(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-504298
(P2022-504298A)
(43)公表日　令和4年1月13日(2022.1.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 311/30	*(2006.01)*	C07D	311/30	4C063
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16	ZNA 4C086
A61P 31/20	*(2006.01)*	A61P	31/20	
C07D 407/04	*(2006.01)*	C07D	407/04	CSP
C07D 405/04	*(2006.01)*	C07D	405/04	

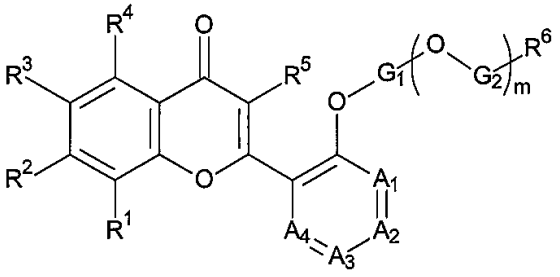
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全410頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-518664(P2021-518664)
(86)(22)出願日　令和1年10月1日(2019.10.1)
(85)翻訳文提出日　令和3年5月11日(2021.5.11)
(86)国際出願番号　PCT/EP2019/076502
(87)国際公開番号　WO2020/070088
(87)国際公開日　令和2年4月9日(2020.4.9)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2018/109241
(32)優先日　平成30年10月3日(2018.10.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

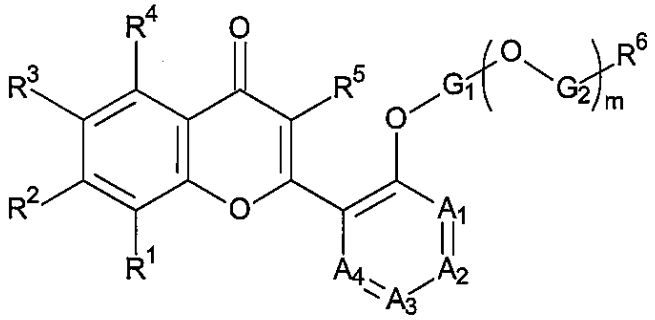
(71)出願人　591003013
エフ．ホフマン－ラ ロシュ アーゲー
Ｆ．ＨＯＦＦＭＡＮＮ－ＬＡ ＲＯＣＨＥ ＡＫＴＩＥＮＧＥＳＥＬＬＳＣＨＡＦＴ
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100188374
弁理士　一宮 維幸
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｂ型肝炎ウイルス疾患の処置および予防のためのフラボン誘導体

(57)【要約】
本発明は、一般式
（式中、R^1～R^6、G_1、G_2、A_1～A_4およびmは、本明細書に記載されるとおりである）を有する新規化合物、化合物を含む組成物および化合物の使用方法を提供する。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

式中、
Ｒ１が、ハロゲンおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ２が、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキルおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ３が、Ｈ、ハロゲン、およびＣ１－６アルコキシから選択され、
Ｒ４が、Ｈ、ヒドロキシ、およびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ５が、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびヒドロキシから選択され、
Ｒ６が、カルボキシ、Ｃ１－６アルコキシカルボニル、カルボキシＣ１－６アルコキシカルボニル、カルボキシＣ３－７シクロアルキルアミノカルボニル、カルボキシヘテロシクリルカルボニル、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシＣ１－６アルキルアミノカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシヘテロシクリルカルボニル、（ヒドロキシ）２ヘテロシクリルカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノカルボニルヘテロシクリルカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノカルボニル、シアノ、（Ｃ１－６アルキル）２アミノスルホニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルアミノカルボニルカルボニルおよびＣ３－７シクロアルキルアミノカルボニルから選択され、
Ａ１が、ＮおよびＣＲ７から選択され、ここで、Ｒ７が、Ｈ、ハロゲン、およびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ａ２が、ＮおよびＣＲ８から選択され、ここで、Ｒ８は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキル、ハロＣ１－６アルキル、ハロＣ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルＣ１－６アルコキシ、Ｃ１－６アルキルスルファニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルコキシおよびヘテロシクリルから選択され、ここで、ヘテロシクリルは非置換であるか、またはオキソによって１回または２回または３回独立して置換され、
Ａ３が、ＮおよびＣＲ９から選択され、ここで、Ｒ９は、Ｈ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキル、ハロＣ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルＣ１－６アルコキシおよびＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルコキシから選択され、
または、Ｒ８およびＲ９は、それらが結合している原子と一緒になって、ヘテロシクリル環を形成し、ここで、ヘテロシクリル環は、非置換であるか、またはハロゲン、Ｃ１－６アルキルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
Ａ４が、ＮおよびＣＲ１０から選択され、ここで、Ｒ１０は、Ｈおよびハロゲンから選択され、

Ｇ１が、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキル、フェニルＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキルＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキルおよびヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキル、フェニルＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキルＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であるか、またはヒドロキシ、アミノ、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルフェニルスルホニルアミノ、フェニルスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルコキシフェニルスルホニル、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、（Ｃ１－６アルコキシ）２フェニルアミノスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルコキシカルボニルカルボニルアミノ、（Ｃ１－６アルキル）２アミノスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、Ｃ３－７シクロアルキルアミノスルホニルアミノおよびフェニルＣ１－６アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１または２または３つの置換基で置換され、
Ｇ２が、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキルおよびフェニルから選択され、
ｍが、０および１から選択される、
の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｒ１が、ハロゲンおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ２が、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキルおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ３が、Ｈ、ハロゲン、およびＣ１－６アルコキシから選択され、
Ｒ４が、Ｈ、ヒドロキシ、およびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ５が、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびヒドロキシから選択され、
Ｒ６が、カルボキシ、Ｃ１－６アルコキシカルボニル、カルボキシＣ１－６アルコキシカルボニル、カルボキシＣ３－７シクロアルキルアミノカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシＣ１－６アルキルアミノカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、（ヒドロキシ）２ピロリジニルカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノカルボニルピロリジニルカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノカルボニル、シアノ、（Ｃ１－６アルキル）２アミノスルホニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルアミノカルボニルカルボニルおよびＣ３－７シクロアルキルアミノカルボニルから選択され、
Ａ１が、ＮおよびＣＲ７から選択され、ここで、Ｒ７が、Ｈ、ハロゲン、およびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ａ２が、ＮおよびＣＲ８から選択され、ここでＲ８は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキル、ハロＣ１－６アルキル、ハロＣ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルＣ１－６アルコキシ、Ｃ１－６アルキルスルファニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルコキシ、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソから独立して選択される１または２または３つの置換基で置換され、
Ａ３が、ＮおよびＣＲ９から選択され、ここで、Ｒ９は、Ｈ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキル、ハロＣ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルＣ１－６アルコキシおよびＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルコキシから選択され、
または、Ｒ８およびＲ９は、それらが結合している原子と一緒になって、５または６員ヘテロシクリル環を形成し、ここで、５または６員ヘテロシクリル環は、非置換であるか、

またはハロゲン、Ｃ１－６アルキルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
Ａ４が、ＮおよびＣＲ１０から選択され、ここで、Ｒ１０は、Ｈおよびハロゲンから選択され、
Ｇ１が、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキル、フェニルＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキルＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキルおよびピロリジニルから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキル、フェニルＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキルＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキルおよびピロリジニルは、非置換であるか、またはヒドロキシ、アミノ、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルフェニルスルホニルアミノ、フェニルスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルコキシフェニルスルホニル、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、（Ｃ１－６アルコキシ）２フェニルアミノスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルコキシカルボニルカルボニルアミノ、（Ｃ１－６アルキル）２アミノスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、Ｃ３－７シクロアルキルアミノスルホニルアミノおよびフェニルＣ１－６アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１または２または３つの置換基で置換され、
Ｇ２が、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキルおよびフェニルから選択され、
ｍが、０および１から選択される、
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
Ｒ１が、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＣＦ３から選択され、
Ｒ２が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、メトキシ、ＣＦ３およびシクロプロピルから選択され、
Ｒ３が、Ｈ、Ｆおよびメトキシから選択され、
Ｒ４が、Ｈ、ヒドロキシおよびＣＦ３から選択され、
Ｒ５が、Ｈ、ヒドロキシ、メチルおよびメトキシから選択され、
Ｒ６が、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルボキシイソプロポキシカルボニル、カルボキシシクロブチルアミノカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、シクロプロピルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、メチルスルホニルピロリジニルカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、（ヒドロキシ）２ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピロリジニルカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、シアノ、（メチル）２アミノスルホニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、シクロプロピルアミノカルボニルカルボニル、およびシクロプロピルアミノカルボニルから選択され、
Ａ１が、ＮおよびＣＲ７から選択され、ここで、Ｒ７は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＣＦ３から選択され、
Ａ２が、ＮおよびＣＲ８から選択され、ここで、Ｒ８は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、ヒドロキシ、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロプロピル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメチルメトキシ、メチルスルホニル、メチルスルファニル、シクロプロピルメトキシ、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソによって独立して１回または２回または３回置換され、
Ａ３が、ＮおよびＣＲ９から選択され、ここで、Ｒ９は、Ｈ、アミノ、ヒドロキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、メチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルメトキシ、ジフルオロメチルおよびシクロプロピルメトキシから選択され、

または、R^8およびR^9は、それらが結合している原子と一緒になって、５または６員ヘテロシクリル環を形成し、ここで、５または６員ヘテロシクリル環は、非置換であるか、またはＦ、メチルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
A_4が、ＮおよびＣR^{10}から選択され、ここで、R^{10}は、ＨおよびＦから選択され、
G_1が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチルメチル、フェニルメチル、メチルシクロプロピルメチルおよびピロリジニルから選択され、ここで、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチルメチル、フェニルメチル、メチルシクロプロピルメチルおよびピロリジニルは、非置換であるか、ヒドロキシ、アミノ、シクロプロピルスルホニルアミノ、メチルフェニルスルホニルアミノ、フェニルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、メトキシフェニルスルホニル、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、メチルカルボニルアミノ、エチルアミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、（メトキシ）$_2$フェニルカルバモイルアミノ、エチルオキシカルボニルカルボニルアミノ、ジメチルアミノスルホニルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、エチルアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニルアミノ、イソプロピルアミノスルホニルアミノ、シクロプロピルアミノスルホニルアミノおよびフェニルメチルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つまたは２つまたは３つの置換基で置換され、
G_2が、メチル、イソプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびフェニルから選択され、
ｍが、０および１から選択される、
請求項２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
R^1が、ハロゲンであり、
R^2が、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルコキシおよびC_{3-7}シクロアルキルから選択され、
R^3が、Ｈ、ハロゲン、およびC_{1-6}アルコキシから選択され、
R^4が、ＨおよびヒドロキシＨから選択され、
R^5が、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシおよびヒドロキシから選択され、
R^6が、カルボキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボキシC_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボキシC_{3-7}シクロアルキルアミノカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、C_{3-7}シクロアルキルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、（ヒドロキシ）$_2$ピロリジニルカルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノカルボニルピロリジニルカルボニル、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノスルホニルおよびアミノスルホニルから選択され、
A_1が、CR^7であり、ここで、R^7は、Ｈおよびハロゲンから選択され、
A_2が、CR^8であり、ここでR^8は、Ｈ、ヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルコキシおよびハロC_{1-6}アルキルC_{1-6}アルコキシから選択され、
A_3が、ＮおよびCR^9から選択され、ここで、R^9は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、およびハロC_{1-6}アルコキシから選択され、
または、R^8およびR^9が、それらが結合している原子とともに、５員ヘテロシクリル環を形成し、
A_4が、ＮおよびCR^{10}から選択され、ここで、R^{10}は、Ｈおよびハロゲンから選択され、
G_1が、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルキルC_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキルから選択され、ここで、C_{1-6}アルキルは非置換であるか、ヒドロキシ、アミノ、

Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルフェニルスルホニルアミノおよびＣ１－６アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つまたは２つまたは３つの置換基で置換され、
ｍが、０である、
請求項１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
Ｒ１が、Ｆ、ＣｌおよびＢｒから選択され、
Ｒ２が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メトキシおよびＣＦ３から選択され、
Ｒ３が、Ｈ、ＦおよびメトキシからＳ択され、
Ｒ４が、ＨおよびヒドロキシからＳ択され、
Ｒ５が、ＨおよびヒドロキシからＳ択され、
Ｒ６が、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルボキシイソプロポキシカルボニル、カルボキシシクロブチルアミノカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、シクロプロピルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、メチルスルホニルピロリジニルカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、（ヒドロキシ）２ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピロリジニルカルボニル、（メチル）２アミノスルホニルおよびアミノスルホニルから選択され、
Ａ１が、ＣＲ７であり、ここで、Ｒ７は、Ｈ、Ｆ、ＣｌおよびＢｒから選択され、
Ａ２が、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルメトキシから選択され、
Ａ３が、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、ヒドロキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選択され、
または、Ｒ８およびＲ９が、それらが結合している原子とともに、５員ヘテロシクリル環を形成し、
Ａ４が、ＮおよびＣＲ１０から選択され、ここで、Ｒ１０は、ＨおよびＦから選択され、
Ｇ１が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルおよびメチルシクロプロピルメチルから選択され、ここで、エチルは、非置換であるか、またはヒドロキシ、アミノ、シクロプロピルスルホニルアミノ、メチルフェニルスルホニルアミノおよびエチルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つまたは２つまたは３つの置換基によって置換され、
ｍが、０である、
請求項４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
Ｒ１がハロゲンである、請求項４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
Ｒ１がＣｌおよびから選択される、請求項６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
Ｒ６がカルボキシおよびＣ１－６アルコキシカルボニルから選択される、請求項６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
Ｒ６がカルボキシおよびメトキシカルボニルから選択される、請求項８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
Ａ２がＣＲ８であり、Ｒ８がハロゲン、Ｃ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルおよびハロＣ１－６アルコキシから選択される、請求項８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】

Ａ２がＣＲ８であり、Ｒ８がＣｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される、請求項１０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
Ａ３がＣＲ９であり、Ｒ９がＨ、Ｃ１－６アルキルおよびＣ１－６アルコキシから選択される、請求項１０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
Ａ３がＣＲ９であり、Ｒ９がＨ、メチルおよびメトキシから選択される、請求項１２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
Ｇ１がＣ１－６アルキルであり、Ｃ１－６アルキルが非置換であるか、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノおよびＣ１－６アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つの置換基で置換されている、請求項１２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
Ｇ１がエチルであり、エチルが非置換であるか、またはシクロプロピルスルホニルアミノおよびエチルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つの置換基で置換されている、請求項１４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
Ｒ１が、ハロゲンであり、
Ｒ２が、Ｈであり、
Ｒ３が、Ｈであり、
Ｒ４が、Ｈであり、
Ｒ５が、Ｈであり、
Ｒ６が、カルボキシおよびＣ１－６アルコキシカルボニルから選択され、
Ａ１が、ＣＨであり、
Ａ２が、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、ハロゲン、Ｃ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルおよびハロＣ１－６アルコキシから選択され、
Ａ３が、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、メチルおよびメトキシから選択され、
Ａ４が、ＣＨであり、
Ｇ１が、Ｃ１－６アルキルであり、ここで、Ｃ１－６アルキルは非置換であるか、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノおよびＣ１－６アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つの置換基で置換され、
ｍが、０である、
請求項４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１７】
Ｒ１が、ＣｌおよびＢｒから選択され、
Ｒ２が、Ｈであり、
Ｒ３が、Ｈであり、
Ｒ４が、Ｈであり、
Ｒ５が、Ｈであり、
Ｒ６が、カルボキシおよびメトキシカルボニルから選択され、
Ａ１が、ＣＨであり、
Ａ２が、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選択され、
Ａ３が、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、メチルおよびメトキシから選択され、
Ａ４が、ＣＨであり、
Ｇ１が、エチルであり、ここで、エチルは非置換であるか、またはシクロプロピルスルホニルアミノおよびエチルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つの置換基で置換され、
ｍが、０である、

請求項１６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１８】
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル；
３－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］プロパン酸；
３－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－ブロモ－６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－５－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（７－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロパン酸；

３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－クロロ－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－７－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－６－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－３－メチル－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸メチル；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタン酸；
３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタノイルオキシ］ブタン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］酢酸；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］酢酸；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］酢酸；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］酢酸；
４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタン酸；
４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］ブタン酸；
４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］ブタン酸；
４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ブタン酸；
４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］ブタン酸

４－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］ブタン酸；
４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］ブタン酸；
４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］ブタン酸；
４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］ブタン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸；
５－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ペンタン酸；
７－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ヘプタン酸；
２－［１－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］メチル］シクロプロピル］酢酸；
２－［１－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］メチル］シクロプロピル］酢酸；
２－［１－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロプロピル］酢酸；
２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－メチル－プロパン酸；
５－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－２，２－ジメチル－ペンタン酸；
２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］酢酸；
３－［［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］アミノ］シクロブタンカルボン酸；
（２Ｒ）－１－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパノイル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパノイル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ）－１－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；

（３Ｓ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］ピロリジン－３－カルボン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－プロパンアミド；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－プロパンアミド；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド；
８－クロロ－２－［２－［２－（３－メチルスルホニルピロリジン－１－イル）－２－オキソ－エトキシ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン；
２－［４－ブロモ－２－［２－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－２－オキソ－エトキシ］－５－メチル－フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン；
２－［４－ブロモ－２－［２－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－２－オキソ－エトキシ］－５－メチル－フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン；
２－［４－ブロモ－５－メチル－２－［２－オキソ－２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル］エトキシ］フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド；
８－クロロ－２－［２－（２－モルホリノ－２－オキソ－エトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン；
（２Ｓ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］アセチル］－Ｎ－メチルスルホニル－ピロリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］アセチル］－Ｎ－メチルスルホニル－ピロリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－アミノ－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（シクロプロピルスルホニルアミノ）プロパン酸；
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（ｐ－トリルスルホニルアミノ）プロパン酸；
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸メチル；
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸；
４－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－プロパン－１－スルホンアミド；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン－１－スルホンアミド；および
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロパン酸；
から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１９】
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；

３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－クロロ－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（シクロプロピルスルホニルアミノ）プロパン酸；および
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸；
から選択される、請求項１６または１７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
R^1が、ハロゲンであり、
R^2が、Ｈであり、
R^3が、Ｈであり、
R^4が、ＨおよびヒドロキシＯから選択され、
R^5が、Ｈであり、
R^6が、カルボキシ、C_{3-7}シクロアルキルスルホニルアミノカルボニルおよびC_{1-6}アルキルスルホニルアミノカルボニルから選択され、
A_1が、ＣＨであり、
A_2が、CR^8であり、R^8は、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-7}シクロアルキル、ハロC_{1-6}アルキルおよびハロ$1-6$アルコキシから選択され、
A_3が、CR^9であり、R^9は、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、およびハロC_{1-6}アルキルから選択されるか、
または、R^8およびR^9が、それらが結合している原子とともに、５員ヘテロシクリル環を形成し、
A_4が、ＣＨであり、
G_1が、C_{3-7}シクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、フェニルC_{1-6}アルキルおよびピロリジニルから選択され、ここでピロリジニルは、非置換であるか、またはフェニルスルホニル、C_{3-7}シクロアルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシフェニルスルホニルおよびフェニルカルボニルから独立して選択される１つ、２つまたは３つの置換基で置換され、
ｍが、０である、
請求項１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
R^1が、Ｆ、ＣｌおよびＢｒから選択され、
R^2が、Ｈであり、
R^3が、Ｈであり、
R^4が、ＨおよびヒドロキシＯから選択され、

R^5が、Ｈであり、
R^6が、カルボキシ、シクロプロピルスルホニルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニルおよびシアノから選択され、
A_1が、ＣＨであり、
A_2が、CR^8であり、ここでR^8は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピルおよびトリフルオロメトキシから選択され、
A_3が、CR^9であり、ここでR^9は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択されるか、
または、R^8およびR^9が、それらが結合している原子とともに、５員ヘテロシクリル環を形成し、
A_4が、ＣＨであり、
G_1が、フェニルメチル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロブチルメチル、シクロペンチルおよびピロリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルは、非置換であるか、またはフェニルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、メトキシフェニルスルホニルおよびフェニルカルボニルから独立して選択される１つまたは２つまたは３つの置換基で置換され、
ｍが、０である、
請求項２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
R^1がハロゲンである、請求項２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
R^1がＣｌおよびＢｒから選択される、請求項２２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２４】
R^6が、カルボキシおよびC_{3-7}シクロアルキルスルホニルアミノカルボニルから選択される、請求項２２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２５】
R^6が、カルボキシおよびシクロプロピルスルホニルアミノカルボニルから選択される、請求項２４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
A_2がCR^8であり、R^8がハロゲンおよびハロC_{1-6}アルキルから選択される、請求項２４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
A_2がCR^8であり、R^8がＣｌおよびCF_3から選択される、請求項２６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
A_3がCR^9であり、R^9がＨおよびC_{1-6}アルキルから選択される、請求項２６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
A_3がCR^9であり、R^9がＨおよびメチルから選択される、請求項２８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３０】
G_1が、C_{3-7}シクロアルキルおよびピロリジニルから選択され、ピロリジニルが、フェニルスルホニルによって一度置換されている、請求項２８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
G_1が、シクロブチルまたはピロリジニルであり、ピロリジニルが、フェニルスルホニルによって一度置換されている、請求項３０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３２】
Ｒ１が、ハロゲンであり、
Ｒ２が、Ｈであり、
Ｒ３が、Ｈであり、
Ｒ４が、Ｈであり、
Ｒ５が、Ｈであり、
Ｒ６が、カルボキシおよびＣ３－７シクロアルキルスルホニルアミノカルボニルから選択され、
Ａ１が、ＣＨであり、
Ａ２が、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、ハロゲンおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ａ３が、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、ＨおよびＣ１－６アルキルから選択され、
Ａ４が、ＣＨであり、
Ｇ１が、Ｃ３－７シクロアルキルおよびピロリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルは、フェニルスルホニルによって一度置換され、
ｍが、０である、
請求項２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３３】
Ｒ１が、ＣｌおよびＢｒから選択され、
Ｒ２が、Ｈであり、
Ｒ３が、Ｈであり、
Ｒ４が、Ｈであり、
Ｒ５が、Ｈであり、
Ｒ６が、カルボキシおよびシクロプロピルスルホニルアミノカルボニルから選択され、
Ａ１が、ＣＨであり、
Ａ２が、ＣＲ８であり、ここでＲ８は、ＣｌおよびＣＦ３から選択され、
Ａ３が、ＣＲ９であり、ここでＲ９は、Ｈおよびメチルから選択され、
Ａ４が、ＣＨであり、
Ｇ１が、シクロブチルおよびピロリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルは、フェニルスルホニルで一度置換され、
ｍが、０である、
請求項３２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３４】
３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］安息香酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリ

フルオロメトキシ）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－ブロモ－６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロヘキサンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－イソプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－イソプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル］オキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）

フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロペンタンカルボン酸；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロペンタンカルボン酸；
トランス－３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フ

ェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボニトリル；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－１－シクロプロピルスルホニル－ピロリジン－２－

カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－１－シクロプロピルスルホニル－ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－１－（３－メトキシフェニル）スルホニル－ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－１－シクロプロピルスルホニル－ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－ベンゾイル－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；および
（２Ｒ，４Ｒ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
から選択される、請求項１～３、２０および２１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３５】
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；および
（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
から選択される、請求項３２または３３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３６】

R^1が、ハロゲンおよびハロC_{1-6}アルキルから選択され、
R^2が、H、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキルおよびハロC_{1-6}アルキルから選択され、
R^3が、Hおよびハロゲンから選択され、
R^4が、H、ヒドロキシ、およびハロC_{1-6}アルキルから選択され、
R^5が、HおよびC_{1-6}アルコキシから選択され、
R^6が、カルボキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、C_{3-7}シクロアルキルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノカルボニルおよびアミノカルボニルから選択され、
A_1が、CR^7であり、ここで、R^7は、Hおよびハロゲンから選択され、
A_2が、NおよびCR^8から選択され、ここでR^8は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-7}シクロアルキル、ハロC_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルコキシ、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソによって独立して１回または２回または３回置換され、
A_3が、CR^9であり、ここで、R^9は、H、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルキルC_{1-6}アルコキシおよびC_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルコキシから選択され、
または、R^8およびR^9は、それらが結合している原子と一緒になって、５または６員ヘテロシクリル環を形成し、ここで、５または６員ヘテロシクリル環は、非置換であるか、またはハロゲン、C_{1-6}アルキルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
A_4が、NおよびCR^{10}から選択され、ここで、R^{10}は、Hおよびハロゲンから選択され、
G_1が、C_{1-6}アルキルであり、ここで、C_{1-6}アルキルは非置換であるか、またはヒドロキシによって１回または２回または３回置換され、
G_2が、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキルおよびフェニルから選択され、
mが、１である、
請求項１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３７】
R^1が、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＣＦ３から選択され、
R^2が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、ＣＦ３およびシクロプロピルから選択され、
R^3が、ＨおよびＦから選択され、
R^4が、Ｈ、ヒドロキシおよびＣＦ３から選択され、
R^5が、Ｈおよびメトキシから選択され、
R^6が、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、シクロプロピルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニルおよびアミノカルボニルから選択され、
A_1が、CR^7であり、ここで、R^7は、Ｈ、Ｆ、ＣｌおよびＢｒから選択され、
A_2が、NおよびCR^8から選択され、ここで、R^8は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロプロピル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメチルメトキシ、メチルスルホニル、メチルスルファニル、シクロプロピルメトキシ、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソによって独立して１回または２回または３回置換され、
A_3が、CR^9であり、ここで、R^9は、Ｈ、アミノ、ヒドロキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｃ

Ｆ３、メチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルメトキシ、ジフルオロメチルおよびシクロプロピルメトキシから選択され、
または、Ｒ８およびＲ９は、それらが結合している原子と一緒になって、５または６員ヘテロシクリル環を形成し、ここで、５または６員ヘテロシクリル環は、非置換であるか、またはＦ、メチルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
Ａ４が、ＮおよびＣＲ１０から選択され、ここで、Ｒ１０は、ＨおよびＦから選択され、
Ｇ１が、エチル、プロピル、ブチルおよびネオペンチルから選択され、ここで、プロピルは非置換であるか、またはヒドロキシによって１回または２回または３回置換され、
Ｇ２が、メチル、イソプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびフェニルから選択され、
ｍが、１である、
請求項３６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３８】
Ｒ１がハロゲンである、請求項３６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３９】
Ｒ１がＣｌおよびＢｒから選択される、請求項３８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４０】
Ｒ６がカルボキシである、請求項３８に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４１】
Ａ２がＣＲ８であり、Ｒ８がハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびハロＣ１－６アルキルから選択される、請求項４０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４２】
Ａ２がＣＲ８であり、Ｒ８がＣｌ、ＣＦ３、メチルおよびメトキシから選択される、請求項４１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４３】
Ａ３がＣＲ９であり、Ｒ９がＨ、Ｃ１－６アルキルおよびＣ１－６アルコキシから選択される、請求項４１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４４】
Ａ３がＣＲ９であり、Ｒ９がＨ、メチルおよびメトキシから選択される、請求項４３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４５】
Ｇ１が、Ｃ１－６アルキルである、請求項４３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４６】
Ｇ１がエチルおよびプロピルから選択される、請求項４５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４７】
Ｇ２が、Ｃ１－６アルキルおよびＣ３－７シクロアルキルから選択される、請求項４５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４８】
Ｇ２がメチルおよびシクロブチルから選択される、請求項４７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４９】
Ｒ１が、ハロゲンであり、
Ｒ２が、Ｈであり、

Ｒ３が、Ｈであり、
Ｒ４が、Ｈであり、
Ｒ５が、Ｈであり、
Ｒ６が、カルボキシであり、
Ａ１が、ＣＨであり、
Ａ２が、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ａ３が、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、Ｃ１－６アルキルおよびＣ１－６アルコキシから選択され、
Ａ４が、ＣＨであり、
Ｇ１が、Ｃ１－６アルキルであり、
Ｇ２が、Ｃ１－６アルキルおよびＣ３－７シクロアルキルから選択され、
ｍが、１である、
請求項３６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５０】
Ｒ１が、ＣｌおよびＢｒから選択され、
Ｒ２が、Ｈであり、
Ｒ３が、Ｈであり、
Ｒ４が、Ｈであり、
Ｒ５が、Ｈであり、
Ｒ６が、カルボキシであり、
Ａ１が、ＣＨであり、
Ａ２が、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、Ｃｌ、ＣＦ３、メチルおよびメトキシから選択され、
Ａ３が、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、メチルおよびメトキシから選択され、
Ａ４が、ＣＨであり、
Ｇ１が、エチルおよびプロピルから選択され、
Ｇ２が、メチルおよびシクロブチルから選択され、
ｍが、１である、
請求項４９に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５１】
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノ

キシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－クロロ－４－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブトキシ］酢酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－メチル－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－メチル－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）

－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－６－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－６－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル

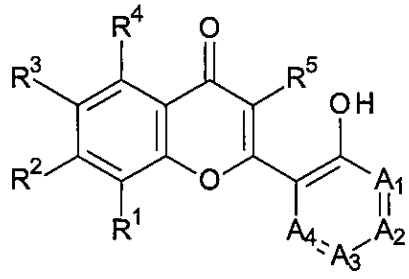
）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－［４－オキソ－８－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－［４－オキソ－８－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－４－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－シクロプロピル－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［［４－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソ

オキサゾリジン－３－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルホニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－モルホリノ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ピロリジン－１－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［２－ブロモ－６－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［［７－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（ジフルオロメチル）－５－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－プロポキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（シクロプロピルメトキシ）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；

シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（シクロプロピルメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－エトキシ－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（ジフルオロメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ビス（ジフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジエトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３，３－ジメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３，３－トリメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］シクロブタンカルボン酸；

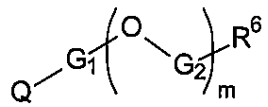
３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］シクロペンタンカルボン酸；
３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］シクロペンタンカルボン酸；
３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロペンタンカルボン酸；
４－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］安息香酸；
３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］安息香酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］－２－メチル－プロパン酸；
シス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロポキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロポキシ］シクロブタンカルボン酸；
（３Ｒ）－１－［２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］アセチル］ピロリジン－３－カルボン酸；
（３Ｓ）－１－［２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］アセチル］ピロリジン－３－カルボン酸；
２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］アセトアミド；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸；
２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド；
２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－アセトアミド；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロペンタンカルボキサミド；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；および

２－［４－ブロモ－２－［２－［２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソ－エトキシ］エトキシ］フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン；
から選択される、請求項３６または３７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５２】
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；および
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
から選択される、請求項４９または５０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５３】
請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、
（ａ）式（ＶＩＩＩ）の化合物
【化２】



（ＶＩＩＩ）

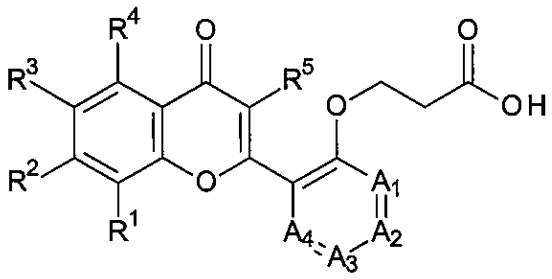
を、塩基の存在下、式（ＩＸ）
【化３】



（ＩＸ）

の化合物で置換すること、
（ｂ）塩基の存在下、式（ＶＩＩＩ）の化合物をオキセタン－２－オンで処理すること、
（ｃ）プロパン酸誘導体（Ｉ－１）

【化４】



（Ｉ－１）

を、式（Ｘ－１）

【化５】

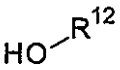


（Ｘ－１）

の化合物と、塩基を含む縮合試薬の存在下で縮合すること、

（ｄ）プロパン酸誘導体（Ｉ－１）を、式（Ｘ－２）

【化６】

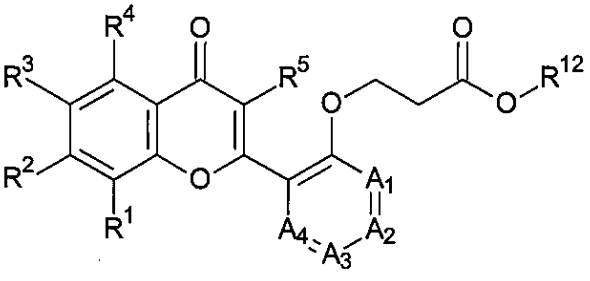


（Ｘ－２）

の化合物で、酸の存在下でエステル化すること、

（ｅ）エステル誘導体（Ｉ－３）

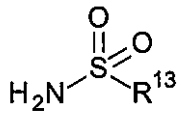
【化７】



（Ｉ－３）

を、式（Ｘ－３）

【化８】

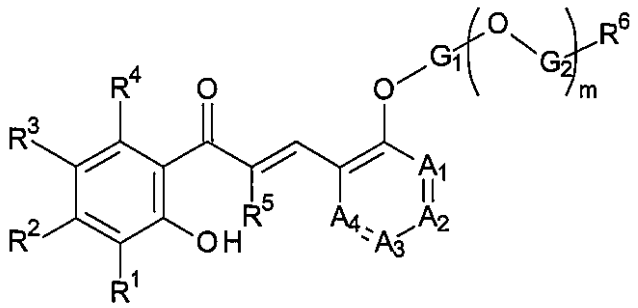


（Ｘ－３）

の化合物で、酸の存在下で置換すること、

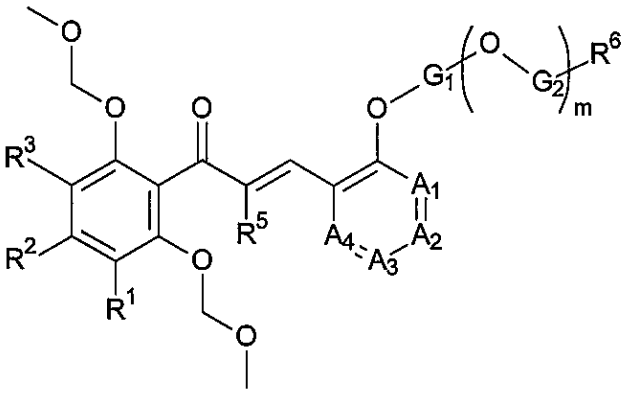
（ｆ）α，β－不飽和カルボニル中間体（ＸＩＸ）

【化９】



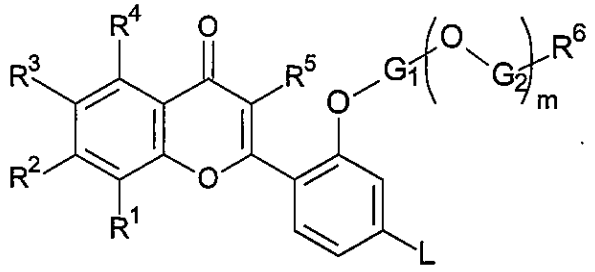
（ＸＩＸ）

を、適切なルイス酸の存在下で環化すること、
（ｇ）α，β－不飽和カルボニル中間体（ＸＸＩＩ）
【化１０】



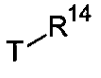
（ＸＸＩＩ）

を、適切なルイス酸の存在下で環化すること、
（ｈ）式（ＸＸＩＩＩ）の化合物
【化１１】



（ＸＸＩＩＩ）

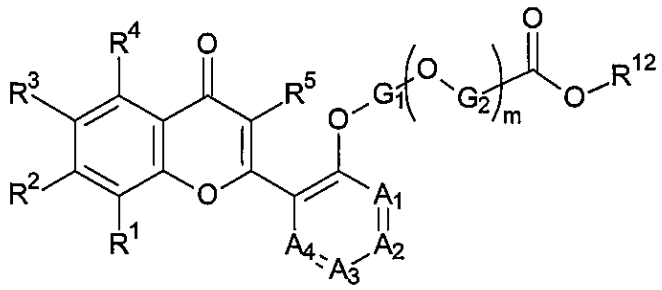
を、式（Ｘ－４）
【化１２】



（Ｘ－４）

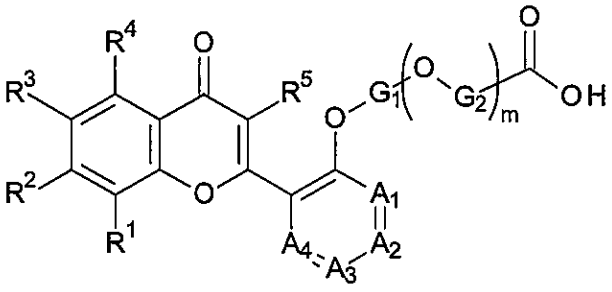
の化合物で、触媒の存在下で処理すること、
（ｉ）式（ＸＸＩＶ）

【化１３】



（ＸＸＩＶ）

の化合物を、塩基の存在下で加水分解すること、
（ｊ）式（Ｉ－７）の化合物
【化１４】



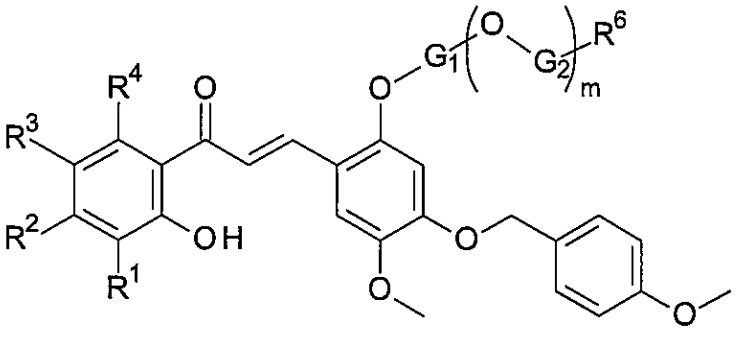
（Ｉ－７）

を、式（Ｘ－５）
【化１５】



（Ｘ－５）

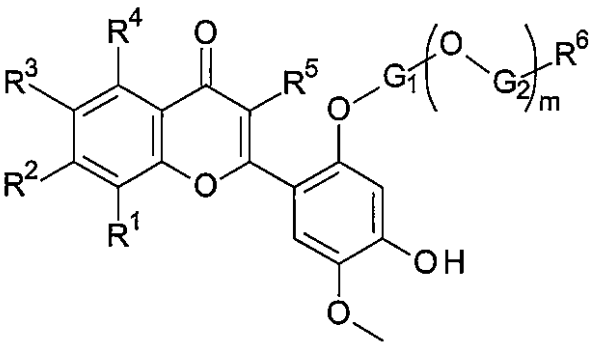
の化合物と、塩基を含む縮合試薬の存在下で縮合すること、
（ｋ）中間体（ＸＸＶＩ）
【化１６】



（ＸＸＶＩ）

を、適切なルイス酸の存在下で環化すること、
（ｌ）式（Ｉ－９）

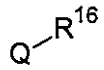
【化１７】



（Ｉ－９）

の化合物を、式（Ｘ－６）

【化１８】

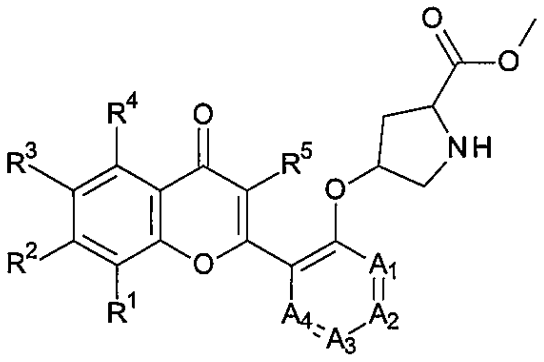


（Ｘ－６）

の化合物で、塩基の存在下でアルキル化すること、

（ｍ）式（ＸＸＩＸ）

【化１９】

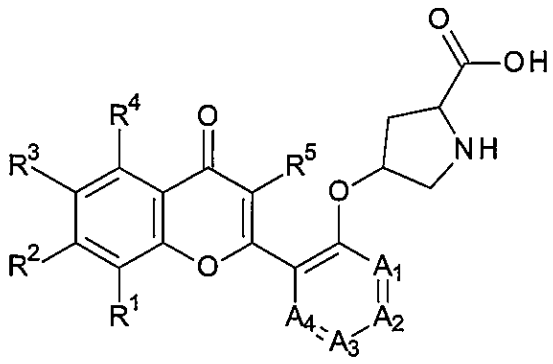


（ＸＸＩＸ）

の化合物を、塩基の存在下で加水分解すること、

（ｎ）式（Ｉ－１１）

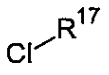
【化２０】



（Ｉ－１１）

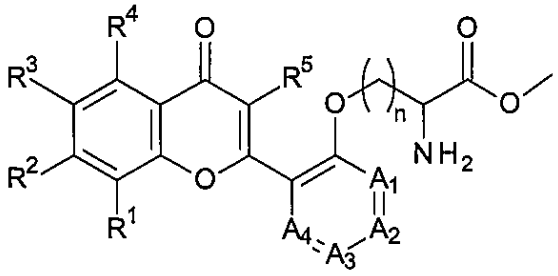
の化合物を、式（Ｘ－７）

【化２１】



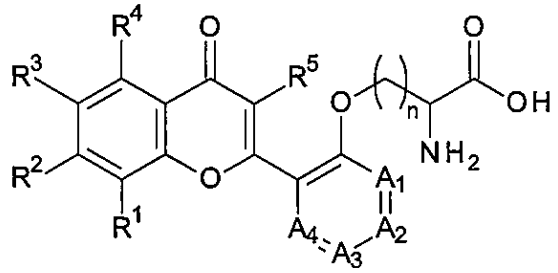
（Ｘ－７）

の化合物で、塩基の存在下で加水分解すること、
（ｏ）式（ＸＸＸＩＩ）
【化２２】



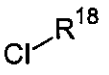
（ＸＸＸＩＩ）

の化合物を、塩基の存在下で加水分解すること、
（ｐ）式（Ｉ－１３）
【化２３】



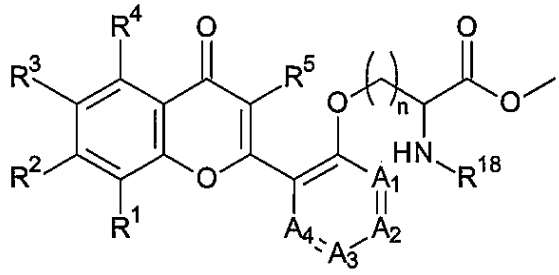
（Ｉ－１３）

の化合物を、式（Ｘ－８）
【化２４】



（Ｘ－８）

の化合物で、塩基の存在下で処理すること、
（ｑ）式（ＸＸＸＩＩ）の化合物を、塩基の存在下で式（Ｘ－８）の化合物で処理すること、
（ｒ）式（Ｉ－１４）
【化２５】



（Ｉ－１４）

の化合物を、塩基の存在下で式（Ｘ－８）の化合物で加水分解すること
を含み、
式中、Ｒ１～Ｒ１０、Ｇ１、Ｇ２、Ａ１～Ａ４およびｍが、請求項１～１７、２０～３３および３６～５０のいずれか一項のように定義され、Ｑが、ハロゲン、ＯＴ、またはＯＭであり、Ｌが、ハロゲンであり、ＴがＨ、Ｂ（ＯＨ）２またはＲ１４－Ｓ（Ｏ）－であり、Ｒ１１が、Ｃ３－７シクロアルキルアミノまたはヒドロキシＣ１－６アルキルアミノであり、Ｒ１２が、Ｃ１－６アルキルであり、Ｒ１３が、Ｃ１－６アルキルまたは
Ｃ３－７シクロアルキルであり、Ｒ１４が、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ１－６アルキルスルファニル、モルホリニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、ハロＣ１－６アルキルまたはチアゾリルであり、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソによって一度置換され、Ｒ１５が、Ｃ３－７シクロアルキルアミノ、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノおよびＣ１－６アルキルアミノから選択され、Ｒ１６が、Ｃ１－６アルキルまたはハロＣ１－６アルキルであり、ＰＧが、Ｂｏｃであり、Ｒ１７が、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、フェニルスルホニルまたはフェニルカルボニルであり、Ｒ１８が、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、フェニルスルホニルまたはＣ１－６アルキルアミノスルホニルであり、ｎが１または２である、プロセス。
【請求項５４】
治療活性物質として使用するための、請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５５】
請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物と治療上不活性である担体とを含む、医薬組成物。
【請求項５６】
ＨＢＶ感染症を処置または予防するための、請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項５７】
ＨＢＶ感染症を処置または予防するための医薬を調製するための、請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項５８】
ＨＢＶ　ｃｃｃＤＮＡを阻害するための、請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項５９】
ＨＢｅＡｇを阻害するための、請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項６０】
ＨＢｓＡｇを阻害するための、請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項６１】
ＨＢＶ　ＤＮＡを阻害するための、請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項６２】
ＨＢＶ感染症を処置または予防するための、請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６３】
請求項５３に記載のプロセスに従って製造された場合の、請求項１～５２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６４】
ＨＢＶ感染症を処置または予防する方法であって、有効量の請求項１～５２のいずれか一項に定義される化合物を投与する工程を含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、哺乳動物におけるＨＢＶ感染症の処置および／または予防に有用な有機化合物

