,５,６,７,８,８ａ－オクタヒドロ－２Ｈ－キノリン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７６)、
Ｎ－[[６－[(５－フェニルイソキサゾール－３－イル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７７)、
Ｎ－[[６－[(３－クロロ－４－メトキシ－フェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７７８)、
Ｎ－[[６－(３－エチニルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７８２)、

Ｎ－[[６－(２,４,５－トリフルオロアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７９６)、
Ｎ－[[６－[(２－フルオロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７９８)、
Ｎ－[[６－(２－シクロヘキシルエトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８００)、
Ｎ－[[６－[３－(メトキシメチル)－１－ピペリジル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８０５)、
Ｎ－[[６－(２,４－ジクロロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８０６)、
Ｎ－[[６－(４－フルオロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８１３)、
Ｎ－[[６－(１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８１４)、
Ｎ－[[６－[４－(２－ピリジル)ピペラジン－１－イル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８１６)、
Ｎ－[[６－(１Ｈ－インドール－５－イルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８２３)、
Ｎ－[[６－(８－キノリルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８２６)、
Ｎ－[[６－[ベンジル(メチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８２７)、
【１７６９】
Ｎ－[[６－(３－エトキシフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８２８)、
Ｎ－[[６－(３－クロロ－４－フルオロ－フェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８３１)、
Ｎ－[[６－(１,３,４,９－テトラヒドロピリド[３,４－ｂ]インドール－２－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８３３)、
Ｎ－[[６－(シクロペントキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８３４)、
Ｎ－[(６－イソインドリン－２－イル－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８３８)、
Ｎ－[[６－(３－クロロアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８４１)、
Ｎ－[[６－[(１Ｒ)－１－フェニルエトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８４２)、
Ｎ－[[６－[(４－エチル－２－ピリジル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８６２)、
Ｎ－[[６－(チアゾール－２－イルメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,

２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８６５)、
Ｎ－[[６－[エチル(２－メトキシエチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８７０)、
Ｎ－[[６－(２－クロロアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８７２)、
Ｎ－[[６－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８７４)、
Ｎ－[[６－(７－キノリルオキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８７５)、
Ｎ－[[６－[(１－アセチルインドリン－５－イル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８７７)、
Ｎ－[[６－[３－(Ｎ－メチルアニリノ)プロピルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８７９)、
Ｎ－[[６－[(Ｅ)－ブト－２－エンオキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８８１)、
Ｎ－[[６－(３－メチルシクロペントキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８８４)、
Ｎ－[[６－(ｐ－トリルメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９２)、
Ｎ－[[６－(２－メチルアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９８)、
Ｎ－[[６－[(２－クロロ－４－フルオロ－フェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９９)、
【１７７０】
Ｎ－[[６－(４－イソプロピルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９０２)、
Ｎ－[[６－(１－フェニルエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９０５)、
Ｎ－[[６－(２,３－ジクロロアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９０６)、
Ｎ－[[６－(シクロヘキソキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９０８)、
Ｎ－[[６－(インダン－５－イルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９０９)、
Ｎ－[[６－(１－フェニルエトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１７)、
Ｎ－[[６－(１－シクロヘキシルエトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１９)、
Ｎ－[[６－(４－エトキシフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９２４)、
Ｎ－[[６－(３－ｔｅｒｔ－ブチルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９２６)、
Ｎ－[[６－[(２,４－ジクロロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２

,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９２９)、
Ｎ－[[６－(アゼパン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３２)、
Ｎ－[[６－(３－イソキノリルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３３)、
Ｎ－[[６－(１－メチルシクロペントキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３６)、
Ｎ－[[６－[４－(１,３－ジオキソラン－２－イルメチル)ピペラジン－１－イル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３７)、
Ｎ－[[６－(ベンジルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３８)、
Ｎ－[[６－(テトラヒドロピラン－２－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９３９)、
Ｎ－[[６－[(３－メトキシフェニル)メチル－メチル－アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９４０)、
Ｎ－[[６－(２－クロロ－５－フルオロ－アニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９４１)、
Ｎ－[[６－(３－アセチルアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９４９)、
【１７７１】
Ｎ－[[６－[[３－(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９５３)、
Ｎ－[(６－テトラリン－５－イルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９５５)、
Ｎ－[[６－[(５－クロロ－３－ピリジル)オキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９５７)、
Ｎ－[[６－(２－メトキシアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９５９)、
Ｎ－[[６－[(２－メトキシフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６５)、
Ｎ－[[６－[(２,４－ジクロロフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９６８)、
Ｎ－[[６－[(４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７１)、
Ｎ－[[６－[(３－メトキシフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７２)、
Ｎ－[[６－[４－(トリフルオロメトキシ)アニリノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７７)、

Ｎ－[[６－[メチル(フェネチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７８)、
Ｎ－[[６－[(２－クロロフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９８３)、
Ｎ－[[６－(４－ペンチルピペラジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９８５)、
Ｎ－[[６－(１,３－ジヒドロベンゾ[ｄｅ]イソキノリン－２－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９８６)、
Ｎ－[[６－(４－フェニル－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９８７)、
Ｎ－[[６－(３－メチルシクロヘキソキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９８８)、
Ｎ－[[６－(２－キノリルオキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９８９)、
Ｎ－[[６－(３－チエニルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９９２)、
Ｎ－[[６－[[(１Ｒ)－１－シクロヘキシルエチル]アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９９６)、
Ｎ－[[６－[(６－メチルシクロヘキシ－３－エン－１－イル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２００１)、
【１７７２】
Ｎ－[[６－(１Ｈ－インドール－５－イルオキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２００３)、
Ｎ－[[６－(２－チエニルメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２００４)、
Ｎ－[[６－[メチル－[２－(３－ピリジル)エチル]アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２００５)、
Ｎ－[[６－(３,４,４ａ,５,６,７,８,８ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０１１)、
Ｎ－[[６－[[３－(ジメチルアミノ)フェニル]メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０１２)、
Ｎ－[[６－(１,３－ベンゾジオキソール－５－イルオキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０１３)、
Ｎ－[[６－(２－フルオロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０１５)、
Ｎ－[[６－(２－シクロヘキシルプロポキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０１９)、
Ｎ－[[６－(４－フェニルアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリ

メチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０２３)、
Ｎ－[[６－[(２Ｓ)－２－(メトキシメチル)ピロリジン－１－イル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０２４)、
Ｎ－[[６－(３,３－ジメチルブトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０２５)、
Ｎ－[[６－(シクロペンチルメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０２６)、
Ｎ－[[６－(３－メチル－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３０)、
Ｎ－[[６－(テトラヒドロピラン－４－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３２)、
Ｎ－[[６－(３,３－ジメチルシクロヘキソキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３８)、
Ｎ－[[６－(３,４－ジメトキシアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４１)、
Ｎ－[[６－[シクロプロピルメチル(メチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４４)、
Ｎ－[[６－[１－(１－ナフチル)エチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４９)、
【１７７３】
Ｎ－[[６－(シクロペンチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０５３)、
Ｎ－[[６－[２－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０５５)、
Ｎ－[[６－(１－メチルシクロヘプトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０５７)、
Ｎ－[[６－(１,７,７－トリメチルノルボラン－２－イル)オキシ－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０５９)、
エチル３－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]ベンゾエート(化合物２０６０)、
Ｎ－[[６－(３,４－ジクロロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０６１)、
Ｎ－[[６－[(３－クロロフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０６４)、
Ｎ－[[６－(２－ピリジルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０６８)、
Ｎ－[[６－[２－(４－メトキシフェニル)エチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７２)、
Ｎ－[[６－(５－キノリルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７４)、
Ｎ－[(６－イソペンチルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチ

ルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７５)、
Ｎ－[[６－(４－シアノフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７６)、
Ｎ－[[６－[(３Ｓ)－１－ベンジルピロリジン－３－イル]オキシ－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７８)、
Ｎ－[[６－[(４－メチル－２－ピリジル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８２)、
Ｎ－[[６－(２－ｔｅｒｔ－ブチルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８３)、
Ｎ－[[６－[４－(１－ピペリジル)アニリノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８７)、
Ｎ－[[６－[(２－メトキシフェニル)メチル－メチル－アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０９０)、
Ｎ－[[６－(２－フェニルピロリジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０９４)、
Ｎ－[[６－(３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０９８)、
【１７７４】
Ｎ－[[６－[(２,４－ジフルオロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０９９)、
Ｎ－[[６－(４－フルオロアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１０２)、
Ｎ－[[６－(２,４,６－トリフルオロアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１０６)、
Ｎ－[[６－(４－ベンジル－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１０７)、
Ｎ－[[６－(３－イソプロピルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１０８)、
Ｎ－[[６－[(１Ｓ,２Ｓ)－２－メチルシクロペントキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１０９)、
Ｎ－[[６－[(１－フェニルピラゾール－４－イル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１１１)、
Ｎ－[[６－(２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－３－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１１５)、
Ｎ－[[６－(３－メチルピロリジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１１６)、

Ｎ－[[６－[(４－ピラゾール－１－イルフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１１８)、
Ｎ－[[６－(４－フェニルブチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１１９)、
エチル４－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]ベンゾエート(化合物２１２２)、
Ｎ－[[６－(３－ベンジルピロリジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１２３)、
Ｎ－[[６－(１,１－ジメチルブトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１３０)、
Ｎ－[[６－(テトラヒドロフラン－２－イルメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１３１)、
Ｎ－[[６－(３－メトキシプロピルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１３５)、
Ｎ－[[６－(１－ナフチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１３６)、
Ｎ－[[６－(２－メチル－２－ピロール－１－イル－プロポキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１３７)、
【１７７５】
メチル６－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]ピリジン－３－カルボキシレート(化合物２１４０)、
Ｎ－[[６－(３－ｔｅｒｔ－ブチルアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４２)、
Ｎ－[[６－[３－(トリフルオロメトキシ)アニリノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４３)、
Ｎ－[[６－(４－クロロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４５)、
Ｎ－[[６－[２－(２－チエニル)エチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４６)、
Ｎ－[(６－シクロヘキシ－２－エン－１－イルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４７)、
Ｎ－[[６－(２－ナフチルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１５１)、
Ｎ－[[６－(３－メトキシ－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１５２)、
Ｎ－[[６－[(４,６－ジメチル－２－ピリジル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１６０)、
Ｎ－[[６－[２－(３－チエニル)エトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１６１)、

Ｎ－[[６－(３－クロロ－２－フルオロ－フェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１６５)、
Ｎ－[[６－(３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１６６)、
Ｎ－[(６－ブトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１６７)、
Ｎ－[[６－[(３－メトキシフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１６８)、
Ｎ－[[６－(１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１６９)、
Ｎ－[[６－(４－イソプロピルシクロヘキソキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１７３)、
Ｎ－[[６－[４－(４－ピリジルメチル)ピペラジン－１－イル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１７５)、
Ｎ－[[６－(３－クロロ－５－シアノ－フェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１７７)、
【１７７６】
Ｎ－[[６－(２,５－ジメトキシアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１７９)、
Ｎ－[[６－(２－チエニルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１８１)、
Ｎ－[[６－[(４－クロロ－２－フルオロ－フェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１８２)、
Ｎ－[[６－[(１Ｓ)－１－フェニルエトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１８６)、
Ｎ－[[６－[(４－イソプロピルフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１８７)、
Ｎ－[[６－(シクロブチルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１８８)、
Ｎ－[[６－(２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾジオキシン－６－イルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９０)、
Ｎ－[[６－[(１－メチルインドール－５－イル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９３)、
Ｎ－[[６－(１－メチルブチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９７)、
Ｎ－[[６－[(２－メチル－１,３－ベンゾチアゾール－５－イル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９８)、

Ｎ－[[６－(イソプロピルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２００)、
Ｎ－[[６－(シクロオクチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２０２)、
Ｎ－[[６－(２－フェノキシエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２０６)、
Ｎ－[[６－(４－フェニルピペラジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２０８)、
Ｎ－[(６－デカリン－２－イルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２１１)、
Ｎ－[[６－(４－エトキシアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２１４)、
Ｎ－[[６－(２,４－ジクロロアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２１７)、
Ｎ－[[６－[(２－メチルシクロヘキシル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２１８)、
Ｎ－[[６－[１－(メトキシメチル)プロピルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２１)、

【１７７７】

Ｎ－[[６－[４－(１－メチルブチル)ピペラジン－１－イル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２２６)、
Ｎ－[[６－(２,３－ジメトキシフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３３)、
Ｎ－[[６－(４－メトキシフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３９)、
Ｎ－[[６－(１,３－ベンゾジオキソール－４－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２４９)、
Ｎ－[[６－(シクロヘキシルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２５０)、
ｔｅｒｔ－ブチル２－[メチル－[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]アセテート(化合物２２５１)、
Ｎ－[[６－(シクロヘプトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２５２)、
エチル４－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]ピペリジン－１－カルボキシレート(化合物２２５３)、
Ｎ－[[６－(４－ピラジン－２－イルピペラジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２５４)、
Ｎ－[(６－インドリン－１－イル－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２５５)、
Ｎ－[[６－(６－メトキシ－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２６０)、

Ｎ－[[６－[[２－(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２６１)、
Ｎ－[[６－[２－(４－クロロフェニル)エチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２６２)、
Ｎ－[[６－[３－(５－メチル－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)フェノキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２６３)、
Ｎ－[[６－[(３－クロロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２６４)、
Ｎ－[[６－(１－ナフチルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７０)、
Ｎ－[[６－[(２－クロロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７３)、
Ｎ－[[６－(５－イソキノリルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７４)、
Ｎ－[[６－(３,５－ジフルオロアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８２)、
【１７７８】
Ｎ－[[６－[４－(６－メチル－２－ピリジル)ピペラジン－１－イル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８５)、
Ｎ－[[６－[(４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２８６)、
Ｎ－[[６－[４－(トリフルオロメチル)アニリノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２９２)、
Ｎ－[[６－(３,５－ジメトキシフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２９３)、
Ｎ－[[６－[(６－メチル－２－ピリジル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２９４)、
Ｎ－[[６－(３－ベンジル－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２９７)、
Ｎ－[[６－(２－クロロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２９８)、
Ｎ－[[６－[(３－シアノフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２９９)、
Ｎ－[[６－(２－エチルブチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３０５)、
Ｎ－[[６－[ブチル(メチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３０７)、
Ｎ－[[６－(２－フリルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３０８)、

Ｎ－[[６－(２,６－ジメトキシフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３０９)、
Ｎ－[[６－[(２－メトキシフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１０)、
Ｎ－[[６－(４－アミノフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１４)、
Ｎ－[[６－(３－シアノ－４－フルオロ－アニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１６)、
Ｎ－[(６－シクロペント－３－エン－１－イルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１７)、
Ｎ－[[６－[[(１Ｒ)－１,２－ジメチルプロピル]アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１８)、
Ｎ－[[６－(３－メチルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３２０)、
(３Ｓ)－２－[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－３－カルボン酸(化合物２３２１)、

【１７７９】

Ｎ－[[６－(２－メチルモルホリン－４－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３２４)、
Ｎ－[[６－(４－アセチルアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３２８)、
Ｎ－[[６－(２－テトラヒドロピラン－４－イルエトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３２９)、
Ｎ－[[６－(４－メチル－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３０)、
Ｎ－[[６－(３－フルオロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３２)、
Ｎ－[[６－(８－キノリルオキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３３)、
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[４－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]ブチル]カルバメート(化合物２３３５)、
Ｎ－[[６－(４－メチルシクロヘキソキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３６)、
Ｎ－[[６－(１Ｈ－インドール－４－イルオキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３８)、
Ｎ－[[６－(３,３ａ,４,５,６,６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ[ｃ]ピロール－２－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４０)、
Ｎ－[[６－(３,４－ジフルオロアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４１)、
Ｎ－[[６－(シクロプロピルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－ト

リメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４２)、
Ｎ－[[６－[２－メトキシエチル(プロピル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４３)、
Ｎ－[[６－[イソペンチル(メチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３４６)、
Ｎ－[[６－(２,２－ジフルオロエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５０)、
Ｎ－[[６－(３－イソプロポキシアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５３)、
Ｎ－[[６－(２－エトキシエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５４)、
Ｎ－[[６－(３,５－ジメトキシアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５７)、
Ｎ－[[６－[２－(２－ピリジル)エチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５９)、
Ｎ－[[６－[[６－(トリフルオロメチル)－２－ピリジル]メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３６５)、
【１７８０】
Ｎ－[[６－(シクロブトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３７１)、
Ｎ－[[６－[(３－クロロフェニル)メチル－メチル－アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３７８)、
Ｎ－[[６－[３－(トリフルオロメチル)アニリノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８１)、
Ｎ－[[６－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－キノリン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８２)、
Ｎ－[[６－[４－(２－ジメチルアミノエチル)－１－ピペリジル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８３)、
Ｎ－[[６－(５－クロロインドリン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８５)、
Ｎ－[[６－(３－アセトアミドアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８７)、
Ｎ－[[６－(１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８９)、
Ｎ－[[６－[(２,６－ジクロロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３９０)、
Ｎ－[[６－(ｍ－トリルメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３９１)、
Ｎ－[[６－[(３Ｓ)－３－フルオロピロリジン－１－イル]－２－ピリジル]スルホニル]－

２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３９３)、
Ｎ－[[６－(テトラヒドロフラン－３－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３９６)、
Ｎ－[[６－[２－(トリフルオロメチル)アニリノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３９７)、
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－メチル－Ｎ－[２－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]エチル]カルバメート(化合物２４００)、
Ｎ－[[６－[(３,４－ジクロロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４０２)、
Ｎ－[[６－[(１－ベンジルピロリジン－３－イル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４０７)、
Ｎ－[[６－[１－(２－フルオロフェニル)エトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４０８)、
【１７８１】
Ｎ－[[６－[(３－フルオロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４０９)、
Ｎ－[[６－(２,２－ジメチルプロポキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４１２)、
Ｎ－[[６－[(４－イソプロピルフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４１５)、
Ｎ－[[６－[(６－メトキシ－２－ピリジル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２０)、
Ｎ－[[６－[(３,５－ジフルオロフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２１)、
Ｎ－[[６－(４－ヘキシルピペラジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２３)、
Ｎ－[[６－[(４－メトキシフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２８)、
Ｎ－[(６－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３０)、
Ｎ－[[６－(３－アセトアミドフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３３)、
Ｎ－[[６－[(１－メチルシクロプロピル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３４)、
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[４－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]カ

ルバメート(化合物２４３９)、
Ｎ－[[６－(４－イミダゾール－１－イルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４１)、
メチル１－[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]ピペリジン－４－カルボキシレート(化合物２４４２)、
Ｎ－[[６－[３－(ジメチルアミノ)フェノキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４３)、
Ｎ－[[６－(３－キノリルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４９)、
Ｎ－[[６－[２－(４－ピペリジル)エトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５２)、
Ｎ－[[６－(４－フルオロ－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５３)、
Ｎ－[[６－(４－メチルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４６０)、
【１７８２】
Ｎ－[[６－(３－クロロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４６１)、
Ｎ－[[６－[(３,５－ジフルオロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４６２)、
Ｎ－[(６－モルホリノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４６４)、
Ｎ－[[６－[２－(３－メトキシフェニル)エチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４６５)、
Ｎ－[[６－[[６－(トリフルオロメチル)－３－ピリジル]アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４６６)、
Ｎ－[[６－[(１Ｒ)－１－メチル－２－フェニル－エトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７０)、
Ｎ－[[６－[[６－(トリフルオロメチル)－３－ピリジル]メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７６)、
Ｎ－[[６－(３－シアノアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４８４)、
Ｎ－[[６－(２－イソプロピルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４８６)、
エチル１－[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]ピペリジン－４－カルボキシレート(化合物２４８８)、
メチル３－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]ベンゾエート(化合物２４９３)、
ｔｅｒｔ－ブチル３－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジ

ン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]プロパノａｔｅ(化合物２４９５)、
Ｎ－[[６－[２－(ｐ－トリル)エチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５０２)、
Ｎ－[[６－(５－クロロ－２－メトキシ－フェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５０３)、
Ｎ－[[６－[４－(２－ピリジルメチル)ピペラジン－１－イル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５０４)、
メチル４－[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]ピペラジン－１－カルボキシレート(化合物２５０６)、
Ｎ－[[６－(３－フリルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５０７)、
Ｎ－[(６－フェノキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５０９)、
Ｎ－[[６－(２,６－ジフルオロアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５１３)、
Ｎ－[[６－[３－(ジメチルアミノ)アニリノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５１７)、
【１７８３】
Ｎ－[[６－(７－フルオロ－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５１８)、
Ｎ－[[６－(１－オキソテトラリン－６－イル)オキシ－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２３)、
Ｎ－[[６－[(４－フルオロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２４)、
Ｎ－[[６－(３－エトキシアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２６)、
Ｎ－[(６－プロポキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２８)、
Ｎ－[[６－(３－ブトキシプロピルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５２９)、
Ｎ－[[６－[４－(ジエチルアミノ)アニリノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３１)、
Ｎ－[[６－[(３,４－ジフルオロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３３)、
Ｎ－[[６－(メチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３５)、
ｔｅｒｔ－ブチル(２Ｒ)－１－[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]ピロリジン－２－カルボキシレート(化合物２５３６)、

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[(３Ｒ)－１－[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]ピロリジン－３－イル]カルバメート(化合物２５３７)、
Ｎ－[[６－(４－オキサゾール－５－イルアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５４６)、
Ｎ－[[６－[３－(３－メチルピラゾール－１－イル)プロピルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５０)、
Ｎ－[[６－(３－メトキシフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５１)、
Ｎ－[(６－ピロリジン－１－イル－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６１)、
Ｎ－[[６－(４－ピロール－１－イルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６３)、
Ｎ－[[６－[４－(１－エチルプロピル)ピペラジン－１－イル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６５)、
Ｎ－[[６－(３－アセチルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６９)、
【１７８４】
Ｎ－[[６－(３－クロロ－４－メトキシ－アニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７１)、
Ｎ－[[６－(３－メチルアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７２)、
Ｎ－[[６－(シクロプロピルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７４)、
Ｎ－[[６－[(４－メトキシフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７９)、
Ｎ－[[６－(５－フルオロイソインドリン－２－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５８０)、
Ｎ－[[６－[(４－クロロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５８５)、
Ｎ－[[６－(２－クロロ－５－フルオロ－フェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５９１)、
Ｎ－[[６－(クロマン－３－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５９５)、
Ｎ－[[６－(２－フリルメチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５９７)、
Ｎ－[[６－(５－クロロ－２－フルオロ－フェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５９８)、
Ｎ－[[６－[(３－ピロール－１－イルフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合

物２６００)、
Ｎ－[[６－(４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０１)、
Ｎ－[[６－(２－プロポキシエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０２)、
Ｎ－[[６－(２－メチルピロリジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０９)、
Ｎ－[[６－[(４－エチニルフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１０)、
Ｎ－[[６－(２－ナフチルオキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１１)、
Ｎ－[(６－エトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１７)、
Ｎ－[[６－[[４－(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１８)、
【１７８５】
Ｎ－[(６－ベンジルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１９)、
Ｎ－[[６－(４－ブチル－１,４－ジアゼパン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２０)、
Ｎ－[[６－(４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２１)、
Ｎ－[[６－[２－(２－フルオロフェニル)エトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２５)、
Ｎ－[[６－(４Ｈ－１,３－ベンゾジオキシン－２－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６２７)、
Ｎ－[[６－(２－シクロペンチルエトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６３０)、
Ｎ－[[６－[２－(２－クロロフェニル)エチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６３２)、
Ｎ－[[６－(２－メトキシフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６３７)、
Ｎ－[(６－アニリノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６３９)、
Ｎ－[[６－[(２,３－ジフルオロフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６４０)、
Ｎ－[[６－[４－(トリフルオロメチル)－１－ピペリジル]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６４１)、
Ｎ－[[６－[２－(４－エトキシフェニル)エチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２

－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６４２)、
Ｎ－[[６－[(２－メチル－８－キノリル)オキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６４３)、
Ｎ－[[６－[(５－クロロ－２－メトキシ－フェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６４５)、
Ｎ－[[６－(３－メチルブト－２－エンオキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６４８)、
Ｎ－[[６－(２,４,６－トリフルオロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５４)、
Ｎ－[[６－[(５－クロロ－２－ピリジル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５６)、
Ｎ－[[６－(２－シアノアニリノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５９)、
【１７８６】
Ｎ－[[６－[(５－クロロ－２－ピリジル)オキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７４７)、
Ｎ－[[６－[２－(４－ピリジル)エチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７４６)、
Ｎ－[[６－(２－アミノエトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７５４)、
Ｎ－[(６－ブト－２－インオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７５３)、
Ｎ－[[６－[３－メトキシプロピル(メチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７４５)、
Ｎ－[[６－(４－メトキシ－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７４３)、
Ｎ－[[６－(１－オキソインダン－５－イル)オキシ－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７４４)、
Ｎ－[[６－[(６－メチル－２－ピリジル)オキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７４２)、
Ｎ－[[６－(４－アセチルフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７４１)、
Ｎ－[[６－[(２－メチル－１,３－ベンゾチアゾール－５－イル)オキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７４０)、
Ｎ－[[６－[[(１Ｒ)－１,２,２－トリメチルプロピル]アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７５７)、

メチル４－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]オキシ]ベンゾエート(化合物２７３９)、
Ｎ－[[６－(２,１,３－ベンズオキサジアゾール－５－イルオキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３８)、
Ｎ－[[６－(４－ｔｅｒｔ－ブトキシフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７５１)、
Ｎ－[[６－[イソブチル(メチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７５８)、
Ｎ－[[６－(ジエチルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３７)、
Ｎ－[[６－(３－シアノフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３６)、
Ｎ－[[６－[イソプロピル(メチル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３５)、
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[４－[[６－[[２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]－２－ピリジル]アミノ]フェニル]カルバメート(化合物２７５５)、
Ｎ－[[６－[２－(３－フルオロフェニル)エトキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７５２)、
【１７８７】
Ｎ－[[６－[２－(１－ピペリジル)フェノキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７５０)、
Ｎ－[[６－(２－メチル－１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７５９)、
Ｎ－[[６－[シクロプロピルメチル(プロピル)アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３４)、
Ｎ－[[６－[(２,５－ジメトキシフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３３)、
Ｎ－[(６－フェネチルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３２)、
Ｎ－[[６－(２,３－ジクロロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３１)、
Ｎ－[[６－(３－クロロ－５－フルオロ－フェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７３０)、
Ｎ－[[６－[(２－クロロフェニル)メチル－メチル－アミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７５６)、
Ｎ－[(６－クロマン－４－イルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７４９)、
Ｎ－[[６－[３－(トリフルオロメチル)フェノキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７２９)、
Ｎ－[[６－[(２－クロロ－６－フルオロ－フェニル)メトキシ]－２－ピリジル]スルホニ

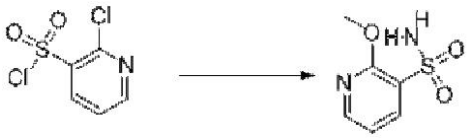
ル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７２８)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(６－イソペンチルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７２７)、
Ｎ－[[６－(１,３－ベンゾジオキソール－５－イルメトキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７２５)、
Ｎ－[[６－[(Ｅ)－ブト－２－エンオキシ]－２－ピリジル]スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７２６)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[[６－[(４－メトキシフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７２３)、
Ｎ－[[６－[(３,４－ジメトキシフェニル)メチルアミノ]－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６６２)および
Ｎ－[[６－(３,５－ジクロロフェノキシ)－２－ピリジル]スルホニル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６６３)

【１７８８】

製造例１０７：Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－フェニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４５)

工程１：２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド

【化６６３】

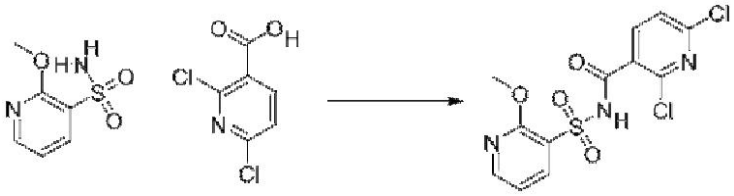


２－クロロピリジン－３－スルホニルクロライド(５.００ｇ、２３.６mmol)をメタノール中のアンモニア(７Ｍの１６.８mL、１１７.９mmol)に溶解し、反応混合物を３０分撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、ナトリウムメトキシド(２５％ｗ／ｖの２４.９mL、１１５.１mmol)に溶解し、６０℃で２日にわたり加熱した。反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌに分配した。有機物を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製の物質をヘキサン中０～１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド(３.１２ｇ、７０％)を得た。ESI-MS m/z 計算値188.02556, 実測値189.0 $(M+1)^+$; 保持時間:0.23分

【１７８９】

工程２：２,６－ジクロロ－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化６６４】



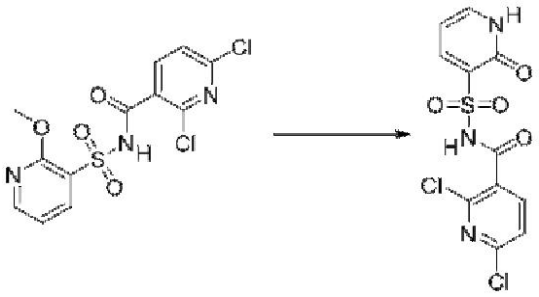
２,６－ジクロロピリジン－３－カルボン酸(２.００ｇ、１０.４mmol)、塩化チオニル(７.４５ｇ、４.５６mL、６２.５mmol)およびＤＭＦ(０.１mL)の混合物を４５℃で５時間

撹拌した。反応物を減圧下濃縮し、ジクロロメタン(５．３０mL)に溶解し、氷浴で冷却した２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド(１．９６ｇ、１０．４mmol)およびトリエチルアミン(３．１６ｇ、４．３６mL、３１．３mmol)のジクロロメタン(５．３０mL)溶液にゆっくり添加した。反応混合物を一夜撹拌し、ジクロロメタンで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ(２０mL×１)および水(２０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。得られた固体をジクロロメタンに溶解し、重炭酸ナトリウム(約ｐＨ５)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させて、２,６－ジクロロ－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(３．５０ｇ、９３％)を得た。ESI-MS m/z 計算値360.9691, 実測値362.0 $(M+1)^+$; 保持時間:0.46分

【１７９０】

工程３：２,６－ジクロロ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化６６５】

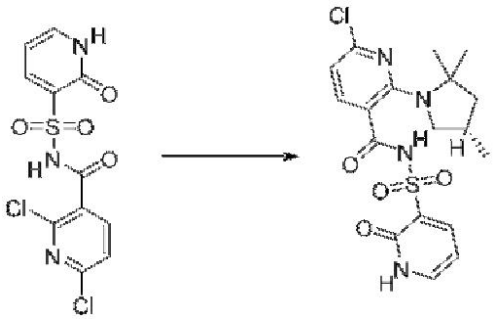


２,６－ジクロロ－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(０．７６ｇ、２．１０mmol)およびＨＣｌ(ジオキサン中４Ｍの５．２５mL、２１．０mmol)のジオキサン(５mL)中の混合物を、９０℃で９０分撹拌した。溶媒を減圧下蒸発させて、２,６－ジクロロ－Ｎ－((２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－３－イル)スルホニル)ニコチンアミド(０．７２ｇ、９９％)を黄褐色固体として得た。

【１７９１】

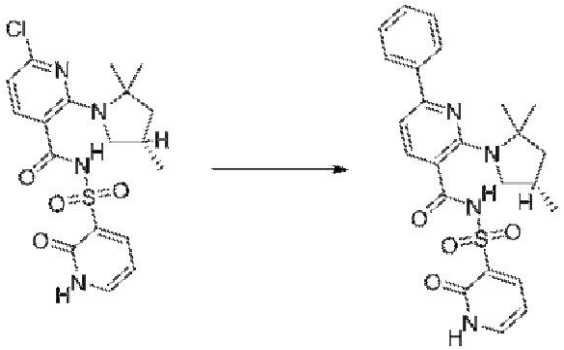
工程４：６－クロロ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化６６６】



２,６－ジクロロ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(ＨＣｌ塩)(４．０４ｇ、１０．５mmol)、(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(ＨＣｌ塩)(２．３６ｇ、１５．８mmol)およびK_2CO_3(７．２６ｇ、５２．５mmol)に、ＤＭＳＯ(８．８６mL)を添加し、反応混合物を１２０℃で２４時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、残存炭酸カリウムを濾過した。有機物を０．１Ｍ　ＨＣｌ水溶液(１５０mL)で洗浄した。水層のｐＨをＨＣｌ水溶液の添加により５とし、酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、６－クロロ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(４．１５ｇ、９４％)を得た。

【１７９２】
工程５：Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－フェニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４５)
【化６６７】

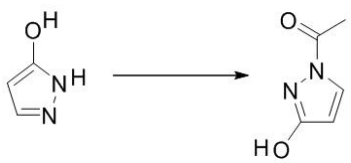


６－クロロ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(３０.０mg、０.０７mmol)、フェニルボロン酸(１０.３mg、０.０８mmol)、[１,３－ビス(２,６－ジイソプロピルフェニル)－２Ｈ－イミダゾール－２－イル]－ジクロロ－(３－クロロ－１－ピリジル)パラジウム(４.８０mg、０.０１mmol)および２Ｍ　K_2CO_3(１７７μL、０.３５mmol)をＤＭＦ(１.０mL)中で合わせ、１２０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濾過し、５mM　ＨＣｌ水溶液中１０～９９％アセトニトリルの勾配を使用するＬＣ／ＭＳで精製して、Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－フェニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４４５)を得た。ESI-MS m/z 467.4 $(M+1)^+$; 保持時間:1.13分; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.83 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m , 1H), 1.89 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

【１７９３】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。
６－(ｍ－トリル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２４)、
６－(２－ヒドロキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４８０)、
Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７９９)、Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－(ｐ－トリル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３８)、
６－(３－メトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９２７)、Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－６－[２－(トリフルオロメトキシ)フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５１４)、
６－[３－(ヒドロキシメチル)フェニル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３

－カルボキサミド(化合物１９９７)、
６－(４－メトキシフェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８０)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(６－メトキシ－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４１１)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８８５)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(２－ヒドロキシ－３－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１３３)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(４－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５０)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(２－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８３６)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(４－メトキシフェニル)スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８７６)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－フェニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０９２)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－[(３Ｓ)－２,２－ジジュウテリオ－３,５,５－トリメチル－ピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５６０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－エトキシ－３－メチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８６０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[１－メチル－３－(トリフルオロメチル)ピラゾール－４－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４０)、
【１７９４】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１Ｈ－インドール－５－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１２５)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(ジメチルアミノ)ピリミジン－５－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０２１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１Ｈ－インドール－４－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－ヒドロキシ－３,５－ジメチル－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９２３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[２－メチル－５－(トリフルオロメチル)ピラゾール－３－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４１６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシ－６－フルオロ－フ

ェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１０３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシ－５－フルオロ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メチル－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３６３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１－メチルインドール－５－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１,３,５－トリメチルピラゾール－４－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６６８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２,５－ジフルオロ－４－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３８８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－ヒドロキシ－２－ナフチル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４６８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－ヒドロキシ－３－メトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６１４)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－メトキシ－５－メチル－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８６)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－ピリジルスルホニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３７７)、
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(２－ピリジルスルホニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８３２)、
６－(３,５－ジメチルフェニル)－Ｎ－[(６－イソペンチルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０７)および
２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物３０７)。
【１７９５】
製造例１０８：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９１)
工程１：１－(３－ヒドロキシピラゾール－１－イル)エタノン
【化６６８】



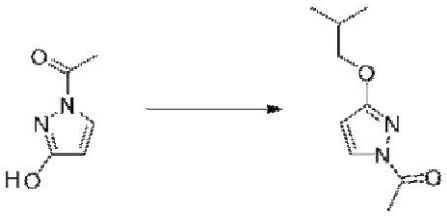
１Ｈ－ピラゾール－５－オール(１.０２ｇ、１２.１ｍｍｏｌ)およびピリジン(５.０ｍＬ、６

１．８mmol)を９５℃で撹拌し、酢酸無水物(１．２４ｇ、１．１４mL、１２．１mmol)のピリジン(２．０mL、２４．７mmol)溶液を、３分かけて滴下した。反応混合物を９５℃でさらに１．５時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、固体残渣をジエチルエーテル(３０mL)で摩砕し、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、１－(３－ヒドロキシピラゾール－１－イル)エタノン(１．３４ｇ、８８％)を黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値126.04293, 実測値127.1 (M+1)$^+$; 保持時間:0.3分; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)

【１７９６】

工程２：１－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)エタノン

【化６６９】

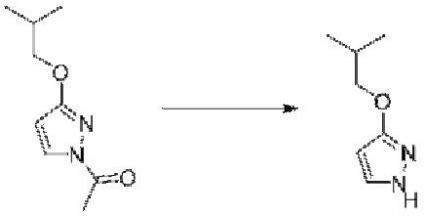


１－(３－ヒドロキシピラゾール－１－イル)エタノン(１．２５ｇ、９．９１mmol)、炭酸カリウム(２．０６ｇ、１４．９mmol)および無水ＤＭＦ(１０mL)に、窒素雰囲気下、１－ブロモ－２－メチル－プロパン(１．４９ｇ、１．１９mL、１０．９mmol)を添加した。反応物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ(５０ml)および水(２５mL)で希釈し、２相を分離した。水相(ｐＨ＝９～１０)を、ＥｔＯＡｃ(２０mL)でさらに抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させた。得られた油状物をヘキサン中ＥｔＯＡｃ(０～３０％)の勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、１－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)エタノン(１．２４ｇ、６９％)を無色油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値182.10553, 実測値183.3 (M+1)$^+$; 保持時間:1.35分; ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (dq, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

【１７９７】

工程３：３－イソブトキシ－１Ｈ－ピラゾール

【化６７０】

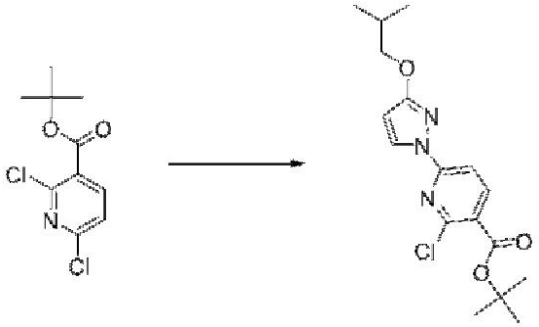


１－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)エタノン(１．２４ｇ、６．８２mmol)を、ＭｅＯＨ(２０mL)およびＮａＯＨ(６Ｍの１．１４mL、６．８２mmol)(６Ｎ水性)で、室温で２時間処理した。揮発物を減圧下除去した。残渣をＥｔＯＡｃ(２５mL)およびブライン(２０ml)に溶解し、２相を分離した。水相をさらにＥｔＯＡｃ(２×２５mL)で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、３－イソブトキシ－１Ｈ－ピラゾール(９５５mg、９９％)を、わずかに着色された粘性油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値140.09496, 実測値141.2 (M+1)$^+$; 保持時間:0.86分; ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.25 (very broad s, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 6H)

【１７９８】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート

【化６７１】

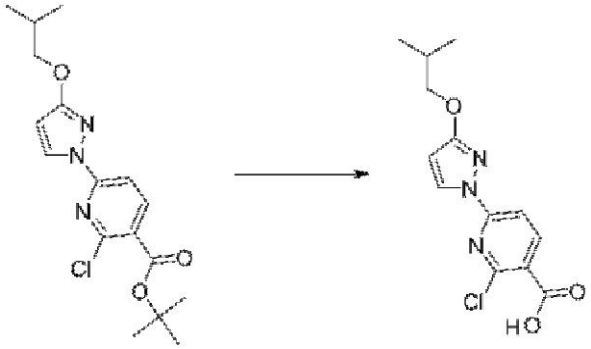


ＮａＨ(６４mg、１．６mmol)(６０％油懸濁液)を、３－イソブトキシ－１Ｈ－ピラゾール(２２４mg、１．６０mmol)の無水ＤＭＦ(２mL)に添加した。反応混合物をガス発生が止むまで撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル２,６－ジクロロピリジン－３－カルボキシレート(３３０mg、１．３３mmol)を添加し、反応混合物を１００℃で、窒素下、３０分撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ(５０mL)および水＋ブライン(４０mL)で希釈し、２相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ(２×３０mL)でさらに抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下除去して、残渣を得て、これをヘキサン中ＡｃＯＥｔ(０～２０％)の勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート(２３５mg、５０％)を灰白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値351.13498, 実測値352.2 $(M+1)^+$; 保持時間:2.34分, ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 (dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

【１７９９】

工程５：２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸

【化６７２】

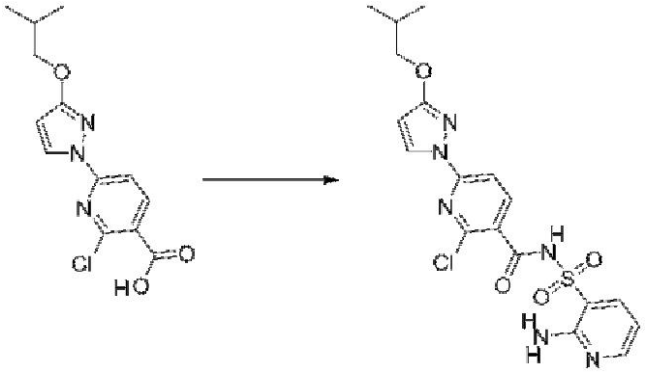


ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート(２０３mg、０．５７mmol)、ＤＣＭ(２mL)およびＴＦＡ(６１５μL、７．９８mmol)を、４０～４５℃で３時間撹拌した。揮発物を減圧下除去して、２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸(１７０mg、１００％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値295.07236, 実測値296.3 $(M+1)^+$; 保持時間:1.64分; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.06 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

【１８００】

工程６：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド

【化６７３】

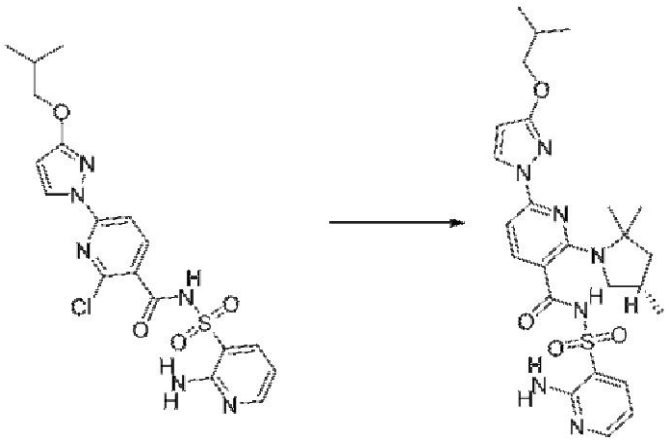


ＤＭＦ(１．２mL)を、２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸(１２８mg、０．４３mmol)およびＣＤＩ(８７mg、０．５４mmol)に、窒素雰囲気下添加した。反応混合物を４０℃で、窒素下、１時間撹拌した。２－アミノピリジン－３－スルホンアミド(９１mg、０．５３mmol)を、窒素下、無水ＤＭＦ(１．２mL)に溶解し、ＮａＨ(２１mg、０．５３mmol)(６０％油懸濁液)を添加し、反応混合物を窒素下、ガス発生が止むまで撹拌し、４０℃で４５分撹拌した。２反応混合物を合わせ、室温で１．５時間撹拌した。水および氷、続いて酢酸(４００μL、７．０３mmol)を添加した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(１８９mg、９７％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値450.0877, 実測値451.4 (M+1)+; 保持時間:1.42分

【１８０１】

工程７：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９１)

【化６７４】



Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(１７７mg、０．３９mmol)、(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(ＨＣｌ塩)(２３７mg、１．５８mmol)、K_2CO_3(３２７mg、２．３７mmol)および無水ＤＭＳＯ(５５０μL)を、窒素雰囲気下、１５０℃で６時間加熱した。反応混合物を冷却し、撹拌中の水(４０mL)と酢酸(４００μL、７．０３４mmol)の混合物を滴下した。得られた黄色固体を濾過し、水で洗浄した。固体をジクロロメタンに溶解し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた固体をＤＣＭ中ＭｅＯＨ(０～１０％)の勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、続いて水中ＭｅＣＮの勾配(１５分にわたり１～９９％)およびモディファイヤーとしてのＨＣｌを使用する逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２

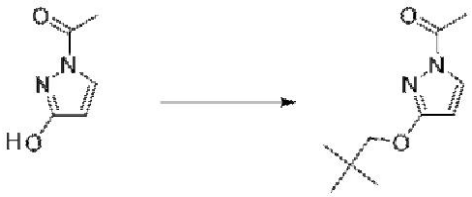
,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９１)(７７mg、３６％)を淡黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値527.23145, 実測値528.3 $(M+1)^+$; 保持時間:1.55分; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (broad s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.13-2.01 (m , 2H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H)

【１８０２】

製造例１０９：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７５)

工程１：１－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]エタノン

【化６７５】

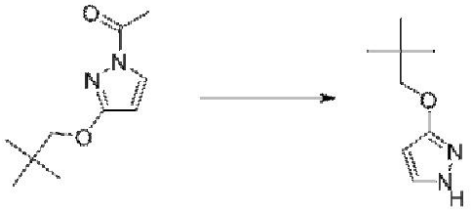


１－(３－ヒドロキシピラゾール－１－イル)エタノン(１.２１ｇ、９.６０mmol)の無水ＴＨＦ(２０mL)懸濁液に、トリフェニルホスフィン(２.７８ｇ、１０.６mmol)および２,２－ジメチルプロパン－１－オール(８４６mg、９.６０mmol)を添加した。反応混合物を窒素下、氷浴で冷却した。ＤＩＡＤ(２.１mL、１０.７mmol)をシリンジから３分かけて滴下した。反応混合物を窒素下、一夜室温に温めた。反応混合物を酢酸エチル(１００mL)で希釈し、合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(２×５０mL)およびブライン(５０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をヘキサン中酢酸エチル(０～３０％)の勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、１－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]エタノン(９６７mg、５１％)を黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値196.12119, 実測値197.3 $(M+1)^+$; 保持時間:1.62分; ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.03 (s, 9H)

【１８０３】

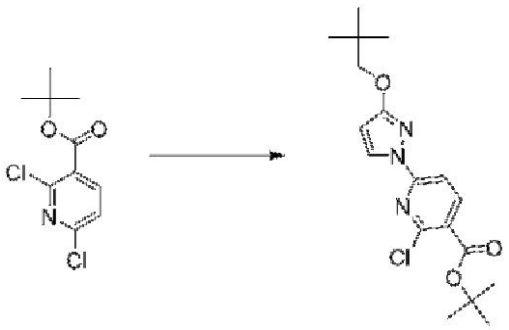
工程２：３－(２,２－ジメチルプロポキシ)－１Ｈ－ピラゾール

【化６７６】

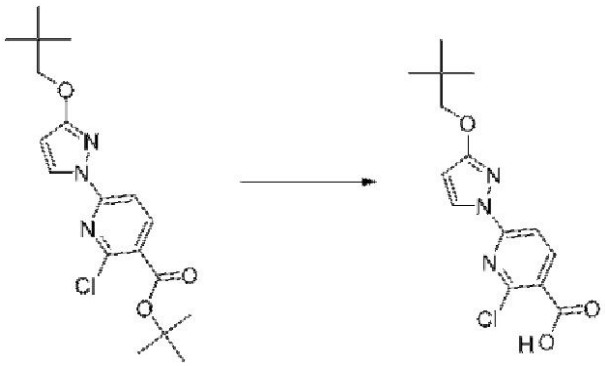


１－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]エタノン(９６０mg、４.８９mmol)、ＭｅＯＨ(１５mL)およびＮａＯＨ(６Mの８１５μL、４.８９mmol)(６Ｎ水性)を、室温で２１時間撹拌した。揮発物を減圧下除去した。残渣をＥｔＯＡｃ(２５mL)およびブライン(２０ml)に溶解し、２相を分離した。水相をさらにＥｔＯＡｃ(２×２５mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させて、３－(２,２－ジメチルプロポキシ)－１Ｈ－ピラゾール(７１９mg、９５％)を灰白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値154.11061, 実測値155.3 $(M+1)^+$; 保持時間:1.13分; ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)

【１８０４】
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]ピリジン－３－カルボキシレート
【化６７７】

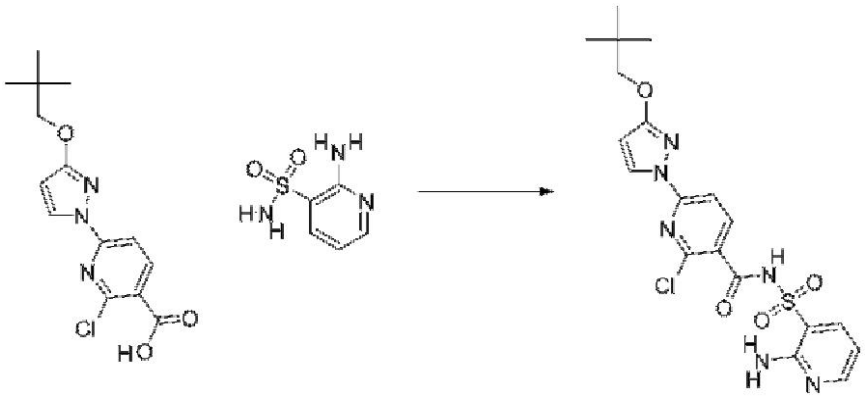


ＮａＨ(９５mg、２.３７５mmol)(６０％油懸濁液)(わずかに発熱、氷冷しない)を、３－(２,２－ジメチルプロポキシ)－１Ｈ－ピラゾール(３６３mg、２.３５mmol)の無水ＤＭＦ(３mL)溶液に添加し、反応混合物をガス発生が止むまで撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル２,６－ジクロロピリジン－３－カルボキシレート(５３０mg、２.１４mmol)を少しずつ添加し、反応混合物を１００℃で、窒素下、１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ(６０mL)および水＋ブライン(６０mL)で希釈し、２相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ(２×３０mL)でさらに抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下除去した。残渣をヘキサン中ＥｔＯＡｃの勾配(４０分かけて０～２０％)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]ピリジン－３－カルボキシレート(４９７mg、６４％)を黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値365.1506, 実測値366.2 $(M+1)^+$; 保持時間:2.44分
【１８０５】
工程４：２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]ピリジン－３－カルボン酸
【化６７８】



ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]ピリジン－３－カルボキシレート(４９７mg、１.３６mmol)、ＤＣＭ(５mL)およびＴＦＡ(１.５mL、１９.５mmol)を、４０℃で４時間撹拌した。揮発物を減圧下蒸発することにより除去して、２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]ピリジン－３－カルボン酸(４１３mg、９８％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値309.088, 実測値310.1 $(M+1)^+$; 保持時間:1.8分; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.01 (s, 9H)
【１８０６】
工程５：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化６７９】

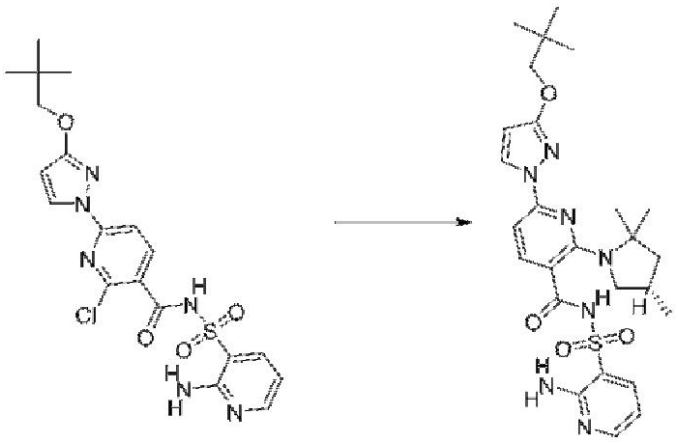


ＤＭＦ(１mL)を、２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]ピリジン－３－カルボン酸(１０５mg、０.３４mmol)およびＣＤＩ(６９mg、０.４３mmol)に添加し、反応混合物を４０℃で、窒素下、１時間撹拌した。別の４mLバイアルで、２－アミノピリジン－３－スルホンアミド(７３mg、０.４２mmol)を、窒素下、無水ＤＭＦ(１mL)に溶解した。ＮａＨ(２２mg、０.５５mmol)(６０％油懸濁液)を添加し、反応混合物を窒素下、ガス発生が止むまで撹拌し、４０℃で１時間撹拌した。２反応混合物を合わせ、室温で４時間撹拌した。水および氷、続いて酢酸(４００μL、７.０３４mmol)を添加した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(１５０mg、９５％)を白色固体として得た。生成物をさらに精製することなく次工程で使用した。ESI-MS m/z 計算値464.10336, 実測値465.2 $(M+1)^+$; 保持時間:1.5分

【１８０７】

工程６：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７５)

【化６８０】



Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(１５０mg、０.３２mmol)、(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(ＨＣｌ塩)(１９５mg、１.３０mmol)、K_2CO_3(２７４mg、１.９８mmol)および無水ＤＭＳＯ(４８０μL)を、窒素雰囲気下、１５０℃で７.５時間撹拌した。反応混合物を水(２５mL)と酢酸(４００μL、７.０３４mmol)の混合物に注加し、得られた黄色固体を濾過により分離した。湿固体をＤＣＭに溶解し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗製のガラス状物を得て、これをＤＣＭ中ＭｅＯＨの勾配(０～１０％)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒の蒸発により、灰白色固体を得て、これをＭｅＯＨ(３mL)に溶解

し、水中ＭｅＣＮの勾配(１５分かけて１～９９％)およびモディファイヤーとしてのＨＣｌ(３×９５０μL注入)を使用する逆相分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７５)(７５mg、４２％)を黄褐色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値541.24713, 実測値542.3 $(M+1)^+$; 保持時間:1.65分; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.69 (broad s, 2H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H)

【１８０８】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブチルピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３６)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４０６)、

６－(３－イソプロポキシピラゾール－１－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３６０)、

Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(４－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１２)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－エトキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２４８)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２－エトキシエトキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４２)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０３)、

６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７８)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(４－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９５)、

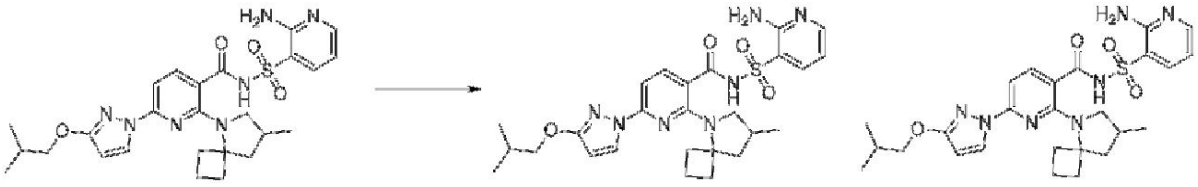
６－(３－イソブトキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７４３)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソプロポキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８４４)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－[(２Ｓ)－２－メチルブトキシ]ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５８)、

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－ｓｅｃ－ブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７０)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(３－ヒドロキシ－２－メチル－プロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１９２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソプロポキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７０９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７５８)、
Ｎ－シクロプロピルスルホニル－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５４)、
６－(４－イソブトキシピラゾール－１－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６０)、
【１８０９】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシ－５－メチル－ピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－[２－(２－エトキシエトキシ)エトキシ]ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３２６)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－(６－メチル－８－アザスピロ[３.４]オクタン－８－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０４)(異性体１)(化合物２４８１)(異性体２)(化合物２１９４)(異性体３)(化合物２６１５)(異性体４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８８７)、
６－(３－エトキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８５６)、
６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９５２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－[３,３,３－ｔｒｉジュウテリオ－２,２－ビス(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０３)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(１－メチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０４)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イ

ル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１１４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－シクロプロピルピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０１)、
Ｎ－シクロプロピルスルホニル－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－フェニルピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７６)、
Ｎ－シクロプロピルスルホニル－６－(３－フェニルピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フェニルピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０２)、
【１８１０】
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７３２)、
Ｎ－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７１６)、
Ｎ－シクロプロピルスルホニル－６－[３－(２－ピリジル)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７１８)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)－４－メチル－ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６９９)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(シクロブチルメトキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６９４)および
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(シクロプロピルメトキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６９５)。
【１８１１】
製造例１１０：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－(６－メチル－８－アザスピロ[３.４]オクタン－８－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０４)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)およびＮ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－(６－メチル－８－アザスピロ[３.４]オクタン－８－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４８１)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)
【化６８１】



立体異性体を、流速１０.０mL／分でCO_2中３０％メタノールを使用するChiralpak AD-H(２５０×１０mm)、５μmカラムの超臨界流体クロマトグラフィーを使用して分離した。分離したエナンチオマーを別々に濃縮し、酢酸エチル(３mL)で希釈し、１Ｎ塩酸水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、純粋化合物を

得た。ＳＦＣピーク１：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－(６－メチル－８－アザスピロ[３．４]オクタン－８－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０４)(化合物２４８１)：ESI-MS m/z 計算値539.23145，実測値540.2 (M+1)$^+$；保持時間:1.67分。ＳＦＣピーク２：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３－イソブトキシピラゾール－１－イル)－２－(６－メチル－８－アザスピロ[３．４]オクタン－８－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６０４)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)(化合物２４８１)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)：ESI-MS m/z 計算値539.23145，実測値540.2 (M+1)$^+$；保持時間:1.67分

【１８１２】

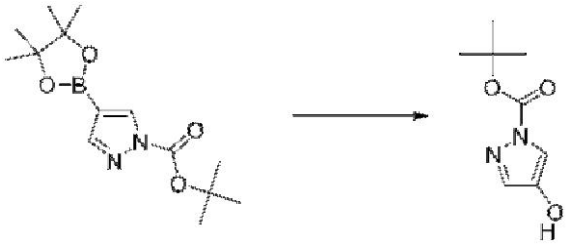
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－(２，２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[６－メチル－８－アザスピロ[３．４]オクタン－８－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５８)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)、続いてCO_2中３８％ＭｅＯＨ(モディファイヤー不含)を溶離剤として使用するChiralpak AS-H(２５０×１０mm)、５μmを使用するＳＦＣカラムクロマトグラフィーを使用、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[３－[(１－メチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５９４)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)Chiralpak IA(２５０×４．６mm)、５μm；移動相：CO_2中２５％ＭｅＯＨ：ＥｔＯＨ(５０：５０；０．１％ＴＦＡ)を使用。

【１８１３】

製造例１１１：４－(２，２－ジメチルプロポキシ)－１Ｈ－ピラゾール

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピラゾール－１－カルボキシレート

【化６８２】

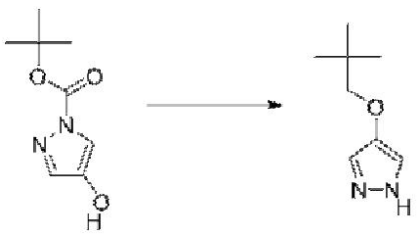


ｔｅｒｔ－ブチル４－(４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル)ピラゾール－１－カルボキシレート(２５ｇ、８５mmol)のＴＨＦ(１７０mL)に、０℃で、水酸化ナトリウム(２Ｍの８５mL、１７０mmol)、続いて過酸化水素(３０％ｗ／ｖの１９．２７mL、１７０．０mmol)を添加し、反応混合物を０℃で１０分、ＲＴで４５分撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、ＤＣＭで希釈し、２Ｍ　ＨＣｌをｐＨ２に到達するまで添加した。有機物を分離し、乾燥させ、減圧下濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピラゾール－１－カルボキシレート(１５ｇ、１００％)を黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値184.19，実測値185.0 (M+1)$^+$；LCMS 保持時間 (3分ラン) 0.63分

【１８１４】

工程２：４－(２，２－ジメチルプロポキシ)－１Ｈ－ピラゾール

【化６８３】



ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピラゾール－１－カルボキシレート(１０００mg、５．

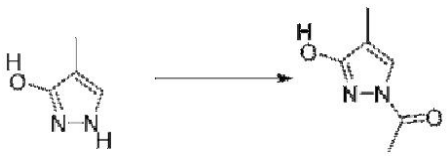
４２９mmol)およびPh_3P(２.１３６ｇ、８.１４４mmol)のＴＨＦ(２.５００mL)に、２,２－ジメチルプロパン－１－オール(７１７.９mg、８.１４４mmol)を０℃で添加した。反応混合物にＤＩＡＤ(１.６４７ｇ、１.５７８mL、８.１４４mmol)のＴＨＦ(２mL)を添加した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌し、冷却し、ＤＣＭで希釈し、６Ｍ　ＨＣｌ溶液で洗浄した。有機物を分離し、乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを５～１００％ＥＡ－ヘキサン、続いて５～４０％ＥＡ－ＤＣＭを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－カルボキシレート(４３５.５mg)を得た。ESI-MS m/z 計算値254.16, 実測値255.4 $(M+1)^+$; LCMS 保持時間 (3分ラン) = 1.82分; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.00 (s, 9H)。ｔｅｒｔ－ブチル４－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－カルボキシレート(４３５.５mg、１.７１２mmol)のＤＣＭ(０.２mL)に、４Ｍ　ＨＣｌ－ジオキサン(２mL)を添加した。５時間、ＲＴの後、溶媒を減圧下除去し、残渣をジエチルエーテルで摩砕して、４－(２,２－ジメチルプロポキシ)－１Ｈ－ピラゾール(ＨＣｌ塩)(２１０mg、２０％)を得た。ESI-MS m/z 計算値154.11, 実測値155.4 $(M+1)^+$; LCMS 保持時間(3分ラン) 1.13分

【１８１５】

製造例１１２：３－イソブトキシ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール

工程１：１－(３－ヒドロキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)エタノン

【化６８４】

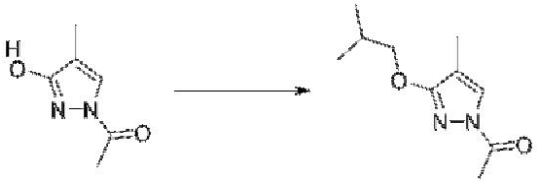


４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－オール(１.０ｇ、１０.２mmol)およびピリジン(４.０mL、４９.５mmol)を９５℃で加熱した。酢酸無水物(１.０ｇ、９６１.２μL、１０.２mmol)のピリジン(１.５mL、１８.６mmol)溶液を２分かけて滴下した。反応混合物を９５℃でさらに２時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、固体残渣をジエチルエーテル(３０mL)で摩砕し、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、１－(３－ヒドロキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)エタノン(１.２ｇ、８６％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値140.05858, 実測値141.1 $(M+1)^+$; 保持時間 0.39分; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.92 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.88 (d, J = 1.2 Hz, 3H)

【１８１６】

工程２：１－(３－イソブトキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)エタノン

【化６８５】



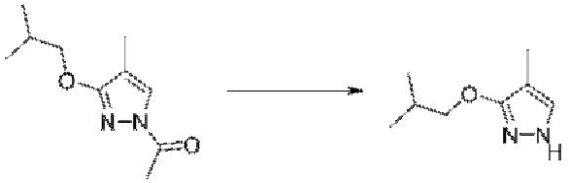
１－ブロモ－２－メチル－プロパン(６５８mg、５２２μL、４.８０mmol)を、１－(３－ヒドロキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)エタノン(６１２mg、４.３７mmol)、炭酸カリウム(９０５mg、６.５５mmol)および無水ＤＭＦ(５mL)に窒素雰囲気下添加した。反応混合物を８０℃で２.５時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ(５０ml)および水(２５mL)で希釈し、２相を分離した。水相(ｐＨ＝９～１０)を、ＥｔＯＡｃ(２０mL)でさらに抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗製の油状物を得た。油状物をヘキサン中ＡｃＯＥｔ(０～３０％)の勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、１－(３－イソブトキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)エタノン(７２６mg、８５％)を無色液体として得た。ESI-MS m/z 計算値196.12119, 実測値

197.3 (M+1)$^+$; 保持時間:1.57分; ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.82 (s, 1H), 4.01 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (sep, J = 6.7 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

【１８１７】

工程３：３－イソブトキシ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール

【化６８６】



１－(３－イソブトキシ－４－メチル－ピラゾール－１－イル)エタノン(７２６mg、３.７０mmol)を、ＭｅＯＨ(１０mL)およびＮａＯＨ(６Ｍの６１７μL、３.７０mmol)(６Ｎ水性)で室温で２時間処理した。揮発物を減圧下除去した。残渣をＥｔＯＡｃ(２５mL)およびブライン(２０ml)に溶解し、２相を分離した。水相をさらにＥｔＯＡｃ(２×２５mL)で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒蒸発後、３－イソブトキシ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール(５６４mg、９９%)を、わずかに着色された粘性油状物として単離した。ESI-MS m/z 計算値154.11061, 実測値155.0 (M+1)$^+$; 保持時間:1.17分; ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.83 (broad s, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 3.95 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

【１８１８】

次の化合物を、ここに記載する方法に従い製造できる。

３－(２－エトキシエトキシ)－１Ｈ－ピラゾール、

(Ｓ)－３－(２－メチルブトキシ)－１Ｈ－ピラゾール、

３－(ｓｅｃ－ブトキシ)－１Ｈ－ピラゾール、

３－((１Ｈ－ピラゾール－５－イル)オキシ)－２－メチルプロパン－１－オール、

５－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール、

５－イソブトキシ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール、

３－(２－(２－エトキシエトキシ)エトキシ)－１Ｈ－ピラゾールおよび

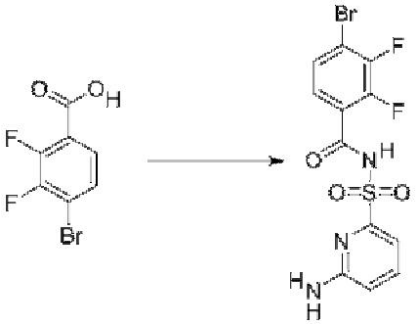
３－(２－(メチル－ｄ３)プロポキシ－２,３,３,３－ｄ４)－１Ｈ－ピラゾール

【１８１９】

製造例１１３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－フルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ベンズアミド(化合物２６３４)

工程１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－ブロモ－２,３－ジフルオロ－ベンズアミド

【化６８７】



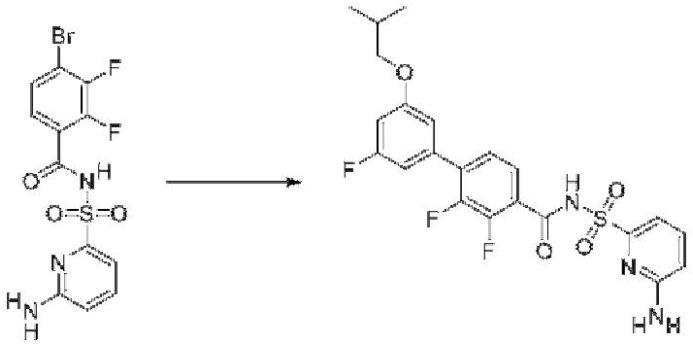
４－ブロモ－２,３－ジフルオロ－安息香酸(２.６６ｇ、１１.２mmol)のＤＭＦ(２.３０mL)溶液に、ＲＴで、ジ(イミダゾール－１－イル)メタノン(２.７３ｇ、１６.８mmol)を添加し、反応混合物を６５℃で１時間加熱した。別に、６－アミノピリジン－２－スル

ホンアミド(２．４３ｇ、１４．０mmol)のＤＭＦ(２mL)溶液に、水素化ナトリウム(５６１mg、１４．０mmol)を０℃で添加し、１０分、そしてＲＴで１時間撹拌した。反応混合物を０℃に再冷却し、ＣＤＩ付加物を添加し、反応混合物を６５℃で１．５時間加熱し、ＲＴに冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機物を分離し、乾燥させ、減圧下濃縮して、残渣を得て、これを０～１００％酢酸エチル－ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－ブロモ－２,３－ジフルオロ－ベンズアミド(３．８０ｇ、９８６％)を得た。ESI-MS m/z 計算値390.94, 実測値394.2 $(M+4)^+$; LCMS 保持時間 (3分ラン) 1.13分

【１８２０】

工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,３－ジフルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ベンズアミド

【化６８８】

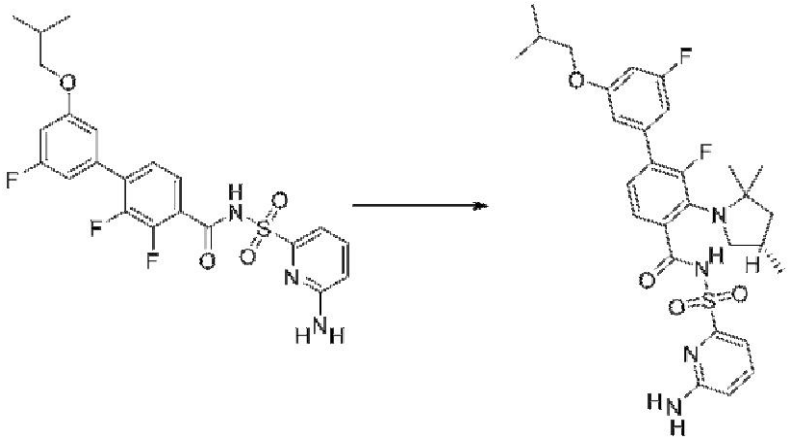


Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－ブロモ－２,３－ジフルオロ－ベンズアミド(１．３ｇ、３．３mmol)および(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ボロン酸(１．１ｇ、５．０mmol)およびK_2CO_3(１．４ｇ、９．９mmol)の混合物に、シクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄(２４３mg、０．３３mmol)およびＤＭＦ(８．８mL)および水(２．２mL)を添加し、反応混合物を窒素下、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷却し、セライトパッドで濾過し、濾液を酢酸エチルおよびブラインで希釈した。有機物を分離し、乾燥させ、濃縮して残渣を得て、これを溶離剤として５～１００％酢酸エチル－ＤＣＭを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,３－ジフルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ベンズアミド(３５６mg、２２％)を得た。^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.73 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.07 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ESI-MS m/z 計算値479.11, 実測値480.2 $(M+1)^+$; LCMS 保持時間 (3分ラン) 1.78分

【１８２１】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－フルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ベンズアミド(化合物２６３４)

【化６８９】



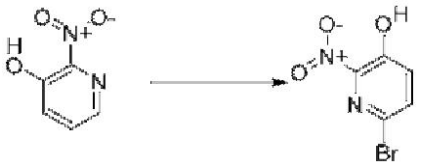
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,３－ジフルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ベンズアミド(３５６mg、０.７４mmol)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(２７７mg、２.００mmol)のＮＭＰ(６５０μl)溶液に、(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(ＨＣｌ塩)(１５０mg、１.００mmol)を添加し、反応混合物を１９５℃で５時間撹拌し、冷却し、濾過し、ＥｔＯＡｃおよびブラインで希釈した。有機物を分離し、乾燥させ、減圧下濃縮して、残渣を得て、これを０～１５％ＭｅＯＨ－ＤＣＭを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－フルオロ－４－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ベンズアミド(化合物２６３４)(４２mg、２％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.69 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.51 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 19.3, 9.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.49 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値572.2, 実測値573.3 (M+1)$^+$; LCMS 保持時間 (3分ラン) 1.91分

【１８２２】

製造例１１４：Ｎ－[(６－アミノ－５－ヒドロキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３１)

工程１：６－ブロモ－２－ニトロ－ピリジン－３－オール

【化６９０】

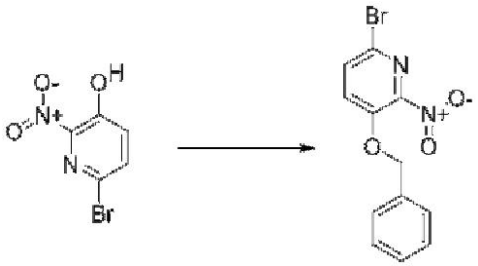


フェニルトリメチルアンモニウムトリブロマイド(８.４５ｇ、２２.３mmol)のＴＨＦ(６８mL)溶液を、撹拌中の２－ニトロピリジン－３－オール(３.００ｇ、２１.４mmol)およびトリエチルアミン(４.３３ｇ、５.９７mL、４２.８mmol)のＴＨＦ(９１mL)溶液に－４０℃で滴下した。添加を５分かけて行い、反応混合物を－４０℃で１時間維持した。１Ｎ　ＨＣｌおよびＮａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液を添加し、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下蒸発させた。残渣を３０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を黄色固体として得た。

【１８２３】

工程２：３－ベンジルオキシ－６－ブロモ－２－ニトロ－ピリジン

【化６９１】

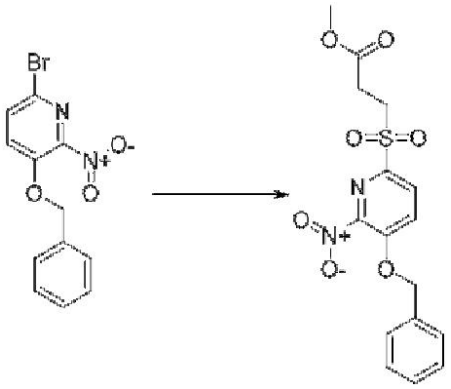


６－ブロモ－２－ニトロ－ピリジン－３－オール(５．０４ｇ、２３．０mmol)のＤＭＦ(４０mL)溶液に、炭酸カリウム(６．３６ｇ、４６．０mmol)を添加し、続いてブロモメチルベンゼン(４．１３ｇ、２．８７mL、２４．２mmol)を添加した。反応混合物を６０℃で一夜加熱し、ＥｔＯＡｃおよび水に分配した。水層をＥｔＯＡｃ(３×)で抽出した。合わせた有機層を水(３×)およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の物質をヘキサンに懸濁し、濾過により回収し、空気乾燥させて、３－ベンジルオキシ－６－ブロモ－２－ニトロ－ピリジン(６．２２ｇ、８７％)を黄色固体として得た。

【１８２４】

工程３：メチル３－[(５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]プロパノエート

【化６９２】

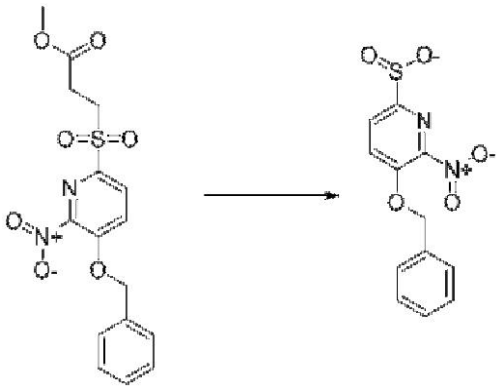


３－ベンジルオキシ－６－ブロモ－２－ニトロ－ピリジン(６．２１ｇ、２０．１mmol)および(３－メトキシ－３－オキソ－プロピル)スルフィニルオキシナトリウム(３．５０ｇ、２０．１mmol)のＤＭＳＯ(５０mL)中の混合物を、窒素で２分パージした。ヨード銅(７．６６ｇ、４０．２mmol)を添加した。反応混合物を８０℃で２４時間加熱し、ＥｔＯＡｃおよび飽和NH_4Clに分配した。得られた沈殿を濾過により除去し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ(３×)で抽出した。合わせた有機層を水(３×)およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(４０～６０％ＥｔＯＡｃ－Ｈｅｘ)で精製して、メチル３－[(５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]プロパノエート(２．５０ｇ、３３％)を褐色固体として得た。

【１８２５】

工程４：５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－ピリジン－２－スルフィネート

【化６９３】

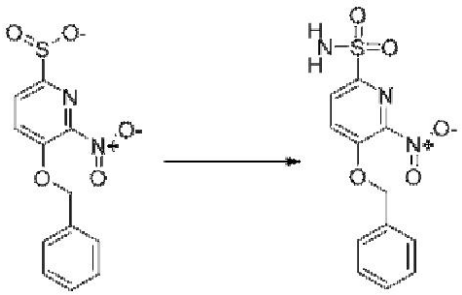


ＴＨＦ(１mL)を、メチル３－[(５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]プロパノエート(７６mg、０．２mmol)のＭｅＯＨ(２mL)懸濁液に添加した。ナトリウムメトキシド(０．５Ｍの４００μL、０．２mmol)(ＭｅＯＨ中)を滴下した。反応混合物を室温で３０分撹拌し、減圧下蒸発させて、淡褐色固体を得た。粗製の物質をさらに精製することなく次工程で使用した。

【１８２６】

工程５：５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－ピリジン－２－スルホンアミド

【化６９４】

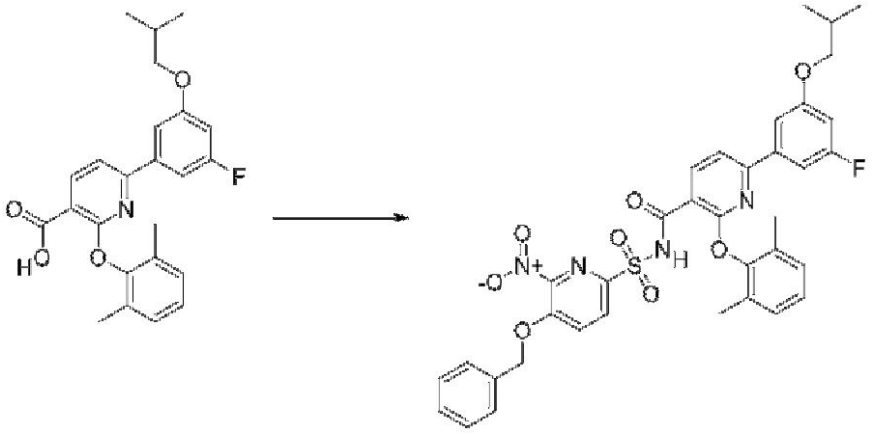


アミノハイドロゲンサルフェート(３．６８ｇ、３２．５mmol)および酢酸ナトリウム(５．３２ｇ、６５．０mmol)の水(４０mL)溶液に、５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－ピリジン－２－スルフィネート(ナトリウム塩)(２．０６ｇ、６．５mmol)のＭｅＯＨ(２５mL)溶液を添加した。反応混合物を室温で一夜撹拌し、水およびＥｔＯＡｃに分配した。水層をＥｔＯＡｃ(３×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－ピリジン－２－スルホンアミド(１．１０ｇ、５５％)を粗製の物質として得た。粗製の物質(淡黄色固体)をさらに精製することなく次工程で使用した。

【１８２７】

工程６：Ｎ－[(５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２，６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド

【化６９５】

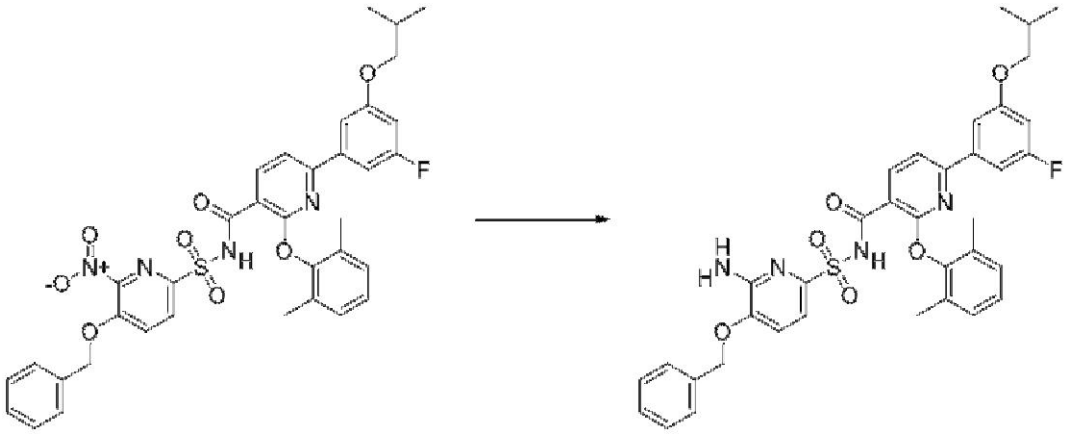


５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－ピリジン－２－スルホンアミド(１５５mg、０.５０mmol)、２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(２４８mg、０.６０mmol)およびＨＡＴＵ(２２８mg、０.６０mmol)のＤＭＦ(１０mL)中の混合物に、炭酸カリウム(２０７mg、１.５０mmol)を添加した。反応混合物を６０℃で７時間加熱し、ＥｔＯＡｃおよび水に分配した。水層をＥｔＯＡｃ(３×)で抽出した。合わせた有機層を水(３×)およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(２０～４０％ＥｔＯＡｃ－Ｈｅｘ)で精製して、Ｎ－[(５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(２２０mg、６３％)を黄色固体として得た。

【１８２８】

工程７：Ｎ－[(６－アミノ－５－ベンジルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６２)

【化６９６】



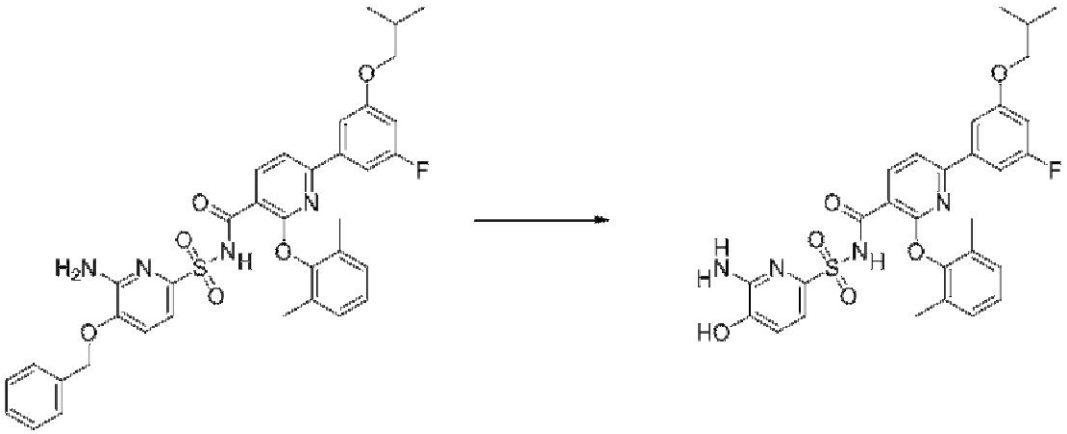
Ｎ－[(５－ベンジルオキシ－６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(２１５mg、０.３１mmol)のジオキサン(４mL)およびエタノール(２mL)溶液に、Ｆｅ(１７１mg、３.０７mmol)およびＨＣｌ(６Ｍの５１１μL、３.０７mmol)を添加した。反応混合物を６５℃で３０分加熱した。鉄を除去し、沈殿を濾過により回収した。濾液を濃縮乾固し、ＤＭＳＯに溶解し、濾過し、分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－[(６－アミノ－５－ベンジルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６２)(２５mg、１２％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23