、特にＨＢＶ感染症の処置に有用なｃｃｃＤＮＡ（共有結合閉環状ＤＮＡ）阻害剤に関する。

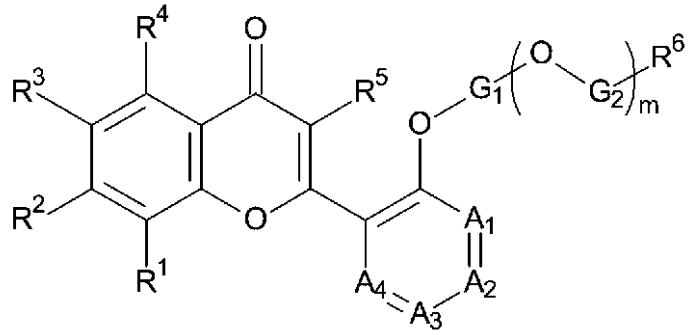
【０００２】

本発明は、医薬活性を有するフラボン誘導体、それらの製造、それらを含有する医薬組成物、およびそれらの医薬品としての潜在的な使用に関する。

【０００３】

本発明は、式（Ｉ）

【化１】



（Ｉ）

式中、Ｒ１～Ｒ６、Ｇ１、Ｇ２、Ａ１～Ａ４およびｍは、以下に記載されるとおりである、

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【背景技術】

【０００４】

Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）感染症は、最も蔓延しているウイルス感染症の１つであり、慢性肝炎の主因である。世界中で約２０億人がＨＢＶの過去または現在の感染の証拠を有すると推定される。現在、２億５０００万人超がＨＢＶに慢性的に感染しており、したがって、肝線維症、肝硬変および肝細胞癌（ＨＣＣ）を発症するリスクが高い。年間約８０００００人の死亡がＨＢＶ感染に直接関連していることを示すデータがある（Ｌｏｚａｎｏ，Ｒ．ら、Ｌａｎｃｅｔ（２０１２）、３８０（９８５９）、２０９５～２１２８；Ｇｏｌｄｓｔｅｉｎ，Ｓ．Ｔ．ら、Ｉｎｔ Ｊ Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ（２００５）、３４（６）、１３２９～１３３９）。

【０００５】

世界の多くの国では、出生時または幼児期にＢ型肝炎ワクチンを投与しており、これにより、過去数十年にわたってほとんどの流行地域でＢ型肝炎の発生率および有病率が大幅に減少した。しかしながら、ワクチンは、末期肝疾患またはＨＣＣの発症ではワクチンの広範な使用前に感染した人々には全く影響を与えない（Ｃｈｅｎ，Ｄ．Ｓ．、Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ（２００９）、５０（４）、８０５～８１６）。ＨＢＶ陽性の母親から生まれた乳児の出生時のワクチン接種は、通常、垂直感染を防ぐのに十分ではなく、Ｂ型肝炎免疫グロブリンとの組み合わせが必要である（Ｌｉ，Ｘ．Ｍ．ら、Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ（２００３）、９（７）、１５０１～１５０３）。

【０００６】

現在ＦＤＡが承認している慢性Ｂ型肝炎の処置には、ＩＦＮアルファ－２ｂおよびペグ化ＩＦＮアルファ－２ａである２つの１型インターフェロン（ＩＦＮ）、ならびにラミブジン（３ＴＣ）、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（ＴＤＦ）、アデホビル（ＡＤＶ）、テルビブジン（ＬｄＴ）、エンテカビル（ＥＴＶ）およびベムリディ（テノホビルアラフェナミド（ＴＡＦ））である６つのヌクレオシ（チ）ド類似体（ＮＡ）が含まれる。ＩＦＮ処置は限定されているが、重篤な副作用があることが知られており、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）の喪失として測定される、持続的なウイルス学的反応を示した患者の割合はごくわずかであった。ＮＡはＨＢＶ逆転写酵素の阻害剤であり、処置を受けた患者

の大多数でウイルス負荷を大幅に減らし、肝機能の改善ならびに肝不全および肝細胞癌の発生率の低下をもたらす。しかしながら、ＮＡの処置は無限である（Ａｈｍｅｄ，Ｍ．ら、Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｏｄａｙ（２０１５）、２０（５）、５４８～５６１；Ｚｏｕｌｉｍ，Ｆ．およびＬｏｃａｒｎｉｎｉ，Ｓ．、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ（２００９）、１３７（５）、１５９３～１６０８ ｅ１５９１～１５９２）。

【０００７】

ＨＢＶ慢性感染症は、肝細胞核にエピソーム型として存在する共有結合閉環状（ｃｃｃ）ＤＮＡの持続によって引き起こされる。ｃｃｃＤＮＡは、ウイルスＲＮＡ転写とその後のウイルスＤＮＡ産生の鋳型として機能する。肝細胞１個当たり数コピーのｃｃｃＤＮＡだけで、ウイルス複製を確立または再開することができる。したがって、慢性Ｂ型肝炎を完全に治癒するには、ｃｃｃＤＮＡを排除する、またはｃｃｃＤＮＡを永続的にサイレンシングする必要がある。しかしながら、ｃｃｃＤＮＡは本質的に非常に安定であり、現在利用可能な治療法ではｃｃｃＤＮＡを排除することも、ｃｃｃＤＮＡを永続的にサイレンシングすることもできなかった（Ｎａｓｓａｌ，Ｍ．、Ｇｕｔ（２０１５）、６４（１２）、１９７２～１９８４；Ｇｉｓｈ，Ｒ．Ｇ．ら、Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓ（２０１５）、１２１、４７～５８；Ｌｅｖｒｅｒｏ，Ｍ．ら、Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ（２００９）、５１（３）、５８１～５９２）。現在のＳｏＣは、感染細胞に既に存在するｃｃｃＤＮＡを排除することができなかった。慢性化の原因であるｃｃｃＤＮＡを排除または永続的にサイレンシングするために、新たな抗ＨＢＶ試薬を発見および開発する緊急の必要性がある（Ａｈｍｅｄ，Ｍ．ら、Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ Ｔｏｄａｙ（２０１５）、２０（５）、５４８～５６１；Ｎａｓｓａｌ，Ｍ．、Ｇｕｔ（２０１５）、６４（１２）、１９７２～１９８４）。

【発明の概要】

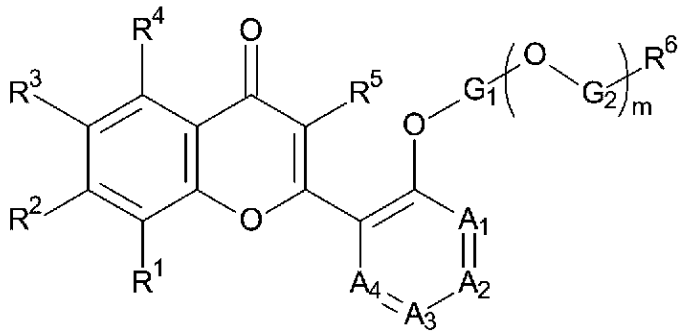
【０００８】

本発明の目的は、式（Ｉ）の新規な化合物、その製造、本発明による化合物に基づく医薬およびその製造、ならびにｃｃｃＤＮＡ阻害剤としてのおよびＨＢＶ感染症を処置または予防するための式（Ｉ）の化合物の使用である。式（Ｉ）の化合物は、優れた抗ＨＢＶ活性を示す。さらに、式（Ｉ）の化合物はまた、良好なＰＫプロファイルおよび良好な肝臓ミクロソーム安定性を示す。

【０００９】

本発明は、式（Ｉ）

【化２】



（Ｉ）

式中、

Ｒ１は、ハロゲンおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、

Ｒ２は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキルおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、

Ｒ３は、Ｈ、ハロゲン、およびＣ１－６アルコキシから選択され、

Ｒ４は、Ｈ、ヒドロキシ、およびハロＣ１－６アルキルから選択され、

Ｒ５は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびヒドロキシから選

択され、
R^6は、カルボキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボキシC_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボキシC_{3-7}シクロアルキルアミノカルボニル、カルボキシヘテロシクリルカルボニル、C_{3-7}シクロアルキルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシヘテロシクリルカルボニル、（ヒドロキシ）$_2$ヘテロシクリルカルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノカルボニル、シアノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノスルホニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、C_{3-7}シクロアルキルアミノカルボニルカルボニルおよびC_{3-7}シクロアルキルアミノカルボニルから選択され、
A_1は、NおよびCR^{7}から選択され、ここで、R^{7}は、H、ハロゲン、およびハロC_{1-6}アルキルから選択され、
A_2は、NおよびCR^{8}から選択され、ここで、R^{8}は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{3-7}シクロアルキル、ハロC_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルキルC_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルスルファニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルコキシおよびヘテロシクリルから選択され、ここで、ヘテロシクリルは非置換であるか、またはオキソによって１回または２回または３回独立して置換され、
A_3は、NおよびCR^{9}から選択され、ここで、R^{9}は、H、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルキルC_{1-6}アルコキシおよびC_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルコキシから選択され、
または、R^{8}およびR^{9}は、それらが結合している原子と一緒になって、ヘテロシクリル環を形成し、ここで、ヘテロシクリル環は、非置換であるか、またはハロゲン、C_{1-6}アルキルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
A_4は、NおよびCR^{10}から選択され、ここで、R^{10}は、Hおよびハロゲンから選択され、
G_1は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、フェニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルC_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキルおよびヘテロシクリルから選択され、ここで、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、フェニルC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルC_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であるか、またはヒドロキシ、アミノ、C_{3-7}シクロアルキルスルホニルアミノ、C_{1-6}アルキルフェニルスルホニルアミノ、フェニルスルホニル、C_{3-7}シクロアルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシフェニルスルホニル、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ、C_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、（C_{1-6}アルコキシ）$_2$フェニルアミノスルホニルアミノ、C_{1-6}アルコキシカルボニルカルボニルアミノ、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノスルホニルアミノ、C_{1-6}アルキルアミノカルボニルアミノ、C_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノ、アミノスルホニルアミノ、C_{3-7}シクロアルキルアミノスルホニルアミノおよびフェニルC_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１または２または３つの置換基で置換され、
G_2は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキルおよびフェニルから選択され、
mは、０および１から選択される、
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
定義

本明細書で使用される場合、「Ｃ１－６アルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、１～６個、特に１～４個の炭素原子を含む飽和の直鎖または分岐鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、１－ブチル、２－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどを意味する。特定の「Ｃ１－６アルキル」基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよびｔｅｒｔ－ブチルである。特定の「Ｃ１－６アルキル」基は、メチル、エチル、およびプロピルである。

【００１１】

「Ｃ１－６アルコキシ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、「Ｃ１－６アルキル」が上に定義されるとおりである、Ｃ１－６アルキル－Ｏ－基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソ－ブトキシ、２－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシなどを意味する。特定の「Ｃ１－６アルコキシ」基は、メトキシ、エトキシおよびプロポキシである。さらに特に、「Ｃ１－６アルコキシ」基は、メトキシである。

【００１２】

用語「ハロゲン」および「ハロ」とは、本明細書で互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。

【００１３】

用語「ハロＣ１－６アルキル」とは、アルキル基の水素原子の少なくとも１つが、同じまたは異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子で置き換えられるアルキル基を意味する。ハロＣ１－６アルキルの例には、モノクロロ－、ジフルオロ－またはトリフルオロ－メチル、－エチルまたは－プロピル、例えば、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルが含まれる。

【００１４】

用語「ハロＣ１－６－アルコキシ」とは、Ｃ１－６－アルコキシ基の水素原子の少なくとも１つが同一または異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子で置換されているＣ１－６アルコキシ基を表す。ハロＣ１－６アルコキシの例には、モノフルオロ－、ジフルオロ－またはトリフルオロ－メトキシ、－エトキシまたは－プロポキシ、例えば、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシが含まれる。

【００１５】

「Ｃ３－７シクロアルキル」という用語は、３～７個の炭素原子、特に３～６個の炭素原子を含む飽和炭素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどを意味する。特定の「Ｃ３－７シクロアルキル」基は、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである。

【００１６】

用語「Ｃ３－７シクロアルコキシ」は、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｏ－基を示し、ここで「Ｃ３－７シクロアルキル」は、上記で定義されたとおりであり、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシである。特定の「Ｃ３－７シクロアルコキシ」基は、シクロブトキシである。

【００１７】

「ヘテロシクリル」は、３～２０個の環原子を有する、飽和または不飽和の任意の単環式、二環式、三環式またはスピロ芳香族（ヘテロアリール）または非芳香族（例えば、ヘテロシクロアルキル）の環系を指す。ここで環原子は炭素であり、環または環系の少なくとも１つの原子は、窒素、硫黄または酸素から選択されるヘテロ原子である。環系のいずれかの環原子がヘテロ原子である場合、その系は、分子の残部への環系の結合点に関係なく、ヘテロシクリルである。一例では、ヘテロシクリルは３～１１個の環原子（「員」）を含み、単環、二環、三環、およびスピロ環系を含む。ここで、環原子は炭素であり、環または環系の中の少なくとも１つの原子は、窒素、硫黄、または酸素から選択されるヘテロ原子である、一例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される１、２、３または４個のヘテロ原子を有する３～７員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される１、２、３または４個のヘテロ原子を有

する４、５、または６員の単環を含む。一例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される１、２、３、４、５または６個のヘテロ原子を有する８～１２員の二環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される１、２、３、４、５または６個のヘテロ原子を有する９または１０員の二環を含む。例示的なヘテロシクリルは、ピロリジニル、モルホリニル、チアゾリル、オキサゾリジニル、１，３－ジオキソール、２，３－ジヒドロフラン、２，３－ジヒドロ－１，４－ジオキシンまたは２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロールである。ヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＳＨ、シアノ、ＮＨ$_2$、ＮＨＣＨ$_3$、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＮＯ$_2$、Ｎ$_3$、Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$、ＣＯＯＨ、ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、オキソ、ハロＣ$_{1-6}$アルキル、フェニルまたはヘテロシクリルで任意に置換され得る。

【００１８】

本明細書中で使用する用語「シアノ」とは、三重結合によって窒素原子に結合した炭素原子を有する置換基を意味する。

【００１９】

用語「オキソ」は、＝Ｏ基を意味し、炭素原子または硫黄原子に結合し得る。

【００２０】

「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、化合物の２つの立体異性体を意味する。

【００２１】

「ジアステレオマー」との用語は、２つ以上のキラリティ中心を有し、その分子が互いに鏡像体ではない立体異性体を示す。ジアステレオマーは、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性などの異なる物理特性を有する。

【００２２】

用語「ＰＧ」は保護基を意味し、それは、その後の化学反応において化学選択性を得るために、官能基の化学修飾によって分子に導入される。典型的な保護基は、Ｂｏｃ、Ｃｂｚ、およびＢｎである。

【００２３】

本発明による化合物は、それらの薬学的に許容され得る塩の形態で存在し得る。「薬学的に許容される塩」という用語は、式（Ｉ）の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、適切な非毒性の有機もしくは無機酸または有機もしくは無機塩基から形成される従来の酸付加塩または塩基付加塩を指す。酸付加塩には、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などの無機酸に由来するもの、ならびにｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸などの有機酸に由来するものが含まれる。塩基付加塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、および第四級アンモニウム水酸化物、例えばテトラメチルアンモニウム水酸化物から誘導されるものが含まれる。医薬化合物の塩への化学修飾は、化合物の物理的および化学的安定性、吸湿性、流動性、および溶解性を向上させるために、薬剤師によく知られている手法である。これは例えば、Ｂａｓｔｉｎ Ｒ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ＆Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ２０００、４、４２７～４３５に記載されている。特に、式（Ｉ）の化合物のナトリウム塩である。

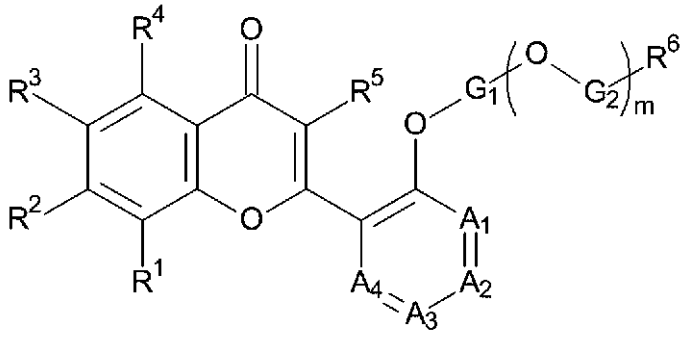
【００２４】

１つまたは複数のキラル中心を含む一般式（Ｉ）の化合物は、ラセミ体、ジアステレオマー混合物、または光学活性単一異性体のいずれかとして存在することができる。ラセミ体は、既知の方法に従ってエナンチオマーに分離することができる。特に、結晶化によって分離することができるジアステレオマー塩は、例えば、Ｄ－もしくはＬ－酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸またはカンファースルホン酸などの光学活性酸との反応によってラセミ混合物から形成される。

【００２５】

ｃｃｃＤＮＡ阻害剤

本発明は、（ｉ）一般式（Ｉ）
【化３】



（Ｉ）

式中、
Ｒ１は、ハロゲンおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ２は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキルおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ３は、Ｈ、ハロゲン、およびＣ１－６アルコキシから選択され、
Ｒ４は、Ｈ、ヒドロキシ、およびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ５は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびヒドロキシから選択され、
Ｒ６は、カルボキシ、Ｃ１－６アルコキシカルボニル、カルボキシＣ１－６アルコキシカルボニル、カルボキシＣ３－７シクロアルキルアミノカルボニル、カルボキシヘテロシクリルカルボニル、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシＣ１－６アルキルアミノカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシヘテロシクリルカルボニル、（ヒドロキシ）２ヘテロシクリルカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノカルボニル、シアノ、（Ｃ１－６アルキル）２アミノスルホニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルアミノカルボニルカルボニルおよびＣ３－７シクロアルキルアミノカルボニルから選択され、
Ａ１は、ＮおよびＣＲ７から選択され、ここで、Ｒ７は、Ｈ、ハロゲン、およびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ａ２は、ＮおよびＣＲ８から選択され、ここで、Ｒ８は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキル、ハロＣ１－６アルキル、ハロＣ１１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルＣ１－６アルコキシ、Ｃ１－６アルキルスルファニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルコキシおよびヘテロシクリルから選択され、ここで、ヘテロシクリルは非置換であるか、またはオキソによって１回または２回または３回独立して置換され、
Ａ３は、ＮおよびＣＲ９から選択され、ここで、Ｒ９は、Ｈ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキル、ハロＣ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルＣ１－６アルコキシおよびＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルコキシから選択され、
または、Ｒ８およびＲ９は、それらが結合している原子と一緒になって、ヘテロシクリル環を形成し、ここで、ヘテロシクリル環は、非置換であるか、またはハロゲン、Ｃ１－６アルキルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
Ａ４は、ＮおよびＣＲ１０から選択され、ここで、Ｒ１０は、Ｈおよびハロゲンから選択され、
Ｇ１は、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６

アルキル、フェニルＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキルＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキルおよびヘテロシクリルから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキル、フェニルＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキルＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキルおよびヘテロシクリルは、非置換であるか、またはヒドロキシ、アミノ、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルフェニルスルホニルアミノ、フェニルスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルコキシフェニルスルホニル、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、（Ｃ１－６アルコキシ）２フェニルアミノスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルコキシカルボニルカルボニルアミノ、（Ｃ１－６アルキル）２アミノスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、Ｃ３－７シクロアルキルアミノスルホニルアミノおよびフェニルＣ１－６アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１または２または３つの置換基で置換され、
Ｇ２は、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキルおよびフェニルから選択され、
ｍは、０および１から選択される、
を有する化合物を提供する。

【００２６】

本発明のさらなる実施形態は、（ｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ１は、ハロゲンおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ２は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキルおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ３は、Ｈ、ハロゲン、およびＣ１－６アルコキシから選択され、
Ｒ４は、Ｈ、ヒドロキシ、およびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ｒ５は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびヒドロキシから選択され、
Ｒ６は、カルボキシ、Ｃ１－６アルコキシカルボニル、カルボキシＣ１－６アルコキシカルボニル、カルボキシＣ３－７シクロアルキルアミノカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシＣ１－６アルキルアミノカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、（ヒドロキシ）２ピロリジニルカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノカルボニルピロリジニルカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノカルボニル、シアノ、（（Ｃ１－６アルキル）２アミノスルホニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルアミノカルボニルカルボニルおよびＣ３－７シクロアルキルアミノカルボニルから選択され、
Ａ１は、ＮおよびＣＲ７から選択され、ここで、Ｒ７は、Ｈ、ハロゲン、およびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ａ２は、ＮおよびＣＲ８から選択され、ここでＲ８は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキル、ハロＣ１－６アルキル、ハロＣ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルＣ１－６アルコキシ、Ｃ１－６アルキルスルファニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルコキシ、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソから独立して選択される１または２または３つの置換基で置換され、
Ａ３は、ＮおよびＣＲ９から選択され、ここで、Ｒ９は、Ｈ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキル、ハロＣ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルＣ１－６アルコキシおよびＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルコキシから選択され、
または、Ｒ８およびＲ９は、それらが結合している原子と一緒になって、５または６員へ

テロシクリル環を形成し、ここで、５または６員ヘテロシクリル環は、非置換であるか、またはハロゲン、Ｃ１－６アルキルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
Ａ４は、ＮおよびＣＲ１０から選択され、ここで、Ｒ１０は、Ｈおよびハロゲンから選択され、
Ｇ１は、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキル、フェニルＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキルＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキルおよびピロリジニルから選択され、ここで、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキル、フェニルＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキルＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキルおよびピロリジニルは、非置換であるか、またはヒドロキシ、アミノ、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルフェニルスルホニルアミノ、フェニルスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルコキシフェニルスルホニル、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、（Ｃ１－６アルコキシ）２フェニルアミノスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルコキシカルボニルカルボニルアミノ、（Ｃ１－６アルキル）２アミノスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノカルボニルアミノ、Ｃ１－６アルキルアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、Ｃ３－７シクロアルキルアミノスルホニルアミノおよびフェニルＣ１－６アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１または２または３つの置換基で置換され、
Ｇ２は、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキルおよびフェニルから選択され、
ｍは、０および１から選択される。
【００２７】
本発明のさらなる実施形態は、（ｉｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ１は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＣＦ３から選択され、
Ｒ２は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、メトキシ、ＣＦ３およびシクロプロピルから選択され、
Ｒ３は、Ｈ、Ｆおよびメトキシから選択され、
Ｒ４は、Ｈ、ヒドロキシおよびＣＦ３から選択され、
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシ、メチルおよびメトキシから選択され、
Ｒ６は、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルボキシイソプロポキシカルボニル、カルボキシシクロブチルアミノカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、シクロプロピルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、メチルスルホニルピロリジニルカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、（ヒドロキシ）２ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピロリジニルカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、シアノ、（メチル）２アミノスルホニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、シクロプロピルアミノカルボニルカルボニル、およびシクロプロピルアミノカルボニルから選択され、
Ａ１は、ＮおよびＣＲ７から選択され、ここで、Ｒ７は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＣＦ３から選択され、
Ａ２は、ＮおよびＣＲ８から選択され、ここで、Ｒ８は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、ヒドロキシ、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロプロピル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメチルメトキシ、メチルスルホニル、メチルスルファニル、シクロプロピルメトキシ、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソによって独立して１回または２回または３回置換され、
Ａ３は、ＮおよびＣＲ９から選択され、ここで、Ｒ９は、Ｈ、アミノ、ヒドロキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、メチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロ

メトキシ、トリフルオロメチルメトキシ、ジフルオロメチルおよびシクロプロピルメトキシから選択され、
または、R^8およびR^9は、それらが結合している原子と一緒になって、５または６員ヘテロシクリル環を形成し、ここで、５または６員ヘテロシクリル環は、非置換であるか、またはＦ、メチルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
A_4は、ＮおよびＣＲ^{10}から選択され、ここで、R^{10}は、ＨおよびＦから選択され、
G_1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、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチルメチル、フェニルメチル、メチルシクロプロピルメチルおよびピロリジニルから選択され、ここで、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチルメチル、フェニルメチル、メチルシクロプロピルメチルおよびピロリジニルは、非置換であるか、ヒドロキシ、アミノ、シクロプロピルスルホニルアミノ、メチルフェニルスルホニルアミノ、フェニルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、メトキシフェニルスルホニル、フェニルカルボニル、フェニルカルボニルアミノ、メチルカルボニルアミノ、エチルアミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、（メトキシ）$_2$フェニルカルバモイルアミノ、エチルオキシカルボニルカルボニルアミノ、ジメチルアミノスルホニルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、エチルアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニルアミノ、イソプロピルアミノスルホニルアミノ、シクロプロピルアミノスルホニルアミノおよびフェニルメチルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つまたは２つまたは３つの置換基で置換され、
G_2は、メチル、イソプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびフェニルから選択され、
ｍは、０および１から選択される。
【００２８】
本発明のさらなる実施形態は、（ｉｖ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1は、ハロゲンであり、
R^2は、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルコキシおよびC_{3-7}シクロアルキルから選択され、
R^3は、Ｈ、ハロゲン、およびC_{1-6}アルコキシから選択され、
R^4は、ＨおよびヒドロキシＨから選択され、
R^5は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシおよびヒドロキシから選択され、
R^6は、カルボキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボキシC_{1-6}アルコキシカルボニル、カルボキシC_{3-7}シクロアルキルアミノカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、C_{3-7}シクロアルキルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシC_{1-6}アルキルアミノカルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、（ヒドロキシ）$_2$ピロリジニルカルボニル、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノカルボニルピロリジニルカルボニル、（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノスルホニルおよびアミノスルホニルから選択され、
A_1は、ＣＲ^{7}であり、ここで、R^7は、ＨおよびハロゲンＨから選択され、
A_2は、ＣＲ^{8}であり、ここでR^8は、Ｈ、ヒドロキシ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルコキシおよびハロC_{1-6}アルキルC_{1-6}アルコキシから選択され、
A_3は、ＮおよびＣＲ^{9}から選択され、ここで、R^9は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、およびハロC_{1-6}アルコキシから選択され、
または、R^8およびR^9が、それらが結合している原子とともに、５または６員ヘテロシクリル環を形成し、
A_4は、ＮおよびＣＲ^{10}から選択され、ここで、R^{10}は、ＨおよびハロゲンＨから選択

され、
G_1は、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}アルキルC_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキルから選択され、ここで、C_{1-6}アルキルは非置換であるか、ヒドロキシ、アミノ、C_{3-7}シクロアルキルスルホニルアミノ、C_{1-6}アルキルフェニルスルホニルアミノおよびC_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つまたは２つまたは３つの置換基で置換され、
ｍは、０である。
【００２９】
本発明のさらなる実施形態は、（ｖ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1は、Ｆ、ＣｌおよびＢｒから選択され、
R^2は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メトキシおよびCF_3から選択され、
R^3は、Ｈ、ＦおよびメトキシからＨ選択され、
R^4は、ＨおよびヒドロキシからＨ選択され、
R^5は、ＨおよびヒドロキシからＨ選択され、
R^6は、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルボキシイソプロポキシカルボニル、カルボキシシクロブチルアミノカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、シクロプロピルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシエチルアミノカルボニル、メチルスルホニルピロリジニルカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、（ヒドロキシ）$_2$ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニルピロリジニルカルボニル、（メチル）$_2$アミノスルホニルまたはアミノスルホニルであり、
A_1は、CR^7であり、ここで、R^7は、Ｈ、Ｆ、ＣｌおよびＢｒから選択され、
A_2は、CR^8であり、ここで、R^8は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロメチルメトキシから選択され、
A_3は、CR^9であり、ここで、R^9は、Ｈ、ヒドロキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選択され、
または、R^8およびR^9が、それらが結合している原子とともに、５または６員ヘテロシクリル環を形成し、
A_4は、ＮおよびCR^{10}から選択され、ここで、R^{10}は、ＨおよびＦから選択され、
G_1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、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルおよびメチルシクロプロピルメチルから選択され、ここで、エチルは、非置換であるか、またはヒドロキシ、アミノ、シクロプロピルスルホニルアミノ、メチルフェニルスルホニルアミノおよびエチルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つまたは２つまたは３つの置換基によって置換され、
ｍは、０である。
【００３０】
本発明のさらなる実施形態は、（ｖｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^1は、ハロゲンである。
【００３１】
本発明のさらなる実施形態は、（ｖｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^1は、ＣｌおよびＢｒから選択される。
【００３２】
本発明のさらなる実施形態は、（ｖｉｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはエナンチオマー、もしくはジアステレオマーであり、式中、R^6は、カルボキシおよびC_{1-6}アルコキシカルボニルから選択される。
【００３３】
本発明のさらなる実施形態は、（ｉｘ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^6は、カルボキシおよびメトキシカルボニルから選択される。

【００３４】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ２はＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、ハロゲン、Ｃ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルおよびハロＣ１－６アルコキシから選択される。
【００３５】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ２はＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選択される。
【００３６】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ３はＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈおよびアルキルおよびアルコキシから選択される。
【００３７】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ３はＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、メチルおよびメトキシから選択される。
【００３８】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉｖ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｇ１はＣ１－６アルキルであり、ここで、Ｃ１－６アルキルは非置換であるか、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノおよびＣ１－６アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つの置換基で置換されている。
【００３９】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｖ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｇ１はエチルであり、ここで、エチルは非置換であるか、またはシクロプロピルスルホニルアミノおよびエチルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つの置換基で置換されている。
【００４０】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｖｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ１は、ハロゲンであり、
Ｒ２は、Ｈであり、
Ｒ３は、Ｈであり、
Ｒ４は、Ｈであり、
Ｒ５は、Ｈであり、
Ｒ６は、カルボキシおよびＣ１－６アルコキシカルボニルから選択され、
Ａ１は、ＣＨであり、
Ａ２は、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、ハロゲン、Ｃ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルおよびハロＣ１－６アルコキシから選択され、
Ａ３は、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、メチルおよびメトキシから選択され、
Ａ４は、ＣＨであり、
Ｇ１は、Ｃ１－６アルキルであり、ここで、Ｃ１－６アルキルは非置換であるか、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノおよびＣ１－６アルキルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つの置換基で置換され、
ｍは、０である。
【００４１】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｖｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ１は、ＣｌおよびＢｒから選択され、

Ｒ２は、Ｈであり、
Ｒ３は、Ｈであり、
Ｒ４は、Ｈであり、
Ｒ５は、Ｈであり、
Ｒ６は、カルボキシおよびメトキシカルボニルから選択され、
Ａ１は、ＣＨであり、
Ａ２は、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選択され、
Ａ３は、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、メチルおよびメトキシから選択され、
Ａ４は、ＣＨであり、
Ｇ１は、エチルであり、ここで、エチルは非置換であるか、またはシクロプロピルスルホニルアミノおよびエチルアミノスルホニルアミノから独立して選択される１つの置換基で置換され、
ｍは、０である。

【００４２】

本発明の別の実施形態（ｘｖｉｉｉ）では、本発明の特定の化合物は、以下の化合物、
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル；
３－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］プロパン酸；
３－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；

３－［２－ブロモ－６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－５－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－［７－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－クロロ－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－７－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－６－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－３－メチル－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸メチル；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタン酸；
３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタノイルオキシ］ブタン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］酢酸；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］酢酸；

２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］酢酸；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］酢酸；
４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタン酸；
４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］ブタン酸；
４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］ブタン酸；
４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ブタン酸；
４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］ブタン酸
４－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］ブタン酸；
４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］ブタン酸；
４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］ブタン酸；
４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］ブタン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸；
５－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ペンタン酸；
７－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ヘプタン酸；
２－［１－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］メチル］シクロプロピル］酢酸；
２－［１－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］メチル］シクロプロピル］酢酸；
２－［１－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロプロピル］酢酸；
２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－メチル－プロパン酸；
５－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－２，２－ジメチル－ペンタン酸；
２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］酢酸；
３－［［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］アミノ］シクロブタンカルボン酸；
（２Ｒ）－１－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパノイル］ピロリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパノイル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ）－１－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸；
（３Ｓ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］ピロリジン－３－カルボン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－プロパンアミド；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－プロパンアミド；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド；
８－クロロ－２－［２－［２－（３－メチルスルホニルピロリジン－１－イル）－２－オキソ－エトキシ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン；
２－［４－ブロモ－２－［２－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－２－オキソ－エトキシ］－５－メチル－フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン；
２－［４－ブロモ－２－［２－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－２－オキソ－エトキシ］－５－メチル－フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン；
２－［４－ブロモ－５－メチル－２－［２－オキソ－２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル］エトキシ］フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン；
２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド；
８－クロロ－２－［２－（２－モルホリノ－２－オキソ－エトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン；
（２Ｓ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］アセチル］－Ｎ－メチルスルホニル－ピロリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｒ）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］アセチル］－Ｎ－メチルスルホニル－ピロリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｓ）－２－アミノ－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（シクロプロピルスルホニルアミノ）プロパン酸；
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（ｐ－トリルスルホニルアミノ）プロパン酸；
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸メチル；
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフ

ルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸；
４－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－プロパン－１－スルホンアミド；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン－１－スルホンアミド；および
【００４３】
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロパン酸、
またはその薬学的に許容される塩から選択される。
【００４４】
本発明の別の実施形態（ｘｉｘ）では、本発明の特定の化合物は、以下の化合物：
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－クロロ－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸；
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（シクロプロピルスルホニルアミノ）プロパン酸；および
（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸、
またはその薬学的に許容される塩から選択される。
【００４５】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ^{1}は、ハロゲンであり、
Ｒ^{2}は、Ｈであり、
Ｒ^{3}は、Ｈであり、
Ｒ^{4}は、ＨおよびヒドロキシＨから選択され、
Ｒ^{5}は、Ｈであり、
Ｒ^{6}は、カルボキシ、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルスルホニルアミノカルボニルおよびＣ$_{1-6}$アルキルスルホニルアミノカルボニルから選択され、
Ａ$_{1}$は、ＣＨであり、
Ａ$_{2}$は、ＣＲ^{8}であり、Ｒ^{8}は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、ハロＣ$_{1-6}$アルキルおよびハロ$_{1-6}$アルコキシから選択され、
Ａ$_{3}$は、ＣＲ^{9}であり、Ｒ^{9}は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ

、およびハロＣ１－６アルキルから選択されるか、
または、Ｒ８およびＲ９が、それらが結合している原子とともに、５員ヘテロシクリル環を形成し、
Ａ４は、ＣＨであり、
Ｇ１は、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルキル、フェニルＣ１－６アルキルおよびピロリジニルから選択され、ここでピロリジニルは、非置換であるか、またはフェニルスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルコキシフェニルスルホニルおよびフェニルカルボニルから独立して選択される１つ、２つまたは３つの置換基で置換され、
ｍは、０である。
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ１は、Ｆ、ＣｌおよびＢｒから選択され、
Ｒ２は、Ｈであり、
Ｒ３は、Ｈであり、
Ｒ４は、Ｈおよびヒドロキシから選択され、
Ｒ５は、Ｈであり、
Ｒ６は、カルボキシ、シクロプロピルスルホニルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニルおよびシアノから選択され、
Ａ１は、ＣＨであり、
Ａ２は、ＣＲ８であり、Ｒ８は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピルおよびトリフルオロメトキシから選択され、
Ａ３は、ＣＲ９であり、Ｒ９は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択されるか、
または、Ｒ８およびＲ９が、それらが結合している原子とともに、５員ヘテロシクリル環を形成し、
Ａ４は、ＣＨであり、
Ｇ１は、フェニルメチル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロブチルメチル、シクロペンチルおよびピロリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルは、非置換であるか、またはフェニルスルホニル、シクロプロピルスルホニル、メトキシフェニルスルホニルおよびフェニルカルボニルから独立して選択される１つまたは２つまたは３つの置換基で置換され、
ｍは、０である。
【００４６】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｒ１は、ハロゲンである。
【００４７】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｉｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｒ１は、ＣｌおよびＢｒから選択される。
【００４８】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｉｖ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｒ６は、カルボキシおよびＣ３－７シクロアルキルスルホニルアミノカルボニルから選択される。
【００４９】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｖ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｒ６は、カルボキシおよびシクロプロピルスルホニルアミノカルボニルから選択される。
【００５０】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｖｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはエナンチオマー、もしくはジアステレオマーであり、式中、Ａ２はＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、ハロゲンおよびハロＣ１－６アルキルから選択される。

【００５１】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｖｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ２はＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、ＣｌおよびＣＦ３から選択される。

【００５２】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｖｉｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ３はＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈおよびメチルから選択される。

【００５３】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｉｘ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ３はＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈおよびメチルから選択される。

【００５４】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｘ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｇ１は、Ｃ３－７シクロアルキルおよびピロリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルは、フェニルスルホニルによって一度置換される。

【００５５】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｘｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｇ１は、シクロブチルまたはピロリジニルであり、ここで、ピロリジニルは、フェニルスルホニルによって一度置換される。

【００５６】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｘｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ１は、ハロゲンであり、

Ｒ２は、Ｈであり、

Ｒ３は、Ｈであり、

Ｒ４は、Ｈであり、

Ｒ５は、Ｈであり、

Ｒ６は、カルボキシおよびＣ３－７シクロアルキルスルホニルアミノカルボニルから選択され、

Ａ１は、ＣＨであり、

Ａ２は、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、ハロゲンおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、

Ａ３は、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈおよびハロ Ｃ１－６アルキルから選択され、

Ａ４は、ＣＨであり、

Ｇ１は、Ｃ３－７シクロアルキルおよびピロリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルは、フェニルスルホニルによって一度置換され、

ｍは、０である。

【００５７】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｘｉｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ１は、ＣｌおよびＢｒから選択され、

Ｒ２は、Ｈであり、

Ｒ３は、Ｈであり、

Ｒ４は、Ｈであり、

Ｒ５は、Ｈであり、
Ｒ６は、カルボキシおよびシクロプロピルスルホニルアミノカルボニルから選択され、
Ａ１は、ＣＨであり、
Ａ２は、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＣＦ３から選択され、
Ａ３は、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈおよびメチルから選択され、
Ａ４は、ＣＨであり、
Ｇ１は、シクロブチルおよびピロリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルはフェニルスルホニルで一度置換され、
ｍは、０である。

【００５８】

本発明の別の実施形態（ｘｘｘｉｖ）では、本発明の特定の化合物は、以下の化合物：
３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］安息香酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－ブロモ－６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロヘキサンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェ

ノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－イソプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－イソプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル］オキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロペンタンカルボン酸；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロペンタンカルボン酸；
トランス－３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－

５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェ

ノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボニトリル；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－１－シクロプロピルスルホニル－ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－１－シクロプロピルスルホニル－ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－１－（３－メトキシフェニル）スルホニル－ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－１－シクロプロピルスルホニル－ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］ピロリジン－２－カ

ルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－ベンゾイル－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；および
（２Ｒ，４Ｒ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸、
またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【００５９】
本発明の別の実施形態（ｘｘｘｖ）では、本発明の特定の化合物は、以下の化合物：
３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸；および
（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸、
またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【００６０】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｘｖｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1は、ハロゲンおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
R^2は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキルおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
R^3は、Ｈおよびハロゲンから選択され、
R^4は、Ｈ、ヒドロキシ、およびハロＣ１－６アルキルから選択され、
R^5は、ＨおよびＣ１－６アルコキシから選択され、
R^6は、カルボキシ、Ｃ１－６アルコキシカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノカルボニルおよびアミノカルボニルから選択され、
A_1は、CR^7であり、ここで、R^7は、Ｈおよびハロゲンから選択され、
A_2は、ＮおよびCR^8から選択され、ここでR^8は、Ｈ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ３－７シクロアルキル、ハロＣ１－６アルキル、ハロＣ１－６アルコキシ、Ｃ１－６アルキルスルファニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、Ｃ３－７シクロアルキルＣ１－６アルコキシ、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソによって独立して１回または２回または３回置換され、
A_3は、CR^9であり、ここで、R^9は、Ｈ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキル、ハロＣ１－６アルコキシ、ハロＣ１－６アルキルＣ１－６アルコキシおよびＣ３－７シクロアルキルＣ１－６アルコキシ

から選択され、
または、R^8およびR^9は、それらが結合している原子と一緒になって、５または６員ヘテロシクリル環を形成し、ここで、５または６員ヘテロシクリル環は、非置換であるか、またはハロゲン、Ｃ１－６アルキルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
A_4は、ＮおよびＣＲ１０から選択され、ここで、Ｒ１０は、Ｈおよびハロゲンから選択され、
G_1は、Ｃ１－６アルキルであり、ここで、Ｃ１－６アルキルは非置換であるか、またはヒドロキシによって１回または２回または３回置換され、
G_2は、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－７シクロアルキルおよびフェニルから選択され、
ｍは、１である。
【００６１】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｘｖｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＣＦ３から選択され、
R^2は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、ＣＦ３およびシクロプロピルから選択され、
R^3は、ＨおよびＦから選択され、
R^4は、Ｈ、ヒドロキシおよびＣＦ３から選択され、
R^5は、Ｈおよびメトキシから選択され、
R^6は、カルボキシ、メトキシカルボニル、カルボキシピロリジニルカルボニル、シクロプロピルスルホニルアミノカルボニル、ヒドロキシピロリジニルカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニルおよびアミノカルボニルから選択され、
A_1は、ＣＲ７であり、ここで、Ｒ７は、Ｈ、Ｆ、ＣｌおよびＢｒから選択され、
A_2は、ＮおよびＣＲ８から選択され、ここで、Ｒ８は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロプロピル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメチルメトキシ、メチルスルホニル、メチルスルファニル、シクロプロピルメトキシ、チアゾリル、モルホリニル、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソによって独立して１回または２回または３回置換され、
A_3は、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、アミノ、ヒドロキシ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＦ３、メチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルメトキシ、ジフルオロメチルおよびシクロプロピルメトキシから選択され、
または、R^8およびR^9は、それらが結合している原子と一緒になって、５または６員ヘテロシクリル環を形成し、ここで、５または６員ヘテロシクリル環は、非置換であるか、またはＦ、メチルおよびオキソから独立して選択される１または２または３または４つの置換基で置換され、
A_4は、ＮおよびＣＲ１０から選択され、ここで、Ｒ１０は、ＨおよびＦから選択され、
G_1は、エチル、プロピル、ブチルおよびネオペンチルから選択され、ここで、プロピルは非置換であるか、またはヒドロキシによって１回または２回または３回置換され、
G_2は、メチル、イソプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびフェニルから選択され、
ｍは、１である。
【００６２】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｘｖｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^1はハロゲンである。
【００６３】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｘｖｉｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^1は、ＣｌおよびＢｒから選択される。

【００６４】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｘｉｘ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｒ６はカルボキシである。
【００６５】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｌ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ２はＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびハロＣ１－６アルキルから選択される。
【００６６】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｌｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ２はＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、Ｃｌ、ＣＦ３、メチルおよびメトキシから選択される。
【００６７】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｌｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ３はＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈおよびｃ１－６アルキルおよびＣ１－６アルコキシから選択される。
【００６８】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｌｉｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ａ３はＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、メチルおよびメトキシから選択される。
【００６９】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｌｉｖ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｇ１はＣ１－６アルキルである。
【００７０】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｌｖ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｇ１は、エチルおよびプロピルから選択される。
【００７１】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｌｖｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｇ２は、Ｃ１－６アルキルおよびＣ３－７シクロアルキルから選択される。
【００７２】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｌｖｉｉ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｇ２は、メチルおよびシクロブチルから選択される。
【００７３】
本発明のさらなる実施形態は、（ｉｌ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ１は、ハロゲンであり、
Ｒ２は、Ｈであり、
Ｒ３は、Ｈであり、
Ｒ４は、Ｈであり、
Ｒ５は、Ｈであり、
Ｒ６は、カルボキシであり、
Ａ１は、ＣＨであり、
Ａ２は、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、ハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシおよびハロＣ１－６アルキルから選択され、
Ａ３は、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、Ｃ１－６アルキルおよびＣ１－６アルコキシから選択され、
Ａ４は、ＣＨであり、

Ｇ１は、Ｃ１－６アルキルであり、
Ｇ２は、Ｃ１－６アルキルおよびＣ３－７シクロアルキルから選択され、
ｍは、１である。
【００７４】
本発明のさらなる実施形態は、（ｌ）実施形態（ｉ）による式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ１は、ＣｌおよびＢｒから選択され、
Ｒ２は、Ｈであり、
Ｒ３は、Ｈであり、
Ｒ４は、Ｈであり、
Ｒ５は、Ｈであり、
Ｒ６は、カルボキシであり、
Ａ１は、ＣＨであり、
Ａ２は、ＣＲ８であり、ここで、Ｒ８は、Ｃｌ、ＣＦ３、メチルおよびメトキシから選択され、
Ａ３は、ＣＲ９であり、ここで、Ｒ９は、Ｈ、メチルおよびメトキシから選択され、
Ａ４は、ＣＨであり、
Ｇ１は、エチルおよびプロピルから選択され、
Ｇ２は、メチルおよびシクロブチルから選択され、
ｍは、１である。
【００７５】
本発明の別の実施形態（ｌｉ）では、本発明の特定の化合物は、以下の化合物：
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；

２－［３－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－クロロ－４－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブトキシ］酢酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－メチル－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－メチル－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；

シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－６－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－６－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－［４－オキソ－８－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；

トランス－３－［２－［２－［４－オキソ－８－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－４－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－シクロプロピル－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［［４－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；

トランス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルホニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－モルホリノ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ピロリジン－１－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［２－ブロモ－６－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［［７－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（ジフルオロメチル）－５－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－プロポキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（シクロプロピルメトキシ）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（シクロプロピルメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－エトキシ－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカ

ルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（ジフルオロメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ビス（ジフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジエトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３，３－ジメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３，３－トリメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
シス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］シクロブタンカルボン酸；
３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］シクロペンタンカルボン酸；
３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］シクロペンタンカルボン酸；
３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロペンタンカルボン酸；
４－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］安息香酸；
３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノ

キシ］エトキシ］安息香酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］－２－メチル－プロパン酸；
シス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロポキシ］シクロブタンカルボン酸；
トランス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロポキシ］シクロブタンカルボン酸；
（３Ｒ）－１－［２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］アセチル］ピロリジン－３－カルボン酸；
（３Ｓ）－１－［２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］アセチル］ピロリジン－３－カルボン酸；
２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］アセトアミド；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸；
２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド
２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－アセトアミド；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；
３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロペンタンカルボキサミド；
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド；および
２－［４－ブロモ－２－［２－［２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソ－エトキシ］エトキシ］フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン、
またはその薬学的に許容される塩から選択される。
【００７６】
本発明の別の実施形態（ｌｉｉ）では、本発明の特定の化合物は、以下の化合物：
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；

２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；
２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸；および
シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸、
またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【００７７】

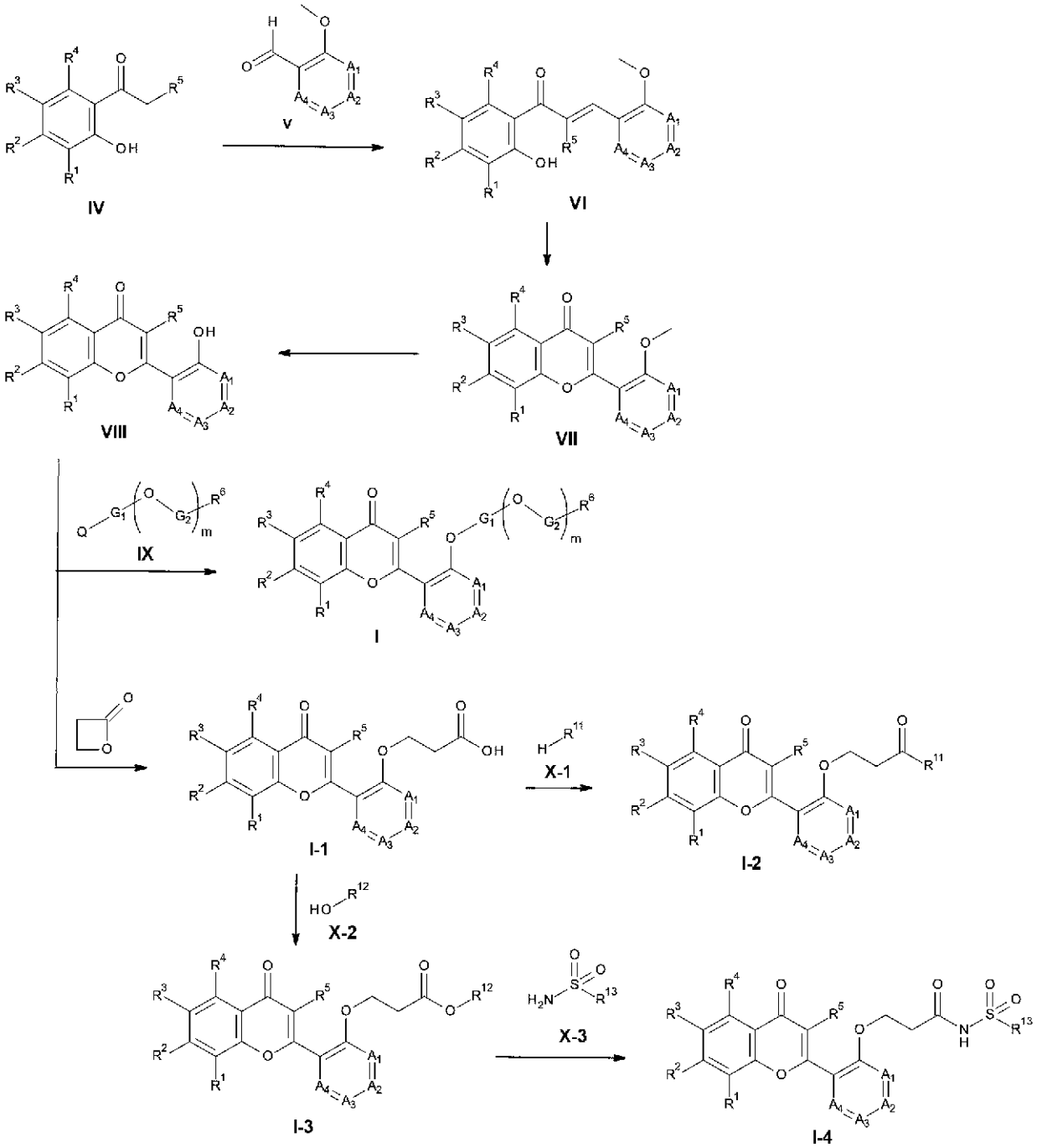
合成

本発明の化合物は、任意の従来の手段によって調製することができる。これらの化合物およびそれらの出発物質を合成する適切なプロセスは、以下のスキームおよびその後の実施例に提供されている。全ての置換基、特にＲ１～Ｒ６、Ｇ１、Ｇ２、Ａ１～Ａ４およびｍは、特に指示しない限り、上記で定義されている。さらに、特に明記しない限り、全ての反応、反応条件、略語および記号は、当業者に周知の意味を有する。

【００７８】

スキーム１

【化４】



式中、Ｑはハロゲン、ＯＴまたはＯＭであり、Ｒ１１はＣ３－７シクロアルキルアミノまたはヒドロキシＣ１－６アルキルアミノであり、Ｒ１２はＣ１－６アルキルであり、Ｒ１３はＣ１－６アルキルおよびＣ３－７シクロアルキルから選択される。

【００７９】

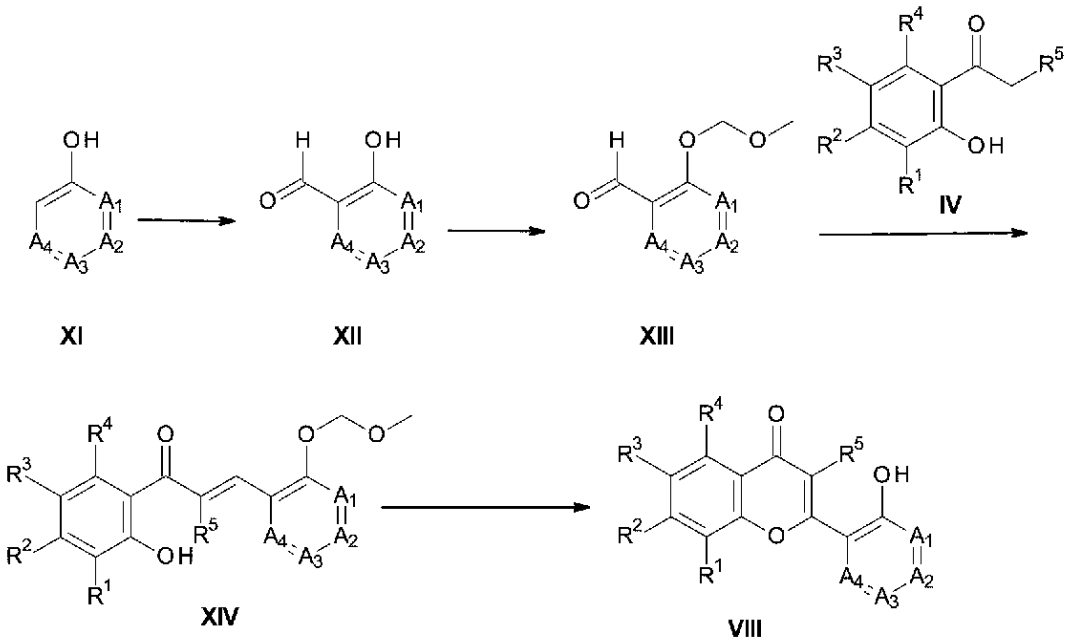
エタノールなどの適切な溶媒中、ＫＯＨなどの塩基の存在下でケトンＩＶをアルデヒドＶと縮合させると、α，β－不飽和カルボニル中間体ＶＩが得られる。ＤＭＳＯなどの適切な溶媒中、Ｉ２、ＫＩまたはＮａＩなどの適切なルイス酸の存在下でα，β－不飽和カルボニル中間体ＶＩ　を環化すると、フラボン誘導体ＶＩＩが得られる。ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、ＢＢｒ３などの適切なルイス酸でフラボン誘導体ＶＩＩ　を脱メチル化すると、式ＶＩＩＩの化合物が得られる。Ｋ２ＣＯ３などの適切な塩基の存在下で、ＤＭＦなどの適切な溶媒中で式ＶＩＩＩの化合物を式ＩＸの化合物で置換すると、式Ｉの化合物が得られる。ｔ－ＢｕＯＫなどの適切な塩基の存在下で、ＤＭＦなどの適切な溶媒中

で式ＶＩＩＩの化合物をオキセタン－２－オンで処理すると、プロパン酸誘導体Ｉ－１が得られる。ＤＣＭなどの適切な溶媒中で、ＨＡＴＵなどの適切な縮合試薬の存在下でＴＥＡなどの適切な塩基を用いた、式Ｘ－１の化合物とプロパン酸誘導体Ｉ－１との縮合により、アミド誘導体Ｉ－２が得られる。ＨＣｌなどの適切な酸の存在下で式Ｘ－２の化合物を用いてプロパン酸誘導体Ｉ－１をエステル化すると、エステル誘導体Ｉ－３が得られる。ＤＣＭなどの適切な溶媒中で、$TiCl_4$などの適切な酸の存在下でエステル誘導体Ｉ－３を式Ｘ－３の化合物で置換すると、式Ｉ－４の化合物が得られる。

【００８０】

スキーム２

【化５】

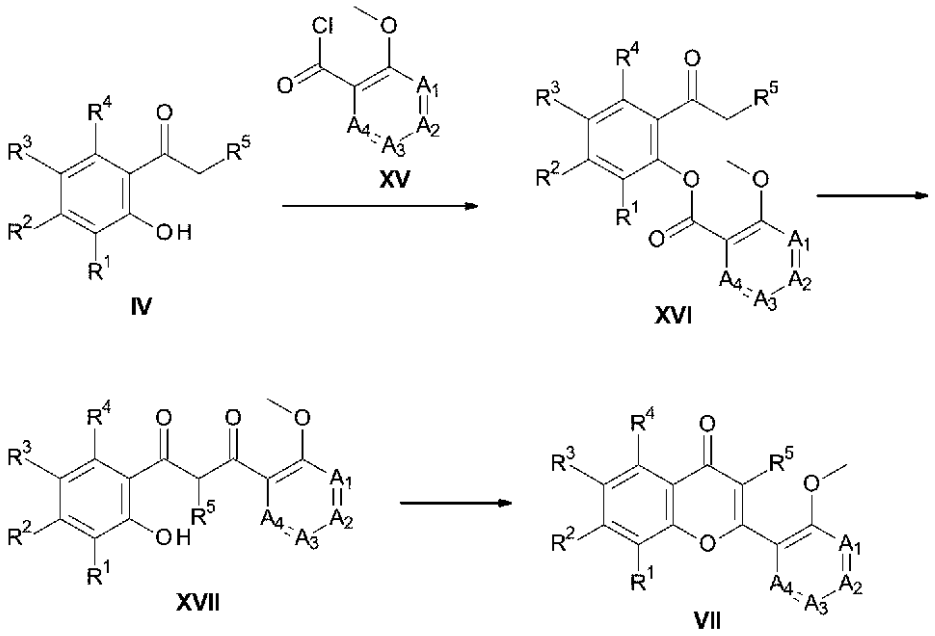


式ＶＩＩＩの化合物は、スキーム２に従って調製することもできる。式ＸＩの化合物を、ＴＥＡなどの適切な塩基の存在下で、ＡＣＮなどの適切な溶媒中で、$MgCl_2$などの適切なルイス酸を用いてホルムアルデヒドでホルミル化すると、アルデヒド誘導体ＸＩＩが得られる。ＴＨＦなどの適切な溶媒中、ＮａＨなどの適切な塩基の存在下でアルデヒド誘導体ＸＩＩのヒドロキシ基をブロモ（メトキシ）メタンで保護すると、式ＸＩＩＩの化合物が得られる。エタノールなどの適切な溶媒中、ＫＯＨなどの塩基の存在下で式ＸＩＩＩの化合物を置換ケトンＩＶと縮合させると、α，β－不飽和カルボニル中間体ＸＩＶが得られる。ＤＭＳＯなどの適切な溶媒中、I_2、ＫＩまたはＮａＩなどの適切なルイス酸の存在下で中間体ＸＩＶを環化すると、式ＶＩＩＩの化合物が得られる。

【００８１】

スキーム３

【化６】

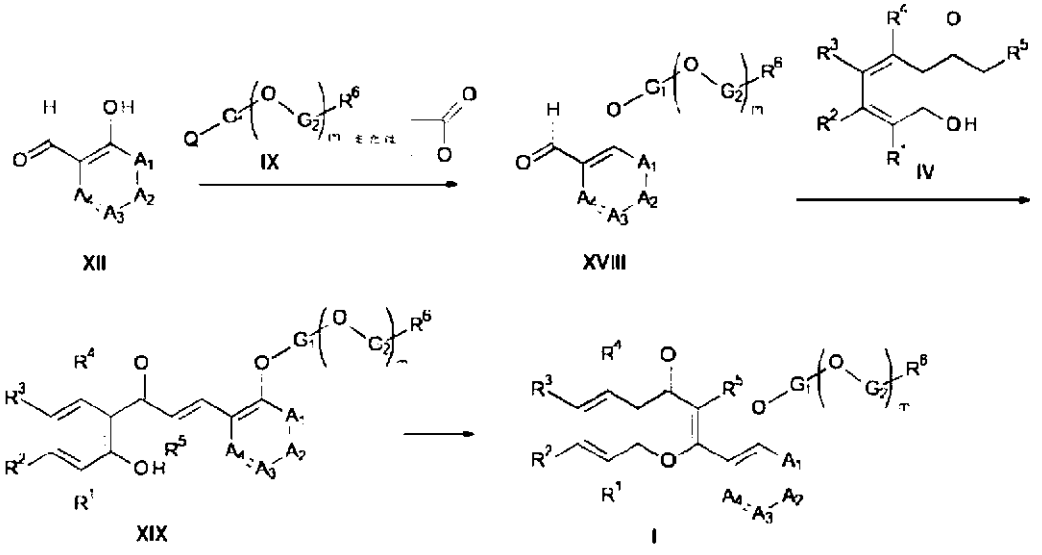


フラボン誘導体ＶＩＩは、スキーム３に従って調製することもできる。ＤＣＭなどの適切な溶媒中、ＴＥＡなどの塩基の存在下で置換ケトンＩＶを置換塩化アシルＸＶで処理すると、エステル誘導体ＸＶＩが得られる。ピリジンなどの適切な溶媒中で、ＫＯＨなどの適切な塩基でエステル誘導体ＸＶＩを処理すると、中間体ＸＶＩＩが得られる。酢酸などの適切な溶媒中で、H_2SO_4などの適切な酸の存在下で中間体ＸＶＩＩを環化すると、フラボン誘導体ＶＩＩが得られる。

【００８２】

スキーム４

【化７】



式中、Ｑはハロゲン、ＯＴ、またはＯＭである。

【００８３】

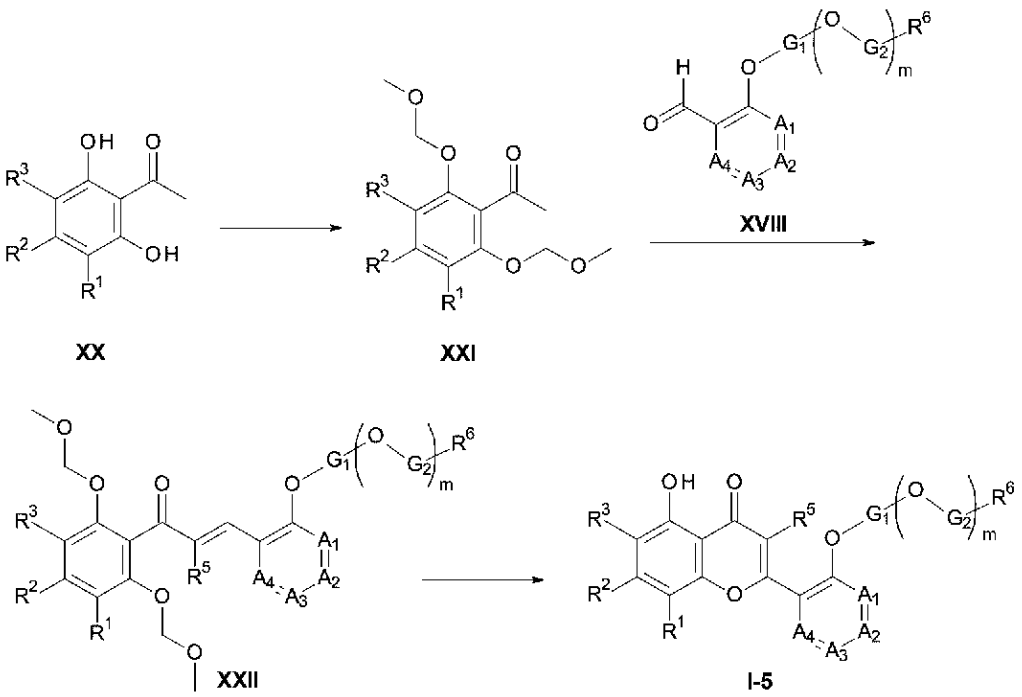
ＤＭＦなどの適切な溶媒中、K_2CO_3またはNaHなどの適切な塩基の存在下で、アルデヒド誘導体ＸＩＩを式ＩＸの化合物またはオキセタン－２－オンで置換すると、式ＸＶＩＩＩの化合物が得られる。エタノールなどの適切な溶媒中で、ＫＯＨなどの塩基の存在下で式ＸＶＩＩＩの化合物をケトンＩＶと縮合させると、α，β－不飽和カルボニル中間

体ＸＩＸが得られる。ＤＭＳＯなどの適切な溶媒中で、Ｉ２、ＫＩまたはＮａＩなどの適切なルイス酸の存在下でα，β－不飽和カルボニル中間体ＸＩＸを環化すると、式Ｉの化合物が得られる。

【００８４】

スキーム５

【化８】

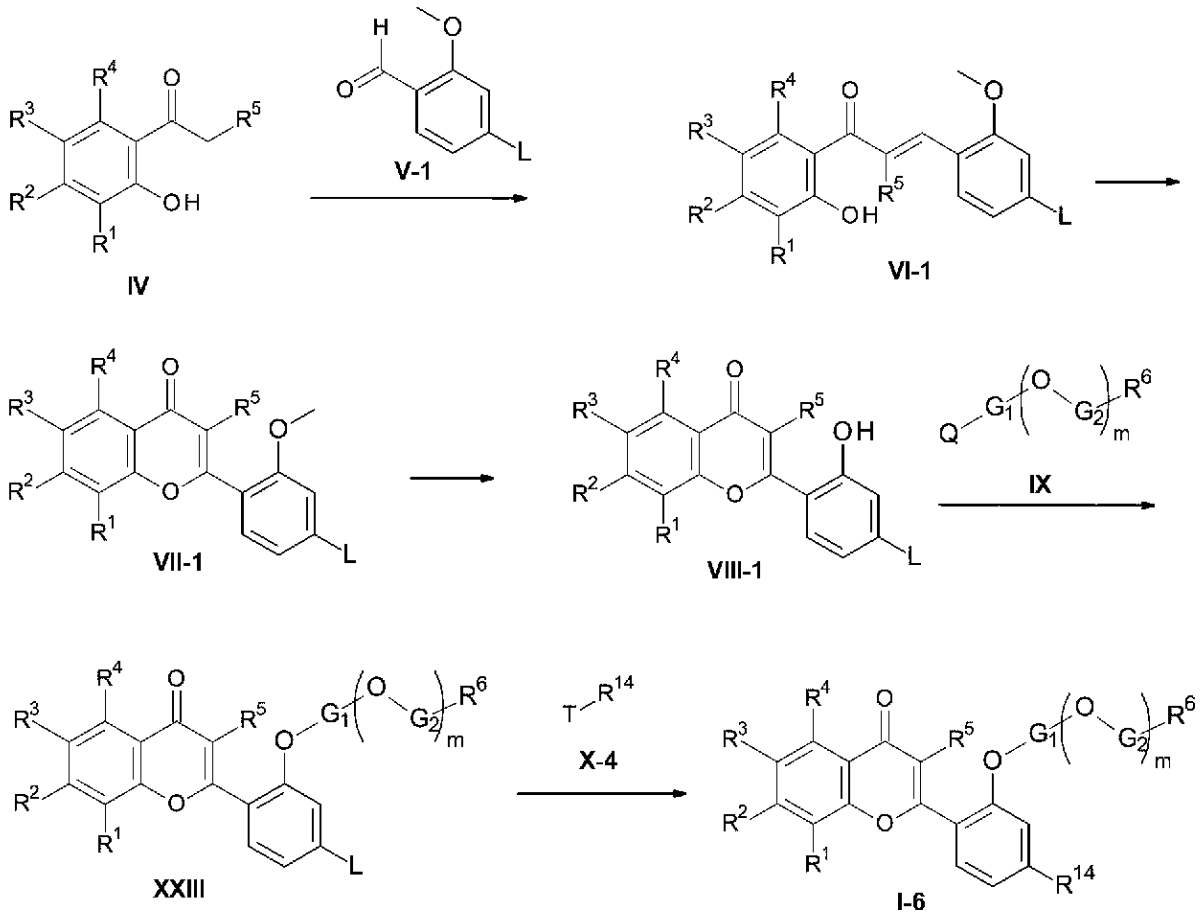


ＴＨＦなどの適切な溶媒中、ＮａＨなどの適切な塩基の存在下で化合物ＸＸのヒドロキシ基をブロモ（メトキシ）メタンで保護すると、式ＸＸＩの化合物が得られる。エタノールなどの適切な溶媒中、ＫＯＨなどの塩基の存在下で式ＸＸＩの化合物をＸＶＩＩＩの化合物と縮合させると、α，β－不飽和カルボニル中間体ＸＸＩＩが得られる。ＤＭＳＯなどの適切な溶媒中で、Ｉ２、ＫＩまたはＮａＩなどの適切なルイス酸の存在下でα，β－不飽和カルボニル中間体ＸＸＩＩを環化すると、式Ｉ－５の化合物が得られる。

【００８５】

スキーム６

【化９】



式中、Ｑはハロゲン、ＯＴまたはＯＭであり、Ｌはハロゲンであり、ＴはＨ、Ｂ（ＯＨ）２またはＲ１４－Ｓ（Ｏ）－であり、Ｒ１４は、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ１－６アルキルスルファニル、モルホリニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、ハロＣ１－６アルキル、チアゾリルであり、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソによって一度置換されている。