(s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.23 (m, 5H), 7.23 - 7.04 (m, 5H), 6.83 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.98 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値670.22614, 実測値670.0 (M+1)$^+$; 保持時間:3.6分

【１８２９】

工程８：Ｎ－[(６－アミノ－５－ヒドロキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３１)

【化６９７】



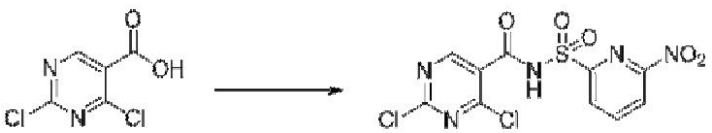
Ｎ－[(６－アミノ－５－ベンジルオキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６２)(２１mg、０.０３mmol)のＭｅＯＨ(２０mL)懸濁液に、ＥｔＯＡｃ(１mL)を添加した。溶液を窒素で２分パージした。Ｐｄ(３mg、０.００３mmol)を添加した。反応混合物を水素雰囲気下、室温で一夜撹拌した。Ｐｄ触媒を濾過により除去した。濾液を濃縮乾固した。残渣をＤＭＳＯに再溶解し、分取ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ－[(６－アミノ－５－ヒドロキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３３１)(５.０mg、２４％)を得た。ESI-MS m/z 計算値580.1792, 実測値580.0 (M+1)$^+$; 保持時間:3.15分

【１８３０】

製造例１１５：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリミジン－５－カルボキサミド(化合物２１２１)

工程１：２,４－ジクロロ－Ｎ－((６－ニトロピリジン－２－イル)スルホニル)ピリミジン－５－カルボキサミド

【化６９８】



２,４－ジクロロピリミジン－５－カルボン酸(４.５６ｇ、２３.８mmol)の塩化チオニル(３０mL)溶液を１時間還流し、蒸発させて塩化チオニルを除去した。残渣をジクロロメタン(５０mL)に溶解し、６－ニトロピリジン－２－スルホンアミド(５.１４ｇ、２３.７mmol)、続いてトリメチルアミン(１０mL)を注意深く添加した。反応混合物を室温で３０分撹拌し、濃縮した。粗製の物質をヘキサン中３０～１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物(９.１ｇ、１００％)を得た。

【１８３１】

工程２：Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－２,４－ジクロロピリミジン－５－カルボキサミド

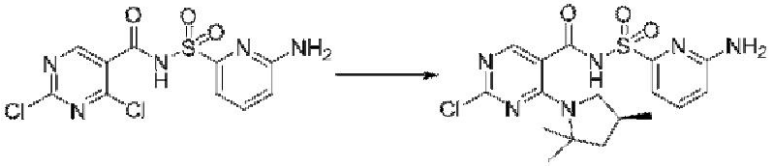
【化６９９】

２,４－ジクロロ－Ｎ－((６－ニトロピリジン－２－イル)スルホニル)ピリミジン－５－カルボキサミド(１.７ｇ、４.５mmol、１.０当量)および鉄(２.６ｇ、４７mmol、１０当量)のＨＣｌ(１.９mL、２３mmol、５.１当量)、エタノール(６mL)、テトラヒドロフラン(６mL)および水(０.９０mL)中の混合物を、６０℃で１時間加熱した。反応混合物をセライトで濾過し、メタノールおよび酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、所望の化合物(１.７ｇ、１００％)を得た。LC-MS: $(M+H)^+$ = 348.0

【１８３２】

工程３：(Ｓ)－Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－２－クロロ－４－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリミジン－５－カルボキサミド

【化７００】

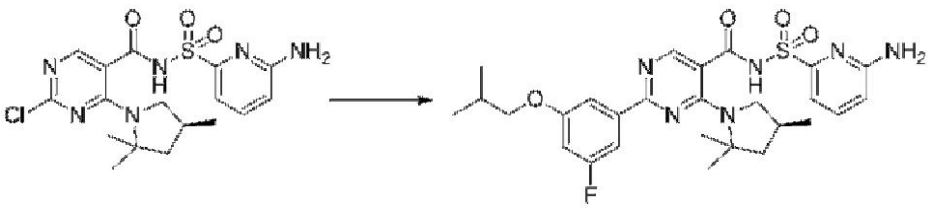


Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－２,４－ジクロロピリミジン－５－カルボキサミド(０.６０ｇ、１.７mmol、１.０当量)、(Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジンヒドロクロライド(０.２６ｇ、１.８mmol、１.０当量)および炭酸カリウム(０.９６ｇ、７.０mmol、４.０当量)のジメチルスルホキシド(４.０mL)中の混合物を、蓋したバイアル中、１２５℃で２０時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル中０～８０％メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－２－クロロ－４－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリミジン－５－カルボキサミドを褐色固体として得た(０.２２ｇ、３０％収率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz): δ 8.04 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.25 (s, br, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm. LC-MS: $(M+H)^+$ = 424.9

【１８３３】

工程４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリミジン－５－カルボキサミド(化合物２１２１)

【化７０１】



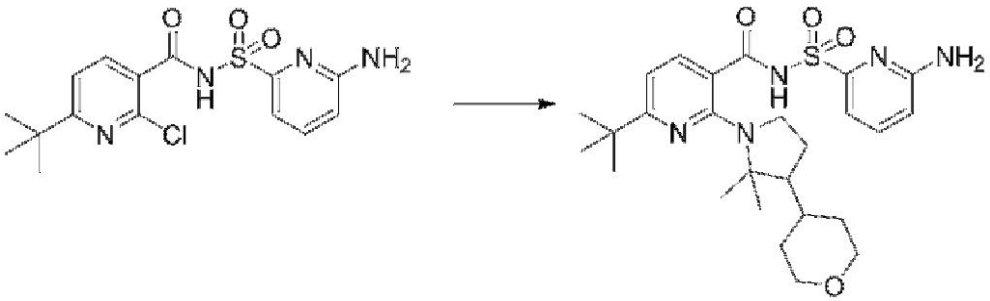
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－４－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリミジン－５－カルボキサミド(７０mg、０.１６４７mmol)、シクロペンチル(ジフェニル)ホスファン；ジクロロパラジウム；鉄(１２.０５mg、０.０１６４７mmol)およびジオキサン(８４０.０μL)に、(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ボロン酸(６９.８４mg、０.３２９４mmol)、続いて炭酸ナトリウ

ム(２Ｍの２４７.０μL、０.４９４１mmol)を、窒素雰囲気下、添加した。反応混合物を１２０℃で、マイクロ波中、１時間照射した。反応混合物を濾過し、Ｃ１８カラムを使用する逆相分取クロマトグラフィーおよびＨＰＬＣ－ＭＳ法１０－９９　Ａ１Ｂ１(アセトニトリル－水＋５mmolar　ＨＣｌ、３０分法により直接精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリミジン－５－カルボキサミド(化合物２１２１)(１４mg、１５％)を黄褐色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値556.2268, 実測値557.2 (M+1)$^+$; 保持時間:1.71分. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 7.73 (s, 3H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.69 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.95 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 23.9 Hz, 6H), 1.50 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

【１８３４】

製造例１１６：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２－ジメチル－３－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２５)(化合物２２６６)(ラセミ混合物)

【化７０２】



５mLマイクロ波バイアル中、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(８５mg、０.２３０５mmol)およびフルオロセシウム(１７５.０mg、４２.５３μL、１.１５２mmol)のＤＭＳＯ(５１０.０μL)溶液、続いてK_2CO_3(３１８.６mg、２.３０５mmol)および２,２－ジメチル－３－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロリジン(１６９.０mg、０.９２２０mmol)を合わせた。バイアルを蓋し、油浴中、１５０℃で１６時間加熱した。さらにフルオロセシウム(１７５.０mg、４２.５３μL、１.１５２mmol)、K_2CO_3(３１８.６mg、２.３０５mmol)および２,２－ジメチル－３－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロリジン(１６９.０mg、０.９２２０mmol)を添加し、１６５℃でさらに１６時間加熱した。反応混合物を濾過し、Ｃ１８カラムを使用する逆相分取クロマトグラフィーおよびＨＰＬＣ－ＭＳ法１０～９９％アセトニトリル－水＋５mmolar　ＨＣｌで直接精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２－ジメチル－３－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２５)(化合物２２６６)(８０mg、６６％)を淡黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値515.25665, 実測値516.2 (M+1)$^+$; 保持時間:1.31分. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 6.78 - 6.59 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.84 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 4H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 30.6, 10.5 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 10H)。立体異性体を、１０.０mL／分流速でCO_2中１２％ＭｅＯＨを使用するChiralpak AS-H(２５０×１０mm)、５μmカラムの超臨界流体クロマトグラフィーを使用して分離した。分離したエナンチオマーを別々に濃縮乾固して、純粋化合物を得た。

【１８３５】

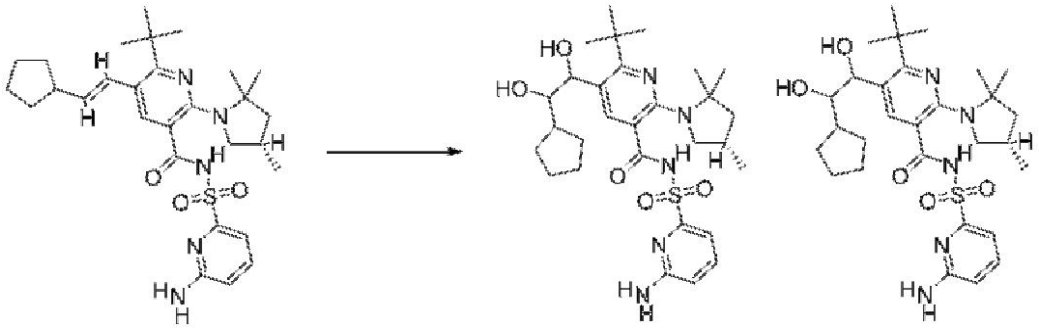
次の化合物を、ここに記載する方法で使用できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－シクロプロピル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７７)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)(化合物２０２２)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[３－(シクロプロピルメチル)－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２４２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３－ベンジル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)－６－ｔｅｒｔ－ブチル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８５２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－シクロプロピル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７７)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)(化合物２０２２)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２－ジメチル－３－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２５)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)(化合物２２６６)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)、
６－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６５)

【１８３６】

製造例１１７：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(２－シクロペンチル－１,２－ジヒドロキシエチル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)およびＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(２－シクロペンチル－１,２－ジヒドロキシエチル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)

【化７０３】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－シクロペンチルビニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６３３)(８mg、０.０１mmol)のアセトン(１.０mL)および水(０.５mL)溶液に、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(１６mg、０.１４mmol)および四酸化オスミウム(２.５％ｗ／ｖの１５μL、０.００１mmol)をこの順番で添加し、反応混合物を空気中、環境温度で撹拌した。２時間後、反応混合物は透明溶液に変わり、淡黄色ペーストまで濃縮した。ペーストをＤＭＳＯ(１mL)に溶解し、逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法で精製して、白色固体として２ジアステレオマージオールを得た。異性体１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(２－シクロペンチル－１,２－ジヒドロキシ－エチル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(ＨＣｌ塩)(２mg、２３％)。ESI-MS m/z 計算値

573.29846，実測値574.4 $(M+1)^+$；保持時間:1.51分；異性体２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(２－シクロペンチル－１，２－ジヒドロキシ－エチル－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(ＨＣｌ塩)(４mg、４７％)。ESI-MS m/z 計算値573.29846，実測値574.4 $(M+1)^+$；保持時間:1.55分

【１８３７】

次の化合物を、ここに記載する方法で製造できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(２－シクロペンチル－１，２－ジヒドロキシエチル)－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６６１)(異性体１)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(１，２－ジヒドロキシ－３，３－ジメチルブチル－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０６９)(異性体２)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(２－シクロヘキシル－１，２－ジヒドロキシエチル－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(異性体１)、

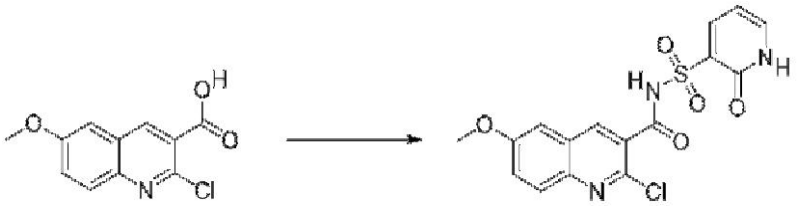
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－(２－シクロヘキシル－１，２－ジヒドロキシエチル－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(異性体２)、

【１８３８】

製造例１１８：６－メトキシ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]キノリン－３－カルボキサミド(化合物２４１９)

工程１：２－クロロ－６－メトキシ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]キノリン－３－カルボキサミド

【化７０４】

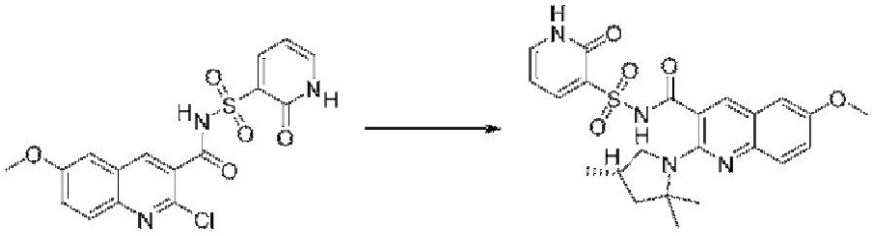


２－クロロキノリン－３－カルボン酸(６２mg、０．３mmol)およびＣＤＩ(７３mg、０．５mmol)をＤＭＦ(２mL)中で合わせ、４０℃で２時間撹拌した。別のバイアルで、ＮａＨ(１５mg、０．４mmol)を２－メトキシピリジン－３－スルホンアミド(７１mg、０．４mmol)のＤＭＦ(１mL)溶液に添加した。溶液を合わせ、一夜環境温度で撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃに溶解し、ＨＣｌ(１Ｎ、１×５mL)で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ(２×１０mL)で逆洗し、合わせた有機層をブライン(１×１０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。固体を４Ｍ　ＨＣｌ(７５０μL、４．０mmol)含有１，４－ジオキサン(２mL)に溶解し、９０℃で２時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下除去して、固体を得て、これを酢酸エチルで摩砕して、所望の化合物(８９mg、７９％)を得た。ESI-MS m/z 394.2 $(M+1)^+$，保持時間 0.39分

【１８３９】

工程２：６－メトキシ－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]キノリン－３－カルボキサミド(化合物２４１９)(化合物２４０５)

【化７０５】



２－クロロ－Ｎ－メチルスルホニル－キノリン－３－カルボキサミド(４０mg、０．１mmol)、炭酸カリウム(６９mg、０．５mmol)および(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン(ＨＣｌ塩)(３０mg、０．２mmol)をＤＭＳＯ(１mL)に懸濁した。反応物を１２０℃で２日加熱し、冷却し、ＤＭＳＯ－メタノールで希釈し、濾過し、１５．０分にわたる１～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＴＦＡ)、移動相Ｂ＝アセトニトリル)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法で精製して、所望の化合物(８mg、１７％)を得た。ESI-MS m/z 471.3 $(M+1)^+$, 保持時間 1.19分

【１８４０】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

６－メチル－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]キノリン－３－カルボキサミド(化合物２４７１)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－７－メチル－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]キノリン－３－カルボキサミド(化合物２５１９)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－メトキシ－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]キノリン－３－カルボキサミド(化合物２１９６)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－メチル－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]キノリン－３－カルボキサミド(化合物２５４８)、

Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]キノリン－３－カルボキサミド(化合物２４０５)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]キノリン－３－カルボキサミド(化合物２２６５)および

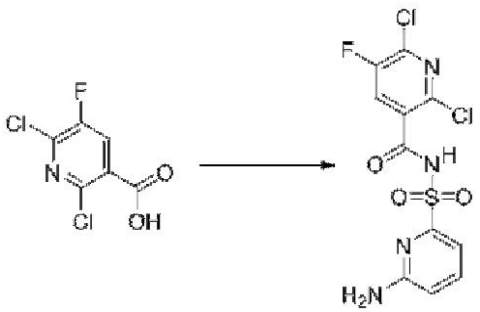
Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－７－メチル－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]キノリン－３－カルボキサミド(化合物１８５９)

【１８４１】

製造例１１９：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－６－イソプロポキシ－２－(２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３０)

工程１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２，６－ジクロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボキサミド

【化７０６】



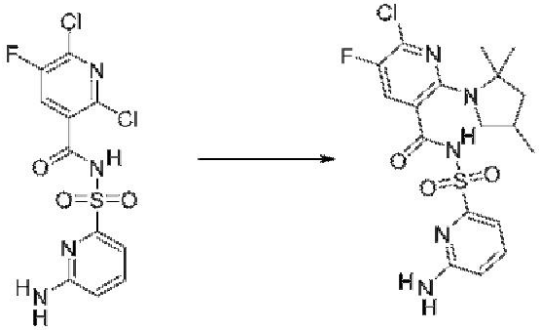
２，６－ジクロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボン酸(５．０ｇ、２３．８mmol)、ＣＤＩ(６．８ｇ、４１．９mmol)およびＤＭＦ(３０mL)を、６０℃で５０分撹拌した。別のフラスコで、６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(５．２ｇ、２９．８mmol)、Ｎａ

H(１．２ｇ、２９．８mmol)およびＤＭＦ(２５mL)を仕込んだ。反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。６－アミノピリジン－２－スルホンアミドを含む内容物を室温で活性化酸に滴下した。反応混合物を１６時間、室温で撹拌した。反応混合物を氷浴に入れ、水(３００mL)で希釈し、ｐＨ２に調節した。得られたスラリーを３０分激しく撹拌した。沈殿を濾過し、水(５０ML×３)およびヘキサン(５０mL×３)で洗浄し、減圧下乾燥させて、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,６－ジクロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボキサミド(６．９ｇ、７９％)を得た。

【１８４２】

工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－５－フルオロ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド

【化７０７】

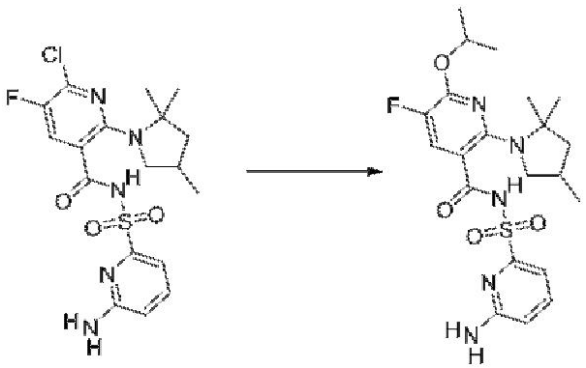


Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,６－ジクロロ－５－フルオロ－ピリジン－３－カルボキサミド(１．０ｇ、２．７mmol)のＤＭＳＯ(８mL)溶液に、２,２,４－トリメチルピロリジン(ＨＣｌ塩)(８２０mg、５．５mmol)およびK_2CO_3(２．３ｇ、１６．４mmol)を添加した。反応物を１５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ(１～９９％ＡＣＮ、１５分、ＨＣｌモディファイヤー)で精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－５－フルオロ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(ＨＣｌ塩)(２００mg、３０％)を得た。

【１８４３】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－６－イソプロポキシ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２３０)

【化７０８】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－５－フルオロ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(ＨＣｌ塩)(５０mg、０．１０mmol)、イソプロパノール(３１mg、４０μL、０．５２mmol)、ＮａＨ(１０mg、０．２４mmol)およびＤＭＳＯ(１mL)。反応混合物を１５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ(１～９９％ＡＣＮ、１５分、ＨＣＬモディファイヤー)で精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－６－イソプロポキシ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミ

ド(化合物２２３０)(ＨＣｌ塩)(１３mg、２３％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.26 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.33 (p, J = 1.8 Hz, 0H), 2.20 (s, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値465.1846, 実測値466.3 $(M+1)^{+}$; 保持時間:1.38分

【１８４４】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１－シクロプロピルエトキシ)－５－フルオロ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３７３)および

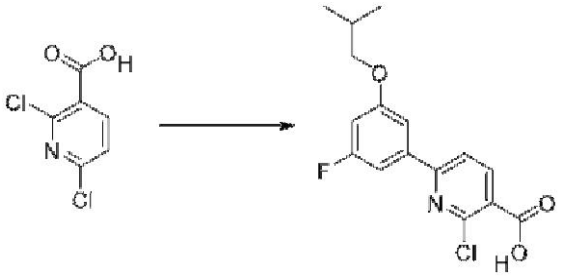
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(１,２－ジメチルプロポキシ)－５－フルオロ－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８１０)

【１８４５】

製造例１２０：Ｎ－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７６)

工程１：２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸

【化７０９】

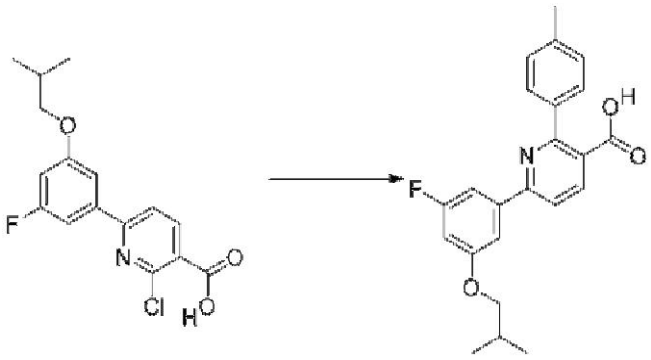


２,６－ジクロロピリジン－３－カルボン酸(１.０００ｇ、４.８６１mmol)のＩＰＡ(３０mL)溶液に、K_2CO_3(２Ｍの６.０７５mL、１２.１５mmol)およびジクロロパラジウム；トリフェニルホスファン(３４１.２mg、０.４８６１mmol)を添加した。反応混合物を８０℃で窒素雰囲気下加熱し、(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ボロン酸(１.０８２ｇ、５.１０４mmol)のＩＰＡ(３０mL)溶液を、１時間かけてゆっくり添加した。反応混合物をさらに４時間加熱した。反応混合物を冷却し、６Ｍ　ＨＣｌ(２mL)を添加し、ｐＨをさらなる６Ｍ　ＨＣｌで２～３に調節した。有機相を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣を１０～８０％ＡＣＮの水溶液(ＴＦＡモディファイヤー含)を使用する逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、所望の化合物を得た。ESI-MS m/z 324.0 $(M+1)^{+}$; 保持時間:1.0分

【１８４６】

工程２：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボン酸

【化７１０】

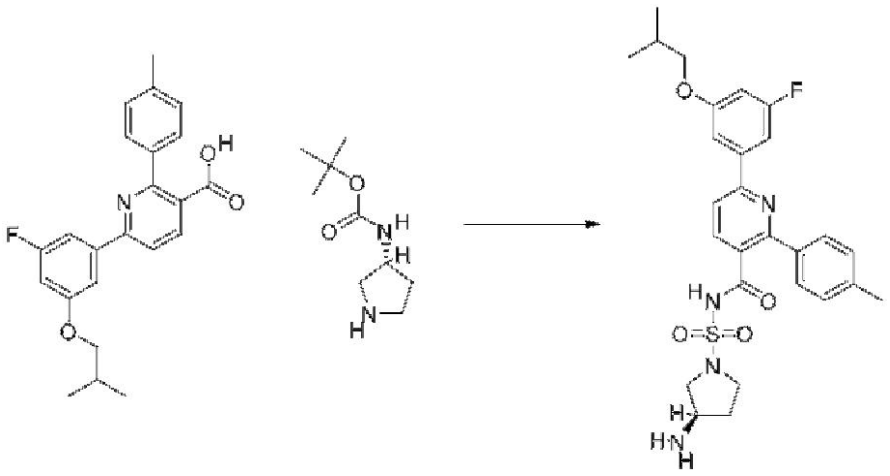


２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(３２４mg、１.００mmol)、ｐ－トリルボロン酸(２７２mg、２.００mmol)、K_2CO_3(４１５mg、３.００mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)(１１６mg、０.１０mmol)のＤＭＦ(１０mL)中の混合物を窒素流下脱気し、１２０℃で１６時間撹拌した。さらにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)(１１６mg、０.１０mmol)を添加し、反応混合物を１５０℃で１７時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ５に調節し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させた。残渣を溶離剤としてジクロロメタン中０～５％メタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボン酸(３１４mg、８３％)を得た。

【１８４７】

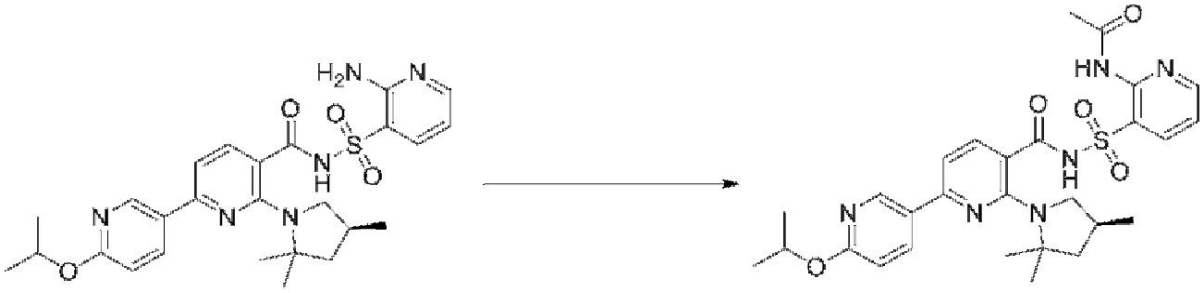
工程３：Ｎ－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(ｐ－トリル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７６)

【化７１１】

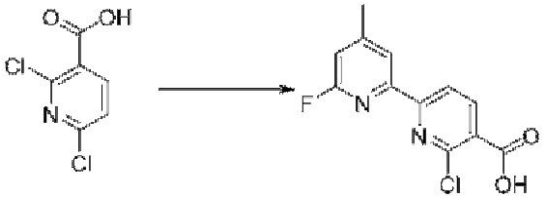


６－(３－フルオロ－５－イソブトキシフェニル)－２－(ｐ－トリル)ニコチン酸(３８mg、０.１mmol)およびＮ－(オキソメチレン)スルファモイルクロライド(１７mg、１０μL、０.１mmol)のジクロロメタン(１mL)溶液を１時間撹拌し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[(３Ｒ)－ピロリジン－３－イル]カルバメート(２８mg、０.２mmol)およびトリエチルアミン(１５mg、２１μL、０.２mmol)を添加した。１７時間後、ＨＣｌ(４Ｍの２００μL、０.８mmol)(ジオキサン中)を添加し、反応混合物を２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、Luna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および１５.０分かけて流すデュアル勾配(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝CH_3CN。流速＝５０mL／分およびカラム温度＝２５℃)を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用して精製して、所望の化合物を得た。ESI-MS m/z 527.4 $(M+1)^+$; 保持時間:1.62分

【１８４８】
製造例１２１：Ｎ－[(２－アセトアミド－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７６)
【化７１２】

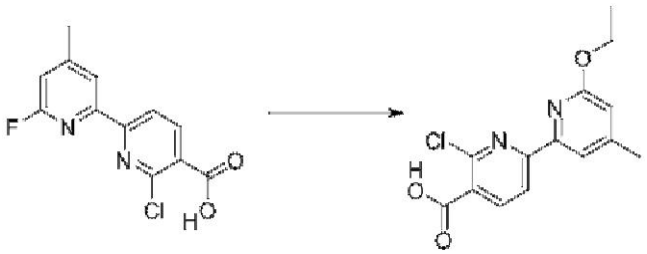


Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(８０mg、０.１５２５mmol)のピリジン(８００μL、９.８９１mmol)を酢酸無水物(４００μL、４.２３９mmol)で処理し、室温で一夜撹拌した。生成物を分取ＨＰＬＣで単離して、Ｎ－[(２－アセトアミド－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９７６)(ＨＣｌ塩)(２０mg、２１％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.31 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (dt, J = 16.2, 7.6 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値566.23114, 実測値567.0 $(M+1)^+$; 保持時間:2.19分
【１８４９】
製造例１２２：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２５６)
工程１：２－クロロ－６－(６－フルオロ－４－メチル－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボン酸
【化７１３】



２,６－ジクロロニコチン酸(６６１mg、３.４４mmol)、(６－フルオロ－４－メチル－２－ピリジル)ボロン酸(５６０mg、３.６２mmol)、K_2CO_3(２Mの４.１３mL、８.２６mmol)のＩＰＡ(２０mL)溶液に、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(４８.３mg、０.０７mmol)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気に置き、８０℃で１０時間加熱した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下蒸発させ、粗製の混合物を水(ＴＦＡモディファイヤー)中１０～８０％アセトニトリルを使用する逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、所望の化合物を得た。ESI-MS m/z 267.0 $(M+1)^+$; 保持時間:0.82分
【１８５０】
工程２：２－クロロ－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボン酸

【化７１４】

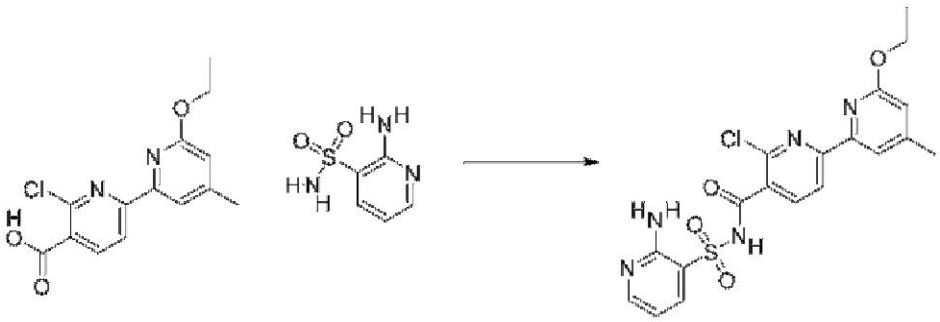


２－クロロ－６－(６－フルオロ－４－メチル－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボン酸(４．２ｇ、１５ｍｍｏｌ)をナトリウムエトキシド(２１％ｗ／ｖの２５ｍＬ、７９ｍｍｏｌ)のエタノール溶液に溶解した。反応混合物を７５℃で加熱し、３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ(７５ｍＬ)で希釈し、水(１×７５ｍＬ)といくぶんかのブライン(２０ｍＬ)で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ(１×７５ｍＬ)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、橙色固体を得た。固体をＥｔＯＡｃ(７５ｍＬ)およびＮａＯＨ水溶液(１Ｍ、７５ｍＬ)に再溶解した。水層を単離し、ｐＨ２に酸性化し、ＥｔＯＡｃ(２×７５ｍＬ)で抽出した。最終有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。得られた固体を溶離剤として０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーカラムで精製して、２－クロロ－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボン酸(１．１７ｇ、２５％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値292.06146，実測値293.1 $(M+1)^+$；保持時間:1.72分

【１８５１】

工程３：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド

【化７１５】

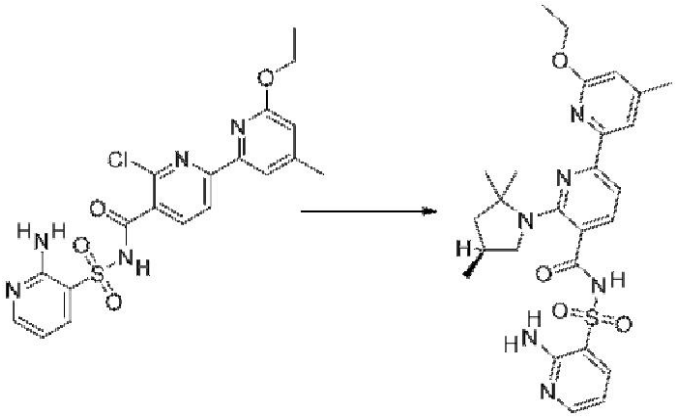


２－クロロ－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボン酸(２００ｍｇ、０．６８ｍｇ)をＤＭＦ(２．５ｍＬ)に溶解した。ＣＤＩ(１２３ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ)を添加し、反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。別のフラスコで、スルホンアミドをＤＭＦ(６００μＬ)に溶解し、ＮａＨ(３４ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ)を添加し、反応混合物を４５分、室温で撹拌した。活性化カルボン酸混合物を脱プロトン化スルホンアミドに添加した。最終反応混合物を６０℃で一夜撹拌した。室温に冷却後、反応混合物をＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ)で希釈し、水(１×５０ｍＬ)およびブライン(２×７５ｍＬ)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、所望の化合物(２９７ｍｇ、９７％)を得た。ESI-MS m/z 448.0 $(M+1)^+$；保持時間:0.53分

【１８５２】

工程４：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２５６)

【化７１６】



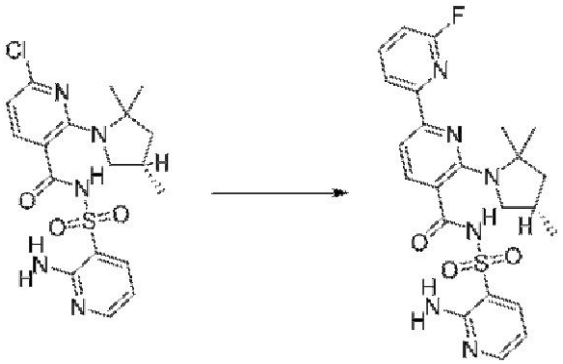
２－クロロ－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－Ｎ－メチルスルホニル－ピリジン－３－カルボキサミド(６０mg、０．１３mmol)および(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(遊離塩基、４５mg、０．４mmol)を、ＤＭＳＯ(１００μL)中で合わせた。炭酸カリウム(５５mg、０．４mmol)を添加し、反応混合物を一夜、１４０℃、次いで１６５℃で３時間加熱した。反応混合物をLuna C18 (2)カラム(５０×２１．２mm、５μm粒子径)および１５．０分にわたる１０～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝水(脱イオン化、無酸モディファイヤー)、移動相Ｂ＝アセトニトリル)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ法で精製して、所望の化合物を得た。ESI-MS m/z 525.3 $(M+1)^+$; 保持時間:1.57分

【１８５３】

製造例１２３：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジエチルアミノ)－２－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８４５)

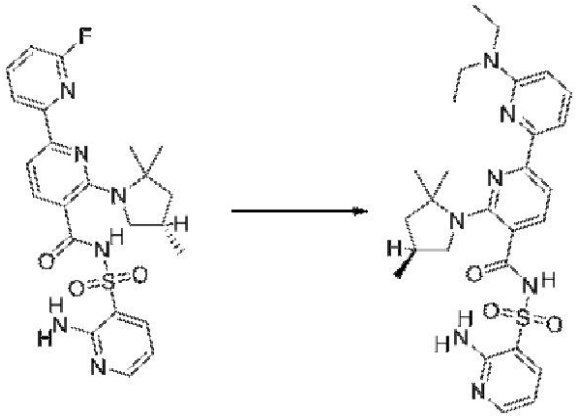
工程１：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－フルオロ－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化７１７】



Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(０．１２ｇ、０．２８mmol)、(６－フルオロ－２－ピリジル)ボロン酸(０．０６ｇ、０．４２mmol)、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(０．０２ｇ、０．０２mmol)およびNa_2CO_3(０．０９ｇ、０．８５mmol)のＤＭＦ(２．２mL)および水(５６６μL)の混合物を窒素流下脱気し、１００℃で２０時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させた。残渣を溶離剤としてジクロロメタン中０～５％メタノールを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－フルオロ－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(０．１１ｇ、８０％)を黄色固体として得た。

【１８５４】
工程２：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジエチルアミノ)－２－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８４５)
【化７１８】



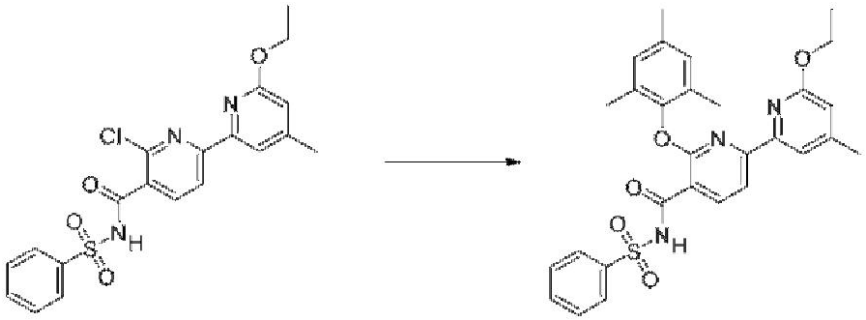
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－フルオロ－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(３０mg、０.０６mmol)およびジエチルアミン(１mL、９.６７mmol)の溶液を、密閉容器中、１２０℃で１７時間、次いで１５０℃で２２時間撹拌した。ジエチルアミンを減圧下除去し、残渣をLuna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および１５.０分にわたる２５～７５％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝CH_3CN)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用して精製して、所望の化合物を得た。ESI-MS m/z 483.5 $(M+1)^+$; 保持時間:0.88分
【１８５５】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して製造できる。
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２,２－ジメチルプロピルアミノ)－２－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５００)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジエチルアミノ)－５－メチル－２－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９０７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(イソブチルアミノ)－５－メチル－２－ピリジル]－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３６２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(ジエチルアミノ)－４－メチル－２－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２００２)、
６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[２－(２－エトキシエトキシ)エトキシ]－４－メチル－２－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９６)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２－イソプロポキシエトキシ)－４－メチル－２－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７０３)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２－エトキシエトキシ)－４－メチル－２－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７００)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[イソプロピル(メチル)アミノ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(イソプロピルアミノ)－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８８)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[エチル(メチル)アミノ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８９)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[２－エトキシエチル(メチル)アミノ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８５)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－[２－(２－エトキシエトキシ)エチル－メチル－アミノ]－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８４)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[６－(２－エトキシエチルアミノ)－５－メチル－３－ピリジル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８６)。

【１８５６】

製造例１２４：Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５５)

【化７１９】

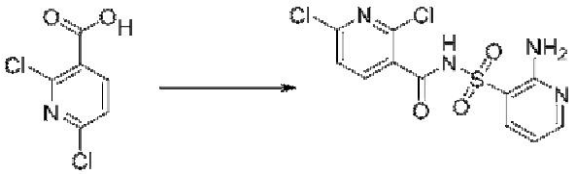


Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(５０mg、０.１mmol)および２,４,６－トリメチル－フェノール(４５mg、０.３mmol)をＤＭＳＯ(１７５μL)およびジオキサン(１７５μL)に溶解した。水素化ナトリウム(１３mg、０.３mmol)を添加し、反応混合物を１５０℃で２０分、マイクロ波照射下加熱した。反応混合物をLuna C18 (2)カラム(５０×２１.２mm、５μm粒子径)および１５.０分にわたる１０～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝水(脱イオン化、無酸モディファイヤー)、移動相Ｂ＝アセトニトリル)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ法で精製して、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５５)を得た。ESI-MS m/z 532.5 $(M+1)^+$; 保持時間:2.52分

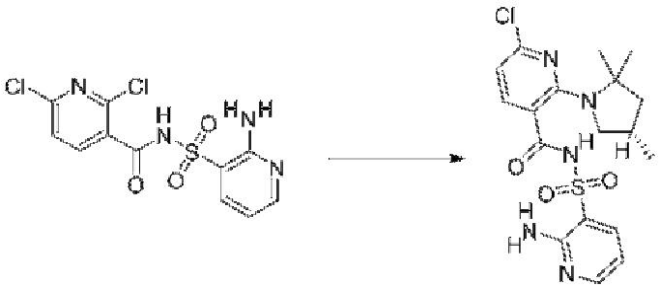
【１８５７】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５１１)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合

物１７９５)、
６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－Ｎ－(１Ｈ－ピラゾール－３－イルスルホニル)－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３０１)および
６－(６－エトキシ－４－メチル－２－ピリジル)－Ｎ－[(２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－３－イル)スルホニル]－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７６８)。
【１８５８】
製造例１２５：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９７)
工程１：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２,６－ジクロロ－ピリジン－３－カルボキサミド
【化７２０】



２,６－ジクロロピリジン－３－カルボン酸(１.５ｇ、７.８mmol)およびＣＤＩ(１.９ｇ、１１.７mmol)のＤＭＦ(１７mL)溶液を、６０℃で撹拌した。別のバイアルで、２－アミノピリジン－３－スルホンアミド(１.７ｇ、９.８mmol)およびＮａＨ(０.４ｇ、９.８mmol)のＤＭＦ(８mL)溶液を環境温度で撹拌した。２反応混合物を合わせ、一夜室温で撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃに溶解し、ＨＣｌ(１Ｎ、１×２５mL)で洗浄し、水層をＥｔＯＡｃ(４×２０mL)で洗浄した。合わせた有機層をブライン(１×１５mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。砕いた得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、母液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびヘキサンで洗浄して、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２,６－ジクロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(２.５ｇ、９４％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 - 8.12 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H)
【１８５９】
工程２：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド
【化７２１】



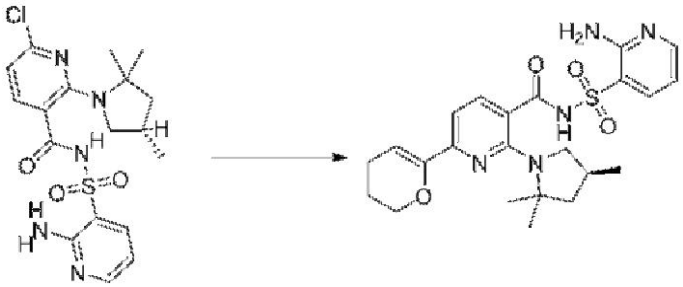
ＤＭＳＯ(１７mL)を、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２,６－ジクロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(２.１ｇ、６.０mmol)、(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(ＨＣｌ塩)(１.１ｇ、７.３mmol)および炭酸カリウム(３.３ｇ、２４mmol)に添加した。反応混合物を密閉し、１２０℃で２日撹拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(４０mL)および水(６０mL)で希釈した。水層に、ＨＣｌ水溶液をｐＨ７まで添加し、酢酸エチル(５×５０mL)で洗浄した。合わせた有機層を体積が半分になるまで濃縮し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下蒸発させて、Ｎ－[(２－

アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(２.５ｇ、１００％)を黄色粉末として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 1.36 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

【１８６０】

工程３：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－６－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９９)

【化７２２】

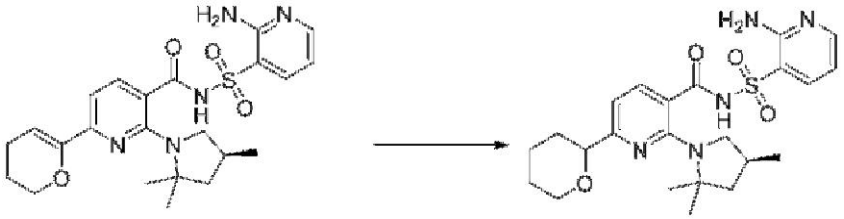


Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(３２mg、０.０８mmol)、２－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－６－イル)－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(１９mg、０.０９mmol)および１,３－ビス(２,６－ジイソプロピルフェニル)－４,５－ジヒドロイミダゾール；３－クロロピリジン；ジクロロパラジウム(３mg、０.００５mmol、５mol％)をＥｔＯＨ(６００μL)に溶解し、炭酸カリウム(１５０μL、２M)溶液を添加した。反応混合物を１２０℃で１６時間窒素雰囲気下加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、５mM ＨＣｌ水溶液中２５～７５％アセトニトリルの勾配を使用するＬＣ／ＭＳで精製した。炭酸ナトリウムを回収したフラクションに添加し(ｐＨ７～８)、溶媒を除去して乾固して、所望の化合物を得た。ESI-MS m/z 472.3 $(M+1)^+$; 保持時間:1.18分

【１８６１】

工程４：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５１)

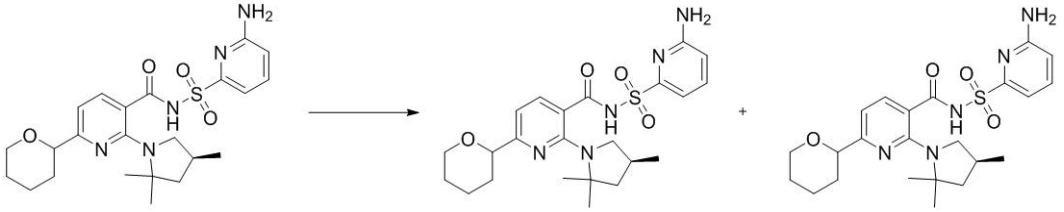
【化７２３】



Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－６－イル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９９)(３７mg、０.０８mmol)のＥｔＯＨ(３mL)溶液に、パラジウム／炭素(８mg、０.００８mmol、１０ｗ／ｗ％)を添加した。反応混合物を１気圧の水素下、１６時間、環境温度で撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発乾固し、ＤＭＳＯ－メタノールに溶解し、１５.０分にわたる１～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM ＴＦＡ)；移動相Ｂ＝アセトニトリル)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法で精製して、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラ

ン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５１)を得た。ESI-MS m/z 474.4$(M+1)^+$; 保持時間:1.15分
【１８６２】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(１,２－ジメチルプロピル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１９１１)
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(５,５－ジメチル－２－オキソ－シクロヘキシル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７９３)
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－ノルボルナン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０９７)
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－４－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８５０)
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－シクロプロピルエチル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５３)
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－ヒドロキシ－５,５－ジメチル－シクロヘキシル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４７)
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８６８)
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－イソブチル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２４６)
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－テトラヒドロフラン－３－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７７)
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－３－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３１１)
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－ビシクロ[２.２.１]ヘプト－２－エニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０９)
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０７７)(異性体１、ｃｉｓまたはｔｒａｎｓ立体異性体)
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[４－(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４３２)(異性体２、ｃｉｓまたはｔｒａｎｓ立体異性体)。
【１８６３】
製造例１２６：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５１)(異性体１、ＲＳまたはＳＳ立体異性体)およびＮ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５１)(異性体２、ＲＳまたはＳＳ立体異性体)

【化７２４】



立体異性体を、流速１０．０mL／分で、CO_2中４８％ＥｔＯＨ／ＩＰＡ(５０／５０)を使用するPhenomenex LUX-4(２５０×１０mm)、５μmカラムの超臨界流体クロマトグラフィーを使用して、分離した。分離したエナンチオマーを別々に濃縮乾固して、純粋化合物を得た。ＳＦＣピーク１：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５１)：ESI-MS m/z 474.4(M+1)$^+$; 保持時間:1.15分。ＳＦＣピーク２：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－テトラヒドロピラン－２－イル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３５１)：ESI-MS m/z 474.4(M+1)$^+$; 保持時間:1.15分

【１８６４】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

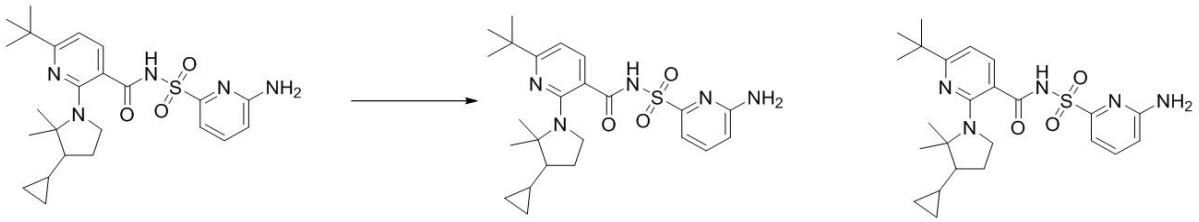
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[２－テトラヒドロピラン－２－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７２)(異性体１、ＲＳまたはＳＳ立体異性体)および

Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[２－テトラヒドロピラン－２－イル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７５)(異性体２、ＲＳまたはＳＳ立体異性体)。

【１８６５】

製造例１２７：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－シクロプロピル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７７)(化合物２０２２)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)およびＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－シクロプロピル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７７)(化合物２０２２)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)

【化７２５】



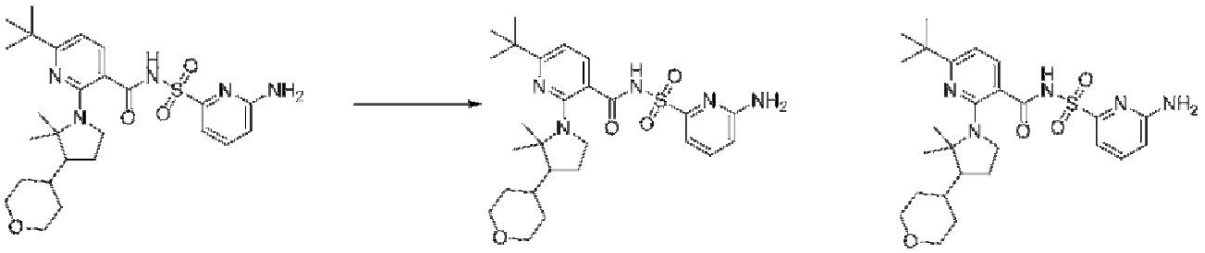
立体異性体を流速１０．０mL／分で、CO_2中２２％ＥｔＯＨ／ＭｅＯＨ(９０：１０、２０mM　NH_3)を使用するChiralpak AD-H(２５０×１０mm)、５μmカラムの超臨界流体クロマトグラフィーを使用して分離した。分離したエナンチオマーを別々に濃縮し、酢酸エチル(３mL)で希釈し、１Ｎ塩酸水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、純粋化合物を得た。ＳＦＣピーク１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－シクロプロピル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７７)(化合物２０２２)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.73 - 6.58 (m, 2H), 6.43 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.13 - 1.03 (m, 1H), 0.71 - 0.58 (m, 1H), 0.56 - 0.46 (m, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 1H), 0.24 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 0.12 - 0.01 (m, 1H)。ＳＦＣピーク２：Ｎ－[(６－アミノ－

２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(３－シクロプロピル－２,２－ジメチル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５７７)(化合物２０２２)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.77 - 6.56 (m, 2H), 6.42 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.66 (dd, J = 12.3, 10.5 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.17 - 1.05 (m, 1H), 0.73 - 0.63 (m, 1H), 0.58 - 0.47 (m, 1H), 0.40 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 0.24 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 0.07 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H)

【１８６６】

製造例１２８：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２－ジメチル－３－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２５)(化合物２２６６)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)およびＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２－ジメチル－３－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２５)(化合物２２６６)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)

【化７２６】



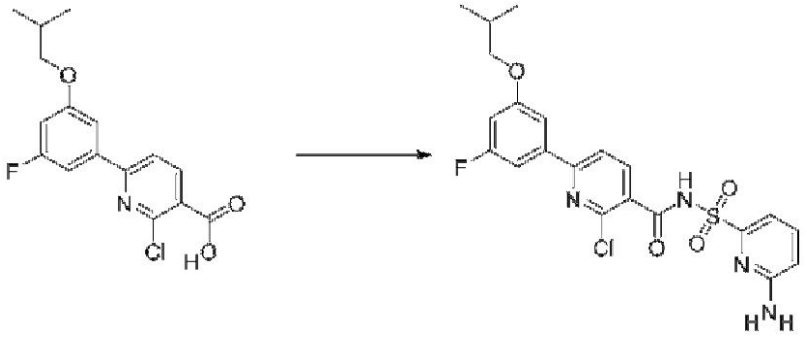
立体異性体を流速１０.０mL／分でＣＯ$_{2}$中を１２％ＭｅＯＨ使用するChiralpak AD-H(２５０×１０mm)、５μmカラムの超臨界流体クロマトグラフィーを使用して分離した。分離したエナンチオマーを別々に濃縮し、酢酸エチル(３mL)で希釈し、１Ｎ塩酸水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、純粋化合物を得た。ＳＦＣピーク１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２－ジメチル－３－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２５)(化合物２２６６)：ESI-MS m/z 計算値515.25665, 実測値516.2 $(M+1)^{+}$; 保持時間:1.31分。ＳＦＣピーク２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(２,２－ジメチル－３－テトラヒドロピラン－４－イル－ピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４２５)(化合物２２６６)：ESI-MS m/z 計算値515.25665, 実測値516.2 $(M+1)^{+}$; 保持時間:1.31分. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.7, 8.5 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.84 (td, J = 11.1, 3.7 Hz, 2H), 3.38 - 3.18 (m, 2H), 2.84 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 4H), 1.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 30.6, 10.5 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 10H)

【１８６７】

製造例１２９：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３２)(異性体１)(化合物２１７８)(異性体２)(化合物２０６２)(異性体３)(化合物１８６３)(異性体４)

工程１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド

【化７２７】

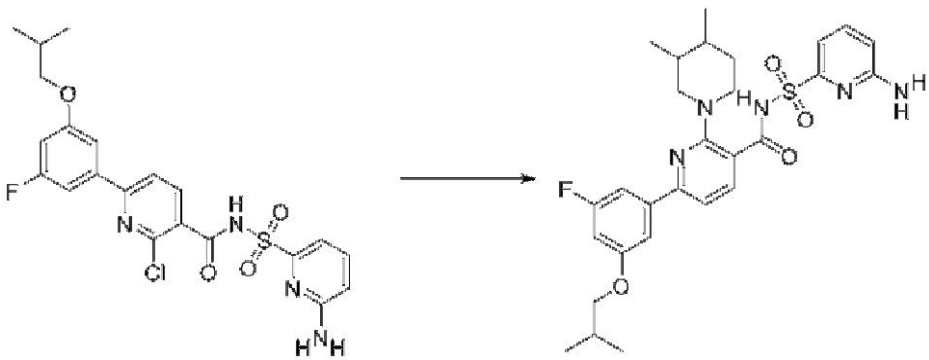


２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(３．９１ｇ、９．６６mmol)をＤＭＦ(３１mL)に溶解し、窒素下撹拌し、ＣＤＩ(２．３５ｇ、１４．５mmol)を一度に添加した。反応混合物を６５℃に温め、１時間加熱した。同時に別の容器で、６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(２．０９ｇ、１２．１mmol)を、窒素下ＤＭＦ(１５mL)中でスラリー化し、ＮａＨ(４８３mg、１２．１mmol)を、ガス発生を軽減するために少しずつ添加し、反応物を１時間撹拌した。２反応物を６５℃で一度に合わせた。反応物を１５分撹拌し、蒸発させた。反応混合物を氷に注加し、６Ｍ　ＨＣｌ添加により酸性化(ｐＨ＝４)した。得られた混合物を酢酸エチル(１Ｌ)で抽出した。有機物をブライン(２×５００mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させた。粗製の物質をヘキサン中０～１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(４．０２ｇ、８８７％)を得た。ESI-MS m/z 計算値478.08777, 実測値479.1 (M+1)$^+$; 保持時間:0.7分

【１８６８】

工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３２)(化合物２１７８)(化合物２０６２)(化合物１８６３)

【化７２８】



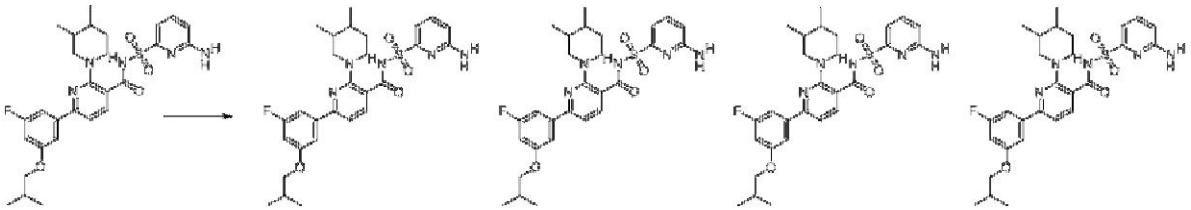
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(１００mg、０．２１mmol)およびフルオロセシウム(１５６mg、３８．５μL、１．０４mmol)のＤＭＳＯ(６００μL)溶液、続いてK_2CO_3(２８９mg、２．０９mmol)および３,４－ジメチルピペリジン(１１８mg、１．０４mmol)。反応混合物を密閉し、１５０℃で一夜、次いで１６５℃で６時間加熱した。反応混合物を濾過し、溶離剤として１０～９９％アセトニトリル－水＋５mmolar　ＨＣｌを使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳで直接精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３２)(化合物２１７８)(化合物２０６２)(化合物１８６３)(８６mg、７４％)を淡黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値555.23157, 実測値556.2 (M+1)$^+$; 保持時間:2.0分. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ

12.66 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H

【１８６９】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３２)(化合物２１７８)(化合物２０６２)(化合物１８６３)(異性体１－４、ＲＲ、ＲＳ、ＳＳ、またはＳＲ立体異性体)

【化７２９】



立体異性体を流速１０.０mL／分でCO_2中２５％ＭｅＯＨ：ＥｔＯＨ　５０：５０を使用するChiralcel OZ-H(２５０×１０mm)、５μmカラムの超臨界流体クロマトグラフィーを使用して分離した。分離したエナンチオマーを別々に濃縮して、純粋化合物を得た。ＳＦＣピーク１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３２)(化合物２１７８)(化合物２０６２)(化合物１８６３)：ESI-MS m/z 計算値555.23157, 実測値556.2 $(M+1)^+$; 保持時間:2.02分。ＳＦＣピーク２(Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３２)(化合物２１７８)(化合物２０６２)(化合物１８６３)：ESI-MS m/z 計算値555.23157, 実測値556.2 $(M+1)^+$; 保持時間:2.01分。ＳＦＣピーク３　Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(３,４－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５３２)(化合物２１７８)(化合物２０６２)(化合物１８６３)：ESI-MS m/z 計算値555.23157, 実測値556.2 $(M+1)^+$; 保持時間:1.96分。ＳＦＣピーク４　ESI-MS m/z 計算値555.23157, 実測値556.2 $(M+1)^+$; 保持時間:1.96分. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.12 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H)

【１８７０】

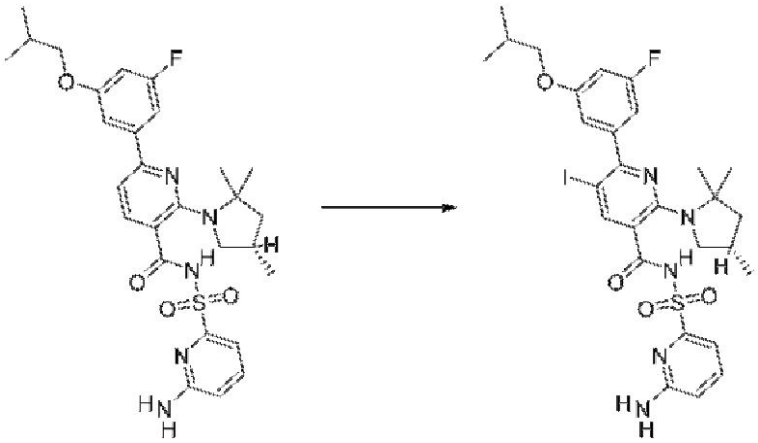
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,５－ジメチル－１－ピペリジル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４５１)(化合物１９９３)(化合物１８６４)(化合物１８５５)(異性体１－４、立体異性体ＲＲ、ＲＳ、ＳＳ、ＳＲ)、ＳＦＣとしてChiralcel OZ-H(２５０×１０mm)、５μmカラムおよび溶離剤CO_2中２５％ＭｅＯＨ(２０mM　NH_3)を使用

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(６－メチル－８－アザスピロ[３.４]オクタン－８－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５５２)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)(化合物２２６

９)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)、ＳＦＣとしてChiralpak IA(２５０×１０mm)、５μmカラムおよび溶離剤CO_2中２２％ＥｔＯＨ(０.１％ＴＦＡ)使用
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２－エチル－２,４－ジメチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２１３)(化合物２０５８)(化合物１８１７)(化合物１７２９)(異性体１－４、立体異性体ＲＲ、ＲＳ、ＳＳ、ＳＲ)、ＳＦＣとしてChiralcel OZ-H(２５０×１０mm)、５μmカラムおよび溶離剤CO_2中２２％ＩＰＡ：ＥｔＯＨ　５０：５０使用
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２７１)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)　ＳＦＣとしてChiralcel OZ-H(２５０×１０mm)、５μmカラムおよび溶離剤CO_2中２５％ＭｅＯＨ：ＥｔＯＨ(５０：５０)使用。

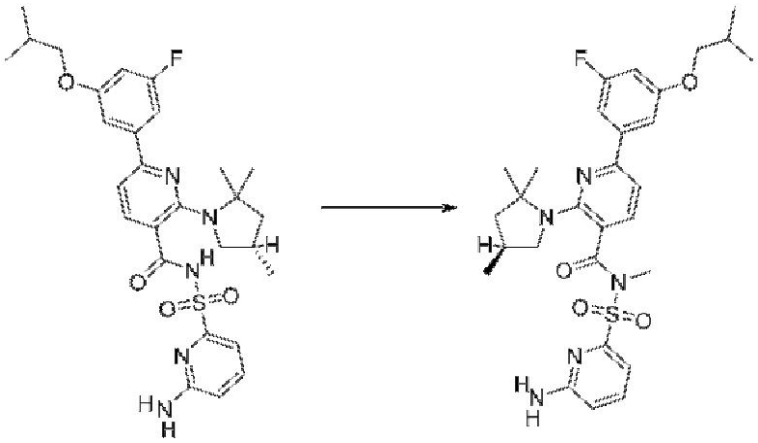
【１８７１】
製造例１３０：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－５－ヨード－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２００９)
【化７３０】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(１００mg、０.１８mmol)をCH_2Cl_2(７００μL)に溶解し、１－ヨードピロリジン－２,５－ジオン(４４mg、０.１９mmol)で処理した。反応混合物を４０℃で３０分撹拌した。揮発物をゆっくりした窒素ガス流下蒸発させた。残った残渣をＤＭＳＯに再溶解し、濾過し、Luna C18 (2)カラム(５０×２１.２mm、５μm粒子径)および１５.０分かけて３０～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝水(脱イオン化、無酸モディファイヤー)、移動相Ｂ＝アセトニトリル)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣで精製して、所望の化合物を得た。ESI-MS m/z 計算値681.1282, 実測値682.2 $(M+1)^+$; 保持時間:2.26分

【１８７２】
製造例１３１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－メチル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２５８)

【化７３１】



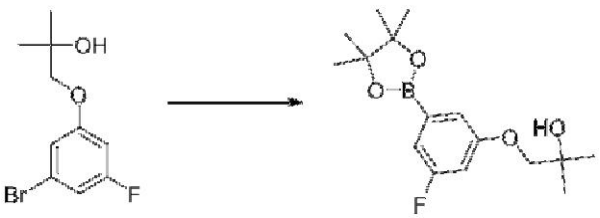
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(５００mg、０.９０mmol)のＤＭＦ(５mL)をCs_2CO_3(３５２mg、１.１mmol)で処理し、反応混合物を０.５時間、室温で撹拌し、氷浴で冷却し、ＭｅＩ(１４１mg、６１μL、１.０mmol)で処理した。反応混合物を一夜室温で撹拌した。懸濁液を水(２５ml)に添加し、室温で１時間撹拌し、懸濁液を濾過し、水で洗浄した。固体を溶離剤としてジクロロメタンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－メチル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２２５８)(３１５mg、６１％)を得た。ESI-MS m/z 570.0 $(M+1)^+$; 保持時間:3.4分; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.05 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

【１８７３】

製造例１３２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－[３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシ－２－メチル－プロポキシ)フェニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９０)

工程１：１－[３－フルオロ－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)フェノキシ]－２－メチル－プロパン－２－オール

【化７３２】



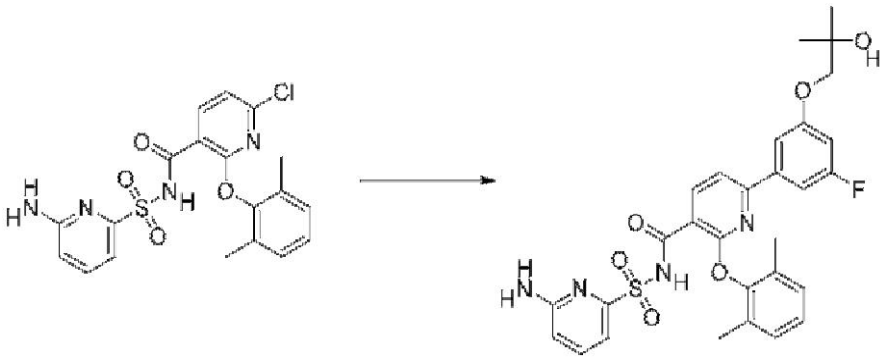
１－(３－ブロモ－５－フルオロ－フェノキシ)－２－メチル－プロパン－２－オール(２５.０ｇ、９５mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(２６.５ｇ、１０５mmol)およびＫＯＡｃ(１８.７ｇ、１９０mmol)のジオキサン(３７５mL)懸濁液に、窒素雰囲気下、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2.ＤＣＭ(７６８mg、１.０mmol)を添加し、反応混合物を１０３℃で２時間加熱し、冷却し、一夜室温で撹拌した。反応混合物をFlorisilで濾過し、濾液を減圧下濃縮して、黄色油状物を得た。油状物をＥｔＯＡｃ／ヘプタン(１０～２０％ＥｔＯＡｃ)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、１－[３－フルオロ－５－(４

,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)フェノキシ]－２－メチル－プロパン－２－オール(１２.６ｇ(８６％))を黄色液体として得た。

【１８７４】

工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－[３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシ－２－メチル－プロポキシ)フェニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９０)

【化７３３】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(１４０mg、０.３２mmol)、１－[３－フルオロ－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)フェノキシ]－２－メチル－プロパン－２－オール(２１５mg、０.６９mmol)、炭酸カリウム(２Mの６４７μL、１.２９mmol)および１,３－ビス(２,６－ジイソプロピルフェニル)－４,５－ジヒドロイミダゾール；３－クロロピリジン；ジクロロパラジウム(ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｒ)(１１mg、０.０２mmol)を、エタノール(３mL)中で合わせ、反応混合物を８０℃で２１時間加熱した。反応混合物を４０℃に冷却し、氷ＡｃＯＨ(０.２０mL)を添加し、濾過し、濾液を減圧下蒸発させた。残渣をＤＭＳＯ(３mL)に溶解し、濾過し、Luna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および３０.０分にわたる１０～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝CH_3CN)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用して精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－[３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシ－２－メチル－プロポキシ)フェニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１８９０)(ＨＣｌ塩)(８０mg、４０％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 4H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.84 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.07 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.19 (s, 6H). ESI-MS m/z 計算値580.1792, 実測値581.2 ($M+1)^+$; 保持時間:1.76分

【１８７５】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

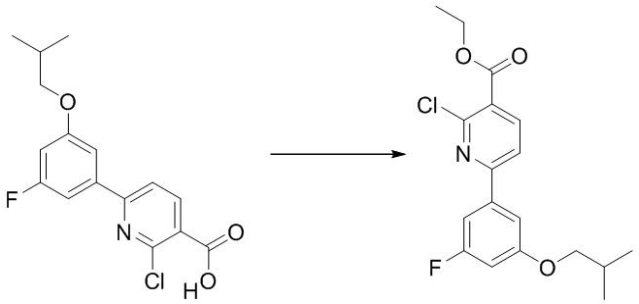
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,６－ジメチルフェノキシ)－６－[３－フルオロ－５－(３－ヒドロキシ－２－メチル－プロポキシ)フェニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１７９７)

【１８７６】

製造例１３３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,５,５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８１)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)(化合物２０３９)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)

工程１：エチル２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキシレート

【化７３４】

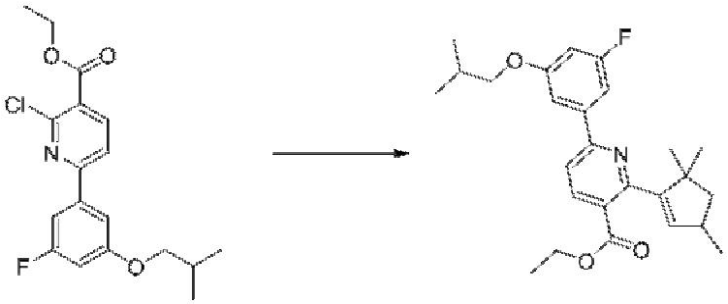


２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(１．３ｇ、４．０mmol)のエタノール(４０mL)溶液に、塩化チオニル(１．０ｇ、５８４μL、８．０mmol)をゆっくり添加し、反応混合物を６時間還流で撹拌した。溶媒を減圧下蒸発させて、エチル２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキシレート(１．３ｇ、９５％)を無色固体として得た。

【１８７７】

工程２：エチル６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３，５，５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート

【化７３５】

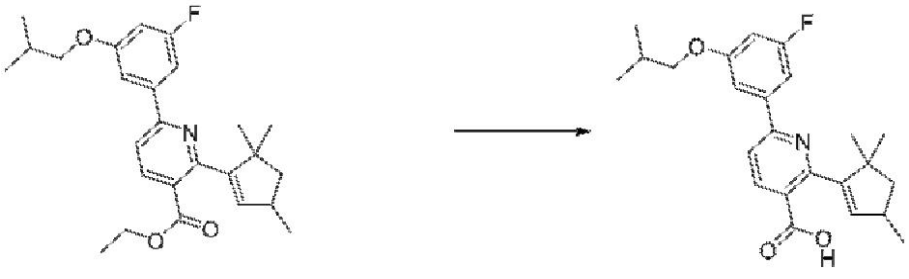


エチル２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキシレート(７００mg、１．９９mmol)、４，４，５，５－テトラメチル－２－(３，５，５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)－１，３，２－ジオキサボロラン(５１７mg、２．１９mmol)、１，１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン－パラジウムｄｉクロライド(４３７mg、０．６０mmol)およびNa_2CO_3(６３３mg、５．９７mmol)のジオキサン(９mL)および水(１mL)中の混合物を、密閉容器中、１５０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濾過し、固体をＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた有機物を蒸発させ、残渣を１００％ヘキサン～ヘキサン中２０％ＥｔＯＡｃの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、エチル６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３，５，５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート(９７mg、１１％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値425.23663，実測値426.2 $(M+1)^+$；保持時間:2.4分

【１８７８】

工程３：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３，５，５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸

【化７３６】

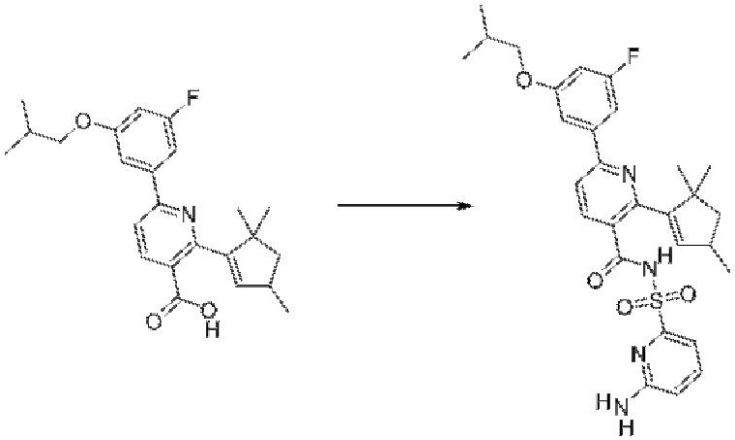


エチル６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,５,５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキシレート(９２mg、０.２mmol)のＴＨＦ(５２０μL)溶液に、ＮａＯＨ(１Ｍの６５０μL、０.６mmol)、ＭｅＯＨ(５２０μL)を添加し、反応混合物を５０℃で４時間加熱した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ(３.０mL)で中和し、ＥｔＯＡｃ(１０mL×２)で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下蒸発させて、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,５,５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸(７７mg、９０％)を淡黄色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値397.20532, 実測値398.2 $(M+1)^+$; 保持時間:1.92分; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 4H), 1.24 (s, 4H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

【１８７９】

工程４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,５,５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８１)(化合物２０３９)

【化７３７】

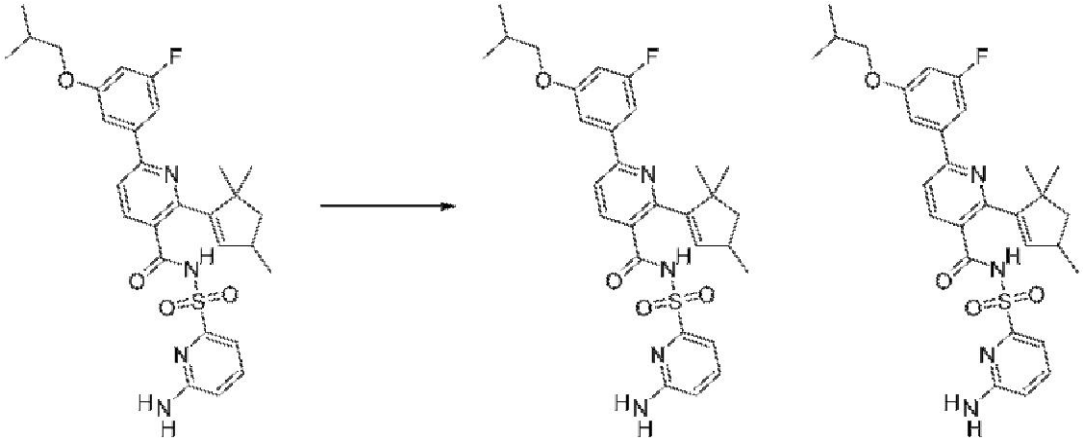


６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,５,５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸(７４mg、０.１９mmol)およびＣＤＩ(４５mg、０.２８mmol)を、ＤＭＦ(７４０μL)中、窒素雰囲気下で撹拌し、反応混合物を４５℃で４５分加熱した。別のバイアルで、６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(８０.６２mg、０.４６５５mmol)およびＮａＨ(１８mg、０.４６mmol)をＤＭＦ(３７０.０μL)中でゆっくり混合し、混合物を４５℃で４５分加熱した。６－アミノピリジン－２－スルホンアミド反応混合物を活性化酸に添加し、反応混合物を５０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濾過し、Ｃ１８カラムを使用する逆相分取クロマトグラフィーカラムおよびＨＰＬＣ－ＭＳ法１０～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝水(脱イオン化、無酸モディファイヤー)、移動相Ｂ＝アセトニトリル)で直接精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,５,５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８１)(化合物２０３９)(６４mg、６２％)を灰白色固体として得た、ESI-MS m/z 計算値552.22064, 実測値553.4 $(M+1)^+$; 保持時間:2.25分; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (ddd, J = 14.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H)

【１８８０】

工程５：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,５,５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８１)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)およびＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,５,５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３９)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)

【化７３８】



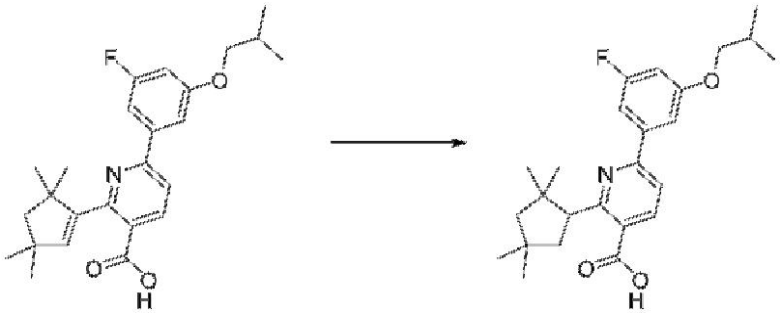
立体異性体を流速１０.０mL／分でCO_2中２０％ＥｔＯＨ(０.１％ＴＦＡ)を使用するChiralcel AD-H(２５０×１０mm)、５μmカラムの超臨界流体クロマトグラフィーを使用して分離した。分離したエナンチオマーを別々に濃縮して、純粋化合物を得た。ＳＦＣピーク１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,５,５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０８１)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)：ESI-MS m/z 計算値552.22064, 実測値553.2 $(M+1)^+$; 保持時間:2.26分。ＳＦＣピーク２　Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,５,５－トリメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０３９)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)：ESI-MS m/z 計算値552.22064, 実測値553.2 $(M+1)^+$; 保持時間:2.26分

【１８８１】

製造例１３４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９２)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)(化合物２３７４)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)

工程１：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボン酸

【化７３９】



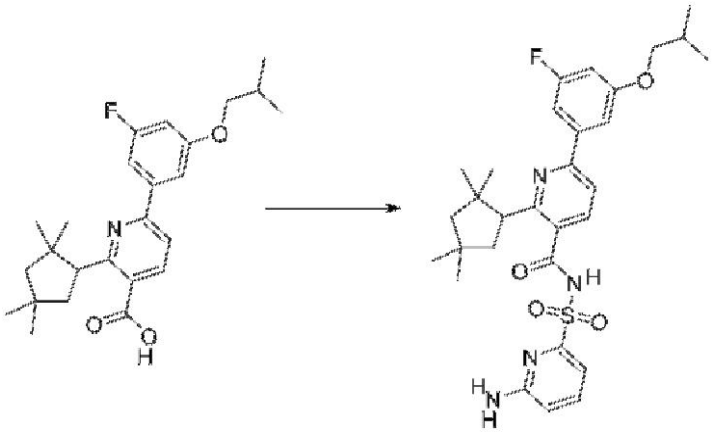
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３,３,５,５－テトラメチルシクロペンテン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸(３８９mg、０.９４mmol)(製造例１３３に記載するのに準ずる方法で製造)、水酸化パラジウム(８０mg、０.５７mmol)およびギ酸アンモニウム(１.１９ｇ、１８.９１mmol)のエタノール(１０mL)中の混合物をマイ

クロ波バイアル中で合わせ、８５℃で３時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、さらにギ酸アンモニウム(１．１９ｇ、１８．９１mmol)および水酸化パラジウム(８０mg、０．５７mmol)を添加し、マイクロ波条件下、８５℃で４時間照射した。反応混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下濃縮し、１Ｎ　ＨＣｌで希釈し、酢酸エチル(２×)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、透明油状物を得た。油状物を１００％ジクロロメタン～ジクロロメタン中２０％メタノール、続いて酢酸エチル中２０％メタノールの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボン酸(５２mg、１３％)を白色固体として得た。

【１８８２】

工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９２)(化合物２３７４)

【化７４０】



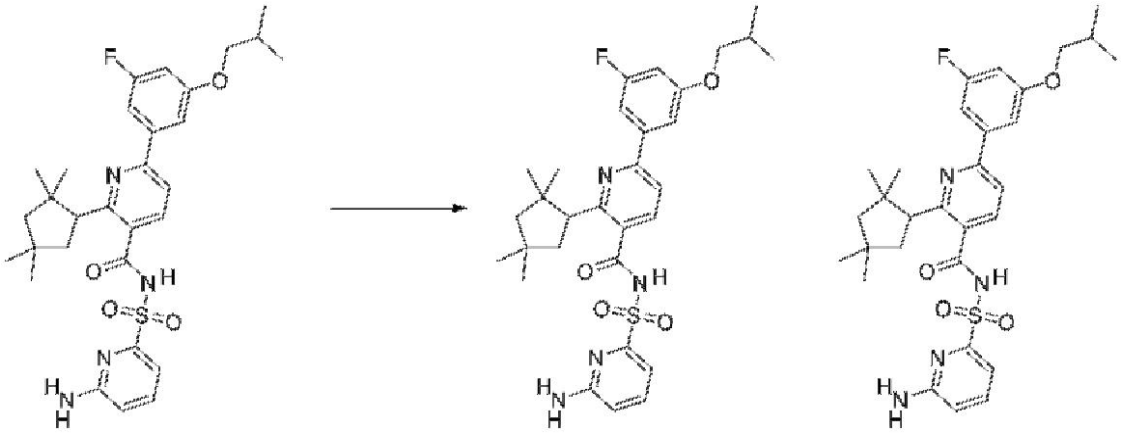
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボン酸(５２mg、０．１３mmol)およびカルボニルジイミダゾール(３１mg、０．１９mmol)のジメチルホルムアミド(０．５mL)溶液を、４５℃で９０分撹拌した。別の６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(４４mg、０．２５mmol)および水素化ナトリウム(１０mg、０．２５mmol)のジメチルホルムアミド(０．５mL)溶液を４５℃で４５分撹拌し、活性化酸に添加し、得られた混合物を４５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、Luna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および１５．０分にわたる１～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝アセトニトリル)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用して精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９２)(化合物２３７４)(ＨＣｌ塩)(５１mg、６７％)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 20.4, 8.2 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.08 - 0.93 (m, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). ESI-MS m/z 計算値568.25195, 実測値569.3 $(M+1)^+$; 保持時間:2.4分

【１８８３】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－

カルボキサミド(化合物２４９２)(異性体１、ＲまたはＳ立体異性体)およびＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３７４)(異性体２、ＲまたはＳ立体異性体)

【化７４１】



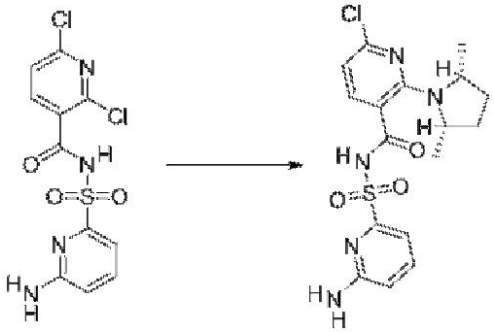
立体異性体を流速１０.０mL／分でCO_2中１７％ＥｔＯＨ(ＤｅＮａｔ)$^+$　０.１％ＴＦＡを使用するChiralpak IC(２５０×１０mm)、５μmカラムの超臨界流体クロマトグラフィーを使用して分離した。分離したエナンチオマーを別々に濃縮して、純粋化合物を得た。ＳＦＣピーク１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９２)(化合物２３７４)：ESI-MS m/z 計算値568.25195, 実測値569.3 (M+1)$^+$; 保持時間:2.4分. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 38.8, 13.1 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。ＳＦＣピーク２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２,２,４,４－テトラメチルシクロペンチル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４９２)(化合物２３７４)：ESI-MS m/z 計算値568.25195, 実測値569.3 (M+1)$^+$; 保持時間:2.4分. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 38.8, 13.1 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)

【１８８４】

製造例１３５：６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[[６－(ペント－４－イノイルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５４０)