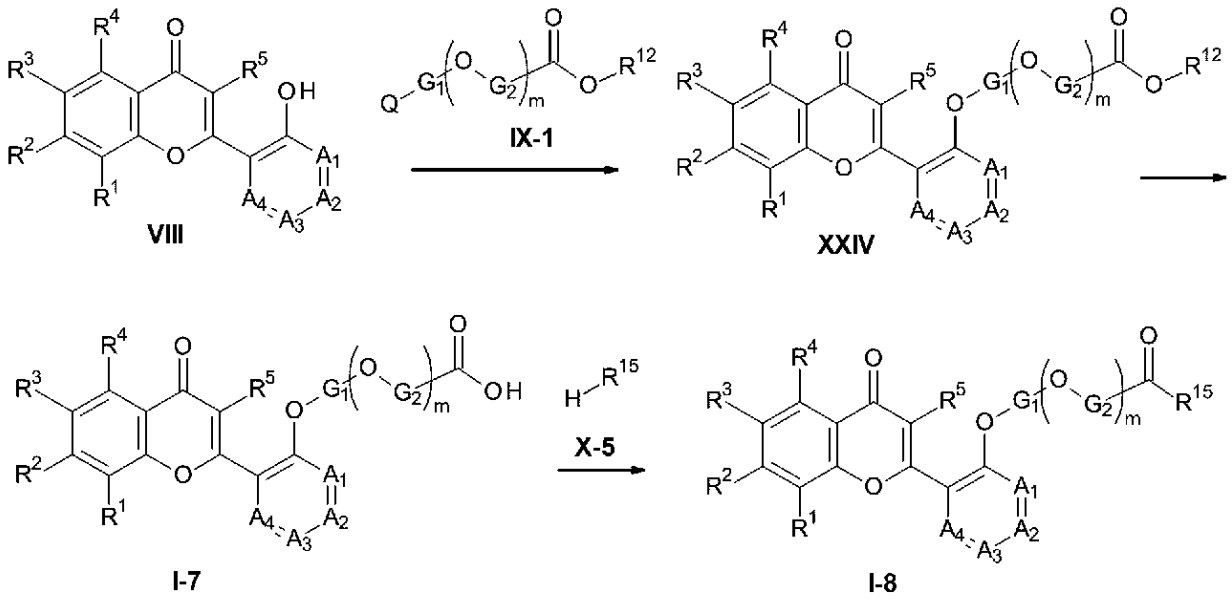
【００８６】

エタノールなどの適切な溶媒中、ＫＯＨなどの塩基の存在下でケトンＩＶをアルデヒドＶ－１と縮合させると、α，β－不飽和カルボニル中間体ＶＩ－１が得られる。ＤＭＳＯなどの適切な溶媒中、Ｉ２、ＫＩまたはＮａＩなどの適切なルイス酸の存在下でα，β－不飽和カルボニル中間体ＶＩ－１を環化すると、フラボン誘導体ＶＩＩ－１が得られる。ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、ＢＢｒ３などの適切なルイス酸でフラボン誘導体ＶＩＩ－１を脱メチル化すると、式ＶＩＩＩ－１の化合物が得られる。ＤＭＦなどの適切な溶媒中、Ｋ２ＣＯ３などの適切な塩基の存在下で、式ＶＩＩＩ－１の化合物を式ＩＸの化合物で置換すると、式ＸＸＩＩＩの化合物が得られる。ＤＭＦなどの適切な溶媒中で、ＣｕＩまたはＰｄ（ＯＡｃ）２などの適切な触媒の存在下で、式ＸＸＩＩＩの化合物を式Ｘ－４の化合物で処理すると、式Ｉ－６の化合物が得られる。

【００８７】

スキーム７

【化１０】



式中、Ｑはハロゲン、ＯＴ、またはＯＭであり、Ｒ１２はＣ１－６アルキルであり、Ｒ１５は、Ｃ３－７シクロアルキルアミノ、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノおよびＣ１－６アルキルアミノから選択される。

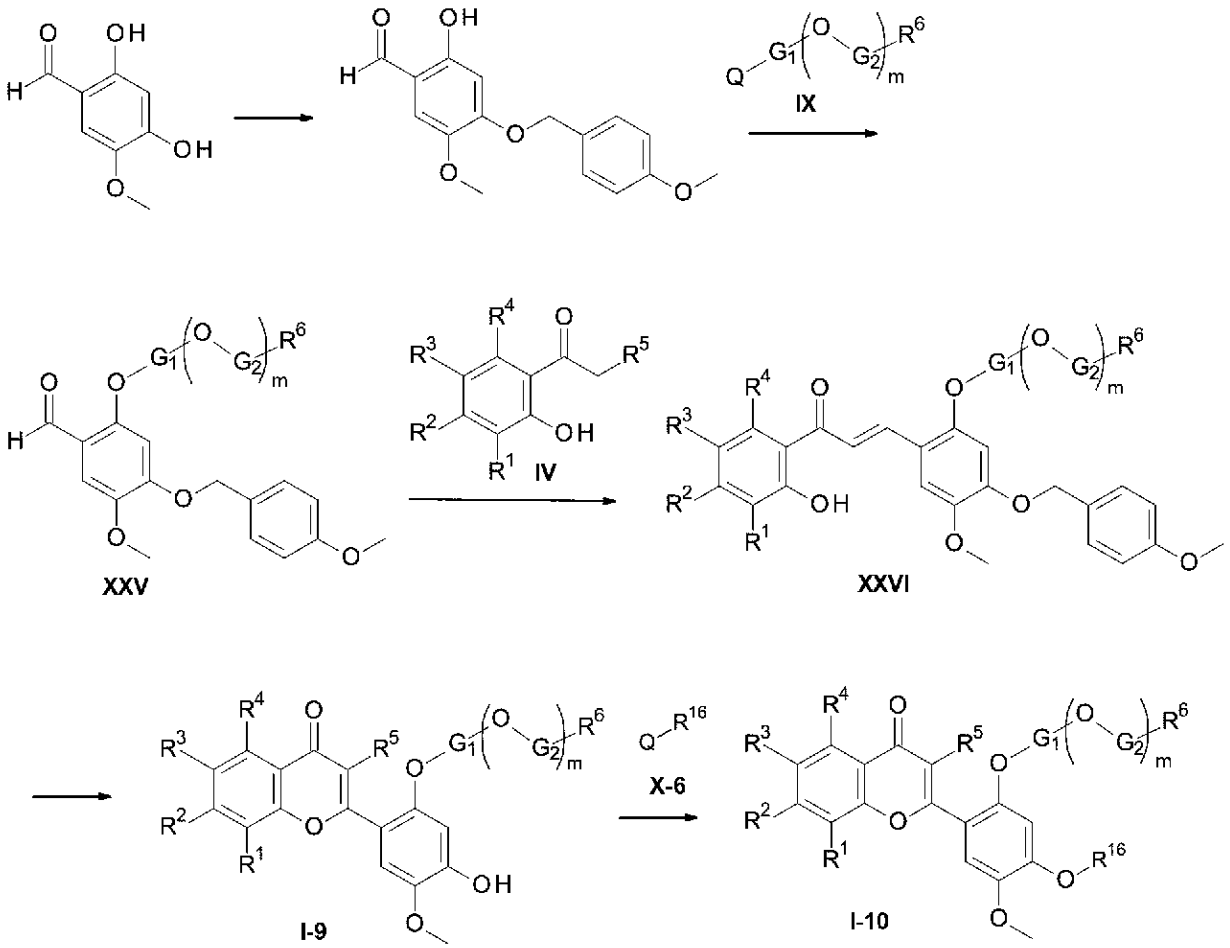
【００８８】

ＤＭＦなどの適切な溶媒中、Ｋ２ＣＯ３などの適切な塩基の存在下で、式ＶＩＩＩの化合物を式ＩＸ－１の化合物で置換すると、式ＸＸＩＶの化合物が得られる。ＴＨＦおよび水などの適切な溶媒中で、ＬｉＯＨなどの適切な塩基の存在下で式ＸＸＩＶの化合物を加水分解すると、式Ｉ－７の化合物が得られる。ＤＣＭなどの適切な溶媒中で、ＨＡＴＵなどの適切な縮合試薬の存在下でＴＥＡなどの適切な塩基を用いて、式Ｉ－７の化合物と式Ｘ－５の化合物とを縮合すると、アミド誘導体Ｉ－８が得られる。

【００８９】

スキーム８

【化１１】



式中、Ｑはハロゲン、ＯＴ、またはＯＭであり、Ｒ１６はＣ１－６アルキルまたはハロＣ１－６アルキルである。

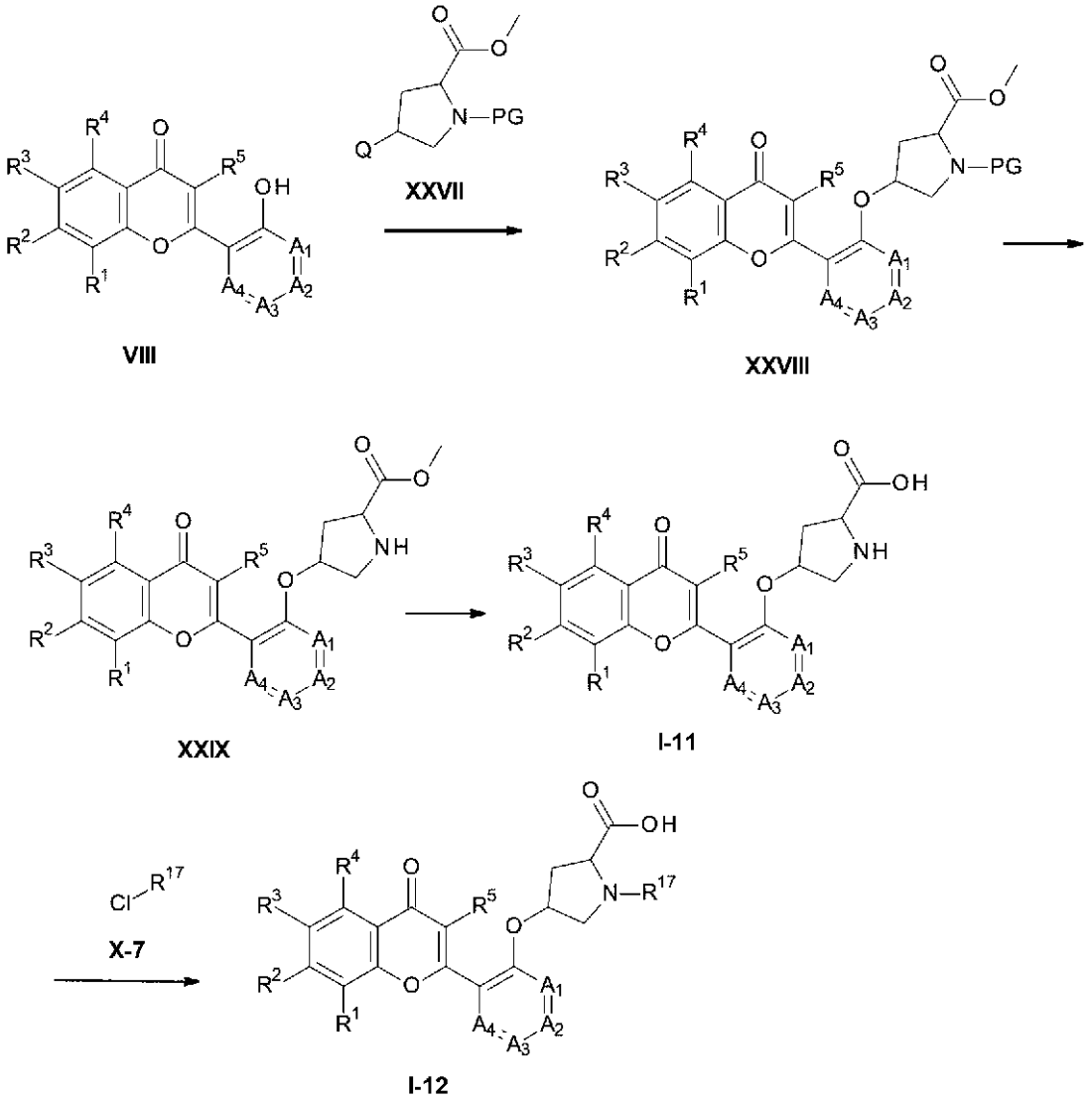
【００９０】

ＤＭＦなどの適切な溶媒中で、ＮａＨＣＯ３などの適切な塩基の存在下で、２，４－ジヒドロキシ－５－メトキシ－ベンズアルデヒドのヒドロキシ基を１－（ブロモメチル）－４－メトキシ－ベンゼンで保護すると、２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ベンズアルデヒドが得られる。ＤＭＦなどの適切な溶媒中、Ｋ２ＣＯ３などの適切な塩基の存在下で、２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－［４－メトキシフェニル）メトキシ］ベンズアルデヒドを式ＩＸの化合物で置換すると、式ＸＸＶの化合物が得られる。エタノールなどの適切な溶媒中で、ＫＯＨなどの塩基の存在下で式ＸＸＶの化合物をケトンＩＶと縮合させると、α，β－不飽和カルボニル中間体ＸＸＶＩが得られる。ＤＭＳＯなどの適切な溶媒中で、Ｉ２、ＫＩまたはＮａＩなどの適切なルイス酸の存在下で中間体ＸＸＶＩを環化すると、式Ｉ－９の化合物が得られる。Ｋ２ＣＯ３などの適切な塩基の存在下で、ＤＭＦなどの適切な溶媒中で式Ｉ－９の化合物を式Ｘ－６の化合物でアルキル化すると、式Ｉ－１０の化合物が得られる。

【００９１】

スキーム９

【化１２】



式中、Ｑはハロゲン、ＯＴ、またはＯＭであり、ＰＧはＢｏｃであり、Ｒ１７はＣ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、フェニルスルホニルまたはフェニルカルボニルである。

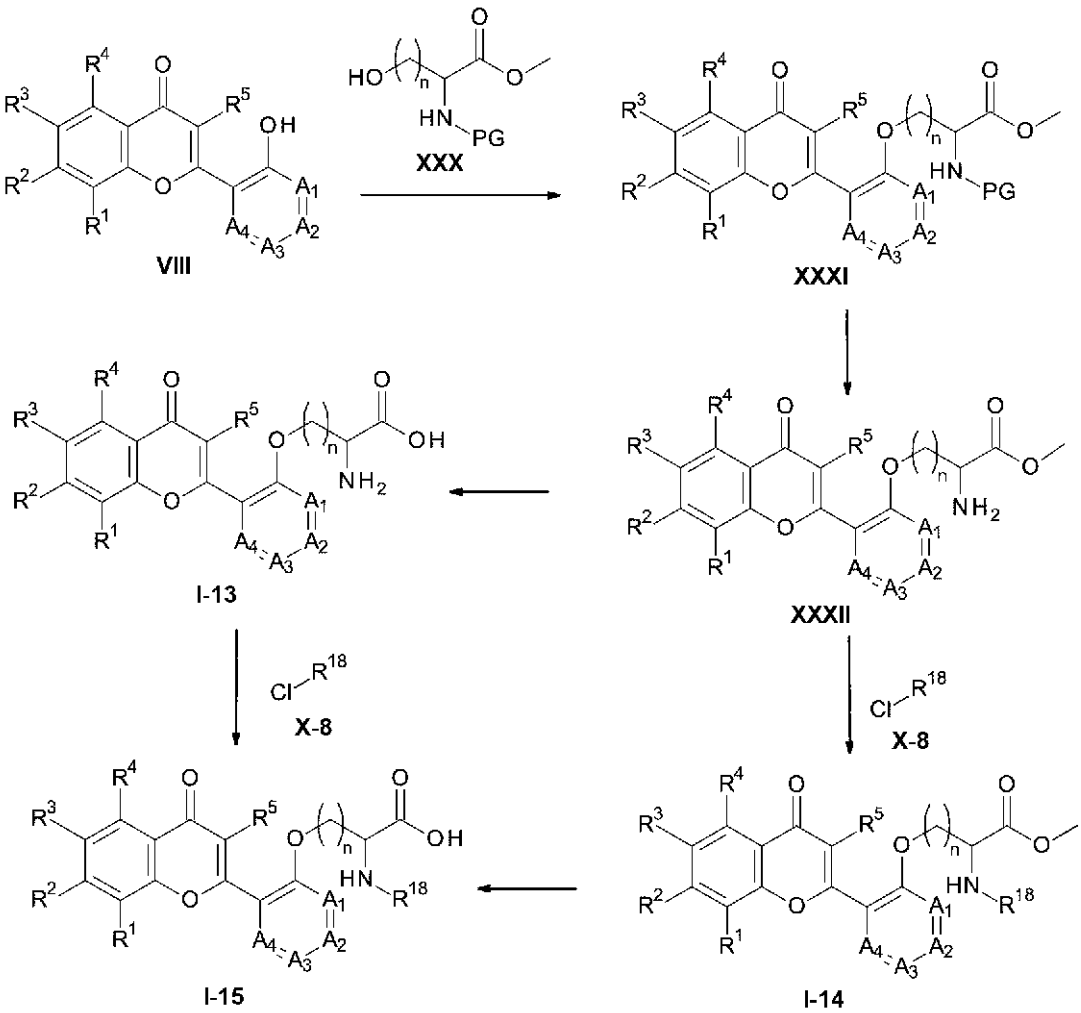
【００９２】

ＤＭＦなどの適切な溶媒中、Ｋ２ＣＯ３などの適切な塩基の存在下で、式ＶＩＩＩの化合物を式ＸＸＶＩＩの化合物で置換すると、式ＸＸＶＩＩＩの化合物が得られる。ＤＣＭなどの適切な溶媒中で、ＴＦＡなどの適切な酸で式ＸＸＶＩＩＩの化合物を脱保護すると、式ＸＸＩＸの化合物が得られる。ＴＨＦおよび水などの適切な溶媒中で、式ＸＸＩＸの化合物をＬｉＯＨなどの適切な塩基で加水分解すると、式Ｉ－１１の化合物が得られる。ＴＨＦなどの適切な溶媒中で、ＬｉＯＨなどの適切な塩基の存在下で式Ｉ－１１の化合物を式Ｘ－７の化合物で処理すると、式Ｉ－１２の化合物が得られる。

【００９３】

スキーム１０

【化１３】



式中、Ｑはハロゲン、ＯＴ、ＯＴｆまたはＯＭであり、ＰＧはＢｏｃであり、Ｒ１８はＣ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、フェニルスルホニルまたはＣ１－６アルキルアミノスルホニルであり、ｎ＝１または２である。

【００９４】

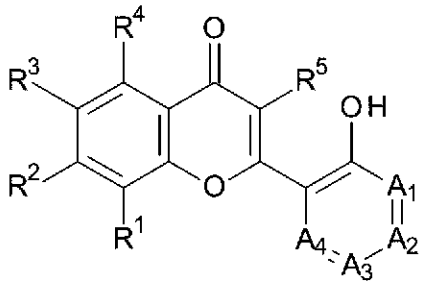
式ＶＩＩＩの化合物と式ＸＸＸの化合物との縮合により、式ＸＸＸＩの化合物が得られる。ＤＣＭなどの適切な溶媒中で、ＴＦＡなどの適切な酸で式ＸＸＸＩの化合物を脱保護すると、式ＸＸＸＩＩの化合物が得られる。式ＸＸＸＩＩの化合物を、ＴＨＦおよび水などの適切な溶媒中で、ＬｉＯＨなどの適切な塩基で加水分解すると、式Ｉ－１３の化合物が得られる。式Ｉ－１３の化合物を、ＴＨＦなどの適切な溶媒中で、ＬｉＯＨなどの適切な塩基の存在下で式Ｘ－８の化合物で処理すると、式Ｉ－１５の化合物が得られる。式ＸＸＸＩＩの化合物を、ＤＣＭなどの適切な溶媒中で、ＴＥＡなどの適切な塩基の存在下で式Ｘ－８の化合物で処理すると、式Ｉ－１４の化合物が得られる。ＤＣＥなどの適切な溶媒中で、トリメチルスタンナノールなどの適切な塩基を用いて式Ｉ－１４の化合物を加水分解すると、式Ｉ－１５の化合物が得られる。

【００９５】

本発明はまた、式（Ｉ）の化合物を調製するプロセスに関し、プロセスは、

（ａ）式（ＶＩＩＩ）

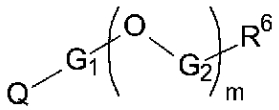
【化１４】



（ＶＩＩＩ）

の化合物を、塩基の存在下、式（ＩＸ）

【化１５】



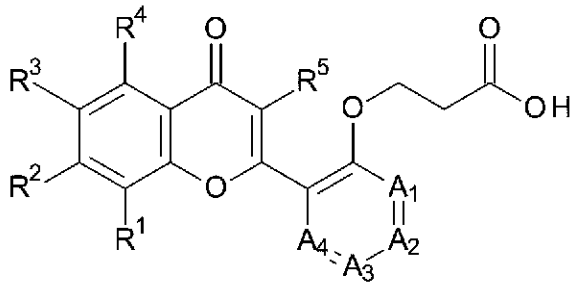
（ＩＸ）

の化合物で置換する工程、

（ｂ）塩基の存在下、式（ＶＩＩＩ）の化合物をオキセタン－２－オンで処理する工程、

（ｃ）プロパン酸誘導体（Ｉ－１）

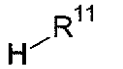
【化１６】



（Ｉ－１）

を、式（Ｘ－１）

【化１７】

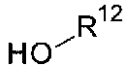


（Ｘ－１）

の化合物と、塩基を含む縮合試薬の存在下で縮合する工程、

（ｄ）プロパン酸誘導体（Ｉ－１）を、式（Ｘ－２）

【化１８】

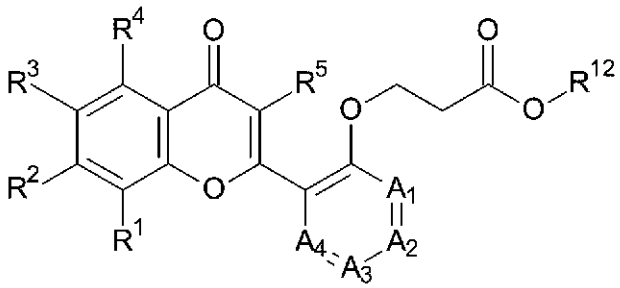


（Ｘ－２）

の化合物によって、酸の存在下でエステル化する工程、

（ｅ）エステル誘導体（Ｉ－３）

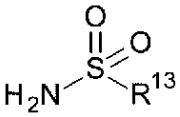
【化１９】



（Ｉ－３）

を、式（Ｘ－３）

【化２０】

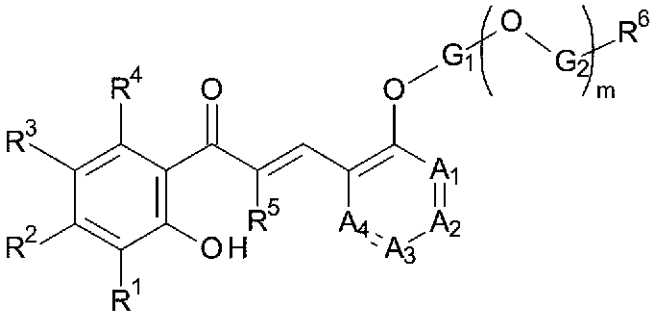


（Ｘ－３）

の化合物で、酸の存在下で置換する工程、

（ｆ）α，β－不飽和カルボニル中間体（ＸＩＸ）

【化２１】

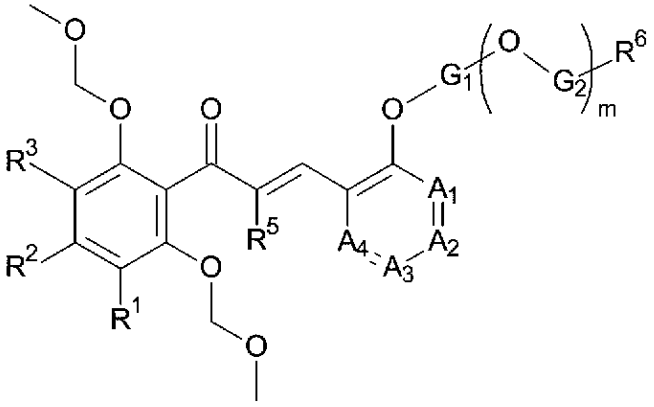


（ＸＩＸ）

を、適切なルイス酸の存在下で環化する工程、

（ｇ）α，β－不飽和カルボニル中間体（ＸＸＩＩ）

【化２２】

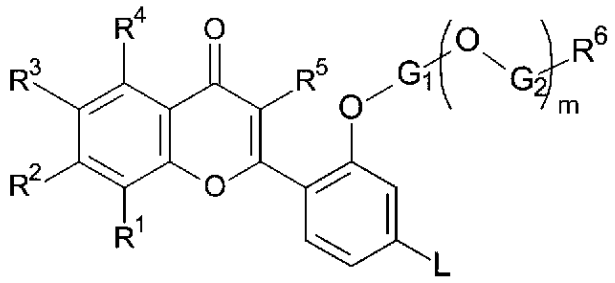


（ＸＸＩＩ）

を、適切なルイス酸の存在下で環化する工程、

（ｈ）式（ＸＸＩＩＩ）の化合物

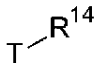
【化２３】



（ＸＸＩＩＩ）

を、式（Ｘ－４）

【化２４】

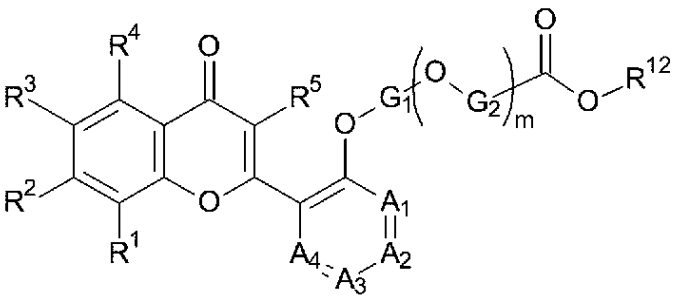


（Ｘ－４）

の化合物で、触媒の存在下で処理する工程、

（ｉ）式（ＸＸＩＶ）の化合物

【化２５】

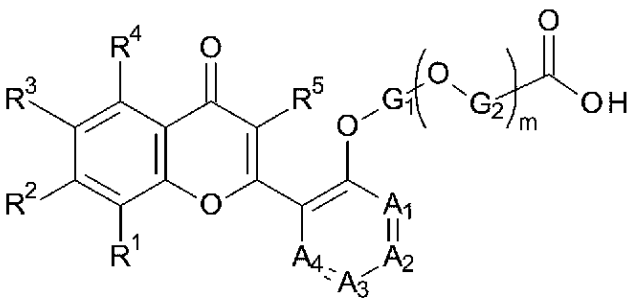


（ＸＸＩＶ）

を、塩基の存在下で加水分解する工程、

（ｊ）式（Ｉ－７）

【化２６】



（Ｉ－７）

の化合物と、式（Ｘ－５）の化合物

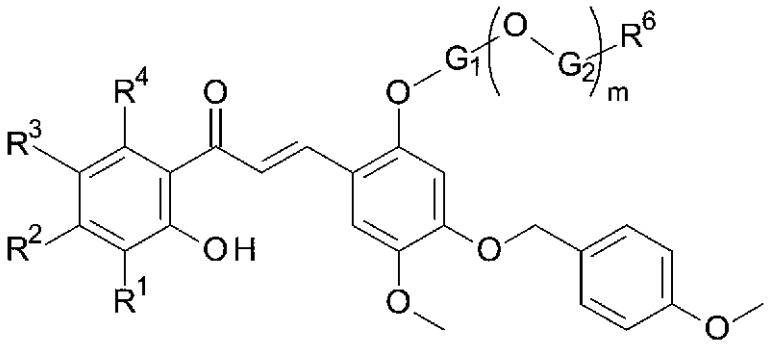
【化２７】



（Ｘ－５）

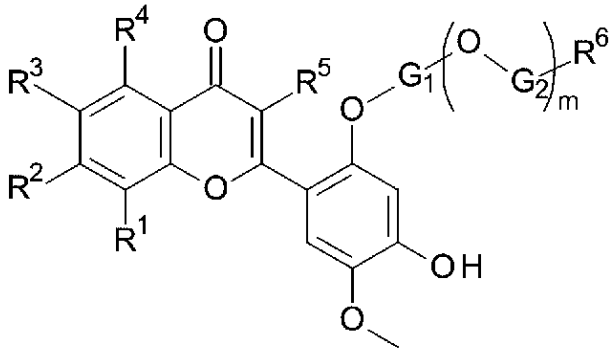
とを、塩基を含む縮合試薬の存在下で縮合する工程、

（ｋ）中間体（ＸＸＶＩ）
【化２８】



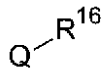
（ＸＸＶＩ）

を、適切なルイス酸の存在下で環化する工程、
（ｌ）式（Ｉ－９）の化合物
【化２９】



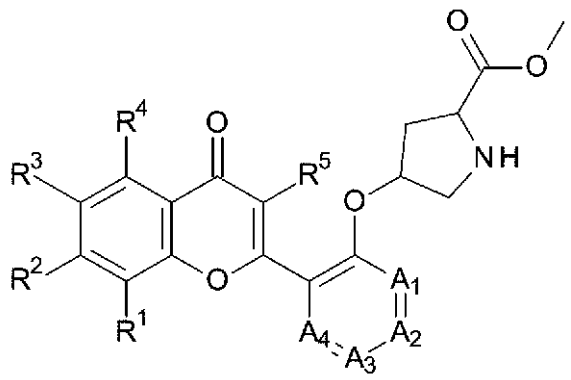
（Ｉ－９）

を、式（Ｘ－６）
【化３０】



（Ｘ－６）

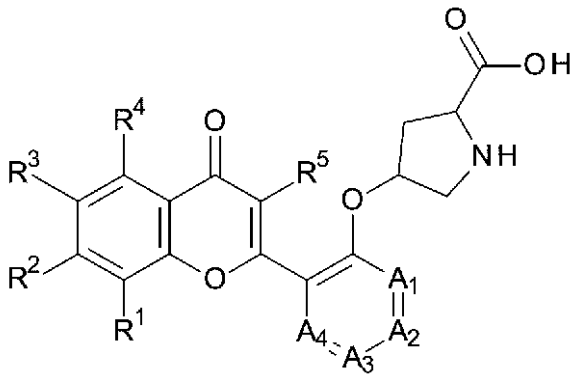
の化合物で、塩基の存在下でアルキル化する工程、
（ｍ）式（ＸＸＩＸ）
【化３１】



（ＸＸＩＸ）

の化合物を、塩基の存在下で加水分解する工程、
（ｎ）式（Ｉ－１１）

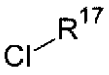
【化３２】



（Ｉ－１１）

の化合物を、式（Ｘ－７）

【化３３】

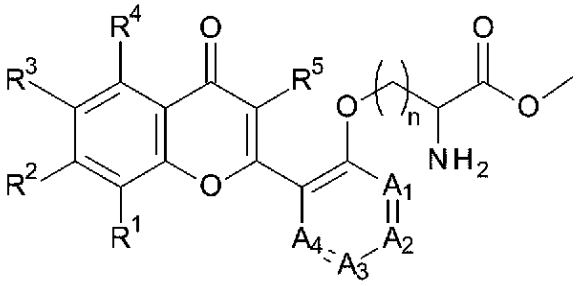


（Ｘ－７）

の化合物で、塩基の存在下で加水分解する工程、

（ｏ）式（ＸＸＸＩＩ）

【化３４】

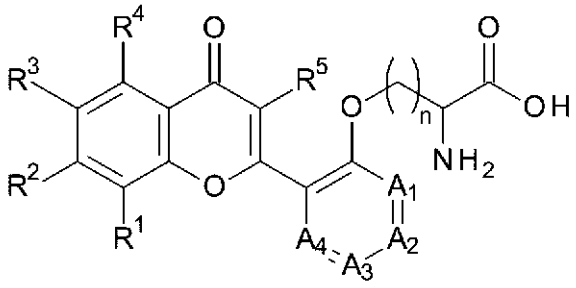


（ＸＸＸＩＩ）

の化合物を、塩基の存在下で加水分解する工程、

（ｐ）式（Ｉ－１３）

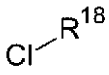
【化３５】



（Ｉ－１３）

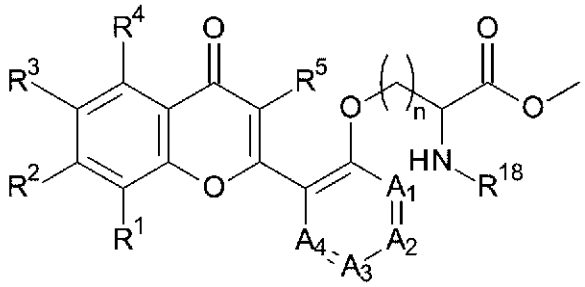
の化合物を、式（Ｘ－８）

【化３６】



（Ｘ－８）

の化合物で、塩基の存在下で処理する工程、
（ｑ）式（ＸＸＸＩＩ）の化合物を、塩基の存在下で式（Ｘ－８）の化合物で処理する工程、
（ｒ）式（Ｉ－１４）
【化３７】



（Ｉ－１４）

の化合物を、塩基の存在下で式（Ｘ－８）の化合物で加水分解する工程、
のいずれか１つを含み、
式中、Ｒ１～Ｒ１０、Ｇ１、Ｇ２、Ａ１～Ａ４およびｍは、請求項１～６６のいずれか一項のとおりに定義され、Ｑはハロゲン、ＯＴ、またはＯＭであり、Ｌはハロゲンであり、ＴはＨ、Ｂ（ＯＨ）２、またはＲ１４－Ｓ（Ｏ）－であり、Ｒ１１はＣ３－７シクロアルキルアミノまたはヒドロキシＣ１－６アルキルアミノであり、Ｒ１２はＣ１－６アルキルであり、Ｒ１３はＣ１－６アルキルまたはＣ３－７シクロアルキルであり、Ｒ１４は、Ｃ３－７シクロアルキル、Ｃ１－６アルキルスルファニル、モルホリニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、ハロＣ１－６アルキル、チアゾリルであり、ここで、ピロリジニルおよびオキサゾリジニルは、非置換であるか、またはオキソによって一度置換され、Ｒ１５は、Ｃ３－７シクロアルキルアミノ、Ｃ３－７シクロアルキルスルホニルアミノ、Ｃ１－６アルキルスルホニルアミノおよびＣ１－６アルキルアミノから選択され、Ｒ１６はＣ１－６アルキルまたはハロＣ１－６アルキルであり、ＰＧはＢｏｃであり、Ｒ１７はＣ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニルカルボニルであり、Ｒ１８はＣ３－７シクロアルキルスルホニル、Ｃ１－６アルキルスルホニル、フェニルスルホニルまたはＣ１－６アルキルアミノスルホニルであり、ｎは、１または２であり、
工程（ａ）の塩基は、例えばＫ２ＣＯ３であり得、
工程（ｂ）の塩基は、例えばｔ－ＢｕＯＫであり得、
工程（ｃ）の縮合試薬は、例えばＨＡＴＵであり得、工程（ｃ）の塩基は、例えばＴＥＡであり得、
工程（ｄ）の酸は、例えば、ＨＣｌであり得、
工程（ｅ）の酸は、例えば、ＴｉＣｌ４であり得、
工程（ｆ）のルイス酸は、例えば、Ｉ２、ＫＩまたはＮａＩであり得、
工程（ｇ）のルイス酸は、例えば、Ｉ２、ＫＩまたはＮａＩであり得、
工程（ｈ）の触媒は、例えば、ＣｕＩまたはＰｄ（ＯＡｃ）２であり得、
工程（ｉ）の塩基は、例えばＬｉＯＨであり得、
工程（ｊ）の縮合試薬は、例えばＨＡＴＵであり得、工程（ｊ）の塩基は、例えばＴＥＡであり得、
工程（ｋ）のルイス酸は、例えば、Ｉ２、ＫＩまたはＮａＩであり得、
工程（ｌ）の塩基は、例えばＫ２ＣＯ３であり得、
工程（ｍ）の塩基は、例えば、ＬｉＯＨであり得、
工程（ｎ）の塩基は、例えば、ＬｉＯＨであり得、
工程（ｏ）の塩基は、例えば、ＬｉＯＨであり得、
工程（ｐ）の塩基は、例えば、ＬｉＯＨであり得、
工程（ｑ）の塩基は、例えば、ＴＥＡであり得、

工程（ｒ）の塩基は、例えば、トリメチルスタンナノールであり得る。
式（Ｉ）の化合物はまた、上記のプロセスによって製造される場合、本発明の目的となる。

【００９６】
医薬組成物および投与
本発明はまた、治療活性物質として使用するための式（Ｉ）の化合物に関する。別の実施形態は、本発明の化合物と、治療的に不活性な担体、希釈剤または賦形剤とを含有する医薬組成物または医薬、ならびにこのような組成物および医薬を調製するために本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例では、式（Ｉ）の化合物が、周囲温度で、適切なｐＨで、および所望の程度の純度で、生理学的に許容される担体、すなわち、使用される投与量および濃度においてレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによって、生薬投与形態に製剤化され得る。製剤のｐＨは、主に特定の用途および化合物の濃度に依存するが、好ましくは約３～約８の範囲である。一例では、式（Ｉ）の化合物が、ｐＨ５の酢酸緩衝剤に製剤化される。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は無菌である。化合物は、例えば、固体もしくは非結晶組成物として、凍結乾燥製剤として、または水溶液として保管され得る。

【００９７】
組成物は、良好な医事に合わせた様式で製剤化、投薬、および投与される。これに関連して考慮すべき要因としては、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。投与される化合物の「有効量」は、このような考慮事項によって支配され、ＨＢＶ患者のｃｃｃＤＮＡを阻害し、結果として血清中のＨＢｓＡｇおよびＨＢｅＡｇ（ＨＢＶ　ｅ抗原）の減少をもたらすために必要な最小量である。例えば、かかる量は、正常な細胞、または哺乳動物全体に対して毒性である量を下回り得る。

【００９８】
一例では、１回の投与当たり非経口投与される本発明の化合物の薬学的有効量は、１日当たり患者の体重の約０．１～１００ｍｇ／ｋｇ、あるいは約０．１～５０ｍｇ／ｋｇの範囲となり、使用される化合物の典型的な初期範囲は、０．３～１５ｍｇ／ｋｇ／日となる。別の実施形態では、錠剤およびカプセル剤などの経口単位剤形が、好ましくは約２５～約１０００ｍｇの本発明の化合物を含有する。

【００９９】
本発明の化合物は、経口、局所（頬側及び舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、クモ膜下腔内、ならびに硬膜外および鼻腔内、ならびに局所処置で所望する場合、病変内投与を含む、任意の好適な手段によって投与され得る。非経口輸注としては、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が挙げられる。

【０１００】
本発明の化合物は、任意の便利な投与形態、例えば、錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、坐剤、ゲル、乳濁液、パッチなどで投与することができる。そのような組成物は、医薬製剤において従来の成分、例えば、希釈剤、担体、ｐＨ調整剤、甘味料、増量剤、およびさらなる活性剤を含み得る。

【０１０１】
典型的な製剤は、本発明の化合物と担体または賦形剤とを混合することによって調製される。適切な担体および賦形剤は、当業者に周知であり、例えば、Ａｎｓｅｌ，Ｈｏｗａｒｄ Ｃ．ら、Ａｎｓｅｌ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００４；Ｇｅｎｎａｒｏ，Ａｌｆｏｎｓｏ Ｒ．，ら Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０００；およびＲｏｗｅ、Ｒａｙｍｏｎ

ｄ Ｃ．Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ．Ｃｈｉｃａｇｏ、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ、２００５にて、詳細に記載されている。製剤はまた、薬物（すなわち、本発明の化合物、またはその医薬組成物）の的確な提示を提供するか、または医薬品（すなわち、薬品）の製造を補助するために、１つ以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、抗酸化剤、オペーク剤（ｏｐａｑｕｉｎｇ ａｇｅｎｔ）、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、希釈剤、および他の既知の添加剤も含み得る。

【０１０２】

適切な経口剤形の例は、約９０～３０ｍｇの無水ラクトース、約５～４０ｍｇのクロスカルメロースナトリウム、約５～３０ｍｇのポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）Ｋ３０、および約１～１０ｍｇのステアリン酸マグネシウムを配合された約２５～５００ｍｇの本発明の化合物を含有する錠剤である。粉末化成分は、最初に一緒に混合され、その後、ＰＶＰの溶液と混合される。得られた組成物を乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の機器を使用して、錠剤形態に圧縮する。エアゾール製剤の例は、例えば５～４００ｍｇの本発明の化合物を好適な緩衝溶液、例えばリン酸緩衝剤に溶解し、所望であれば、等張化剤、例えば塩化ナトリウムなどの塩を添加することによって調製され得る。溶液は、不純物および汚染物を除去するために、例えば、０．２ミクロンのフィルタを使用してフィルタにかけられてもよい。

【０１０３】

したがって、一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を含む。

【０１０４】

さらなる実施形態には、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体または賦形剤とともに含む医薬組成物が含まれる。

【０１０５】

別の実施形態には、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、ＨＢＶ感染症の処置に使用するための医薬組成物が含まれる。

【０１０６】

適応症および処置方法

本発明の化合物は、ｃｃｃＤＮＡを阻害し、抗ＨＢＶ活性を有することができる。したがって、本発明の化合物は、ＨＢＶ感染症の処置または予防に有用である。

【０１０７】

本発明は、ｃｃｃＤＮＡを阻害するための式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

【０１０８】

本発明はまた、ＨＢｅＡｇを阻害するための式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

【０１０９】

本発明はさらに、ＨＢｓＡｇを阻害するための式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

【０１１０】

本発明は、ＨＢＶ　ＤＮＡを阻害するための式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

【０１１１】

本発明は、ＨＢＶ感染症を処置または予防するための式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

【０１１２】

ＨＢＶ感染症に関連する疾患の処置または予防に有用な医薬を調製するための式（Ｉ）の化合物の使用が、本発明の目的である。

【０１１３】

本発明は、特に、ＨＢＶ感染症を処置または予防するための医薬を調製するための式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

【０１１４】

別の実施形態は、ＨＢＶ感染症を処置または予防する方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法を含む。

【図面の簡単な説明】
【０１１５】
【図１】ｃｃｃＤＮＡサザンブロットアッセイにおけるＢＩＯ－実施例３の結果であり、Ｃ００３－ＡがＨｅｐＤＥＳ１９細胞中のｃｃｃＤＮＡレベルを用量依存的に低下させたことを示す。
【実施例】
【０１１６】
本発明は、以下の実施例を参照することによってより十分に理解される。しかしながら、それらは、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。
【０１１７】
本明細書で使用される略語は、以下のとおりである：
ＡＣＮ：アセトニトリル
ＢＢｒ３：三臭化ホウ素
ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
【０１１８】
ＩＣ５０：その阻害剤に対して可能な最大応答の５０％をもたらす阻害剤のモル濃度。
ＦＢＳ：ウシ胎仔血清
Ｈ２Ｏ２：過酸化水素
ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー
ＭＳ（ＥＳＩ）：質量分析（エレクトロスプレーイオン化）
Ｍｓ：メチルスルホニル
ｏｂｓｄ．：実測値
ＰＥ：石油エーテル
ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル
ＡｃＯＨ：酢酸
ＤＩＢＡＬ：水素化ジイソブチルアルミニウム
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＬｉＨＭＤＳ：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＬｉＡｌＨ４：水素化アルミニウムリチウム
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＭｎＯ２：二酸化マンガン
ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＨＡＴＵ：１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート
ＤＩＡＤ：ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
ＤＡＢＣＯ：１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン
ｍ－ＣＰＢＡ：３－クロロベンゼン－１－カルボペルオキソ酸
ＤＡＳＴ：ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド
ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２：クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’、６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）
Ｔｓ：ｐ－トリルスルホニル
δ：化学シフト
【０１１９】
一般的な実験条件
中間体および最終化合物を、以下の装置のうちの１つを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した：ｉ）Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ１システムおよびＱｕａｄ　１２／２５カートリッジモジュール；ｉｉ）ｃｏｍｂｉフラッシュクロマトグラフィー装置のシリカゲルカラムクロマトグラフィー。シリカゲルブランドおよび細孔径：ｉ）ＫＰ－Ｓ

ＩＬ　６０Å、粒径：４０－６０μｍ；ｉｉ）ＣＡＳ登録番号：シリカゲル：６３２３１－６７－４、粒径：４７－６０ミクロンシリカゲル；ｉｉｉ）Ｑｉｎｇｄａｏ　Ｈａｉｙａｎｇ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．、ＬｔｄのＺＣＸ、細孔：２００－３００または３００－４００。

【０１２０】

中間体および最終化合物を、Ｘ　Ｂｒｉｄｇｅ（商標）Ｐｅｒｐ　Ｃ１８（５μｍ、ＯＢＤ（商標）３０×１００ｍｍ）カラムまたはＳｕｎＦｉｒｅ（商標）Ｐｅｒｐ　Ｃ１８（５μｍ、ＯＢＤ（商標）３０×１００ｍｍ）カラムを使用して逆相カラムで分取ＨＰＬＣによって精製した。

【０１２１】

ＬＣ／ＭＳスペクトルは、Ｗａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣ－ＳＱＤ　Ｍａｓｓを使用して得た。標準のＬＣ／ＭＳ条件は、以下のとおりである（実行時間３分）。

酸性条件：Ａ：Ｈ２Ｏ中の０．１％ギ酸および１％アセトニトリル；Ｂ：アセトニトリル中の０．１％ギ酸；

塩基条件：Ａ：Ｈ２Ｏ中の０．０５％ＮＨ３・Ｈ２Ｏ、Ｂ：アセトニトリル

質量スペクトル（ＭＳ）：一般的に、親質量を示すイオンのみを報告し、特に明記しない限り、引用される質量イオンは正の質量イオン（Ｍ＋Ｈ）＋である。

【０１２２】

ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　４００ＭＨｚを使用して取得した。

【０１２３】

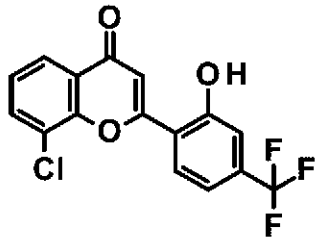
空気に敏感な試薬を伴う全ての反応は、アルゴン雰囲気下で実施した。試薬は、特に明記しない限り、さらに精製することなく、商業的な供給元から受け取ったまま使用した。

【０１２４】

調製実施例

中間体１：８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン

【化３８】

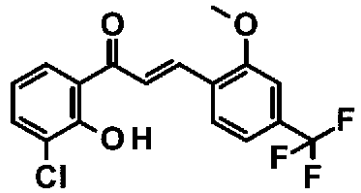


Ｉｎｔ－１

【０１２５】

工程１：（Ｅ）－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－［２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エン－１－オンの調製