工程１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－

【化７４２】

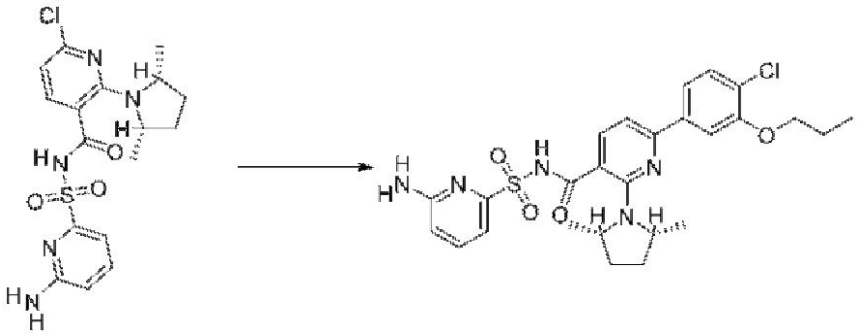


Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,６－ジクロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(２.０ｇ、５.８mmol)および(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン(０.７ｇ、７.２mmol)のＤＭＳＯ(１０mL)溶液をK_2CO_3(２.４ｇ、１７mmol)で処理し、撹拌下、１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷まし、ＨＣｌ(１２Ｍの２.８８１mL、３５mmol)と水(５０mL)の冷混合物に注意深く添加して、白色泡状物を形成させた。反応混合物を室温で３０分撹拌し、濾過し、白色固体をＩＰＡ(１００mL)で摩砕して、所望の化合物を得た。

【１８８５】

工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７３)

【化７４３】

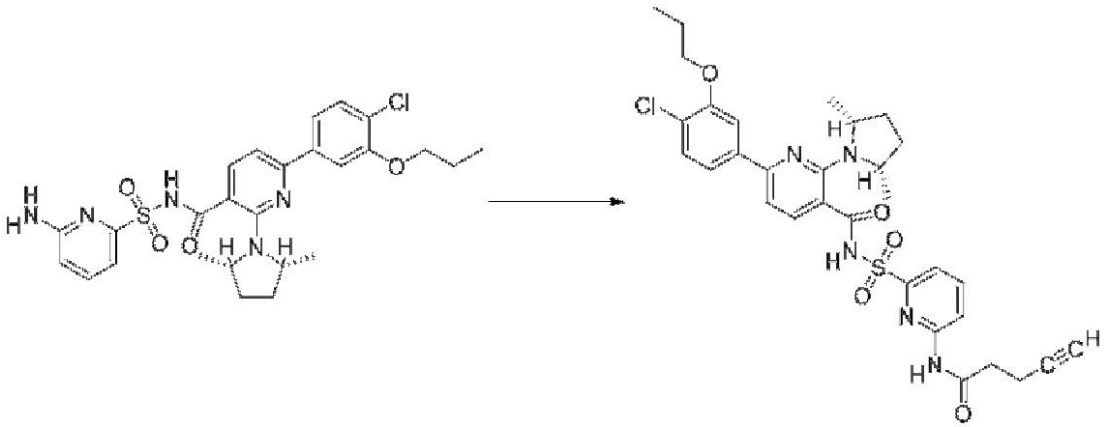


Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(２Ｓ,５Ｒ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(６２mg、０.１５mmol)、(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)ボロン酸(４８mg、０.２３mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)(１０mg、０.００９mmol)、炭酸カリウム(３００μL、２M、０.４０mmol)およびＤＭＦ(１.７mL)を、１００℃で一夜加熱した。反応混合物を濾過し、５mM　ＨＣｌ水溶液中１～９９％アセトニトリルの勾配を使用する逆相ＨＰＬＣで精製した。ESI-MS m/z 544.3 $(M+1)^+$; 保持時間:1.7分; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.81 (h, J = 7.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

【１８８６】

工程３：６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－Ｎ－[[６－(ペント－４－イノイルアミノ)－２－ピリジル]スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２５４０)

【化７４４】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(４－クロロ－３－プロポキシ－フェニル)－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物７７３)(１０mg、０.０２mmol)のＤＣＭ(２mL)を、０℃で、トリエチルアミン(１１mg、１５μL、０.１１mmol)およびペント－４－インオイルクロライド(４mg、０.０４mmol)に添加した。反応混合物を０℃で５分、次いでｒｔで２時間撹拌した。反応混合物を減圧下蒸発させ、粗製の混合物を水(ＴＦＡモディファイヤー)中１０～１００％ＡＣＮを使用する逆相ＨＰＬＣで精製した。塩を、ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するＳＰＥ－CO_3Ｈカートリッジで中和して、所望の化合物を得た。ESI-MS m/z 624.3 $(M+1)^+$; 保持時間:0.9分; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 - 2.47 (m, 4H), 2.11 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 5H), 0.93 - 0.79 (m, 3H)

【１８８７】

製造例１３６：Ｎ－[４－[３－(４－クロロフェニル)プロピル]ピペラジン－１－イル]スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４１)

工程１：２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボン酸

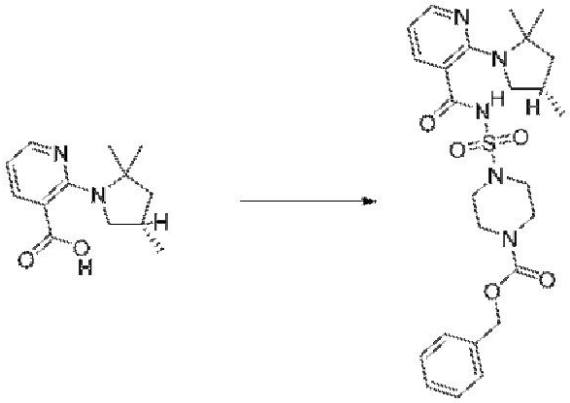
【化７４５】

２－フルオロピリジン－３－カルボン酸(７１mg、０.５mmol)、(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(ＨＣｌ塩)(１５０mg、１.０mmol)、炭酸カリウム(２０７mg、１.５mmol)およびフッ化セシウム(１５２mg、１.０mmol)のＤＭＳＯ(５００μL)中の混合物を、１３０℃で６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ４に調節し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させた。残渣をLuna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および１５.０分にわたる１～７０％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)。移動相Ｂ＝CH_3CN)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳを使用して精製して、所望の化合物を得た。

【１８８８】

工程２：ベンジル４－[[２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボニル]スルファモイル]ピペラジン－１－カルボキシレート

【化７４６】

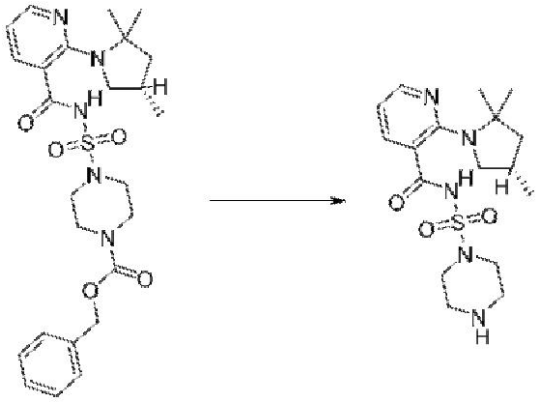


(Ｓ)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ニコチン酸(１１７mg、０.５mmol)およびクロロスルホニルイソシアネート(８５mg、５２μL、０.６mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液を３０分撹拌し、ベンジルピペラジン－１－カルボキシレート(１１０mg、９６μL、０.５mmol)およびピリジン(５９mg、６０μL、０.８mmol)のジクロロメタン(２mL)溶液にゆっくり添加した。反応混合物を２時間撹拌し、減圧下蒸発させ、溶離剤としてジクロロメタン中０～５％メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、ベンジル(Ｓ)－４－(Ｎ－(２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ニコチノイル)スルファモイル)ピペラジン－１－カルボキシレート(３５mg、１３％)を無色油状物として得た。ESI-MS m/z 516.6 $(M+1)^+$; 保持時間:1.65分

【１８８９】

工程３：Ｎ－ピペラジン－１－イルスルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化７４７】

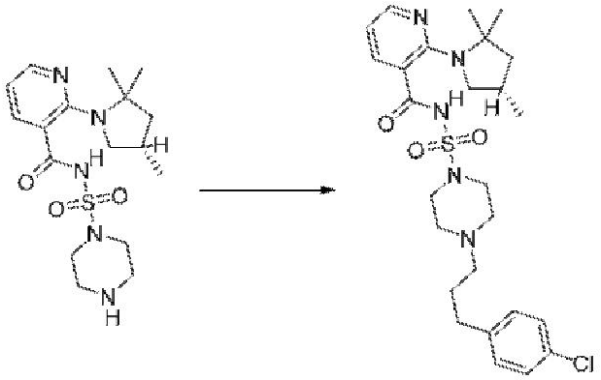


ベンジル(Ｓ)－４－(Ｎ－(２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ニコチノイル)スルファモイル)ピペラジン－１－カルボキシレート(０.２２ｇ、０.４３mmol)およびパラジウム／炭素(２０mg、０.０２mmol)のメタノール(２mL)中の混合物を、水素雰囲気下、１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させて、(Ｓ)－Ｎ－(ピペラジン－１－イルスルホニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ニコチンアミド(０.１３ｇ、８０％)を無色固体として得た。

【１８９０】

工程４：Ｎ－[４－[３－(４－クロロフェニル)プロピル]ピペラジン－１－イル]スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１４１)

【化７４８】



(Ｓ)－Ｎ－(ピペラジン－１－イルスルホニル)－２－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ニコチンアミド(３０mg、０.０８mmol)および３－(４－クロロフェニル)プロパナール(１４mg、０.０８mmol)の１,２－ジクロロエタン(８００μL)溶液を５分撹拌し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３３mg、０.１６mmol)を添加した。反応混合物を１６時間撹拌し、メタノールで希釈し、濾過し、Luna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および１５.０分にわたり１～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝CH_3CN)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用して精製して、所望の化合物を得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５３４.６　(Ｍ＋１)$^+$；　保持時間：１.２３分。

【１８９１】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－[(３Ｒ)－３－[(４－ｔｅｒｔ－ブトキシフェニル)メチルアミノ]ピロリジン－１－イル]スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６９８)、

Ｎ－[[３－[(４－ｔｅｒｔ－ブトキシフェニル)メチルアミノ]－１－ピペリジル]スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６９７)、

Ｎ－[(３Ｒ)－３－[[４－フルオロ－３－(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチルアミノ]ピロリジン－１－イル]スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６８１)、

Ｎ－[(３Ｒ)－３－[３－(４－クロロフェニル)プロピルアミノ]ピロリジン－１－イル]スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７１７)および

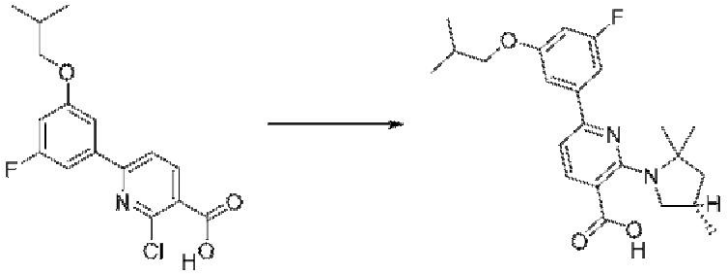
Ｎ－[(３Ｒ)－３－[(２,４－ジクロロフェニル)メチルアミノ]ピロリジン－１－イル]スルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６９３)

【１８９２】

製造例１３７：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－ピペリジルスルホニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５５)

工程１：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボン酸

【化７４９】

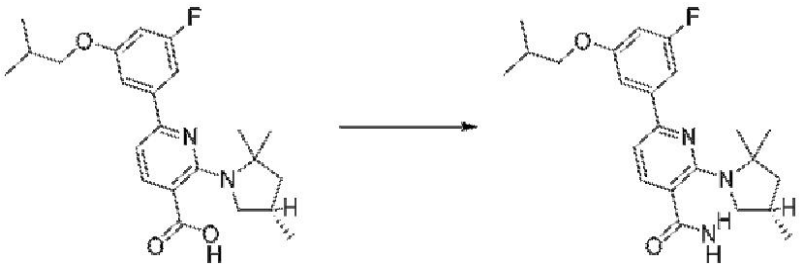


２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(１．５ｇ、３．６mmol)、(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン(ＨＣｌ塩)(０．８ｇ、５．８mmol)、K_2CO_3(１．６ｇ、１１．６mmol)およびＣｓＦ(１．１ｇ、７．５mmol)のＤＭＳＯ(５mL)中の混合物を、１３０℃で２日撹拌した。反応混合物を水で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ４に調節し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させた。残渣をジクロロメタン中０～６％メタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボン酸(１．２ｇ、８２％)を黄褐色泡状物として得た。ESI-MS m/z 計算値400.21622，実測値401.0 $(M+1)^+$；保持時間:1.92分(3分)

【１８９３】

工程２：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化７５０】

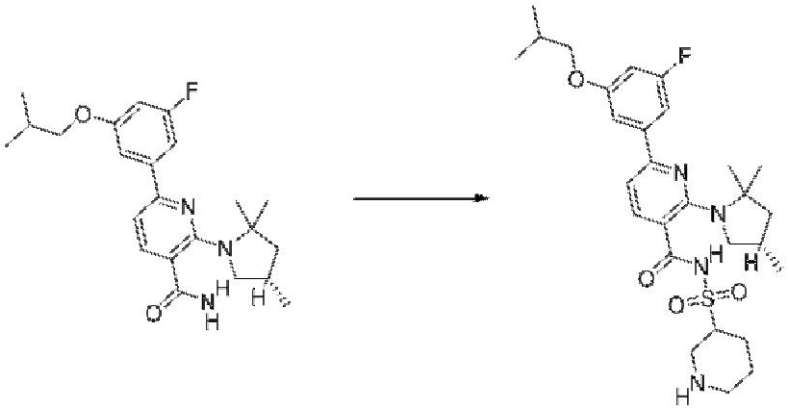


６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボン酸(１２０mg、０．３mmol)およびＣＤＩ(７３mg、０．５mmol)のＤＭＦ(１．５mL)溶液を４５℃で３０分撹拌し、水酸化アンモニウム(３０％ｗ／ｖの５２５μL、４．５mmol)を添加した。反応混合物を４５℃で３日撹拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させた。残渣をジクロロメタン中０～５％メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(８２mg、６８％)を得た。ESI-MS m/z 400.5 $(M+1)^+$；保持時間:1.78分(3分)

【１８９４】

工程３：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－ピペリジルスルホニル)－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６５５)

【化７５１】



６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(３２mg、０.１mmol)およびＮａＨ(５mg、０.１mmol)のＤＭＦ(８００μL)溶液を３０分撹拌し、ベンジル３－クロロスルホニルピペリジン－１－カルボキシレート(５１mg、０.２mmol)を添加した。反応混合物を１６時間撹拌した。反応物を濾過し、Luna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および１５.０分にわたる１～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝CH_3CN)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用して精製した。中間体およびパラジウム(１０mg、０.０１mmol)(１０％炭素上)のＭｅＯＨ溶液を、水素雰囲気下、１７時間撹拌した。反応物を濾過し、Luna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および１５.０分にわたり１～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝CH_3CN)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用して精製して、所望の化合物を得た。ESI-MS m/z 547.6 $(M+1)^+$; 保持時間:1.65分(3分)

【１８９５】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－ピロリジン－３－イルスルホニル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２０４２)、

Ｎ－シクロペンチルスルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２１１３)、

６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[[(３Ｒ)－３－ピペリジル]スルファモイル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７７)、

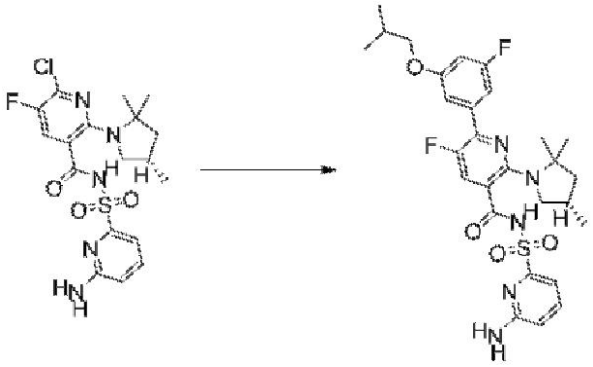
６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－(３－ピリジルスルファモイル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１４４８)および

６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(２－メトキシ－３－ピリジル)スルファモイル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３５９)。

【１８９６】

製造例１３８：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－フルオロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７３)

【化７５２】



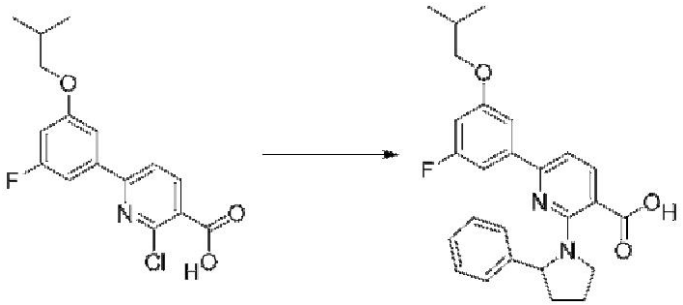
(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ボロン酸(５mg、０．０２mmol)、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－５－フルオロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(１０mg、０．０２mmol)、１,３－ビス(２,６－ジイソプロピルフェニル)－４,５－ジヒドロイミダゾール；３－クロロピリジン；ジクロロパラジウム(３mg、０．００５mmol)およびK_2CO_3(３mg、０．０２mmol)を、Ｎ－プロパノール(０．５mL)中で合わせた。反応混合物を窒素雰囲気下、９０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濾過し、１５分かけて水(０．０５％ＨＣｌモディファイヤー)中１～９９％ＡＣＮを使用する逆相ＨＰＬＣで精製して、所望の化合物を薄青色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 7.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 15.0, 8.6 Hz, 2H), 6.96 (dt, J = 10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (p, J = 10.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 7.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 15.0, 8.6 Hz, 2H), 6.96 (dt, J = 10.9, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (p, J = 10.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

【１８９７】

製造例１３９：Ｎ－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７７)

工程１：６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸

【化７５３】



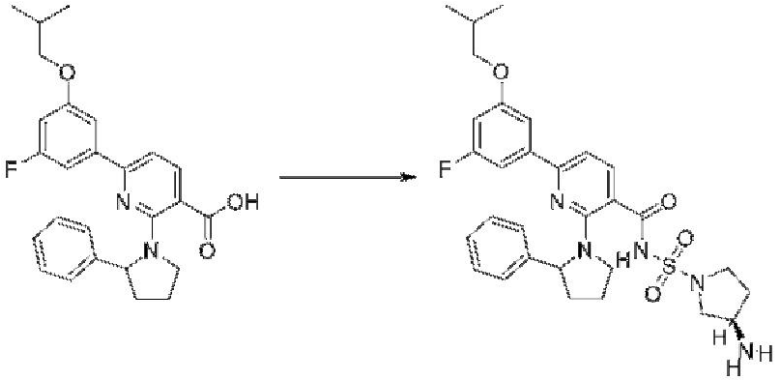
２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(２２７mg、０．７mmol)、２－フェニルピロリジン(２０６mg、１．４mmol)、ＣｓＦ(２１３mg、１．４mmol)およびK_2CO_3(１９４mg、１．４mmol)のＤＭＳＯ(３．５mL)中の混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ４に調節し、酢酸エチル(２×)で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナト

リウムで乾燥させ、減圧下蒸発させた。残渣をジクロロメタン中０～５％メタノールを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸(１９０mg、６２％)を得た。ESI-MS m/z 435.5 $(M+1)^+$; 保持時間:0.9分(3分)

【１８９８】

工程２：Ｎ－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７７)

【化７５４】



６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボン酸(４３mg、０.１mmol)およびクロロスルホニルイソシアネート(１１μL、０.１mmol)のジクロロメタン溶液を３０分撹拌し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－[(３Ｒ)－ピロリジン－３－イル]カルバメート(２７mg、０.２mmol)およびトリエチルアミン(２１μL、０.２mmol)を添加した。反応混合物を１６時間撹拌し、ＨＣｌ(ジオキサン中４Ｍ)(２００μL、０.８mmol)を添加した。４時間撹拌後、溶媒を減圧下除去し、残渣をLuna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および１５.０分にわたり１～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝CH_3CN)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用して精製して、Ｎ－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(２－フェニルピロリジン－１－イル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２４７７)(９mg、１６％)を得た。ESI-MS m/z 582.6 $(M+1)^+$; 保持時間:1.82分(3分)

【１８９９】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

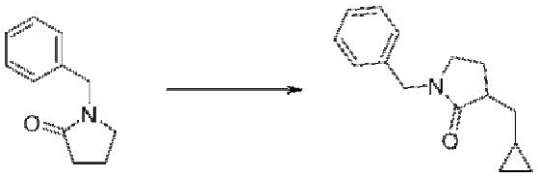
Ｎ－[(３Ｒ)－３－アミノピロリジン－１－イル]スルホニル－２－(２－ベンジル－２－メチル－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２３２５)

【１９００】

製造例１４０：３－(シクロプロピルメチル)－２,２－ジメチル－ピロリジン

工程１：１－ベンジル－３－(シクロプロピルメチル)ピロリジン－２－オン

【化７５５】



１－ベンジルピロリジン－２－オン(５.０ｇ、２８.６mmol)をＴＨＦ(１００mL)に溶解し、－７８℃に冷却した。ｎ－ＢｕＬｉ(２.５Ｍ、１３.７mL、３４.３mmol)を－７８℃で滴下し、反応混合物を－７８℃で３０分撹拌した。(ブロモ－メチル)シクロプロパン(４.６ｇ、３４.３mmol)を添加し、撹拌を－７８℃で３０分続けた。反応混合物を一夜かけてゆっくりＲＴに到達させた。混合物を飽和NH_4Cl水溶液で反応停止させ、ＥｔＯ

Ａｃ(２×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン／ＥｔＯＡｃ２：１)で精製して、１－ベンジル－３－(シクロプロピルメチル)－ピロリジン－２－オン(３．９ｇ、６０％)を無色油状物として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):0.05 (m, 2H); 0.43 (m, 2H); 0.74 (m,1H); 1.22 (m, 1H); 1.68 (m, 1H); 1.76 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 3.08 (m, 2H); 4.43 (q, 2H); 7.24 (m, 5H)

【１９０１】

工程２：１－ベンジル－３－(シクロプロピルメチル)－２,２－ジメチル－ピロリジン

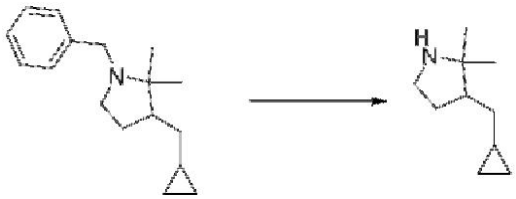
【化７５６】

$ZrCl_4$(３．９６ｇ、１７．０mmol)を、ＴＨＦ(１００mL)に－１０℃で添加し、反応混合物を３０分撹拌した。１－ベンジル－３－(シクロプロピルメチル)ピロリジン－２－オン(３．９５ｇ、１７．０mmol)を、ＴＨＦ(１０mL)溶液として添加した。反応混合物を１０分撹拌し、ＭｅＭｇＢｒ(３．０Ｍ、３４mL、１０２mmol)を０℃で滴下した。反応混合物を一夜でＲＴに到達させた。０℃で３０％ＮａＯＨ水溶液(２０mL)で反応停止させ、１０分撹拌した。水(１００mL)を添加し、反応混合物をCH_2Cl_2(２×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン／ＥｔＯＡｃ　４：１)で精製して、１－ベンジル－３－(シクロプロピルメチル)－２,２－ジメチルピロリジン(２．０ｇ、４８％)を無色油状物として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):-0.03 (m, 1H); 0.07 (m, 1H); 0.42 (m, 2H); 0.66 (m, 1H); 0.76 (s, 3H); 1.12 (s, 3H); 1.19 (m, 2H); 1.39 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 2.32 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 3.20 (d, 1H); 3.87 (d, 1H); 7.25 (m, 5H)

【１９０２】

工程３：３－(シクロプロピルメチル)－２,２－ジメチル－ピロリジン

【化７５７】



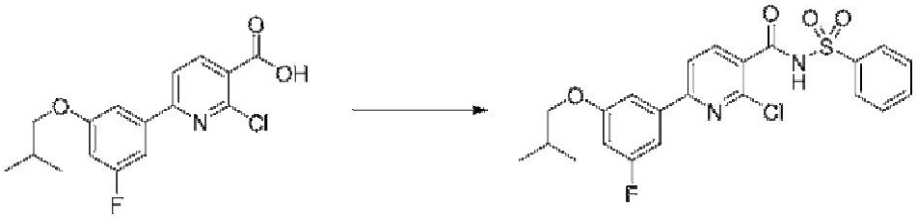
１－ベンジル－３－(シクロプロピルメチル)－２,２－ジメチルピロリジン(２．０ｇ、８．２mmol)をＭｅＯＨ(１００mL)に溶解し、濃ＨＣｌ(５mL)を添加した。Ｐｄ／Ｃ(４００mg)を添加し、反応混合物を週末の間、５バールのH_2下撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、減圧下濃縮して、３－(シクロプロピルメチル)－２,２－ジメチル－ピロリジンヒドロクロライド(１．３ｇ、８４％)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz):0.07 (m, 1H); 0.13 (m, 1H); 0.47 (m, 2H); 0.72 (m, 1H); 1.17 (s, 3H); 1.19 (m, 1H); 1.34 (m, 1H); 1.43 (s, 3H); 1.83 (m, 1H); 2.01 (m, 1H); 2.38 (m, 1H); 3.26 (m, 2H). ESI-MS m/z 計算値153.15175, 実測値154.0 $(M+1)^+$

【１９０３】

製造例１４１：Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

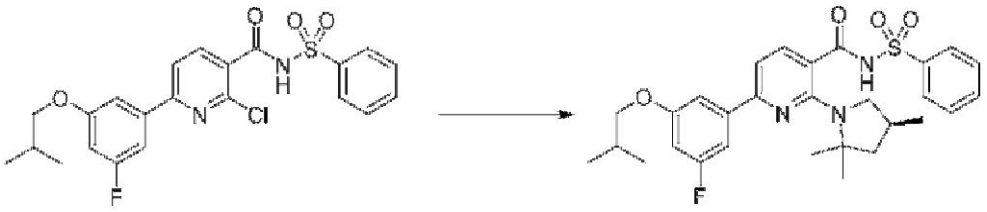
工程１：Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキ

シ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド
【化７５８】



２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(１０.０ｇ、３０.８９mmol)のＤＭＦ(３０.０mL)溶液に、環境温度で、丸底フラスコ中、カルボニルジイミダゾール(５.５１０ｇ、３３.９８mmol)を少しずつゆっくり添加し、混合物を１００分撹拌した。同時に他の丸底フラスコ中のベンゼンスルホンアミド(６.０６９ｇ、３８.６１mmol)のＤＭＦ(３０.０mL)溶液(均質溶液)に、ＮａＨＭＤＳのＴＨＦ溶液(１.０Ｍの３８.６１mL、３８.６１mmol)を３０～４５分かけてシリンジで少しずつ添加し、添加完了後、混合物をさらに３０分撹拌した。活性化酸含有混合物を、脱プロトン化スルホンアミド含有混合物に添加し、合わせた混合物を１時間撹拌した。反応物を０℃浴で冷却し、１２Ｎ　ＨＣｌ水溶液(１１.５８mL)を２～３分かけて少しずつ添加することにより反応停止させ、沈殿した固体を得た。反応混合物を分液漏斗に移し、酢酸エチル(１００.０mL)を添加した。１Ｎ　ＨＣｌ水溶液(２０.０mL)添加によりｐＨ＝２～３となり、相を分離し、有機層を５：１　水／飽和ブライン水溶液(１２０.０mL)および飽和ブライン水溶液(１×５０mL、１×３０mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下濃縮して、透明淡黄色油状物を得て、これをイソプロパノールから数回濃縮して、固体沈殿を得た。固体をイソプロパノールで一夜スラリー化し、濾過し、固体をヘプタン(５０mL)で洗浄し、減圧下乾燥させて、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(１０.２２ｇ、２２.０８mmol、７１.４７％)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.85 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 5.3, 3.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.04 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値462.08163, 実測値463.19 $(M+1)^{+}$; 保持時間:2.93分 [5分法]

【１９０４】
工程２：Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド
【化７５９】



還流凝縮器を備えた丸底フラスコに、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(１０.０ｇ、２１.６０mmol)およびＮＭＰ(４０mL)を仕込み、撹拌を開始した。５０℃に温め、炭酸カリウム(５.９７０ｇ、４３.２０mmol)を少しずつ添加し始め、続いて(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(４.８９０ｇ、４３.２０mmol)を一度に添加した。１０分撹拌後、混合物を１２５℃で６５時間加熱し、１０℃に冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液(５０.０mL、５０.００mmol)を一度に添加して、ｐＨ１～２とし、固体を沈殿させた。酢酸エチル(１００.０mL)を添加して、固体を溶解し、水層を水(５０.０mL)で希釈し、１０分撹拌し

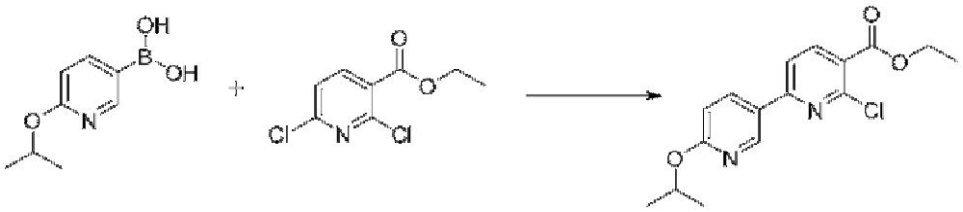
た。混合物を分液漏斗に移し、層を分離させた。１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を全固体が溶解するまで滴下した。層を分離し、水層を酢酸エチル(５０.００mL)で逆抽出し、続いて有機層を合わせた。合わせた有機層に水(５０.００mL)を添加し、エマルジョンを得て、これを１Ｎ　ＨＣｌ水溶液(２５.００mL)の添加により浄化した。層を分離し、有機層を飽和ブライン水溶液(５０.００mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、セライトで濾過し、酢酸エチル(３０.００mL)で濯いだ。濾液を減圧下濃縮し、残渣を１００％ヘキサン～５０％ＥｔＯＡｃの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、明琥珀色油状物を得て、これをイソプロパノールから数回減圧下で蒸発させて、Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(９.７３ｇ、１８.０３mmol、８３.５％)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.16 - 7.88 (m, 2H), 7.82 - 7.57 (m, 4H), 7.47 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.28 (m, 2H), 2.07 (dtt, J = 26.6, 13.4, 6.4 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 17.3 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値539.2254, 実測値540.0 $(M+1)^+$; 保持時間:3.25分 [5分法]

【１９０５】

製造例１４２：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

工程１：エチル２－クロロ－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキシレート

【化７６０】

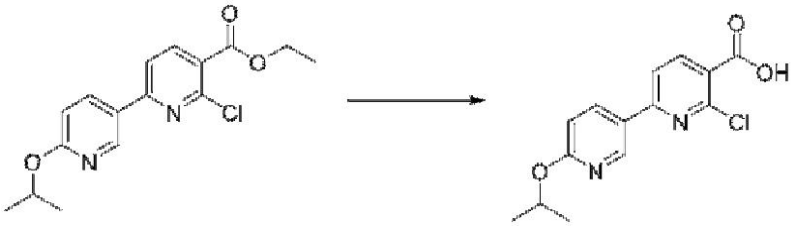


エチル２,６－ジクロロピリジン－３－カルボキシレート(７.００ｇ、３１.８１mmol)および(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ボロン酸(５.０４ｇ、２７.８５mmol)を合わせ、エタノール(５０.４０mL)およびトルエン(５０.４０mL)に溶解した。炭酸ナトリウム(１０.１２ｇ、９５.４７mmol)の水(１０.０８mL)懸濁液を添加した。窒素下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(１.１０３ｇ、０.９５４７mmol)を添加した。反応混合物を８０℃に温め、２時間撹拌した。揮発物を減圧下除去した。残った固体を水(７５mL)および酢酸エチル(７５mL)に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(１×７５mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。物質を１００％ヘキサン～ヘキサン中５％酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。エチル２－クロロ－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキシレート(３.９５ｇ、１２.０７mmol、４３.３３％)を透明無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.34 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 9H). ESI-MS m/z 計算値320.09277, 実測値321.2 $(M+1)^+$; 保持時間:0.72分

【１９０６】

工程２：２－クロロ－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボン酸

【化７６１】



水酸化ナトリウム(２．５９４ｇ、６４．８５mmol)の水(２０．８０mL)溶液を、９０℃で撹拌しているエチル２－クロロ－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキシレート(４．１６ｇ、１２．９７mmol)のイソプロパノール(２０．８mL)溶液に添加した。反応混合物を９０℃で３０分撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチル(７５mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(１×７５mL)およびＮａＯＨ水溶液(１Ｎ、５×５０mL)で抽出した。水層を合わせ、６Ｎ　ＨＣｌ水溶液の添加によりｐＨ＝１に酸性化した。形成した白色沈殿を減圧濾過により回収し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で濯いで、２－クロロ－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボン酸(４．２４４６ｇ、１２．８９mmol、９９．４３％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値292.06146，実測値293.1 $(M+1)^+$；保持時間:0.59分

【１９０７】

工程３：２－アミノピリジン－３－スルホンアミド

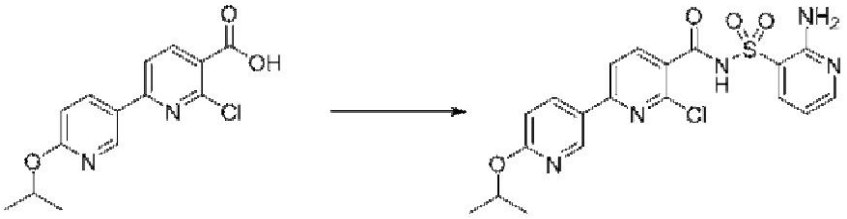
【化７６２】

水酸化アンモニウム(２８％ｗ／ｖの５９０．３mL、４．７１６mol)を撹拌し、氷浴で冷却した。２－クロロピリジン－３－スルホニルクロライド(５０ｇ、２３５．８mmol)をジクロロメタン(１５０mL)に溶解し、温度を５～１２℃に維持するように撹拌アンモニア溶液に滴下した。添加完了後、混合物を１時間撹拌した。撹拌を停止し、得られた層を分離した。水層を減圧下濃縮して、アンモニアを除去し、白色固体沈殿を得て、これを濾過により回収し、水で洗浄した。物質を水酸化アンモニウム(２８％ｗ／ｖの２３６．１mL、１．８８６mol)に溶解し、１００℃で一夜、加圧容器中で加熱し、反応温度を１５０℃に上げ、一夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、沈殿を得て、減圧下濃縮してアンモニアを除去し、白色固体沈殿を得て、これを濾過により回収し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(１００mL)で洗浄して、２－アミノピリジン－３－スルホンアミド(２５．７３ｇ、１４８．６mmol、６３．００％)を得た。ESI-MS m/z 計算値173.0259，実測値174.0 $(M+1)^+$

【１９０８】

工程４：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド

【化７６３】



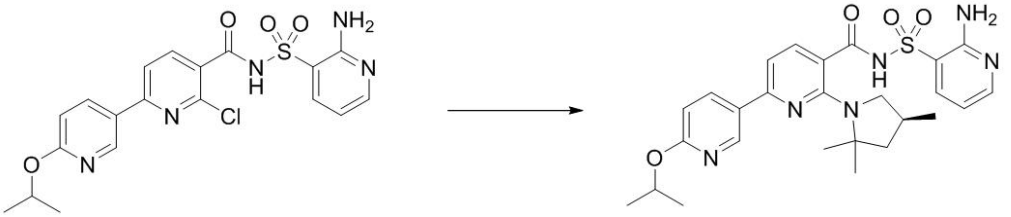
丸底フラスコ中、２－アミノピリジン－３－スルホンアミド(４．０６８ｇ、２３．４９mmol)のＤＭＦ(３８．５０mL)(均質溶液)溶液に、ＮａＨ(９３９．５mg、２３．４９mmol)を少しずつ添加して、灰白色濃スラリーを得て、添加中、２０℃から３２℃にわずかに発熱した。混合物を環境温度で３０分撹拌した。同時に、他の丸底フラスコで、２－クロロ－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボン酸(５．５ｇ、１８．７９mmol)のＤＭＦ(３８．５０mL)溶液に、環境温度でカルボニルジイミダゾール(３．３５２

ｇ、２０．６７mmol)を少しずつゆっくり添加し、混合物を２０分撹拌し、その間に、淡黄色均質溶液となり、これを脱プロトン化スルホンアミド含有反応混合物に添加した。添加中、混合物は、３１℃にわずかに発熱して、均質のままであった。合わせた混合物を環境温度で撹拌して、暗橙色均質混合物を得て、５分後、冷ＨＣｌ(１Ｍの９３．９５mL、９３．９５mmol)にゆっくり添加して(わずかに発熱)、ｐＨ約１とした。混合物は沈殿をもたらし、スラリーを６０分、環境温度で撹拌した。混合物を濾過し、固体を水(５０mL)で３回洗浄した。固体をイソプロパノール(５０mL)で３回洗浄し、灰白色固体を得て、これを１時間空気乾燥させた。固体をイソプロパノール(５０mL)でスラリー化し、沈殿を濾過し、イソプロパノール(５mL)で３回洗浄した。得られた灰白色固体を２時間、空気乾燥し、４５℃で４８時間減圧下乾燥させて、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(８．０ｇ、１７．８６mmol、９５．０６％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 3H), 6.96 (s, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 5.33 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値447.0768, 実測値448.18 $(M+1)^+$; 保持時間:1.55分

【１９０９】

工程５：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化７６４】



磁気撹拌子を備えたバイアルに、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(１４７．８mg、０．３３０mmol)、(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(７４．７１mg、０．６６０mmol)および炭酸カリウム(２２８．０mg、１．６５mmol)のＤＭＳＯ(７３９μL)を仕込んだ。バイアルを密閉し、１２０℃で１６時間、次いで１４０℃で３０時間撹拌した。反応混合物を冷却し、最小量のＤＭＳＯおよびメタノールで希釈し、濾過した。濾液をPhenomenex(pn:00C-4252-U0-AX)により販売のLuna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および１５．０分にわたる１～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝CH_3CN、流速＝５０mL／分、注入量＝９５０μLおよびカラム温度＝２５℃)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法を使用して直接精製して、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(２５．２mg、０．０４８mmol、１４．６％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 － 8.27 (m, 1H), 8.25 (dd, J = 7.4, 4.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.37 － 5.26 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値524.2206, 実測値525.3 $(M+1)^+$; 保持時間:1.38分

【１９１０】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－[(２－アミノ－６－メトキシ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－イソプロポキ

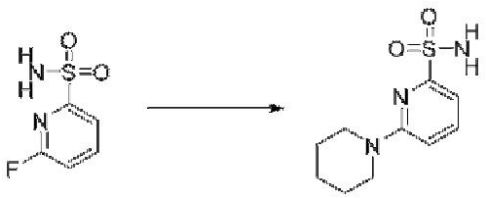
シ－３－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６９２)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－２－[(４Ｓ)－３,３－ジジュウテリオ－２,２－ジメチル－４－(トリジュウテリオメチル)ピロリジン－１－イル]－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５４３)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２Ｒ,５Ｓ)－２,５－ジメチルピロリジン－１－イル]－６－[６－[１,２,２,２－テトラジュウテリオ－１－(トリジュウテリオメチル)エトキシ]－３－ピリジル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７１４)

【１９１１】

製造例１４３：６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－Ｎ－[[６－(１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８４)

工程１：６－(１－ピペリジル)ピリジン－２－スルホンアミド

【化７６５】

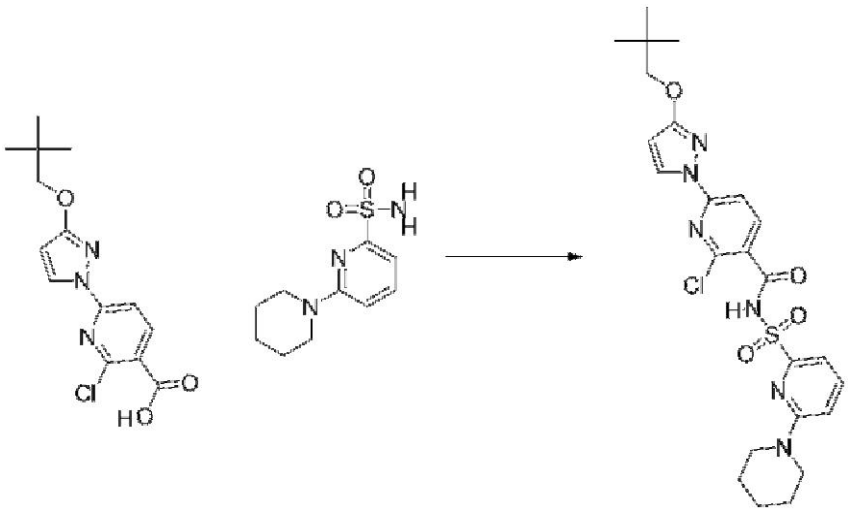


６－フルオロ－２－ピリジンスルホンアミド(２１５mg、１.２２０mmolに、ピペリジン(３１２mg、３６２μL、３.６６mmol)を添加し、反応混合物を９０℃で２.５時間加熱した。反応混合物を冷却し、得られた固体を乾燥させた。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.61 (p, J = 3.4, 2.9 Hz, 2H), 1.54 (dd, J = 7.0, 3.9 Hz, 3H), 1.49 (s, 4H). ESI-MS m/z 実測値242.2 $(M+1)^+$; 保持時間:0.45分

【１９１２】

工程２：２－クロロ－６－(３－(ネオペンチルオキシ)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)－Ｎ－((６－(ピペリジン－１－イル)ピリジン－２－イル)スルホニル)ニコチンアミド

【化７６６】



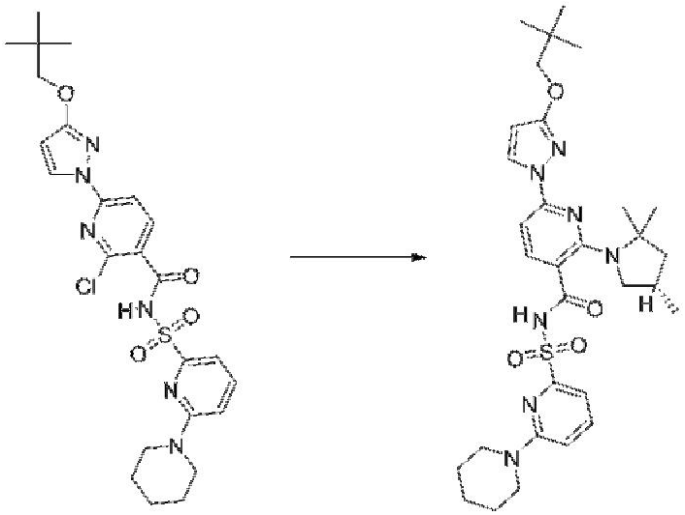
２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]ピリジン－３－カルボン酸(１００mg、０.３２３mmol)のＤＭＦ(０.６mL)に、室温で、カルボニルジイミダゾール(７８.５mg、０.４８４mmol)を添加し、反応混合物を４０分撹拌した。別に、６－(１－ピペリジル)ピリジン－２－スルホンアミド(９３.５mg、０.３８７mmol)のＤＭＦ(０.６mL)を０℃に冷却し、水素化ナトリウム(１５.５mg、０.３８７mmol)で処理

し、１０分、次いで、室温で３０分撹拌した。反応混合物を合わせ、室温で３０分撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、酢酸(１９４mg、１８４μL、３.２３mmol)、続いてＨＣｌ(６Ｍの２６９μL、１.６１mmol)を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ(５mL)で希釈し、層を分離した。有機物を乾燥させ、減圧下濃縮して、残渣を得て、これを０～１４％ＭｅＯＨ－ＤＣＭで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－Ｎ－[[６－(１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(１５８mg、８２％)を得た。ESI-MS m/z 実測値533.2 $(M+1)^+$; 保持時間:0.89分(1分); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.53 (td, J = 10.2, 4.8 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)

【１９１３】

工程３：６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－Ｎ－[[６－(１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８４)

【化７６７】



２－クロロ－６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－Ｎ－[[６－(１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(１４０mg、０.２２３mmol)、炭酸カリウム(１８５mg、１.３４mmol)および(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(ＨＣｌ塩)(７５mg、０.５０１mmol)のＤＭＳＯ(７４４μL)中の混合物を、１５０℃で５時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水性および有機層を分離した。有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮し、得られた残渣を０～１５％ＭｅＯＨ－ＤＣＭで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－Ｎ－[[６－(１－ピペリジル)－２－ピリジル]スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物４８４)(３８mg、２８％)を得た。ESI-MS m/z 計算値609.31, 実測値610.1 $(M+1)^+$; 保持時間 2.1分(3分ラン); ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.63 (q, J = 6.1, 5.3 Hz, 4H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.68 (q, J = 5.1, 4.7 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 5.3 Hz, 10H), 1.47 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

【１９１４】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

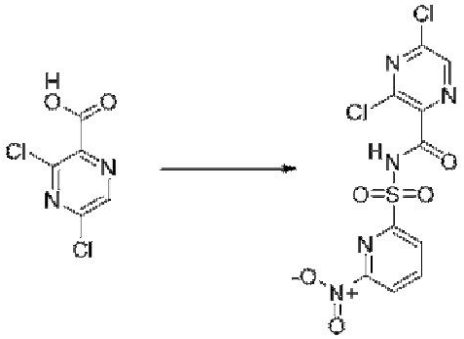
６－[３－(２,２－ジメチルプロポキシ)ピラゾール－１－イル]－Ｎ－[[２－(１－ピペリジル)－３－ピリジル]スルホニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７０)

【１９１５】

製造例１４４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－５－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピラジン－２－カルボキサミド(化合物２６７３)

工程１：３,５－ジクロロ－Ｎ－[(６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]ピラジン－２－カルボキサミド

【化７６８】

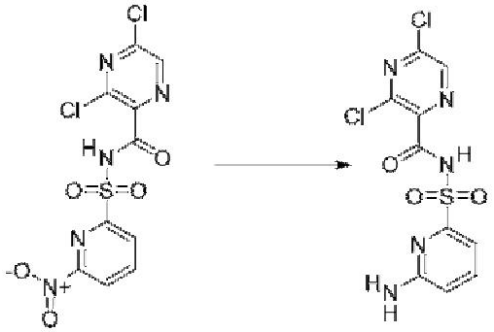


撹拌中の３,５－ジクロロピラジン－２－カルボン酸(２.２１ｇ、１１.５mmol)の無水CH_2Cl_2(２０mL)中の不均質混合物に、塩化チオニル(７.５mL、１０３mmol)を窒素雰囲気下添加し、続いて無水ＤＭＦ(３０mg、０.４１mmol)を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、CH_2Cl_2(４０mL)に溶解し、トリエチルアミン(８.５mL、６１.０mmol)含有６－ニトロピリジン－２－スルホンアミド(２.３２ｇ、１１.５mmol)溶液に０℃で滴下し、環境温度に温めながら一夜(２４時間)撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をCH_2Cl_2(１０mL)および氷水(２００mL)に分配し、２Ｍ　ＨＣｌで約４.０のｐＨに酸性化した。得られた固体を濾過し、層を分離し、水層をCH_2Cl_2(３×５０mL)で抽出した。合わせた有機物を１Ｎ　ＨＣｌおよび飽和塩化ナトリウム溶液で逐次的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下蒸発させた。粗製の物質をジクロロメタン(１０mL)での摩砕により精製し、濾過し、乾燥させて、３,５－ジクロロ－Ｎ－[(６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]ピラジン－２－カルボキサミド(２.９０ｇ、６７％)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値376.93884, 実測値378.0 $(M+1)^+$; 保持時間:0.6分

【１９１６】

工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３,５－ジクロロ－ピラジン－２－カルボキサミド

【化７６９】



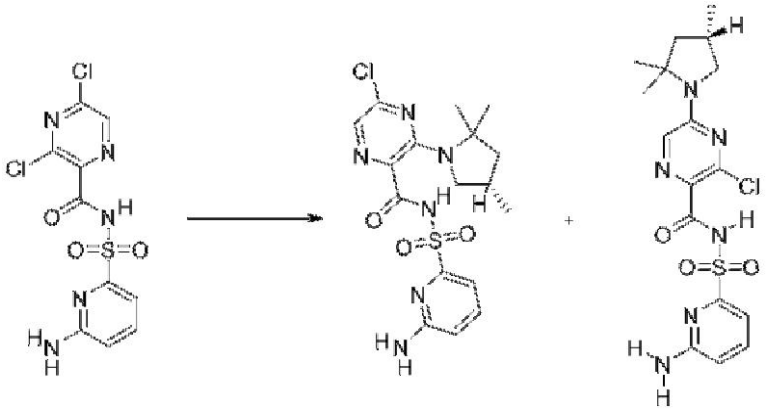
３,５－ジクロロ－Ｎ－[(６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]ピラジン－２－カルボキサミド(８３０mg、２.２０mmol)のＴＨＦ(８mL)およびＥｔＯＨ(４mL)溶液に、鉄(Ｆｅ)粉末(６１３mg、１１.０mmol)、続いてＨＣｌ(６Ｎ)(６.０Ｍの１.８mL、１０.８０mmol)を添加した。反応混合物を６０℃で１５分加熱した。室温に冷却後、反応混合物を濾

過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ(５０mL)で希釈し、ＮａＯＨ(４mL、１Ｎ)で洗浄した。層を再び濾過し、水層を１Ｎ　ＨＣｌ(水性)の添加によりｐＨ２に酸性化し、ＥｔＯＡｃ(２×５０mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の物質を溶離剤としてCH_2Cl_2中の０～２０％ＭｅＯＨを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３,５－ジクロロ－ピラジン－２－カルボキサミド(４０４mg、５３％)を得た。ESI-MS m/z 計算値346.96466, 実測値348.0 $(M+1)^+$; 保持時間:0.53分

【１９１７】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－クロロ－３－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピラジン－２－カルボキサミドおよび(Ｓ)－Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－３－クロロ－５－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピラジン－２－カルボキサミド

【化７７０】

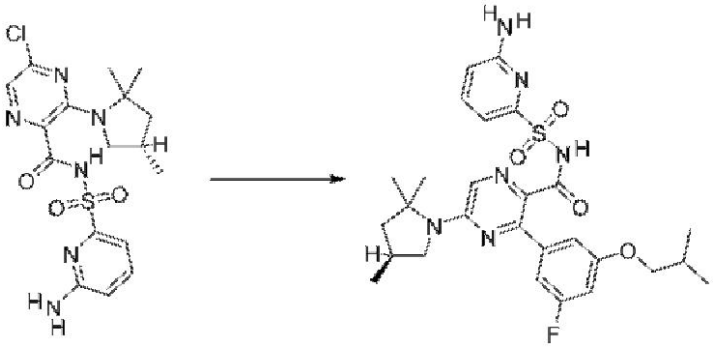


¥　Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３,５－ジクロロ－ピラジン－２－カルボキサミド(３６mg、０.１０mmol)のＤＭＳＯ(１４２μL)溶液に、ＤＩＥＡ(９０μL、０.５２mmol)および(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(３２mg、０.２６mmol)を添加した。反応混合物を６時間、８５℃で撹拌した。冷却した反応物を１５.０分にわたり１５～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝アセトニトリル)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法で精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－クロロ－３－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピラジン－２－カルボキサミドと(Ｓ)－Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－３－クロロ－５－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピラジン－２－カルボキサミド(２８mg、６４％)の混合物を得た。ESI-MS m/z 計算値424.10843, 実測値425.2 $(M+1)^+$

【１９１８】

工程４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－５－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピラジン－２－カルボキサミド(化合物２６７３)

【化７７１】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－クロロ－３－[(４Ｓ)－２,２,４

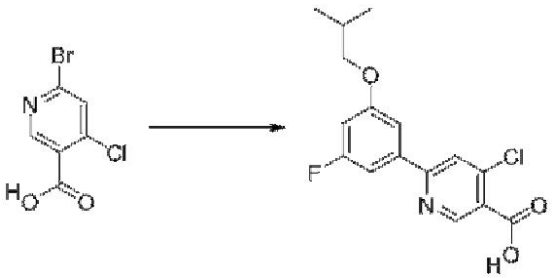
－トリメチルピロリジン－１－イル]ピラジン－２－カルボキサミド(Ｓ)－Ｎ－((６－アミノピリジン－２－イル)スルホニル)－３－クロロ－５－(２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)ピラジン－２－カルボキサミド(６０mg、０.１４mmol)および(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ボロン酸(６０mg、０.２８mmol)のジオキサン(３.０mL)溶液に、H_2O(１.０mL)、K_2CO_3(７８mg、０.５６mmol)およびビス(２－ジフェニルホスファニルシクロペンタ－２,４－ジエン－１－イル)鉄；ジクロロパラジウム[$Cl_2Pd(dppf).CH_2Cl_2$](８mg、０.０１１mmol)を添加した。窒素を５分バブリングし、反応混合物を密閉し、マイクロ波照射下、１２０℃で３０分撹拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ(Luna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および３０.０分かけで３０～９９％移動相Ｂで流すデュアル勾配を使用；移動相Ａ＝H_2O(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝CH_3CN)で精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－３－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－５－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピラジン－２－カルボキサミド(化合物２６７３)(５.７mg、６％)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.83 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z 計算値556.2268, 実測値557.4 $(M+1)^+$; 保持時間:2.15分

【１９１９】

製造例１４５：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７９)

工程１：４－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸

【化７７２】

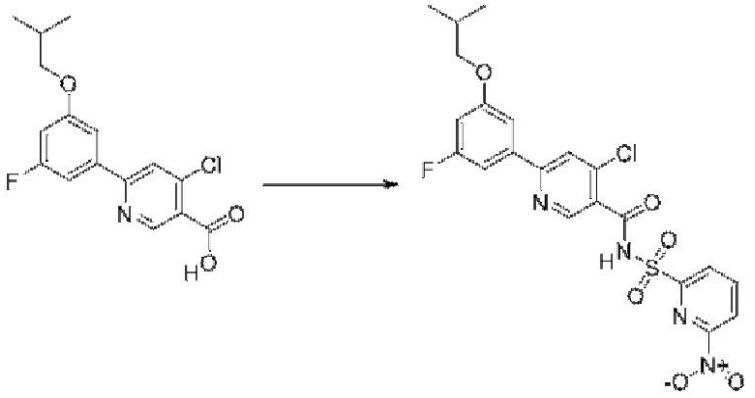


６－ブロモ－４－クロロ－ピリジン－３－カルボン酸(２０５mg、０.８６５mmol)、(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ボロン酸(１８４mg、０.８６５mmol)およびパラジウム；トリフェニルホスファン(３０.０mg、０.０２６０mmol)のジオキサン(４mL)に、炭酸カリウム(２Mの１.７３mL、３.４６mmol)溶液を、窒素雰囲気下添加し、反応混合物を８０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水(１５mL)およびＥｔＯＡｃ(１５mL)に分配した。水層をＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ(３×１５mL)で洗浄した。合わせた有機層をブライン(１×２５mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄して、４－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(２３２mg、８３％)を黄褐色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値323.07245, 実測値324.1 $(M+1)^+$; 保持時間:0.74分

【１９２０】

工程２：４－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化７７３】

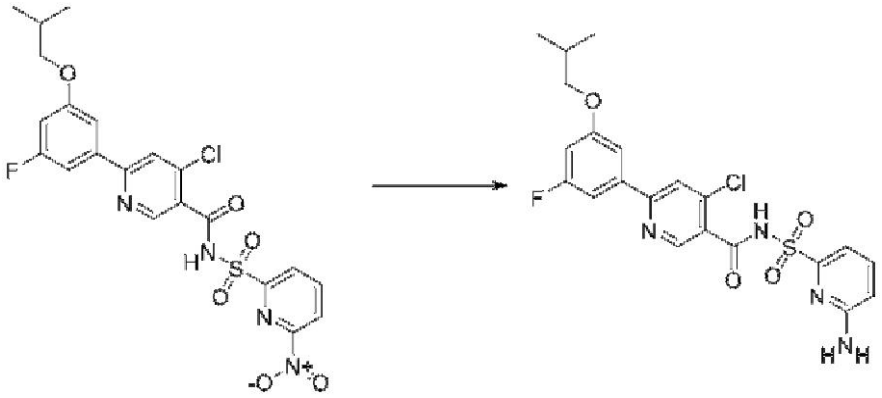


４－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボン酸(１０４mg、０.３２mmol)およびＳＯＣｌ$_2$(１９０mg、１１６μL、１.６０mmol)と１滴のＤＭＦを環境温度で３０分撹拌した。揮発物を減圧下除去した。他のフラスコで、６－ニトロピリジン－２－スルホンアミド(６５mg、０.３２mmol)およびＴＥＡ(９７mg、１３４μL、０.９６mmol)のＤＣＭ(１.２mL)溶液を、氷水浴で冷却した。ＤＣＭ中に産生した酸クロライド溶液をゆっくり添加した。反応混合物を氷水浴で撹拌し、室温に到達させた。反応混合物をＤＣＭで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびブラインで洗浄した。有機物を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させて、４－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(１５７mg、９７％)を得た。ESI-MS m/z 計算値508.06195, 実測値509.1 $(M+1)^+$; 保持時間:0.74分

【１９２１】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド

【化７７４】

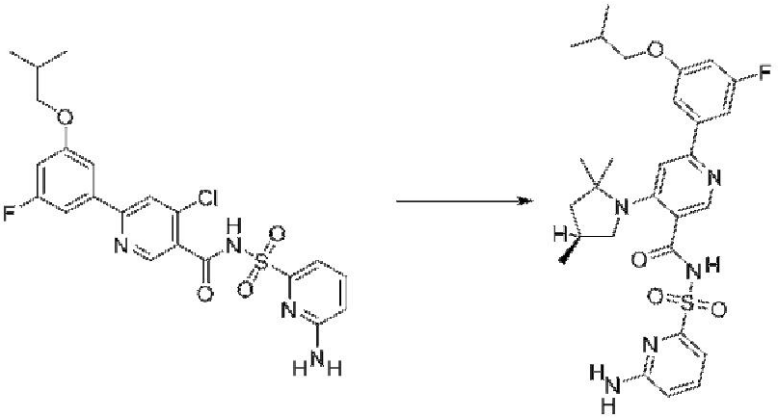


４－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－Ｎ－[(６－ニトロ－２－ピリジル)スルホニル]ピリジン－３－カルボキサミド(１２３mg、０.２４２mmol)をＴＨＦ(６１５μL)およびＥｔＯＨ(６１５μL)に溶解した。粉末化Ｆｅ(１３５mg、２.４２mmol)とＨＣｌ(６Ｍの８０.６μL、０.４８３mmol)を添加した。反応混合物を６５℃で１０分加熱した。室温に冷却後、反応混合物を濾過し、濾液をＥｔＯＡｃで希釈し、ＮａＯＨ(４mL、１Ｎ)で洗浄した。層を再び濾過し、水層をＨＣｌ水溶液添加によりｐＨ２に酸性化し、ＥｔＯＡｃ(１×８mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(６１mg、５３％)を黄色粉末として得た。ESI-MS m/z 計算値478.08777, 実測値479.1 $(M+1)^+$; 保持時間:0.69分

【１９２２】

工程４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７９)

【化７７５】

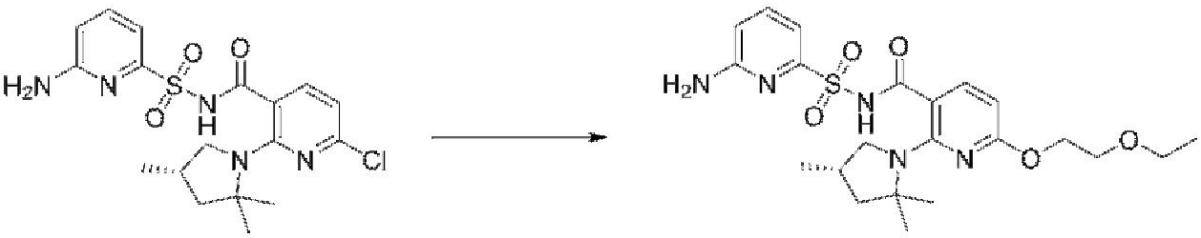


Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－４－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(２４mg、０.０５０mmol)のＤＭＳＯ(０.１mL)溶液に、ＣｓＦ(２３mg、０.１５mmol)および(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン(２７mg、０.１５mmol)を添加した。反応混合物を密閉し、１２０℃で一夜撹拌した。反応混合物を冷却し、ＤＭＳＯで希釈し、５mM　ＨＣｌ水溶液中１～９９％アセトニトリルの勾配を使用するＨＰＬＣ／ＭＳで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－４－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７９)(５mg、１９％)を得た。ESI-MS m/z 計算値555.23157, 実測値556.4 $(M+1)^+$; 保持時間:1.47分

【１９２３】

製造例１４６：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシエトキシ)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７８)

【化７７６】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５２)(２５mg、０.０５９mmol)、２－エトキシエタノール(５３mg、５７μL、０.５９mmol)、ＮａＨ(７.０mg、０.２９mmol)およびスカンジウム(３$^+$)トリフルオロメタンスルホナート(２.９mg、０.００５８mmol)をＤＭＳＯ(０.５mL)に溶解し、１２０℃で８時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌ水溶液に分配した。有機物を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下蒸発させた。粗製の物質をヘキサン中０～１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシエトキシ)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７８)(７mg、２５％)を得た。ESI-MS m/z 計算値477.2046, 実測値478.4 $(M+1)^+$; 保持時間:1.25分

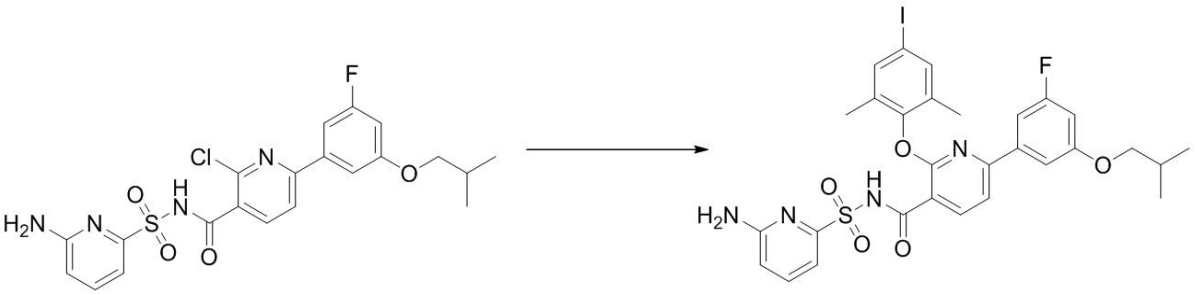
【１９２４】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－メトキシ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０４)、
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(２－エトキシエトキシ)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０５)および
Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－[２－(２－エトキシエトキシ)エトキシ]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０６)。

【１９２５】

製造例１４７：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－ヨード－２,６－ジメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７１)

【化７７７】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(６９mg、０.１４mmol)および４－ヨード－２,６－ジメチル－フェノール(７１mg、０.２９mmol)のＮＭＰ(４mL)溶液に、ＮａＨ(１７mg、０.４３mmol)を添加した。反応混合物を５分、ｒｔで撹拌し、次いで１５０℃で２時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl溶液で反応停止させ、粗製の混合物を、溶離剤として水(ＴＦＡモディファイヤー)中１０～１００％ＡＣＮを使用する逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－ヨード－２,６－ジメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６７１)(８mg、７％)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (dt, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 6H), 1.01 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.47 (s, 1H). ESI-MS m/z 実測値691.4 $(M+1)^+$; 保持時間:0.83分

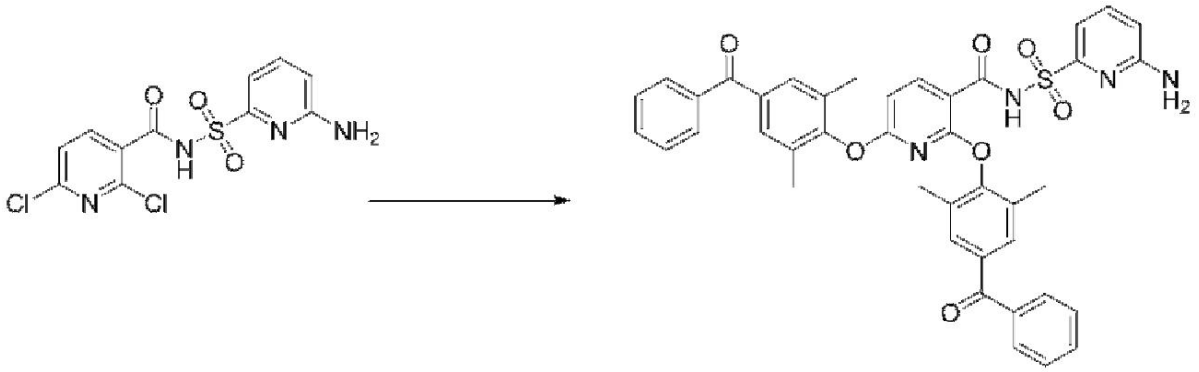
【１９２６】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－ベンゾイル－２,６－ジメチル－フェノキシ)－６－(６－イソプロポキシ－３－ピリジル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７１５)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(４－ベンゾイル－２,６－ジメチル－フェノキシ)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２６６９)。

【１９２７】

製造例１４８：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,６－ビス(４－ベンゾイル－２,６－ジメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７０)

【化７７８】



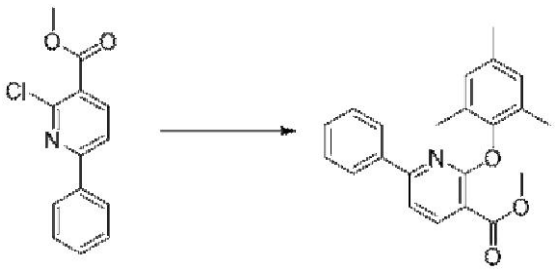
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,６－ジクロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(４８７mg、１.４０mmol)のＤＭＦ(４mL)溶液に、(４－ヒドロキシ－３,５－ジメチル－フェニル)－フェニル－メタノン(３９０mg、１.５７mmol)およびＮａＨ(１４０.３mg、３.５０８mmol)を添加した。反応混合物をｒｔで２０分、次いで１５０℃で１時間撹拌した。粗製の混合物を、溶離剤として水(ＴＦＡモディファイヤー)中０～８０％ＡＣＮを使用する逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにヘプタン中３０～１００％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２,６－ビス(４－ベンゾイル－２,６－ジメチル－フェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物９７０)(５１mg、４％)を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.24 (dd, J = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 10H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 1.92 (d, J = 1.9 Hz, 12H); ESI-MS m/z 実測値727.5 $(M+1)^{+}$; 保持時間:0.68分(4分ラン)

【１９２８】

製造例１４９：Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９８)

工程１：メチル６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート

【化７７９】

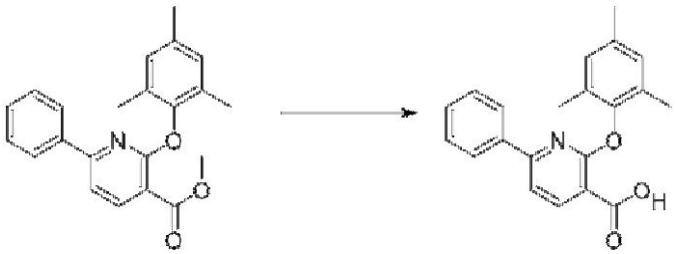


メチル２－クロロ－６－フェニル－ピリジン－３－カルボキシレート(２２４mg、０.９０４mmol)、２,４,６－トリメチルフェノール(１２３mg、０.９０４mmol)、炭酸セシウム(２９５mg、０.９０４mmol)およびＤＭＦ(３.１４mL)　の混合物を、８０℃で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび１Ｎ　ＨＣｌに分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル(２×)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチル／ヘキサン)に付して、メチル６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(２５０mg、７１％)を得た。ESI-MS m/z 計算値347.15213, 実測値348.4 $(M+1)^{+}$; 保持時間:2.28分(3分ラン)

【１９２９】

工程２：６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸

【化７８０】

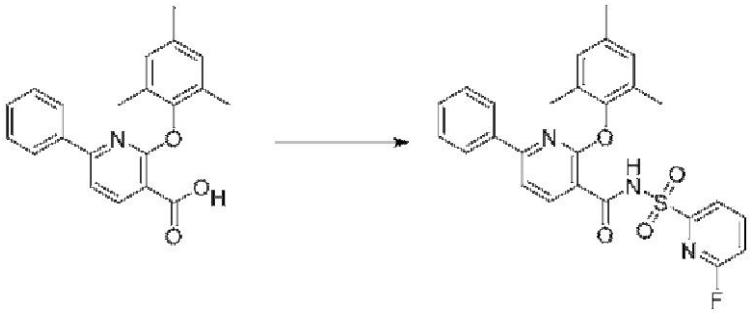


メチル６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキシレート(５６２mg、１.６２mmol)を、メタノール(８mL)：ＴＨＦ(３mL)に溶解し、ＮａＯＨ(１Mの８.０９mL、８.０９mmol)を添加した。反応混合物を６５℃で３時間加熱した。反応混合物を氷に注加し、６M　ＨＣｌで酸性化した。得られた白色固体を回収し、メタノールに溶解し、減圧下蒸発させて、６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(４６６mg、８６％)を得た。ESI-MS m/z 計算値333.1365, 実測値334.2 (M+1)$^+$; 保持時間:0.74分

【１９３０】

工程３：Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９８)

【化７８１】



６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボン酸(１５０mg、０.４５０mmol)、ＨＡＴＵ(１７１mg、０.４５０mmol)、ＤＭＦ(１.５mL)およびトリエチルアミン(１３７mg、１８８μL、１.３５mmol)に、６－フルオロピリジン－２－スルホンアミド(７９.３mg、０.４５０mmol)を添加し、反応混合物を６５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ＨＰＬＣ(０.１％ＨＣｌモディファイヤーを含む１％～９９％ＡＣＮ：H_2O)で精製して、Ｎ－[(６－フルオロ－２－ピリジル)スルホニル]－６－フェニル－２－(２,４,６－トリメチルフェノキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物６９８)(７９mg、３６％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (ddt, J = 5.5, 3.8, 2.2 Hz, 3H), 6.94 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H). ESI-MS m/z 計算値491.1315, 実測値492.4 (M+1)$^+$; 保持時間:2.19分

【１９３１】

製造例１５０：(Ｓ)－２,２－ジメチル－４－(メチル－ｄ$_3$)ピロリジン－３,３－ｄ$_2$

工程１：メチル－ｄ$_3$　４－メチル－２－(メチル－ｄ$_3$)－４－ニトロペンタノエート－３,３－ｄ$_2$

【化７８２】

磁気撹拌子、窒素ラインおよび加熱マントルを備えたＪ－Ｋｅｍ熱電対を有する５００mL、三首丸底フラスコに、２－ニトロプロパン(３４.３ｇ、３８５mmol)およびｄ$_8$－メ

タクリル酸メチル(５０ｇ、４６２mmol)を仕込み、１,８－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－７－エン(１.４７ｇ、９.６３mmol)を一度に添加したとき、環境温度で撹拌した。反応溶液は、２０～約４０℃に加熱し、１６時間加熱または冷却せずに撹拌した。反応混合物を８０℃で４時間加熱した。反応混合物をＭＴＢＥ(１７０mL)で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ(１５mL)で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、減圧下濃縮して、メチル－d_3　４－メチル－２－(メチル－d_3)－４－ニトロペンタノエート－３,３－d_2を淡黄色油状物として得て(７５ｇ、９９％)、これをさらに精製することなく次工程で使用した。

【１９３２】

工程２：メチル－d_3　(Ｓ)－４－メチル－２－(メチル－d_3)－４－ニトロペンタノエート－３,３－d_2

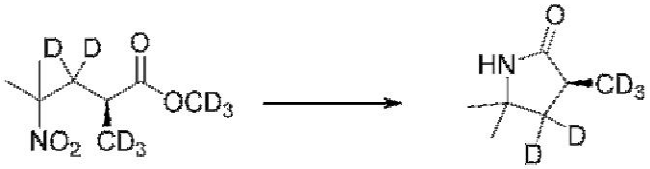
【化７８３】

オーバーヘッドメカニカルスターラー、窒素ラインおよび加熱マントルを有するＪ－Ｋｅｍ熱電対を備えた５Ｌ、三首丸底フラスコに、メチル－d_3　４－メチル－２－(メチル－d_3)－４－ニトロペンタノエート－３,３－d_2(７５ｇ、３８０mmol)および０.８ＭのｐＨ７.５リン酸ナトリウム緩衝液(２０００mL)を添加した。これに、Rhizomucor mieheiからのリパーゼ(sigma L4277、Novozymesからのpalatase)(３７.５mL)を添加し、３０℃で２５時間撹拌した。反応混合物をＭＴＢＥ(各１Ｌ)で２回抽出した。合わせた有機物を$NaHCO_3$(５vol)で２回、次いでブライン(５vol)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、メチル－d_3　(Ｓ)－４－メチル－２－(メチル－d_3)－４－ニトロペンタノエート－３,３－d_2を淡黄色油状物として得た(３２.５ｇ、４３％収率)。

【１９３３】

工程３：(Ｓ)－５,５－ジメチル－３－(メチル－d_3)ピロリジン－２－オン－４,４－d_2

【化７８４】

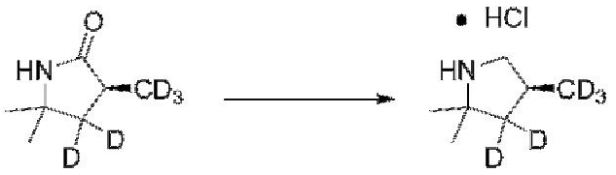


耐圧容器(Parrシェーカーボトル、５００mL)にN_2を充填し、その下に置いた。容器に逐次的にＤＩ水濯(３×)減弱ラネイ(登録商標)２８００　Ｎｉ(６.１ｇ)、メチル－d_3　(Ｓ)－４－メチル－２－(メチル－ｄ３)－４－ニトロペンタノエート－３,３－d_2(３２.５ｇ、１６５mmol)およびＥｔＯＨ(２９０mL)を仕込んだ。容器を密閉し、排気／N_2で戻し充填した(３×)。撹拌せずに、容器を排気し、H_2(３０psi)で再充填した。Parrボトルを、反応混合物を６０℃に加熱しながら振盪し、H_2圧を８時間３０psiに維持した。容器を排気／N_2で戻し充填した(３×)、触媒／セライトを吸引濾過により除去した(セライトパッド；N_2ブランケット)。フラスコ／フィルターパッドをＥｔＯＨ(３×５０mL)で洗浄した。濾液および洗液を合わせ、減圧下濃縮して、(Ｓ)－５,５－ジメチル－３－(メチル－d_3)ピロリジン－２－オン－４,４－d_2(２０ｇ、９２％)を白色固体として得た。

【１９３４】

工程４：(Ｓ)－２,２－ジメチル－４－(メチル－d_3)ピロリジン－３,３－d_2

【化７８５】



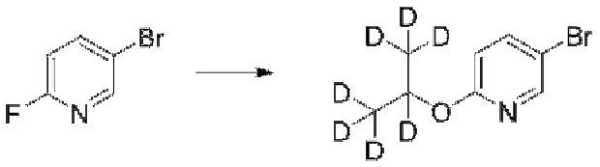
オーバーヘッドメカニカルスターラー、窒素ラインおよびＪ－Ｋｅｍ熱電対を備えた１Ｌ、三首丸底フラスコに、ＬＡＨペレット(７．６ｇ、２０２mmol)のＴＨＦ(８０mL)溶液を仕込んだ。(Ｓ)－５,５－ジメチル－３－(メチル－ｄ$_3$)ピロリジン－２－オン－４,４－ｄ$_2$(２０ｇ、１５１mmol)のＴＨＦ(１２０mL)溶液を、反応温度を約６０℃に上昇させながら、３０分かけて懸濁液に添加した。反応温度はほぼ還流(約６８℃)まで上昇し、１６時間維持した。反応混合物を４０℃未満に冷却し、ＭＴＢＥ(２００mL)で希釈した。反応混合物を２時間かけて飽和Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$水溶液(１vol)を滴下することにより反応停止させた。添加完了後、反応混合物をＲＴに冷却した。固体を濾過(セライトパッド)により除去し、ＥｔＯＡｃ(４vol)で洗浄した。外的冷却およびＮ$_2$ブランケットを用い、濾液および洗液を合わせ、温度を２０℃未満に維持しながら、ジオキサン中無水４Ｍ　ＨＣｌ(１当量)の滴下により処理した。添加完了後(２０分)、得られた懸濁液を減圧下４５℃で濃縮した。懸濁液を濃縮中、ヘプタン(４vol)で２回逆充填した。懸濁液を３０℃未満に冷却し、固体をＮ$_2$ブランケット下、濾過により回収した。固体を高減圧下、４５℃で乾燥させて、(Ｓ)－２,２－ジメチル－４－(メチル－ｄ$_3$)ピロリジン－３,３－ｄ$_2$(１７．５ｇ、７５％)を、白色結晶固体として得た。

【１９３５】

製造例１５１：(６－((プロパン－２－イル－ｄ７)オキシ)ピリジン－３－イル)ボロン酸

工程１：５－ブロモ－２－((プロパン－２－イル－ｄ７)オキシ)ピリジン

【化７８６】



ＤＭＦ(７mL)でスラリー化したＮａＨ(２４５ｇ、１０．２mmol)に、ｄ７－ＩＰＡ(６１０mg、９．０９mmol)を添加し、反応混合物を３０分、室温で撹拌した。５－ブロモ－２－フルオロピリジン(１．００ｇ、５．６８mmol)を添加し、反応混合物を１２０℃で２．５時間加熱し、さらにＮａＨ(４０mg)およびｄ７－ＩＰＡ(０．０７mL)を添加した。さらに２時間の加熱後、反応混合物を室温に冷却した。水(２１mL)、続いてＭＴＢＥ(１４mL)を添加し、撹拌後、層を分離した。有機層を水(１４mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－ブロモ－２－((プロパン－２－イル－ｄ７)オキシ)ピリジンを得た。^{1}H NMR (400 mHz) δ 8.17 (m, 1H), 7.60 (dd, J= 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J= 8.8, 0.7 Hz, 1H)

【１９３６】

工程２：(６－((プロパン－２－イル－ｄ７)オキシ)ピリジン－３－イル)ボロン酸

【化７８７】

５－ブロモ－２－[１,２,２,２－テトラジュウテリオ－１－(トリジュウテリオメチル)エトキシ]ピリジン(１．２４ｇ、５．００mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(１．５２ｇ、

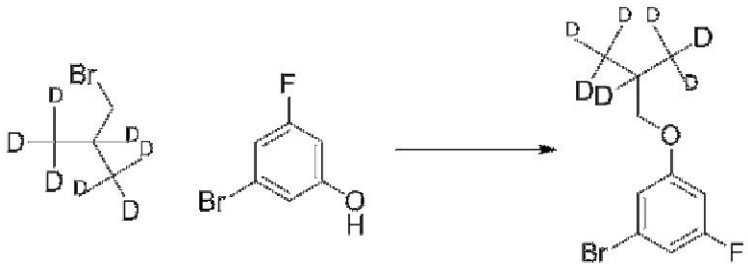
６．００mmol)、ＫＯＡｃ(１．４７ｇ、１５．０mmol)、Ｐｄ(ＯＡｃ)$_2$(４４．９mg、０．２０mmol)、Ｘ－Ｐｈｏｓ(１１９mg、０．２５mmol)の２－ＭｅＴＨＦ(１１mL)中の混合物を、８０℃で２．５時間、窒素雰囲気下加熱した。反応混合物を冷却し、水(８mL)を添加し、反応混合物をセライトパットで濾過し、２－ＭｅＴＨＦ(２×５mL)で洗浄した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の物質を２－ＭｅＴＨＦ(１２mL)に溶解し、１０％ｗ／ｖ　ＮａＯＨ水溶液を添加し、反応混合物を撹拌した。層を分離し、水層を濃ＨＣｌでｐＨ５に酸性化し、２－ＭｅＴＨＦ(１２mL)と撹拌し、分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、(６－((プロパン－２－イル－ｄ７)オキシ)ピリジン－３－イル)ボロン酸を得た。

【１９３７】

製造例１５２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－フルオロ－５－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０８)

工程１：１－ブロモ－３－フルオロ－５－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]ベンゼン

【化７８８】

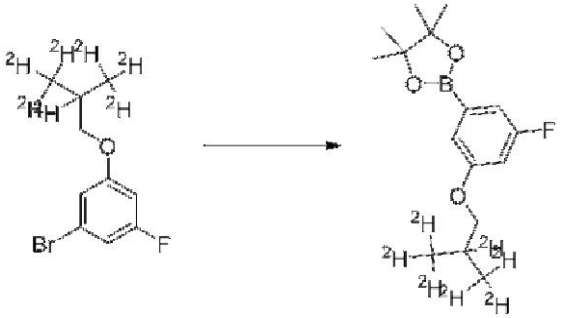


３－ブロモ－５－フルオロ－フェノール(６．００ｇ、３１．４１mmol)のＤＭＦ(６０mL)溶液に、ＮａＨ(１．３８ｇ、３４．５５mmol)をゆっくり添加し、反応混合物を環境温度で１５分撹拌した。混合物に、ＮａＩ(１．１８ｇ、７．８５mmol)、続いて２－(ブロモメチル)－１,１,１,２,３,３,３－ヘプタジュウテリオ－プロパン(５．０５ｇ、３４．５５mmol)を添加した。反応混合物を８０℃で６時間撹拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水(１２０mL)でゆっくり反応停止させた。反応混合物をＥｔＯＡｃ(２４０mL)で抽出し、有機相分離した。有機相をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の淡黄色油状物を０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、１－ブロモ－３－フルオロ－５－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]ベンゼン(６．８ｇ、８５％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.90 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H)

【１９３８】

工程２：２－[３－フルオロ－５－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]フェニル]－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン

【化７８９】

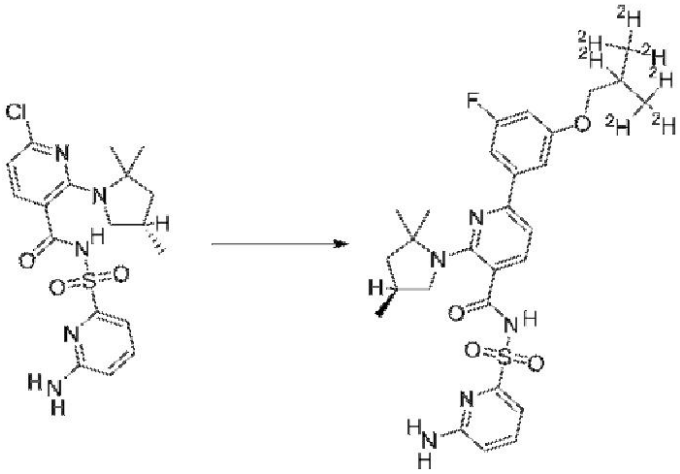


１－ブロモ－３－フルオロ－５－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]ベンゼン(１０.８ｇ、４２.５０mmol)のジオキサン(１６２mL)溶液に、ビス(ジピナコラト)ジボロン(１６.２ｇ、６３.７５mmol)およびＫＯＡｃ(１２.５ｇ、１２７.５mmol)を添加し、反応混合物をN_2で２０分パージした。反応混合物に$PdCl_2(dppf)_2.CH_2Cl_2$(１.７４ｇ、２.１３mmol)を添加し、反応混合物を１００℃で３時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、セライトで濾過し、減圧下濃縮して、暗油状物を得た。物質を０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、２－[３－フルオロ－５－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]フェニル]－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(８.９２ｇ、７０％)を得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.99 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.29 (s, 12H)

【１９３９】

工程３：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－フルオロ－５－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０８)

【化７９０】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物８５２)(１.４ｇ、３.３mmol)の１－プロパノール(１４mL)および水(４.２mL)溶液に、K_2CO_3(１.４ｇ、９.９mmol)、続いて１,３－ビス(２,６－ジイソプロピルフェニル)イミダゾリジン－２－イド；３－クロロピリジン；パラジウム(2^+)；ジクロライド(４５mg、０.０６mmol)をゆっくり添加し、反応混合物を８０℃に加熱した。反応混合物に２－[３－フルオロ－５－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]フェニル]－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(１.２ｇ、４.１mmol)の１－プロパノール(２.８mL)溶液をゆっくり添加した。反応混合物を８０℃で１９時間撹拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、ＨＣｌ(１Ｍの２０mL、１９.８mmol)含有水(８０mL)にゆっくり添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し(１００mL)、有機相分離した。有機相をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、セライトで濾過し、減圧下濃縮した。粗製の生成物を０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで５～１００％ＡＣＮ／水で溶出する逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－[３－フルオロ－５－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７０８)(４９５mg、２７％)を得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.53

- 7.45 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.76 - 2.54 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 5.7 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値562.2755, 実測値563.36 (M+1)+; 保持時間:2.73分

【１９４０】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

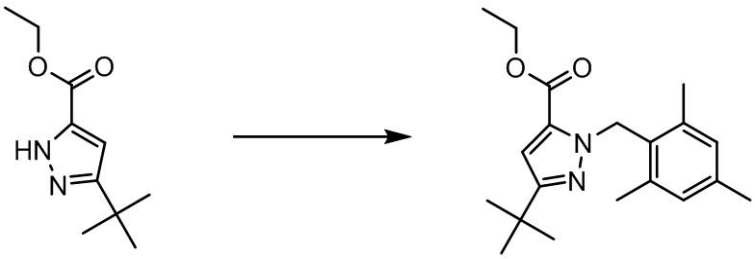
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－６－[３－フルオロ－５－[２,３,３,３－テトラジュウテリオ－２－(トリジュウテリオメチル)プロポキシ]フェニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物２７１３)。

【１９４１】

製造例１５３：５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－シアノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２６６)

工程１：エチル３－(ｔｅｒｔ－ブチル)－１－(２,４,６－トリメチルベンジル)－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化７９１】

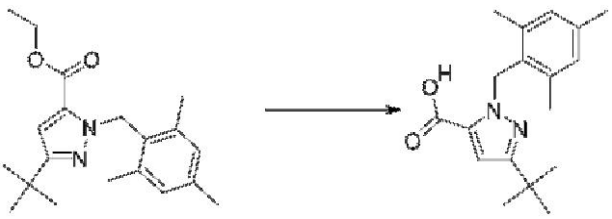


エチル５－ｔｅｒｔ－ブチル－４Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート(０.５ｇ、２.５mmol)、２－(ブロモメチル)－１,３,５－トリメチル－ベンゼン(０.５ｇ、２.５mmol)およびK_2CO_3(０.７ｇ、５.１mmol)のＤＭＦ(５mL)中の混合物を、８０℃で一夜加熱した。さらに２－(ブロモメチル)－１,３,５－トリメチル－ベンゼン(２００mg)およびK_2CO_3(０.７ｇ、５.１mmol)を添加し、温度を８５℃に上げた。反応混合物を一夜加熱した。反応混合物を冷却し、水(２０ml)を添加し、酢酸エチル(２×５０ml)で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

【１９４２】

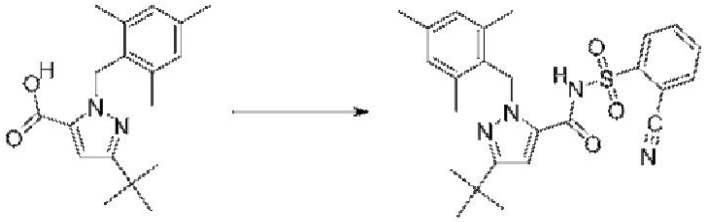
工程２：５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸

【化７９２】



エチル５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキシレート(２.０ｇ、６.０mmol)および水酸化ナトリウム(１.９ｇ、４８mmol)のＴＨＦ(１０mL)および水(１０mL)溶液を、６０℃で１７時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、１Ｍ塩酸で酸性化した。白色沈殿を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸(１.７ｇ、９６％)を白色粉末として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.92 - 6.77 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.25 (dd, J = 23.8, 13.5 Hz, 9H), 1.13 (d, J = 10.4 Hz, 9H). ESI-MS m/z 計算値300.18378, 実測値301.0 $(M+1)^+$; 保持時間:2.06分

【１９４３】
工程３：５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－シアノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２６６)
【化７９３】



５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸(３０mg、０.１mmol)、２－シアノベンゼンスルホンアミド(１８mg、０.１mmol)、ＨＡＴＵ(３８mg、０.１mmol)およびＤＩＥＡ(３９mg、５２μL、０.３mmol)をＤＭＦ(１.５mL)中で合わせ、６０℃で１６時間加熱した。反応混合物を濾過し、５mM　ＨＣｌ水溶液中の１～９９％アセトニトリルの勾配を使用するＨＰＬＣ／ＭＳで精製して、５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２－シアノフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２６６)(１１mg、２４％)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.16 (s, 9H). ESI-MS m/z 計算値464.1882, 実測値465.4 $(M+1)^{+}$; 保持時間:2.29分

【１９４４】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[１－(２,４,６－トリメチルフェニル)エチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２０１)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[[２－フルオロ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３５)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[３－(ジメチルアミノ)フェニル]スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２７０)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリクロロフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３０３)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(４－ｔｅｒｔ－ブチル－２,６－ジメチル－フェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５６)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－[４－(ジフルオロメチル)フェニル]－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１１９)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[[２－クロロ－６－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１８９)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[３－(ジメチルアミノ)－２－メチル－フェニル]スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１０４)、
Ｎ－(３－アミノ－２－メチル－フェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１２３)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１－メチルインドール－７－イル)スルホニル－２－[[２－メチル－３－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２７６)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(ｍ－トリルスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物８０)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(５－キノリルスルホニル)－２－[(２,４,６－トリメチルフ

ェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３５２)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,３,５,６－テトラメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３１７)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－(２－チエニルスルホニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物７７)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリクロロフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１４５)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－(２－メトキシ－３－メチル－フェニル)スルホニル－ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物５９)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－ナフチルメチル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３２８)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[３－(メチルアミノ)フェニル]スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２４９)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[１－(２－ヒドロキシエチル)インドール－４－イル]スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１８８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２０)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(３－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物８４)、
【１９４５】
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１－メチルイミダゾール－４－イル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５６８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(３－ピロール－１－イルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１０８)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(１Ｈ－インドール－４－イルスルホニル)－２－[[２－メチル－３－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物６０)、
Ｎ－(３－アセチルフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３３２)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[[５－メチル－２－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３０４)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[[２－フルオロ－６－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２３９)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[１－(ｏ－トリル)エチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３４２)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３５６)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－シクロヘキシルエチル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２８７)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－フェニルプロピル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１６５)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(４－ヒドロキシフェニル)スルホニル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２６９)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－(１－メチルシクロプロピル)－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５８)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[[２－メチル－３－(トリフル

オロメチル)フェニル]メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物９８)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１８５)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－イソブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１６７)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１７３)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[２－(２－メトキシフェニル)エチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５７)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－[(３－メトキシ－２－ピリジル)スルホニル]－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物４４)、
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－(１－ナフチルメチル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２９５)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－(２－フルオロフェニル)スルホニル－ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物５７)、
Ｎ－(４－アミノフェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物８１)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－(１Ｈ－インダゾール－４－イルスルホニル)ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物８６)、
Ｎ－(３－アミノ－４－フルオロ－フェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１５０)、
【１９４６】
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２,６－ジフルオロフェニル)スルホニル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物１７０)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]－Ｎ－(１－メチルインドール－４－イル)スルホニル－ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２１０)、
５－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ－(２,３－ジヒドロベンゾフラン－７－イルスルホニル)－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２１１)、
Ｎ－(ベンゼンスルホニル)－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物２５７)、
Ｎ－(３－アミノ－４－メチル－フェニル)スルホニル－５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボキサミド(化合物３１２)および
Ｎ－(３－アミノフェニル)スルホニル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ベンゾイミダゾール－２－カルボキサミド(化合物７１)。
【１９４７】
製造例１５４：(３Ｓ)－３,５,５－トリメチルピロリジン－２－オン
工程１：メチル－２,４－ジメチル－４－ニトロ－ペンタノエート
【化７９４】

ＴＨＦ(４.５Ｌ)を、２０Ｌガラスリアクターに添加し、窒素雰囲気下、室温で撹拌した。２－ニトロプロパン(１.５kg)およびＤＢＵ(１.２８２kg、０.５当量)をリアクターに仕込み(直ぐに黄色が観察された)、ジャケット温度を５０℃に上げた。リアクター内容物が５０℃に近づくと、メタクリル酸メチル(１.８５４kg、１.１当量)を１００分かけてゆっくり添加した。反応温度を、５０℃にまたはその近辺に維持し、２１時間で反応完了に到達した。反応進行中、黄色から深緑色への色変化が観察された。反応混合物を減圧下濃縮し、リアクターに戻し、ＭＴＢＥ(１４Ｌ)で希釈した。２Ｍ　ＨＣｌ(７.５Ｌ)を添加し、５分撹拌し、静置させた。２つの透明層が可視であった　－　下部黄色水相および

上部緑色有機相。水相を除去し、有機相を再び２Ｍ　ＨＣｌ(３Ｌ)と撹拌した。分離後、ＨＣｌ洗液を再び合わせ、ＭＴＢＥ(３Ｌ)と５分撹拌した。水相を除去し、全有機物をリアクターで合わせ、水(３Ｌ)と５分撹拌した。分離後、有機物を減圧下濃縮して、濁った緑の可動性油状物を得て、これを$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して、ラセミメチル－２，４－ジメチル－４－ニトロ－ペンタノエート(３．１６kg)を、透明緑色可動性油状物として得た(９９％収率)。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.68 (s, 3H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.56 (d, J = 20.2 Hz, 6H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

【１９４８】

工程２：メチル(２Ｓ)－２，４－ジメチル－４－ニトロ－ペンタノエート

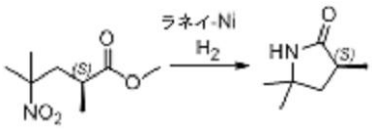
【化７９５】

反応容器にメチル２，４－ジメチル－４－ニトロ－ペンタノエート(７kg、１０５．７mmol)を仕込み、７０Ｌの０．１ＭのｐＨ６．５リン酸Ｋ緩衝液と撹拌した。これに、３．５Ｌリパーゼ(Novozymesからのpalatase)を添加し、３４℃で約４３時間撹拌した。反応物のｐＨを、ｐＨスタット添加K_2CO_3(水溶液)によりｐＨ６．５に維持した。反応混合物をＭＴＢＥ(２×５vol、１×２vol)で抽出した。合わせたＭＴＢＥ層を２Ｍ　Na_2CO_3(４×２．５vol)、水(３vol)およびブライン(３vol)で洗浄した。生成物をＭＴＢＥの留去によりリアクター中で約１０Ｌまで濃縮して減少させ、最終濃縮のための大ロータリーエバポレーターに移して、メチル(２Ｓ)－２，４－ジメチル－４－ニトロ－ペンタノエートを、可動性黄色油状物として得た(３０７２．２ｇ、４４％収率)。

【１９４９】

工程３：(３Ｓ)－３，５，５－トリメチルピロリジン－２－オン

【化７９６】



２０Ｌハステロイリアクター容器をN_2でパージし、その下に置いた。容器に、逐次的にＤＩ水濯減弱ラネイ(登録商標)Ｎｉ(２８００グレード、２５０ｇ)、メチル(２Ｓ)－２，４－ジメチル－４－ニトロ－ペンタノエート(１７４１ｇ、９．２mol)およびエタノール(１３．９Ｌ、８vol)を仕込んだ。撹拌を９００rpmで開始し、リアクターをH_2で通気し、約２．５バールに維持した。５時間後、反応混合物を濾過してラネイニッケルを除去し、固体ケーキをエタノール(３．５Ｌ、２vol)で洗浄した。生成物のエタノール性溶液を減圧下濃縮して、エタノールの最小体積(約１．５体積)に減少し、ヘプタン(２．５Ｌ)を添加し、懸濁液を、約１．５体積まで再濃縮した。これをさらに３回繰り返し、得られた懸濁液を０～５℃に冷却し、吸引下濾過し、ヘプタン(２．５Ｌ)で洗浄した。生成物を減圧下２０分フィルター上で乾燥させ、乾燥トレイに移し、４０℃で一夜真空オーブンで乾燥させた(N_2流を伴う)。これにより、(３Ｓ)－３，５，５－トリメチルピロリジン－２－オンを白色結晶固体として得た(２．０４２kg、８７％)。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.39 (s, 1H), 2.62 (ddq, J = 9.9, 8.6, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J = 12.4, 8.6, 0.8 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 12.5, 9.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

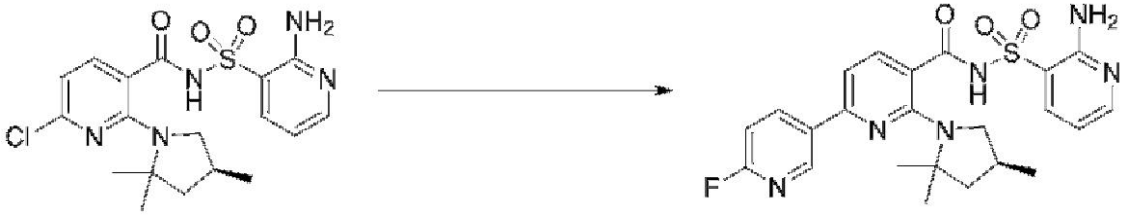
【１９５０】

製造例１５５：Ｎ－((２－アミノピリジン－３－イル)スルホニル)－６’－(((Ｓ)－１－ヒドロキシプロパン－２－イル)オキシ)－６－((Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル)－[２，３’－ビピリジン]－５－カルボキサミド(化合物２６９０)

工程１：Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－フルオロ－２－ピリ

ジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化７９７】

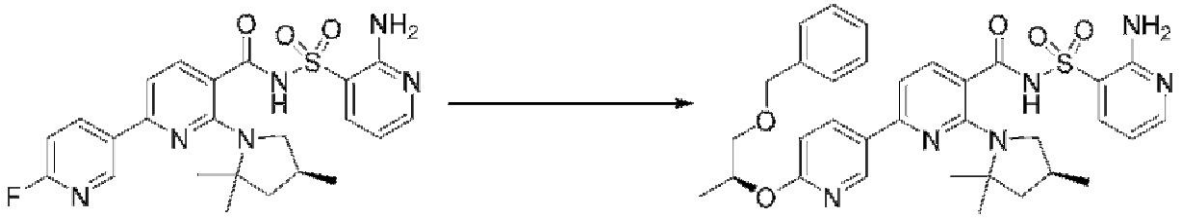


Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－クロロ－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(３.８ｇ、８.９６mmol)、(６－フルオロ－２－ピリジル)ボロン酸(２.００ｇ、１４.２mmol)、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタンとの錯体(１.４０ｇ、２.３２mmol)およびNa_2CO_3(４.００ｇ、３７.７mmol)のジメチルホルムアミド(８０mL)および水(２０mL)の混合物を窒素流下脱気し、１００℃で１８時間撹拌した。(６－フルオロ－２－ピリジル)ボロン酸(０.９０ｇ、６.４mmol)、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタンとの錯体(０.４０ｇ、０.５５mmol)を添加し、反応混合物を、１００℃でさらに１日撹拌した。反応混合物をセライトパットで濾過し、濾液を水(３００mL)で希釈し、ｐＨ約７に調節し、酢酸エチル(５×３００mL)で抽出した。抽出物をブライン(２×２００mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中０～１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、黄色泡状生成物(２.２ｇ、約８５％純度)および出発物質(３)(５６０mg)を得た。

【１９５１】

工程２：Ｎ－((２－アミノピリジン－３－イル)スルホニル)－６’－(((Ｓ)－１－(ベンジルオキシ)プロパン－２－イル)オキシ)－６－((Ｓ)－２,２,４－トリメチル－ピロリジン－１－イル)－[２,３’－ビピリジン]－５－カルボキサミド

【化７９８】

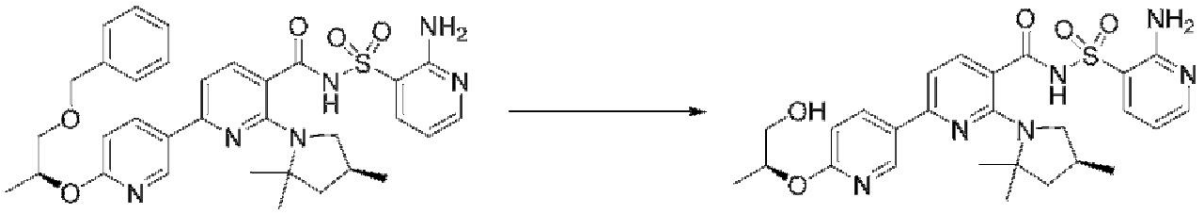


水素化ナトリウム(４４mg、１.１mmol)(鉱油中６０ｗｔ％)を、(Ｒ)－１－ベンジルオキシ－プロパン－２－オール(１１７mg、０.７mmol)のジメチルホルムアミド(２.０mL)溶液に添加した。５分、室温で撹拌後、Ｎ－[(２－アミノ－３－ピリジル)スルホニル]－６－(６－フルオロ－２－ピリジル)－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(１０８mg、０.１８mmol)を添加した。反応混合物をマイクロ波照射下、７５℃で３０分加熱した。反応混合物を水(１０mL)で反応停止させ、ｐＨ３～４に調節し、酢酸エチル(２×１０mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(２×５mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して、Ｎ－((２－アミノピリジン－３－イル)スルホニル)－６’－(((Ｓ)－１－(ベンジルオキシ)プロパン－２－イル)オキシ)－６－((Ｓ)－２,２,４－トリメチル－ピロリジン－１－イル)－[２,３’－ビピリジン]－５－カルボキサミドを得た。ESI-MS m/z 631 $(M+1)^+$

【１９５２】

工程３：Ｎ－((２－アミノピリジン－３－イル)スルホニル)－６’－(((Ｓ)－１－ヒドロキシプロパン－２－イル)オキシ)－６－((Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－[２,３’－ビピリジン]－５－カルボキサミド(化合物２６９０)

【化７９９】



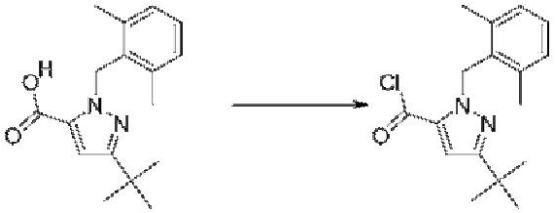
Ｎ－((２－アミノピリジン－３－イル)スルホニル)－６’－(((Ｓ)－１－(ベンジルオキシ)プロパン－２－イル)オキシ)－６－((Ｓ)－２,２,４－トリメチル－ピロリジン－１－イル)－[２,３’－ビピリジン]－５－カルボキサミドを、１気圧の水素下、Ｐｄ／Ｃ(１０％、２６０mg)のメタノール(２５mL)溶液で室温で水素化した。４時間後、触媒を濾過により除去し、減圧下蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、続いてさらに５０／５０比の酢酸エチルとヘキサンの混合物溶媒中０～８％メタノールで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－((２－アミノピリジン－３－イル)スルホニル)－６’－(((Ｓ)－１－ヒドロキシプロパン－２－イル)オキシ)－６－((Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル)－[２,３’－ビピリジン]－５－カルボキサミド(化合物２６９０)(９mg)を得た。ESI-MS m/z 541 $(M+1)^+$

【１９５３】

製造例１５６：メチル２－(ベンゼンスルホニル)－３－[５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－イル]－３－オキソ－プロパノエート(化合物４)

工程１：５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボニルクロライド

【化８００】

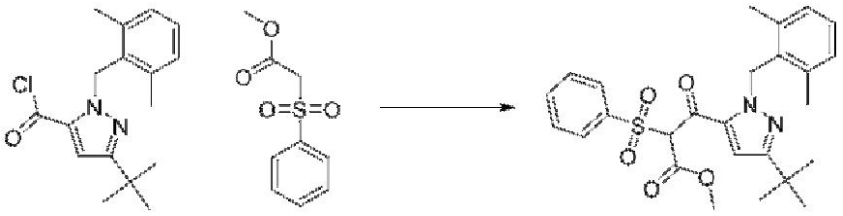


５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボン酸(１００mg、０.３４９２mmol)を塩化チオニル(４１.５４mg、２５.４７μL、０.３４９２mmol)に溶解し、１滴のＤＭＦを添加した。反応物を１時間撹拌し、蒸発させて、酸クロライドを得て、これをさらに精製することなく使用した。

【１９５４】

工程２：メチル２－(ベンゼンスルホニル)－３－[５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－イル]－３－オキソ－プロパノエート(化合物４)

【化８０１】



５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－カルボニルクロライド(４０mg、０.１３mmol)、メチル２－(ベンゼンスルホニル)アセテート(２８mg、２２μL、０.１３mmol)およびＮａＨ(５mg、０.１３mmol)のＤＭＦ溶液を室温で１５分撹拌した。反応物を濾過し、逆相ＬＣ－ＭＳ(１０～９９％CH_3CN／H_2

Ｏ、ＨＣｌモディファイヤー)で精製して、メチル２－(ベンゼンスルホニル)－３－[５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,６－ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－イル]－３－オキソ－プロパノエート(化合物４)(１８mg、２８％)を得た。ESI-MS m/z 483.4 (M+1)$^+$; 保持時間:2.41分

【１９５５】

製造例１５７：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－(４－メトキシフェニル)ビニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１５３５)

工程１：５－ヨード－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボニトリル

【化８０２】

Ｎ－ヨードスクシンイミド(３１.９ｇ、１４２mmol)を、６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボニトリル(１０.０ｇ、５６.８mmol)の１,２－ジクロロエタン(１２０mL)とトリフルオロ酢酸(４０mL)の混合物中の溶液に添加し、反応混合物を５０℃で一夜加熱した。溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチル(３００mL)を添加した。有機層を１０％チオ硫酸ナトリウム溶液(３００mL)、水(２×２００mL)およびブライン(１５０mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をヘプタン中３０％ＥｔＯＡｃ～ヘプタン中６０％ＥｔＯＡｃで溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、５－ヨード－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボニトリル(１５.８５ｇ、９２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.57 (s, 9 H), 8.17 (s, 1 H). $[M+H]^+$ = 303.0

【１９５６】

工程２：５－ヨード－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロピリジン－３－カルボニトリル

【化８０３】

オキシ塩化リン(６７.０mL、７１８mmol)および五塩化リン(４４.９ｇ、２１６mmol)を５－ヨード－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボニトリル(２１.７ｇ、７１.８mmol)に添加し、反応混合物を一夜還流した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下濃縮して、残ったオキシ塩化リンの大部分を除去した。水(注：発熱)、続いて５０％ＮａＯＨ溶液をｐＨ約９に達するまで添加し、水層を酢酸エチル(３×１００mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(１００mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、５－ヨード－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロオキシピリジン－３－カルボニトリル(１７.３５ｇ、７５％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.55 (s, 9 H), 8.38 (s, 1 H). $[M+H]^+$ = 320.9

【１９５７】

工程３：５－ヨード－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロピリジン－３－カルボン酸

【化８０４】

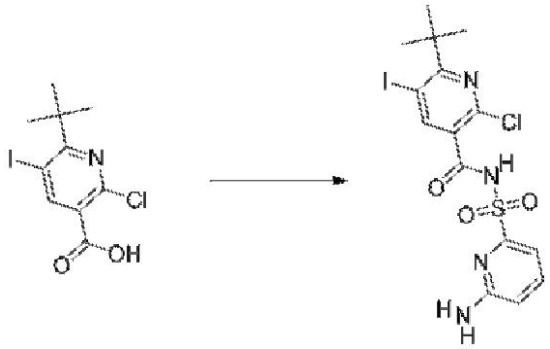
水酸化カリウム(１８.２ｇ、３２５mmol)の水(６０mL)を、５－ヨード－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロオキシピリジン－３－カルボニトリル(１７.３５ｇ、５４.１mmol)の２－プロパノール(６０mL)溶液に添加し、反応混合物を９０℃で一夜加熱した。酢酸エチル(５０mL)を添加し、有機層を１Ｎ　ＮａＯＨ(３×５０mL)で抽出した。塩基性水層を合わせ、減圧下濃縮して、２－プロパノールの大部分を除去した。残った水層を濃ＨＣｌ

でｐＨ１～２に酸性化し、酢酸エチル(３×１００mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(１００mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー(メタノール／水、０％～１００％)で精製して、５－ヨード－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロピリジン－３－カルボン酸(８．２ｇ、４５％収率)を灰白色固体として得た．^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.57 (s, 9 H), 8.77 (s, 1 H). $[M+H]^+$ = 339.9

【１９５８】

工程４：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－５－ヨード－ピリジン－３－カルボキサミド

【化８０５】

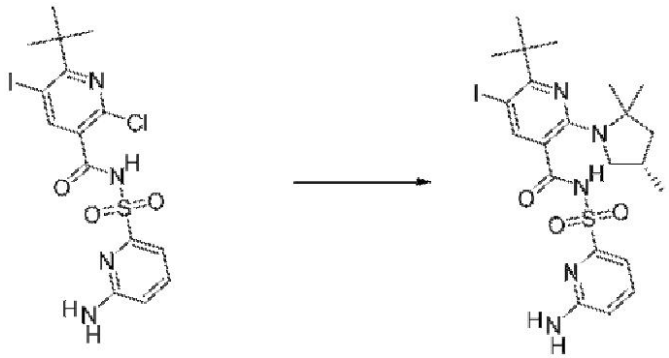


撹拌中の６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－５－ヨード－ピリジン－３－カルボン酸(１．５７ｇ、４．６２mmol)の乾燥ＤＭＦ(１１．０mL)溶液に、ＣＤＩ(０．９４ｇ、５．７８mmol)を、一度に、窒素下、環境温度で添加した。反応物を４５℃に温め、１．５時間撹拌した。別のフラスコで、６－アミノピリジン－２－スルホンアミド(１．００ｇ、５．７８mmol)を乾燥ＤＭＦ(９．０mL)に、窒素下溶解し、水素化ナトリウム(鉱油中６０％)(２３１mg、５．７８mmol)を、環境温度で、ガス発生を軽減するように少しずつ添加した。不均質混合物を４０℃に温め、１時間撹拌した。この反応混合物を撹拌中有の活性化酸混合物に、４５℃で一度に添加した。粗熱を取り、反応物をさらに１時間撹拌した。反応混合物を氷冷水(１６０mL)にゆっくり添加し、ＡｃＯＨ(１．４３ｇ、１．３５mL、２３．８１mmol)を添加し、反応混合物を１０分激しく撹拌し、固体を濾過し、水(３×２０mL)で洗浄した。固体をヘキサン(５０mL)中でスラリー化し、濾過した。固体をさらに乾燥させて、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－５－ヨード－ピリジン－３－カルボキサミド(２．１１ｇ、９２％)を白色固体として得た。

【１９５９】

工程５：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－ヨード－２－[(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド

【化８０６】



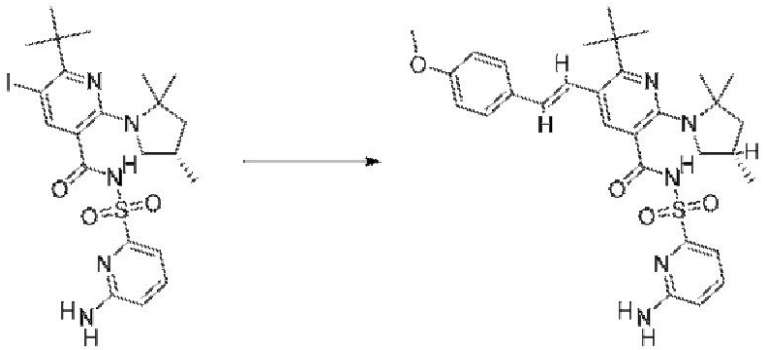
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－５－ヨード－ピリジン－３－カルボキサミド(２．１１ｇ、４．２７mmol)の無水ＤＭＳＯ(１０mL)溶液に、(４Ｓ)－２，２，４－トリメチルピロリジン(１．０１ｇ、８．９６mmol)お

よびK$_2$CO$_3$(2.95g、21.32mmol)をこの順番で添加した。反応混合物を150℃で18時間、窒素雰囲気下加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、氷水(125mL)に撹拌しながら注いだ。1M HCl添加によりpHを約6.0～7.0に調節し、固体を濾過し、水(4×20mL)で洗浄し、減圧下乾燥させて、N－[(6－アミノ－2－ピリジル)スルホニル]－6－tert－ブチル－5－ヨード－2－[(4S)－2,2,4－トリメチルピロリジン－1－イル]ピリジン－3－カルボキサミド(2.15g、88%)を灰白色固体として得た。

【1960】

工程6：N－[(6－アミノ－2－ピリジル)スルホニル]－6－tert－ブチル－5－[(E)－2－(4－メトキシフェニル)ビニル]－2－[(4S)－2,2,4－トリメチルピロリジン－1－イル]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1535)

【化807】



DMF(0.5mL)およびH$_2$O(0.1mL)をN－[(6－アミノ－2－ピリジル)スルホニル]－6－tert－ブチル－5－ヨード－2－(2,2,4－トリメチルピロリジン－1－イル)ピリジン－3－カルボキサミド(30mg、0.05mmol)および[(E)－2－(4－メトキシフェニル)ビニル]ボロン酸(19mg、0.11mmol)、続いてK$_2$CO$_3$(29mg、0.21mmol)に、窒素雰囲気下添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(6mg、0.0055mmol)を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下密閉し、130℃で13時間加熱した。反応混合物を環境温度に冷却し、生成物をLuna C18 (2)カラム(75×30mm、5μm粒子径)および30.0分にわたる10～99%移動相B(移動相A＝H$_2$O(5mM HCl)、移動相B＝CH$_3$CN)で流すデュアル勾配を使用する逆相HPLC－MS法を使用して精製して、N－[(6－アミノ－2－ピリジル)スルホニル]－6－tert－ブチル－5－[(E)－2－(4－メトキシフェニル)ビニル]－2－[(4S)－2,2,4－トリメチルピロリジン－1－イル]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1535)(5mg、16%)を得た。ESI-MS m/z 578.6 $(M+1)^+$; 保持時間:1.78分; ^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.26 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 3.4 Hz 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 15.9 Hz 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 10.9, 8.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 11.1, 9.3 Hz, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 1.74 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

【1961】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

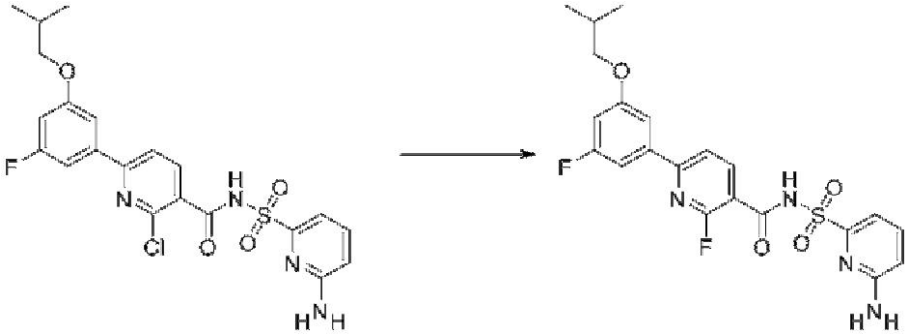
N－[(6－アミノ－2－ピリジル)スルホニル]－5－(3－ビシクロ[2.2.1]ヘプト－2－エニル)－6－tert－ブチル－2－[(4S)－2,2,4－トリメチルピロリジン－1－イル]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1577)、

N－[(6－アミノ－2－ピリジル)スルホニル]－6－tert－ブチル－5－[(E)－ペント－1－エニル]－2－[(4S)－2,2,4－トリメチルピロリジン－1－イル]ピリジン－3－カルボキサミド(化合物1617)、

N－[(6－アミノ－2－ピリジル)スルホニル]－6－tert－ブチル－5－[(E)－2－シクロプロピルビニル]－2－[(4S)－2,2,4－トリメチルピロリジン－1－イル]

ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６６５)、
エチル(Ｅ)－３－[５－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニルカルバモイル]－２－ｔｅｒｔ－ブチル－６－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]－３－ピリジル]プロプ－２－エノエート(化合物１４９０)、
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]－５－ビニル－ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１３７３)および
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－ｔｅｒｔ－ブチル－５－[(Ｅ)－２－エトキシビニル]－２－[(４Ｓ)－２,２,４－トリメチルピロリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６２６)

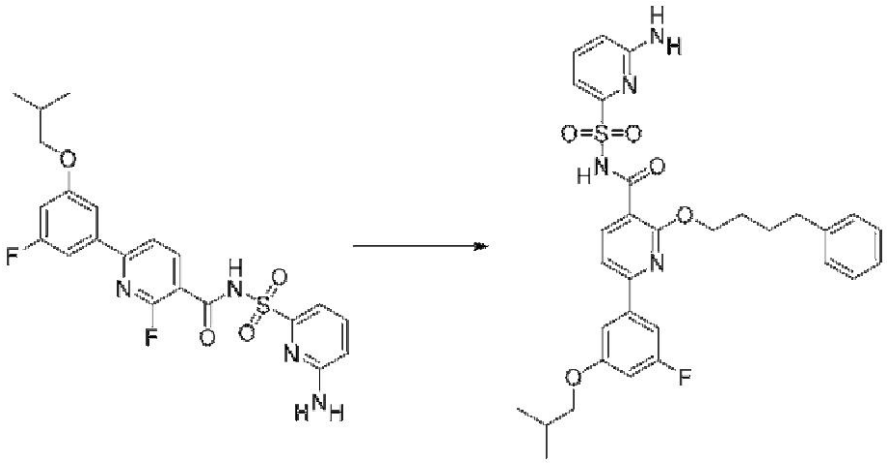
【１９６２】
製造例１５８：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－フェニルブトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８６)
工程１：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－フルオロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド
【化８０８】



Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－クロロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(３００mg、０.６３mmol)をＤＭＳＯ(１.２mL)に溶解した。フッ化セシウム(４７６mg、３.１３mmol)を添加した。反応混合物を密閉し、一夜１５０℃で撹拌した。さらにフッ化セシウム(１００mg)を添加し、反応混合物を一夜１５０℃で撹拌した。室温に冷却後、混合物をＥｔＯＡｃ(７５mL)で希釈し、希ＨＣｌ水溶液(０.１Ｎ、１×７５mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。生成物をさらに精製することなく次工程で使用した。
ESI-MS m/z 463.2 $(M+1)^+$; 保持時間:1.83分

【１９６３】
工程２：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－フェニルブトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８６)

【化８０９】



４－フェニルブタン－１－オール(２３mg、０．１５mmol)を、ジオキサン(２５０μL)に溶解した。水素化ナトリウム(6mg、０．１５mmol)を添加し、反応混合物を室温で５分撹拌した。Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－フルオロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(３５mg、０．０８mmol)のＤＭＳＯ(２５０μL)溶液を添加した。さらに５分撹拌後、反応混合物を、マイクロ波照射下、１００℃で３０分加熱し、減圧下濃縮し、Luna C18 (2)カラム(７５×３０mm、５μm粒子径)および１５．０分にわたる１～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝水(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝アセトニトリル)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ－ＭＳ法で精製して、Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(４－フェニルブトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８６)(３０mg、６４％)を得た。ESI-MS m/z 593.4 $(M+1)^+$; 保持時間:2.47分

【１９６４】

次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－フェニルブトキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８９)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－フェニルプロポキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９４)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(３－ピリジル)ブトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９０)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(４－ピリジル)ブトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８７)、

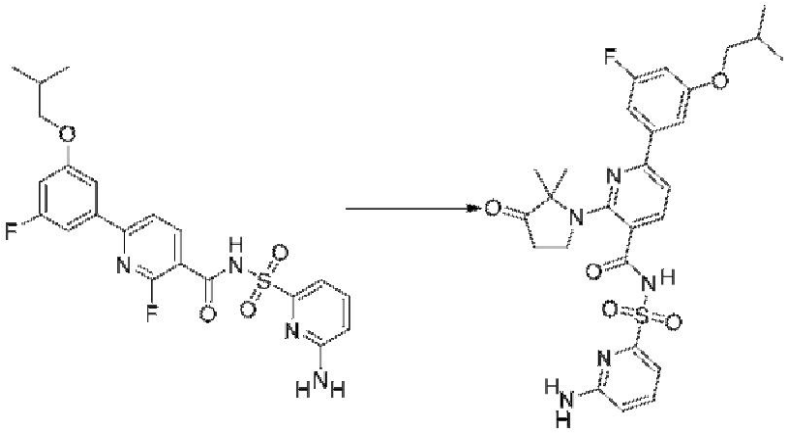
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[４－(２－ピリジル)ブトキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６８８)、

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[３－(２－ピリジル)プロポキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９３)、

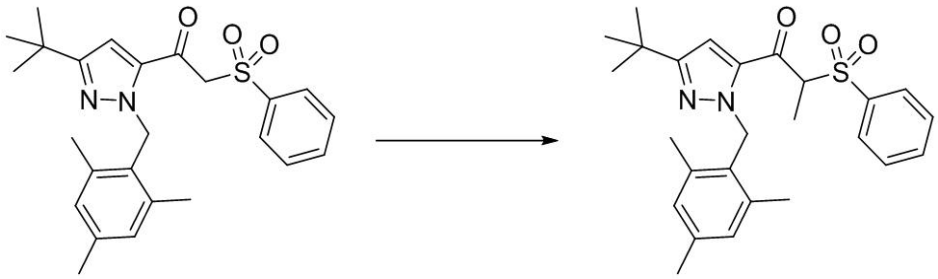
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－[３－(３－ピリジル)プロポキシ]ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９１)および

Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)－２－(３－ピラゾール－１－イルプロポキシ)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１６９２)。

【１９６５】
製造例１５９：Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－３－オキソ－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１１８９)
【化８１０】



固形炭酸カリウム(９０mg、０.６５mmol)を、２,２－ジメチルピロリジン－３－オン(４９mg、０.３２mmol)のＤＭＳＯ(２５０μL)懸濁液、続いてＮ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－フルオロ－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(ＨＣｌ塩)(５０mg、０.１１mmol)に添加した。反応混合物を１５０℃で３時間撹拌した。反応混合物をLuna C18 (2)カラム(５０×２１.２mm、５μm粒子径)および１５.０分にわたる１０～９９％移動相Ｂ(移動相Ａ＝水(５mM　ＨＣｌ)、移動相Ｂ＝アセトニトリル)で流すデュアル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣ法で精製した。ESI-MS m/z 556.4 $(M+1)^+$; 保持時間:2.01分
【１９６６】
次の化合物を、ここに記載する方法を使用して合成できる。
Ｎ－[(６－アミノ－２－ピリジル)スルホニル]－２－(２,２－ジメチル－４－オキソ－ピロリジン－１－イル)－６－(３－フルオロ－５－イソブトキシ－フェニル)ピリジン－３－カルボキサミド(化合物１０７３)。
【１９６７】
製造例１６０：２－(ベンゼンスルホニル)－１－[５－ｔｅｒｔ－ブチル－２－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]ピラゾール－３－イル]プロパン－１－オン(化合物１３９)
【化８１１】



２－(ベンゼンスルホニル)－１－{３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－５－イル}エタン－１－オン(５０mg、０.１１mmol)のＴＨＦ(３.０mL)およびＤＭＦ(１.０mL)溶液に、ＤＢＵ(５２mg、０.３４mmol)を添加し、混合物を室温で３０分撹拌した。ヨードメタン(４０mg、０.２８mmol)を添加し、反応物を一夜室温で撹拌した。ＬＣＭＳによる一定量の分析は、モノ－メチル化のみ(ビス－メチル化無し)が起こったことを示した。粗製の反応混合物を水で分液漏斗に移し、ジエチルエーテルで２回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過

し、減圧下濃縮して、粗製の生成物を得た。別の実験で、２－(ベンゼンスルホニル)－１－{３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－５－イル}エタン－１－オン(５０mg、０.１１mmol)のＴＨＦ(３.０mL)およびＤＭＦ(１.０mL)溶液を、ＤＢＵ(５２mg、０.３４mmol)に添加し、混合物を油浴で８０℃で１０分加熱した。ヨードメタン(４０mg、０.２８mmol)を添加し、バイアルに蓋し、反応物を油浴で８０℃で一夜加熱した。ＬＣＭＳによる一定量の分析は、モノ－メチル化のみ(ビス－メチル化無し)が起こったことを示した。粗製の反応混合物を水で分液漏斗に移し、ジエチルエーテルで２回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製の生成物を得た。両方の粗製の反応混合物を一緒に合わせ、ヘプタン中５％～２０％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、ｒａｃ２－(ベンゼンスルホニル)－１－{３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－[(２,４,６－トリメチルフェニル)メチル]－１Ｈ－ピラゾール－５－イルプロパン－１－オン(６４mg、６０％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.10 (s, 9 H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.16 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 5.40 - 5.53 (m, 3 H), 6.83 (s, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.68 - 7.76 (m, 3 H). ESI-MS m/z 453.2 $(M+1)^{+}$

【１９６８】

下記表２は、表１の化合物の分析データを記載する。

【表２３７】
表２

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1	503.00	1.96	
2	419.00	2.04	
3	484.05	2.00	
4	483.40	2.41	
5	438.40	1.74	
6	435.20	1.50	
7	469.40	2.06	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.23 (s, 9H).
8	561.40	2.30	
9	482.10	1.98	
10	467.10	2.18	
11	468.00	2.14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.62 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 6.17 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
12	447.20	2.14	
13	426.40	1.80	
14	561.14	2.91	
15	481.00	2.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 26.9 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (d, J = 25.4 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 28.9 Hz, 4H), 0.98 (s, 6H).
16	465.30	1.52	
17	519.00	1.93	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.20 (s, 3H), 7.07 (s, 2H), 6.94 (s, 4H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H).
18	464.00	1.97	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.84 (s, 6H).

【表２３８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
19	467.20	2.83	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.06 (s, 9H).
20	469.40	2.04	
21	532.30	2.08	
22	451.00	2.44	
23	449.00	1.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.78 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).
24	468.20	1.92	
25	448.20	1.91	
26	452.50	1.81	
27	494.07	2.08	
28	480.30	2.20	
29	490.00	2.16	
30	478.34	1.45	
31	425.40	1.64	
32	451.00	0.90	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 4H), 6.92 (s, 2H), 6.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.69 (d, J = 20.6 Hz, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.25 (s, 3H).
33	451.20	2.07	
34	484.00	2.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
35	484.05	1.97	
36	464.20	1.82	
37	510.00	2.13	
38	448.30	1.90	
39	470.00	2.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.14 (s, 9H).
40	477.25	1.86	

【１９６９】

【表２３９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
41	472.28	2.06	
42	505.40	1.92	
43	494.07	2.02	
44	471.30	2.28	
45	440.40	2.25	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.17 (s, 9H).
46	428.17	1.77	
47	469.00	2.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
48	436.00	1.20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.56 (d, J = 23.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 21.5 Hz, 3H), 6.89 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.49 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).
49	476.30	2.05	
50	437.40	2.11	
51	470.00	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
52	438.22	1.88	
53	467.30	2.84	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.06 (s, 9H).
54	521.00	1.81	
55	456.40	1.91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).
56	483.00	2.34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ

【１９７０】

【表２４０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J = 36.2 Hz, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
57	444.38	3.14	
58	425.40	1.63	
59	470.30	2.27	
60	519.00	1.98	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (d, J = 21.0 Hz, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.24 (s, 9H).
61	533.22	3.09	
62	462.40	1.91	
63	440.00	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 6.73 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.38 (s, 9H).
64	533.22	2.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.22 - 8.19 (d, 1H), 7.89 - 7.86 (d, 1H), 7.66 (t, J = 7.91, 1H), 7.25 - 7.22 (d, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.74 - 7.61 (d, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.2 9 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.27 - 1.24 (d, 6H)
65	468.20	1.93	
66	533.22	2.90	
67	474.50	1.70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H),, 3.18 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.97 (d, J = 15.9 Hz, 6H).
68	469.40	2.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.86 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.11 (s, 9H); NH_2観察されず.
69	533.22	2.89	
70	477.40	2.03	

【表２４１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
71	449.20	1.41	
72	582.20	2.26	
73	451.00	1.07	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.70 (s, 1H), 7.37 (d, J = 26.5 Hz, 4H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.62 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.37 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 6H), 2.27 (s, 3H).
74	409.30	1.93	
75	440.40	1.91	
76	489.40	1.58	
77	432.04	2.04	
78	478.00	2.26	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
79	465.00	1.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.25 (d, J = 39.6 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
80	454.00	2.31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.07 (s, 9H).
81	441.38	2.84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (d, 2H), 7.07 - 6.92 (m, 4H), 6.64 - 6.61 (d, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.12 (s, 9H)
82	468.20	1.91	
83	480.30	2.19	
84	456.40	2.06	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.12 (dt, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.16 (s, 9H).
85	439.30	1.85	
86	466.30	2.93	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.99 - 7.96 (d, 1H), 7.87 - 7.84 (d, 1H), 7.60 (t, J =

【１９７１】

【表２４２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.8, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.14 (s, 9H)
87	451.20	2.09	
88	441.08	3.03	
89	470.40	2.27	
90	450.20	1.19	
91	463.00	1.76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
92	484.00	2.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.15 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.06 (s, 9H).
93	507.00	1.98	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (s, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
94	436.20	1.06	
95	479.50	1.20	
96	480.30	1.88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.81 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.94 (s, 6H).
97	517.00	2.03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 53.1, 23.0 Hz, 6H), 6.83 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.88 (s, 6H).
98	480.09	2.06	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

【表２４３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
99	471.30	1.95	
100	506.09	2.02	
101	441.40	2.07	
102	468.40	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.10 (s, 9H).
103	494.30	1.44	
104	497.00	2.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.15 (s, 9H).
105	453.00	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.90 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 6H).
106	468.20	2.07	
107	470.00	1.87	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
108	463.00	2.19	
109	464.30	2.08	
110	455.40	4.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).
111	479.40	1.91	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.13 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.11 (d, J = 8.2 Hz, 7H), 1.05 (s, 9H).
112	449.00	1.92	

【１９７２】

【表２４４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
113	470.00	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.04 (s, 10H).
114	539.30	1.83	
115	483.00	2.27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.13 (s, 9H).
116	464.09	1.69	
117	454.00	2.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
118	462.20	1.85	
119	496.21	2.08	
120	478.20	1.85	
121	450.00	1.36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (s, 3H), 7.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
122	506.30	1.92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 6.80 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (d, J = 2.9 Hz, 6H).
123	469.30	2.39	
124	451.00	1.68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (s, 9H).
125	562.20	2.23	
126	450.40	1.20	
127	467.30	2.15	
128	489.00	1.45	
129	478.40	1.90	

【表２４５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
130	425.40	2.23	
131	469.00	2.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
132	558.14	2.91	
133	504.23	2.17	
134	448.00	1.82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (dd, J = 19.9, 8.3 Hz, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (d, J = 25.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (s, 6H).
135	506.09	2.04	
136	596.20	2.37	
137	467.10	2.19	
138	427.50	1.84	
139	453.20	6.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.10 (s, 9 H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.16 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 5.40 - 5.53 (m, 3 H), 6.83 (s, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.68 - 7.76 (m, 3 H)
140	493.00	1.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 9H), 2.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).
141	469.40	2.02	
142	466.40	1.87	
143	447.20	2.14	
144	462.40	1.93	
145	502.20	2.34	
146	506.00	2.31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.02 (s, 9H).
147	453.40	2.34	
148	448.90	1.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m,

【１９７３】

【表２４６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (s, 6H).
149	530.30	2.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 2.13 (s, 6H).
150	459.39	3.00	
151	534.19	2.03	
152	490.00	2.17	
153	466.20	1.88	
154	426.40	1.66	
155	494.07	2.09	
156	497.00	2.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.15 (s, 9H).
157	442.06	1.81	
158	453.50	2.06	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.27 (s, 3H), 0.75 - 0.69 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 2H).
159	530.30	2.27	
160	423.15	1.93	
161	551.20	2.11	
162	517.39	1.70	
163	469.00	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
164	531.20	2.34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 4H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.88 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

【表２４７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
165	441.40	2.04	
166	464.30	2.10	
167	455.00	1.92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.75 (s, 1H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
168	464.09	1.73	
169	580.30	2.24	
170	462.39	3.09	
171	542.60	1.70	
172	509.20	2.32	
173	456.50	1.92	
174	466.00	1.41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.31 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 7.00 - 6.85 (m, 3H), 5.22 (s, 1H), 4.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).
175	481.00	1.76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.65 (d, J = 46.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).
176	476.30	2.05	
177	442.17	1.85	
178	489.50	1.72	
179	477.20	2.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
180	479.30	2.09	
181	466.40	1.88	
182	495.00	2.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.66 (d, J = 27.0 Hz, 4H), 0.92 (s, 6H).
183	463.00	2.02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ

【１９７４】

【表２４８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.45 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.13 (d, J = 48.8 Hz, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (s, 6H).
184	449.20	1.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.88 (s, 6H).
185	441.00	1.91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.34 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).
186	438.17	1.72	
187	422.17	0.93	
188	523.00	2.02	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.17 (s, 10H).
189	515.00	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.06 (s, 9H).
190	507.00	1.97	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.75 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.94 (s, 4H), 6.86 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.31 (s, 3H).
191	484.00	2.28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
192	424.17	1.65	
193	453.30	1.90	
194	462.30	1.88	
195	454.00	2.07	

【表２４９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
196	579.30	2.39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.85 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.65 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.97 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
197	459.32	1.67	
198	493.20	1.91	
199	460.20	2.12	
200	466.60	1.40	
201	454.14	2.22	
202	460.50	2.23	
203	489.40	2.82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 6H).
204	455.40	2.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).
205	497.00	2.13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.63 (d, J = 28.8 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 0.76 (s, 9H).
206	439.30	1.95	
207	541.10	2.20	
208	519.30	2.08	
209	503.30	2.07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (dd, J = 14.6, 6.7 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 14.0, 7.3 Hz, 3H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 1.97 (s, 6H).
210	479.20	3.14	

【１９７５】

【表２５０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
211	468.39	3.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 - 7.62 (d, 1H), 7.59 - 7.56 (d, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 4.68 (t, J = 8.68, 2H), 3.29 (t, J = 9.01, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 6H), 1.16 (s, 9H)
212	451.20	2.08	
213	464.30	1.20	
214	443.50	2.86	
215	447.30	2.07	
216	514.31	2.79	
217	484.00	2.33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.25 (s, 4H), 1.93 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
218	466.00	1.38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.22 (s, 5H), 3.89 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).
219	454.00	2.07	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.07 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.33 (s, 3H), 7.27 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).
220	514.03	2.17	
221	479.40	1.93	
222	454.00	2.19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
223	444.10	1.81	
224	467.40	2.20	
225	530.20	2.22	
226	487.27	2.15	
227	434.20	1.80	
228	469.00	2.07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).

【表２５１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
229	466.25	2.06	
230	450.00	1.40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 22.0 Hz, 4H), 6.85 (s, 2H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.19 (d, J = 35.8 Hz, 5H), 2.31 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
231	488.40	2.08	
232	447.20	2.06	
233	573.30	1.97	
234	523.20	2.15	
235	469.00	2.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.04 (s, 10H).
236	479.00	1.41	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.33 (s, 7H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.60 (d, J = 35.7 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 2.90 (dt, J = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 14.1 Hz, 7H), 2.24 (s, 4H).
237	442.21	1.87	
238	595.20	2.43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.60 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (s, 7H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
239	499.00	1.89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (d, J = 19.8 Hz, 3H), 7.28 (s, 2H), 7.16 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 1.09 (s, 9H).
240	448.30	1.82	
241	463.20	2.04	
242	439.00	2.28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.23 (s,

【１９７６】

【表２５２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			3H), 2.05 (s, 6H), 1.07 (s, 9H).
243	466.00	1.70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.12 (s, 4H), 6.85 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.98 (s, 6H).
244	465.30	2.06	
245	451.40	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.75 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 6.44 - 6.36 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).
246	467.00	1.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 4H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 2.01 (s, 6H).
247	434.00	1.88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.01 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (s, 6H).
248	447.20	2.15	
249	469.40	2.19	
250	533.22	3.09	
251	454.00	2.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 14.6 Hz, 4H), 6.81 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).
252	466.50	2.04	
253	464.00	2.02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.85 (s, 6H).
254	451.30	1.32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 6H), 6.91 (ddd, J = 7.7, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.33 - 4.08 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).

【表２５３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
255	455.00	1.49	
256	458.00	1.77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.45 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.35 (s, 9H).
257	426.07	3.16	
258	464.00	1.80	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (s, 6H).
259	462.20	1.95	
260	462.30	1.87	
261	456.09	1.84	
262	483.40	3.30	
263	499.04	2.06	
264	433.20	2.06	
265	475.50	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
266	465.40	2.29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.16 (s, 9H).
267	478.30	2.09	
268	517.00	2.08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.18 (s, 3H), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 17.7, 9.9 Hz, 5H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).
269	456.40	2.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).

【１９７７】

【表２５４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
270	483.40	2.28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).
271	438.30	1.95	
272	426.00	1.84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.24 (d, J = 37.6 Hz, 7H), 6.93 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 1.12 (s, 9H).
273	484.30	2.95	
274	438.22	1.86	
275	492.00	2.36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
276	533.00	2.07	
277	504.40	2.28	
278	519.30	1.98	
279	580.20	2.25	
280	490.16	2.12	
281	581.30	2.29	
282	424.40	1.74	
283	469.00	1.79	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
284	478.90	2.81	
285	467.00	1.89	
286	454.00	2.02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.09 (s, 5H), 6.82 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.03 (s, 9H).
287	433.30	2.08	
288	434.60	1.86	
289	482.00	2.26	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (s, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).

【表２５５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
290	449.00	2.03	
291	473.20	1.74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 - 8.30 (m, 1H), 7.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).
292	467.20	5.47	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.01 (s, 9H), 1.92 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 5.57 (br. s, 2H), 6.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.56 (br. s, 2H), 8.09 (d, J=7.8 Hz, 1H)
293	507.30	2.11	
294	468.20	2.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
295	463.40	1.90	
296	440.00	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 6H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).
297	424.30	1.73	
298	452.20	1.82	
299	492.38	1.55	
300	477.00	1.99	
301	424.40	1.74	
302	545.50	1.66	
303	517.20	2.13	
304	480.22	2.09	
305	470.00	2.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.85 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
306	473.29	1.84	
307	543.36	1.74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H),

【１９７８】

【表２５６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.90 - 7.81 (m, J = 6.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.84 (m, J = 10.7 Hz, 1H), 6.54 - 6.40 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, J = 22.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
308	450.40	1.87	
309	464.30	1.26	
310	450.40	1.20	
311	496.00	2.38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
312	455.18	2.91	
313	466.20	2.22	
314	452.40	1.95	
315	496.08	2.07	
316	514.09	2.20	
317	469.00	2.09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.13 (s, 9H).
318	553.00	2.24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.80 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 2.01 (s, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
319	452.00	1.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 7.64 (d, J = 28.4 Hz, 3H), 7.33 (d, J = 17.6 Hz, 4H), 6.89 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
320	561.30	2.31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 4H), 7.23 (d,

【表２５７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 4H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 2H), 3.77 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 7H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
321	511.30	1.58	
322	468.00	2.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.33 (s, 2H), 1.13 (s, 9H).
323	469.00	2.11	
324	455.00	1.88	
325	457.30	1.87	
326	464.40	2.14	
327	439.30	1.98	
328	448.10	2.17	
329	530.34	1.70	
330	454.00	2.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
331	434.05	1.71	
332	482.00	2.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.07 (s, 9H).
333	464.30	3.03	
334	411.30	1.54	
335	463.00	2.07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 6H).
336	478.20	1.83	
337	511.30	1.41	
338	468.40	1.58	
339	480.30	2.11	
340	475.40	2.70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz,

【１９７９】

【表２５８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).
341	453.00	2.38	
342	441.00	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.19 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.96 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).
343	489.50	1.76	
344	482.10	1.99	
345	551.20	2.06	
346	466.00	2.00	
347	476.30	2.08	
348	463.20	2.06	
349	442.17	1.88	
350	453.00	2.28	
351	579.30	2.33	
352	491.30	2.06	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 - 9.10 (m, 1H), 9.10 - 9.08 (m, 1H), 8.49 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.15 (s, 9H).
353	525.50	1.49	
354	447.20	2.08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 7.8, 7.0 Hz, 1H), 6.76 (dt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.11 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.70 (s, 6H).
355	502.15	1.71	
356	470.60	1.91	
357	452.18	2.00	
358	458.00	192.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.16 (d, J = 38.6 Hz, 3H), 6.81 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 2.10 (d, J = 38.6 Hz, 9H).
359	438.22	1.93	
360	456.09	1.94	

【表２５９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
361	542.40	1.84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.05 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
362	482.40	1.97	
363	499.10	2.04	
364	545.00	2.13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 0.97 (s, 10H).
365	482.00	2.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.67 (d, J = 15.3 Hz, 4H).
366	475.20	4.99	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 6 H), 2.17 (s, 3 H), 5.55 (s, 2 H), 6.80 (s, 2 H), 6.83 - 6.90 (m, 1 H), 7.08 - 7.15 (m, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 3 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H).
367	455.00	2.00	
368	556.40	2.77	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 15.49 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.56 (m, 3H), 7.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.78 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 12.5, 8.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H),

【１９８０】

【表２６０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
369	514.03	2.07	
370	479.00	2.05	
371	556.40	2.87	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 13.89 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 3.78 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.44 (dq, J = 10.0, 6.3 Hz, 2H), 2.13 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
372	485.30	1.89	
373	432.70	1.29	
374	511.00	1.89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.81 (s, 1H), 12.45 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (s, 5H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
375	533.20	2.20	
376	537.30	3.07	
377	466.00	1.38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (t, J = 20.3 Hz, 6H), 6.91 (s, 2H), 4.41 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 7H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).
378	439.00	1.27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (d, J = 18.8 Hz, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.13 (s, 4H), 2.40 (s, 7H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).
379	528.30	2.28	
380	528.29	1.90	
381	521.50	1.78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.65 - 6.34 (m, 2H), 3.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

【表２６１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
382	488.30	1.47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.77 (s, 1H), 13.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.27 (m, 3H), 7.01 - 6.76 (m, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
383	554.40	3.03	
384	567.40	2.73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.30 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 2.19 (td, J = 12.8, 11.1, 6.8 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 0.89 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 9H).
385	572.25	1.99	
386	542.23	2.97	
387	538.20	2.03	
388	528.12	2.75	
389	525.33	1.12	
390	589.00	2.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.64 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
391	534.00	2.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.80 (s, 1H), 12.63 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (s, 6H).
392	467.20	1.28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.02 -

【１９８１】

【表２６２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.96 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 3H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
393	538.25	2.14	
394	481.00	1.20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.69 (s, 3H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.96 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).
395	556.34	2.90	
396	537.50	1.93	
397	539.50	1.72	
398	582.28	2.12	
399	517.20	2.18	
400	511.32	1.04	
401	443.40	2.08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.72 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
402	525.30	2.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.27 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
403	526.20	1.56	
404	491.00	2.06	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
405	511.00	2.00	
406	495.00	1.27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ

【表２６３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			9.74 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 6H), 4.39 - 4.21 (m, 3H), 4.08 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).
407	410.30	1.76	
408	542.40	1.98	
409	489.00	1.67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 22.2, 8.2 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).
410	510.00	1.37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.01 (d, J = 16.8 Hz, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
411	417.00	1.90	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.74 (d, J = 21.2 Hz, 7H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (s, 3H).
412	552.60	1.08	
413	519.42	2.97	
414	468.30	1.62	
415	516.22	1.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.77 (s, 1H), 13.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 6.90 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.51 (dq, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 4H), 1.67 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 7H).
416	557.36	2.41	
417	429.40	1.61	
418	542.40	2.80	
419	572.32	2.03	

【１９８２】

【表２６４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
420	540.40	2.17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.23 (p, J = 2.3 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 4H), 1.47 - 1.36 (m, 4H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
421	528.50	1.90	
422	543.36	1.95	
423	510.00	2.38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.65 (d, J = 35.1 Hz, 4H), 0.91 (s, 6H).
424	570.40	2.66	
425	542.30	2.54	
426	570.12	1.98	
427	542.00	1.74	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 9H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.52 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.25 (s, 4H).
428	523.30	2.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.42 (dddd, J = 10.5, 9.4, 5.2, 2.4 Hz, 2H), 2.07 (qdd, J = 9.8, 7.8, 2.7 Hz, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.62 (dddd, J = 29.1, 15.5, 11.3, 8.4 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
429	531.00	2.09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 5H), 6.91 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.39 (s, 2H), 0.73 (s, 3H).
430	439.20	1.85	

【表２６５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
431	526.13	1.91	
432	525.33	1.70	
433	531.18	1.95	
434	520.50	2.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 4H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
435	539.30	1.81	
436	547.30	2.20	
437	524.50	0.90	
438	557.26	2.42	
439	525.20	2.04	
440	538.24	1.97	
441	511.40	1.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.7, 7.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.31 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
442	516.21	1.67	
443	482.00	2.41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 2H), 7.70 (d, J = 34.2 Hz, 3H), 6.96 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 5.43 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.15 (s, 9H).
444	451.40	1.63	
445	470.35	1.60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 - 8.02 (m, J = 8.9 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.55 (m, J = 12.7 Hz, 2H), 2.97 - 2.81 (m, J = 11.6 Hz, 2H), 1.72 - 1.62 (m, J = 13.0 Hz, 2H), 1.62 -

【１９８３】

【表２６６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1.50 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
446	499.60	1.76	
447	590.33	2.18	
448	492.00	1.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).
449	521.22	2.59	
450	519.30	2.01	
451	543.43	2.65	
452	543.29	2.35	
453	512.40	2.02	
454	537.30	2.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 2H), 7.00 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.23 (bs, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.56 (bs, 2H), 1.17 (bs, 3H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.58 - 0.49 (m, 2H), 0.43 - 0.34 (m, 2H).
455	524.30	1.51	
456	480.24	1.75	
457	561.14	2.97	
458	542.30	1.92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.04 - 0.95 (m, 12H).
459	486.20	1.43	
460	456.21	1.17	
461	608.00	2.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.78 (s, 1H), 13.05 (s, 1H), 8.36 (d, J = 28.4 Hz, 3H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.84 (d, J = 10.7 Hz, 1H),

【表２６７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			3.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (d, J = 42.5 Hz, 9H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
462	451.50	1.72	
463	507.41	3.02	
464	525.30	1.57	
465	588.50	1.31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.48 - 6.43 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.55 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
466	547.30	1.87	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 3.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40 - 2.86 (m, 4H), 2.16 - 1.91 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 7H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.16 (s, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 10H).
467	479.32	1.20	
468	497.51	3.50	
469	521.52	2.73	
470	510.50	1.42	
471	539.50	1.66	
472	474.00	2.36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.08 (s, 9H).
473	604.40	3.25	
474	495.00	1.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 - 6.61 (m, 7H), 4.39 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 5H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (d, J = 80.3 Hz, 3H).
475	574.34	3.13	
476	509.60	1.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.5 Hz,

【１９８４】

【表２６８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.30 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.98 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.71 - 1.13 (m, 7H) 1.32 (d, J = 96.2 Hz, 6H).
477	533.20	2.06	
478	415.00	1.48	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.69 (d, J = 17.3 Hz, 4H), 1.53 (s, 9H).
479	528.31	1.99	
480	466.00	1.26	
481	605.40	2.21	
482	469.27	2.05	
483	556.30	1.76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
484	610.40	2.10	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.63 (q, J = 6.1, 5.3 Hz, 4H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.68 (q, J = 5.1, 4.7 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 5.3 Hz, 10H), 1.47 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
485	549.43	2.85	
486	525.30	1.41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

【表２６９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			14.19 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 6H).
487	529.18	1.44	
488	604.40	323.20	
489	574.33	1.33	
490	594.30	3.20	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.49 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 8.5, 4.5, 1.9 Hz, 2H), 5.45 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 2H), 1.89 (tt, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 1.15 (s, 1H), 1.06 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 6H), 0.85 (td, J = 8.1, 5.8 Hz, 1H).
491	525.30	2.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 15.6, 8.8 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
492	557.50	1.89	
493	584.40	3.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.12 (dd, J =

【１９８５】

【表２７０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			8.5, 3.7 Hz, 1H), 3.83 (qd, J = 9.2, 6.6 Hz, 2H), 2.81 (dt, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.63 (m, 4H), 1.26 (dp, J = 21.5, 7.3 Hz, 2H), 0.99 (dd, J = 6.6, 1.3 Hz, 6H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 12.5 Hz, 6H).
494	548.20	2.08	
495	537.34	1.23	
496	556.40	2.54	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.59 (h, J = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 1.92 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
497	526.50	1.50	
498	544.22	1.94	
499	551.53	2.74	
500	525.25	1.49	
501	504.20	2.33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 8.44 - 8.28 (m, 2H), 8.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 31.1, 23.3 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
502	573.30	1.97	
503	557.26	2.39	
504	558.07	2.02	
505	523.32	2.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.14 - 8.11 (d, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (d, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 4H), 6.73 - 7.60 (d, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)
506	606.15	2.02	
507	497.31	1.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, J = 8.9 Hz, 2H), 7.94 -

【表２７１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.86 (m, J = 5.1, 2.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.61 (m, J = 12.5 Hz, 2H), 3.03 - 2.89 (m, J = 11.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.51 (m, J = 22.5, 9.5 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
508	528.00	1.45	
509	559.20	1.87	
510	570.44	3.43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 - 7.79 (d, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.35 - 7.32 (d, 1H), 6.95 - 6.91 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.85 - 3.83 (d, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.30 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.94 (s, 6H).
511	525.40	1.62	
512	440.40	1.93	
513	504.41	1.87	
514	508.31	2.51	
515	468.10	5.33	0.96 (s, 9H), 1.90 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 5.78 (br. s., 2H), 6.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.82 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.36-7.47 (m, 1H),8.15 (d, J=7.8 Hz, 1H).
516	542.30	2.58	
517	520.40	1.83	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.46 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
518	481.00	1.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.82 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
519	544.19	1.75	
520	539.30	1.85	
521	509.18	1.34	

【１９８６】

【表２７２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
522	539.23	1.77	
523	538.30	1.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 1H), 7.13 - 6.91 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 0H), 1.85 (ddd, J = 16.9, 12.2, 6.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.39 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
524	474.00	1.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.35 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
525	534.20	1.90	
526	497.50	1.25	
527	540.30	2.99	
528	530.22	1.86	
529	401.00	1.40	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.01 (s, 2H).
530	570.50	2.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.05 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.38 - 1.16 (m, 4H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
531	520.32	2.85	
532	452.20	2.05	
533	520.50	1.89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

【表２７３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
534	485.60	1.63	
535	581.30	2.34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.73 (h, J = 7.1 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
536	524.50	1.50	
537	416.00	1.96	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 1.62 (s, 8H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (s, 3H).
538	523.30	2.38	
539	480.19	1.46	
540	427.50	1.84	
541	541.36	1.58	
542	410.40	1.64	
543	592.35	2.77	
544	525.40	1.57	
545	526.10	1.89	
546	526.20	1.92	
547	556.40	2.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.35 (ddd, J = 10.4, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.88 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.05 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.80 (dp, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.66 (q, J = 6.5, 5.3 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.99 (d, J =

【１９８７】

【表２７４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			6.7 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
548	557.10	2.21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.42 (s, 13H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
549	579.45	3.38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (d, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.12 (t, J = 7.47, 1H), 6.92 - 6.88 (d, 1H), 3.84 - 3.81 (d, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.30 (t, J = 12.41, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.30 - 0.27 (d, 3H)
550	440.40	1.63	
551	514.30	1.48	
552	566.20	2.15	
553	544.34	2.20	
554	527.00	1.41	
555	556.50	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.66 (m, 2H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
556	541.18	1.73	
557	525.30	1.50	
558	609.20	2.06	
559	552.50	2.11	
560	570.30	3.05	
561	508.20	1.88	
562	583.22	2.25	
563	524.40	1.67	
564	479.20	0.69	
565	524.17	1.83	
566	441.00	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.28 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.15 (s,

【表２７５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
567	497.26	1.45	
568	481.20	5.67	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (s, 9H), 2.04 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 6.80-6.86 (m, 3H), 6.90 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 8.25 (d, J=7.8 Hz, 1H).
569	538.60	0.99	
570	507.20	2.01	
571	418.50	1.26	
572	557.40	1.86	
573	522.30	2.25	
574	541.29	1.45	
575	570.40	3.00	
576	617.20	1.69	
577	509.00	1.87	
578	523.30	1.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 4H), 2.60 - 2.44 (m, 7H), 1.44 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
579	524.10	2.03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
580	553.50	1.82	
581	554.30	2.69	
582	547.20	1.65	
583	540.43	3.43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 8.02 - 7.99 (d, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 4H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 6.94 - 6.90 (d, 1H), 3.85 - 3.82 (d, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.29 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.93 (s, 6H)
584	507.20	1.64	
585	525.00	2.03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ

【１９８８】

【表２７６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			13.81 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.29 (s, 3H).
586	580.00	2.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 29.3, 16.8 Hz, 4H), 6.94 (s, 2H), 6.84 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 7H), 0.96 (s, 7H).
587	542.31	2.09	
588	531.20	1.82	
589	495.18	1.46	
590	565.40	3.28	
591	516.27	2.05	
592	514.30	2.78	
593	554.40	2.70	
594	467.27	2.00	
595	533.50	1.90	
596	523.23	1.80	
597	539.30	1.76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 1.88 - 1.63 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.82 (s, 9H).
598	508.20	1.68	
599	551.53	3.14	
600	528.37	1.82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, J = 11.0, 1.7 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (hept, 1H), 3.78 - 3.63 (m, J = 13.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.78 (m, J = 11.6 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, J

【表２７７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			= 12.8 Hz, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.24 - 1.07 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
601	587.50	1.78	
602	551.50	2.05	
603	432.04	2.02	
604	463.50	2.09	
605	557.50	1.89	
606	541.36	1.49	
607	490.50	2.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 3H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 - 7.04 (m, 5H), 2.31 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 2.04 (s, 3H).
608	538.20	1.88	
609	554.50	2.23	
610	463.50	1.92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.79 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
611	570.40	3.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 5H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 0.88 (s, 9H).
612	538.50	1.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).

【１９８９】

【表２７８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
613	570.38	2.17	
614	494.30	1.58	
615	556.60	2.02	
616	553.40	2.39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.04 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (tq, J = 12.4, 5.7 Hz, 2H), 1.76 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
617	446.50	1.57	
618	559.28	2.08	
619	525.30	1.70	
620	540.43	2.73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60 (s, 1H), 8.03 - 8.00 (d, 2H), 7.75 - 7.34 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (d, 1H), 7.29 - 7.26 (d, 1H), 6.92 - 6.89 (d, 1H), 3.84 - 3.81 (d, 2H), 2.51 - 2.29 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (t, J = 11.76, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.67 - 0.64 (d, 3H)
621	521.30	2.06	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.29 (q, J = 4.5 Hz, 2H), 0.97 (s, 2H).
622	523.20	1.91	
623	434.30	1.79	
624	538.20	1.92	
625	573.32	1.90	
626	494.50	1.85	
627	449.00	1.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 32.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 29.1 Hz, 3H), 6.97 (d, J = 6.4

【表２７９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).
628	453.30	1.25	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 4H), 6.99 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.51 - 3.33 (m, 3H), 3.27 - 3.09 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.28 (s, 3H).
629	563.24	2.89	
630	508.00	2.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 11H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 23H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 11H), 7.63 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 12H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 23H), 7.18 (dd, J = 16.2, 7.6 Hz, 23H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 11H), 6.48 (s, 22H), 2.92 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 11H), 2.61 (d, J = 8.8 Hz, 23H), 2.30 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 11H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 11H), 1.61 (d, J = 3.5 Hz, 67H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 13H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 70H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 36H).
631	512.30	1.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
632	399.40	1.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.90 (s, 1H), 12.73 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).
633	561.20	0.81	
634	482.00	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.24

【１９９０】

【表２８０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 0.97 (s, 6H).
635	451.40	1.29	
636	425.40	1.29	
637	457.30	2.84	
638	528.12	2.71	
639	565.60	2.28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.06 (m, 6H), 6.84 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.98 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
640	531.18	1.97	
641	519.50	1.96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.66 (p, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 - 7.04 (m, 4H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
642	530.23	1.88	
643	467.30	1.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 9.00 - 8.86 (m, 2H), 8.42 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 2.23 (dt, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
644	558.07	2.09	
645	566.30	2.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (s,

【表２８１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2H), 6.70 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.39 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
646	441.26	1.88	
647	573.32	1.90	
648	524.00	1.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 3H), 4.28 - 3.92 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
649	433.25	2.10	
650	470.50	2.71	
651	604.38	2.31	
652	538.20	1.91	
653	421.26	1.73	
654	490.30	1.87	
655	568.40	2.98	
656	579.24	1.81	
657	556.30	2.67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.79 (dq, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.68 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
658	587.30	1.91	
659	591.29	1.53	
660	453.23	1.17	
661	537.43	2.87	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 - 8.13 (d, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 7.04 - 6.91 (m, 3H), 6.69 - 6.66 (d, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (s, 6H)
662	480.30	1.25	
663	618.36	2.27	
664	541.33	1.78	
665	495.50	2.06	

【１９９１】

【表２８２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
666	437.00	1.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 41.7, 19.3 Hz, 7H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).
667	484.30	2.13	
668	516.21	1.81	
669	549.40	1.73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 14.8, 6.6 Hz, 5H), 6.85 (s, 2H), 3.95 - 3.72 (m, 3H), 3.47 - 3.34 (m, 7H), 3.24 (dd, J = 14.0, 7.4 Hz, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.66 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (s, 6H).
670	401.30	1.67	
671	539.20	2.26	
672	503.21	3.11	
673	547.33	2.94	
674	463.30	1.59	
675	551.27	1.53	
676	547.20	2.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.6, 1.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
677	579.30	1.65	
678	528.30	2.93	
679	511.20	2.09	
680	540.30	2.86	
681	516.30	1.71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.78 (s, 1H), 13.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
682	537.43	3.01	
683	528.30	2.64	
684	604.32	2.30	
685	436.40	1.72	

【表２８３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
686	586.35	2.21	
687	511.30	1.53	
688	557.40	1.85	
689	511.40	1.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.31 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 1H), 2.57 (m, 不明瞭多重項), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.14 (q, J = 11.5 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 2H).
690	479.00	1.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.30 - 7.09 (m, 4H), 6.90 (d, J = 30.5 Hz, 3H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 6H).
691	547.20	0.77	
692	544.30	1.91	
693	508.26	1.94	
694	528.50	1.89	
695	538.26	2.00	
696	479.30	1.25	
697	588.15	3.05	
698	492.40	2.19	
699	529.39	1.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 6.92 (dt, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 4.74 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, J = 12.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.82 (m, J = 11.7 Hz, 2H), 1.69 - 1.49 (m, J = 11.6 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.27 - 1.11 (m, J = 23.3, 11.6 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
700	537.43	2.95	
701	518.50	1.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.78 (s, 1H), 13.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd,

【１９９２】

【表２８４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.77 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
702	425.40	1.31	
703	523.23	1.51	
704	458.30	1.47	
705	534.50	1.99	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).
706	545.21	2.10	
707	452.00	1.48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.94 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 14.8 Hz, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.77 (s, 4H), 1.29 (s, 6H).
708	525.50	1.60	
709	557.20	2.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).
710	498.40	1.67	
711	618.36	2.11	
712	484.20	1.47	
713	522.50	1.83	
714	497.20	2.75	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 10.71 - 10.46 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 0.99 (s, 6H).
715	468.00	2.20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.78 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.25

【表２８５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 0.92 (s, 6H).
716	564.29	2.14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.81 (s, 1H), 12.70 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 5H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.77 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J = 31.5, 9.2, 6.4 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 16.6, 9.7 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 2H), 1.64 (dd, J = 18.4, 8.3 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 6H).
717	539.60	1.71	
718	534.20	2.01	
719	558.30	2.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 7.0, 1.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 3.85 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 9.1, 7.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 5H), 1.86 - 1.68 (m, 5H), 1.00 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 2.2 Hz, 6H). 約 1:1 比の 2 回転異性体．ゆえに、2 ｾｯﾄのﾋﾟｰｸ.
720	542.34	2.02	
721	543.30	1.66	
722	521.00	1.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.32

【１９９３】

【表２８６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(s, 6H).
723	555.10	1.25	
724	525.25	1.76	
725	525.42	3.01	
726	483.20	1.17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 6H).
727	537.43	2.51	
728	520.21	1.83	
729	539.30	1.68	
730	504.30	1.65	
731	573.25	1.70	
732	523.23	1.69	
733	537.30	1.75	
734	516.21	1.82	
735	542.31	2.00	
736	511.30	1.56	
737	529.32	1.77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 2H), 6.91 (dt, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.1, 6.5 Hz, 1H), 4.73 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, J = 12.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.80 (m, J = 11.6 Hz, 2H), 1.69 - 1.49 (m, J = 20.3, 9.3 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.27 - 1.12 (m, J = 12.0 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
738	525.20	2.16	
739	536.16	1.92	
740	497.21	1.37	
741	547.60	1.97	
742	573.32	1.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (tt, J = 12.8, 6.5 Hz, 6H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, J =

【表２８７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.59 - 2.46 (m, 3H), 1.93 - 1.63 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
743	510.30	2.20	
744	518.12	2.21	
745	515.25	1.65	
746	482.50	2.86	10.67 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (d, 1H), 7.63 (t, J = 7.80, 1H), 7.23 - 7.20 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.70 - 6.67 (d, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.22 - 6.19 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.81 (s, 4H)
747	493.20	1.72	
748	497.51	2.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 - 7.92 (d, 1H), 7.46 (t, J = 7.03, 1H), 7.09 - 7.06 (d, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 3H), 6.52 - 6.49 (d, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 2.67- 2.59 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 6H) , 1.56 - 1.34 (m, 4H)
749	532.20	1.80	
750	458.38	1.59	
751	542.40	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (dt, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 3H), 1.49 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 0.99 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 12H).
752	461.40	1.73	
753	417.30	1.75	
754	550.20	2.11	
755	466.50	1.79	
756	516.22	1.82	
757	511.30	1.66	
758	525.20	2.17	
759	471.50	3.24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.17

【１９９４】

【表２８８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.16 (s, 9H).
760	487.11	1.32	
761	480.30	1.47	
762	538.20	1.91	
763	498.30	1.45	
764	511.40	1.64	^{1}H NMR (400 MHz, エタノール-d_6) δ 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.31 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 1.96 - 1.67 (m, 2H), 1.32 (s, 6H) 1.32 (不明瞭 m, 1H), 1.26 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
765	480.00	1.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (d, J = 24.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (d, J = 41.2 Hz, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.37 - 4.01 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).
766	533.31	1.88	
767	480.30	1.86	
768	535.32	2.59	
769	551.13	2.13	
770	512.20	1.25	
771	589.00	2.38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.84 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
772	604.50	2.25	
773	544.30	1.70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m,

【表２８９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2H), 1.81 (h, J = 7.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
774	546.21	1.75	
775	557.24	2.72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (t, J = 7.80, 1H), 8.86 - 8.83 (d, 1H), 7.62 - 7.59 (d, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (d, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.33 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.94 (s, 6H)
776	547.60	1.97	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.74 (s, 1H), 12.85 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 3.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 1.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.70 (t, J = 11.4 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
777	524.30	1.89	
778	551.40	2.22	
779	554.60	1.79	
780	610.38	2.24	
781	484.30	1.20	
782	579.27	2.29	
783	531.30	1.98	
784	463.30	1.96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.80 (s, 1H), 12.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 3H), 7.41 (dp, J = 3.5, 1.9 Hz, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
785	496.60	2.96	
786	519.42	2.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (d, 1H), 7.76 - 7.56 (m, 4H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (d, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.74 - 7.61 (d, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)
787	533.22	2.05	
788	544.30	1.65	

【１９９５】

【表２９０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
789	523.30	1.96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 2H), 7.01 (bs, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.23 (bs, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.86 (bs, 2H), 1.56 (bs, 2H), 1.25 (dddd, J = 11.9, 7.3, 5.4, 2.6 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.59 - 0.49 (m, 2H), 0.36 - 0.26 (m, 2H).
790	451.00	1.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 - 7.07 (m, 7H), 6.82 (s, 1H), 4.36 - 4.09 (m, 5H), 2.44 (s, 5H), 1.82 (s, 3H).
791	485.50	2.71	
792	470.32	1.38	
793	519.20	1.87	
794	432.40	1.50	
795	571.34	3.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 8.04 (t, J = 8.04, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (d, 1H), 7.32 - 7.29 (d, 1H), 7.18 - 7.15 (d, 1H), 6.93 - 6.89 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.82 (d, 2 H), 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.39 (t, J = 12.41, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.78 - 0.75 (d, 3H)
796	538.60	0.97	
797	481.00	2.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 1.25 (s, 9H).
798	536.00	201.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
799	427.30	1.90	

【表２９１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
800	432.36	1.60	
801	518.22	2.05	
802	466.33	1.61	
803	525.42	2.97	
804	580.20	2.19	
805	452.30	1.24	
806	443.18	2.74	
807	542.30	1.70	
808	521.20	1.81	
809	425.30	1.72	
810	588.15	2.07	
811	525.30	1.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.32 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.56 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
812	561.50	1.75	
813	493.20	1.96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
814	539.50	1.44	
815	526.10	1.98	
816	478.50	1.78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.81 (br s, 2H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
817	503.00	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz,

【１９９６】

【表２９２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 6.91 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.24 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.00 (s, 6H).
818	601.31	1.90	
819	490.00	1.68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 21.2, 8.3 Hz, 4H), 4.10 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).
820	460.00	1.68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 12.6, 5.2 Hz, 3H), 7.99 (s, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 15.8 Hz, 4H), 2.36 (d, J = 14.8 Hz, 6H).
821	456.10	2.19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 - 7.99 (d, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.06 - 6.77 (m, 6H), 6.41 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.12 (s, 9H)
822	498.50	1.46	
823	468.40	2.39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.75 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H).
824	545.28	2.00	
825	480.00	1.33	
826	466.00	2.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 6.94 - 6.81 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.31 (s, 3H), 0.67 (d, J = 14.3 Hz, 4H).
827	566.30	1.11	
828	549.43	2.97	
829	463.17	1.86	
830	537.43	2.98	
831	518.20	2.12	
832	518.20	1.71	
833	510.30	1.41	
834	511.20	1.48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

【表２９３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.32 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 1.76 (s, 4H), 1.56 (d, J = 14.3 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
835	552.20	2.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.75 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
836	511.30	1.66	
837	556.50	1.90	
838	523.40	1.50	
839	538.20	1.89	
840	492.00	1.29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (s, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).
841	441.40	1.82	
842	562.34	3.06	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.72 - 7.69 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (d, 1H), 7.30 - 7.27 (d, 1H), 6.92 - 6.88 (d, 1H), 3.85 - 3.82 (d, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.45 (t, J = 12.09, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.84 - 0.81 (d, 3H)
843	546.20	1.86	
844	526.30	2.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.09 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.26 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.84 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

【１９９７】

【表２９４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
845	554.50	1.94	
846	553.60	1.81	
847	494.30	1.81	
848	553.50	1.79	
849	495.00	1.81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.93 (s, 1H), 12.89 (s, 1H), 8.02 (d, J = 24.9 Hz, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).
850	570.30	2.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.03 - 0.95 (m, 12H).
851	553.60	1.64	
852	424.19	2.24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.20 (dq, J = 16.9, 6.4 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 9.8 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
853	531.30	1.96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.72 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H).
854	467.00	1.92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 0.89 (s, 2H), 0.75 (s, 2H).
855	480.00	1.32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.3 Hz,

【表２９５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 7.82 (s, 1H), 7.12 (d, J = 28.2 Hz, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.07 (s, 2H).
856	529.02	2.55	
857	554.50	2.13	
858	567.27	1.72	
859	590.30	2.21	
860	563.30	1.99	
861	505.00	1.80	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.28 (d, J = 30.8 Hz, 6H).
862	483.40	3.22	
863	497.31	1.53	
864	573.28	1.92	
865	531.00	2.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 3H), 6.91 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
866	523.20	1.83	
867	583.22	2.27	
868	545.00	2.13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.69 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.12 (s, 9H).
869	517.50	2.19	
870	479.32	1.22	
871	593.00	1.81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.25 - 8.09 (m, 3H), 7.76 (s, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.64 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
872	517.18	1.89	
873	449.50	1.57	

【１９９８】

【表２９６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
874	565.20	2.24	
875	521.20	2.14	
876	494.30	1.53	
877	524.10	2.66	
878	520.21	1.84	
879	470.50	1.46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.72 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 11.9, 4.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.49 (ddd, J = 11.8, 9.1, 3.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (ddd, J = 13.4, 9.1, 4.1 Hz, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 0.97 (s, 3H).
880	414.00	1.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.97 (s, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.77 (s, 10H), 5.57 (s, 1H), 2.33 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.28 (s, 9H).
881	556.50	1.87	
882	494.30	2.08	
883	497.31	1.93	
884	567.33	1.72	
885	481.00	1.07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.91 (s, 3H), 6.72 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.01 (m, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).
886	514.31	2.83	
887	556.50	2.03	
888	550.30	1.84	
889	533.28	1.82	
890	508.00	2.50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.93 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 1H), 1.61 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

【表２９７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
891	525.23	1.52	
892	494.50	1.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (s, 1H), 12.91 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 21.6, 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 0.5H), 7.40 (s, 0.5H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 3H), 2.04 (s, 3H).
893	521.50	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
894	543.22	2.35	
895	465.30	1.23	
896	509.30	1.50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 25.8, 6.0 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.05 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
897	553.20	2.16	
898	552.30	1.68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 - 6.95 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 3.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.22 - 2.01 (m, 2H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.86 (dd, J = 11.1, 6.7 Hz, 9H).
899	496.00	2.06	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.92 (s, 2H),

【１９９９】

【表２９８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			6.45 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.65 (d, J = 27.5 Hz, 4H), 0.92 (s, 6H).
900	517.20	2.25	
901	552.20	1.97	
902	559.08	1.65	
903	509.40	1.78	
904	530.40	1.97	
905	539.60	1.47	
906	526.30	2.85	
907	570.11	2.03	
908	505.31	2.55	
909	548.30	2.13	
910	496.30	1.60	
911	457.40	2.29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
912	578.16	2.04	
913	515.25	1.64	
914	539.50	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.80 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (dt, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 4.41 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
915	539.30	1.71	
916	513.41	3.01	
917	552.30	1.99	
918	435.50	1.96	
919	537.43	2.98	
920	537.43	2.79	
921	509.60	1.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 0H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.31 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.98 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.31 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.68 - 1.19 (m, 7H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

【表２９９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
922	555.37	1.78	
923	544.33	2.84	
924	540.30	1.98	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.70 - 1.48 (m, 4H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
925	525.30	1.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.30 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 4.24 - 3.70 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
926	568.40	2.68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 4.1 Hz, 2H), 6.89 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.83 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.04 (dt, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.76 (dq, J = 12.5, 6.2 Hz, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.13 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
927	466.40	1.75	
928	523.23	1.56	
929	485.50	2.73	
930	535.20	1.97	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d,

【２０００】

【表３００】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.88 (dd, J = 7.1, 4.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).
931	542.30	3.60	
932	535.20	1.88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 - 7.02 (m, 3H), 6.89 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
933	559.21	2.09	
934	554.30	1.96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.23 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.03 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 2H), 1.69 (q, J = 9.9, 7.2 Hz, 5H), 1.41 (s, 1H), 1.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
935	545.28	1.97	
936	543.20	1.93	
937	495.20	1.97	
938	507.11	2.63	
939	504.30	2.21	
940	511.20	1.62	
941	559.30	2.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 2H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.70 - 1.47 (m, 3H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
942	530.22	1.93	
943	479.40	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

【表３０１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.36 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.41 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.79 - 5.52 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.93 (s, 6H).
944	542.13	1.92	
945	517.00	2.02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, J = 50.3 Hz, 5H), 7.00 (s, 2H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.13 (s, 3H).
946	390.00	1.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.22 - 8.03 (m, 1H), 7.74 - 7.54 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 7.5, 4.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 2.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 9.2 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
947	540.43	2.73	
948	494.30	1.56	
949	525.30	1.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 12.3, 7.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.31 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.22 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
950	549.20	1.98	
951	524.50	1.09	
952	530.30	2.05	
953	554.40	1.93	
954	521.40	1.81	
955	582.29	2.05	
956	537.43	2.97	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.09 - 8.06 (d, 1H),

【２００１】

【表３０２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.62 - 7.56 (d, 2H), 7.33 (t, J = 7.91, 1H), 7.20 - 7.17 (d, 1H), 7.06 - 7.01 (d, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.66 - 6.63 (d, 1H), 6.45 (s, 2 H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.02 (s, 6H)
957	524.30	1.67	
958	525.40	1.82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.42 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
959	498.30	2.03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
960	541.50	1.60	
961	579.23	2.23	
962	546.50	1.27	
963	441.20	1.89	
964	596.34	2.15	
965	526.30	2.13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.28 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 23.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
966	498.40	2.55	
967	579.20	2.38	
968	471.69	3.25	
969	618.40	3.26	
970	727.50	0.68	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ

【表３０３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			8.24 (dd, J = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 10H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 1.92 (d, J = 1.9 Hz, 12H).
971	553.28	1.80	
972	542.30	1.77	
973	554.50	2.03	
974	533.20	1.99	
975	546.20	1.72	
976	495.30	1.76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.35 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.12 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 5.4 Hz, 5H), 1.98 (s, 6H).
977	528.12	2.75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (d, 1H), 7.79 - 7.76 (d, 1H), 7.65 (t, J = 8.02, 1H) 7.53 - 7.50 (d, 1H), 7.47 - 7.44 (d, 1H), 7.26 - 7.23 (d, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.97 (s, 2 H), 6.72 - 6.69 (d, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)
978	571.32	2.42	
979	525.25	1.66	
980	520.20	1.85	
981	536.17	1.94	
982	484.29	1.41	
983	442.58	2.86	
984	555.13	2.98	
985	446.00	1.35	
986	462.50	1.32	
987	523.30	1.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.32 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 10.2, 9.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 (t, J = 6.5 Hz,

【２００２】

【表３０４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.68 (q, J = 7.9, 6.0 Hz, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H)(NH_2 は H_2O ピーク下).
988	540.50	1.69	
989	566.50	2.20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 1.8 Hz, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.79 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 4.41 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
990	499.70	1.83	
991	542.40	1.96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.15 (q, J = 10.8, 10.2 Hz, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
992	525.40	1.50	
993	554.10	2.16	
994	573.30	1.93	
995	539.30	1.53	
996	547.20	2.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (s, 4H), 6.45 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.02 (s, 5H), 1.71 (s, 2H).
997	530.27	2.03	
998	527.20	1.42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.47 (d, J = 22.7 Hz, 2H), 5.21 (dd, J = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.7

【表３０５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.59 (dt, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 8.4 Hz, 6H).
999	582.20	2.20	
1000	521.20	2.16	
1001	545.11	1.50	
1002	532.20	2.21	
1003	401.00	1.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 7.59 (s, 3H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.48 (s, 2H), 1.28 (s, 9H).
1004	556.35	1.83	
1005	530.23	1.86	
1006	538.19	1.91	
1007	560.20	2.07	
1008	432.50	1.41	
1009	542.30	2.75	
1010	528.40	1.78	
1011	525.60	1.62	
1012	603.34	1.87	
1013	556.40	2.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.42 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
1014	555.43	3.03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.75 (d, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.10 - 7.07 (d, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (d, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.33 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d , 6H), 0.95 (s, 6H)
1015	489.50	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.16 - 7.11

【２００３】

【表３０６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).
1016	531.30	2.32	
1017	525.30	1.82	
1018	510.34	1.42	
1019	534.50	2.07	
1020	524.24	1.82	
1021	572.16	2.16	
1022	566.20	2.10	
1023	525.18	1.65	
1024	477.25	1.81	
1025	511.30	1.49	
1026	519.28	1.82	
1027	532.50	1.54	
1028	546.22	1.79	
1029	470.30	1.28	
1030	530.22	1.91	
1031	469.23	2.08	
1032	503.50	2.07	
1033	493.00	1.86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.80 (s, 1H), 12.38 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).
1034	520.20	2.08	
1035	503.21	3.11	
1036	424.20	1.63	
1037	431.40	1.90	
1038	476.50	1.21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 3H), 2.81 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.74 (d, J =2 Hz, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.04 (s, 6H). 3 ﾌﾟﾛﾄﾝﾋﾟｰｸが水ﾋﾟｰｸに埋もれ、それゆえに、統合は歪む
1039	463.30	1.60	
1040	525.40	1.42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

【表３０７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			5.28 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1041	530.30	2.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.75 (s, 1H), 12.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 0H), 2.58 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 12.9 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1042	502.36	1.81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, J = 10.2, 1.5 Hz, 2H), 6.91 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, J = 12.9 Hz, 2H), 2.93 - 2.78 (m, J = 11.9 Hz, 2H), 1.70 - 1.50 (m, J = 20.8, 9.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.27 - 1.09 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1043	565.27	1.87	
1044	508.50	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.81 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 12.50 - 12.35 (m, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
1045	469.26	2.08	
1046	427.19	1.83	
1047	504.50	2.10	
1048	531.42	2.96	
1049	523.20	1.87	
1050	453.30	1.93	
1051	528.30	2.93	
1052	508.30	2.19	
1053	549.17	2.00	
1054	512.51	2.61	

【２００４】

【表３０８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1055	479.30	1.17	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 17.7, 10.2 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 3.02 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 8.3 Hz, 9H).
1056	542.23	3.03	
1057	493.30	2.57	
1058	450.00	1.17	
1059	538.60	1.19	
1060	564.29	2.14	
1061	540.40	2.98	
1062	553.50	1.82	
1063	541.33	3.03	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 8.80 - 8.78 (d, 1H), 8.19 - 8.17 (d, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (d, 1H), 7.31 - 7.28 (d, 1H), 6.92 - 6.88 (d, 1H), 3.84 - 3.81 (d, 2H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.34 (t, J = 11.87, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.82 - 0.79 (d, 3H)
1064	439.40	1.94	
1065	556.60	1.96	
1066	497.50	1.38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 0H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 0H), 3.63 (ddd, J = 16.6, 10.6, 5.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 2.37 (s, (3+1.5)H), 1.51 (ddt, J = 13.5, 9.3, 4.7 Hz, 1H), 1.41 (ddd, J = 13.4, 9.2, 4.2 Hz, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 2H), 1.02 (s, 1.5H), 0.93 (s, 3H). Rotamers in 2:1 ratio
1067	498.30	1.84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3,

【表３０９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 6.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.52 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 2.07 (q, J = 6.7, 6.1 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.34 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1068	579.24	2.30	
1069	541.33	3.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 - 8.74 (d, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 6.95 - 6.91 (d, 1H), 3.86 - 3.83 (d, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.33 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.94 (s, 6H)
1070	485.50	3.11	
1071	480.30	1.84	
1072	531.30	1.83	
1073	556.31	2.06	
1074	485.40	1.42	
1075	495.00	1.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (d, J = 27.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 51.5 Hz, 6H), 3.99 (d, J = 59.4 Hz, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).
1076	553.50	1.76	
1077	541.19	2.27	
1078	466.30	1.37	
1079	562.20	2.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.96 (s, 4H), 6.47 (s, 1H), 3.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (d, J = 25.1 Hz, 7H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1080	589.31	1.91	
1081	497.21	1.62	
1082	473.20	1.71	
1083	516.20	2.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.75 (s, 1H), 12.97 (s, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H),

【２００５】

【表３１０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			6.85 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1084	467.31	1.65	
1085	480.00	1.43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.02 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 15.0 Hz, 9H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).
1086	478.30	1.96	
1087	511.26	1.62	
1088	572.19	1.89	
1089	480.30	1.89	
1090	571.34	3.21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (t, J = 7.91, 1H), 8.88 - 8.85 (d, 1H), 7.78 - 7.75 (d, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (d, 1H), 6.95 - 6.91 (d, 1H), 3.86 - 3.83 (m, 5H), 3.23 (m, 4H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.31 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.94 (s, 6H)
1091	524.30	2.32	
1092	575.31	1.84	
1093	464.30	1.36	
1094	524.40	1.86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.03 (td, J = 14.0, 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.74 - 1.47 (m, 3H), 1.21 (q, J = 13.7, 12.8 Hz, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
1095	524.10	2.00	
1096	515.30	1.42	

【表３１１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1097	570.60	2.04	
1098	570.50	2.13	
1099	528.19	1.87	
1100	500.20	1.63	
1101	479.00	1.22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (s, 1H), 7.26 (d, J = 29.4 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 3H), 4.69 (s, 1H), 4.16 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 25.7 Hz, 9H), 1.63 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).
1102	503.00	1.86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 2.29 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 2.05 (s, 6H).
1103	536.50	1.91	
1104	459.18	1.96	
1105	560.50	2.08	
1106	456.50	2.78	
1107	523.20	1.79	
1108	557.25	2.41	
1109	542.30	1.92	
1110	530.20	2.09	
1111	544.50	1.77	
1112	559.32	1.87	
1113	613.50	2.15	
1114	526.20	2.19	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.65 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 12.2 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1115	520.20	1.47	
1116	541.33	1.58	
1117	514.30	2.86	
1118	517.20	2.23	
1119	532.20	1.87	
1120	503.21	3.01	
1121	556.50	1.91	
1122	560.50	1.60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

【２００６】

【表３１２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.41 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.23 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
1123	528.30	1.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
1124	439.30	1.90	
1125	509.30	1.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 - 8.78 (m, 1H), 8.30 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.25 (tt, J = 7.1, 3.7 Hz, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.57 (q, J = 8.6, 8.2 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.82 - 0.74 (m, 2H), 0.74 - 0.64 (m, 2H).
1126	546.13	2.47	
1127	528.20	1.86	
1128	456.38	2.97	
1129	490.40	1.84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 6H), 2.07 (s, 3H).
1130	535.20	1.82	
1131	495.40	3.25	
1132	537.50	1.76	
1133	534.20	2.19	
1134	525.33	1.67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.97 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.37

【表３１３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.29 (s, 4H), 1.40 (s, 4H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.96 (s, 6H).
1135	553.50	1.83	
1136	525.40	1.73	
1137	427.27	2.61	
1138	565.20	2.26	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 10.1, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.69 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.38 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
1139	534.12	2.71	
1140	537.43	2.95	
1141	483.20	1.28	
1142	502.14	1.78	
1143	548.20	2.12	
1144	556.60	1.96	
1145	525.33	1.64	
1146	549.43	2.81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (d, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (d, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 3H), 6.74 - 6.71 (d, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)
1147	547.33	2.68	
1148	475.20	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 7H), 1.04 (s, 10H).
1149	558.30	2.00	
1150	551.50	2.09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.19 -

【２００７】

【表３１４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.06 (m, 4H), 6.81 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 2H), 4.45 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.22 (d, J = 5.9 Hz, 6H).
1151	538.20	1.87	
1152	433.00	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 1.30 (d, J = 48.6 Hz, 14H), 1.11 - 0.97 (m, 5H), 0.60 (s, 3H).
1153	498.00	2.34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.24 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 25.3, 6.4 Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.05 (s, 9H).
1154	405.21	1.94	
1155	546.20	1.81	
1156	556.50	2.03	
1157	556.50	1.82	
1158	491.00	2.08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.56 (s, 2H), 0.87 (s, 3H).
1159	542.20	1.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.47 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1160	567.60	1.74	
1161	495.00	1.38	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.01 (s, 5H), 4.38 (d, J = 100.8 Hz,

【表３１５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			4H), 3.81 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).
1162	540.30	3.03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 6.9, 4.5 Hz, 4H), 2.21 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1163	548.30	2.13	
1164	448.50	1.41	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.47 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.26 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).
1165	529.20	2.31	
1166	556.30	2.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (dt, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (dd, J = 18.5, 9.9 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.77 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
1167	455.40	2.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.15 (s, 9H).
1168	562.04	3.03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 7.83 - 7.80 (d, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 6.95 - 6.91 (d, 1H), 3.86 - 3.83 (d, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.36 (m, 4H), 1.01 - 0.98 (d, 6H),

【２００８】

【表３１６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			0.96 (s, 6H)
1169	530.22	1.76	
1170	570.60	2.04	
1171	570.44	3.29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (d, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.44 - 7.40 (d, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 6.93 - 6.89 (d, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 5H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.41 (t, J = 12.52, 1H), 1.01 - 0.98 (d, 6H), 0.71 - 0.68 (d, 3H)
1172	451.30	1.74	
1173	519.20	1.97	
1174	544.23	1.92	
1175	425.30	1.82	
1176	530.30	1.99	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.76 (s, 1H), 12.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (s, 0H), 2.58 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 12.8 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1177	535.32	2.85	
1178	537.43	3.07	
1179	534.20	1.99	
1180	540.40	1.98	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 16.7, 7.6 Hz, 2H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.69 - 1.48 (m, 4H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1181	553.50	1.77	
1182	511.20	1.47	

【表３１７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1183	519.12	2.47	
1184	555.43	2.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (d, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 7.12 - 7.09 (d, 1H), 6.93 - 9.85 (m, 2H), 3.85 - 3.82 (d, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.41 (t, J = 12.42, 1H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.78 - 0.75 (d, 3H)
1185	534.12	2.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.12 - 8.09 (d, 1H), 8.04 - 8.01 (d, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.15 - 7.12 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.83 - 6.80 (d, 1H), 6.58 - 6.56 (d, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.30 (q, J = 7.25, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.30 (t, J = 7.02, 3H)
1186	465.50	3.00	
1187	580.20	2.21	
1188	548.20	2.08	
1189	556.35	2.01	
1190	436.30	1.73	
1191	498.30	1.56	
1192	539.40	2.42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.06 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.83 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1193	542.40	2.00	
1194	556.19	2.05	
1195	459.36	1.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 3.44 - 3.33 (m, J = 12.4 Hz, 2H), 3.05 - 2.91 (m, J = 12.1, 9.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.64 (m, J = 5.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.66 (m, J = 12.8 Hz, 6H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.25 (s,

【２００９】

【表３１８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			6H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1196	496.50	1.44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (dt, J = 11.7, 4.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.48 (ddd, J = 11.9, 9.2, 3.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.42 (ddd, J = 13.4, 9.2, 4.3 Hz, 2H), 1.21 (dt, J = 11.3, 2.9 Hz, 2H), 0.94 (s, 3H).
1197	558.30	1.82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 7H).
1198	511.30	1.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 3.3 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.30 - 3.96 (m, 2H), 2.22 - 1.94 (m, 2H), 1.62 - 1.36 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
1199	496.50	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.76 - 12.41 (m, 1H), 11.80 (bs, 1H), 8.26 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.49 - 6.38 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 3H), 2.33 - 2.13 (m, 5H), 1.97 (s, 6H), 1.56 - 1.31 (m, 2H), 0.89 (s, 6H).
1200	462.60	1.55	
1201	596.34	2.23	
1202	548.20	2.13	
1203	527.50	1.40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 0H), 8.35 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 0H),

【表３１９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			8.05 (d, J = 7.7 Hz, 0H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 0H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.48 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.66 (dt, J = 11.6, 4.5 Hz, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.49 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.51 (ddd, J = 13.6, 9.3, 4.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.02 (s, 3H). 回転異性体比約5:1
1204	519.12	2.56	
1205	612.32	2.29	
1206	539.23	1.89	
1207	533.20	1.91	
1208	470.28	2.20	
1209	573.30	1.97	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.58 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.38 (dd, J = 64.6, 37.5 Hz, 7H), 6.89 (d, J = 40.0 Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.39 (s, 7H).
1210	556.40	2.99	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 14.73 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 2H), 6.76 - 6.68 (m, 2H), 3.79 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.88 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.13 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.00 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.05 (dd, J = 6.7, 4.7 Hz, 12H), 0.89 (t, J = 12.3 Hz, 1H).
1211	453.30	1.97	
1212	534.20	1.87	
1213	525.50	2.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.80 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 4H), 6.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 4.46 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
1214	541.33	1.59	

【２０１０】

【表３２０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1215	482.30	1.24	
1216	555.29	2.40	
1217	446.30	1.77	
1218	542.40	2.93	
1219	403.00	1.70	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.77 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).
1220	493.20	0.72	
1221	523.10	2.01	
1222	556.40	1.85	
1223	496.00	2.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 1.65 (d, J = 36.4 Hz, 4H), 0.92 (s, 6H).
1224	525.36	1.23	
1225	549.43	2.95	
1226	468.00	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.68 (d, J = 12.5 Hz, 4H).
1227	555.26	2.37	
1228	518.22	1.99	
1229	515.10	2.25	
1230	551.20	1.82	
1231	450.30	1.78	
1232	455.30	2.04	
1233	503.00	1.88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (s, 4H), 7.20 (s, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (s, 6H).
1234	532.20	1.84	
1235	493.00	1.74	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 130.1, 74.1 Hz, 7H), 4.30 (d, J = 79.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).
1236	457.30	1.26	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

【表３２１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			13.17 (s, 1H), 12.90 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.35 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.96 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
1237	466.00	1.20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).
1238	543.22	2.35	
1239	482.00	2.13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.04 (d, J = 30.5 Hz, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.66 (d, J = 20.8 Hz, 4H), 0.98 (s, 6H).
1240	525.40	1.38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.33 - 8.19 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 5.34 - 5.19 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H, 溶媒ﾋﾟｰｸにより不明瞭), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.77 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1241	556.30	2.50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (tt, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.76 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
1242	498.30	1.77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 -

【２０１１】

【表３２２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.42 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.30 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.36 - 1.33 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1243	455.23	2.02	
1244	525.42	2.95	
1245	532.20	1.90	
1246	455.00	2.02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.78 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.66 (d, J = 22.4 Hz, 4H), 0.98 (s, 6H).
1247	525.30	1.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.1, 7.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 2.59 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1248	551.40	1.81	
1249	535.50	2.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (dd, J = 3.3, 2.2 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).
1250	455.30	2.04	
1251	535.32	2.59	
1252	512.30	2.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.45 (bs, 2H), 7.04 (bs, 1H), 6.50 (bs, 1H), 6.16

【表３２３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(bs, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.99 (bs, 1H), 2.15 (bs, 1H), 1.85 (dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1253	517.00	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (s, 6H), 6.87 (s, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (s, 6H).
1254	572.40	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1255	551.53	3.15	
1256	452.40	1.77	
1257	578.15	2.02	
1258	556.40	2.20	
1259	524.60	1.51	
1260	590.33	2.18	
1261	494.50	1.86	
1262	509.30	1.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.57 - 6.43 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.06 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1263	557.22	2.39	
1264	568.90	2.98	
1265	425.30	1.76	
1266	558.30	2.04	
1267	558.30	2.75	

【２０１２】

【表３２４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1268	563.30	2.00	
1269	570.30	1.86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.82 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.80 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 2.27-2.15 (obscured m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 11.2 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1270	539.37	1.68	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 14.94 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 18.0, 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 1.44 (d, 6H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.07 (d, J = 5.4 Hz, 9H).
1271	497.26	1.52	
1272	504.50	1.47	
1273	464.50	1.25	
1274	565.20	1.98	
1275	560.24	2.67	
1276	543.43	2.75	
1277	538.20	1.94	
1278	490.00	1.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 6H).
1279	556.40	2.92	
1280	481.50	2.07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 6H).
1281	584.20	2.29	

【表３２５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1282	528.27	1.94	
1283	525.30	1.70	
1284	554.20	1.94	
1285	502.30	157.00	
1286	542.16	1.90	
1287	524.30	1.47	
1288	499.35	1.42	
1289	556.40	2.76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 (dq, J = 9.7, 4.9 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.06 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.48 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1290	504.20	1.70	
1291	420.40	1.77	
1292	425.00	1.60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.87 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76 (s, 4H), 1.29 (s, 6H).
1293	545.13	1.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 4H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1294	475.20	4.69	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (s, 9H), 2.05 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.89 (s, 2H), 7.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.39 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.50 (s, 1H).

【２０１３】

【表３２６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1295	523.20	2.12	
1296	526.20	1.89	
1297	466.00	2.03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.31 (s, 3H), 0.66 (d, J = 16.9 Hz, 4H).
1298	447.40	1.73	
1299	543.13	2.65	
1300	504.20	2.01	
1301	552.20	2.01	
1302	516.25	1.67	
1303	568.35	2.14	
1304	582.28	2.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.36 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.62 (qd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 2.98 (dt, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.21 - 1.79 (m, 5H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1305	485.20	2.18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1H), 8.11 - 7.78 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.20 (d, J = 8.8 Hz, 10H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) ? 7.30 (dd, J = 9.0, 6.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.19 (s, 9H).
1306	456.08	2.91	
1307	450.30	1.79	
1308	557.24	2.64	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 - 8.75 (d, 1H), 7.90 - 7.87 (d, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.96 - 6.93 (d, 1H), 6.77 - 6.67 (m, 2H), 4.05 (t, J = 9.23, 1H), 3.80 - 3.77 (d, 2H), 3.48 (t, J = 9.45, 1H), 2.9 6 - 2.86 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.01

【表３２７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.36 - 1.34 (m, 6H), 1.07 - 1.04 (d, 6H)
1309	556.34	3.03	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 - 8.44 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (d, 1H), 6.74 - 6.70 (d, 1H), 3.79 - 3.76 (d, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.1 3 (s, 6H), 1.07 - 1.04 (d, 6H)
1310	467.00	2.08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.99 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 0.67 (d, J = 17.0 Hz, 4H).
1311	484.00	1.99	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) ? 12.34 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.04 (s, 9H).
1312	507.50	1.66	
1313	568.40	2.73	
1314	469.26	2.08	
1315	578.16	2.04	
1316	511.20	1.24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.74 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (dt, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.30 - 8.18 (m, 2H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 5.41 - 5.26 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 2H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
1317	521.30	1.88	
1318	441.19	1.93	
1319	604.30	3.24	

【２０１４】

【表３２８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1320	533.22	3.07	
1321	488.50	2.74	
1322	497.15	1.62	
1323	579.45	3.40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H), 7.86 - 7.83 (d, 1H), 7.73 - 7.70 (d, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 4H), 7.33 (t, J = 8.13, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (d, 1H), 3.85 - 3.82 (d, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.06 - 1.9 8 (m, 1H), 1.15 (m, 4H), 1.00 - 0.97 (d, 6H), 0.81 (s, 6H)
1324	545.21	2.05	
1325	525.50	2.00	
1326	549.43	2.77	
1327	525.30	1.74	
1328	539.60	1.73	
1329	532.20	1.85	
1330	479.30	2.16	
1331	442.21	1.80	
1332	554.10	2.14	
1333	540.31	1.96	
1334	466.23	1.66	
1335	498.40	1.68	
1336	549.43	3.01	
1337	533.22	3.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 - 8.07 (d, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 4H), 7.18 - 7.15 (d, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 4H), 6.60 - 6.57 (d, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.04 (q, J = 6.92, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.31 (t, J = 6.92, 3H)
1338	481.00	1.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).
1339	607.21	2.04	
1340	557.00	1.91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 12.8, 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (d, J = 12.8 Hz, 2H),

【表３２９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2.87 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.57 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
1341	539.20	1.83	
1342	494.00	1.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.33 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.00 (s, 2H).
1343	494.40	1.60	
1344	505.31	2.55	
1345	538.60	1.23	
1346	509.00	1.44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.03 (s, 4H), 2.38 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1347	496.00	2.28	
1348	592.19	1.91	
1349	445.22	2.12	
1350	442.21	1.80	
1351	522.00	1.87	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.07 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 67.1, 10.4 Hz, 5H), 4.78 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (d, J = 5.9 Hz, 6H).
1352	499.30	1.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.22 - 13.30 (m, 1H), 12.56 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 5.31 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17.5, 7.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 8.8 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.87 (d,

【２０１５】

【表３３０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			J = 6.3 Hz, 3H).
1353	464.00	1.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.86 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 6H).
1354	497.21	1.50	
1355	424.30	1.84	
1356	540.00	3.27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1357	496.20	2.09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 7.3, 6.3 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.78 - 1.50 (m, 6H), 1.21 (h, J = 10.9, 10.4 Hz, 4H).
1358	465.39	3.36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.98 - 7.95 (d, 1H), 7.75 - 7.72 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.8, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.87 - 6.84 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.14 (s, 9H)
1359	586.60	2.24	
1360	548.60	1.60	
1361	587.30	2.22	
1362	546.20	2.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.32 (d, J = 54.8 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 - 3.15 (m, 2H), 2.36 -

【表３３１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2.15 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1363	525.50	1.65	
1364	522.30	1.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.21 (ddt, J = 17.6, 11.9, 6.4 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.90 - 0.79 (m, 3H).
1365	593.20	2.40	
1366	580.50	1.89	
1367	550.40	2.69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 4.01 (dd, J = 15.5, 9.3 Hz, 3H), 3.79 (q, J = 14.0, 13.4 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.52 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1368	583.20	2.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.42 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1369	500.30	1.27	
1370	521.50	2.27	
1371	571.40	1.57	
1372	509.00	1.34	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.97 (s, 3H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.85

【２０１６】

【表３３２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(s, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H).
1373	472.50	1.50	
1374	557.08	2.48	
1375	527.20	1.99	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 4.5 Hz, 2H), 5.38 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (ddt, J = 9.8, 7.1, 3.7 Hz, 2H), 2.11 - 1.89 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.34 - 1.22 (m, 6H).
1376	509.30	2.27	
1377	528.60	1.89	
1378	484.30	1.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58 - 6.37 (m, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H, 溶媒ﾋﾟｰｸにより不明瞭), 2.28 (s, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.54 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 7H), 1.47 - 1.03 (m, 7H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1379	456.20	1.38	
1380	594.50	1.84	
1381	570.45	1.21	
1382	541.40	0.80	
1383	552.50	1.18	
1384	466.30	1.45	
1385	556.30	2.20	
1386	430.30	1.14	
1387	595.30	2.32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1388	653.40	1.88	^{1}H NMR (400 MHz, ﾒﾀﾉｰﾙ-d_4) δ 7.81 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz,

【表３３３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 6.88 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.39 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.51 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 20.5, 12.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.17 (td, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.52 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.45 - 1.35 (m, 12H), 1.23 - 1.12 (m, 3H).
1389	584.40	1.34	
1390	481.30	2.02	
1391	590.60	2.05	
1392	499.00	1.23	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 4H), 4.09 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).
1393	532.00	1.84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.83 (s, 3H), 6.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.23 (d, J = 15.3 Hz, 9H), 2.07 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).
1394	526.00	1.67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.83 (d, J = 19.7 Hz, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1395	557.36	2.50	
1396	540.00	3.26	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 - 7.95 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 10.2, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H),

【２０１７】

【表３３４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			3.92 - 3.67 (m, 3H), 2.43 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 2.08 (ddt, J = 32.6, 13.3, 6.3 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 17.5 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 5H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1397	538.30	1.25	
1398	524.30	1.17	
1399	538.30	1.25	
1400	558.34	2.73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 22.1, 7.6 Hz, 2H), 6.89 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1401	430.00	1.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 2H), 7.24 - 7.07 (m, 1H), 6.82 - 6.61 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.46 (s, 4H), 2.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.23 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 2H).
1402	561.40	2.07	
1403	541.00	1.79	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 3H), 4.24 - 3.99 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.25 (s, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
1404	661.40	1.84	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.73 (s, 1H), 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 6H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.39 (q, J = 16.4, 13.3 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.09 (dd, J =

【表３３５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.5, 6.8 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
1405	568.39	1.26	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.70 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.46 (dd, J = 11.1, 6.4 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 1.62 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.17 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
1406	529.20	2.32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.07 (dt, J = 7.3, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.07 (dq, J = 119.9, 7.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.05 - 0.91 (m, 7H).
1407	542.50	1.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.82 (broad s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.45 (br s, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.89 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (br s, 2H), 2.20 (br s, 1H), 2.02 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1408	481.00	1.15	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (s, 5H), 7.14 (d, J = 42.4 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).
1409	556.50	2.19	

【２０１８】

【表３３６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1410	547.50	2.33	
1411	512.50	1.78	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 13.85 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.61 (bra s, 1H), 3.24 (br t, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.58 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.14 (dd, J = 12.4, 7.7 Hz, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.78 (br t, J = 11.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 6H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
1412	481.40	1.77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 2H), 4.43 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 6H).
1413	509.00	1.17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 - 6.86 (m, 4H), 4.14 (d, J = 84.4 Hz, 7H), 2.40 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1414	590.60	1.63	
1415	551.00	1.46	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
1416	512.30	3.06	
1417	552.60	1.19	
1418	543.20	2.40	
1419	471.50	1.79	
1420	404.30	1.03	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 2H, 溶媒ﾋﾟｰｸに

【表３３７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			より不明瞭), 2.31 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 9.4 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1421	515.00	1.27	H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 18.9, 8.7 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 19.9, 9.2 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 49.8, 18.9 Hz, 7H), 3.80 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).
1422	534.00	1.72	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 26.0 Hz, 5H), 3.60 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
1423	430.30	1.27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1424	572.30	1.50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 - 12.38 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 - 6.10 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.50 - 1.34 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1425	511.00	1.71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ

【２０１９】

【表３３８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			9.77 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 4H), 4.28 - 4.12 (m, 4H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
1426	565.34	2.30	
1427	537.30	2.11	
1428	518.00	1.43	
1429	662.20	2.07	
1430	558.30	1.84	
1431	512.50	1.56	
1432	565.50	1.94	
1433	485.00	1.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.28 (s, 4H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.15 - 4.02 (m, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
1434	566.06	1.77	
1435	562.50	1.62	
1436	525.30	1.89	
1437	551.20	1.81	
1438	472.50	1.31	
1439	516.30	1.40	
1440	557.30	2.44	
1441	526.60	1.33	
1442	538.30	1.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 3H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.87 (bs, 1H), 1.95 (p, J = 8.0 Hz, 2H), 1.83 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 6H), 0.95 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 6H).
1443	528.40	1.83	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 13.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.65 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.72 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.16 -

【表３３９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2.02 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 12.3, 9.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1444	556.30	1.69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.15 (s, 1H), 2.05 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.2 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1445	576.60	1.63	
1446	501.20	2.12	
1447	562.60	1.61	
1448	556.60	1.68	
1449	494.00	1.33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 3H), 4.34 (s, 10H), 4.04 (s, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1450	542.81	2.48	
1451	529.10	2.41	
1452	570.00	2.19	
1453	509.00	1.64	
1454	508.00	1.44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.91 (s, 4H), 4.10 (d, J = 78.6 Hz, 6H), 2.37 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1455	458.50	1.10	
1456	579.45	3.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18-7.15 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.89-6.85 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.80-3.77 (d, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 0.97-0.94 (d, 3H)
1457	508.00	1.66	

【２０２０】

【表３４０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1458	551.20	2.14	
1459	584.60	1.54	
1460	523.20	1.89	
1461	568.60	1.54	
1462	512.30	1.36	
1463	552.30	1.42	
1464	531.08	2.14	
1465	571.30	2.55	
1466	525.30	1.84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).
1467	548.60	1.59	
1468	416.16	2.91	
1469	584.60	1.57	
1470	523.00	1.73	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.92 (dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.27 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.32 (s, 3H
1471	526.28	1.08	
1472	570.30	1.88	
1473	514.50	1.40	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 15.64 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.67 (br s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H) overlapped with 2.65-2.72 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 12.5, 8.2 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). 幾分かのｸﾞﾘｰｽｼｸﾞﾅﾙ検出.
1474	494.00	1.48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98

【表３４１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1475	523.20	2.37	
1476	510.00	1.37	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 19.2, 7.9 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.54 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 33.8, 9.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
1477	542.96	2.48	
1478	504.50	2.19	
1479	605.20	2.43	
1480	508.00	1.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
1481	468.20	2.80	
1482	585.30	2.29	
1483	571.00	3.17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.85 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1484	554.60	2.01	
1485	528.34	1.30	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 -

【２０２１】

【表３４２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.90 (dt, J = 17.7, 7.3 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.19 (td, J = 6.4, 4.0 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 12.5, 6.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (dq, J = 12.4, 6.3 Hz, 3H), 1.77 (ddd, J = 14.3, 8.9, 5.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 8H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H). (ｵﾚﾌｨﾝとﾍﾐｱｾﾀｰﾙの 1:1 混合物により 2 ｾｯﾄのﾋﾟｰｸ)
1486	483.20	2.14	
1487	528.34	1.21	
1488	524.28	1.21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.07 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (td, J = 13.6, 13.1, 6.9 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1489	460.30	1.56	
1490	544.60	1.79	
1491	525.30	1.90	
1492	537.30	1.84	
1493	553.50	2.20	
1494	510.30	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (q, J = 9.5, 8.6 Hz, 2H),

【表３４３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			0.92 (s, 6H).
1495	528.50	1.43	
1496	518.22	2.99	DMSO(d6) δ 8.86 - 8.84 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 - 8.51 (d, 1H), 8.17 - 8.14 (d, 1H), 8.01 - 7.99 (d, 1H), 7.84 (t, J = 7.81, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.13 (s, 9H)
1497	573.10	1.77	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.03 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 3.92 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 12.6, 7.3 Hz, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.87 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1498	495.00	1.23	
1499	545.03	2.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.48 (dd, J = 10.4, 6.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 10.4, 7.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 2.71 (dt, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 2.04 (qd, J = 13.5, 7.5 Hz, 2H), 1.76 (dt, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1500	474.30	1.34	
1501	514.24	2.00	
1502	567.40	2.39	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.82 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.09 - 1.00 (m, 12H).

【２０２２】

【表３４４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1503	475.30	1.27	
1504	553.00	1.76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.60 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.42 (s, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1505	432.30	1.31	
1506	538.30	1.29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 - 8.48 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (h, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.96 (qq, J = 6.6, 3.2 Hz, 2H), 1.68 (tq, J = 8.5, 5.2, 4.7 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
1507	418.30	1.17	
1508	576.60	1.61	
1509	509.00	1.70	
1510	458.30	1.48	
1511	446.20	1.49	
1512	525.30	2.31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (dt, J = 21.0, 10.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (bs, 1H), 1.81 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1513	507.50	2.16	
1514	525.30	1.92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 5.28 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 6.0 Hz, 2H),

【表３４５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2.36 (s, 3H), 1.99 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
1515	556.50	1.83	
1516	510.30	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.53 (dt, J = 10.1, 6.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.82 (ddd, J = 11.4, 6.6, 3.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.37 (td, J = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 0.62 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
1517	511.20	1.92	
1518	505.20	2.18	
1519	563.20	2.13	
1520	676.60	2.46	
1521	560.50	1.61	
1522	627.44	1.34	
1523	540.00	1.67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.19 (d, J = 38.0 Hz, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.44 (s, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1524	472.30	1.23	
1525	504.30	2.22	
1526	557.30	2.22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.59 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.06 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

【２０２３】

【表３４６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1527	552.30	1.42	
1528	535.50	1.76	
1529	540.30	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 2.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.06 (ddd, J = 19.9, 9.8, 4.6 Hz, 3H), 1.26 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1530	555.20	2.34	
1531	569.50	2.01	
1532	542.60	1.89	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 14.55 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.57 (br m, 3H), 6.59 (br s, 1H), 4.75 and 5.49 (br m, 2H), 4.04 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.55 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.66 (br s, 1H), 2.11 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.82 (br s, 1H), 1.42-1.36 (br m, 6H), 1.21 (br s, 3H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1533	604.60	2.10	
1534	460.30	1.03	
1535	578.60	1.78	
1536	420.20	1.09	
1537	539.30	2.17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 17.4, 8.5 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.96 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1538	484.30	1.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 - 12.52 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.38 - 7.93 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.36 (m,

【表３４７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.66 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1539	493.00	1.72	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.93 (s, 2H), 7.50 (d, J = 32.1 Hz, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 4.31 (d, J = 65.9 Hz, 4H), 4.05 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
1540	564.50	1.69	
1541	510.00	1.37	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 19.4, 7.9 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.54 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 34.0, 9.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
1542	500.00	1.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 3H), 4.27 - 4.12 (m, 3H), 4.05 - 3.97 (m, 3H), 2.40 (s, 7H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
1543			
1544	524.40	1.89	
1545	577.60	2.29	
1546	500.00	1.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).
1547	516.50	1.47	
1548	572.20	1.99	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 15.07 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H),

【２０２４】

【表３４８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			6.38 (s, 2H), 3.93 (ddd, J = 13.4, 6.0, 2.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 2.06 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.07 - 0.95 (m, 9H).
1549	578.55	3.75	7.61-7.58 (d, 1H), 7.46 (t, J=7.15, 1H), 7.21-7.18 (d, 1H), 7.04-7.01 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80-6.68 (m, 2H), 6.51-6.47 (d, 1H),6.32-6.28 (d,3H), 3.76-3.74 (d, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 0.96 -0.93 (d, 6H)
1550	458.30	1.75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1551	456.38	3.05	
1552	569.30	2.40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 20.4, 8.2 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.08 - 0.93 (m, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).
1553	496.50	1.95	
1554	562.60	1.59	
1555	557.00	1.46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 3H), 4.22 (dd, J = 26.1, 10.6 Hz, 4H), 4.03 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 2.43 (s, 6H),

【表３４９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2.25 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).
1556	458.30	1.72	
1557	548.50	1.60	
1558	551.50	1.75	
1559	621.30	2.35	
1560	611.50	2.06	
1561	500.30	1.73	
1562	550.40	2.60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 3H), 6.86 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 3H), 3.79 (d, J = 16.5 Hz, 4H), 3.00 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 6.8, 3.0 Hz, 6H).
1563	571.20	2.73	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (dt, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.18 (dtd, J = 12.0, 9.2, 7.9, 4.3 Hz, 1H), 2.08 (dh, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.39 - 1.23 (m, 6H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H),
1564	415.20	1.49	
1565	502.00	1.13	
1566	616.50	1.99	
1567	572.40	1.48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.03 (dd, J = 9.4, 6.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3

【２０２５】

【表３５０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			Hz, 3H).
1568	444.00	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (d, J = 21.1 Hz, 9H), 1.14 (s, 9H).
1569	578.30	2.63	
1570	558.98	2.36	
1571	456.40	1.44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.36 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.55 (dq, J = 8.8, 4.7, 4.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 1.36 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.81 - 0.71 (m, 2H), 0.50 (dq, J = 8.8, 5.5, 3.7 Hz, 2H).
1572	590.20	2.24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.70 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 7H).
1573	448.20	1.32	
1574	566.20	1.43	
1575	474.20	1.13	
1576	509.00	1.41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 19.4, 7.9 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.20 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 24.9 Hz, 4H), 2.93 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).
1577	538.40	1.91	
1578	579.52	1.50	
1579	573.35	2.17	
1580	515.02	2.35	

【表３５１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1581	556.50	1.83	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 - 12.53 (s,1H), 8.17 - 7.93 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.21 (s, 6H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1582	509.00	1.34	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.97 (s, 3H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.32 (s, 4H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H).
1583	488.00	1.31	
1584	536.40	2.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 7.19 (dt, J = 30.9, 7.9 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 22.6 Hz, 4H), 4.16 - 3.92 (m, 4H), 3.82 (d, J = 14.9 Hz, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (td, J = 7.5, 2.5 Hz, 3H).
1585	441.50	2.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 - 8.85 (m, 2H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.15 (s, 9H).
1586	604.60	2.09	
1587	542.00	1.75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 5.70 (s, 2H), 4.13 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 33.5, 9.7 Hz, 5H), 2.36 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).
1588	617.30	2.64	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d,

【２０２６】

【表３５２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			J = 8.7 Hz, 1H), 5.39 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.96 - 3.68 (m, 2H), 2.29 (ddt, J = 9.6, 6.7, 3.6 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.27 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 6H).
1589	524.30	2.17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 (p, J = 6.1, 5.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.84 (pt, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
1590	458.20	1.54	
1591	509.00	1.20	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (d, J = 27.3 Hz, 4H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.33 (d, J = 45.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).
1592	531.09	2.15	
1593	556.30	1.69	
1594	472.30	1.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.26 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 3.81 (dq, J = 14.5, 5.6 Hz, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 2H, 溶媒により不明瞭), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.22 - 1.11 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1595	474.40	1.12	
1596	543.00	1.48	
1597	544.00	1.64	
1598	535.20	1.92	
1599	446.40	1.44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.32 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.76 (dd, J = 11.6, 5.7

【表３５３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			Hz, 1H), 1.50 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 1.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 0.92 - 0.79 (m, 9H).
1600	640.60	2.11	
1601	526.60	1.78	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.79 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.56 (tt, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.2, 8.3 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 11.2, 9.0 Hz, 1H), 2.66 (dt, J = 13.8, 8.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 3H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
1602	468.20	2.80	
1603	424.00	1.75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.27 - 8.00 (m, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.17 (dq, J = 13.0, 7.1, 6.7 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1604	559.30	2.18	
1605	566.32	1.68	
1606	500.00	1.47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 3H), 4.27 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
1607	408.20	0.98	
1608	563.60	2.13	
1609	537.20	1.97	
1610	567.50	1.91	
1611	570.30	2.02	
1612	570.30	2.02	
1613	528.60	1.85	
1614	562.60	1.61	
1615	535.50	1.75	
1616	605.00	1.67	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.27 (s, 1H),

【２０２７】

【表３５４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.26 (d, J = 33.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
1617	514.30	1.89	
1618	539.00	1.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.60 (d, J = 7.4 Hz, 6H), 1.43 (s, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1619	533.30	2.40	
1620	528.50	1.77	^{1}H NMR (400 MHz, ｸﾛﾛﾎﾙﾑ-d) δ 13.87 (broad s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.80 (broad s, 2H), 4.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.69 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 12.3, 9.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1621	504.23	1.97	
1622	573.14	2.40	
1623	525.30	1.89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.31 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 5H), 1.71 - 1.57 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
1624	571.40	1.55	
1625	566.32	1.67	
1626	516.60	1.58	
1627	430.30	1.19	

【表３５５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1628	524.40	1.65	
1629	557.03	2.48	
1630	535.30	2.43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 - 6.44 (m, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.44 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.25 - 1.09 (m, 2H), 0.85 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 6H).
1631	537.30	1.80	
1632	474.30	1.18	
1633	540.60	1.91	
1634	515.30	0.95	
1635	472.30	1.79	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.55 (s, 6H), 0.97 (s, 6H).
1636	500.20	1.27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 10.50 - 9.90 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1637	539.40	2.47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.46 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.38 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (dq, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 8H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1638	472.30	1.82	

【２０２８】

【表３５６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1639	571.36	2.49	
1640	534.30	2.08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.18 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.09 (q, J = 10.6 Hz, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.40 - 2.18 (m, 3H), 2.06 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.68 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.56 (td, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H), 1.05 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1641	590.00	3.06	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.93 (dt, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 3.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.22 (dt, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.57 - 1.33 (m, 7H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1642	510.00	1.52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 4.24 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
1643	494.60	1.06	
1644	529.20	2.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 10.0, 6.9 Hz, 2H), 2.06 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.01 (t, J = 8.3 Hz, 6H).

【表３５７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1645	567.50	1.78	
1646	552.32	1.39	
1647	584.42	1.36	
1648	549.60	2.10	
1649	536.50	1.49	
1650	549.30	2.44	
1651	512.30	1.86	
1652	598.00	2.83	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (ddd, J = 10.2, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1653	455.40	2.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.67 - 6.61 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.13 (s, 9H).
1654	566.32	1.68	
1655	512.00	1.60	
1656	553.40	2.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.07 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1657	554.20	2.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (s,

【２０２９】

【表３５８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2H), 4.29 (s, 1H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.03 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 3H), 1.54 (ddd, J = 36.2, 22.1, 10.7 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1658	472.20	1.71	
1659	553.50	1.69	
1660	525.30	1.38	
1661	545.09	2.22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.50 (qd, J = 11.1, 4.8 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 3H), 3.68 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.74 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1662	526.00	1.21	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 97.7, 47.9 Hz, 7H), 5.31 (s, 1H), 4.50 (d, J = 44.1 Hz, 3H), 4.11 (s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.40 (d, J = 29.2 Hz, 10H).
1663	553.00	1.81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.62 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.43 (s, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1664	538.30	1.62	
1665	512.60	1.67	
1666	532.00	1.72	
1667	593.20	2.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.95 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.86

【表３５９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.25 (dt, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.49 (qd, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1668	529.00	2.40	
1669	494.00	1.38	
1670	469.40	1.60	
1671	538.29	1.27	
1672	540.30	1.58	
1673	519.30	1.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.11 (s, 1H), 7.73 - 7.46 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.79 (dt, J = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 3.31 (td, J = 10.8, 3.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 1.99 (ddd, J = 23.1, 12.1, 6.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.04 (dd, J = 6.5, 1.9 Hz, 6H).
1674	592.30	1.42	
1675	586.20	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.79 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.87 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.06 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 19.1 Hz, 12H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
1676	498.00	1.43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (d, J = 113.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.39 - 7.07 (m, 7H), 6.94 (s, 1H), 4.29 (d, J = 27.5 Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).
1677	458.30	1.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.34 - 5.83 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.17 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 1.82 (dd, J =

【２０３０】

【表３６０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 8H), 1.39 (dd, J = 26.5, 14.4 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.69 (ddd, J = 12.8, 7.9, 4.9 Hz, 1H), 0.43 - 0.32 (m, 2H), 0.07 - 0.00 (m, 2H).
1678	491.50	1.74	
1679	519.20	1.78	
1680	573.30	2.25	
1681	557.00	1.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.08 (d, J = 30.9 Hz, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
1682	542.60	1.97	
1683	444.30	1.32	
1684	557.40	1.56	
1685	529.29	2.29	
1686	593.37	2.47	
1687	594.20	1.66	
1688	594.20	1.64	
1689	593.33	2.44	
1690	594.20	1.67	
1691	580.35	1.74	
1692	569.33	2.06	
1693	580.32	1.71	
1694	579.34	2.39	
1695	583.30	1.48	
1696	613.50	1.62	
1697	474.40	1.35	
1698	474.40	1.35	
1699	472.30	1.21	
1700	569.40	1.65	
1701	480.21	1.62	
1702	539.30	1.56	
1703	583.50	1.74	
1704	513.41	2.61	
1705	526.16	1.40	
1706	496.31	1.14	
1707	526.18	1.24	
1708	520.32	2.43	
1709	514.30	1.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz,

【表３６１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (broad s, 2H), 6.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.86 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 2.57 (br m, 2H), 2.21 (br s, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
1710	541.30	1.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 8.22 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 13.0, 7.1 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 1.97 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 8H), 1.46 - 1.32 (m, 3H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1711	446.18	2.53	
1712	482.24	0.73	
1713	494.57	1.08	
1714	506.20	1.15	
1715	613.50	1.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 10.5, 7.4 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.44 (dd, J = 5.7, 3.9 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 5.8, 4.0 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 5.8, 3.8 Hz, 2H), 3.49 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.81 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 4H).
1716	494.31	1.52	
1717	524.52	2.49	
1718	447.08	2.71	
1719	511.31	2.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (d, 1H), 7.53 - 7.50 (dd, 1H), 7.33 - 7.30 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 3H), 3.70(s, 3H), 2.26 (s, 3H),

【２０３１】

【表３６２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2.26 - 2.17 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1 H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.88 - 0.86 (d, 3H)
1720	492.10	2.12	
1721	534.18	1.98	
1722	508.31	2.64	
1723	586.30	2.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.01 - 11.30 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.37 (s, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.46 (s, 2H), 0.28 (s, 2H).
1724	556.20	2.02	
1725	458.30	1.36	
1726	522.35	1.65	
1727	525.30	2.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 3H), 8.09 (s, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.48 - 7.37 (m, 4H), 6.99 (dq, J = 13.5, 6.1 Hz, 7H), 6.52 - 6.38 (m, 4H), 6.17 - 6.02 (m, 6H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 6H), 3.07 - 2.88 (m, 7H), 2.19 (s, 8H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.81 (q, J = 8.4, 7.7 Hz, 3H), 1.61 (s, 8H), 1.57 (s, 8H), 1.41 - 1.30 (m, 11H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 9H).
1728			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.16 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1729	570.20	2.07	
1730	534.30	1.91	
1731	496.30	1.29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

【表３６３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			11.79 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1732	513.00	1.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.05 (dq, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 0.97 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 12H).
1733	527.22	1.46	
1734	474.09	2.57	
1735	496.20	1.53	
1736	486.33	1.49	
1737	568.20	2.00	
1738	496.31	1.14	
1739	552.40	1.70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.57 - 12.26 (m, 2H), 7.69 (s, 0H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.19 - 7.02 (m, 7H), 6.93 (s, 3H), 6.74 - 5.97 (m, 4H), 3.52 (q, J = 6.9 Hz, 12H), 2.35 (s, 9H), 2.18 (s, 4H), 1.85 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.59 (s, 8H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 18H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 9H), 3.05 - 2.58 (m, 6H).
1740	538.22	1.37	
1741	553.40	2.75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.10 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 1.98 (m, 2H), 1.82

【２０３２】

【表３６４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
1742	544.30	1.32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 0H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.22 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1743	543.30	1.95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (broad d, 1H), 12.47 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (br t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.21 (br m, 1H), 2.07 (hep, J = 6.6 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 5H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1744	539.53	2.10	
1745	526.21	1.18	
1746	568.50	1.99	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.7, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.49 (d, J = 12.5 Hz, 4H).
1747	510.16	1.47	

【表３６５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1748	511.20	1.34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.01 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.82 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1749	486.40	2.76	
1750	556.00	2.08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.30 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.57 (d, J = 18.9 Hz, 6H), 1.41 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1751	517.32	2.45	
1752	527.30	1.38	
1753	429.07	1.97	
1754	554.20	1.98	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 2.00 (ddd, J = 14.6, 11.5, 6.1 Hz, 3H), 1.87 (dd, J = 11.9, 6.4 Hz, 1H), 1.66 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 5.2 Hz, 10H), 0.68 - 0.38 (m, 2H).
1755	534.42	2.82	
1756	522.42	2.92	
1757	509.21	1.36	^{1}H NMR (DMSO(d6)) δ 12.85 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (dd, 1H), 8.00 - 7.97 (d, 2H),

【２０３３】

【表３６６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.89 (t, J = 7.80, 1H), 7.75 - 7.72 (dd, 1H), 7.69 - 7.66 (d, 2H), 7.54 - 7.51 (d, 1H), 7.17 - 7.14 (d, 1H), 6.60 - 6.57 (dd, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.29 (t, J = 11.86, 1H), 0.70 - 0.68 (d, 3H)
1758	542.60	1.63	
1759	590.40	2.09	
1760	529.40	1.68	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.38 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 - 6.47 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.04 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.01 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1761	527.22	2.10	
1762	670.00	3.60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.23 (m, 5H), 7.23 - 7.04 (m, 5H), 6.83 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.98 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
1763	542.29	1.64	
1764	475.29	1.95	
1765	447.30	1.37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 2H), 8.22 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 5.0 Hz, 10H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1766	480.28	1.36	
1767	487.30	2.90	
1768	549.50	2.14	

【表３６７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1769	447.98	1.58	
1770	516.41	2.28	
1771	494.50	1.71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1772	466.29	1.96	
1773	559.34	2.56	
1774	525.50	1.68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1775	523.32	1.90	
1776	512.51	3.00	
1777	548.23	2.54	
1778	545.23	2.58	^{1}H NMR DMSO(d6) δ 12.76 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (dd, 1H), 8.06 (t, J = 7.80, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.58 - 7.56 (m, 2H), 7.16 - 7.13 (d, 1H), 6.94 - 6.91 (d, 1H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.30 (q, J = 11.76, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.24 (t, J = 11.86, 1H), 0.58 - 0.56 (d, 3H)
1779	515.15	1.72	
1780	515.21	1.61	
1781	556.00	1.85	
1782	491.20	2.41	
1783	613.30	1.36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.84

【２０３４】

【表３６８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (p, J = 10.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 12.5 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1784	501.30	1.48	
1785	550.30	1.71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1786	527.36	0.99	
1787	671.60	1.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 7.5, 3.9 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (ddd, J = 7.5, 5.3, 2.7 Hz, 3H), 3.48 (dd, J = 5.7, 3.7 Hz, 2H), 3.45 - 3.42 (m, 2H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1788	610.30	2.23	
1789	561.60	2.32	
1790	484.27	0.92	
1791	501.40	1.61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 12.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01

【表３６９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 6.7, 4.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 0H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1792	496.27	1.48	
1793	514.30	1.25	
1794	430.27	1.70	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 - 8.16 (dd, 1H), 7.73 - 7.70 (dd, 1H), 7.865 (t, J = 7.80, 1H), 7.20 - 7.17 (d, 1H), 6.74 - 6.71 (d, 1H), 6.69 - 6.69 (dd, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 21H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 2H), 0.74 - 0.65 (m, 1H), 0.51 - 0.34 (m, 2H), 0.09 - 0.03 (m, 2H)
1795	548.20	2.27	
1796	520.32	2.35	
1797	581.20	1.77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 4H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.83 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.83 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.95 (dp, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
1798	499.31	2.48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (dd, 1H), 8.06 (t, J = 7.91, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 3H), 7.53 - 7.50 (dd, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 3H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (t, J = 11.86, 1H), 0.65 - 0.63 (d, 3H)

【２０３５】

【表３７０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1799	535.30	1.72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 1H), 12.54 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 3H), 7.91 - 7.74 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.90 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1800	501.41	3.06	
1801	533.31	1.16	
1802	529.20	1.58	
1803	517.40	1.64	
1804	524.30	1.69	
1805	502.31	2.38	
1806	535.02	2.67	
1807	485.50	1.53	
1808	528.19	1.48	
1809	508.28	1.78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.92 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1810	494.60	1.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.02 (td, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 1.88 (ddt, J = 30.9, 11.8, 6.0 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.22 (dd, J = 19.8, 6.3 Hz, 3H), 0.97 - 0.82 (m, 9H).
1811	531.35	1.24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5

【表３７１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.81 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 7H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1812	613.30	1.47	
1813	485.20	2.18	
1814	524.22	1.97	
1815	592.30	2.02	
1816	536.22	1.85	
1817	570.20	2.07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 19.7, 7.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.31 (dt, J = 17.2, 8.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.86 (td, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 11.7, 6.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.52 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.69 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1818	514.21	1.42	
1819	490.29	1.52	
1820	482.24	0.76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 12.1 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1821	566.40	2.24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz,

【２０３６】

【表３７２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.54 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.04 (s, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.80 (d, J = 10.2 Hz, 1H).
1822	510.53	1.06	
1823	505.31	1.34	
1824	491.30	1.16	
1825	526.13	1.42	
1826	517.32	2.03	
1827	494.20	2.49	
1828	511.31	2.52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (d, 1H), 7.51 - 7.48 (dd, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 6.85 - 6.82 (dd, 1H), 6.74 - 6.70 (m, 2H), 6.60 - 6.57 (dd, 1H), 3.94 (q, J = 7.04, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.25 (t, J = 6.92, 3H), 0.88 - 0.86 (d, 3H)
1829	480.28	0.99	
1830	515.20	1.58	
1831	519.12	2.38	
1832	541.30	1.72	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 16.7, 7.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.55 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.03 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1833	545.23	2.34	
1834	459.39	2.54	

【表３７３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1835	610.20	2.22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.53 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.19 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.04 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.56 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 0.97 (dd, J = 13.9, 6.7 Hz, 10H).
1836	556.00	2.13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.41 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.41 (s, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1837	521.30	1.64	
1838	492.40	2.52	
1839	486.33	1.53	
1840	514.40	2.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.00 - 0.95 (m, 6H).
1841	500.21	2.37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.81 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (dd, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (d, 1H), 7.26 (t, J = 8.13, 1H), 7.12 - 7.09 (d, 1H),

【２０３７】

【表３７４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			6.99 - 6.96 (dd, 1H), 6.55 - 6 .52 (dd, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (t, J = 12.09, 1H), 0.72 - 0.70 (d, 3H)
1842	495.40	2.60	
1843	524.29	1.74	
1844	514.30	1.39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.68 (broad s, 2H), 6.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.77 (m, 1H), 2.44 (m, 2H 溶媒ﾋﾟｰｸと一部重複), 2.12 (br s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.41-1.38 (m, 1H 次のｼｸﾞﾅﾙと重複), 1.34-1.31 (m, 6H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1845	538.60	1.32	
1846	588.50	1.65	
1847	528.26	1.45	
1848	511.50	1.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.0, 8.1 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 7H), 1.43 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1849	491.23	1.63	
1850	474.30	0.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94-6.58 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H, 先のｼｸﾞﾅﾙにより不明瞭), 6.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.53 - 3.30 (m, 2H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.61 (m,

【表３７５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			5H), 1.52 (s, 6H), 1.36 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1851	514.22	1.39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.53 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 12.2 Hz, 7H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1852	522.20	1.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 7.1, 5.5 Hz, 3H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.80 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 17.8, 11.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.37 (dd, J = 27.9, 9.4 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 27.6, 18.9 Hz, 1H), 1.57 (s, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).
1853	528.14	1.59	
1854	502.52	1.03	
1855	556.20	1.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.41 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 42.8, 10.7 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 12.1, 6.6 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 24.3, 11.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 3H), 1.93 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.48 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 1.01 - 0.81 (m, 14H).
1856	515.40	1.69	
1857	516.23	1.51	
1858	515.17	1.58	
1859	469.40	1.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31

【２０３８】

【表３７６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H, 溶媒ﾋﾟｰｸにより不明瞭), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 3.7 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1860	524.25	1.63	
1861	497.27	1.58	
1862	495.40	1.68	
1863	556.20	2.01	
1864	556.00	1.85	
1865	487.30	1.88	
1866	511.15	1.33	
1867	529.36	1.13	
1868	458.40	1.69	
1869	514.15	1.45	
1870	476.19	2.17	
1871	494.60	1.45	
1872	500.21	2.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.25 - 8.22 (d, 1H), 8.15 - 8.13 (dd, 1H), 7.88 (t, J = 7.91, 1H), 7.62 - 7.59 (dd, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (d, 1H), 7.27 (t, J = 7.91, 1H), 7.08 (t, J = 7.91, 1H), 6.53 - 6.50 (dd, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (t, J = 11.91, 1H), 0.79 - 0.77 (d, 3H)
1873	484.27	0.94	
1874	487.30	2.59	
1875	518.22	1.47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 - 9.26 (dd, 1H), 9.17 - 9.14 (d, 1H), 8.44 - 8.41 (d, 1H), 8.33 (t, J = 7.80, 1H), 8.23 - 8.22 (d, 1H), 8.14 - 8.12 (dd, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.82 - 7.78 (dd, 1H), 6.75 - 6.72 (d, 1H), 7.50 - 7.47 (dd, 1H), 6.53 - 6.50 (dd, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39- 1.34 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (d, 3H)
1876	570.00	2.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ

【表３７７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.39 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.84 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 18.4 Hz, 6H), 1.38 (s, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.65 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1877	549.43	1.81	
1878	527.20	1.47	
1879	537.43	1.63	
1880	511.14	1.59	
1881	445.28	2.38	
1882	591.60	1.39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 10.1, 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 18.4, 17.6 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.12 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.05 (s, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 - 0.92 (m, 1H), 0.89 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1883	562.40	1.54	
1884	473.19	2.73	
1885	556.00	2.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 25.5 Hz, 5H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.08 (d, J = 42.4 Hz, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.58 (d, J = 17.2 Hz, 6H), 1.39 (s, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.72 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1886	497.27	1.36	
1887	535.40	1.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

【２０３９】

【表３７８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.45 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.68 (broad s, 2H), 6.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.20 - 2.02 (br m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1888	482.30	1.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.97 (ddd, J = 31.6, 19.5, 11.1 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 3H), 1.48 (dt, J = 4.5, 2.5 Hz, 7H), 1.43 - 1.25 (m, 2H), 1.25 - 0.91 (m, 3H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1889	538.34	1.78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 6.87 - 6.58 (m, 2H), 6.48 (s, 2H), 4.69 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1890	581.20	1.76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 4H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.84 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.07 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.19 (s, 6H).
1891	536.50	1.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz,

【表３７９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 6.44 (s, 2H), 5.03 (dt, J = 10.8, 6.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.28 (dd, J = 12.8, 10.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.19 (dq, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 12.0, 5.9 Hz, 2H), 1.72 - 1.51 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.47 - 1.19 (m, 9H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1892	494.20	2.42	
1893	563.60	2.26	
1894	552.39	1.98	
1895	528.20	1.52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.01 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1896	529.30	1.80	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 2H), 8.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.44 (broad t, 1H), 6.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.72-2.70 (m , 2H), 2.22 (br s, 1H), 2.05 (sep, J = 8.0 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1897	516.36	1.50	
1898	480.10	2.33	
1899	533.22	2.84	
1900	526.30	1.59	
1901	570.50	2.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H),

【２０４０】

【表３８０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			6.88 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.55 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.83 (s, 6H).
1902	509.21	2.59	
1903	524.34	1.50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.69 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1904	533.31	1.12	
1905	494.20	2.32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.80 - 7.77 (d, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (d, 2H), 7.33 - 7.06 (m, 4H), 6.75 - 6.53 (m, 2H), 5.14 - 5.12 (d, 1H), 2.21 (t, J = 10.66, 1H), 1. 88 - 1.81 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 9H), 1.22 (t, J = 11.65, 1H), 0.85 - 0.83 (d, 1H), 0.56 - 0.54 (d, 2H)
1906	534.12	2.82	
1907	552.50	1.08	
1908	473.19	2.70	
1909	506.21	2.75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (dd, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 3H), 7.47 - 7.44 (dd, 1H), 7.42 - 7.39 (d, 1H), 7.10 - 7.07 (d, 1H), 7.05 - 7.02 (d, 1H), 6.52 - 6.49 (dd, 1H), 2.80 - 2.6 1 (m, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (t, J = 11.91, 1H), 0.72 - 0.70 (d, 3H)
1910	498.23	1.63	

【表３８１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1911	460.40	1.34	
1912	512.40	1.82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.10 (dq, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 2.01 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.54 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1913	533.31	1.09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.67 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.73 (tt, J = 16.6, 8.3 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1914	533.31	1.18	
1915	552.30	1.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 13.6, 7.5 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.23 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.27 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.12 (qd, J = 12.2, 11.5, 5.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.35 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.05 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 4H).
1916	472.30	1.70	
1917	495.40	2.60	
1918	550.38	1.88	
1919	501.41	3.02	
1920	500.50	1.44	
1921	534.25	1.75	
1922	498.50	1.67	

【２０４１】

【表３８２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1923	510.16	1.36	
1924	511.31	2.48	
1925	485.50	1.56	
1926	523.32	2.90	
1927	497.40	1.40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1928	528.40	2.25	
1929	549.13	2.85	
1930	498.23	1.65	
1931	538.40	2.65	
1932	472.29	2.49	
1933	517.32	1.70	
1934	551.50	1.82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 12.56 - 12.50 (m, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.83 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.90 (dd, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1935	548.60	1.72	
1936	473.19	2.85	
1937	545.23	1.42	
1938	480.10	2.21	
1939	489.10	2.19	
1940	524.52	2.48	
1941	518.22	2.63	
1942	618.70	1.47	
1943	554.34	1.46	
1944	498.53	1.05	
1945	510.31	1.42	
1946	499.50	1.60	
1947	494.28	1.44	
1948	569.30	1.49	

【表３８３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
1949	508.31	2.00	
1950	534.28	1.80	
1951	494.57	1.10	
1952	542.60	1.99	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (broad s, 1H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (br s, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.59 (br s, 2H), 2.20 (br s, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1953	549.43	2.72	
1954	503.30	1.52	
1955	521.22	2.49	
1956	569.50	2.27	
1957	502.31	2.10	
1958	466.28	1.33	
1959	496.60	2.30	
1960	535.30	1.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 12.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 7H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1961	553.20	2.26	
1962	496.28	0.92	
1963	514.21	1.82	
1964	524.25	1.54	
1965	511.31	2.52	
1966	520.40	1.80	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.09 (td, J = 6.4, 3.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.15 (dt, J = 16.6, 8.6 Hz, 3H), 1.83 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 17.4 Hz, 7H), 1.44 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 12.1 Hz, 1H),

【２０４２】

【表３８４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1967	490.32	1.50	
1968	548.23	2.62	
1969	538.40	2.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (q, J = 7.4, 6.9 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.6, 5.4 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.22 (dt, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.04 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1970	528.40	1.62	
1971	528.42	2.68	
1972	511.31	2.45	
1973	583.70	1.68	
1974	472.50	1.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.77 - 6.56 (m, 2H), 6.42 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.66 (dd, J = 12.3, 10.5 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.17 - 1.05 (m, 1H), 0.73 - 0.63 (m, 1H), 0.58 - 0.47 (m, 1H), 0.40 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 0.24 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 0.07 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H).
1975	542.30	1.65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.69 (broad s, 2H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1976	567.00	2.19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

【表３８５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			8.85 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.31 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (dt, J = 16.2, 7.6 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1977	550.33	2.61	
1978	508.31	2.63	
1979	538.30	1.77	
1980	497.20	1.30	
1981	521.61	1.73	
1982	506.25	1.26	
1983	514.31	2.67	
1984	609.60	1.41	
1985	529.32	1.98	
1986	542.23	2.86	
1987	534.12	2.79	
1988	487.30	2.88	
1989	518.22	2.19	
1990	495.40	1.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 4H), 1.84 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
1991	508.32	1.12	
1992	487.30	2.39	
1993	556.00	1.85	
1994	526.18	1.38	
1995	570.20	1.86	
1996	500.51	2.65	
1997	497.50	1.07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.19 -

【２０４３】

【表３８６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			5.99 (m, 1H), 5.26 - 5.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 16.0 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1998	532.16	1.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.65 (m, 3H), 3.96 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.41 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
1999	496.19	1.21	
2000	499.40	1.55	
2001	499.31	2.89	
2002	552.40	1.87	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (s, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.43 (d, J = 22.8 Hz, 2H), 6.11 (s, 2H), 3.55 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2003	506.21	2.00	
2004	486.40	2.18	
2005	509.21	1.46	
2006	532.16	1.46	
2007	517.15	1.70	
2008	528.21	1.28	
2009	682.20	2.26	
2010	553.40	2.43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.05 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (q, J = 10.6, 8.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.05 (dp, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz,

【表３８７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2011	512.51	2.69	
2012	524.52	2.10	
2013	511.31	2.08	
2014	560.25	1.88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.38 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2015	485.20	2.31	
2016	490.32	1.47	
2017	494.31	1.52	
2018	528.19	1.54	
2019	515.51	3.21	
2020	494.30	1.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.02 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.88 (ddq, J = 24.1, 11.8, 6.1, 5.5 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 6.8, 4.5 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2021	511.18	1.33	
2022	472.50	1.55	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.20 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 12.8, 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.53 - 2.37 (m, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 18.4, 9.3 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.27 (d, J = 13.6 Hz, 9H), 1.25 - 1.16 (m,

【２０４４】

【表３８８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			3H), 0.70 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 0.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.15 (s, 2H).
2023	542.23	2.65	
2024	488.20	2.49	
2025	474.99	2.98	
2026	472.29	1.98	
2027	613.50	1.72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.82 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.84 (m, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 2.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2028	501.30	1.62	
2029	542.29	1.62	
2030	472.29	2.57	
2031	496.24	1.57	
2032	489.40	2.07	
2033	514.21	1.40	
2034	496.60	1.57	
2035	520.17	1.49	
2036	512.50	1.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (broad s, 1H), 8.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.52 (likely d, 2H, partially overlapped with DMSO), 2.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.13 (br m, 1H), 1.95 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2037	495.40	1.55	
2038	501.41	2.98	
2039	553.40	2.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ

【表３８９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.55 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (ddd, J = 14.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
2040	534.22	1.01	
2041	526.02	2.29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (dd, 1H), 7.78 (t, J = 7.80, 1H), 7.67 - 7.64 (d, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (dd, 1H), 7.0 - 6.97 (d, 1H), 6.83 - 6.80 (d, 1H), 6.53 - 6. 50 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.32 (t, J = 11.91, 1H), 0.77 - 0.74 (d, 3H)
2042	533.50	1.47	
2043	496.30	1.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 3H), 2.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.90 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2044	458.18	2.35	
2045	476.25	1.38	
2046	500.18	1.40	
2047	516.40	1.23	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.26 - 8.11 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 12.7, 7.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.75 (m, 1H), 2.57 - 2.40 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m,

【２０４５】

【表３９０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 1.77 - 1.35 (m, 12H), 1.17 - 0.89 (m, 9H).
2048	534.22	1.08	
2049	544.33	2.68	
2050	502.33	1.44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 10.2, 6.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 15.0, 8.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.96 (ddd, J = 17.2, 12.6, 6.5 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.52 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2051	529.36	1.13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2052	498.53	1.08	
2053	458.49	2.14	
2054	505.20	1.37	
2055	512.51	2.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (dd, 1H), 7.88 (t, J = 8.02, 1H), 7.68 - 7.65 (d, 1H), 7.50 - 7.47 (dd, 1H), 7.06 - 7.03 (dd, 1H), 6.61 - 6.58 (dd, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.11 (m, 5H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.51 - 1.29 (m, 7H), 0.78 - 0.75 (d, 1.5H), 0.71 - 0.68 (d, 1.5H)

【表３９１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
2056	494.30	1.06	
2057	501.11	3.27	
2058	570.20	1.99	
2059	527.22	3.17	
2060	538.33	2.62	
2061	535.02	2.71	
2062	556.20	1.96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.12 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
2063	498.34	1.82	
2064	514.31	2.39	
2065	526.18	1.43	
2066	500.23	1.42	
2067	499.40	1.50	
2068	467.19	1.43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 8.32 - 8.30 (dd, 1H), 8.18 - 8.16 (dd, 1H), 8.11 - 8.08 (d, 1H), 8.01 (t, J = 7.91, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (dd, 2H), 7.06 (t, J = 6.26, 1H), 6.62 - 6.59 (dd, 1 H), 2.46 - 2.43(d, 1H), 1.93 - 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (t, J = 11.91, 1H), 0.68 - 0.66 (d, 3H)
2069	574.40	1.51	
2070	542.29	1.53	
2071	528.22	1.53	
2072	524.22	2.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.49 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (dd, 1H), 7.69 - 7.66 (dd, 1H), 7.60 (t, J = 7.80, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 4H), 6.85 - 6.82 (d, 2H), 6.74 - 6.71 (d, 1H), 6.53 - 6.50 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.47, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (t, J = 11.65, 1H), 0.82 -

【２０４６】

【表３９２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			0.80 (d, 3H)
2073	495.30	1.53	
2074	517.32	1.36	
2075	461.19	2.68	
2076	492.40	2.00	
2077	540.40	1.46	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.50 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.9, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.7, 5.8 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 1H, 溶媒ピークにより不明瞭), 2.88 - 2.68 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 4H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
2078	550.33	2.02	
2079	583.30	1.59	
2080	497.40	1.36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2081	553.20	2.26	
2082	481.30	1.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 2H), 8.06 (t, J = 8.13, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 4H), 7.00 - 6.98 (d, 1H), 6.65 - 6.62 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1. 26 (t, J = 11.87, 1H), 0.65 - 0.63 (d, 3H)
2083	523.32	2.14	
2084	499.40	1.59	
2085	538.29	1.23	
2086	511.30	2.13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.04 - 2.85 (m,

【表３９３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2087	549.43	2.09	
2088	496.24	1.27	
2089	538.34	1.88	
2090	524.52	2.54	
2091	527.16	1.45	
2092	450.50	1.84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 8.02 (ddt, J = 9.9, 7.2, 1.6 Hz, 4H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 15.4 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.67 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2093	494.31	1.69	
2094	520.32	2.62	
2095	538.34	1.84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.76 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.39 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2096	491.40	1.17	
2097	484.30	1.41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H, 溶媒ﾋﾟｰｸにより不明瞭), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.67

【２０４７】

【表３９４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(m, 3H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.52 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 1.49 - 0.95 (m, 7H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2098	506.21	2.66	
2099	517.32	2.55	
2100	492.30	1.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.31 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.20 (dp, J = 18.4, 6.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 4H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2101	498.30	1.37	
2102	484.30	2.09	
2103	528.17	1.51	
2104	546.23	1.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.21 (q, J = 9.7, 7.7 Hz, 2H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
2105	502.26	1.41	
2106	520.32	2.21	
2107	548.23	2.68	
2108	509.21	2.57	
2109	473.19	2.72	
2110	494.31	1.45	
2111	547.33	2.45	
2112	536.50	1.40	
2113	532.50	2.29	
2114	512.30	1.18	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.41 (s,

【表３９５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 7H), 1.34 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H).
2115	539.23	2.51	
2116	458.18	2.27	
2117	514.40	2.02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 4H), 3.30 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2118	547.33	2.32	
2119	522.42	2.59	
2120	516.36	1.53	
2121	557.20	1.71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 7.73 (s, 3H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.69 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.95 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 23.9 Hz, 6H), 1.50 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2122	538.33	2.56	
2123	534.42	2.52	
2124	514.15	1.42	
2125	505.22	1.38	
2126	530.24	1.57	
2127	494.31	1.53	
2128	518.30	1.93	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 15.7, 7.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.38 (ddd, J = 61.0, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (ddd,

【２０４８】

【表３９６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			J = 17.3, 11.5, 5.4 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.04 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2129	571.38	1.58	
2130	475.29	2.83	
2131	474.09	1.63	
2132	480.28	0.99	
2133	480.50	2.09	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2134	568.33	1.62	
2135	462.39	1.74	
2136	516.41	2.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 3H), 7.96 - 7.94 (dd, 1H), 7.86 (t, J = 8.02, 1H), 7.70 - 7.67 (d, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 5H), 7.27 - 7.24 (d, 1H), 6.45 - 6.42 (dd, 1H), 2.07 - 1 .91 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (t, J = 11.91, 1H), 0.79 - 0.77 (d, 3H)
2137	512.51	2.56	
2138	529.20	1.64	
2139	516.20	1.31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.7, 8.5 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.84 (td, J = 11.1, 3.7 Hz, 2H), 3.38 - 3.18 (m, 2H), 2.84 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 4H), 1.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 30.6, 10.5 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 10H).
2140	525.42	1.65	
2141	534.60	1.23	
2142	522.42	2.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.63 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.13 -

【表３９７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			8.11 (dd, 1H), 8.01 - 7.98 (d, 1H), 7.81 (t, J = 7.80, 1H), 7.71 - 7.68 (dd, 1H), 7.45 - 7.42 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.92, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.52 - 6.49 (dd, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (m, 10H), 0.74 - 0.72 (d, 3H)
2143	550.33	2.55	
2144	535.50	1.76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (ddt, J = 24.0, 15.6, 7.9 Hz, 4H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.54 - 6.35 (m, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.90 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
2145	501.11	2.34	
2146	500.21	2.30	
2147	471.39	2.56	
2148	497.30	1.49	
2149	528.19	1.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 6.3, 3.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 3H), 4.04 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 2H), 2.15 (td, J = 11.6, 10.3, 5.8 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.40 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2150	446.40	1.27	^{1}H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 11.5, 8.8 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 11.5, 8.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 -

【２０４９】

【表３９８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2.11 (m, 3H), 1.86 (dd, J = 12.7, 10.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2151	531.12	2.71	
2152	488.50	2.10	
2153	539.50	1.87	
2154	495.40	1.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 12.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.38 - 2.13 (m, 8H), 1.88 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2155	536.30	2.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.15 (t, J = 12.5 Hz, 4H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (dt, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2156	516.36	1.55	
2157	506.21	1.34	
2158	512.16	1.32	
2159	503.30	1.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 12.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (td, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.37 (ddd, J = 11.9, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.54 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2160	495.40	2.16	
2161	501.11	2.53	
2162	503.40	1.52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

【表３９９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.67 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (ddt, J = 8.2, 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.35 (tdd, J = 8.1, 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.25 (tt, J = 11.7, 6.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2163	508.16	1.42	
2164	496.28	0.93	
2165	519.12	2.58	
2166	480.10	2.02	
2167	447.08	2.52	
2168	510.41	2.20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (dd, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 3H), 7.23 - 7.20 (d, 1H), 7.16 - 7.13 (d, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.79 - 6.73 (m 2H), 6.57 - 6.54 (dd, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.66 (s, 3H) , 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (t, J = 12.09, 1H), 0.76 - 0.74 (d, 3H)
2169	525.42	2.44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (dd, 1H), 8.03 (t, J = 7.80, 1H), 7.77 - 7.74 (d, 2H), 7.16 - 7.13 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 - 7.02 (dd, 1H), 6.83 - 6.80 (d, 1H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.99 (s , 1H), 5.94 (s, 1H), 5.26, (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (t, J = 11.86, 1H), 0.67 - 0.65 (d, 3H)
2170	539.40	2.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.01 (bs, 2H), 6.52 (bs, 1H), 6.24 (bs, 2H), 5.32 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.01 - 2.73 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz,

【２０５０】

【表４００】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2171	570.50	2.19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 10.1, 2.2, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.05 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.83 (s, 6H).
2172	508.31	1.55	
2173	515.51	3.19	
2174	497.30	1.48	
2175	550.33	1.25	
2176	481.50	1.52	
2177	526.02	2.42	
2178	556.20	1.96	
2179	526.32	2.25	
2180	522.40	1.86	
2181	487.30	2.37	
2182	533.22	2.72	
2183	500.23	1.49	
2184	480.50	1.57	
2185	492.18	1.47	
2186	495.40	2.60	
2187	522.42	2.86	
2188	459.39	2.57	
2189	514.17	1.42	
2190	524.52	2.32	
2191	528.50	1.50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (broad s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.70 (br s 先のｼｸﾞﾅﾙと重複, 2H), 6.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H),

【表４０１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1.53 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2192	544.40	1.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.67 (broad s, 2H), 6.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.19 (ddd, J = 9.9, 5.9, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (ddd, J = 9.8, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.41 (br s, 2H), 2.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2193	519.42	2.24	
2194	540.20	1.67	
2195	526.13	1.39	
2196	470.30	1.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.77 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 1.47 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2197	460.29	2.34	
2198	537.43	1.62	
2199	490.32	1.45	
2200	432.37	2.23	
2201	584.40	2.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 18.8, 10.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.79 (s, 1H),

【２０５１】

【表４０２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1.61 (d, J = 22.2 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.86 (dd, J = 16.6, 6.5 Hz, 6H).
2202	500.21	2.74	
2203	496.60	1.72	
2204	614.20	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.51 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 - 2.72 (m, 2H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.80 (qd, J = 10.5, 5.7 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2205	498.53	1.05	
2206	510.41	2.30	
2207	511.30	1.48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.82 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.44 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (dd, J = 12.1, 8.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2208	535.32	2.08	
2209	598.30	1.63	
2210	558.25	1.85	
2211	527.22	3.22	
2212	529.20	0.81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 19.3, 6.1 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 10.6, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.66 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.33 (m, 2H), 2.20 - 2.03 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 4H), 1.43 (d, J = 19.0 Hz, 3H),

【表４０３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1.35 - 1.12 (m, 1H), 0.86 - 0.73 (m, 6H).
2213	570.20	1.97	
2214	510.41	2.57	
2215	485.20	1.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.55 (m, 4H), 2.16 (s, 1H), 1.83 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 4.1 Hz, 6H), 1.36 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2216	614.20	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.63 - 4.34 (m, 1H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.93 (tt, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2217	534.12	2.88	
2218	486.40	2.53	
2219	515.20	1.65	
2220	526.34	1.63	
2221	476.19	2.36	
2222	515.20	1.57	
2223	550.22	1.10	
2224	554.20	2.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 2.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.24 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.04 - 0.94 (m, 6H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2225	486.33	1.45	
2226	529.32	1.56	

【２０５２】

【表４０４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
2227	538.32	1.22	
2228	551.60	2.40	
2229	494.28	1.50	
2230	466.30	1.38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.26 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.33 (p, J = 1.8 Hz, 0H), 2.20 (s, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2231	512.20	1.35	
2232	496.40	1.20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.19 (m, 5H), 2.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2233	527.22	2.22	
2234	551.50	1.82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.45 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2235	511.30	1.52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10

【表４０５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 16.1, 9.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.62 (d, J = 1.4 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2236	502.50	1.66	
2237	574.60	1.59	
2238	542.50	1.44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.69 (broad s, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H), 2.02 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.24 (br s, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2239	497.51	2.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 7.88 - 7.85 (d, 1H), 7.50 - 7.47 (d, 1H), 7.31 - 7.28 (d, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 4H), 6.63 - 6.60 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (d, 3H)
2240	488.33	1.38	
2241	524.24	1.55	
2242	486.20	1.58	
2243	707.50	1.57	
2244	497.20	1.30	
2245	550.22	1.10	
2246	430.40	1.80	
2247	527.30	1.47	
2248	514.40	1.44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.68 (broad s, 2H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1.94 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.84 (dd,

【２０５３】

【表４０６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 4H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2249	525.42	2.42	
2250	472.29	2.32	
2251	518.22	2.48	
2252	487.30	2.84	
2253	545.23	2.34	
2254	537.43	2.28	
2255	492.40	2.73	
2256	525.30	1.57	
2257	482.24	0.90	
2258	570.00	3.40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.05 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2259	502.24	1.76	
2260	536.22	2.32	
2261	549.43	2.69	
2262	528.12	2.54	
2263	549.43	2.30	
2264	515.21	2.70	
2265	440.40	1.17	
2266	516.20	1.31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.48 (s, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.7, 8.5 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.84 (td, J = 11.1, 3.7 Hz, 2H), 3.38 - 3.18 (m, 2H), 2.84 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 4H), 1.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 30.6, 10.5 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 10H).
2267	539.60	1.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 6.5, 3.5 Hz,

【表４０７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.37 (td, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.05 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.99 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2268	497.13	1.40	
2269	568.20	2.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.49 (q, J = 9.8 Hz, 1H), 2.71 - 2.51 (m, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.61 (dt, J = 22.9, 10.5 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2270	531.12	2.72	
2271	610.30	2.23	
2272	502.52	1.05	
2273	515.21	2.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.81 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (dd, 1H), 8.06 (t, J = 7.91, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.09 (m, 3H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.37 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 1 .94 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (t, J = 11.86, 1H), 0.67 - 0.65 (d, 3H)
2274	517.32	1.37	
2275	466.29	1.87	
2276	527.40	1.62	
2277	444.60	1.40	
2278	529.20	1.71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.62 (s, 1H), 12.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 6.4, 4.3 Hz,

【２０５４】

【表４０８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 17.6, 10.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2279	566.30	1.82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 17.9, 7.5 Hz, 2H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 3.11 - 2.91 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (dq, J = 17.3, 9.3, 8.4 Hz, 1H), 1.90 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 10H).
2280	516.23	1.54	
2281	494.30	1.08	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.55 - 5.48 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 2.56 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2282	502.31	2.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (dd, 1H), 7.93 (t, J = 7.80, 1H), 7.74 - 7.71 (dd, 1H), 7.61 - 7.58 (d, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.13 - 7.10 (d, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.56 - 6.53 (dd, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.32 (t, J = 11.87, 1H), 0.73 - 0.71 (d, 3H)
2283	524.22	1.65	

【表４０９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
2284	503.30	1.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (ddd, J = 12.0, 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 10.5, 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2285	550.33	1.49	
2286	537.43	3.02	
2287	494.50	1.63	
2288	509.22	1.23	
2289	570.30	2.21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.52 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.7, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 3.83 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.05 (dt, J = 13.3, 4.3 Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.61 (d, J = 11.7 Hz, 5H), 1.12 (t, J = 9.5 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.95 - 0.80 (m, 2H).
2290	498.23	1.27	
2291	502.26	1.39	
2292	534.12	2.70	
2293	527.22	2.36	
2294	496.30	1.44	
2295	501.30	1.46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 6.27 - 6.13 (m, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 3.4 Hz, 6H),

【２０５５】

【表４１０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
2296	534.20	1.70	
2297	548.23	2.70	
2298	501.11	2.43	
2299	506.21	2.30	
2300	497.30	1.62	
2301	522.30	2.22	
2302	532.22	1.41	
2303	512.23	1.56	
2304	491.23	1.61	
2305	474.39	2.52	
2306	539.40	2.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.26 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (q, J = 6.6, 6.1 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
2307	460.29	2.51	
2308	471.39	2.51	
2309	527.22	2.12	
2310	510.41	2.25	
2311	474.40	1.00	
2312	500.30	1.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 10.4 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2313	564.42	1.95	
2314	482.20	1.34	
2315	541.30	1.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 - 12.32 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 溶媒ﾋﾟｰｸにより

【表４１１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			不明瞭),2.21 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 6H), 1.51 (d, J = 10.8 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2316	509.21	2.17	
2317	457.28	2.40	
2318	460.29	2.31	
2319	510.19	1.02	
2320	481.30	2.30	
2321	550.33	2.40	
2322	536.50	2.01	
2323	544.27	1.17	
2324	474.09	2.01	
2325	610.70	1.93	
2326	588.30	1.32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.63 (m, 0H), 6.79 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.13 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2327	488.29	1.36	
2328	508.31	1.79	
2329	503.21	2.21	
2330	472.29	2.57	
2331	580.00	3.15	
2332	485.20	2.20	
2333	518.22	1.47	
2334	532.16	1.44	
2335	561.14	2.31	
2336	487.30	2.89	
2337	534.25	1.83	
2338	506.21	2.08	
2339	472.30	1.46	
2340	484.30	2.52	
2341	502.31	1.84	
2342	445.28	2.29	
2343	490.30	2.55	
2344	625.60	1.71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m,

【２０５６】

【表４１２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.18 (s, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.98 (s, 1H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H). (ｱﾐﾄﾞ回転異性体)
2345	498.53	1.09	
2346	474.09	2.70	
2347	561.60	2.32	
2348	499.40	1.59	
2349	500.17	1.29	
2350	453.98	1.90	
2351	474.30	1.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 38.7, 11.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 6H), 1.43 - 1.24 (m, 2H), 0.73 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
2352	519.04	1.49	
2353	524.52	2.49	
2354	462.39	1.84	
2355	514.17	1.43	
2356	515.22	1.77	
2357	526.32	2.22	
2358	554.70	1.81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (broad s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 6.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.39 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.48-2.38 (br m, 2H), 2.26 (dd, J = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 1.92-1.90 (br m, 2H), 1.80-1.75 (br m, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.51 (t, J =

【表４１３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			11.5 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2359	495.40	1.34	
2360	515.40	1.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 2H), 8.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (broad s, 1H), 6.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.85 (sep, J = 6.2 Hz, 1H), 2.71 (br s, 2H), 2.22 (br s, 1H), 1.88 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2361	484.30	1.74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.24 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.48 (d, J = 5.0 Hz, 7H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 4H).
2362	552.60	1.24	
2363	481.23	1.10	
2364	525.30	2.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2365	549.43	2.57	
2366	550.30	1.72	
2367	500.20	1.04	
2368	508.32	1.13	
2369	511.15	1.63	
2370	562.40	1.58	
2371	445.28	2.37	
2372	502.50	1.59	
2373	492.30	1.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

【２０５７】

【表４１４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.26 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.88 - 4.57 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.49 - 1.26 (m, 10H), 1.19 (dtd, J = 13.5, 9.0, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.62 - 0.44 (m, 2H), 0.32 - 0.21 (m, 2H).
2374	569.30	2.39	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).
2375	556.30	2.43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.84 - 11.49 (m, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.26 - 8.05 (m, 0H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.64 (d, J = 21.5 Hz, 6H), 1.24 - 1.04 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 10.5 Hz, 2H).
2376	540.20	2.11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.88 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.21 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J =

【表４１５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			10.8 Hz, 1H), 1.17 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.69 (dt, J = 9.3, 5.7 Hz, 1H), -0.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H).
2377	541.20	1.63	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.19 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.05 (ddd, J = 19.8, 13.3, 7.1 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 17.4 Hz, 6H), 1.03 (dd, J = 7.5, 3.4 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2378	528.12	2.64	
2379	510.17	1.51	
2380	510.15	1.46	
2381	534.12	2.50	
2382	506.21	2.34	
2383	529.32	1.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (dd, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (d, 1H), 7.13 - 7.10 (d, 1H), 6.63 - 6.60 (dd, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.83 - 2.80 (m, 2 H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.37 (t, J = 11.98, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.79 - 0.77 (d, 3H)
2384	511.25	1.47	
2385	526.02	2.69	
2386	500.60	1.53	
2387	523.32	1.90	
2388	532.21	1.49	
2389	506.21	1.37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 - 9.00 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 8.18 - 8.16 (dd, 1H), 8.08 - 8.05 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (dd, 1H), 7.63 - 7.60 (dd, 1H), 6.66 - 6.63 (dd, 1H), 2.28 - 2. 24 (d, 2H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.17 (t, J =

【２０５８】

【表４１６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			11.09, 1H), 0.15 - 0.13 (d, 3H)
2390	549.13	2.70	
2391	494.20	2.42	
2392	534.30	1.67	
2393	462.39	1.80	
2394	498.50	1.58	
2395	522.30	1.86	
2396	475.29	1.93	
2397	534.12	2.50	
2398	549.50	2.03	
2399	500.19	1.68	
2400	547.33	2.26	
2401	519.27	1.44	
2402	549.13	2.81	
2403	528.19	1.46	
2404	569.50	1.59	
2405	441.40	1.13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2406	542.20	1.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2407	549.43	2.09	
2408	513.41	2.62	
2409	499.31	2.49	
2410	525.30	1.62	
2411	481.50	1.83	
2412	461.19	2.69	
2413	510.17	1.46	
2414	476.29	1.42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 8.14 (s, 3H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J =

【表４１７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 3.78 (ddd, J = 16.8, 10.7, 6.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 12.2, 5.8 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (dd, J = 15.4, 8.1 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2415	523.32	2.92	
2416	538.17	1.49	
2417	645.50	1.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.25 (ddd, J = 34.6, 18.8, 7.3 Hz, 7H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 4.26 - 3.97 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.51 (m, 3H), 2.30 - 2.04 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.37 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.17 (s, 1H), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 3H). (回転異性体)
2418	517.14	1.14	
2419	471.30	1.19	
2420	497.51	2.15	
2421	516.41	2.36	
2422	515.20	1.60	
2423	543.43	1.87	
2424	481.40	1.50	
2425	516.20	1.31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.47 (s, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3, 0.5 Hz, 1H), 6.78 - 6.59 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.84 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 4H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.65 (dd, J = 30.6, 10.5 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 10H).
2426	496.60	1.33	
2427	549.60	2.10	
2428	511.31	2.44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO)

【２０５９】

【表４１８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			δ 12.79 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (dd, 1H), 8.01 (t, J = 7.80, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.50 - 7.47 (d, 2H), 7.14 - 7.11 (d, 1H), 6.82 - 6.79 (d, 2H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.35 - 5.22 (m, 2H), 3 .60 (s, 3H), 2.18 - 1.87 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.31- 1.21 (m, 1H), 0.60 - 0.58 (d, 3H)
2429	500.20	1.70	
2430	405.36	1.83	
2431	514.21	1.67	
2432	540.40	1.36	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.55 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 6.0, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 11.5, 8.5 Hz, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 0H), 2.33 - 2.17 (m, 3H), 1.98 - 1.76 (m, 7H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
2433	524.52	1.75	
2434	459.39	2.51	
2435	484.24	0.94	
2436	526.40	1.22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2437	491.40	1.17	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.52 (m, 3H), 2.60 - 2.40 (m, 24H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H),

【表４１９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2438	481.30	1.50	
2439	587.25	2.39	
2440	511.16	1.69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 - 12.37 (m, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 4H), 1.89 (dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 2.7 Hz, 6H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2441	533.22	1.45	
2442	516.41	2.47	
2443	510.41	1.84	
2444	516.19	1.61	
2445	467.40	1.13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.83 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m , 1H), 1.89 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2446	500.50	1.27	
2447	502.48	1.03	
2448	538.38	1.61	
2449	517.32	1.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.22 - 9.21 (d, 1H), 9.08 - 9.07 (d, 1H), 8.13 - 8.11 (dd, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.87 - 7.84 (d, 1H), 7.81 - 7.78 (dd, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 3H), 7.28 - 7.2 5 (d, 1H), 6.49 - 6.46 (dd, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.61 - 0.59 (d, 3H)
2450	524.26	1.52	

【２０６０】

【表４２０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
2451	556.00	1.85	
2452	502.31	2.82	
2453	476.19	2.13	
2454	498.15	1.43	
2455	532.50	2.52	
2456	499.30	1.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 12.53 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.91 (td, J = 5.5, 2.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2457	532.16	1.46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.69 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 3H), 3.99 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.17 (dq, J = 15.9, 6.5 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2458	542.40	1.77	
2459	529.20	1.62	
2460	481.30	2.30	
2461	501.41	2.35	
2462	517.32	2.56	
2463	522.35	1.85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 2.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
2464	460.29	1.76	
2465	524.52	2.33	
2466	535.32	2.20	

【表４２１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
2467	447.30	1.39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 2H), 2.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 11.0 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.93 - 0.83 (m, 9H).
2468	532.41	1.35	
2469	511.16	1.64	
2470	509.21	2.73	
2471	455.40	1.22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 7.2, 6.4 Hz, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.76 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 3.8 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2472	490.32	1.50	
2473			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 7.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 15.3, 8.6 Hz, 2H), 6.96 (dt, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.52 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2474	514.21	1.42	
2475	588.50	1.62	
2476	550.33	2.40	
2477	582.60	1.82	
2478	505.22	1.36	
2479	570.40	2.14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz,

【２０６１】

【表４２２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 3H), 3.15 (dd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 18.0, 13.7, 7.5 Hz, 2H), 2.03 (td, J = 13.3, 6.6 Hz, 2H), 1.68 - 1.47 (m, 3H), 1.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.88 (dt, J = 23.3, 11.7 Hz, 7H).
2480	483.40	1.38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 1.46 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2481	540.20	1.67	
2482	514.21	1.43	
2483	509.50	1.84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 12.55 - 12.49 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.93 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2484	491.20	2.10	
2485	497.30	1.33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 2H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.38 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 6.5 Hz, 2H), 6.45 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.22

【表４２３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			(d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2486	509.21	2.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.91 - 7.88 (d, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 7.03 - 7.01 (dd, 1H), 6.61 - 6.58 (dd, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.12 - 1.09 (d, 3H), 1.10 - 1.07 (d, 3H), 0.89 - 0.87 (d, 3H)
2487	499.20	0.64	
2488	530.22	2.14	
2489	494.28	1.47	
2490	490.32	1.45	
2491	499.40	1.51	
2492	569.30	2.41	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.69 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 38.8, 13.1 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).
2493	524.52	2.39	
2494	510.16	1.42	
2495	518.22	2.30	
2496	533.31	1.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.62 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.47 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.45 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 3.9 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 11.7 Hz, 1H),

【２０６２】

【表４２４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H)..
2497	569.30	1.39	
2498	509.50	1.84	
2499	510.31	1.62	
2500	552.60	1.33	
2501	467.19	2.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.23 - 8.21 (dd, 1H), 7.90 - 7.87 (dd, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 4H), 7.48 (t, J = 7.47, 1H), 7.25 - 7.22 (d, 1H), 7.06 - 7.03 (dd, 1H), 6.74 - 6.71 (d, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 3H), 1.56 - 1.53 (d, 3H)
2502	508.31	2.50	
2503	531.12	2.53	
2504	550.33	1.74	
2505	498.53	1.09	
2506	517.32	1.87	
2507	471.39	2.22	
2508	599.60	2.25	
2509	467.19	2.14	
2510	538.31	1.68	
2511	548.30	2.27	
2512	523.36	1.74	
2513	502.31	2.51	
2514	551.30	1.60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2515	524.34	1.50	
2516	525.30	1.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 - 12.42 (m, 2H), 8.24 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 1.88 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

【表４２５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
2517	509.21	1.51	
2518	524.22	2.59	
2519	454.30	1.27	
2520	652.60	1.67	
2521	533.22	1.61	
2522	524.19	1.36	
2523	535.32	2.19	
2524	499.31	2.49	
2525	502.33	1.46	
2526	510.41	2.54	
2527	515.30	1.53	
2528	433.27	2.30	
2529	504.11	2.45	
2530	511.15	1.59	
2531	537.43	1.46	
2532	556.20	2.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
2533	517.32	2.55	
2534	565.50	1.97	
2535	404.46	1.96	
2536	544.33	2.76	
2537	559.04	2.32	
2538	598.50	2.21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 17.3, 9.4 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.82 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 2H), 1.58 (dd, J = 26.1, 16.0 Hz, 8H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 24.3 Hz, 9H).
2539	550.26	1.03	
2540	624.30	0.89	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J =

【２０６３】

【表４２６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			8.1 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 - 2.47 (m, 4H), 2.11 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 5H), 0.93 - 0.79 (m, 3H).
2541	525.40	1.55	
2542	485.50	1.52	
2543	546.27	1.16	
2544	488.20	2.47	
2545	530.14	1.78	
2546	533.22	1.98	
2547	524.30	1.28	
2548	454.30	1.27	
2549	525.60	1.72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.45 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.66 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 9.8, 9.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2550	512.51	1.80	
2551	497.51	2.16	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (d, 1H), 7.50 - 7.47 (dd, 1H) 7.39 - 7.33 (m, 2H), 6.87 - 6.84 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.75 - 6.72 (d, 1H), 6.61 - 6.58 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (d, 3H)
2552	568.20	2.00	
2553	458.40	1.26	
2554	490.30	1.86	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3

【表４２７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.36 (ddd, J = 9.5, 7.0, 4.7 Hz, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.04 (s, 9H).
2555	482.60	1.46	
2556	511.33	0.90	
2557	510.30	1.54	
2558	552.39	1.97	
2559	502.50	1.61	
2560	542.32	3.22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.07 (ddt, J = 23.2, 13.3, 6.4 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 18.0 Hz, 6H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2561	444.38	2.06	
2562	514.20	1.38	
2563	532.32	2.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 7.92 - 7.89 (d, 1H), 7.69 - 7.65 (d, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.28 - 7.24 (d, 2H), 6.57 - 6.54 (dd, 1H), 6.28 (t, J = 2.20, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1. 89 - 1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 - 1.34 (m, 1H), 0.90 - 0.87 (d, 3H)
2564	511.09	1.41	
2565	529.32	1.96	
2566	484.50	1.52	
2567	533.30	1.52	
2568	570.40	1.30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (dq, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J =

【２０６４】

【表４２８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			8.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.20 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.18 (dd, J = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.40 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2569	509.21	1.98	
2570	502.29	1.47	
2571	530.22	2.49	
2572	480.10	2.68	
2573	610.20	2.23	
2574	430.27	1.81	
2575	525.37	1.08	
2576	553.40	2.74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.4, 3.2 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.16 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (qt, J = 11.8, 7.9, 6.2 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2577	472.50	1.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.73 - 6.58 (m, 2H), 6.43 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.13 - 1.03 (m, 1H), 0.71 - 0.58 (m, 1H), 0.56 - 0.46 (m, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 1H), 0.24 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 0.12 - 0.01 (m, 1H).
2578	543.40	1.92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 2H), 8.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.38 (m, 1H), 6.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.71 (broad d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.22 (br s, 1H), 1.88 (dd, J =

【表４２９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2579	510.41	2.16	
2580	510.11	2.33	
2581	570.20	1.88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.18 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 2.01 - 1.59 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (t, J = 6.9 Hz, 9H).
2582	555.10	1.47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 0H), 3.32 - 3.32 (m, 6H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.33 (s, 0H), 4.52 - 4.39 (m, 5H), 3.74 - 3.65 (m, 5H), 2.86 - 2.61 (m, 1H), 2.21 (s, 7H), 2.19 - 2.10 (m, 5H), 1.85 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 7H), 1.58 (s, 7H), 1.40 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 8H).
2583	509.20	1.57	
2584	491.30	1.51	
2585	515.21	2.65	
2586	521.30	1.72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 1.51 - 1.32 (m, 8H), 1.18 (d, J = 10.2 Hz, 7H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2587	490.32	1.52	
2588	586.35	1.88	
2589	582.20	2.05	
2590	496.27	1.11	
2591	519.12	2.49	

【２０６５】

【表４３０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
2592	496.60	1.45	
2593	534.22	1.07	
2594	554.50	1.78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (broad s, 1H), 8.25-8.23 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.49 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.39 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 2.26 (dd, J = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.51 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2595	537.43	2.64	
2596	651.50	1.82	
2597	470.49	1.34	
2598	519.12	2.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 2H), 7.97 - 7.94 (d, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 5H), 6.65 - 6.62 (dd, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) , 1.40- 1.35 (m, 1H), 0.89 - 0.87 (d, 3H)
2599	458.18	1.80	
2600	546.13	2.70	
2601	541.33	1.65	
2602	476.19	2.38	
2603	542.20	1.85	
2604	540.20	1.67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.50 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 26.8, 13.4 Hz, 3H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 27.2, 9.9 Hz, 2H), 2.26 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 15.4, 8.5 Hz, 2H), 1.78 (dd, J = 12.4, 7.5 Hz, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.52 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.78 (d, J = 6.3

【表４３１】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			Hz, 3H).
2605	486.33	1.53	
2606	515.40	1.46	
2607	524.23	1.48	
2608	560.27	1.30	
2609	458.18	2.31	
2610	505.01	2.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.82 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (dd, 1H), 8.05 (t, J = 7.91, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (d, 2H), 7.42 - 7.39 (d, 2H), 7.21 - 7.18 (d, 1H), 6.64 - 6.61 (dd, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (t, J = 11.86, 1H), 0.61 - 0.59 (d, 3H)
2611	517.32	2.42	
2612	569.70	1.44	
2613	498.53	1.07	
2614	512.18	1.25	
2615	438.07	1.77	
2616	498.50	1.58	
2617	419.16	2.05	
2618	549.43	2.73	
2619	481.30	2.47	
2620	529.32	1.56	
2621	537.43	1.79	
2622	557.40	1.39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 1.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2623	524.57	1.04	
2624	557.40	1.82	
2625	513.41	2.78	
2626	495.40	1.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0

【２０６６】

【表４３２】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.44 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2627	539.23	2.51	
2628	515.21	1.38	
2629	539.50	1.78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2630	487.30	2.91	
2631	578.20	2.10	
2632	528.12	2.32	
2633	595.70	1.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 0.5 H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 0.5 H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.85 (ddd, J = 11.9, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 6H), 1.55 (2 一重項, 3H), 1.53 ((2 一重項, 3H), 1.39 (td, J = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 1.30 - 1.05 (m, 4H), 1.05 - 0.88 (m, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2634	573.20	1.73	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.69 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.51 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 19.3, 9.7 Hz,

【表４３３】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			2H), 3.58 (s, 1H), 3.49 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2635	509.30	1.63	
2636	506.19	1.26	
2637	497.51	2.10	
2638	498.50	1.65	
2639	466.29	2.26	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.14 - 8.12 (dd, 1H), 7.87 - 7.70 (m, 4H), 7.47 - 7.44 (d, 1H), 7.26 (t, J = 7.91, 2H), 7.09 - 7.06 (d, 1H), 6.94 (t, J = 7.36, 1H), 6.53 - 6.50 (dd, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (t, J = 11.86, 1H), 0.73 - 0.71 (d, 3H)
2640	516.41	2.36	
2641	526.32	2.54	
2642	538.33	2.48	
2643	532.32	1.45	
2644	516.30	1.29	
2645	545.23	2.66	
2646	497.22	1.31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (ddd, J = 11.0, 5.1, 2.6 Hz, 2H), 8.06 (dt, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.56 (m, 4H), 3.97 - 3.85 (m, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.58 (dd, J = 15.1, 2.8 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 0.76 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 3H).
2647	486.33	1.80	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.35 - 6.27 (m, 1H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 2.56 (td, J = 10.3, 7.0 Hz, 2H), 2.17 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (dh, J = 13.4, 6.8, 6.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H),

【２０６７】

【表４３４】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1.39 - 1.29 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2648	459.09	2.52	
2649	550.24	1.80	
2650	569.50	1.41	
2651	525.20	1.44	
2652	503.40	1.60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 1H), 12.54 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 6.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.24 (dq, J = 11.6, 6.2 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2653	500.12	1.43	
2654	521.22	2.44	
2655	547.60	1.65	
2656	501.11	1.72	
2657	605.32	1.71	
2658	513.20	0.64	
2659	491.20	2.48	
2660	498.53	1.05	
2661	574.40	1.55	
2662	540.43	2.40	
2663	535.02	2.76	
2664	526.18	1.32	
2665	528.19	1.48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.69 (m, 2H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 3H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2666	488.33	1.33	
2667	496.27	1.33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz,

【表４３５】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 3.81 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.40 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2668	498.24	1.23	
2669	669.52	0.76	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.56 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 6.66 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H).
2670	610.20	0.83	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.67 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.34 (d, J = 1.9 Hz, 5H), 2.04 (p, J = 5.9 Hz, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.03 (d, J = 1.9 Hz, 9H).
2671	691.40	0.83	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (dt, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 6H), 1.01 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.47 (s, 1H).
2672	474.50	1.18	
2673	557.40	2.15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.83 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 12.8,

【２０６８】

【表４３６】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			6.3 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
2674	480.20	1.97	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 6H), 1.63 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 2H), 1.10 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 4H).
2675	474.50	1.17	
2676	466.20	1.78	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.09 (tt, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 8H), 1.18 - 1.10 (m, 2H).
2677	562.60	1.75	
2678	478.40	1.25	
2679	556.40	1.47	
2680	574.40	1.27	
2681	626.20	1.12	
2682	582.30	1.12	
2683	568.40	1.00	
2684	552.40	1.14	
2685	538.30	0.97	
2686	539.30	1.04	
2687	541.30	1.04	
2688	555.00	2.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.25 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.2 Hz,

【表４３７】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			1H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2689	540.40	1.18	
2690	540.40	1.62	
2691	526.40	1.47	
2692	558.50	1.30	
2693	544.50	1.26	
2694	556.50	1.83	
2695	496.30	0.64	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.66 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 3.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 12.4, 6.6 Hz, 1H), 2.01 (dq, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 27.3, 5.2 Hz, 6H), 1.38 - 1.22 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (ddt, J = 8.4, 4.5, 2.2 Hz, 3H), 0.82 (ddd, J = 7.2, 4.9, 2.8 Hz, 3H).
2696	532.20	0.69	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.59 - 8.49 (m, 2H), 8.28 - 8.20 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.61 - 7.36 (m, 5H), 7.11 - 6.94 (m, 2H), 3.11 - 2.89 (m, 2H), 2.48 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 11.8, 6.4 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 6H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
2697	551.50	1.74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (broad s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.70 (br s, 2H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.13 (br s, 1H), 1.84 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.37 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2698	420.30	0.94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H),

【２０６９】

【表４３８】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 2.7 Hz, 6H), 1.31 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2699	478.30	1.06	
2700	522.30	1.07	
2701	565.30	2.34	
2702	563.36	2.73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (dt, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.76 - 2.54 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 5.7 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
2703	482.30	1.56	
2704	528.50	1.60	
2705	528.50	1.59	
2706	547.00	3.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (ddd, J = 10.2, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 10.7, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.43 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 10.2, 7.1 Hz, 1H), 2.11 (ddt, J = 17.5, 11.9, 6.2 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.38 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.66 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
2707			
2708			^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 3H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.56 (s, 2H),

【表４３９】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
			7.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 18.5, 8.4 Hz, 2H), 5.26 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
2709	520.50	1.59	
2710	534.40	1.28	
2711	480.00	0.53	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.84 - 8.78 (m, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 2H), 8.62 - 8.57 (m, 1H), 8.04 (ddd, J = 7.4, 5.9, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.72 (d, J = 14.8 Hz, 6H), 1.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
2712	566.54	2.88	
2713	567.44	3.07	
2714	581.25	2.98	
2715	501.41	3.05	
2716	517.32	3.33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 8.01 (t, J = 8.02, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.13 - 7.10 (d, 1H), 6.67 - 6.64 (d, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (q, J = 6.48, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (t, J = 11.97, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.92 - 0.90 (d, 6H), 0.77 - 0.75 (d, 3H)
2717	533.22	2.62	
2718	535.02	2.64	
2719	519.12	2.66	
2720	535.02	2.62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.77 - 7.74 (d, 1H), 7.59 - 7.56 (d, 1H), 7.42 (t, J = 8.13, 1H), 7.34 - 7.31 (dd, 1H), 7.27 - 7.24 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.46 - 6.43 (dd, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.21 - 2. 15 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (t, J = 12.08, 1H), 0.90 - 0.88 (d, 3H)
2721	495.10	2.62	
2722	540.43	2.26	
2723	486.40	2.71	
2724	446.18	2.32	

【２０７０】

【表４４０】

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	NMR
2725	492.10	2.18	
2726	446.18	2.32	
2727	509.21	2.29	
2728	525.42	2.34	
2729	538.33	2.22	
2730	509.21	2.01	
2731	482.20	1.92	
2732	488.20	2.10	
2733	521.22	2.00	
2734	476.19	2.10	
2735	495.40	1.35	
2736	502.31	1.84	
2737	523.32	2.55	
2738	550.33	1.73	
2739	539.23	2.70	
2740	513.41	2.63	
2741	443.18	2.20	
2742	434.17	2.31	
2743	581.25	2.23	
2744	528.12	2.51	
2745	474.09	2.26	
2746	460.29	2.33	
2747	472.29	2.31	

【２０７１】

アッセイ

プロトコール１

化合物のＦ５０８ｄｅｌ増強特性を検出および測定するためのアッセイ

化合物のＦ５０８ｄｅｌ調節特性をアッセイするための膜電位光学方法

本アッセイは、ＮＩＨ　３Ｔ３細胞における機能的Ｆ５０８ｄｅｌの増加に関する読み出し情報として蛍光プレートリーダー(例えば、FLIPR III, Molecular Devices, Inc.)を使用する膜電位の変化を測定するための蛍光電位感知色素を使用する。応答の駆動力は、細胞が予め化合物で処理され、その後電位感知色素を充填された後の、一液体付加工程によるチャネル活性化と関連したクロライドイオン勾配の創成である。

【２０７２】

増強因子化合物の同定

Ｆ５０８ｄｅｌの増強因子を同定するために、二重付加ＨＴＳアッセイ形式が開発された。このＨＴＳアッセイは、蛍光電位感知色素を使用して、温度補正Ｆ５０８ｄｅｌ　ＮＩＨ　３Ｔ３細胞におけるＦ５０８ｄｅｌのゲーティング(コンダクタンス)増加の測定として、FLIPR IIIの膜電位の変化を測定する。応答の駆動力は、細胞が予め増強因子化合物(またはＤＭＳＯ媒体対照)で処理され、続いて再分配色素が充填された後の、FLIPR IIIのような蛍光プレートリーダーを使用する、一液体付加工程におけるフォルスコリンでのチャネル活性化と関連したCl^-イオン勾配である。

【２０７３】

溶液

浴溶液＃１：(mMで)ＮａＣｌ　１６０、ＫＣｌ　４.５、$CaCl_2$　２、$MgCl_2$　１、ＨＥＰＥＳ　１０、ＮａＯＨでｐＨ７.４。

無クロライド浴溶液：浴溶液＃１(上記)のクロライド塩をグルコン酸塩に置換する。

【２０７４】
細胞培養
Ｆ５０８ｄｅｌを安定に発現するＮＩＨ３Ｔ３マウス線維芽細胞を、膜電位の光学測定に使用する。細胞を、３７℃で５％CO_2および９０％湿度で、１７５cm^2培養フラスコ中、２mMグルタミン、１０％ウシ胎児血清、１×ＮＥＡＡ、β－ＭＥ、１×ｐｅｎ／ｓｔｒｅｐおよび２５mM　ＨＥＰＥＳ添加ダルベッコ変法イーグル培地に維持する。全ての光学アッセイに関して、細胞を、３８４ウェルマトリゲル被覆プレート中約２０,０００／ウェルで播種し、増強因子アッセイのために２時間、３７℃培養し、続いて２７℃で２４時間培養した。補正アッセイのために、細胞を、化合物存在下および非存在下、１６～２４時間、２７℃または３７℃で培養する。
【２０７５】
化合物のＦ５０８ｄｅｌ調節特性をアッセイするための電気生理学的アッセイ
ウッシングチャンバーアッセイ
ウッシングチャンバー実験を、光学アッセイで同定されたＦ５０８ｄｅｌ増強因子または誘発因子をさらに特徴付けするために、Ｆ５０８ｄｅｌ発現分極気道上皮細胞で実施した。非ＣＦおよびＣＦ気道上皮を気管支組織から単離し、先に記載されたように培養し(Galietta, L.J.V., Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, G.A., & Zegarra-Moran, O. (1998) In Vitro Cell. Dev. Biol. 34, 478-481)、ＮＩＨ３Ｔ３馴化培地で予め被覆したCostar(登録商標)Snapwell™フィルターに播種した。４日後、頂端培地を除去し、細胞を、使用前、＞１４日空気液体界面で増殖させた。これにより、気道上皮の特徴である線毛性の十分に分化した円柱状細胞の単層がもたらされた。非ＣＦ　ＨＢＥを、あらゆる既知肺疾患を有しなかった非喫煙者から単離した。ＣＦ－ＨＢＥを、Ｆ５０８ｄｅｌについてホモ接合性である患者から単離した。
【２０７６】
Costar(登録商標)Snapwell™細胞培養インサートで増殖させたＨＢＥをウッシングチャンバー(Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)にマウントし、側底から頂端へのＣｌ⁻勾配(I_{SC})存在下の経上皮抵抗性および短絡電流を、電位固定系(Department of Bioengineering, University of Iowa, IA)を使用して測定した。簡潔にいうと、ＨＢＥを、電位固定記録条件(V_{hold}＝０mV)下、３７℃で試験した。側底溶液は、(mMで)１４５　ＮａＣｌ、0.83　K_2HPO_4、3.3　KH_2PO_4、1.2　$MgCl_2$、1.2　$CaCl_2$、１０　グルコース、１０　ＨＥＰＥＳ(ＮａＯＨでｐＨ７.３５に調節)を含み、頂端溶液は(mMで)１４５　グルコン酸Ｎａ、1.2　$MgCl_2$、1.2　$CaCl_2$、１０　グルコース、１０　ＨＥＰＥＳ(ＮａＯＨでｐＨ７.３５に調節)を含んだ。
【２０７７】
増強因子化合物の同定
典型的プロトコールは、側底から頂端膜Ｃｌ⁻濃度勾配を利用した。この勾配を設定するために、ノーマルリンゲルを側底膜に使用し、一方頂端ＮａＣｌを、当モルグルコン酸ナトリウム(ＮａＯＨでｐＨ７.４まで滴定)に置き換えて、上皮を通過する大きなＣｌ⁻濃度勾配を得た。フォルスコリン(１０μM)および全試験化合物を、細胞培養インサートの頂端側に添加した。推定Ｆ５０８ｄｅｌ増強因子の有効性を、既知増強因子、ゲニステインのものと比較した。
【２０７８】
パッチクランプ記録
Ｆ５０８ｄｅｌ－ＮＩＨ３Ｔ３細胞における総Ｃｌ－電流を、先に記載されたような穿孔パッチ記録配置を使用してモニターした(Rae, J., Cooper, K., Gates, P., & Watsky, M. (1991) J. Neurosci. Methods 37, 15-26)。電位固定記録を、２２℃で、Axopatch 200Bパッチクランプ増幅器(Axon Instruments Inc., Foster City, CA)を使用して実施した。ピペット溶液は、(mMで)１５０　Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン(ＮＭＤＧ)－Ｃｌ、２　$MgCl_2$、２　$CaCl_2$、１０　ＥＧＴＡ、１０　ＨＥＰＥＳおよび２４０μg／mLアンホテリシン－Ｂ(ＨＣｌでｐＨ７.３５に調節)を含んだ。細胞外培地は、(mMで)１５

０　ＮＭＤＧ－Ｃｌ、２　$MgCl_2$、２　$CaCl_2$、１０　ＨＥＰＥＳ(ＨＣｌでｐＨ７.３５に調節)を含んだ。パルス発生、データ獲得および分析を、Clampex 8(Axon Instruments Inc.)と組み合わせたDigidata 1320 A/Dインターフェースを備えたＰＣを使用して実施した。Ｆ５０８ｄｅｌを活性化するために、１０μMフォルスコリンおよび２０μMゲニステインを浴に添加し、電流－電位相関を３０秒毎にモニターした。

【２０７９】

増強因子化合物の同定

Ｆ５０８ｄｅｌ増強因子が、Ｆ５０８ｄｅｌを安定に発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞における巨視的Ｆ５０８ｄｅｌ　Cl^-電流($I_{F508del}$)を上昇させる能力も、穿孔パッチ記録法を使用して試験した。光学アッセイから同定された増強因子は、光学アッセイで観察されたのと類似する効力および有効性で、$I\Delta_{F508}$の用量依存的増加を誘発した。試験した全細胞で、増強因子適用前および適用中の逆転電位は約－３０mVであり、これは、計算されたE_{Cl}(－２８mV)である。

【２０８０】

細胞培養

Ｆ５０８ｄｅｌを安定に発現するＮＩＨ３Ｔ３マウス線維芽細胞を、全細胞記録に使用する。細胞を、３７℃で５％CO_2および９０％湿度中、１７５cm^2培養フラスコ中、２mMグルタミン、１０％ウシ胎児血清、１×ＮＥＡＡ、β－ＭＥ、１×ｐｅｎ／ｓｔｒｅｐおよび２５mM　ＨＥＰＥＳ添加ダルベッコ変法イーグル培地に維持する。全細胞記録のために、２,５００～５,０００細胞をポリ－Ｌ－リシン被覆カバーガラスに播種し、２４～４８時間、２７℃で培養して、増強因子の活性に使用し、補正因子活性の測定のために、補正化合物存在下または非存在下３７℃でインキュベートした。

【２０８１】

単一チャネル記録

ＮＩＨ３Ｔ３細胞で発現されるｗｔ－ＣＦＴＲおよび温度補正Ｆ５０８ｄｅｌのゲーティング活性を、Axopatch 200Bパッチクランプ増幅器(Axon Instruments Inc.)を使用して、先に記載のような切除裏返し膜パッチ記録を使用して記録した(Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, R.G., Pavirani, A., Lecocq, J-P., Lazdunski, M. (1991) Nature 354, 526 - 528)。ピペットは(mMで)：１５０　ＮＭＤＧ、１５０　アスパラギン酸、５　$CaCl_2$、２　$MgCl_2$および１０　ＨＥＰＥＳ(Ｔｒｉｓ塩基でｐＨ７.３５に調節)を含んだ。浴は(mMで)：１５０　ＮＭＤＧ－Ｃｌ、２　$MgCl_2$、５　ＥＧＴＡ、１０　ＴＥＳおよび１４　Ｔｒｉｓ塩基(ＨＣｌでｐＨ７.３５に調節)を含んだ。切除後、ｗｔおよびＦ５０８ｄｅｌの両者を、１mM　Ｍｇ－ＡＴＰ、７５nMの触媒的サブユニットのｃＡＭＰ依存性タンパク質キナーゼ(ＰＫＡ；Promega Corp. Madison, WI)および電流減弱を阻止したタンパク質ホスファターゼを阻害するための１０mM　ＮａＦの添加により活性化した。ピペット電位を８０mVで維持した。チャネル活性を、≦２活性チャネル含有膜パッチから分析した。同時開口の最大数は、実験中の活性チャネル数を決定した。単一チャネル電流振幅を測定するために、１２０秒のＦ５０８ｄｅｌ活性から記録したデータを１００Hzで“オフライン”でフィルタリングし、Bio-Patch Analysisソフトウェア(Bio-Logic Comp. France)を使用して、マルチガウス関数を備えた、全点増幅ヒストグラムを構築するのに使用した。総顕微鏡的電流および開確率(P_o)を、１２０秒のチャネル活性から決定した。P_oをBio-Patchソフトウェアまたは相関P_o＝Ｉ／ｉ(Ｎ)から得て、ここで、Ｉ＝平均電流、ｉ＝単一チャネル電流振幅およびＮ＝パッチ中の活性チャネル数である。

【２０８２】

細胞培養

Ｆ５０８ｄｅｌを安定に発現するＮＩＨ３Ｔ３マウス線維芽細胞を、切除膜パッチクランプ記録に使用する。細胞を、３７℃で５％CO_2および９０％湿度中、１７５cm^2培養フラスコ中、２mMグルタミン、１０％ウシ胎児血清、１×ＮＥＡＡ、β－ＭＥ、１×ｐｅｎ／ｓｔｒｅｐおよび２５mM　ＨＥＰＥＳ添加ダルベッコ変法イーグル培地に維持する。

単一チャネル記録のために、２,５００～５,０００細胞をポリ－Ｌ－リシン被覆カバーガラスに播種し、２４～４８時間、２７℃で培養して、使用した。

【２０８３】

プロトコール２

化合物のＦ５０８ｄｅｌ補正性質検出および測定のためのアッセイ

化合物のＦ５０８ｄｅｌ調節特性をアッセイするための膜電位光学方法

光学膜電位アッセイは、Gonzalez and Tsien (Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) “Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells” Biophys J 69(4): 1272-80, and Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) “Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer” Chem Biol 4(4): 269-77参照)に記載された電位感受性ＦＲＥＴセンサーを、電位／イオンプローブリーダー(ＶＩＰＲ)のような蛍光変化を測定する装置と組み合わせて使用した(Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) “Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets” Drug Discov Today 4(9): 431-439参照)。

【２０８４】

これらの電位感受性アッセイは、膜可溶性、電位感受性色素、ＤｉＳＢＡＣ$_2$(３)と、原形質膜の外部小葉に結合し、ＦＲＥＴドナーとして作用する蛍光リン脂質、ＣＣ２－ＤＭＰＥの間の蛍光共鳴エネルギー転移(ＦＲＥＴ)変化に基づく。膜電位(V_m)変化は、負帯電ＤｉＳＢＡＣ$_2$(３)を、原形質膜を通過して再分布させ、それに応じてＣＣ２－ＤＭＰＥからのエネルギー転移の量を変える。蛍光放出の変化を、９６または３８４ウェルマイクロタイタープレートで細胞ベースのスクリーニングを実施するために設計された、統合された液体ハンドラーおよび蛍光検出器であるVIPR™ IIを使用してモニターした。

【２０８５】

補正化合物の同定

Ｆ５０８ｄｅｌと関係する輸送欠損を補正する小分子を同定するために、一添加ＨＴＳアッセイ形式が開発された。細胞を、無血清培地で、１６時間、３７℃で、試験化合物存在下または非存在下(陰性対照)インキュベートした。陽性対照として、３８４ウェルプレートに播種した細胞を、“温度補正”Ｆ５０８ｄｅｌのために、１６時間、２７℃でインキュベートした。続いて細胞をクレブス・リンゲル溶液で３回洗浄し、電位感受性色素と充填した。Ｆ５０８ｄｅｌを活性化するために、１０μMフォルスコリンおよびＣＦＴＲ増強因子、ゲニステイン(２０μM)を、無Ｃｌ$^-$培地と共に各ウェルに添加した。無Ｃｌ$^-$培地の添加は、Ｆ５０８ｄｅｌ活性化に応答するＣｌ$^-$流出を促進し、得られた膜脱分極を、ＦＲＥＴベース電位センサー色素を使用して光学的にモニターした。

【２０８６】

増強因子化合物の同定

Ｆ５０８ｄｅｌの増強因子を開発するために、二重付加ＨＴＳアッセイ形式が開発された。最初の添加中、試験化合物含有または非含有無Ｃｌ$^-$培地を、各ウェルに添加した。２２秒後、２回目の添加として、２～１０μMフォルスコリン含有無Ｃｌ$^-$培地を添加してＦ５０８ｄｅｌを活性化させた。両方の添加後の細胞外Ｃｌ$^-$濃度は２８mMであり、これは、Ｆ５０８ｄｅｌ活性化に応答してＣｌ$^-$流出を促進し、得られた膜脱分極を、ＦＲＥＴベース電位センサー色素を使用して光学的にモニターした。

【２０８７】

溶液

浴溶液＃１：(mMで)ＮａＣｌ　１６０、ＫＣｌ　４.５、$CaCl_2$　２、$MgCl_2$　１、ＨＥＰＥＳ　１０、ＮａＯＨでｐＨ７.４。

無クロライド浴溶液：浴溶液＃１(上記)のクロライド塩をグルコン酸塩に置換する。

ＣＣ２－ＤＭＰＥ：ＤＭＳＯ中１０mM原液として調製し、－２０℃で保存。

ＤｉＳＢＡＣ$_2$(３)：ＤＭＳＯ中１０mM原液として調製し、－２０℃で保存。

【２０８８】

細胞培養

Ｆ５０８ｄｅｌを安定に発現するＮＩＨ３Ｔ３マウス線維芽細胞を、膜電位の光学測定に使用する。細胞を、３７℃で５％CO_2および９０％湿度中、１７５cm^2培養フラスコ中、２mMグルタミン、１０％ウシ胎児血清、１×ＮＥＡＡ、β－ＭＥ、１×ｐｅｎ／ｓｔｒｅｐおよび２５mM ＨＥＰＥＳ添加ダルベッコ変法イーグル培地に維持する。全ての光学アッセイに関して、細胞を、３８４ウェルマトリゲル被覆プレートに３０,０００／ウェルで播種し、２時間、３７℃インキュベートし、次いで増強因子アッセイのために２７℃で２４時間培養した。補正アッセイのために、細胞を、化合物存在下または非存在下、１６～２４時間２７℃または３７℃で培養した。

【２０８９】

化合物のＦ５０８ｄｅｌ調節特性をアッセイするための電気生理学的アッセイ

ウッシングチャンバーアッセイ

ウッシングチャンバー実験を、光学アッセイで同定されたＦ５０８ｄｅｌ増強因子または誘発因子をさらに特徴付けするために、Ｆ５０８ｄｅｌ発現分極気道上皮細胞で実施した。Costar Snapwell細胞培養インサートで増殖させた$FRT^{F508del}$上皮細胞を、ウッシングチャンバー(Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)にマウントし、単層を電位固定系(Department of Bioengineering, University of Iowa, IA, and, Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)を使用して、連続的に短絡させた。経上皮抵抗性を、２mVパルス適用により測定した。これらの条件下、ＦＲＴ上皮は、４KΩ／cm^2以上の抵抗性を示した。溶液を２７℃に維持し、空気でバブリングした。電極オフセット電位および流体抵抗性を、無細胞インサートを使用して補正した。これらの条件下、電流は、頂端膜で発現されるＦ５０８ｄｅｌを通るCl^-の流れを反映する。I_{SC}を、ＭＰ１００Ａ－ＣＥ界面およびAcqKnowledgeソフトウェア(v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA)を使用して、デジタルで獲得した。

【２０９０】

補正化合物の同定

典型的プロトコールは、側底から頂端膜へのCl^-濃度勾配を使用した。この勾配を設定するために、ノーマルリンゲルを側底膜に使用し、一方頂端ＮａＣｌを、当モルグルコン酸ナトリウム(ＮａＯＨでｐＨ７.４まで滴定)に置き換えて、上皮を通過する大きなCl^-濃度勾配を得た。全実験をインタクト単層で実施した。Ｆ５０８ｄｅｌを完全に活性化するために、フォルスコリン(１０μM)およびＰＤＥ阻害剤、ＩＢＭＸ(１００μM)を提供し、続いてＣＦＴＲ増強因子、ゲニステイン(５０μM)を添加した。

【２０９１】

他の細胞型で見られるように、Ｆ５０８ｄｅｌを安定に発現するＦＲＴ細胞の低温でのインキュベーションは、原形質膜におけるＣＦＴＲの機能的密度を高める。補正化合物の活性を測定するために、細胞を１０μMの試験化合物と２４時間、３７℃でインキュベートし、続いて３回洗浄して、記録した。化合物処理細胞のｃＡＭＰおよびゲニステイン介在I_{SC}を、２７℃および３７℃対照に対して標準化し、活性パーセンテージとして表した。細胞の補正化合物とのプレインキュベーションは、３７℃対照と比較して、ｃＡＭＰおよびゲニステイン介在I_{SC}を有意に増加させた。

【２０９２】

増強因子化合物の同定

典型的プロトコールは、側底から頂端膜へのCl^-濃度勾配を利用した。この勾配を設定するために、ノーマルリンゲルを側底膜に使用し、ニスタチン(３６０μg／ml)で透過処理し、一方頂端ＮａＣｌを当モル濃度グルコン酸ナトリウム(ＮａＯＨでｐＨ７.４まで滴定)で置き換えて、上皮を通過する大きなCl^-濃度勾配とした。全実験をニスタチン透過処理３０分後に実施した。フォルスコリン(１０μM)および全試験化合物を、細胞培養インサートの両側に添加した。推定Ｆ５０８ｄｅｌ増強因子の有効性を、既知増強因子、ゲニステインと比較した。

【２０９３】

溶液
側底溶液(mMで)：ＮａＣｌ(１３５)、$CaCl_2$(１.２)、$MgCl_2$(１.２)、K_2HPO_4(２.４)、$KHPO_4$(０.６)、Ｎ－２－ヒドロキシエチルピペラジン－Ｎ’－２－エタンスルホン酸(ＨＥＰＥＳ)(１０)およびデキストロース(１０)。溶液をＮａＯＨでｐＨ７.４まで滴定した。
頂端溶液(mMで)：ＮａＣｌをグルコン酸Ｎａ(１３５)に置き換えた以外側底溶液と同様。
【２０９４】
細胞培養
Ｆ５０８ｄｅｌを発現するフィッシャーラット上皮性(ＦＲＴ)細胞($FRT^{F508del}$)を、我々の光学アッセイで同定した推定Ｆ５０８ｄｅｌ増強因子または誘発因子のウッシングチャンバー実験のために使用した。細胞を、Costar Snapwell細胞培養インサート上で培養し、５％ウシ胎児血清、１００Ｕ／mlペニシリンおよび１００μg／mlストレプトマイシン添加Coon's modified Ham's F-12培地で、５日、３７℃および５％CO_2で培養した。化合物の増強因子活性特徴付けに使用する前に、細胞を、Ｆ５０８ｄｅｌについて補正するために１６～４８時間、２７℃でインキュベートした。補正化合物の活性を測定するために、細胞を、化合物存在下および非存在下、２７℃または３７℃で２４時間インキュベートした。
【２０９５】
全細胞記録
Ｆ５０８ｄｅｌを安定に発現する温度および試験化合物補正ＮＩＨ３Ｔ３細胞における巨視的Ｆ５０８ｄｅｌ電流($I_{F508del}$)を、穿孔パッチ、全細胞記録を使用してモニターした。簡潔にいうと、$I_{F508del}$の電位固定記録を、室温で、Axopatch 200Bパッチクランプ増幅器(Axon Instruments Inc., Foster City, CA)を使用してモニターした。全記録を、１０kHzのサンプリング頻度および1kHzでのローパスフィルターで獲得した。ピペットは、細胞内溶液で満たしたとき、５～６MΩの抵抗性を有した。これらの記録条件下、室温でのCl^-(E_{Cl})の計算逆転電位は－２８mVであった。全記録は、シール抵抗性＞２０GΩおよび直列抵抗性＜１５MΩを有した。パルス発生、データ獲得および分析を、Clampex 8(Axon Instruments Inc.)と組み合わせたDigidata 1320 A/Dインターフェースを備えたＰＣを使用して実施した。浴は、＜２５０μlの食塩水を含み、重力駆動灌流系を使用して2ml／分の速度で連続的に灌流した。
【２０９６】
補正化合物の同定
原形質膜における機能的Ｆ５０８ｄｅｌの密度を増加させる補正化合物の活性を測定するために、我々は、上記穿孔パッチ記録法を使用して、補正化合物での２４時間処理後の電流密度を測定した。Ｆ５０８ｄｅｌを完全に活性化させるために、１０μMフォルスコリンおよび２０μMゲニステインを細胞に添加した。我々の記録条件下、２７℃で２４時間インキュベーション後の電流密度は、３７℃で２４時間インキュベーション後に観察されるより高かった。これらの結果は、原形質膜におけるＦ５０８ｄｅｌの密度に対する低温インキュベーションの既知効果と一致する。ＣＦＴＲ電流密度に対する補正化合物の効果を測定するために、細胞を１０μMの試験化合物と、２４時間、３７℃でインキュベートし、電流密度を２７℃および３７℃対照(％活性)と比較した。記録前に、細胞を細胞外記録培地で3回洗浄して、何らかの残存試験化合物を除去した。１０μMの補正化合物とのプレインキュベーションは、３７℃対照と比較して、ｃＡＭＰおよびゲニステイン依存性電流を有意に増加させる。
【２０９７】
増強因子化合物の同定
Ｆ５０８ｄｅｌ増強因子が、Ｆ５０８ｄｅｌを安定に発現するＮＩＨ３Ｔ３細胞における巨視的Ｆ５０８ｄｅｌ　Cl^-電流($I_{F508del}$)を増加させる能力も、穿孔パッチ記録法を使用して試験した。光学アッセイで同定された増強因子は、は、光学アッセイで観察されたのと類似する効力および有効性で、$I_{F508del}$の用量依存的増加を誘発した。試験

した全細胞で、増強因子適用前および適用中の逆転電位は約－３０mVであり、これは、計算されたE_{Cl}(－２８mV)である。

【２０９８】

溶液

細胞内溶液(mMで)：アスパラギン酸Ｃｓ(９０)、ＣｓＣｌ(５０)、$MgCl_2$(１)、ＨＥＰＥＳ(１０)および２４０μg／mlアンホテリシン－Ｂ(ＣｓＯＨでｐＨ７．３５に調節)。

細胞外溶液(mMで)：Ｎ－メチル－ｄ－グルカミン(ＮＭＤＧ)－Ｃｌ(１５０)、$MgCl_2$(２)、$CaCl_2$(２)、ＨＥＰＥＳ(１０)(ＨＣｌでｐＨ７．３５に調節)。

【２０９９】

細胞培養

Ｆ５０８ｄｅｌを安定に発現するＮＩＨ３Ｔ３マウス線維芽細胞を全細胞記録に使用する。細胞を、３７℃で５％CO_2および９０％湿度中、１７５cm^2培養フラスコ中、２mMグルタミン、１０％ウシ胎児血清、１×ＮＥＡＡ、β－ＭＥ、１×ｐｅｎ／ｓｔｒｅｐおよび２５mM ＨＥＰＥＳ添加ダルベッコ変法イーグル培地に維持する。全細胞記録のために、２,５００～５,０００細胞をポリ－Ｌ－リシン被覆カバーガラスに播種し、２４～４８時間、２７℃で培養して、増強因子の活性試験に使用し、補正因子の測定のために、補正化合物存在下または非存在下３７℃でインキュベートした。

【２１００】

単一チャネル記録

ＮＩＨ３Ｔ３細胞で安定に発現される温度補正Ｆ５０８ｄｅｌの単一チャネル活性および増強因子化合物の活性を、切除裏返し膜パッチを使用して観察した。簡潔にいうと、単一チャネル活性の電位固定記録を、室温で、Axopatch 200Bパッチクランプ増幅器(Axon Instruments Inc.)を用いて実施した。全記録を、１０kHzのサンプリング頻度および４００Hzでのローパスフィルターで獲得した。パッチピペットは、Corning Kovar Sealing #7052ガラス(World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL)から組み立て、細胞外溶液で満たしたとき、５～８MΩの抵抗性を有した。Ｆ５０８ｄｅｌを切除後、1mM Ｍｇ－ＡＴＰおよび７５nMのｃＡＭＰ依存性タンパク質キナーゼ、触媒的サブユニット(ＰＫＡ；Promega Corp. Madison, WI)添加により活性化した。チャネル活性が安定化した後、パッチを重力駆動微小灌流系を使用して灌流した。流入をパッチに隣接して置き、１～２秒以内の完全溶液交換をもたらした。急速灌流中Ｆ５０８ｄｅｌ活性を維持するために、非特異的ホスファターゼ阻害剤F^-(１０mM ＮａＦ)を浴溶液に添加した。これらの記録条件下、チャネル活性は、パッチ記録の期間を通して(最大６０分)一定のままであった。細胞内から細胞外溶液に移動する正荷電(逆方向に移動するアニオン)により産生される電流は、正電流として示す。ピペット電位(V_p)は８０mVに維持した。

【２１０１】

チャネル活性を、≦２活性チャネルを含む膜パッチで分析した。同時開口の最大数は、実験中の活性チャネル数を決定した。単一チャネル電流振幅を測定するために、１２０秒のＦ５０８ｄｅｌ活性から記録したデータを１００Hzで“オフライン”でフィルタリングし、Bio-Patch Analysisソフトウェア(Bio-Logic Comp. France)を使用して、マルチガウス関数を備えた、全点増幅ヒストグラムを構築するのに使用した。総顕微鏡的電流および開確率(P_o)を、１２０秒のチャネル活性から決定した。P_oをBio-Patchソフトウェアまたは相関P_o＝Ｉ／ｉ(Ｎ)から得て、ここで、Ｉ＝平均電流、ｉ＝単一チャネル電流振幅およびＮ＝パッチ中の活性チャネル数である。

【２１０２】

溶液

細胞外溶液(mMで)：ＮＭＤＧ(１５０)、アスパラギン酸(１５０)、$CaCl_2$(５)、$MgCl_2$(２)およびＨＥＰＥＳ(１０)(Ｔｒｉｓ塩基でｐＨ７．３５に調節)。

細胞内溶液(mMで)：ＮＭＤＧ－Ｃｌ(１５０)、$MgCl_2$(２)、ＥＧＴＡ(５)、ＴＥＳ(１０)およびＴｒｉｓ塩基(１４)(ＨＣｌでｐＨ７．３５に調節)。

【２１０３】

細胞培養

Ｆ５０８ｄｅｌを安定に発現するＮＩＨ３Ｔ３マウス線維芽細胞を、切除膜パッチクランプ記録に使用する。細胞を、３７℃で５％CO_2および９０％湿度中、１７５cm^2培養フラスコ中、２mMグルタミン、１０％ウシ胎児血清、１×ＮＥＡＡ、β－ＭＥ、１×ｐｅｎ／ｓｔｒｅｐおよび２５mM ＨＥＰＥＳ添加ダルベッコ変法イーグル培地に維持する。単一チャネル記録のために、２,５００～５,０００細胞をポリ－Ｌ－リシン被覆カバーガラスに播種し、２４～４８時間、２７℃で培養して、使用した。

【２１０４】

式Ｉの化合物は、ＣＦＴＲ活性のモジュレーターとして有用である。下記表３は、表１の化合物のEC_{30}および相対的有効性を記載する。下記表３において、次の意味を適用する。EC_{30}：“＋＋＋”は＜３μMを意味する；“＋＋”は３μM～１０μMを意味する；“＋”は１０μMより大きいことを意味する。

【２１０５】

【表４４１】
表３．

化合物番号	EC_{30} (μM)
1	+++
2	+++
3	+++
4	+
5	++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	++
24	++
25	++
26	++
27	+++
28	+++
29	+++
30	+++
31	++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++
44	++
45	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
46	++
47	+++
48	++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	++
55	++
56	+++
57	+++
58	++
59	+++
60	+++
61	+++
62	+++
63	+++
64	++
65	++
66	+++
67	++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	++
73	+++
74	+++
75	++
76	+++
77	+++
78	+++
79	++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+++
85	++
86	++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++

【表４４２】

化合物番号	EC_{30} (μM)
91	++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+++
98	+++
99	+++
100	+++
101	+++
102	+++
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+++
110	+++
111	+++
112	+++
113	++
114	+++
115	+++
116	++
117	+++
118	++
119	+++
120	+++
121	++
122	++
123	+++
124	++
125	++
126	+++
127	+++
128	+++
129	++
130	+++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++
155	++
156	+++
157	++
158	+++
159	+++
160	+++
161	+++
162	+++
163	+++
164	+++
165	+++
166	+++
167	++
168	+++
169	+++
170	+++
171	+++
172	+++
173	++
174	++
175	++
176	+++
177	++
178	+++
179	+++
180	+++
181	+++
182	+++

【２１０６】

【表４４３】

化合物番号	EC_{30} (μM)
183	+++
184	++
185	+++
186	+++
187	++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+++
211	++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++
218	++
219	+++
220	+++
221	+++
222	+++
223	+++
224	+++
225	+++
226	+++
227	++
228	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
229	+++
230	++
231	+++
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	++
237	++
238	+++
239	+++
240	++
241	+++
242	+++
243	+++
244	+++
245	++
246	++
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
254	++
255	+++
256	+++
257	+++
258	++
259	+++
260	++
261	+++
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++
267	+++
268	+++
269	+++
270	+++
271	+++
272	++
273	+++
274	+++

【表４４４】

化合物番号	EC_{30} (μM)
275	+++
276	+++
277	+++
278	++
279	+++
280	+++
281	+++
282	++
283	+++
284	+++
285	+++
286	+++
287	+++
288	+++
289	+++
290	+++
291	++
292	+++
293	+++
294	+++
295	++
296	+++
297	++
298	++
299	+++
300	+++
301	++
302	++
303	+++
304	+++
305	+++
306	+++
307	+++
308	+++
309	+++
310	+++
311	+++
312	+++
313	+++
314	+++
315	+++
316	+++
317	+++
318	+++
319	++
320	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
321	+++
322	+++
323	+++
324	++
325	+++
326	+++
327	+++
328	+++
329	+++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	++
335	+++
336	+++
337	+++
338	+++
339	+++
340	+++
341	+++
342	+++
343	+++
344	+++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	++
350	+++
351	+++
352	+++
353	+++
354	+++
355	+++
356	+++
357	++
358	+++
359	+++
360	+++
361	+++
362	+++
363	+++
364	+++
365	+++
366	+++

【２１０７】

【表４４５】

化合物番号	EC_{30} (μM)
367	+++
368	+++
369	+++
370	+++
371	+++
372	++
373	++
374	+++
375	+++
376	+++
377	+++
378	+++
379	+++
380	+++
381	++
382	+++
383	+++
384	+++
385	+++
386	+++
387	+++
388	++
389	+++
390	+++
391	+
392	++
393	++
394	+++
395	+++
396	+++
397	+++
398	+++
399	+++
400	++
401	+++
402	+++
403	++
404	+++
405	+++
406	+++
407	++
408	+++
409	+
410	+++
411	+++
412	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
413	+++
414	+++
415	+++
416	+++
417	++
418	+++
419	+++
420	+++
421	+++
422	+++
423	+++
424	+++
425	+++
426	+++
427	+++
428	+++
429	+++
430	+++
431	++
432	+++
433	+++
434	+++
435	+++
436	+++
437	+++
438	+++
439	+++
440	+++
441	+++
442	+++
443	+
444	++
445	+
446	+++
447	+++
448	+++
449	+
450	+++
451	++
452	+++
453	+++
454	+++
455	+++
456	+++
457	+++
458	+++

【表４４６】

化合物番号	EC_{30} (μM)
459	+++
460	++
461	++
462	+++
463	++
464	+++
465	++
466	+++
467	++
468	+++
469	++
470	+++
471	+++
472	+
473	+++
474	+++
475	+++
476	++
477	+++
478	++
479	+++
480	+++
481	+++
482	+++
483	+++
484	
485	+++
486	++
487	++
488	+++
489	+++
490	+++
491	+++
492	+++
493	+++
494	+++
495	++
496	+++
497	+++
498	+++
499	++
500	+++
501	+++
502	+++
503	+++
504	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
505	++
506	+++
507	+++
508	++
509	+++
510	+++
511	+++
512	++
513	++
514	+
515	+++
516	+++
517	++
518	+++
519	++
520	+++
521	++
522	+++
523	+++
524	++
525	++
526	+++
527	+++
528	+++
529	++
530	+++
531	+++
532	++
533	+++
534	++
535	+++
536	+++
537	+++
538	+++
539	+
540	+
541	+++
542	+++
543	++
544	+++
545	++
546	++
547	+++
548	+++
549	+++
550	++

【２１０８】

【表４４７】

化合物番号	EC_{30} (μM)
551	+++
552	++
553	+++
554	+++
555	+++
556	+
557	+++
558	+++
559	+++
560	+++
561	+++
562	+++
563	+++
564	++
565	+
566	+
567	++
568	+++
569	+++
570	+++
571	++
572	+++
573	+++
574	++
575	+++
576	+++
577	++
578	+++
579	+++
580	+++
581	+++
582	++
583	+++
584	++
585	+++
586	+++
587	+++
588	++
589	+++
590	+++
591	+++
592	+++
593	+++
594	++
595	+++
596	++

化合物番号	EC_{30} (μM)
597	+++
598	++
599	+++
600	+++
601	+++
602	+++
603	+++
604	+++
605	+++
606	++
607	+++
608	++
609	+++
610	+++
611	+++
612	+++
613	+++
614	+++
615	+++
616	+++
617	+++
618	++
619	+++
620	+++
621	+++
622	+++
623	++
624	++
625	+++
626	+++
627	+
628	+++
629	+++
630	+++
631	+++
632	++
633	+++
634	+++
635	+
636	++
637	++
638	++
639	+++
640	++
641	+++
642	+++

【表４４８】

化合物番号	EC_{30} (μM)
643	++
644	+++
645	++
646	++
647	+++
648	+++
649	++
650	++
651	+++
652	++
653	+
654	+++
655	+++
656	+++
657	+++
658	+++
659	++
660	+
661	+++
662	+
663	+++
664	+++
665	+++
666	++
667	+++
668	+++
669	+++
670	++
671	+++
672	+++
673	+++
674	+++
675	+++
676	+++
677	++
678	+++
679	+++
680	+++
681	+++
682	+++
683	+++
684	+++
685	+++
686	+++
687	++
688	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
689	+++
690	++
691	+++
692	+++
693	+++
694	+++
695	+++
696	+++
697	+++
698	
699	+++
700	+++
701	+++
702	++
703	+++
704	++
705	+++
706	+++
707	+
708	+++
709	+++
710	+++
711	+++
712	+++
713	++
714	+++
715	+++
716	+++
717	+++
718	+++
719	+++
720	+++
721	++
722	+
723	++
724	+++
725	+++
726	++
727	+
728	++
729	++
730	+++
731	+++
732	+++
733	+++
734	+++

【２１０９】

【表４４９】

化合物番号	EC_{30} (μM)
735	+++
736	+++
737	+++
738	+++
739	++
740	++
741	+++
742	+++
743	+++
744	+++
745	++
746	+++
747	+++
748	++
749	+++
750	+++
751	+++
752	++
753	++
754	+++
755	++
756	+++
757	+++
758	++
759	+++
760	++
761	+++
762	++
763	+++
764	+++
765	++
766	++
767	+++
768	++
769	+++
770	++
771	+++
772	+++
773	+++
774	+++
775	+++
776	+++
777	+++
778	+++
779	+++
780	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
781	+
782	+++
783	+++
784	+++
785	+++
786	+
787	+++
788	+++
789	+++
790	+++
791	++
792	++
793	+++
794	+++
795	+++
796	+++
797	+
798	+++
799	+
800	++
801	+
802	+++
803	+++
804	+++
805	+++
806	++
807	+++
808	++
809	++
810	++
811	+++
812	++
813	+++
814	+++
815	++
816	++
817	+++
818	+++
819	+
820	+
821	++
822	+++
823	+
824	++
825	++
826	+++

【表４５０】

化合物番号	EC_{30} (μM)
827	+++
828	+++
829	+++
830	+++
831	+++
832	+++
833	+++
834	+++
835	++
836	++
837	+++
838	++
839	++
840	+++
841	+++
842	+++
843	++
844	++
845	+++
846	+++
847	+++
848	+++
849	+
850	+++
851	+++
852	++
853	+++
854	++
855	+
856	++
857	+++
858	++
859	+++
860	++
861	++
862	+++
863	++
864	+++
865	+++
866	+++
867	+++
868	+++
869	+++
870	++
871	+++
872	++

化合物番号	EC_{30} (μM)
873	+++
874	+++
875	+++
876	+++
877	+++
878	++
879	+
880	++
881	+++
882	+++
883	++
884	++
885	++
886	+++
887	+++
888	++
889	++
890	+++
891	+++
892	++
893	+++
894	+++
895	+++
896	+++
897	+++
898	+++
899	+++
900	+++
901	++
902	+++
903	++
904	+++
905	+++
906	+++
907	+++
908	+
909	+++
910	+++
911	+++
912	+++
913	++
914	+++
915	+++
916	+++
917	++
918	+++

【２１１０】

【表４５１】

化合物番号	EC_{30} (μM)
919	+++
920	+++
921	++
922	+++
923	+++
924	+++
925	+++
926	+++
927	++
928	+++
929	++
930	++
931	+++
932	+
933	+++
934	+++
935	++
936	++
937	+++
938	++
939	+++
940	+++
941	+++
942	+++
943	+
944	+++
945	+++
946	++
947	+++
948	+++
949	+++
950	+++
951	+++
952	+++
953	+++
954	+++
955	++
956	+++
957	+++
958	+++
959	+++
960	++
961	+++
962	++
963	++
964	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
965	+++
966	+
967	+++
968	+++
969	+++
970	
971	+++
972	+++
973	+++
974	+++
975	++
976	++
977	++
978	+++
979	+++
980	++
981	++
982	++
983	++
984	+++
985	+++
986	++
987	+++
988	+++
989	+++
990	+++
991	+++
992	+++
993	+++
994	+++
995	+++
996	+++
997	++
998	++
999	++
1000	+++
1001	++
1002	+++
1003	+
1004	+++
1005	+++
1006	+++
1007	+++
1008	+++
1009	+++
1010	+++

【表４５２】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1011	+++
1012	+++
1013	+++
1014	+++
1015	+++
1016	+++
1017	++
1018	++
1019	+++
1020	+++
1021	+++
1022	++
1023	+++
1024	++
1025	+++
1026	++
1027	++
1028	++
1029	++
1030	+++
1031	+++
1032	+++
1033	+++
1034	+++
1035	+++
1036	+
1037	++
1038	++
1039	+++
1040	+++
1041	+++
1042	+++
1043	+++
1044	+++
1045	++
1046	++
1047	+++
1048	+++
1049	+++
1050	++
1051	+++
1052	+++
1053	++
1054	+++
1055	++
1056	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1057	+
1058	+++
1059	+++
1060	+++
1061	+++
1062	+++
1063	+++
1064	+++
1065	+++
1066	++
1067	+++
1068	+++
1069	+++
1070	+++
1071	+++
1072	++
1073	+
1074	++
1075	+++
1076	+++
1077	+++
1078	++
1079	+++
1080	+++
1081	++
1082	+
1083	+++
1084	++
1085	+++
1086	++
1087	+++
1088	+++
1089	+++
1090	+++
1091	+++
1092	++
1093	++
1094	+++
1095	++
1096	++
1097	+++
1098	+++
1099	+++
1100	+++
1101	+++
1102	+++

【２１１１】

【表４５３】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1103	+++
1104	+++
1105	+
1106	+
1107	+++
1108	+++
1109	++
1110	+++
1111	+++
1112	++
1113	+++
1114	
1115	+
1116	++
1117	+++
1118	+++
1119	++
1120	+++
1121	+++
1122	++
1123	+++
1124	+++
1125	++
1126	+
1127	+++
1128	++
1129	++
1130	++
1131	+++
1132	+++
1133	+++
1134	+++
1135	+++
1136	+++
1137	++
1138	+++
1139	+++
1140	+++
1141	++
1142	++
1143	++
1144	+++
1145	+++
1146	++
1147	++
1148	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1149	+++
1150	+++
1151	++
1152	+
1153	+++
1154	++
1155	++
1156	+++
1157	+++
1158	+++
1159	+++
1160	+++
1161	+++
1162	+++
1163	+++
1164	++
1165	++
1166	+++
1167	+++
1168	+++
1169	++
1170	+++
1171	+++
1172	++
1173	+++
1174	+++
1175	+++
1176	+++
1177	++
1178	+++
1179	++
1180	+++
1181	+++
1182	++
1183	+
1184	+++
1185	+++
1186	+++
1187	+++
1188	+++
1189	+++
1190	+++
1191	++
1192	+++
1193	+++
1194	+++

【表４５４】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1195	+
1196	++
1197	+++
1198	+++
1199	++
1200	++
1201	+++
1202	+++
1203	+
1204	+
1205	+++
1206	++
1207	+++
1208	+++
1209	+++
1210	+++
1211	++
1212	+++
1213	++
1214	++
1215	++
1216	+++
1217	+
1218	+++
1219	++
1220	+++
1221	+++
1222	+++
1223	+++
1224	++
1225	+++
1226	+++
1227	+++
1228	++
1229	+++
1230	++
1231	+++
1232	+++
1233	++
1234	+++
1235	+++
1236	++
1237	++
1238	+++
1239	+++
1240	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1241	+++
1242	+++
1243	+++
1244	+++
1245	+
1246	+++
1247	+++
1248	+++
1249	+++
1250	+++
1251	++
1252	+++
1253	++
1254	+++
1255	+++
1256	++
1257	++
1258	+++
1259	+++
1260	+++
1261	+++
1262	++
1263	+++
1264	+++
1265	++
1266	+++
1267	+++
1268	+++
1269	+++
1270	+++
1271	+++
1272	+++
1273	+++
1274	+++
1275	+++
1276	++
1277	+++
1278	+
1279	+++
1280	+++
1281	++
1282	+++
1283	+++
1284	+++
1285	+++
1286	+++

【２１１２】

【表４５５】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1287	+++
1288	++
1289	+++
1290	+++
1291	++
1292	+
1293	++
1294	+++
1295	+++
1296	+
1297	+++
1298	++
1299	++
1300	+++
1301	++
1302	++
1303	+++
1304	+++
1305	+++
1306	+++
1307	++
1308	+++
1309	+++
1310	+++
1311	+++
1312	++
1313	+++
1314	+++
1315	+++
1316	+++
1317	+++
1318	+++
1319	+++
1320	+++
1321	++
1322	++
1323	+
1324	+++
1325	+++
1326	++
1327	+++
1328	+++
1329	++
1330	+++
1331	+
1332	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1333	+++
1334	+++
1335	+++
1336	+++
1337	+++
1338	++
1339	+++
1340	+++
1341	+++
1342	+++
1343	+++
1344	++
1345	+++
1346	+++
1347	+++
1348	+++
1349	+++
1350	+
1351	++
1352	+++
1353	+
1354	+++
1355	++
1356	+++
1357	+++
1358	+++
1359	
1360	+++
1361	+++
1362	+++
1363	+++
1364	+++
1365	+++
1366	+++
1367	+++
1368	+++
1369	+++
1370	+++
1371	+++
1372	+++
1373	+++
1374	+++
1375	++
1376	+++
1377	+++
1378	+++

【表４５６】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1379	+++
1380	+++
1381	++
1382	+
1383	+++
1384	+++
1385	+++
1386	++
1387	+++
1388	+++
1389	+++
1390	+++
1391	+++
1392	+++
1393	+++
1394	+++
1395	+++
1396	+++
1397	+++
1398	++
1399	+++
1400	+++
1401	+++
1402	+++
1403	+++
1404	+++
1405	+++
1406	+++
1407	+++
1408	+++
1409	+++
1410	+++
1411	+++
1412	+++
1413	+++
1414	+++
1415	+++
1416	+++
1417	++
1418	+++
1419	+++
1420	++
1421	+++
1422	+++
1423	+++
1424	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1425	+++
1426	+++
1427	+++
1428	+++
1429	+++
1430	+++
1431	+++
1432	+++
1433	++
1434	+++
1435	+++
1436	++
1437	++
1438	+++
1439	++
1440	+++
1441	++
1442	+++
1443	+++
1444	+++
1445	+++
1446	+++
1447	+++
1448	
1449	+++
1450	+++
1451	+++
1452	+++
1453	+++
1454	+++
1455	+++
1456	+++
1457	+++
1458	+++
1459	+++
1460	+++
1461	+++
1462	+++
1463	+++
1464	+++
1465	+++
1466	++
1467	+++
1468	+++
1469	++
1470	+++

【２１１３】

【表４５７】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1471	+++
1472	+++
1473	+++
1474	+++
1475	+++
1476	+++
1477	+++
1478	+++
1479	+++
1480	+++
1481	+++
1482	+++
1483	+++
1484	+++
1485	+++
1486	+++
1487	+++
1488	+++
1489	+++
1490	+++
1491	++
1492	++
1493	+++
1494	+++
1495	+++
1496	+++
1497	+++
1498	+++
1499	++
1500	+++
1501	+++
1502	+++
1503	++
1504	+++
1505	+++
1506	+++
1507	++
1508	+++
1509	+++
1510	+++
1511	+++
1512	+++
1513	+++
1514	+++
1515	+++
1516	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1517	+++
1518	+++
1519	+++
1520	+++
1521	+++
1522	+++
1523	+++
1524	+++
1525	+++
1526	+++
1527	+++
1528	++
1529	+++
1530	+++
1531	++
1532	+++
1533	+++
1534	++
1535	+++
1536	++
1537	+++
1538	+
1539	+++
1540	+
1541	+++
1542	+++
1543	
1544	+++
1545	+++
1546	+++
1547	++
1548	+++
1549	+++
1550	++
1551	+++
1552	+++
1553	+++
1554	+++
1555	+++
1556	+++
1557	+++
1558	++
1559	+++
1560	+++
1561	+++
1562	+++

【表４５８】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1563	+++
1564	++
1565	+
1566	+++
1567	+++
1568	+++
1569	+++
1570	+++
1571	+++
1572	+++
1573	+++
1574	++
1575	++
1576	+++
1577	+++
1578	+++
1579	+++
1580	+++
1581	+++
1582	+++
1583	++
1584	+++
1585	+++
1586	+++
1587	+++
1588	+++
1589	+++
1590	+++
1591	+++
1592	+++
1593	+++
1594	+++
1595	+++
1596	+++
1597	+++
1598	+++
1599	+++
1600	+++
1601	+++
1602	+++
1603	++
1604	+++
1605	+++
1606	+++
1607	++
1608	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1609	+++
1610	+++
1611	+++
1612	+++
1613	+++
1614	+++
1615	+++
1616	+++
1617	+++
1618	+++
1619	+++
1620	+++
1621	+++
1622	+++
1623	+++
1624	+++
1625	++
1626	+++
1627	+++
1628	+++
1629	+++
1630	+++
1631	++
1632	++
1633	+++
1634	++
1635	+++
1636	++
1637	+++
1638	+++
1639	+++
1640	+++
1641	+++
1642	+++
1643	++
1644	+++
1645	+++
1646	+++
1647	+++
1648	+++
1649	++
1650	+++
1651	++
1652	+++
1653	+++
1654	+++

【２１１４】

【表４５９】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1655	+++
1656	+++
1657	+++
1658	++
1659	+++
1660	+++
1661	+++
1662	++
1663	+++
1664	+++
1665	+++
1666	+++
1667	++
1668	+++
1669	+++
1670	++
1671	+++
1672	+++
1673	+++
1674	+++
1675	++
1676	+++
1677	+++
1678	+
1679	+++
1680	+++
1681	+++
1682	+++
1683	+++
1684	+++
1685	+++
1686	+++
1687	+++
1688	+++
1689	+++
1690	+++
1691	++
1692	++
1693	+++
1694	+++
1695	+++
1696	+++
1697	+++
1698	+++
1699	+++
1700	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1701	+++
1702	+++
1703	+++
1704	+++
1705	+++
1706	++
1707	++
1708	+++
1709	+++
1710	+++
1711	+++
1712	+++
1713	+++
1714	++
1715	+++
1716	++
1717	+++
1718	+++
1719	+++
1720	+++
1721	+++
1722	+++
1723	+++
1724	+++
1725	++
1726	+++
1727	+++
1728	+++
1729	+++
1730	+++
1731	+++
1732	
1733	++
1734	+++
1735	+++
1736	++
1737	+++
1738	+++
1739	+++
1740	+++
1741	+++
1742	+++
1743	+++
1744	++
1745	+++
1746	+++

【表４６０】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1747	+++
1748	+++
1749	+++
1750	+++
1751	+++
1752	++
1753	++
1754	+++
1755	++
1756	+++
1757	+++
1758	+++
1759	+++
1760	++
1761	++
1762	+++
1763	+++
1764	++
1765	+++
1766	+++
1767	+++
1768	++
1769	++
1770	+++
1771	+++
1772	++
1773	+++
1774	+++
1775	+++
1776	+++
1777	+++
1778	+++
1779	+++
1780	++
1781	+++
1782	+++
1783	+++
1784	+++
1785	+++
1786	++
1787	++
1788	+++
1789	+++
1790	+++
1791	+++
1792	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1793	+++
1794	++
1795	+++
1796	+++
1797	+++
1798	+++
1799	+++
1800	+++
1801	+++
1802	+++
1803	+++
1804	+++
1805	++
1806	+++
1807	+++
1808	+++
1809	+++
1810	+++
1811	+++
1812	++
1813	+++
1814	+++
1815	+++
1816	+++
1817	+++
1818	+++
1819	++
1820	++
1821	+++
1822	+++
1823	+++
1824	+++
1825	+++
1826	+++
1827	+++
1828	+++
1829	+++
1830	+++
1831	+++
1832	+++
1833	+++
1834	+++
1835	+++
1836	+++
1837	+++
1838	+++

【２１１５】

【表４６１】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1839	+++
1840	+++
1841	+++
1842	+++
1843	+++
1844	+++
1845	+++
1846	+++
1847	+++
1848	+++
1849	++
1850	+++
1851	+++
1852	+++
1853	++
1854	+++
1855	+++
1856	+++
1857	+++
1858	++
1859	+++
1860	+++
1861	+++
1862	+++
1863	+++
1864	+++
1865	++
1866	+++
1867	+++
1868	+++
1869	+++
1870	++
1871	+++
1872	+++
1873	+++
1874	+++
1875	++
1876	+++
1877	++
1878	++
1879	+++
1880	++
1881	+++
1882	+
1883	+++
1884	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1885	+++
1886	++
1887	+++
1888	++
1889	+++
1890	++
1891	+++
1892	+++
1893	+++
1894	+++
1895	+++
1896	+++
1897	+++
1898	++
1899	+++
1900	++
1901	+++
1902	+++
1903	+++
1904	+++
1905	+++
1906	+++
1907	+++
1908	+++
1909	+++
1910	+++
1911	+++
1912	+++
1913	+++
1914	+++
1915	+++
1916	+++
1917	+++
1918	+++
1919	+++
1920	++
1921	+++
1922	+++
1923	++
1924	+++
1925	+++
1926	+++
1927	+++
1928	++
1929	+++
1930	+++

【表４６２】

化合物番号	EC_{30} (μM)
1931	+++
1932	+++
1933	+++
1934	+++
1935	+++
1936	+++
1937	++
1938	+++
1939	++
1940	+++
1941	+++
1942	++
1943	++
1944	+++
1945	+++
1946	+++
1947	++
1948	+++
1949	+++
1950	+++
1951	+++
1952	+++
1953	+++
1954	+++
1955	+++
1956	+++
1957	++
1958	+++
1959	+++
1960	+++
1961	+++
1962	+++
1963	+++
1964	+++
1965	+++
1966	+++
1967	++
1968	+++
1969	+++
1970	+++
1971	+++
1972	+++
1973	+++
1974	+++
1975	+++
1976	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
1977	+++
1978	+++
1979	+++
1980	+++
1981	+++
1982	++
1983	+++
1984	++
1985	++
1986	+++
1987	+++
1988	+++
1989	+++
1990	+++
1991	+++
1992	+++
1993	+++
1994	+++
1995	+++
1996	+++
1997	++
1998	+++
1999	++
2000	+++
2001	+++
2002	+++
2003	+++
2004	+++
2005	++
2006	+++
2007	+++
2008	++
2009	+++
2010	+++
2011	+++
2012	+++
2013	+++
2014	+++
2015	+++
2016	++
2017	+++
2018	+++
2019	+++
2020	+++
2021	++
2022	+++

【２１１６】

【表４６３】

化合物番号	EC_{30} (μM)
2023	+++
2024	++
2025	+++
2026	+++
2027	+++
2028	+++
2029	+++
2030	+++
2031	+++
2032	++
2033	+++
2034	+++
2035	+++
2036	+++
2037	+++
2038	+++
2039	+++
2040	+++
2041	+++
2042	+++
2043	+++
2044	+++
2045	++
2046	+++
2047	++
2048	+++
2049	+++
2050	+++
2051	+++
2052	+++
2053	+++
2054	+++
2055	+++
2056	++
2057	+++
2058	+++
2059	+++
2060	+++
2061	+++
2062	+++
2063	+++
2064	+++
2065	+++
2066	+++
2067	+++
2068	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
2069	+++
2070	+++
2071	+++
2072	++
2073	+++
2074	++
2075	+++
2076	+++
2077	+++
2078	++
2079	+++
2080	++
2081	+++
2082	++
2083	+++
2084	+++
2085	+++
2086	+++
2087	+++
2088	++
2089	+++
2090	+++
2091	+++
2092	+++
2093	+++
2094	+++
2095	+++
2096	+++
2097	+++
2098	+++
2099	+++
2100	+++
2101	+++
2102	+++
2103	+++
2104	+++
2105	+++
2106	+++
2107	+++
2108	+++
2109	+++
2110	+
2111	+++
2112	++
2113	+++
2114	+++

【表４６４】

化合物番号	EC_{30} (μM)
2115	+++
2116	+++
2117	+++
2118	+++
2119	+++
2120	+++
2121	+++
2122	+++
2123	+++
2124	+++
2125	+++
2126	+++
2127	+++
2128	++
2129	+++
2130	+++
2131	+
2132	+++
2133	+++
2134	+++
2135	++
2136	+++
2137	+++
2138	+++
2139	+++
2140	++
2141	+++
2142	+++
2143	+++
2144	+++
2145	+++
2146	+++
2147	+++
2148	++
2149	+++
2150	+++
2151	+++
2152	++
2153	+++
2154	+++
2155	++
2156	+++
2157	+
2158	++
2159	+++
2160	++

化合物番号	EC_{30} (μM)
2161	+++
2162	+++
2163	+++
2164	+++
2165	+++
2166	++
2167	+++
2168	+++
2169	+++
2170	+++
2171	+++
2172	+++
2173	+++
2174	++
2175	++
2176	+++
2177	+++
2178	+++
2179	+++
2180	+++
2181	+++
2182	+++
2183	+++
2184	+++
2185	++
2186	+++
2187	+++
2188	+++
2189	+++
2190	+++
2191	+++
2192	+++
2193	+++
2194	+++
2195	+++
2196	+++
2197	+++
2198	+++
2199	++
2200	++
2201	+++
2202	+++
2203	+++
2204	+++
2205	+++
2206	+++

【２１１７】

【表４６５】

化合物番号	EC_{30} (μM)
2207	+++
2208	+++
2209	+++
2210	+++
2211	+++
2212	++
2213	+++
2214	+++
2215	++
2216	+++
2217	+++
2218	+++
2219	++
2220	++
2221	++
2222	++
2223	+++
2224	+++
2225	++
2226	++
2227	+++
2228	+++
2229	++
2230	+++
2231	+++
2232	++
2233	+++
2234	+++
2235	+++
2236	+++
2237	+++
2238	+++
2239	+++
2240	++
2241	+++
2242	+++
2243	+++
2244	+++
2245	+++
2246	+++
2247	++
2248	+++
2249	+++
2250	+++
2251	+++
2252	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
2253	++
2254	++
2255	+++
2256	+++
2257	+++
2258	+++
2259	+++
2260	+++
2261	+++
2262	+++
2263	+++
2264	+++
2265	+++
2266	+++
2267	+++
2268	+++
2269	+++
2270	+++
2271	+++
2272	+++
2273	+++
2274	++
2275	++
2276	+++
2277	+++
2278	+++
2279	+++
2280	+++
2281	++
2282	+++
2283	+++
2284	+++
2285	+++
2286	+++
2287	+++
2288	+++
2289	+++
2290	++
2291	+++
2292	+++
2293	+++
2294	++
2295	++
2296	+++
2297	+++
2298	+++

【表４６６】

化合物番号	EC_{30} (μM)
2299	+++
2300	++
2301	+++
2302	+++
2303	++
2304	+++
2305	+++
2306	+++
2307	+++
2308	+++
2309	+++
2310	+++
2311	+++
2312	+++
2313	+++
2314	++
2315	+++
2316	+++
2317	+++
2318	+++
2319	++
2320	+++
2321	++
2322	+++
2323	++
2324	++
2325	+++
2326	+++
2327	++
2328	++
2329	+++
2330	+++
2331	+++
2332	+++
2333	++
2334	+++
2335	++
2336	+++
2337	+++
2338	+++
2339	+++
2340	+++
2341	+++
2342	+++
2343	+++
2344	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
2345	+++
2346	+++
2347	+++
2348	+++
2349	++
2350	++
2351	+++
2352	+++
2353	+++
2354	++
2355	+++
2356	+++
2357	+++
2358	+++
2359	++
2360	++
2361	+++
2362	+++
2363	++
2364	+++
2365	+++
2366	+++
2367	+++
2368	+++
2369	+++
2370	+++
2371	+++
2372	+++
2373	+++
2374	+++
2375	++
2376	+++
2377	+++
2378	+++
2379	+++
2380	+++
2381	+++
2382	+++
2383	++
2384	+++
2385	+++
2386	+++
2387	++
2388	+++
2389	++
2390	+++

【２１１８】

【表４６７】

化合物番号	EC_{30} (μM)
2391	+++
2392	+++
2393	++
2394	+++
2395	+++
2396	++
2397	+++
2398	+++
2399	+++
2400	++
2401	+++
2402	+++
2403	+++
2404	+++
2405	+++
2406	+++
2407	++
2408	+++
2409	+++
2410	+++
2411	+++
2412	+++
2413	+++
2414	++
2415	+++
2416	+++
2417	+++
2418	+++
2419	++
2420	++
2421	+++
2422	++
2423	+++
2424	+++
2425	+++
2426	+++
2427	+++
2428	+++
2429	+++
2430	++
2431	+++
2432	+++
2433	++
2434	+++
2435	+++
2436	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
2437	+++
2438	+++
2439	+++
2440	+++
2441	++
2442	++
2443	+++
2444	++
2445	+++
2446	+++
2447	+++
2448	+++
2449	+++
2450	+++
2451	+++
2452	+++
2453	+++
2454	++
2455	+++
2456	+++
2457	+++
2458	+++
2459	+++
2460	+++
2461	+++
2462	+++
2463	+++
2464	++
2465	+++
2466	+++
2467	+++
2468	+++
2469	++
2470	+++
2471	++
2472	++
2473	+++
2474	+++
2475	+++
2476	+++
2477	+++
2478	+++
2479	+++
2480	++
2481	+++
2482	+++

【表４６８】

化合物番号	EC_{30} (μM)
2483	+++
2484	+++
2485	+++
2486	+++
2487	+++
2488	+++
2489	++
2490	+++
2491	+++
2492	+++
2493	+++
2494	+++
2495	+++
2496	+++
2497	+++
2498	+++
2499	+++
2500	+++
2501	++
2502	+++
2503	+++
2504	++
2505	+++
2506	++
2507	+++
2508	+++
2509	+++
2510	+++
2511	+++
2512	+++
2513	++
2514	+++
2515	+++
2516	++
2517	+++
2518	+++
2519	+++
2520	++
2521	+++
2522	+++
2523	++
2524	+++
2525	++
2526	+++
2527	+++
2528	+++

化合物番号	EC_{30} (μM)
2529	+++
2530	+++
2531	+++
2532	+++
2533	+++
2534	+++
2535	++
2536	+++
2537	++
2538	+++
2539	+++
2540	+++
2541	+++
2542	+++
2543	+++
2544	+
2545	+++
2546	+++
2547	+++
2548	+++
2549	+++
2550	++
2551	+++
2552	+++
2553	+++
2554	+++
2555	+++
2556	++
2557	+++
2558	+++
2559	+++
2560	+++
2561	+++
2562	+++
2563	+++
2564	+++
2565	++
2566	+++
2567	+++
2568	++
2569	+++
2570	++
2571	+++
2572	+++
2573	+++
2574	++

【２１１９】

【表４６９】

化合物番号	EC_{30} (μM)
2575	+++
2576	+++
2577	+++
2578	+++
2579	+++
2580	+++
2581	+++
2582	+++
2583	++
2584	++
2585	+++
2586	++
2587	++
2588	+++
2589	+++
2590	+++
2591	+++
2592	+++
2593	+++
2594	+++
2595	+++
2596	+++
2597	++
2598	+++
2599	++
2600	+++
2601	++
2602	++
2603	+++
2604	+++
2605	++
2606	+++
2607	+++
2608	+++
2609	+++
2610	+++
2611	+++
2612	++
2613	+++
2614	++
2615	++
2616	+++
2617	++
2618	+++
2619	+++
2620	++

化合物番号	EC_{30} (μM)
2621	++
2622	+++
2623	++
2624	++
2625	+++
2626	+++
2627	+++
2628	+++
2629	+++
2630	+++
2631	+++
2632	+++
2633	++
2634	+++
2635	+++
2636	+
2637	+++
2638	+++
2639	+++
2640	+++
2641	+++
2642	+++
2643	+++
2644	+++
2645	+++
2646	+++
2647	+++
2648	+++
2649	+++
2650	++
2651	+++
2652	+++
2653	+++
2654	+++
2655	+++
2656	+++
2657	++
2658	++
2659	++
2660	+++
2661	+++
2662	++
2663	+++
2664	+++
2665	+++
2666	++

【表４７０】

化合物番号	EC_{30} (μM)
2667	+++
2668	++
2669	+++
2670	+++
2671	+++
2672	+++
2673	+++
2674	+++
2675	+++
2676	+++
2677	+++
2678	++
2679	++
2680	++
2681	+++
2682	+++
2683	+++
2684	+++
2685	+++
2686	+++
2687	++
2688	+++
2689	++
2690	+++
2691	+++
2692	++
2693	++
2694	+++
2695	+++
2696	+++
2697	+++
2698	+++
2699	+++
2700	+++
2701	+++
2702	+++
2703	+++
2704	+++
2705	+++
2706	+++
2707	+++
2708	+++
2709	+++
2710	++
2711	++
2712	+++
2713	+++
2714	+++
2715	+++
2716	+++
2717	+++
2718	+++
2719	+++
2720	+++
2721	+++
2722	+++
2723	+++
2724	+++
2725	+++
2726	+++
2727	+++
2728	+++
2729	+++
2730	++
2731	++
2732	++
2733	++
2734	++
2735	++
2736	++
2737	+++
2738	+++
2739	+++
2740	+++
2741	++
2742	++
2743	+++
2744	+++
2745	+++
2746	+++
2747	+++

【２１２０】

他の態様

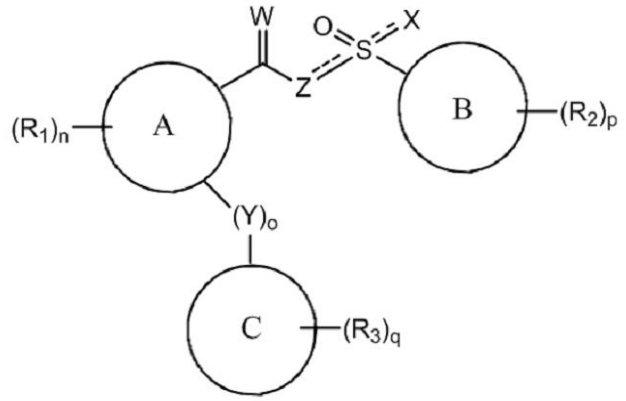
本明細書において言及する全ての刊行物および特許は、個々の刊行物または特許出願が、具体的かつ個々に引用により包含されると示されているのと同定に、引用により本明細書に包含させる。引用により本明細書に包含させる特許または刊行物のいずれかにおける

用語の意味が、本明細書において使用される用語の意味と矛盾するならば、本明細書における当該用語の意味が統制的であることが意図される。さらに、先の記載は、本発明単なる例示的態様を開示し、かつ記載する。このような記載ならびに添付刷る図面および特許請求の範囲から、多様な変更、修飾および変化を、添付する特許請求の範囲に定義する本発明の精神および範囲から逸脱することなく行い得ることを、当業者は容易に認識する。

さらに、本発明は次の態様を包含する。

１．式Ｉ

【化８１２】



I

〔式中、

各場合互いに独立して：

環ＡはＣ６－Ｃ１０アリール環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル環；または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；

環ＢはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環；Ｃ６－Ｃ１０アリール環；または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ４－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；

環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環；任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＮＲ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；

ＷはＯ、ＮＲまたはＳであり；

ＸはＯまたはＮＲであり；

Ｙは独立してＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；

ＺはＮＲまたはＣＨＲであり；

R_1はハロ；ＣＮ；F_5S；ＳｉＲ$_3$；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；

R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－Ｒ$_4$であるか；

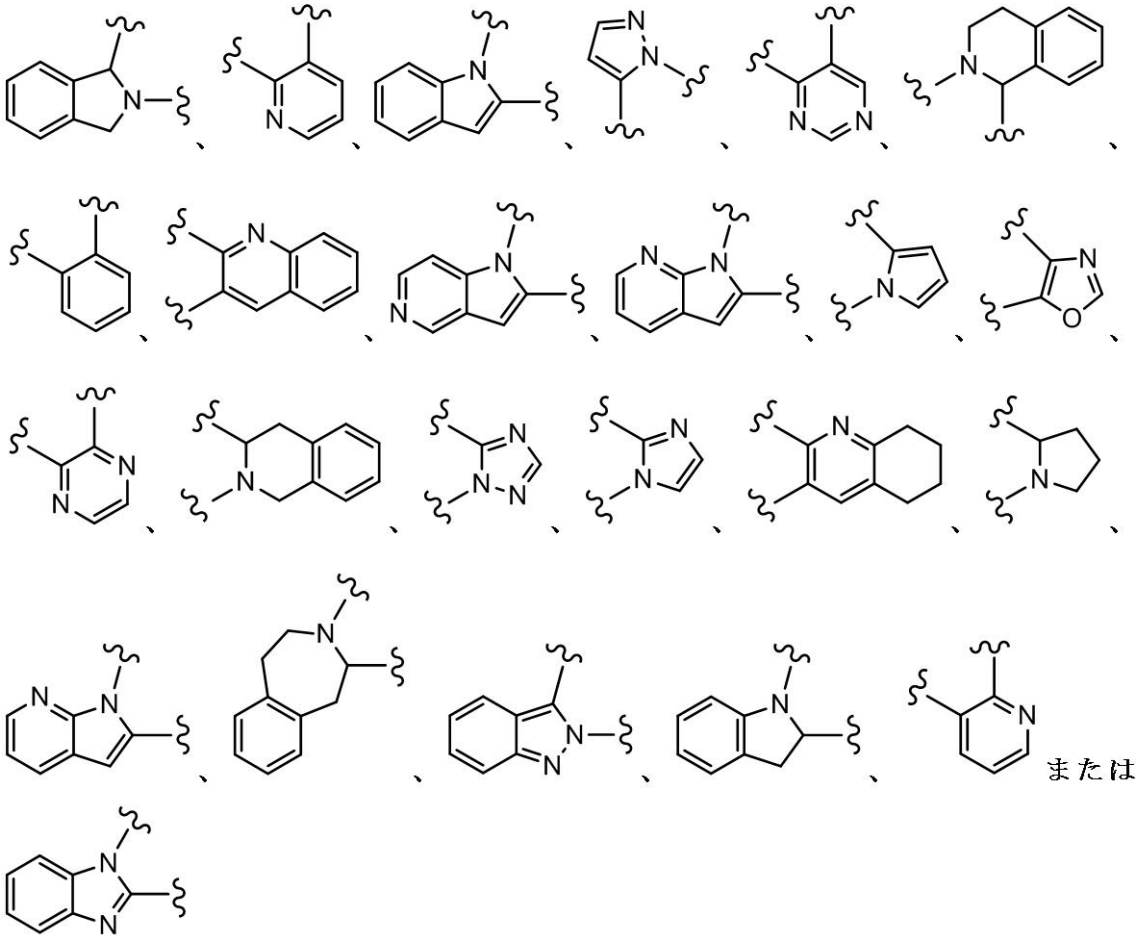
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；

R_3はハロ；ＣＮ；ＯＨ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５であり；

【化８１３】

は単結合または二重結合である；
ただし、環Ｂおよび環Ｃを含む基は、環Ａと隣接する位置で置換されている。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩。
２．環Ａがピリジル、インドール、インドリン、イソインドリン、ピラゾール、ピリミジン、フェニル、キノリン、５,６,７,８－テトラヒドロキノリン、１,２,３,４－テトラヒドロイソキノリン、ピロリジン、アザ－インドール、ピロール、オキサゾール、ピラジン、トリアゾール、ベンゾイミダゾール、インダゾールまたはイミダゾール環である、請求項１に記載の化合物。
３．環Ａが

【化８１４】

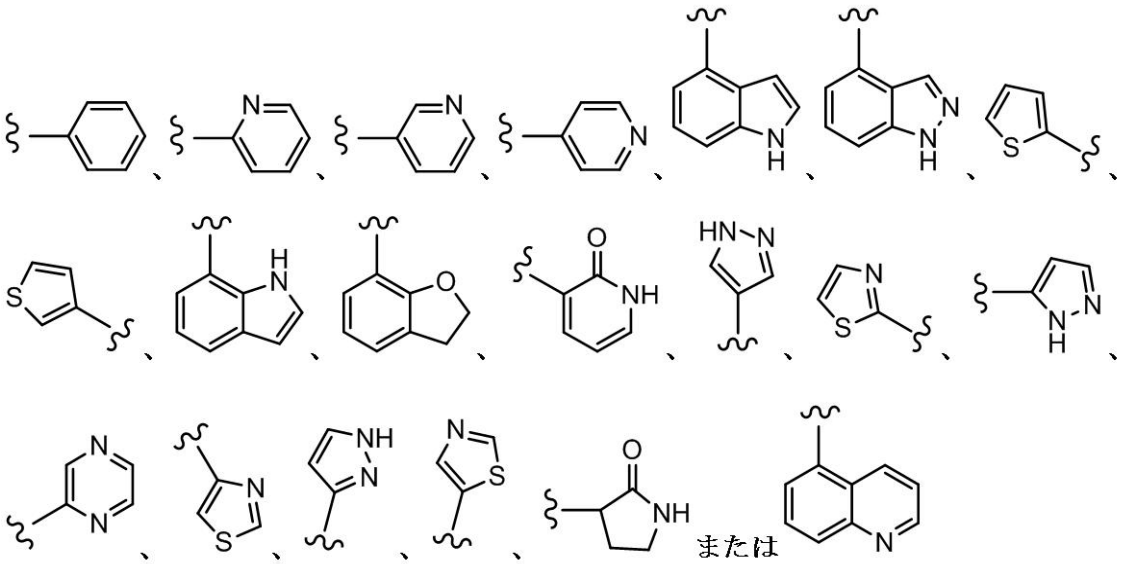


から選択される、請求項１または２に記載の化合物。

４．環Ｂがフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノンまたはキノリンである、請求項１～３のいずれかに記載の化合物。

５．環Ｂが

【化８１５】



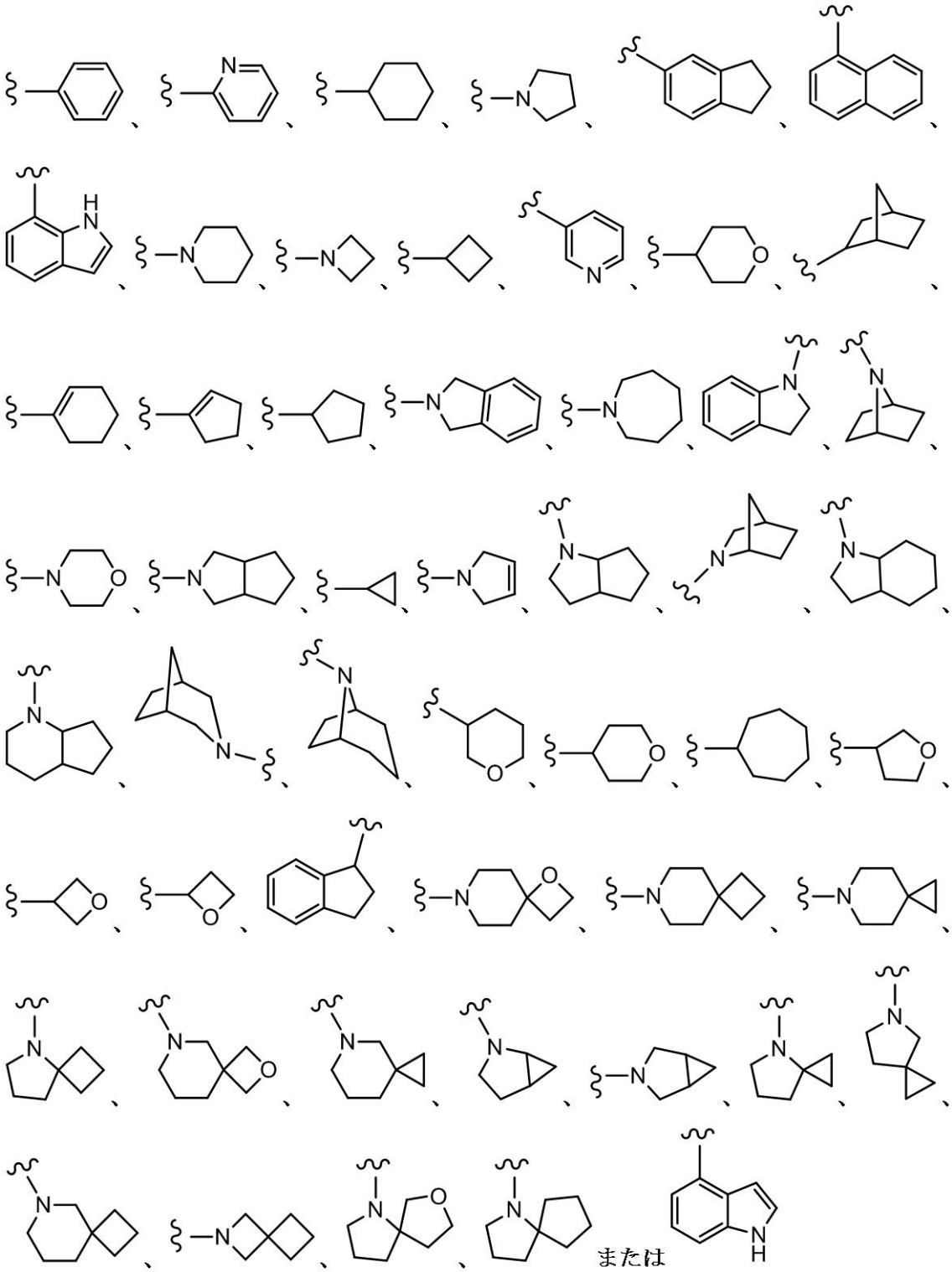
から選択される、請求項１～４のいずれかに記載の化合物。

６．環Ｃがフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレン

、ピペリジン、アゼチジンまたはジヒドロインデンである、請求項１～５のいずれかに記載の化合物。

７．環Ｃが

【化８１６】



である、請求項１～６のいずれかに記載の化合物。

８．ＹがＯである、請求項１～７のいずれかに記載の化合物。

９．ＹがCH_2である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物。

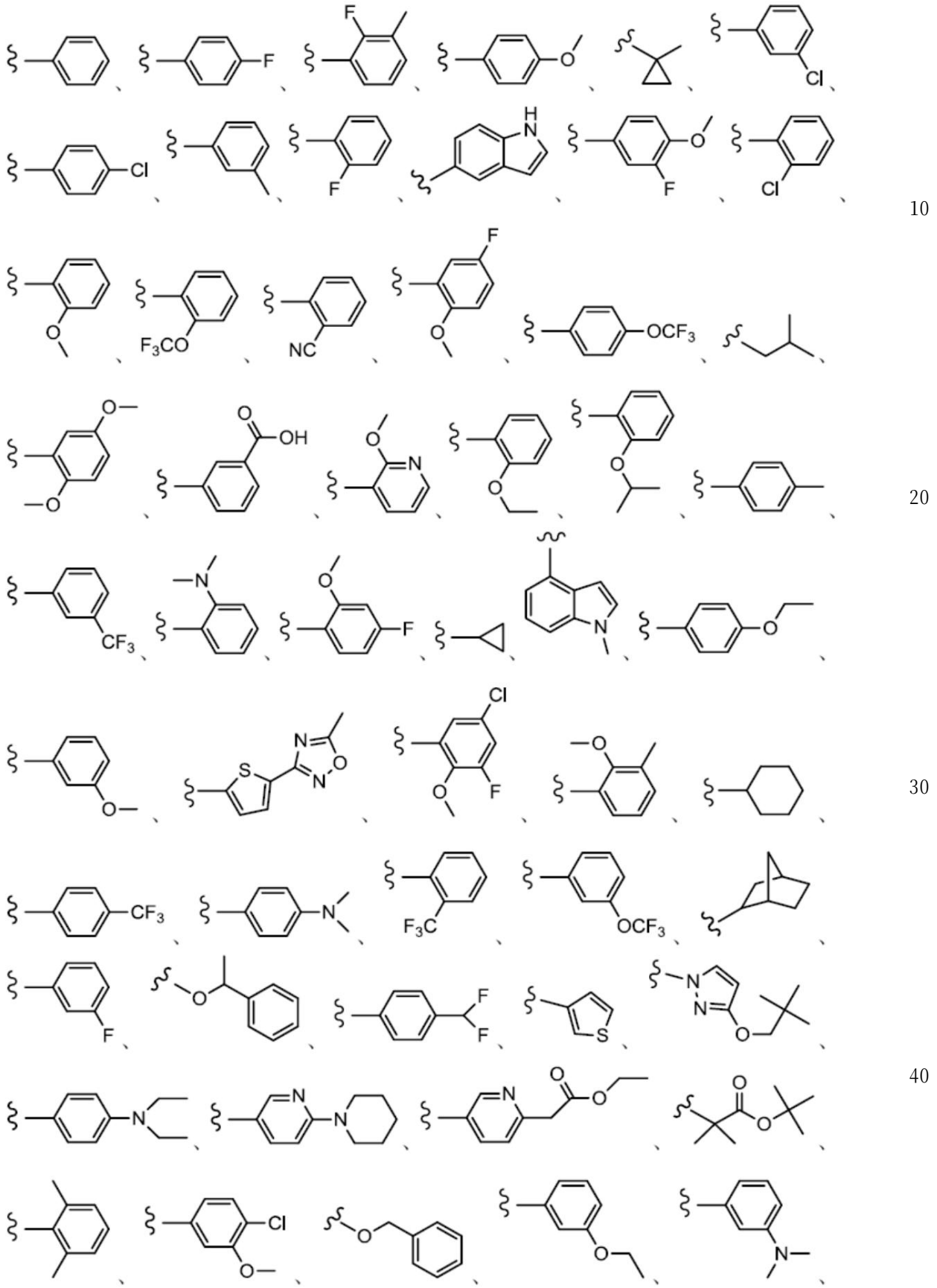
１０．ＹがＣＨ(Ｃ１－Ｃ６脂肪族)である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物。

１１．Ｙが$CH(CH_3)$である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物。

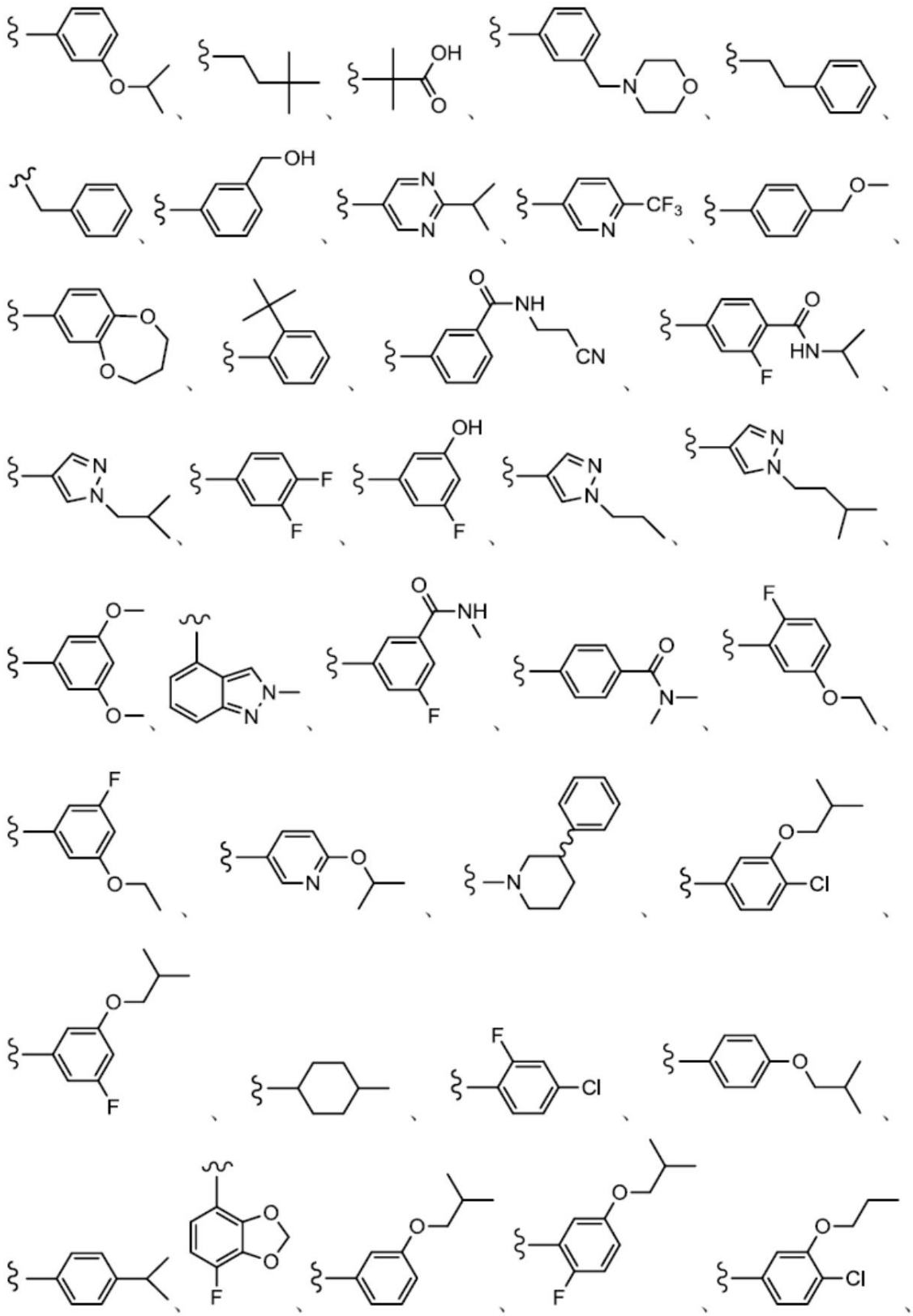
１２．Ｙが$CH(CH_2CH_3)$である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物。

１３．ＹがＮ(Ｃ１－Ｃ６脂肪族)である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物。
１４．ＹがＮ(CH_3)である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物。
１５．R_1がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドール、アゼチジンまたはチオフェン環であり、ここで、すべての環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルまたは最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ８脂肪族)－R_4で置換されていてよい、請求項１～１４のいずれかに記載の化合物。
１６．R_1がCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、

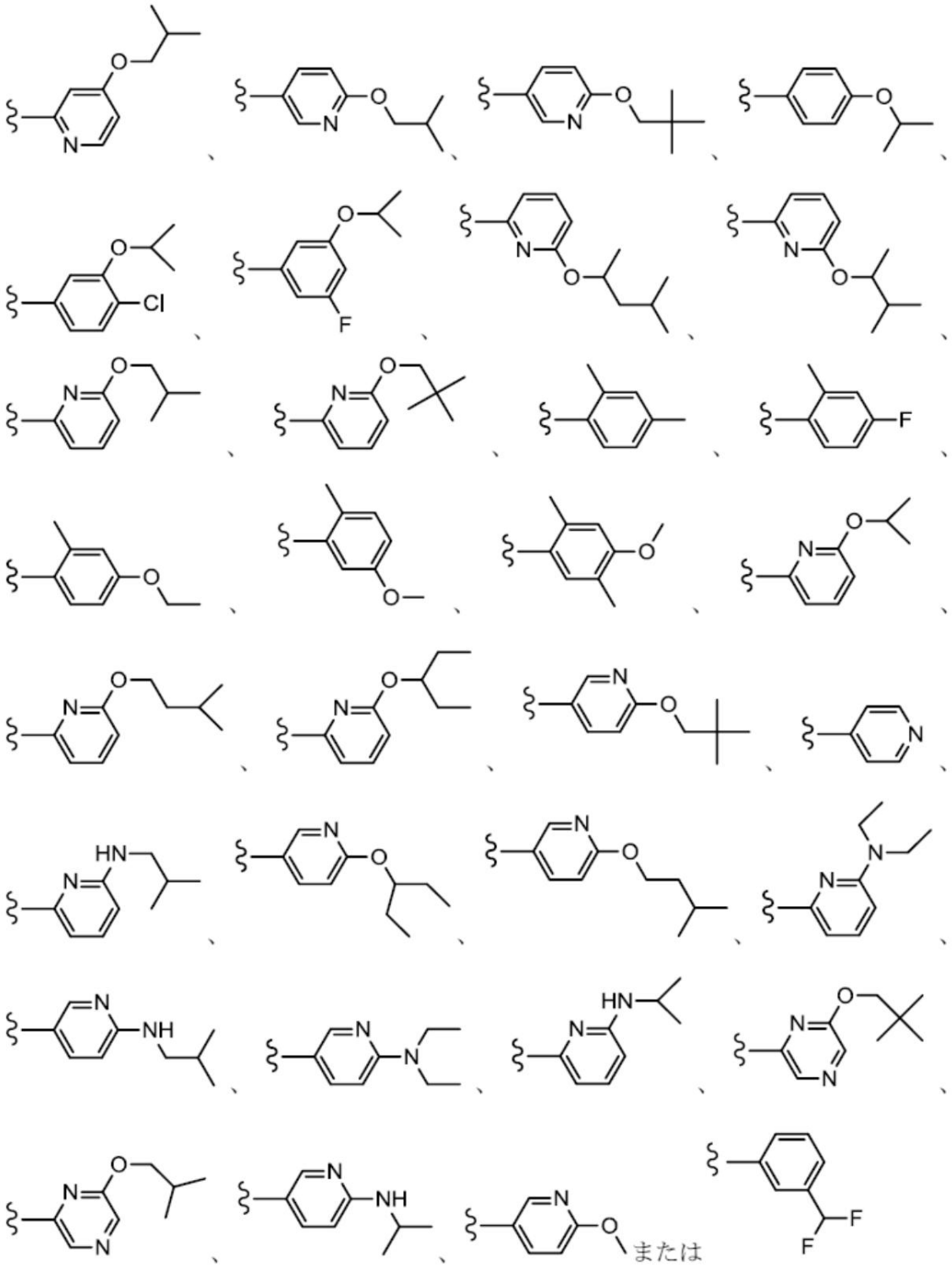
【化８１７】



【化８１８】



【化８１９】



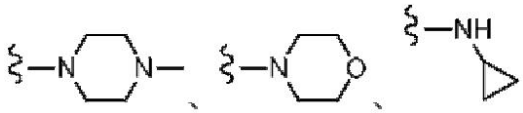
から選択される、請求項１～１５のいずれかに記載の化合物。

１７．R_2がハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族またはフルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはフルオロアルコキシ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで置換されていてよいＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロ環式環；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ８脂肪族)－R_4から選択される、請求項１～１６のいずれかに記載の化合物。

１８．R_2がＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、$OCH(CH_3)_2$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、NH(C

$H_2)_2OH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化８２０】

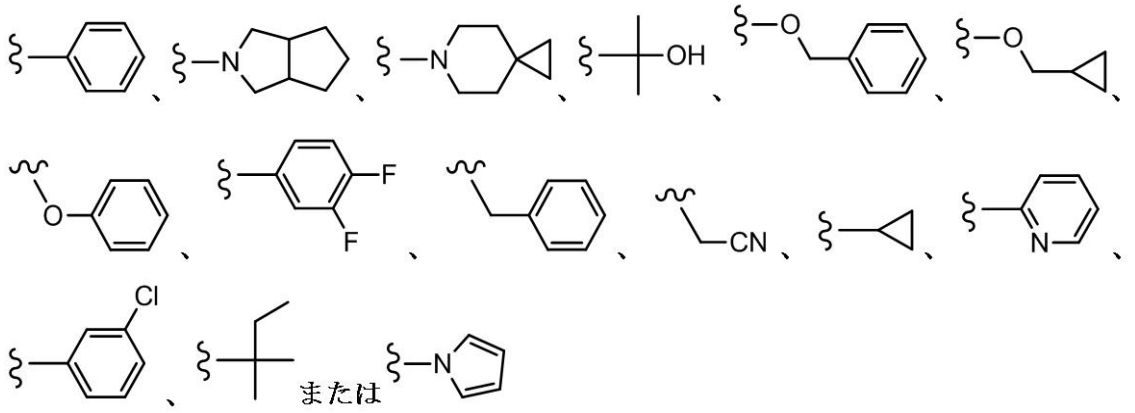


またはCO_2Hから選択される、請求項１～１７のいずれかに記載の化合物。

１９．R_3がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族またはフルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで置換されていてよいＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルから選択される、請求項１～１８のいずれかに記載の化合物。

２０．R_3がＣｌ、Ｆ、ＣＮ、CH_3、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CO_2CH_3、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化８２１】



から選択される、請求項１～１９のいずれかに記載の化合物。

２１．ｏが０である、請求項１～２０のいずれかに記載の化合物。

２２．ｏが１である、請求項１～２０のいずれかに記載の化合物。

２３．ｏが２である、請求項１～２０のいずれかに記載の化合物。

２４．ｎが０である、請求項１～２３のいずれかに記載の化合物。

２５．ｎが１である、請求項１～２３のいずれかに記載の化合物。

２６．ｎが２である、請求項１～２３のいずれかに記載の化合物。

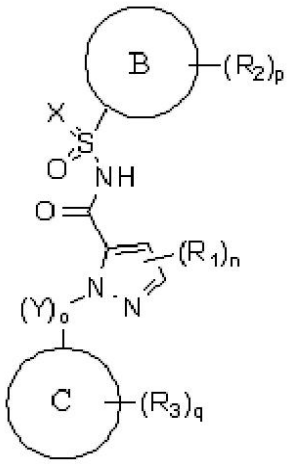
２７．ｐが０である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物。

２８．ｐが１である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物。

２９．ｐが２である、請求項１～２６のいずれかに記載の化合物。

３０．式Ｉａ

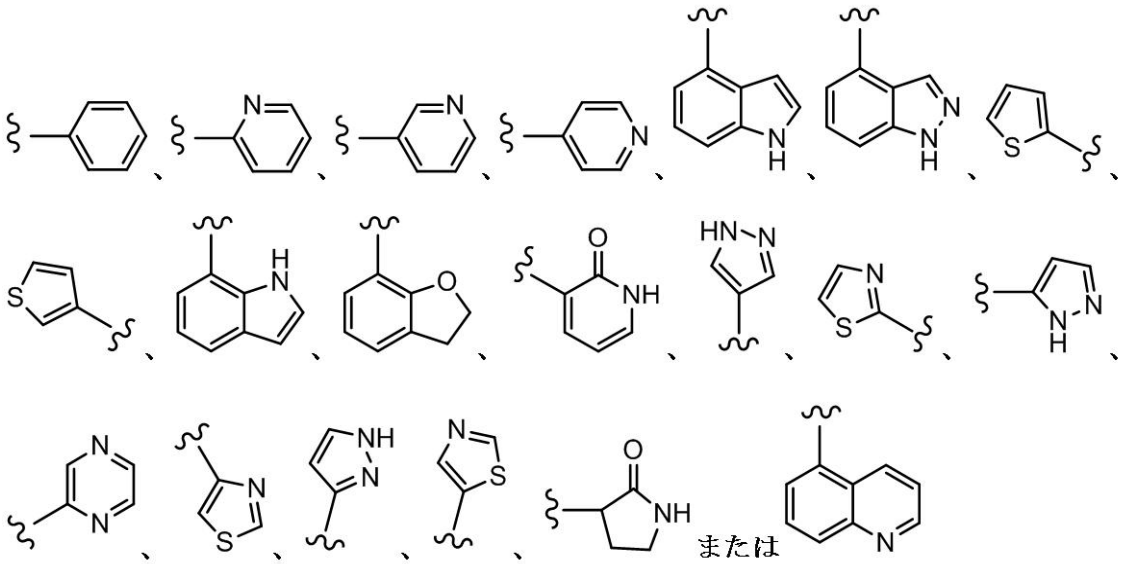
【化８２２】



Ia

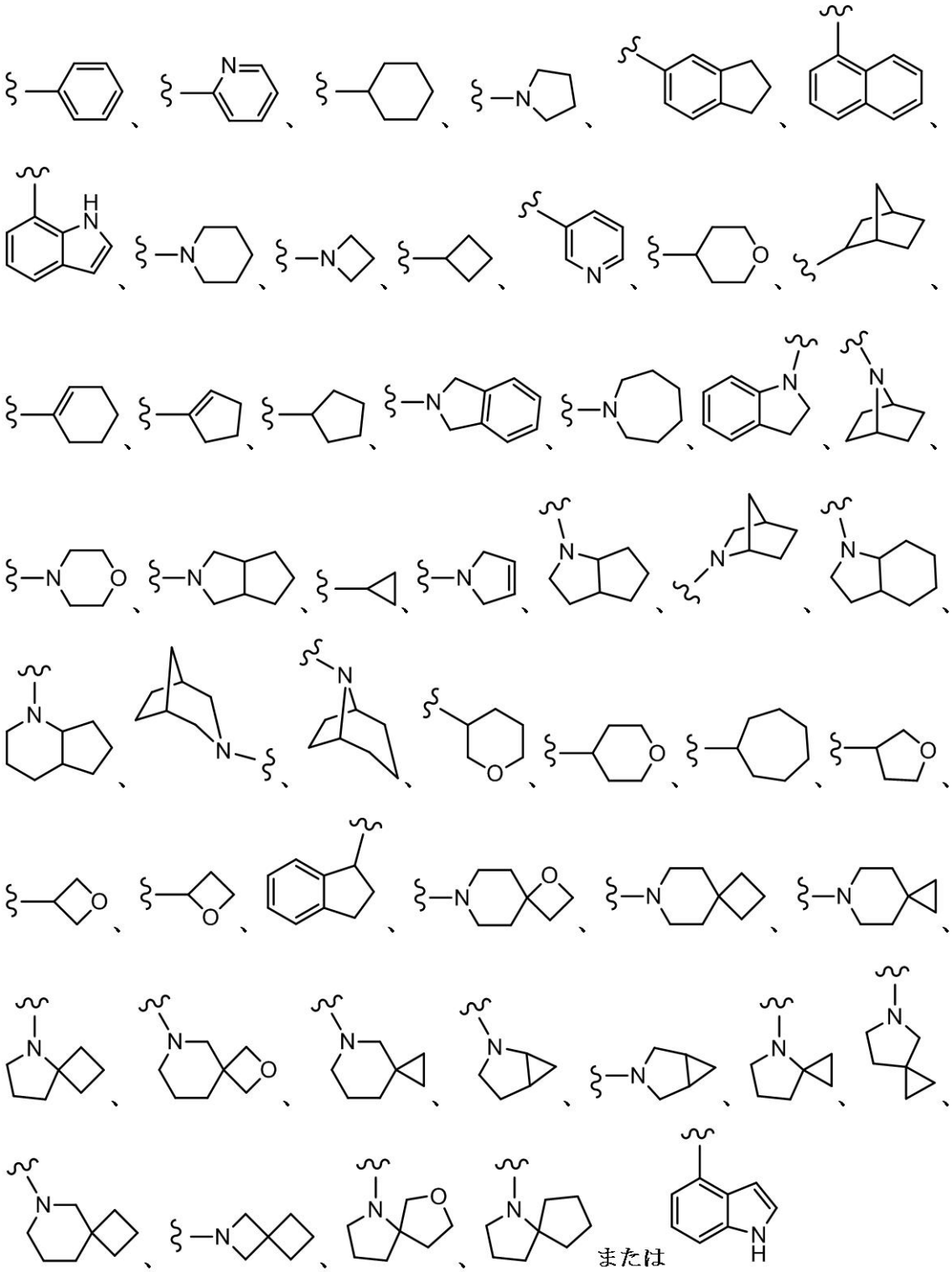
〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールまたはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＸはＯまたはＮＲであり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、S(O)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；ＣＮ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ

１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎが０である、１または２；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
３１．環Ｂがフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノンまたはキノリンである、請求項３０に記載の化合物。
３２．環Ｂが
【化８２３】



から選択される、請求項３０または３１に記載の化合物。
３３．環Ｃがフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレン、ピペリジンまたはジヒドロインデンである、請求項３０～３２のいずれかに記載の化合物。
３４．環Ｃが

【化８２４】



である、請求項３０～３３のいずれかに記載の化合物。

３５．ＹがＯである、請求項３０～３４のいずれかに記載の化合物。

３６．ＹがCH_2である、請求項３０～３４のいずれかに記載の化合物。

３７．ＹがＣＨ(Ｃ１－Ｃ６脂肪族)である、請求項３０～３４のいずれかに記載の化合物。

３８．Ｙが$CH(CH_3)$である、請求項３０～３４のいずれかに記載の化合物。

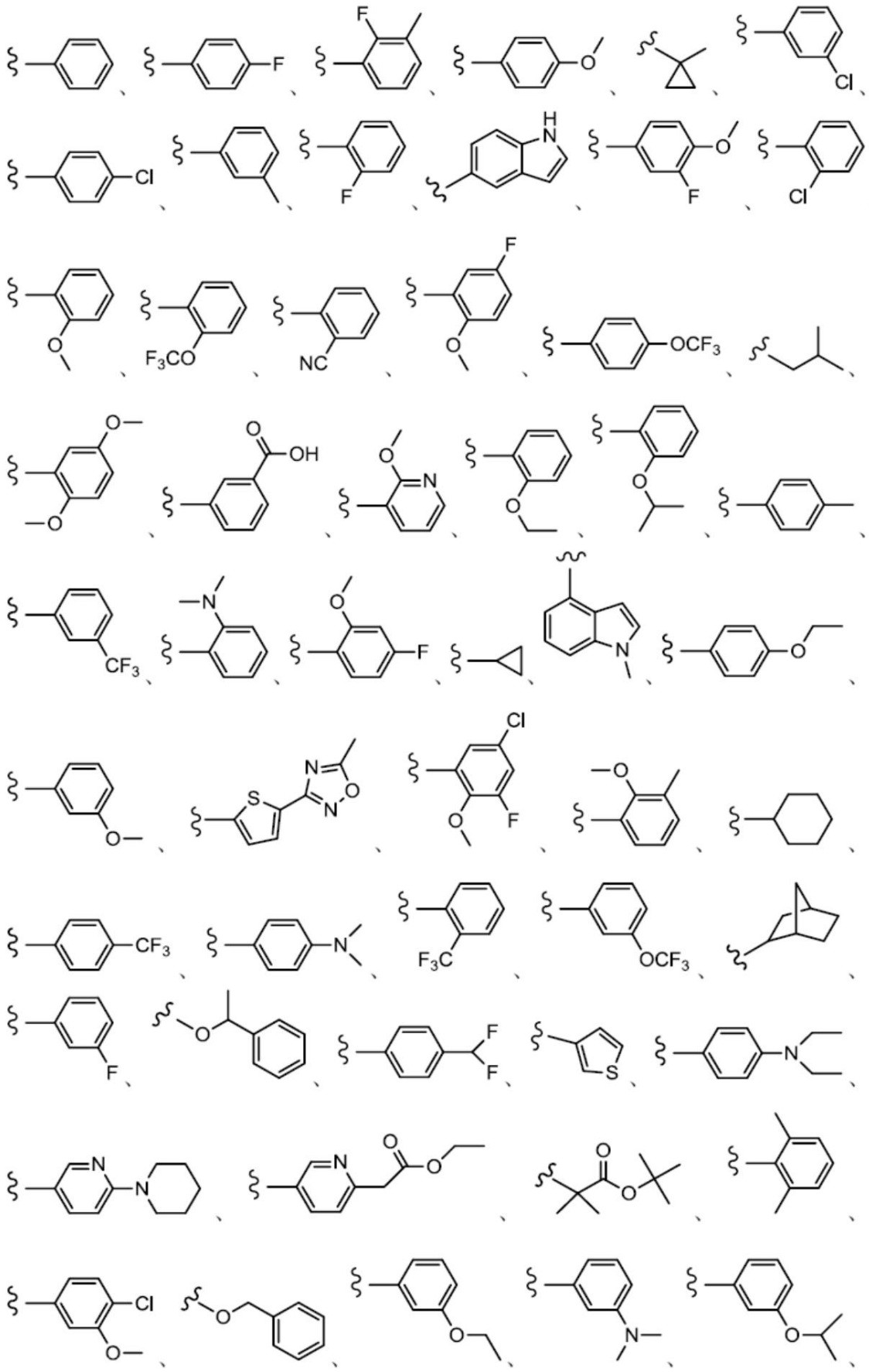
３９．Ｙが$CH(CH_2CH_3)$である、請求項３０～３４のいずれかに記載の化合物。

４０．R_1がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドールまたは

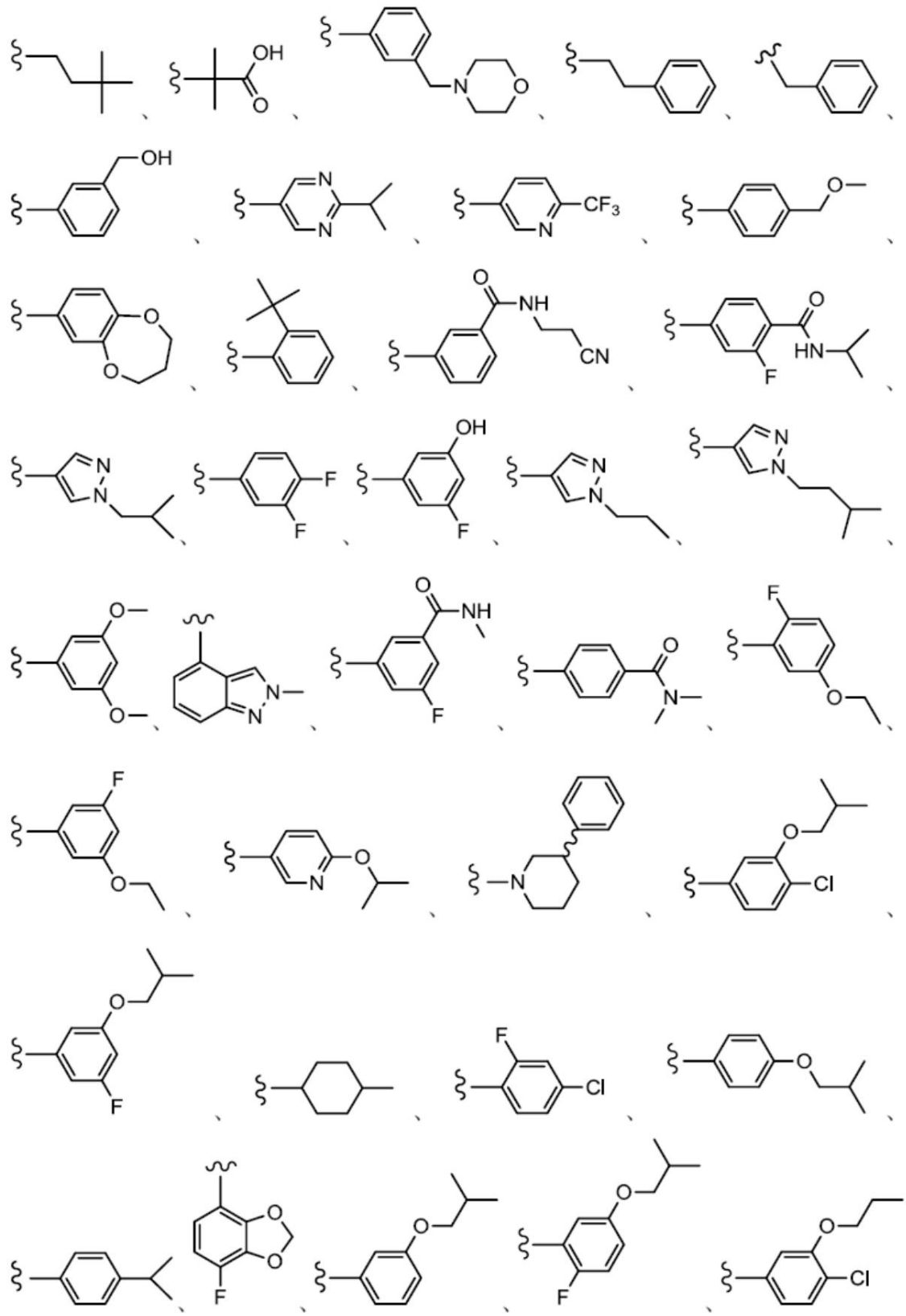
チオフェン環であり、ここで、すべての環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルまたは最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ８脂肪族)－R_4で置換されていてよい、請求項３０～３９のいずれかに記載の化合物。

４１．R_1がCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、

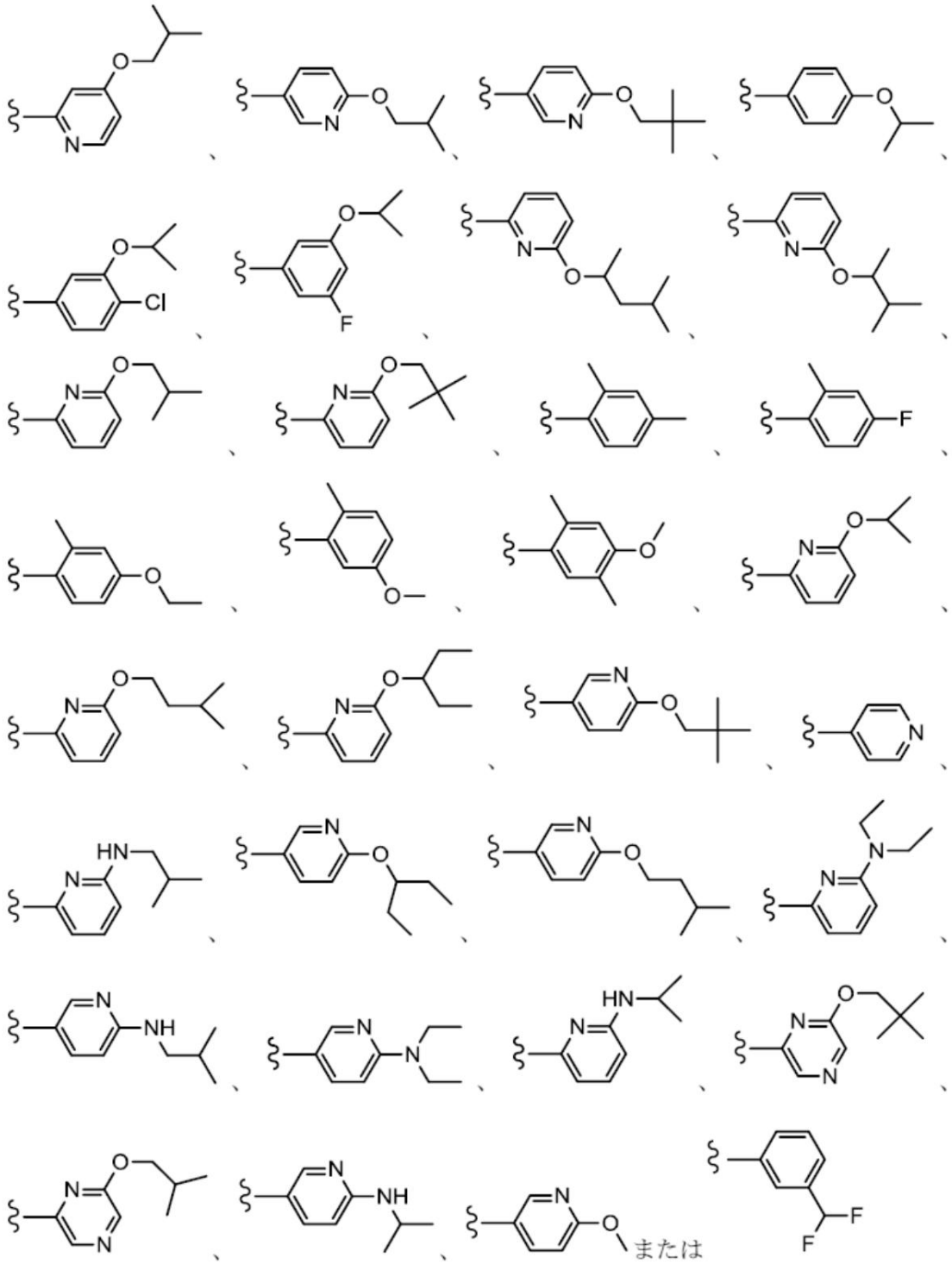
【化８２５】



【化８２６】



【化８２７】



または

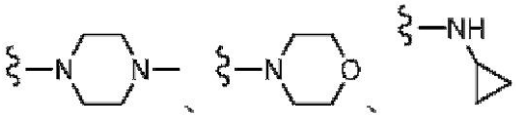
から選択される、請求項３０～４０のいずれかに記載の化合物。

４２．R_2がハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族またはフルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはフルオロアルコキシ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで置換されていてよいＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロ環式環；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ８脂肪族)－R_4から選択される、請求項３０～４１のいずれかに記載の化合物。

４３．R_2がＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、$OCH(CH_3)_2$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3N$

H_2、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化８２８】

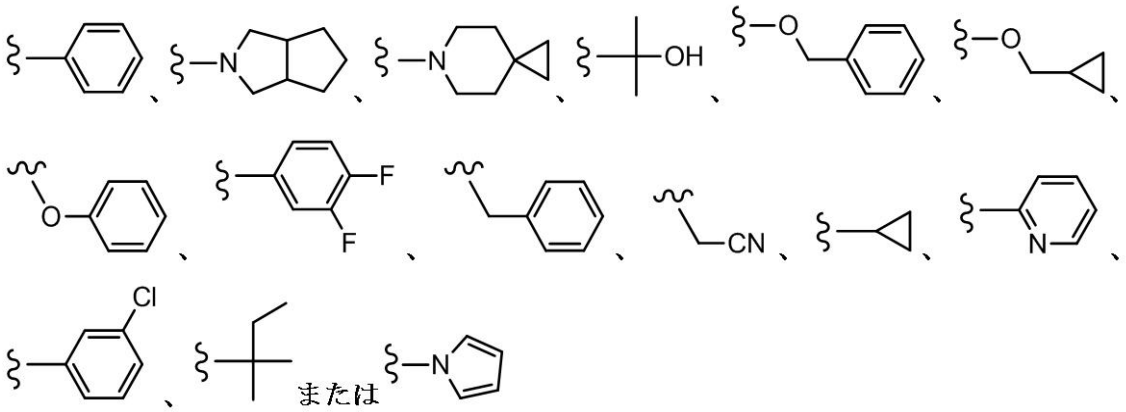


またはCO_2Hから選択される、請求項３０～４２のいずれかに記載の化合物。

４４．R_3がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族またはフルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで置換されていてよいＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールから選択される、請求項３０～４３のいずれかに記載の化合物。

４５．R_3がＣｌ、Ｆ、ＣＮ、CH_3、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CO_2CH_3、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化８２９】



から選択される、請求項３０～４４のいずれかに記載の化合物。

４６．ｏが０である、請求項３０～４５のいずれかに記載の化合物。

４７．ｏが１である、請求項３０～４５のいずれかに記載の化合物。

４８．ｎが０である、請求項３０～４７のいずれかに記載の化合物。

４９．ｎが１である、請求項３０～４７のいずれかに記載の化合物。

５０．ｎが２である、請求項３０～４７のいずれかに記載の化合物。

５１．ｐが０である、請求項３０～５０のいずれかに記載の化合物。

５２．ｐが１である、請求項３０～５０のいずれかに記載の化合物。

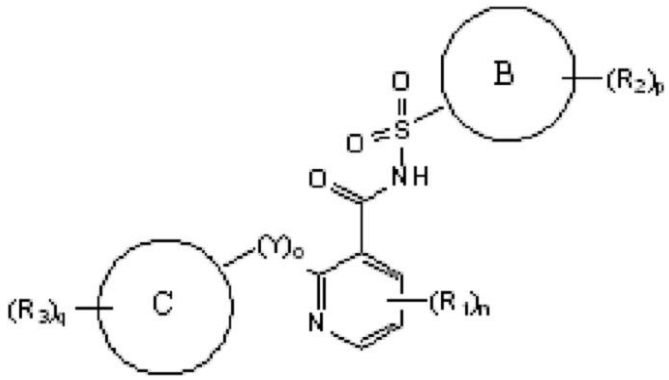
５３．ｐが２である、請求項３０～５０のいずれかに記載の化合物。

５４．環Ｂがフェニルである、請求項３０～５３のいずれかに記載の化合物。

５５．環Ｂおよび環Ｃが独立してフェニルまたはピリジルである、請求項３０～５４のいずれかに記載の化合物。

５６．式Ｉｂ

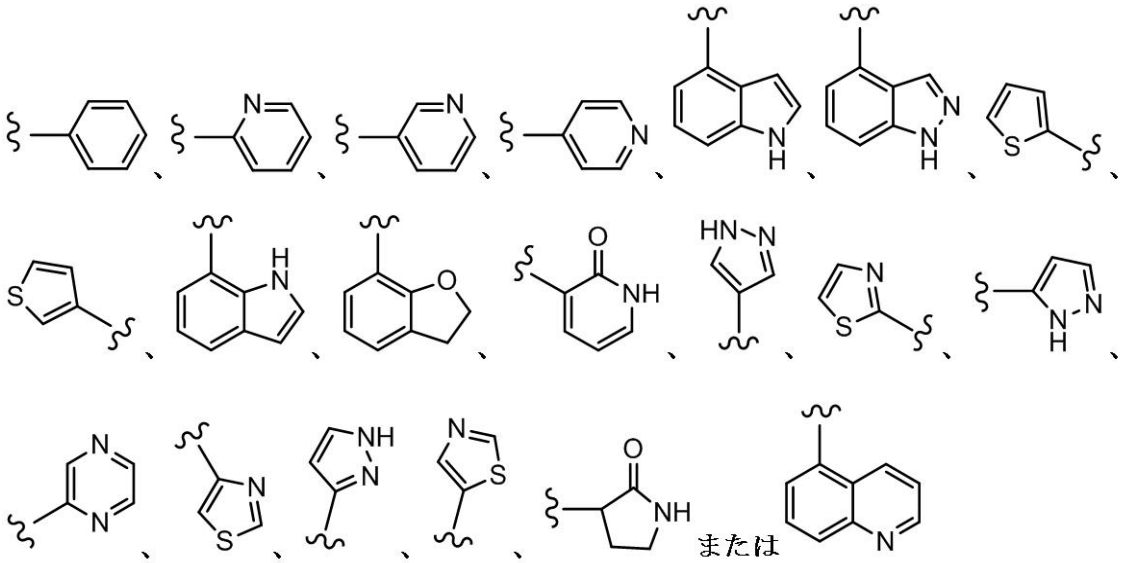
【化８３０】



Ib

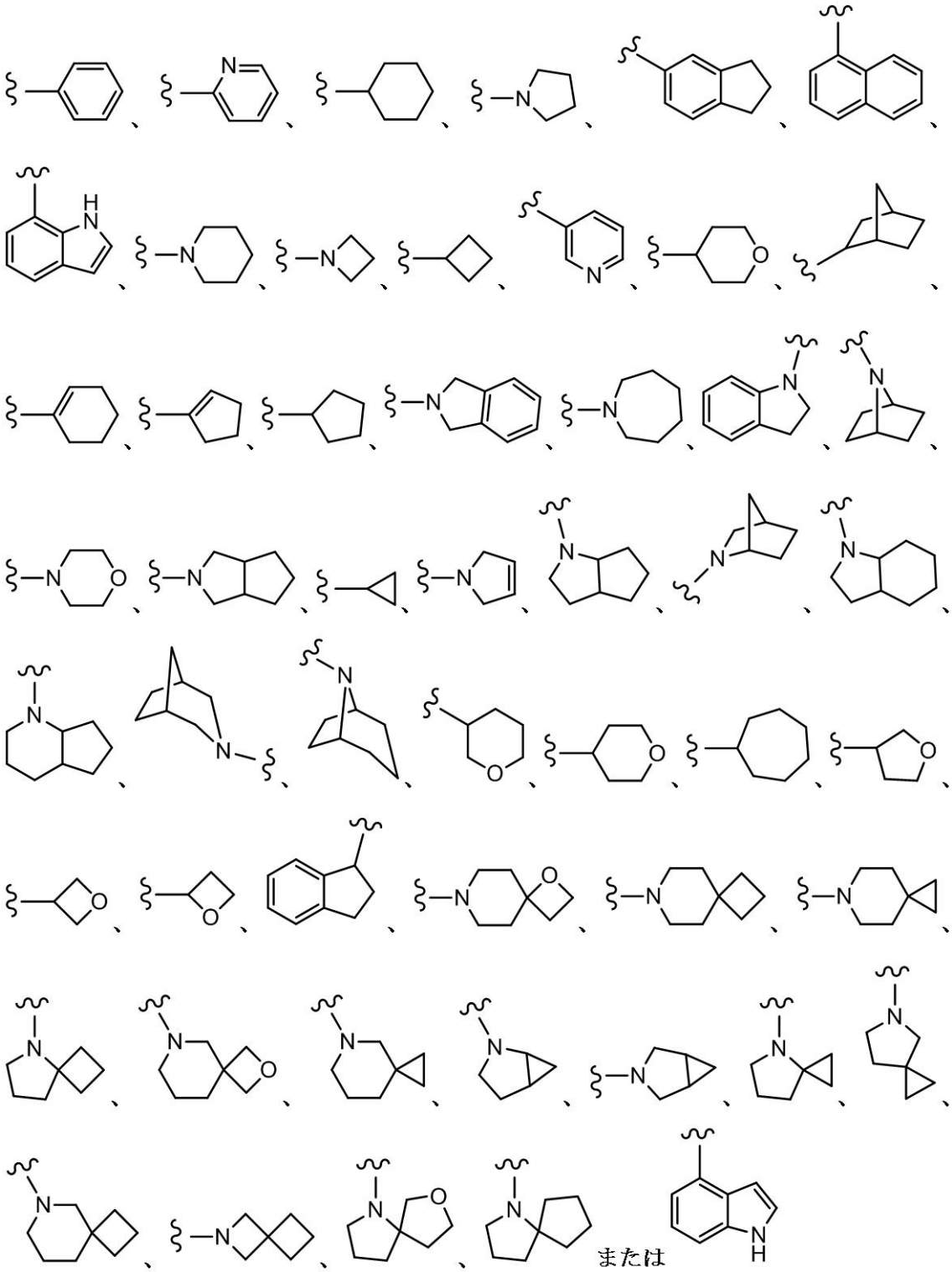
〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールまたはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｓ(Ｏ)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；ＣＮ；F_5S；ＳｉＲ$_3$；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；

ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
５７．環Ｂがフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノンまたはキノリンである、請求項５６に記載の化合物。
５８．環Ｂが
【化８３１】



から選択される、請求項５６または５７に記載の化合物。
５９．環Ｃがフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである、請求項５６～５８のいずれかに記載の化合物。
６０．環Ｃが

【化８３２】

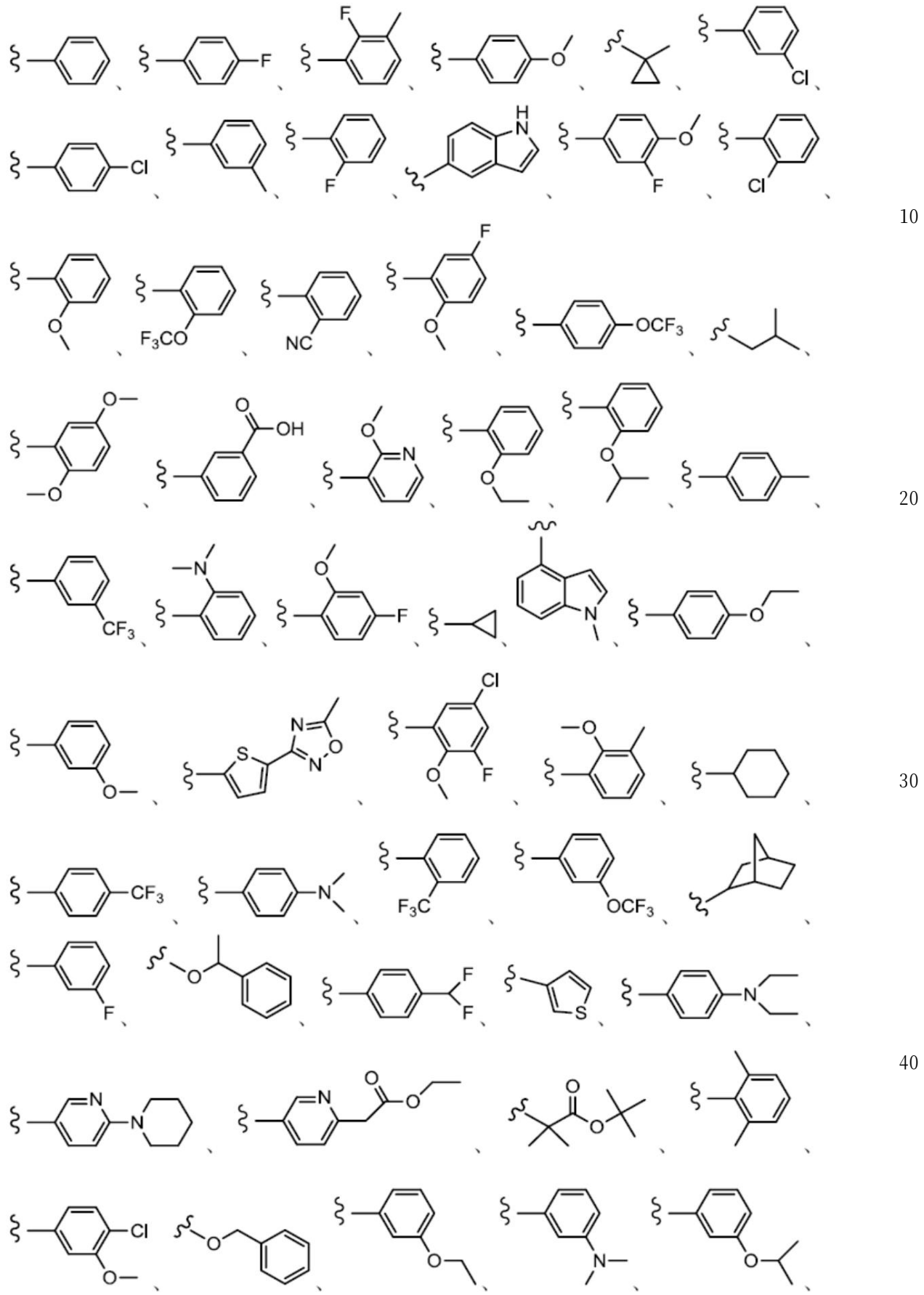


である、請求項５６～５９のいずれかに記載の化合物。
６１．ＹがＯである、請求項５６～６０のいずれかに記載の化合物。
６２．ＹがCH_2である、請求項５６～６０のいずれかに記載の化合物。
６３．ＹがＣＨ(Ｃ１－Ｃ６脂肪族)である、請求項５６～６０のいずれかに記載の化合物。
６４．Ｙが$CH(CH_3)$である、請求項５６～６０のいずれかに記載の化合物。
６５．Ｙが$CH(CH_2CH_3)$である、請求項５６～６０のいずれかに記載の化合物。
６６．R_1がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドールまたは

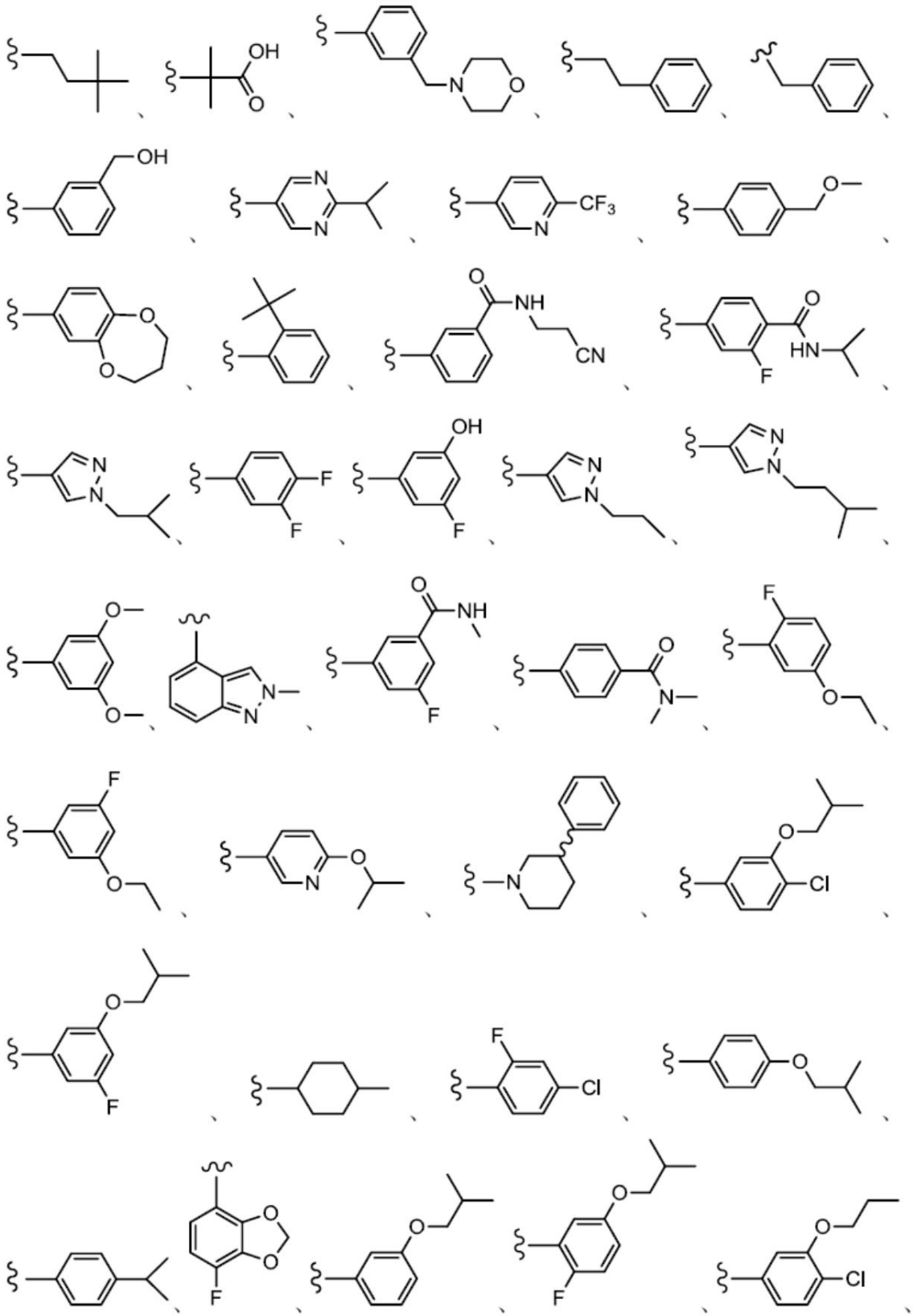
チオフェン環であり、ここで、すべての環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルまたは最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ８脂肪族)－R_4で置換されていてよい、請求項５６～６５のいずれかに記載の化合物。

６７．R_1がCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、

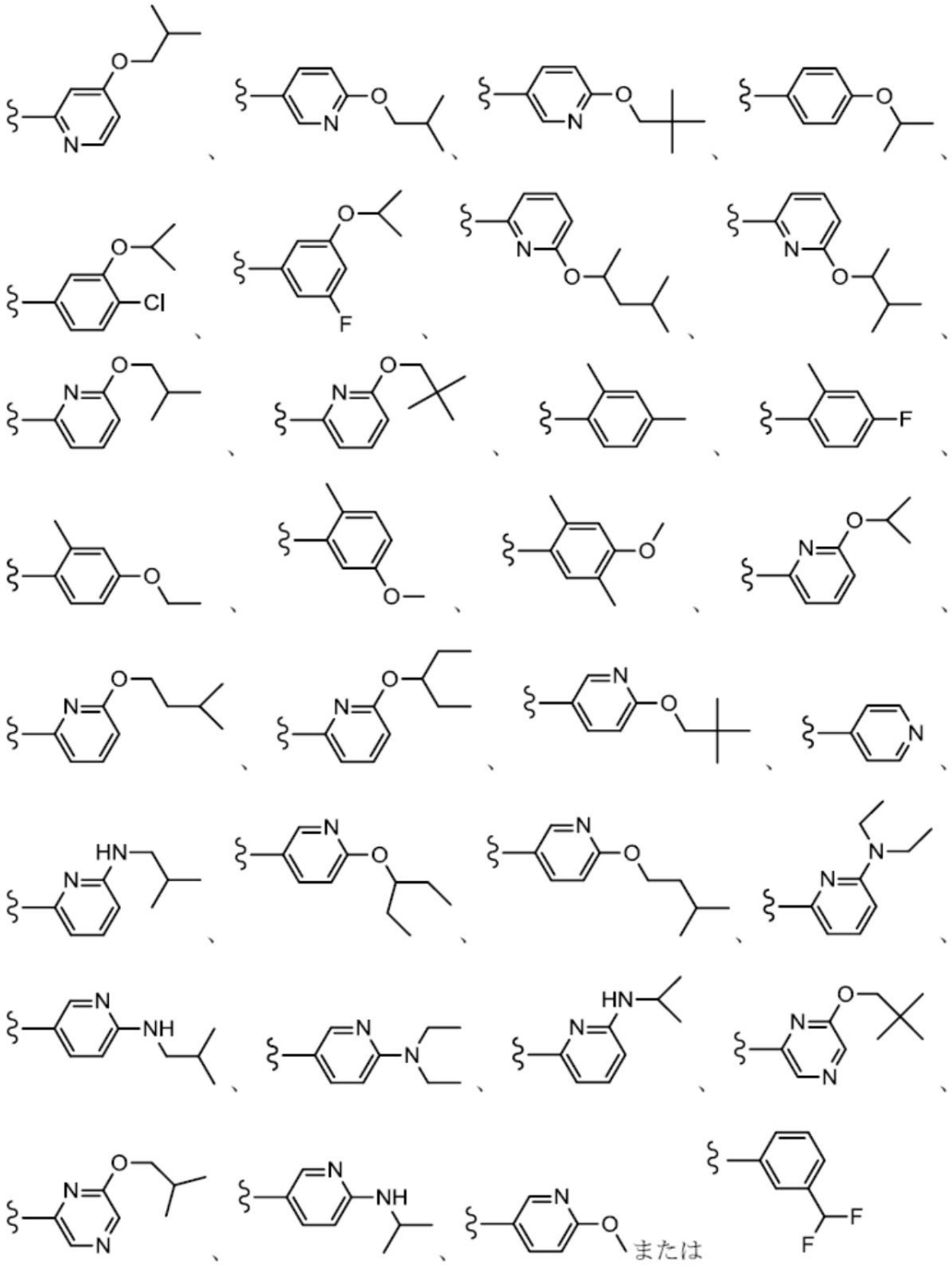
【化８３３】



【化８３４】



【化８３５】



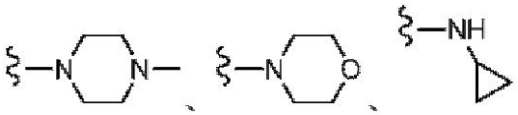
から選択される、請求項５６～６６のいずれかに記載の化合物。

６８．R_2がハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族またはフルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはフルオロアルコキシ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで置換されていてよいＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロ環式環；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ８脂肪族)－R_4から選択される、請求項５６～６７のいずれかに記載の化合物。

６９．R_2がＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、$OCH(CH_3)_2$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$NH(CH_2)_2OH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3N$

H_2、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化８３６】

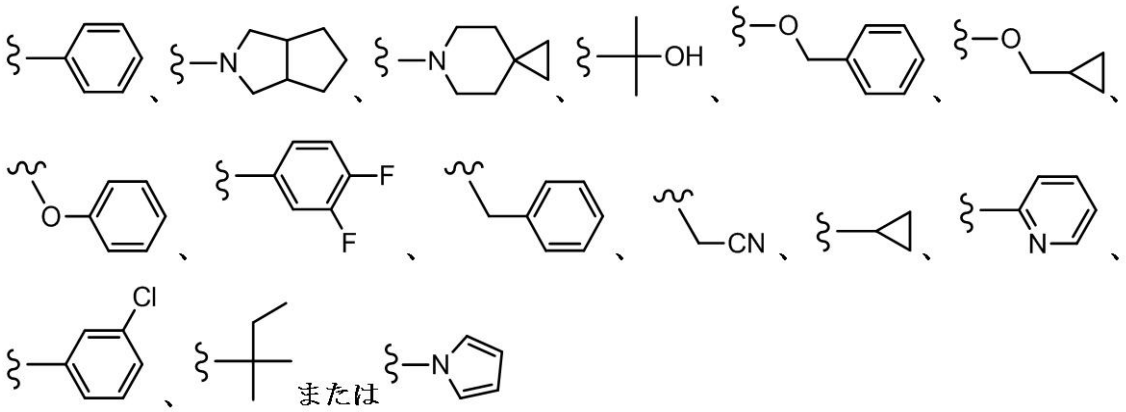


またはCO_2Hから選択される、請求項５６～６８のいずれかに記載の化合物。

７０．R_3がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族またはフルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで置換されていてよいＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールから選択される、請求項５６～６９のいずれかに記載の化合物。

７１．R_3がＣｌ、Ｆ、ＣＮ、CH_3、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CO_2CH_3、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化８３７】



から選択される、請求項５６～７０のいずれかに記載の化合物。

７２．ｏが０である、請求項５６～７１のいずれかに記載の化合物。

７３．ｏが１である、請求項５６～７１のいずれかに記載の化合物。

７４．ｏが２である、請求項５６～７１のいずれかに記載の化合物。

７５．ｎが０である、請求項５６～７４のいずれかに記載の化合物。

７６．ｎが１である、請求項５６～７４のいずれかに記載の化合物。

７７．ｎが２である、請求項５６～７４のいずれかに記載の化合物。

７８．ｐが０である、請求項５６～７７のいずれかに記載の化合物。

７９．ｐが１である、請求項５６～７７のいずれかに記載の化合物。

８０．ｐが２である、請求項５６～７７のいずれかに記載の化合物。

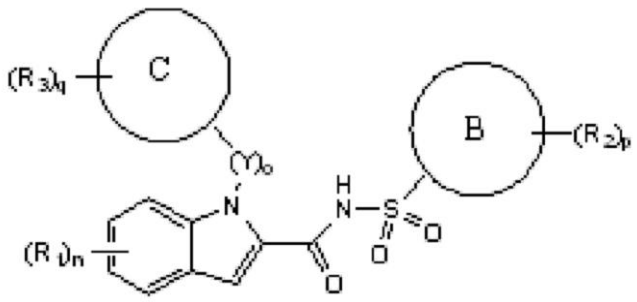
８１．環Ｂがピリジルである、請求項５６～８０のいずれかに記載の化合物。

８２．環Ｂがフェニルである、請求項５６～８１のいずれかに記載の化合物。

８３．環Ｂおよび環Ｃがフェニルである、請求項５６～８２のいずれかに記載の化合物。

８４．式Ｉｃ

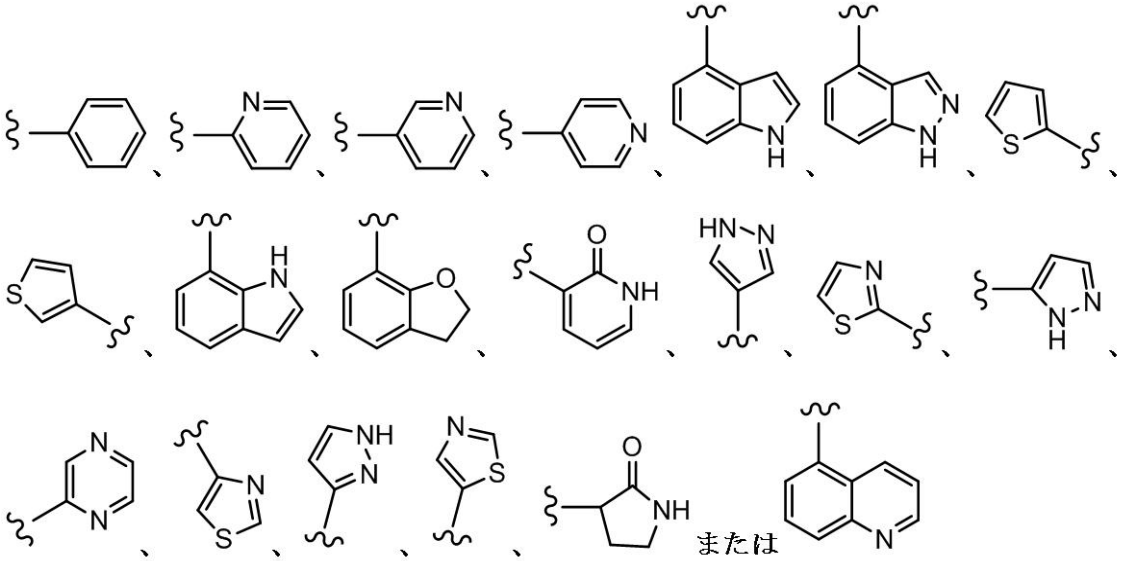
【化８３８】



Ic

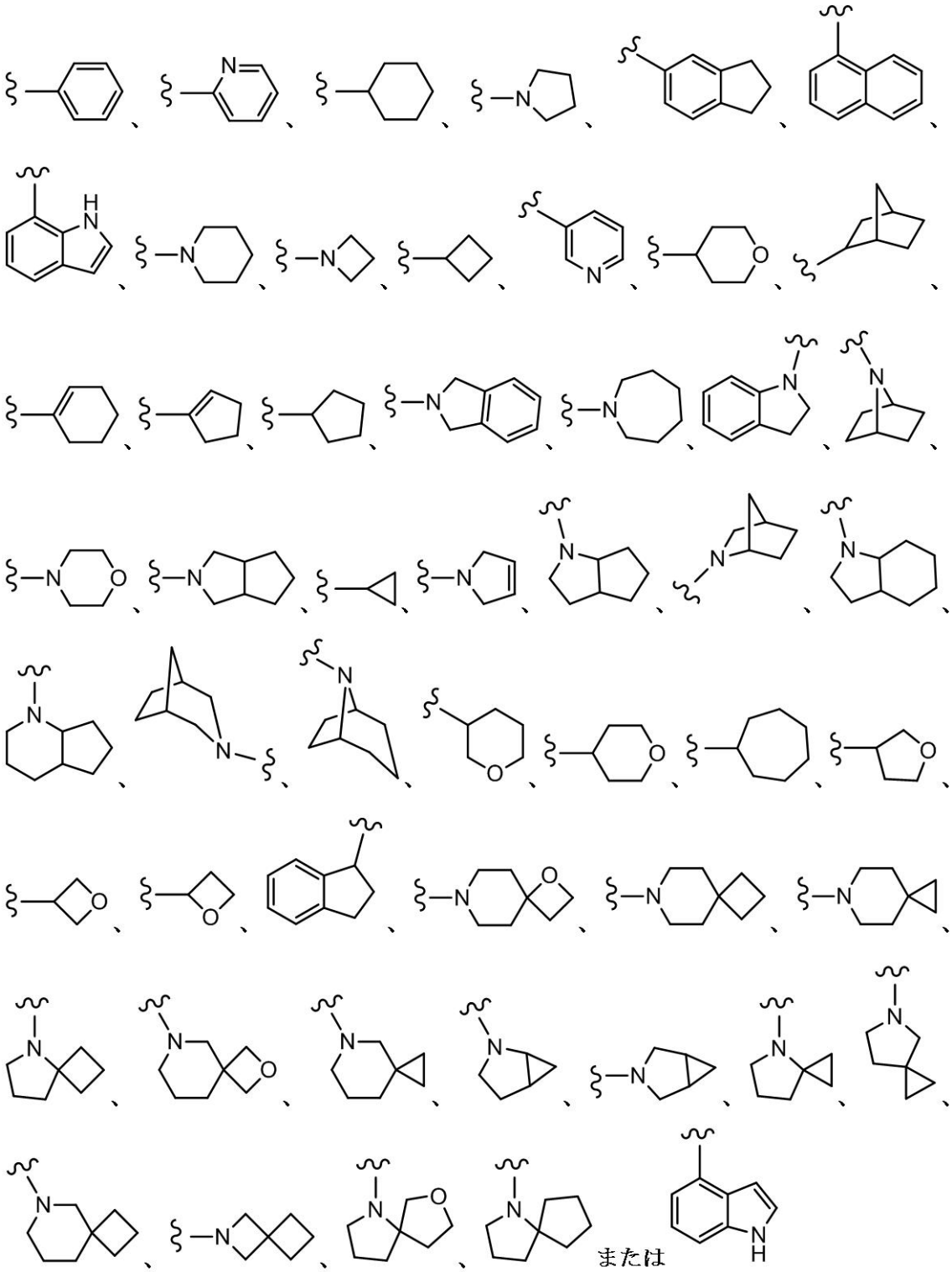
〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子は、独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールまたはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、S(O)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；ＣＮ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；

ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
８５．環Ｂがフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノンまたはキノリンである、請求項８４に記載の化合物。
８６．環Ｂが
【化８３９】



から選択される、請求項８４または８５に記載の化合物。
８７．環Ｃがフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである、請求項８４～８６のいずれかに記載の化合物。
８８．環Ｃが

【化８４０】



である、請求項８４～８７のいずれかに記載の化合物。

８９．ＹがＯである、請求項８４～８８のいずれかに記載の化合物。

９０．ＹがCH_2である、請求項８４～８８のいずれかに記載の化合物。

９１．ＹがＣＨ(Ｃ１－Ｃ６脂肪族)である、請求項８４～８８のいずれかに記載の化合物。

９２．Ｙが$CH(CH_3)$である、請求項８４～８８のいずれかに記載の化合物。

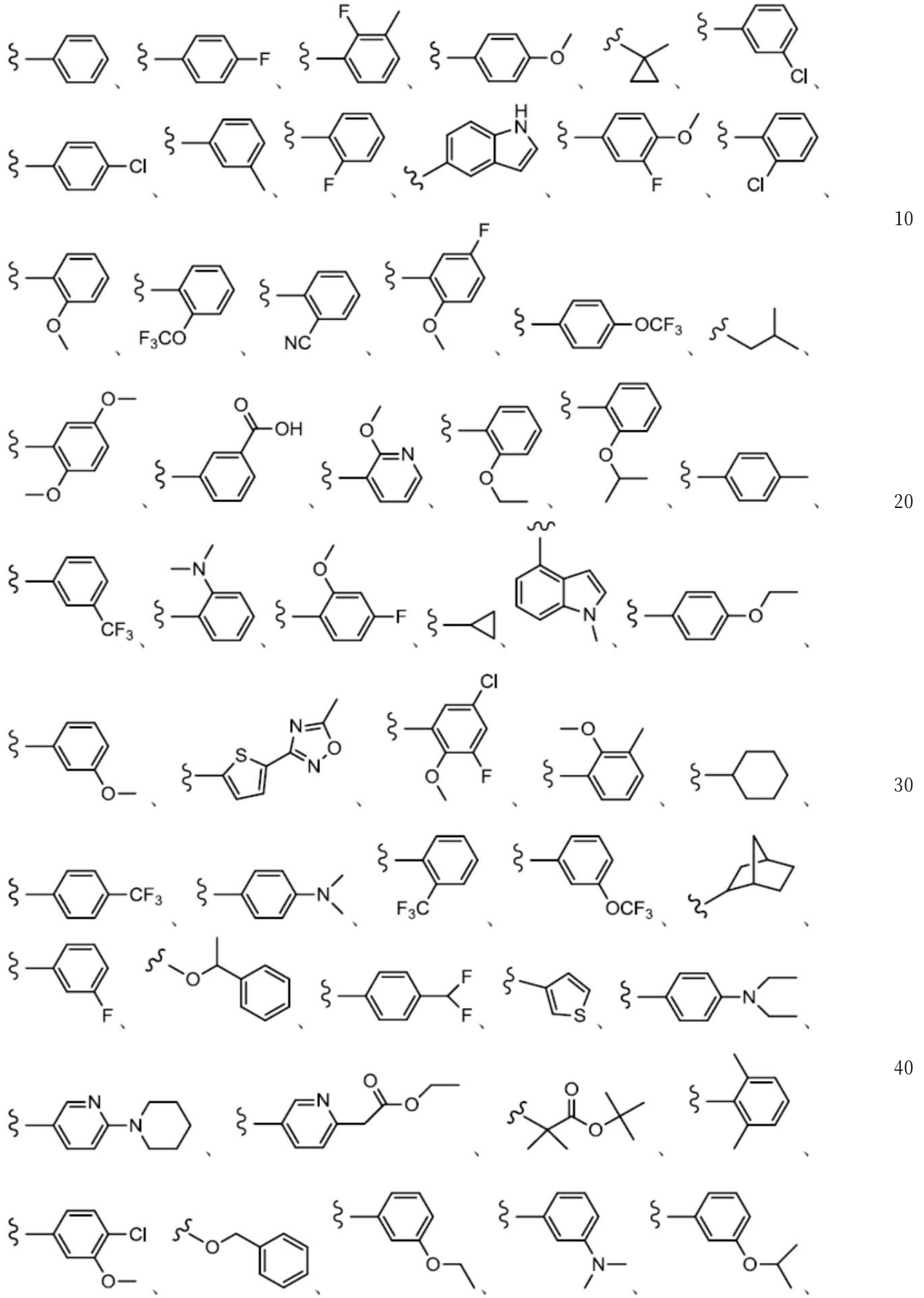
９３．Ｙが$CH(CH_2CH_3)$である、請求項８４～８８のいずれかに記載の化合物。

９４．R_1がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドールまたは

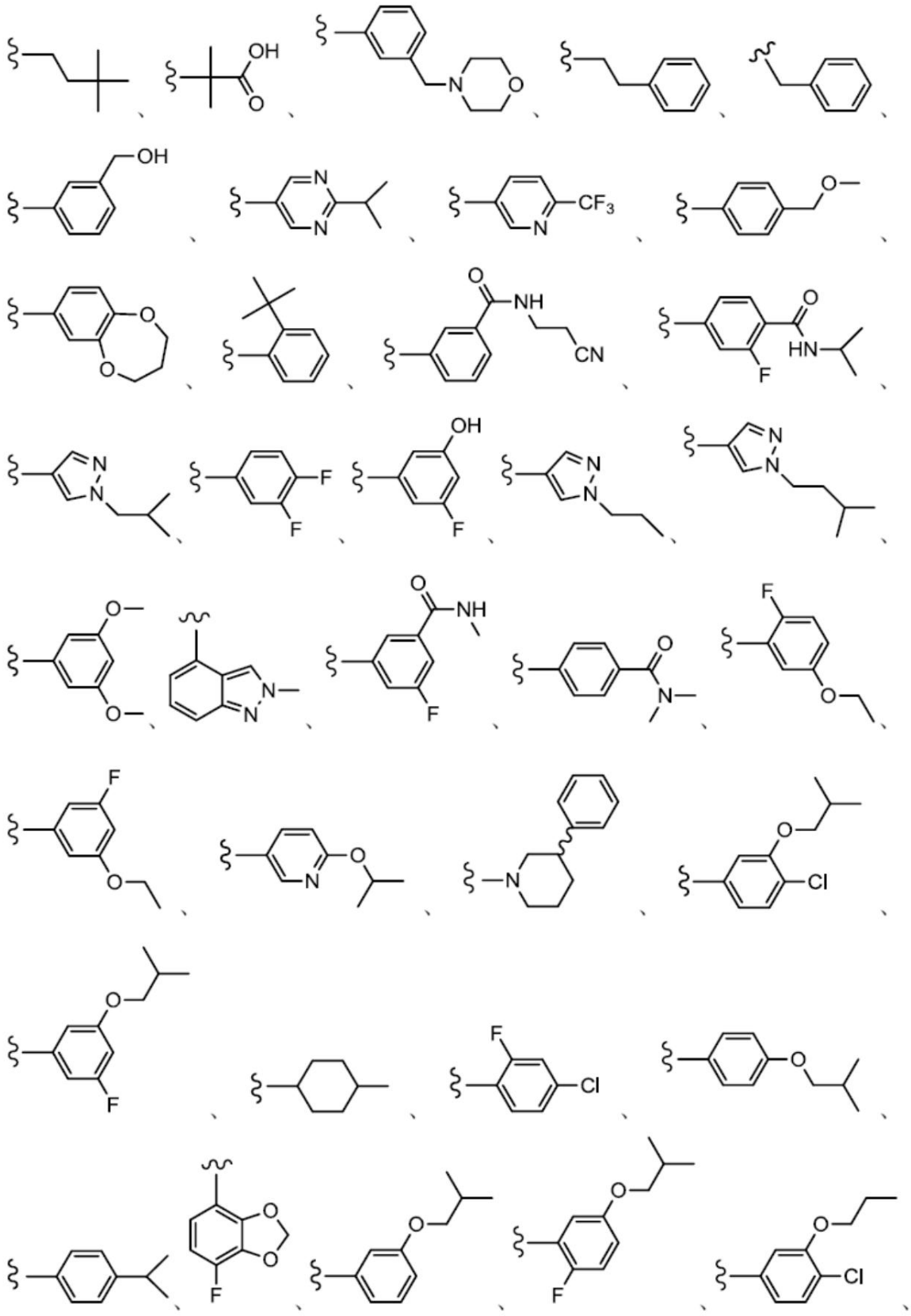
チオフェン環であり、ここで、すべての環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルまたは最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ８脂肪族)－R_4で置換されていてよい、請求項８４～９３のいずれかに記載の化合物。

９５．R_1がCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、

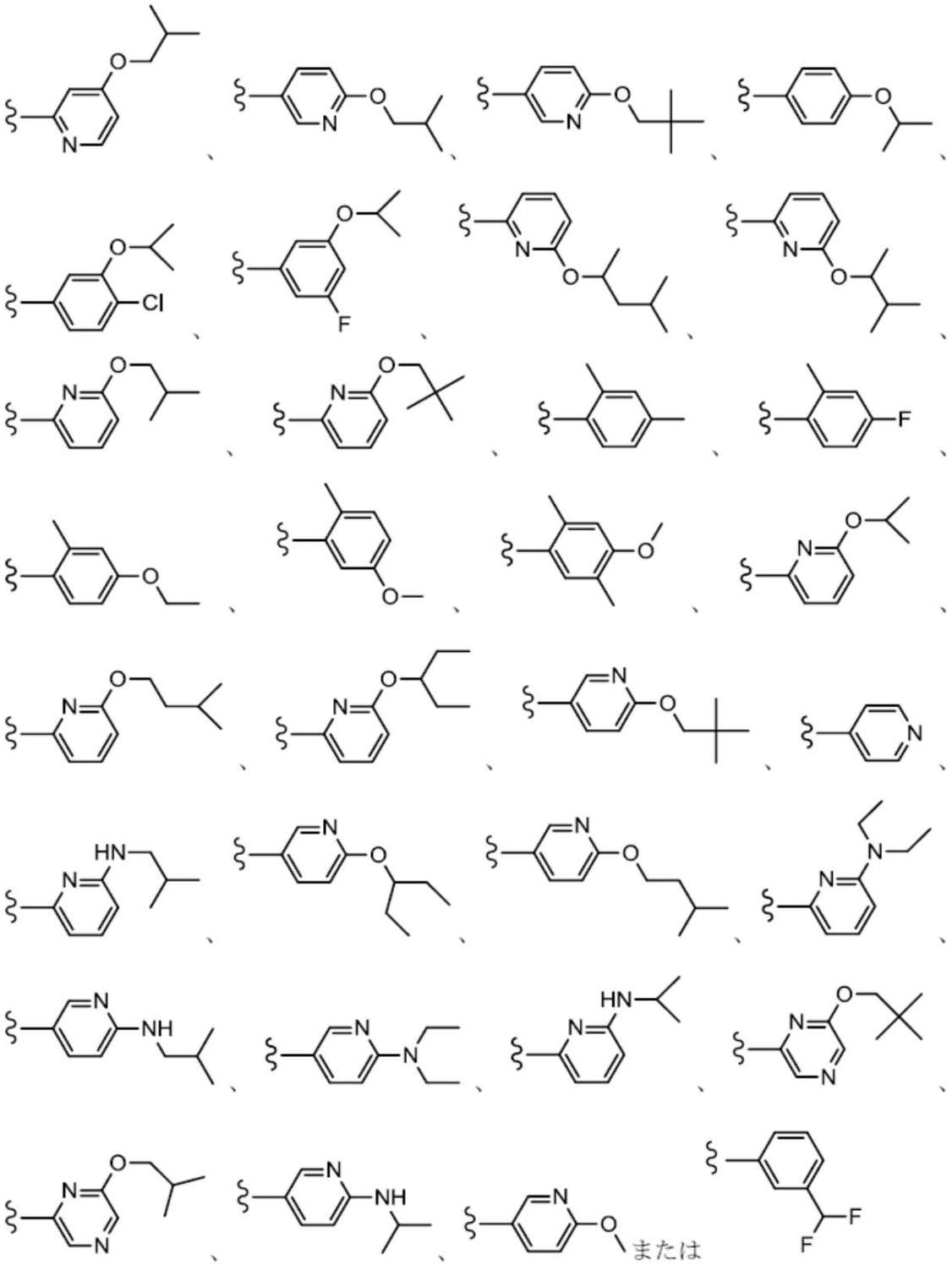
【化８４１】



【化８４２】



【化８４３】



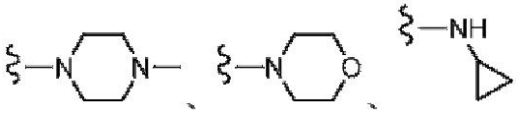
から選択される、請求項８４～９４のいずれかに記載の化合物。

９６．R_2がハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族またはフルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはフルオロアルコキシ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで置換されていてよいＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロ環式環；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ８脂肪族)－R_4から選択される、請求項８４～９５のいずれかに記載の化合物。

９７．R_2がＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CHF_2、OCH_3、OCF_3、$OCHF_2$、$OCH(CH_3)_2$、$C(O)CH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、NH(C

$H_2)_2OH$、$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$、$NH(CH_2)_2NH_2$、$NH(CH_2)_3NH_2$、$NH(CH_2)_2OCH_3$、$NHCH(CH_3)_2$、

【化８４４】

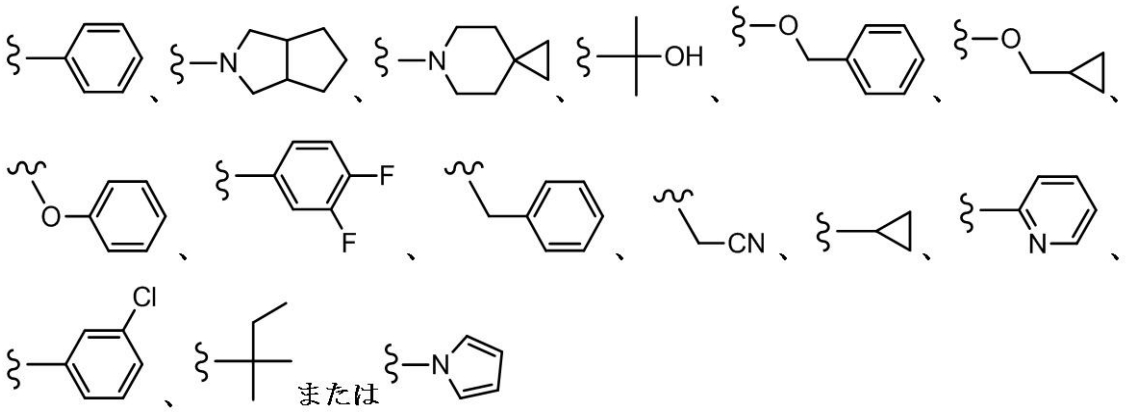


またはCO_2Hから選択される、請求項８４～９６のいずれかに記載の化合物。

９８．R_3がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族またはフルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで置換されていてよいＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールから選択される、請求項８４～９７のいずれかに記載の化合物。

９９．R_3がＣｌ、Ｆ、ＣＮ、CH_3、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、$CH_2CH_2CH_3$、OCH_2CH_3、CH_2OCH_3、$CH(CH_3)_2$、ＣＣＨ、CO_2CH_3、ｔＢｕ、$=CH_2$、＝Ｏ、

【化８４５】



から選択される、請求項８４～９８のいずれかに記載の化合物。

１００．ｏが０である、請求項８４～９９のいずれかに記載の化合物。

１０１．ｏが１である、請求項８４～９９のいずれかに記載の化合物。

１０２．ｏが２である、請求項８４～９９のいずれかに記載の化合物。

１０３．ｎが０である、請求項８４～１０２のいずれかに記載の化合物。

１０４．ｎが１である、請求項８４～１０２のいずれかに記載の化合物。

１０５．ｎが２である、請求項８４～１０２のいずれかに記載の化合物。

１０６．ｐが０である、請求項８４～１０５のいずれかに記載の化合物。

１０７．ｐが１である、請求項８４～１０５のいずれかに記載の化合物。

１０８．ｐが２である、請求項８４～１０５のいずれかに記載の化合物。

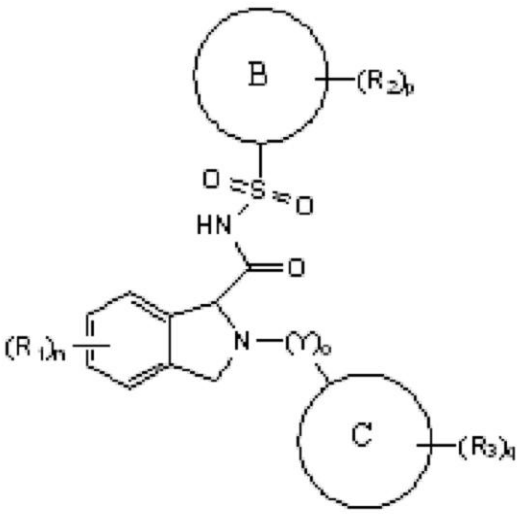
１０９．環Ｂがフェニルである、請求項８４～１０８のいずれかに記載の化合物。

１１０．環Ｃがフェニルまたはピリジルである、請求項８４～１０９のいずれかに記載の化合物。

１１１．環Ｂおよび環Ｃがフェニルである、請求項８４～１１０のいずれかに記載の化合物。

１１２．式Ｉｄ

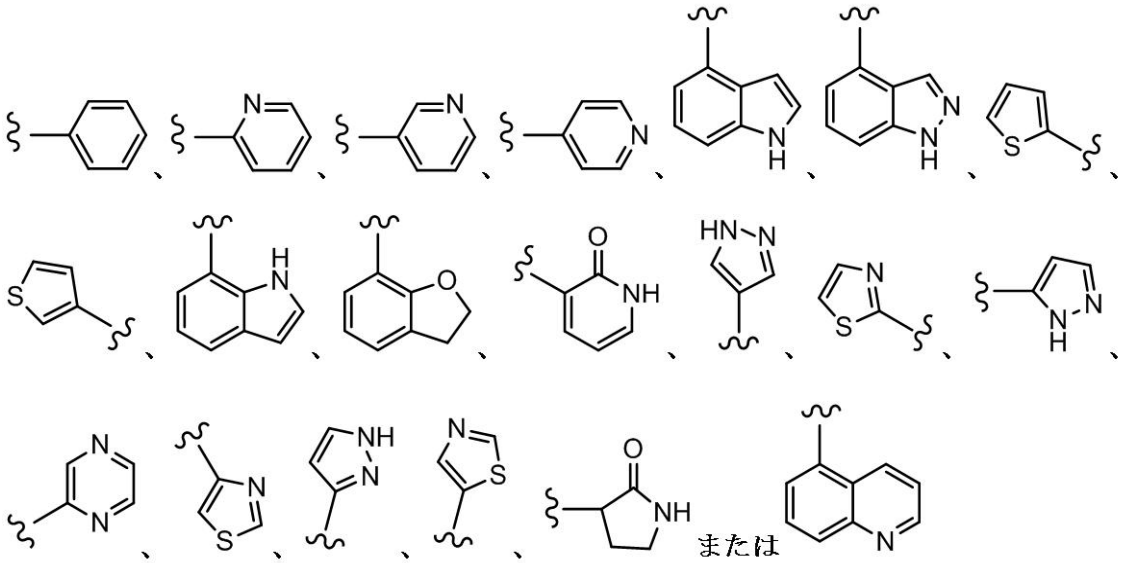
【化８４６】



Id

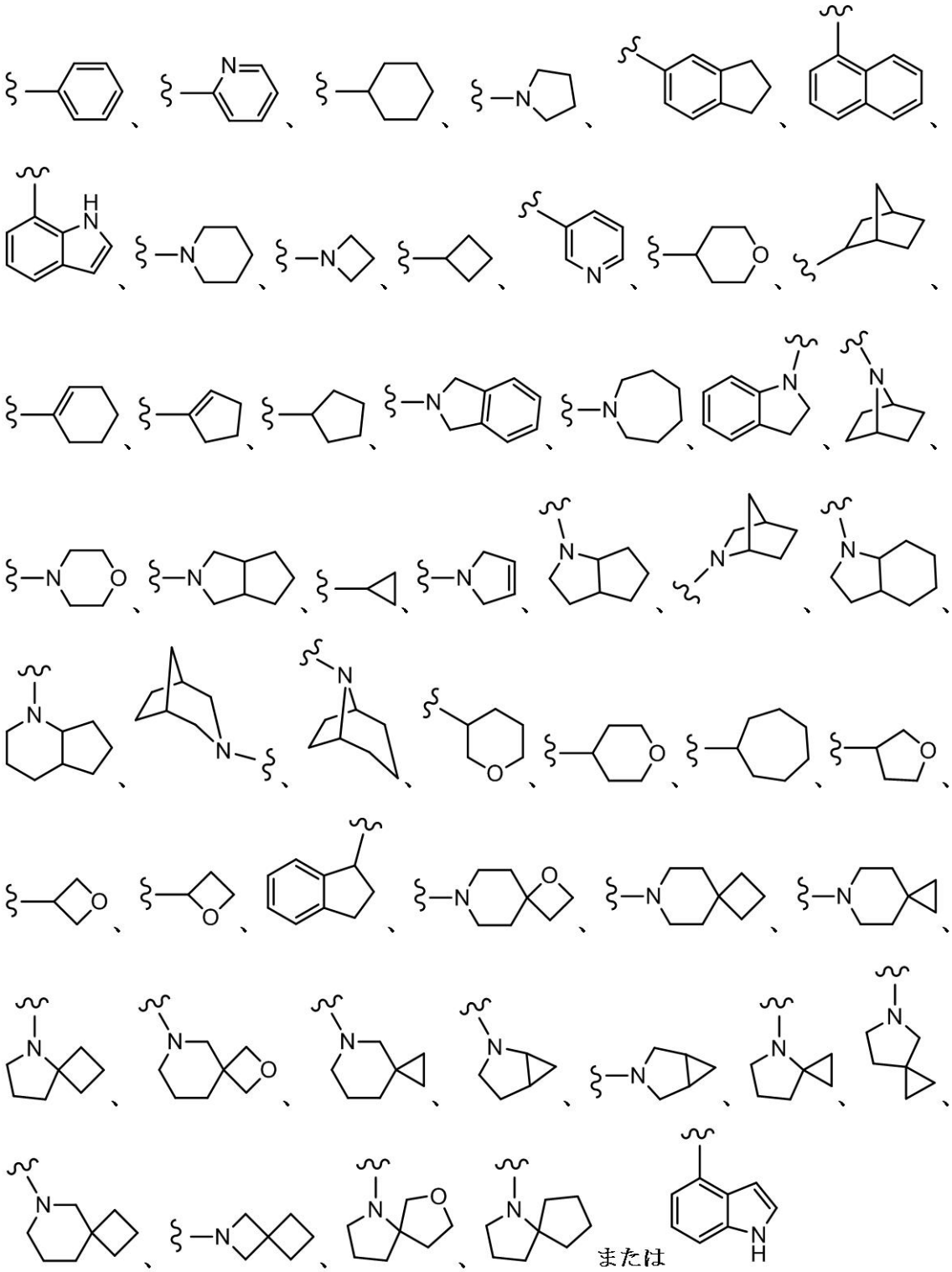
〔式中、
各場合互いに独立して：
環ＢはＣ６－Ｃ１０アリール環または任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；
環ＣはＣ６－Ｃ１０アリール環、任意の位置の１～４環原子が独立してＮ、ＯまたはＳであるＣ３－Ｃ１４ヘテロアリールまたはヘテロ環式環またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキル環であり；
ＹはＣＲＲ、ＣＯ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、S(O)ＮＨまたはＮＲであり；
R_1はハロ；ＣＮ；F_5S；SiR_3；ＯＨ；ＮＲＲ；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
R_2はハロ；ＯＨ；ＮＲＲ；アジド；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１３ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_2基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_3はハロ；ＣＮ；CO_2R；Ｃ１－Ｃ６アルキルもしくはフルオロアルキル；Ｃ１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ１－Ｃ６アルコキシもしくはフルオロアルコキシ；またはＣ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロ環式環であり；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；または最大４CH_2単位が独立してＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ９アルキレン)－R_4であるか；
または２個のR_3基が一体となって＝CH_2または＝Ｏを形成してよく；
R_4はＨ；アジド；CF_3；CHF_2；ＯＲ；ＣＣＨ；CO_2R；ＯＨ；Ｃ６－Ｃ１０アリール、任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル；ＮＲＲ、ＮＲＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＮ、ハロまたはSO_2Rであり；
Ｒは独立してＨ；ＯＨ；CO_2H；CO_2Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ１－Ｃ６アルキル；Ｃ

１－Ｃ６アルケニル；Ｃ１－Ｃ６アルキニル；Ｃ６－Ｃ１０アリール；任意の位置の１～４環原子が独立してＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲであるＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；またはＣ３－Ｃ１０シクロアルキルであり；
ｎは０、１、２または３であり；
ｏは０、１、２、３、４または５であり；
ｐは０、１、２または３であり；
ｑは０、１、２、３、４または５である。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。
１１３．環Ｂがフェニル、ピリジル、ピリジン－２(１Ｈ)－オン、ピラゾール、インドール、チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、ピラジン、インダゾール、チアゾール、ピリジン－４(１Ｈ)－オン、ピロリジノンまたはキノリンである、請求項１１２に記載の化合物。
１１４．環Ｂが
【化８４７】



から選択される、請求項１１２または１１３に記載の化合物。
１１５．環Ｃがフェニル、インドール、シクロアルキル、ピリジル、ピロリジン、ナフタレンまたはジヒドロインデンである、請求項１１２～１１４のいずれかに記載の化合物。
１１６．環Ｃが

【化８４８】

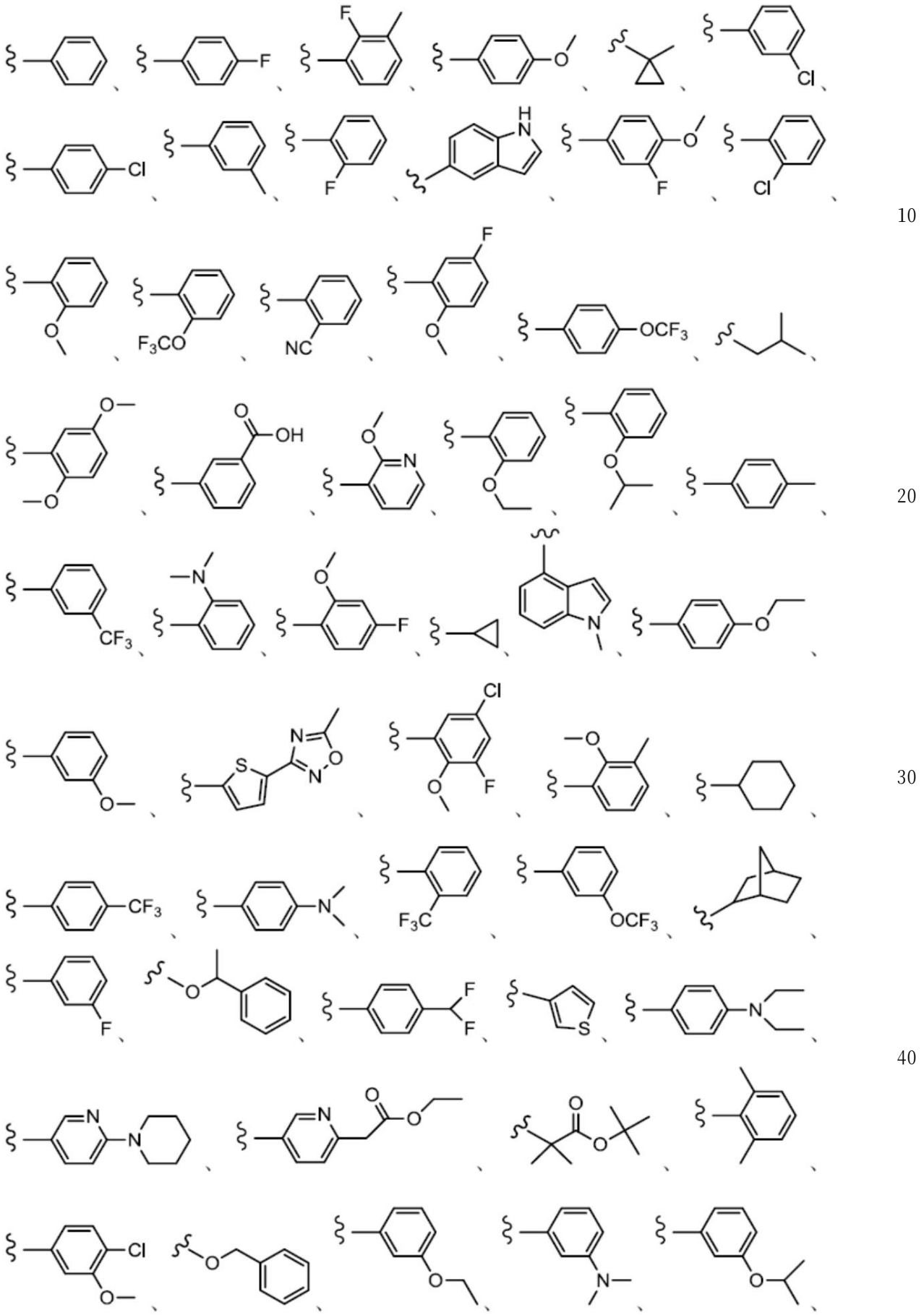


である、請求項１１２～１１５のいずれかに記載の化合物。
１１７．ＹがＯである、請求項１１２～１１６のいずれかに記載の化合物。
１１８．ＹがCH_2である、請求項１１２～１１６のいずれかに記載の化合物。
１１９．ＹがＣＨ(Ｃ１－Ｃ６脂肪族)である、請求項１１２～１１６のいずれかに記載の化合物。
１２０．Ｙが$CH(CH_3)$である、請求項１１２～１１６のいずれかに記載の化合物。
１２１．Ｙが$CH(CH_2CH_3)$である、請求項１１２～１１６のいずれかに記載の化合物。
１２２．R_1がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ３－Ｃ８シク

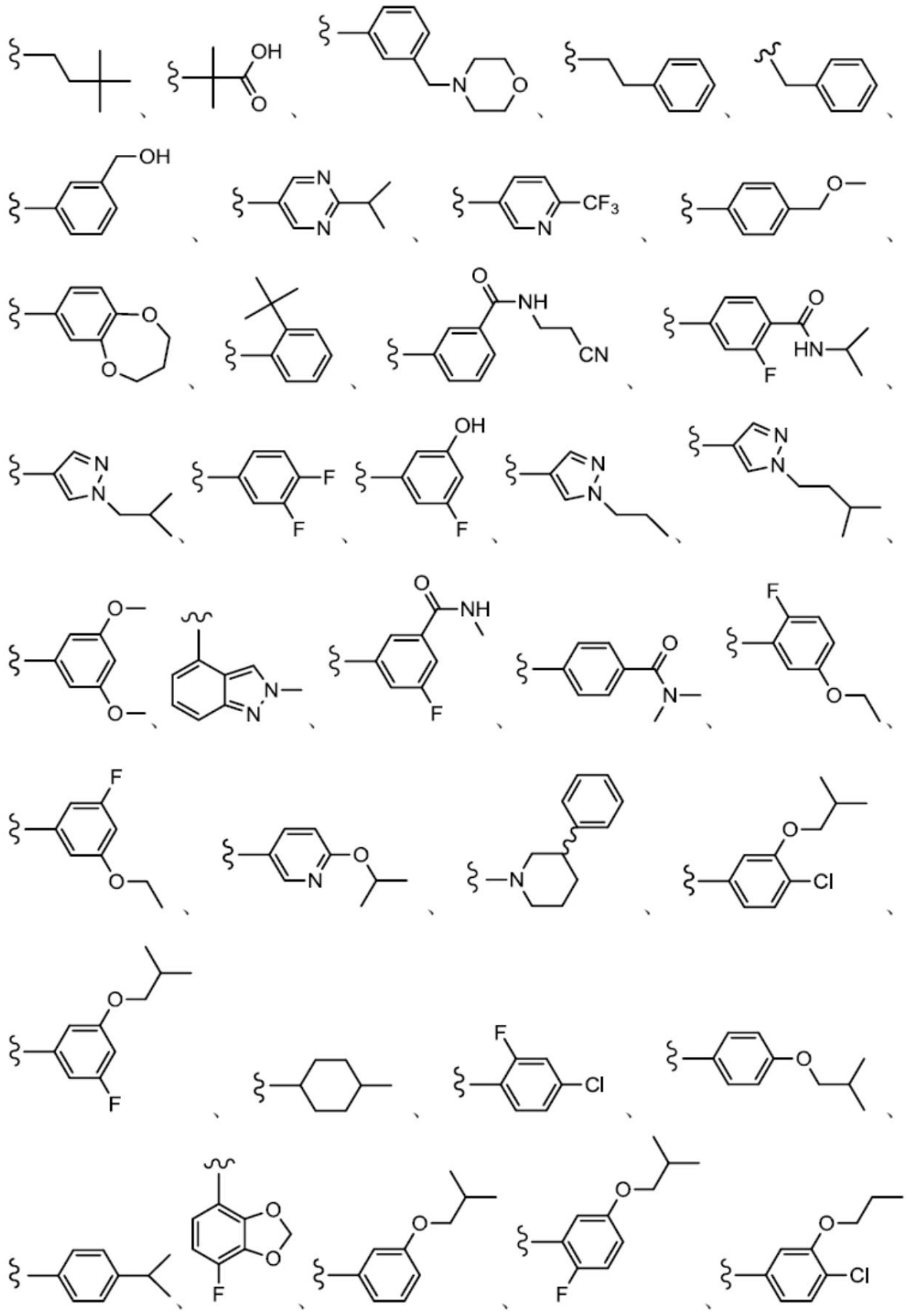
ロアルキルまたはフェニル、ピリジル、ピリミジン、インドール、アザ－インドールまたはチオフェン環であり、ここで、すべての環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６フルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６フルオロアルコキシ、ＯＨ、CH_2OH、CH_2OCH_3、ＣＮ、CO_2H、アミノ、アミド、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルまたは最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ８脂肪族)－R_4で置換されていてよい、請求項１１２～１２１のいずれかに記載の化合物。

１２３．R_1がCH_3、Ｃｌ、Ｆ、ＣＮ、OCH_3、CF_3、CH_2CH_3、ｔＢｕ、$CH(CH_3)_2$、

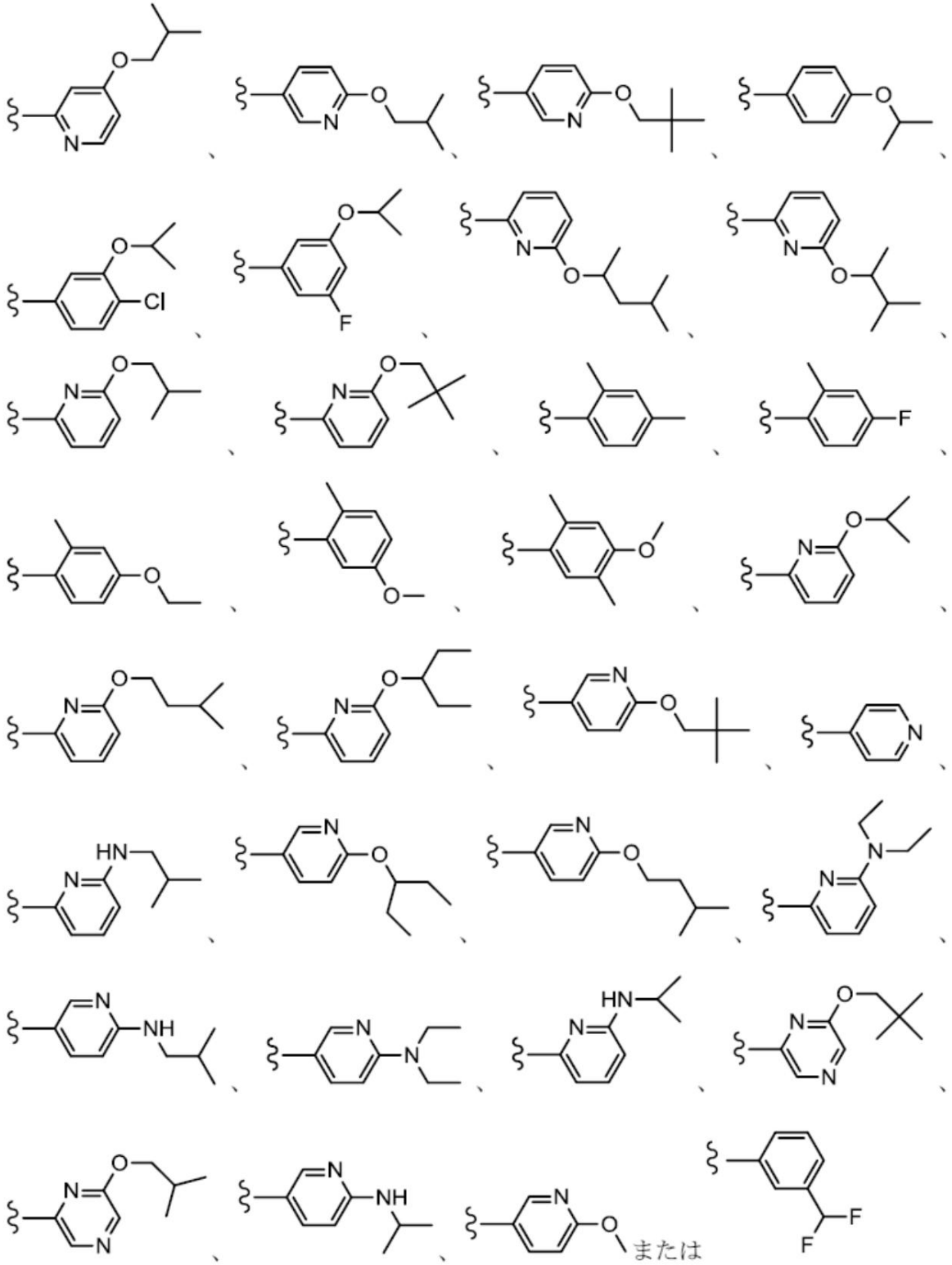
【化８４９】



【化８５０】



【化８５１】



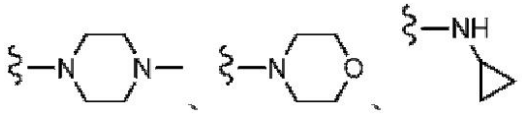
から選択される、請求項１１２～１２２のいずれかに記載の化合物。

１２４．R_2がハロ、ＯＨ、ＣＮ、アジド、アミノ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族またはフルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたはフルオロアルコキシ、最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで置換されていてよいＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロ環式環；または最大３CH_2単位がＯ、ＣＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2もしくはＮＲで置換されていてよい(Ｃ１－Ｃ８脂肪族)－R_4から選択される、請求項１１２～１２３のいずれかに記載の化合物。

１２５．R_2がＣｌ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、N_3、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、Ｃ

Ｈ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＨＦ$_2$、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＦ$_3$、ＯＣＨＦ$_2$、ＯＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＨ、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_3$ＮＨ$_2$、ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＣＨ$_3$、ＮＨＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化８５２】

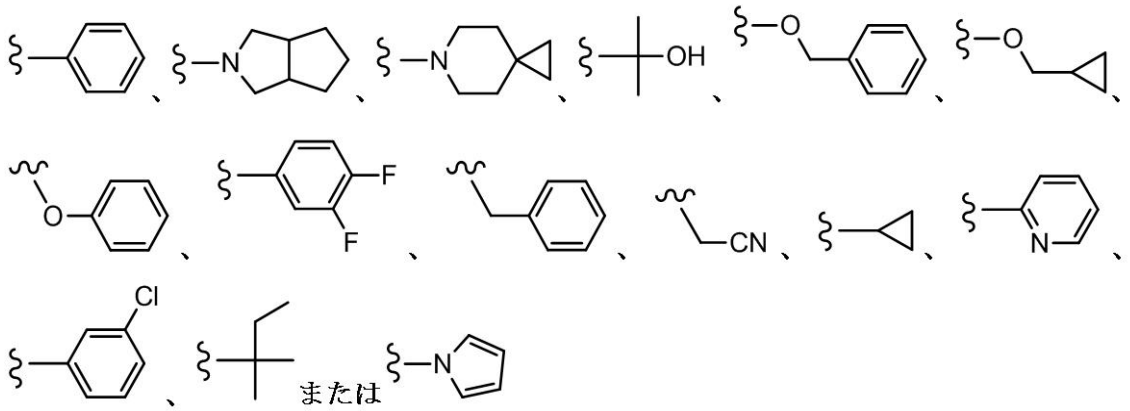


またはＣＯ$_2$Ｈから選択される、請求項１１２～１２４のいずれかに記載の化合物。

１２６．Ｒ$_3$がハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６脂肪族またはフルオロ脂肪族、Ｃ１－Ｃ６アルコキシまたは最大４炭素原子がＯ、Ｓ、ＮもしくはＮＲで置換されていてよいＣ３－Ｃ１０単もしくは二環式ヘテロアリールから選択される、請求項１１２～１２５のいずれかに記載の化合物。

１２７．Ｒ$_3$がＣｌ、Ｆ、ＣＮ、ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＣＨ、ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、ｔＢｕ、＝ＣＨ$_2$、＝Ｏ、

【化８５３】



から選択される、請求項１１２～１２６のいずれかに記載の化合物。

１２８．ｏが０である、請求項１１２～１２７のいずれかに記載の化合物。

１２９．ｏが１である、請求項１１２～１２７のいずれかに記載の化合物。

１３０．ｏが２である、請求項１１２～１２７のいずれかに記載の化合物。

１３１．ｎが０である、請求項１１２～１３０のいずれかに記載の化合物。

１３２．ｎが１である、請求項１１２～１３０のいずれかに記載の化合物。

１３３．ｎが２である、請求項１１２～１３０のいずれかに記載の化合物。

１３４．ｐが０である、請求項１１２～１３３のいずれかに記載の化合物。

１３５．ｐが１である、請求項１１２～１３３のいずれかに記載の化合物。

１３６．ｐが２である、請求項１１２～１３３のいずれかに記載の化合物。

１３７．環Ｂがフェニルである、請求項１１２～１３６のいずれかに記載の化合物。

１３８．環Ｂがピリジルである、請求項１１２～１３７のいずれかに記載の化合物。

１３９．環Ｃがフェニルである、請求項１１２～１３８のいずれかに記載の化合物。

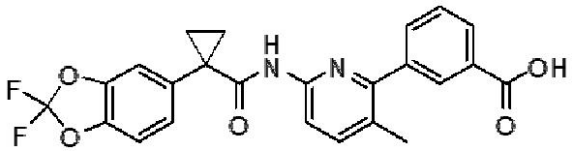
１４０．環Ｂおよび環Ｃがフェニルである、請求項１１２～１３９のいずれかに記載の化合物。

１４１．環Ｂがピリジルであり、環Ｃがフェニルである、請求項１１２～１４０のいずれかに記載の化合物。

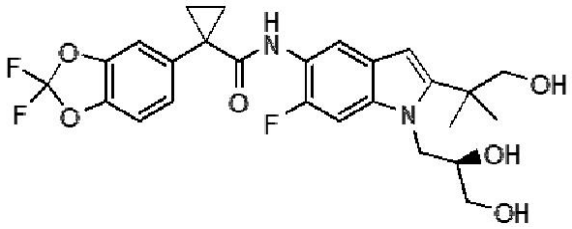
１４２．表１に記載のものから選択される、化合物。

１４３．請求項１～１４２のいずれかに記載の化合物と薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

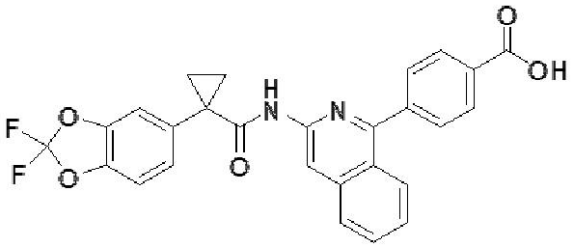
１４４．１以上のさらなる治療剤を含む、請求項１４３に記載の医薬組成物。
１４５．さらなる治療剤が粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染剤、ＣＦＴＲモジュレーターまたは抗炎症剤から選択される、請求項１４４に記載の医薬組成物。
１４６．さらなる治療剤がＣＦＴＲモジュレーターである、請求項１４４に記載の医薬組成物。
１４７．さらなる治療剤がＣＦＴＲ補正因子である、請求項１４４に記載の医薬組成物。
１４８．さらなる治療剤が
【化８５４】



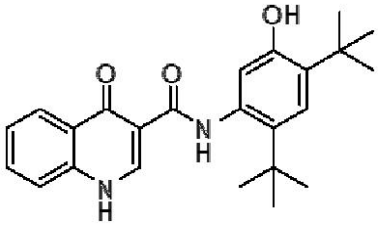
またはその薬学的に許容される塩である、請求項１４４に記載の医薬組成物。
１４９．さらなる治療剤が
【化８５５】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項１４４に記載の医薬組成物。
１５０．さらなる治療剤が
【化８５６】

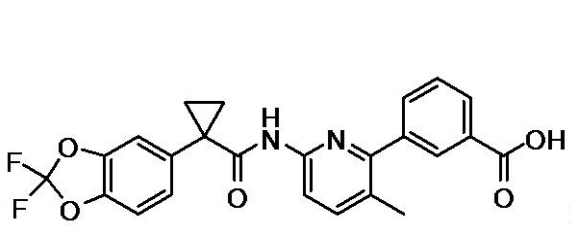
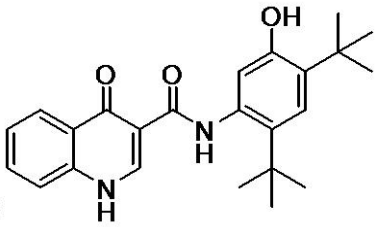


またはその薬学的に許容される塩である、請求項１４４に記載の医薬組成物。
１５１．さらなる治療剤がＣＦＴＲ増強因子である、請求項１４４に記載の医薬組成物。
１５２．さらなる治療剤が
【化８５７】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項１４４に記載の医薬組成物。
１５３．さらなる治療剤がＣＦＴＲ補正因子およびＣＦＴＲ増強因子である、請求項１４４に記載の医薬組成物。
１５４．さらなる治療剤が

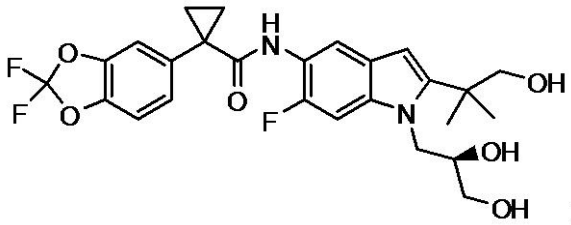
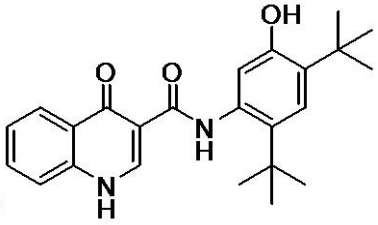
【化８５８】


および


またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項１４４に記載の医薬組成物。

１５５．さらなる治療剤が

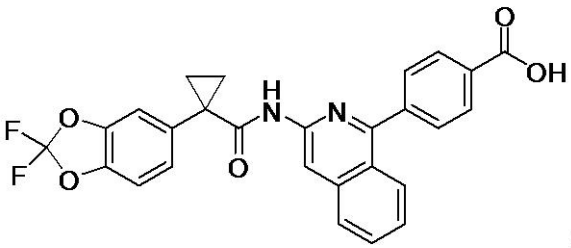
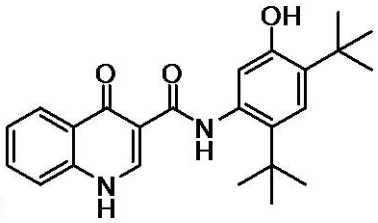
【化８５９】


および


またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項１４４に記載の医薬組成物。

１５６．さらなる治療剤が

【化８６０】


および


またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項１４４に記載の医薬組成物。

１５７．患者に請求項１～１４２のいずれかに記載の化合物または請求項１４３～１５６のいずれかに記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、患者における嚢胞性線維症を処置する方法。

１５８．患者に請求項１～１４２のいずれかに記載の化合物または請求項１４３～１５６のいずれかに記載の医薬組成物の前に、同時にまたは後に１以上のさらなる治療剤を投与することをさらに含む、請求項１５７に記載の方法。

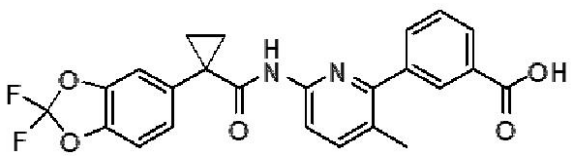
１５９．さらなる治療剤が粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染剤、ＣＦＴＲモジュレーターまたは抗炎症剤から選択される、請求項１５８に記載の方法。

１６０．さらなる治療剤がＣＦＴＲモジュレーターである、請求項１５８に記載の方法。

１６１．さらなる治療剤がＣＦＴＲ補正因子である、請求項１５８に記載の方法。

１６２．さらなる治療剤が

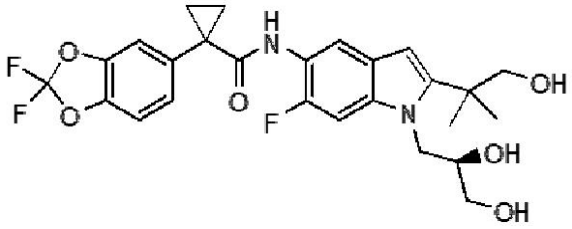
【化８６１】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項１５８に記載の方法。

１６３．さらなる治療剤が

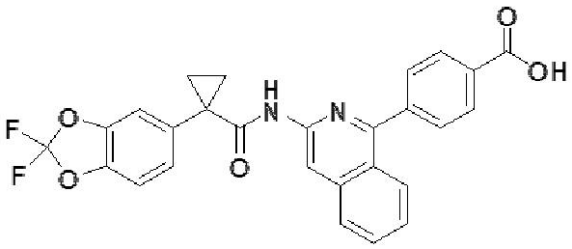
【化８６２】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項１５８に記載の方法。

１６４．さらなる治療剤が

【化８６３】

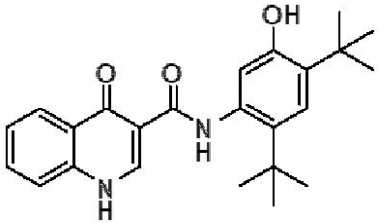


またはその薬学的に許容される塩である、請求項１５８に記載の方法。

１６５．さらなる治療剤がＣＦＴＲ増強因子である、請求項１５８に記載の方法。

１６６．さらなる治療剤が

【化８６４】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項１５８に記載の方法。

１６７．患者が、Ｆ５０８ｄｅｌ変異についてホモ接合性である、請求項１５７～１６６のいずれかに記載の方法。

１６８．患者が、Ｆ５０８ｄｅｌ変異についてヘテロ接合性である、請求項１５７～１６６のいずれかに記載の方法。

１６９．請求項１～１４２のいずれかに記載の化合物または請求項１４３～１５６のいずれかに記載の医薬組成物およびその使用指示を含む、キット。

１７０．１以上のさらなる治療剤をさらに含む、請求項１６９に記載のキット。

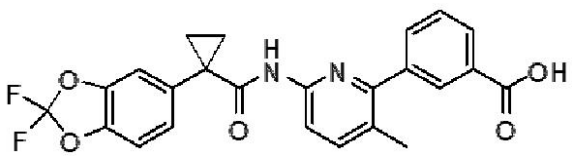
１７１．さらなる治療剤が粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染剤、ＣＦＴＲモジュレーターまたは抗炎症剤から選択される、請求項１７０に記載のキット。

１７２．さらなる治療剤がＣＦＴＲモジュレーターである、請求項１７０に記載のキット。

１７３．さらなる治療剤がＣＦＴＲ補正因子である、請求項１７０に記載のキット。

１７４．さらなる治療剤が

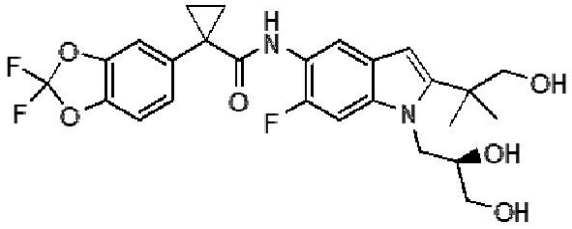
【化８６５】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項１７０に記載のキット。

１７５．さらなる治療剤が

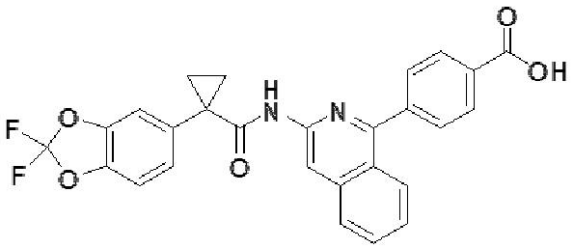
【化８６６】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項１７０に記載のキット。

１７６．さらなる治療剤が

【化８６７】

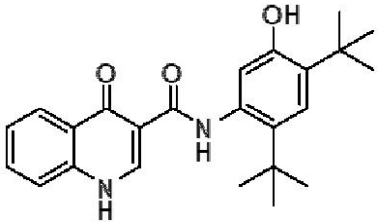


またはその薬学的に許容される塩である、請求項１７０に記載のキット。

１７７．さらなる治療剤がＣＦＴＲ増強因子である、請求項１７０に記載のキット。

１７８．さらなる治療剤が

【化８６８】

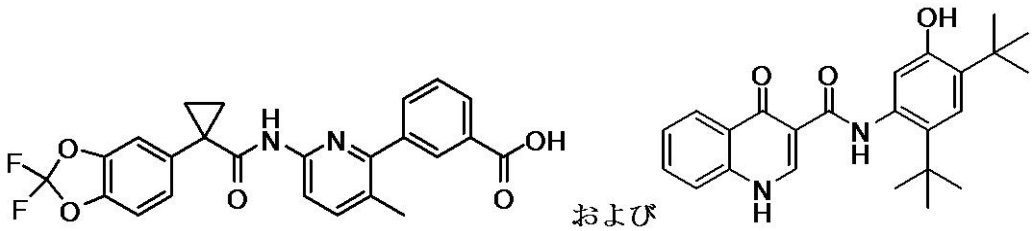


またはその薬学的に許容される塩である、請求項１７０に記載のキット。

１７９．さらなる治療剤がＣＦＴＲ補正因子およびＣＦＴＲ増強因子である、請求項１７０に記載のキット。

１８０．さらなる治療剤が

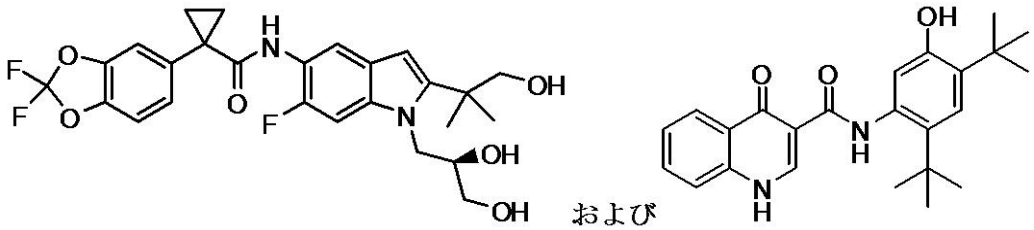
【化８６９】



およびまたはそれらのまたは薬学的に許容される塩である、請求項１７０に記載のキット。

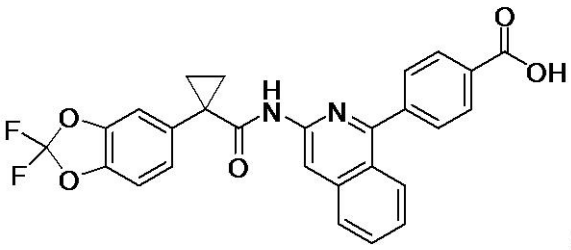
１８１．さらなる治療剤が

【化８７０】

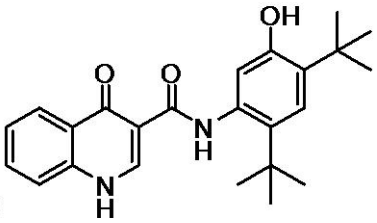


およびまたはそれらのまたは薬学的に許容される塩である、請求項１７０に記載のキット。

１８２．さらなる治療剤が
【化８７１】



および



またはそれらのまたは薬学的に許容される塩である、請求項１７０に記載のキット。
１８３．請求項１～１４２のいずれかに記載の化合物または請求項１４３～１５６のいずれかに記載の医薬組成物および１以上のさらなる治療剤が別々の容器にある、請求項１６９～１８２のいずれかに記載のキット。
１８４．請求項１～１４２のいずれかに記載の化合物または請求項１４３～１５６のいずれかに記載の医薬組成物および１以上のさらなる治療剤が同じ容器にある、請求項１６９～１８２のいずれかに記載のキット。
１８５．容器がビン、バイアルまたはブリスターパックまたはそれらの組み合わせである、請求項１８３または１８４のいずれかに記載のキット。

【図１－１】
Figure 1

変異 **cDNA** 名称	変異 タンパク質 名称	変異 遺産 名称
c.1A>G	p.?（未知）	M1V
c.54-5940_273+10250del21kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gln39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A46D
c.165-1G>A	タンパク質名無し	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67Leu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	394delTT
c.273+1G>A	タンパク質名無し	405+1G->A
c.274-1G>A	タンパク質名無し	406-1G->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.Ile105SerfsX2	444delA
c.325_327delTATinsG	p.Tyr109GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.Ile148LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T
c.489+1G>T	タンパク質名無し	621+1G->T

【図１－２】
Figure 1 続き

変異 **cDNA** 名称	変異 タンパク質 名称	変異 遺産 名称
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	タンパク質名無し	711+1G->T
c.579+3A>G	タンパク質名無し	711+3A->G
c.579+5G>A	タンパク質名無し	711+5G->A
c.580-1G>T	タンパク質名無し	712-1G->T
c.595C>T	p.His199Tyr	H199Y
c.613C>T	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu206Trp	L206W
c.658C>T	p.Gln220X	Q220X
c.680T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGGAGAATGATGATGAAGTAC	p.Gly241GlufsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsX12	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ile	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX28	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A;1079C>A]	p.[Gln359Lys;Thr360Lys]	Q359K/T360K

【図１－３】

Figure 1 続き

変異 **cDNA** 名称	変異 タンパク質 名称	変異 遺産 名称
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT
c.1116+1G>A	タンパク質名無し	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386IlefsX3	1288insTA
c.1202G>A または c.1203G>A	p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	タンパク質名無し	1341+1G->A
c.1210−12[5]	タンパク質名無し	5T
c.1210−12[7]	タンパク質名無し	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGAT	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	タンパク質名無し	1525-1G->A
c.1397C>A または c.1397C>G	p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	タンパク質名無し	1717-8G->A
c.1585-1G>A	タンパク質名無し	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C または c.1647T>G	p.Ser549Arg	S549R

【図１－４】

Figure 1 続き

変異 **cDNA** 名称	変異 タンパク質 名称	変異 遺産 名称
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	タンパク質名無し	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	タンパク質名無し	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	タンパク質名無し	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	タンパク質名無し	1898+1G->A
c.1766+1G>C	タンパク質名無し	1898+1G->C
c.1766+3A>G	タンパク質名無し	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9insA	p.Ser641ArgfsX5	2055del9->A

【図１－５】

Figure 1 続き

変異 **cDNA** 名称	変異 タンパク質 名称	変異 遺産 名称
c.1973_1985del13insAGAAA	p.Arg658LysfsX4	2105-2117del13insAGAAA
c.1986_1989delAACT	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G[♦]
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G[♦]
c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.2125C>T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809IlefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delGT	p.Ser821ArgfsX4	No legacy name
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	タンパク質名無し	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A または c.2538G>A	p.Trp846X	W846X
c.2547C>A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.Arg851X	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT

【図１－６】

Figure 1 続き

変異 **cDNA** 名称	変異 タンパク質 名称	変異 遺産 名称
c.2657+2_2657+3insA	タンパク質名無し	2789+2insA
c.2657+5G>A	タンパク質名無し	2789+5G->A
c.2658-1G>C	タンパク質名無し	2790-1G->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GlufsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	タンパク質名無し	3120G->A
c.2988+1G>A	タンパク質名無し	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	タンパク質名無し	3121-977_3499+248del2515
c.2989-1G>A	タンパク質名無し	3121-1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG	p.Val1001AspfsX45	3132delTG
c.3080T>C	p.Ile1027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	タンパク質名無し	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phe1052Val	F1052V
c.3160C>G	p.His1054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Gly1061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leu1065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.Arg1066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Arg1066His	R1066H

【図１－７】

Figure 1 続き

変異 **cDNA** 名称	変異 タンパク質 名称	変異 遺産 名称
c.3205G>A	p.Gly1069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Arg1070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.Arg1070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phe1074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leu1077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trp1089X	W1089X
c.3276C>A または c.3276C>G	p.Tyr1092X	Y1092X
c.3302T>A	p.Met1101Lys	M1101K
c.3310G>T	p.Glu1104X	E1104X
c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H
c.3472C>T	p.Arg1158X	R1158X
c.3484C>T	p.Arg1162X	R1162X
c.3485G>T	p.Arg1162Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lys1177SerfsX15	3659delC
c.3535_3536insTCAA	p.Thr1179IlefsX17	3667ins4
c.3587C>G	p.Ser1196X	S1196X
c.3605delA	p.Asp1202AlafsX9	3737delA
c.3611G>A または c.3612G>A	p.Trp1204X	W1204X
c.3659delC	p.Thr1220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.Ile1234Val	I1234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	タンパク質名称無し	3849+10kbC->T

【図１－８】

Figure 1 続き

変異 **cDNA** 名称	変異 タンパク質 名称	変異 遺産 名称
c.3718-1G>A	タンパク質名称無し	3850-1G->A
c.3731G>A	p.Gly1244Glu	G1244E
c.3744delA	p.Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.3764C>A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX7	3905insT
c.3808G>A	p.Asp1270Asn	D1270N
c.3846G>A	p.Trp1282X	W1282X
c.3873+1G>A	タンパク質名称無し	4005+1G->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX33	4015delA
c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	4016insT
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Gln1313X	Q1313X
c.3964-78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Gly1349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGTTinsAA	タンパク質名称無し	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	タンパク質名称無し	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX14	4428insGA

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61K 31/4418	*(2006.01)*	A61K	31/4418	
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	405/14	
A61K 31/4709	*(2006.01)*	A61K	31/4709	
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	
C07D 213/81	*(2006.01)*	C07D	213/81	
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K	31/4439	
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12	
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K	31/506	
A61K 31/505	*(2006.01)*	A61K	31/505	
A61K 31/4184	*(2006.01)*	A61K	31/4184	
A61K 31/4725	*(2006.01)*	A61K	31/4725	
A61K 31/4965	*(2006.01)*	A61K	31/4965	
C07D 409/14	*(2006.01)*	C07D	409/14	
A61K 31/4245	*(2006.01)*	A61K	31/4245	
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	104Z
A61K 31/437	*(2006.01)*	A61K	31/437	
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K	31/40	
A61K 31/497	*(2006.01)*	A61K	31/497	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12	
A61K 31/4155	*(2006.01)*	A61K	31/4155	
A61K 31/472	*(2006.01)*	A61K	31/472	
A61K 31/47	*(2006.01)*	A61K	31/47	
A61K 31/4545	*(2006.01)*	A61K	31/4545	
C07D 403/06	*(2006.01)*	C07D	403/06	
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D	403/04	
C07D 249/10	*(2006.01)*	C07D	249/10	
A61K 31/4196	*(2006.01)*	A61K	31/4196	
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D	417/12	
C07D 231/14	*(2006.01)*	C07D	231/14	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
C07D 409/04	*(2006.01)*	C07D	409/04	
A61K 31/421	*(2006.01)*	A61K	31/421	
C07D 487/08	*(2006.01)*	C07D	487/08	
A61K 31/55	*(2006.01)*	A61K	31/55	
C07D 491/107	*(2006.01)*	C07D	491/107	
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D	409/12	
C07D 491/052	*(2006.01)*	C07D	491/052	
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14	
C07D 451/02	*(2006.01)*	C07D	451/02	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496	
C07D 401/04	*(2006.01)*	C07D	401/04	
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07D	413/14	
C07D 405/04	*(2006.01)*	C07D	405/04	
C07D 491/08	*(2006.01)*	C07D	491/08	
A61K 45/00	*(2006.01)*	C07D	471/04	103H
A61K 31/443	*(2006.01)*	A61K	45/00	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61K	31/443	

Ａ６１Ｐ　43/00　　(2006.01)　　Ａ６１Ｐ　11/00
Ａ６１Ｐ　43/00　　１１１

(31)優先権主張番号　62/153,120
(32)優先日　　平成27年4月27日(2015.4.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人　100156144
弁理士　落合　康
(72)発明者　マーク・トーマス・ミラー
アメリカ合衆国９２１０９カリフォルニア州サンディエゴ、ラ・ホヤ・ブールバード９、５０７５番
(72)発明者　コリー・アンダーソン
アメリカ合衆国９２１２２カリフォルニア州サンディエゴ、チャーマント・ドライブ７５６５番、ユニット５０２
(72)発明者　ビジャヤラクスミ・アルムガム
アメリカ合衆国９２０７８カリフォルニア州サン・マルコス、カミーノ・デ・ラ・パス５０６番
(72)発明者　ブライアン・リチャード・ベア
アメリカ合衆国９２００９カリフォルニア州カールズバッド、シショ・コラソン７０１０番
(72)発明者　ヘイリー・マリー・ビンチ
アメリカ合衆国９２０２４カリフォルニア州エンシニータス、フレア・ドライブ１４０６番
(72)発明者　ジェレミー・ジェイ・クレメンス
アメリカ合衆国９２１３０カリフォルニア州サンディエゴ、ミストラル・プレイス４３９４番
(72)発明者　トーマス・クリーブランド
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、ビジョン・ドライブ４４３１番、ナンバー７
(72)発明者　エリカ・コンロイ
アメリカ合衆国４３２０６オハイオ州コロンバス、イースト・デシュラー・アベニュー２２０番
(72)発明者　ティモシー・リチャード・クーン
アメリカ合衆国９２００９カリフォルニア州カールスバッド、ランチョ・デル・キャノン３０２２番
(72)発明者　ブライアン・エイ・フリーマン
アメリカ合衆国９２０３７カリフォルニア州ラ・ホヤ、ラ・ホヤ・ビレッジ・ドライブ３８５６番
(72)発明者　ペーテル・ディーデリク・ヤン・フローテンハイス
アメリカ合衆国９２１３０カリフォルニア州サンディエゴ、ライディング・リッジ・ロード４８０１番
(72)発明者　レイモンド・スタンリー・グロス
アメリカ合衆国９２０６４カリフォルニア州パウウェイ、ロス・ニートス・アベニュー１４１２２番
(72)発明者　サラ・サビーナ・ハディダールアー
アメリカ合衆国９２０３７カリフォルニア州ラ・ホヤ、トーリー・パインズ２３５６番
(72)発明者　ハリパダ・カトゥヤ
アメリカ合衆国９２１２９カリフォルニア州サンディエゴ、ビア・サイマ・ベラ１３６２４番
(72)発明者　プラモド・ビルパクス・ジョシ
アメリカ合衆国９２１２９カリフォルニア州サンディエゴ、オールド・ウエスト・アベニュー１３０２３番
(72)発明者　ポール・ジョン・クレニツキー
アメリカ合衆国９２１２６カリフォルニア州サンディエゴ、アロンダ・コート１１０４５番
(72)発明者　リン・チュン－チー

アメリカ合衆国９２１２８カリフォルニア州サンディエゴ、カルダス・デ・レイズ１５６６５番
(72)発明者　グリン・エルドガン・マレリウス
アメリカ合衆国９２１２４カリフォルニア州サンディエゴ、アズチェーナ・ドライブ１１４８２番
(72)発明者　ヴィトー・メリッロ
アメリカ合衆国９２０２５カリフォルニア州エスコンディード、イースト・セブンス・アベニュー６２５番
(72)発明者　ジェイソン・マッカートニー
アメリカ合衆国９２００７カリフォルニア州カーディフ・バイ・ザ・シー、キングス・クロス・ドライブ１４２８番
(72)発明者　ジョージア・マクゴーヒー・ニコルズ
アメリカ合衆国０１８９０マサチューセッツ州ウィンチェスター、ワシントン・ストリート７７番
(72)発明者　ファブリス・ジャン・ドゥニ・ピエール
アメリカ合衆国９２０３７カリフォルニア州ラ・ホヤ、カミニート・イーストブラフ３２４４番、アパートメント４０
(72)発明者　アリーナ・シリナ
アメリカ合衆国９２１２２カリフォルニア州サンディエゴ、ショア・ライン・ドライブ７１６０番、ナンバー４３０８
(72)発明者　アンドレアス・ピー・ターミン
アメリカ合衆国９２０２４カリフォルニア州エンシニータス、ワンダリング・ロード２０８０１番
(72)発明者　ジョニー・ウイ
アメリカ合衆国９２１０４カリフォルニア州サンディエゴ、ルイジアナ・ストリート３９３５番
(72)発明者　ジンラン・ジョウ
アメリカ合衆国９２１３０カリフォルニア州サンディエゴ、ショアポイント・ウェイ４４６６番

審査官　佐溝　茂良

(56)参考文献　国際公開第２０１４／０７１２４７（WO，Ａ１）
特表２００７－５１１５３０（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５２０７８５（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５２４２３３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１０／１２３８２２（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）