【化３９】



Ｉｎｔ－１ａ

【０１２６】

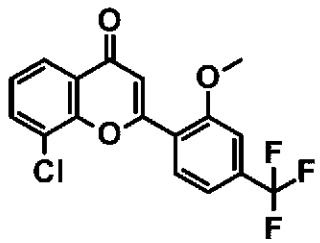
ＥｔＯＨ（２５ｍＬ）中の１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（Ｃ

ＡＳ番号：３２２６－３４－４、カタログ番号：ＢＤ１１０２７、Ｂｉｄｅ　Ｐｈａｒｍａｔｅｃｈ製、２．５ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（ＣＡＳ番号：１３２９２７－０９－４、カタログ番号：Ｈ２６７９７、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ製、２ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）およびＫＯＨ（１．６４ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）の混合物を１００°Ｃで３時間撹拌した。反応が完了した後、２ＮＨＣｌを加えることにより混合物をｐＨ約４に調整し、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、真空乾燥して、粗（Ｅ）－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－［２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エン－１－オン（３．３ｇ、７８％）を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３５７．２。

【０１２７】

工程２：８－クロロ－２－［２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンの調製

【化４０】



Ｉｎｔ－１ｂ

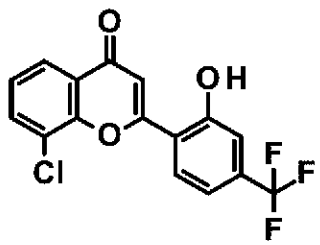
【０１２８】

ＤＭＳＯ（６０ｍＬ）中の（Ｅ）－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－［２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロプ－２－エン－１－オン（５．３ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）の溶液にI_2（４６６ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を１４０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を室温に冷却し、飽和$NaHSO_3$溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、真空中で乾燥させて、８－クロロ－２－［２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（５ｇ、収率９５％）を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３５５．１．

【０１２９】

工程３：８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンの調製

【化４１】



Ｉｎｔ－１

【０１３０】

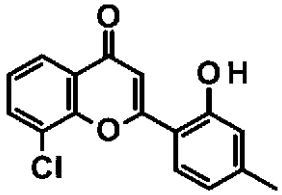
ジクロロメタン（４０ｍＬ）中の８－クロロ－２－［２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（５ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）の溶液に、BBr_3（ジクロロメタン中の１Ｍ溶液、６９．８ｍＬ、６９．８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混

合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣を飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液（３０ｍＬ）に懸濁した。固体をフィルタにかけて収集し、真空乾燥させて、粗８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（４．１ｇ、収率８５．９％）を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３４１．２．

【０１３１】

中間体２：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル）クロメン－４－オン

【化４２】



Ｉｎｔ－２

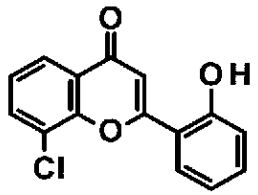
【０１３２】

Ｉｎｔ－２を、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－メトキシ－４－メチル－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２８７．１．

【０１３３】

中間体３：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オンの調製

【化４３】



Ｉｎｔ－３

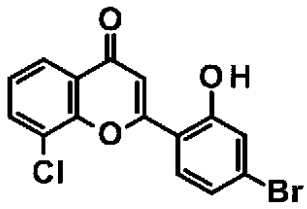
【０１３４】

Ｉｎｔ－３を、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２７３．２．

【０１３５】

中間体４：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化４４】



Ｉｎｔ－４

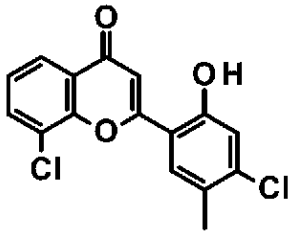
【０１３６】

Ｉｎｔ－４を、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３５１．２。

【０１３７】

中間体５：８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル）クロメン－４－オン

【化４５】

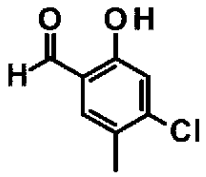


Ｉｎｔ－５

【０１３８】

工程１：４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの調製

【化４６】



Ｉｎｔ－５ａ

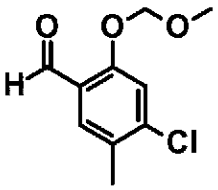
【０１３９】

ＡＣＮ（２００ｍＬ）中の３－クロロ－４－メチル－フェノール（１０．０ｇ、７０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ホルムアルデヒド（８．４２ｇ、２８０．５４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（３９．１ｍＬ、２８０．５ｍｍｏｌ）および塩化マグネシウム（２７．０ｍＬ、２１０．４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を１Ｍ　ＨＣｌ（５００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒド（１１．３ｇ、６６．２４ｍｍｏｌ、９４．４５％収率）を褐色油として得、これをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。

【０１４０】

工程２：４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－ベンズアルデヒドの調製

【化４７】



Ｉｎｔ－５ｂ

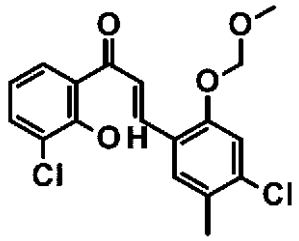
【０１４１】

０℃に冷却したＴＨＦ（１００ｍＬ）中の４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒド（９．６ｇ、５６．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（３．３８ｇ、８４．４１ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。添加後、混合物を０℃で３０分間撹拌し、次に得られた混合物にブロモメチルメチルエーテル（１０．５５ｇ、８４．４１ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を０℃でさらに２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を氷水（２００ｍｌ）にゆっくりと注ぎ、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－ベンズアルデヒド（１２ｇ、９９．３４％収率）を白色固体として得、これをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２１５．１．

【０１４２】

工程３：（Ｅ）－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－［４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－フェニル］プロプ－２－エン－１－オンの調製

【化４８】



Ｉｎｔ－５ｃ

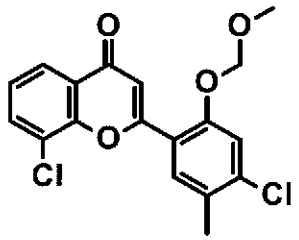
【０１４３】

ＥｔＯＨ（３００ｍＬ）中の４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－ベンズアルデヒド（６．０ｇ、２７．９５ｍｍｏｌ）、１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（４．７７ｇ、２７．９５ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＨ（１５．６８ｇ、２７９．５２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を０．５　Ｍ　ＨＣｌ（２００ｍＬ）に注ぎ、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、次いで真空下で乾燥させて、粗（Ｅ）－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－［４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－フェニル］プロプ－２－エン－１－オン（１０ｇ、２７．２３ｍｍｏｌ、９７．４２％収率）を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３６７．０．

【０１４４】

工程４：８－クロロ－２－［４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－フェニル］クロメン－４－オンの調製

【化４９】

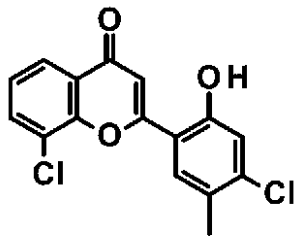


Ｉｎｔ－５ｄ

【０１４５】
ＤＭＳＯ（２５０ｍＬ）中の（Ｅ）－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－［４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－フェニル］プロプ－２－エン－１－オン（１０．０ｇ、２７．２３ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液にヨウ素（３４５．５８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、０．０５０ｅｑ）を加え、混合物をN_2下で１４０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を氷水に注ぎ入れ、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を水で洗浄し、次に回収して粗８－クロロ－２－［４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－フェニル］クロメン－４－オン（８．７ｇ、２３．８２ｍｍｏｌ、８７．４８％収率）を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３６５．０．

【０１４６】
工程５：８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル）クロメン－４－オンの調製

【化５０】

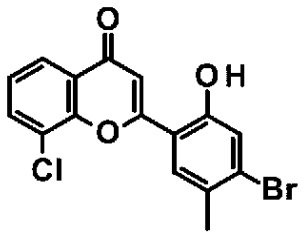


Ｉｎｔ－５

【０１４７】
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の８－クロロ－２－［４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－フェニル］クロメン－４－オン（３．４ｇ、９．３１ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１０．０ｍＬ、１２９．８ｍｍｏｌ、１３．９４ｅｑ）を添加した。次いで、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を真空で濃縮して、粗８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル）クロメン－４－オン（２．７ｇ、８．４１ｍｍｏｌ、９０．３１％収率）を褐色の固体として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３２０．９．

【０１４８】
中間体６：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン

【化５１】

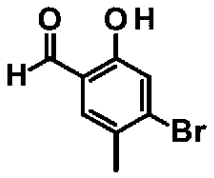


Ｉｎｔ－６

【０１４９】

工程１：４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの調製

【化５２】



Ｉｎｔ－６ａ

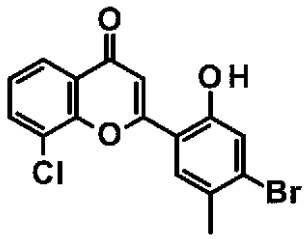
【０１５０】

Ｉｎｔ－６ａを、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに３－ブロモ－４－メチル－フェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５ａの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０１５１】

工程２：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化５３】



Ｉｎｔ－６

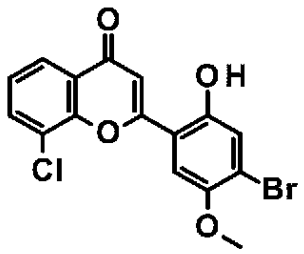
【０１５２】

Ｉｎｔ－６を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３４１．０．

【０１５３】

中間体７：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン

【化５４】

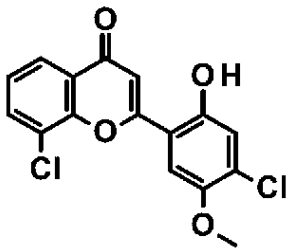


Ｉｎｔ－７

【０１５４】
Ｉｎｔ－７を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに、４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンズアルデヒド（ＣＡＳ番号：６３２７２－６６－２、カタログ番号：ＳＹ０２５５５７、Ａｃｃｅｌａ　ＣｈｅｍＢｉｏ　Ｉｎｃ．から）を出発物質として使用することにより、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載された手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３８１．１．

【０１５５】
中間体８：８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェニル）クロメン－４－オン

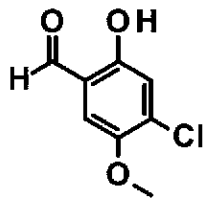
【化５５】



Ｉｎｔ－８

【０１５６】
工程１：４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンズアルデヒドの調製

【化５６】

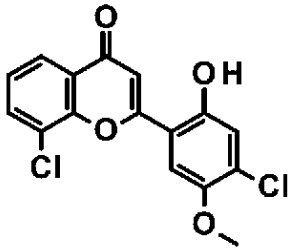


Ｉｎｔ－８ａ

【０１５７】
Ｉｎｔ－８ａを、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに３－クロロ－４－メトキシ－フェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５ａの調製について記載される手順と同様に調製した。

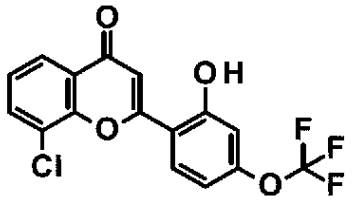
【０１５８】
工程２：８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェニル）クロメン－４－オンの調製

【化５７】



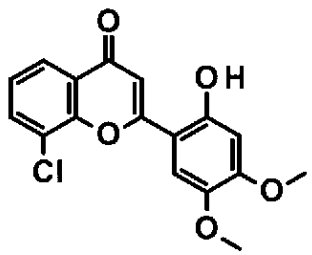
Ｉｎｔ－８

【０１５９】
Ｉｎｔ－８を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３３７．２．
【０１６０】
中間体９：８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］クロメン－４－オン
【化５８】



Ｉｎｔ－９

【０１６１】
Ｉｎｔ－９を、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロ）ベンズアルデヒドの代わりに２－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（ＣＡＳ番号：８８６５００－１３－６、カタログ番号：ＢＤ１８８７１９、Ｂｅｐｈａｒｍから）を出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３５７．１．
【０１６２】
中間体１０：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－４，５－ジメトキシ－フェニル）クロメン－４－オン
【化５９】



Ｉｎｔ－１０

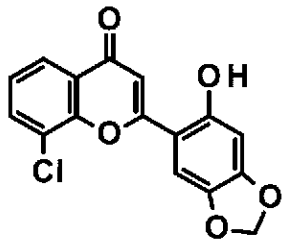
【０１６３】
Ｉｎｔ－１０を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒド

の代わりに、２－ヒドロキシ－４、５－ジメトキシ－ベンズアルデヒド（ＣＡＳ番号：１４３８２－９１－３、カタログ番号：ＳＹ０２５５５９、Ａｃｃｅｌａ　ＣｈｅｍＢｉｏ　Ｉｎｃ．から）を出発物質として使用することにより、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載された手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３３３．２．

【０１６４】

中間体１１：８－クロロ－２－（６－ヒドロキシ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）クロメン－４－オン

【化６０】



Ｉｎｔ－１１

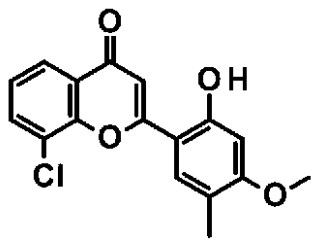
【０１６５】

Ｉｎｔ－１１を、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに１，３－ベンゾジオキソール－５－オール（ＣＡＳ番号：５３３－３１－３、カタログ番号：ＳＹ０１５８１９、Ａｃｃｅｌａ　ＣｈｅｍＢｉｏ　Ｉｎｃ．から）を出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載された手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１７．３．

【０１６６】

中間体１２：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－５－メチル－フェニル）クロメン－４－オン

【化６１】

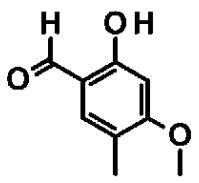


Ｉｎｔ－１２

【０１６７】

工程１：２－ヒドロキシ－４－メトキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの調製

【化６２】



Ｉｎｔ－１２ａ

【０１６８】

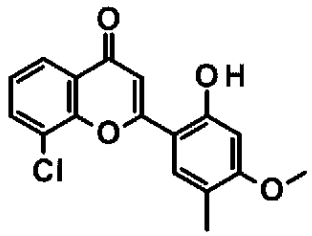
Ｉｎｔ－１２ａを、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに３－メトキシ－４－メチル－フェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５

ａの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０１６９】

工程２：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－５－メチル－フェニル）クロメン－４－オンの調製

【化６３】



Ｉｎｔ－１２

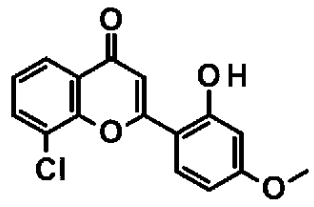
【０１７０】

Ｉｎｔ－１２を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシ－４－メトキシ－５－メチル－ベンズアルデヒド（Ｉｎｔ－１２ａ）を出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１７．１．

【０１７１】

中間体１３：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）クロメン－４－オン

【化６４】



Ｉｎｔ－１３

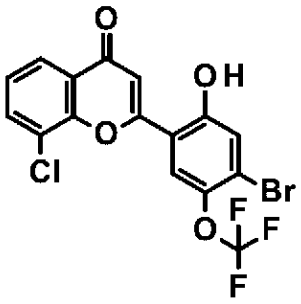
【０１７２】

Ｉｎｔ－１３を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに、２－ヒドロキシ－４－メトキシ－ベンズアルデヒド（ＣＡＳ番号：６７３－２２－３、カタログ番号：ＳＹ０１２９１２、Ａｃｃｅｌａ　ＣｈｅｍＢｉｏ　Ｉｎｃ．から）を出発物質として使用することにより、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載された手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３０２．９．

【０１７３】

中間体１４：２－［４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン

【化６５】

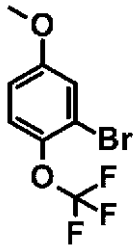


Ｉｎｔ－１４

【０１７４】

工程１：２－ブロモ－４－メトキシ－１－（トリフルオロメトキシ）ベンゼンの調製

【化６６】



Ｉｎｔ－１４ａ

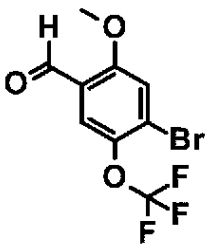
【０１７５】

アセトン（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノール（ＣＡＳ番号：８８６４９６－８８－４、カタログ番号：ＳＹ０２４３８３、Ａｃｃｅｌａ ＣｈｅｍＢｉｏ Ｉｎｃ．から、２０００．０ｍｇ、７．９ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２１５１．０ｍｇ、１５．８ｍｍｏｌ）の溶液にヨードメタン（２．２ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～３：１の溶離液）で精製して、２－ブロモ－４－メトキシ－１－（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（１８００ｍｇ、収率８５．３％）を黄色の固体として得た。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：２９４．０．

【０１７６】

工程２：４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドの調製

【化６７】



Ｉｎｔ－１４ｂ

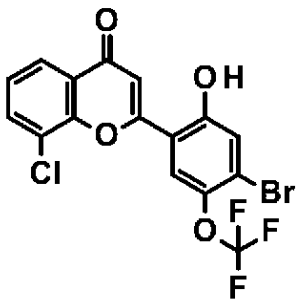
【０１７７】

－７８℃に冷却したＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－ブロモ－４－メトキシ－１－（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（２０００ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）の溶液にＴｉＣｌ４（１６８０ｍｇ、８．８６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。得られた溶液に、１，１－ジクロロジメチルエーテル（１８６６ｍｇ、１６．３ｍｍｏｌ）を加えた。次に、反応物を室温に温め、室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をＮＨ４Ｃｌ溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ４上で乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ　１００：１～３：１の溶離液）で精製して、４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（５００ｍｇ、２２．７％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１０．３０（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ）．

【０１７８】

工程３：２－［４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化６８】



Ｉｎｔ－１４

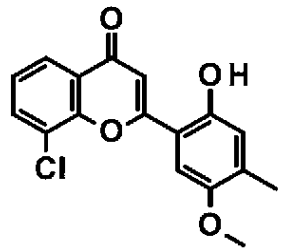
【０１７９】

Ｉｎｔ－１４を、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３６．０．

【０１８０】

中間体１５：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－メチル－フェニル）クロメン－４－オン

【化６９】

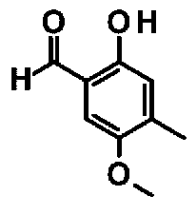


Ｉｎｔ－１５

【０１８１】

工程１：２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－メチル－ベンズアルデヒドの調製

【化７０】



Ｉｎｔ－１５ａ

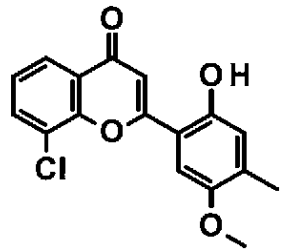
【０１８２】

Ｉｎｔ－１５ａを、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに４－メトキシ－３－メチル－フェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５ａの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０１８３】

工程２：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－メチル－フェニル）クロメン－４－オンの調製

【化７１】



Ｉｎｔ－１５

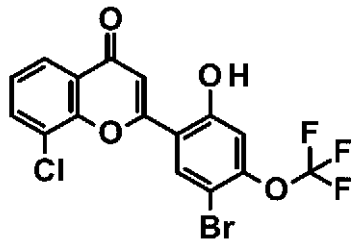
【０１８４】

Ｉｎｔ－１５を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－メチル－ベンズアルデヒド（Ｉｎｔ－１５ａ）を出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１７．２．

【０１８５】

中間体１６：２－［５－ブロモ－２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン

【化７２】

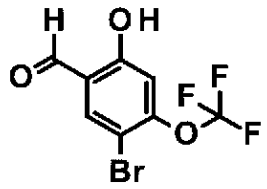


Ｉｎｔ－１６

【０１８６】

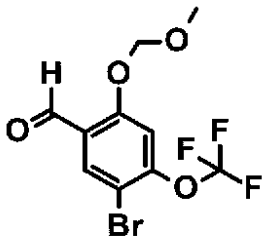
工程１：５－ブロモ－２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドの調製

【化７３】



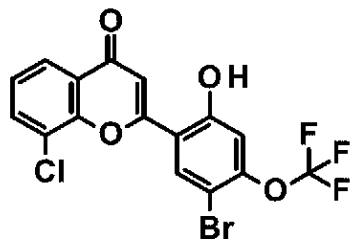
Ｉｎｔ－１６ａ

【０１８７】
Ｉｎｔ－１６ａを、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに４－ブロモ－３－（トリフルオロメトキシ）フェノール（ＣＡＳ番号：８８６４９９－９３－０、カタログ番号：ＢＤ２１７６６０、Ｂｉｄｅ　Ｐｈａｒｍｔａｃｈから）を出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５ａの調製について記載された手順と同様に調製した。
【０１８８】
工程２：５－ブロモ－２－（メトキシメトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドの調製
【化７４】



Ｉｎｔ－１６ｂ

【０１８９】
Ｉｎｔ－１６ｂを、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに５－ブロモ－２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、Ｉｎｔ－５ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。
【０１９０】
工程３：２－［５－ブロモ－２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製
【化７５】



Ｉｎｔ－１６

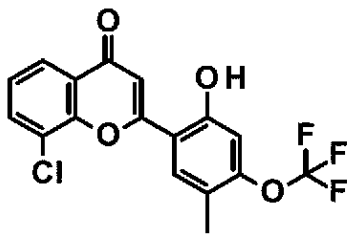
【０１９１】
Ｉｎｔ－１６を、工程３で４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに５－ブロモ－２－（メトキシメトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調

製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）］＋：４３５．１．

【０１９２】

中間体１７：８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－５－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］クロメン－４－オン

【化７６】

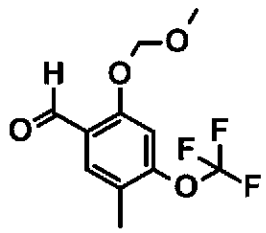


Ｉｎｔ－１７

【０１９３】

工程１：２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドの調製

【化７７】



Ｉｎｔ－１７ａ

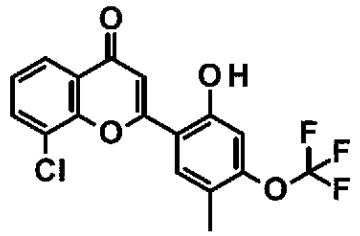
【０１９４】

ジオキサン（１０ｍＬ）の５－ブロモ－２－（メトキシメトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（Ｉｎｔ－１６ｂ、５００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、トリメチルボロキシン（３８１ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６３０ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ）のN_2下の溶液に$Pd(dppf)_2Cl_2$（１１１．１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物をN_2下で１１０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を室温に冷却し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１００：１～２：１の溶離液）で精製して、２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（３１０ｍｇ、収率７７．２％）をオフホワイトの固体として得た。

【０１９５】

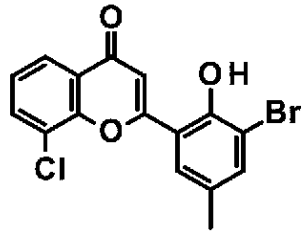
工程２：８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－５－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］クロメン－４－オンの調製

【化７８】



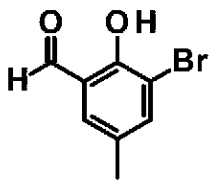
Ｉｎｔ－１７

【０１９６】
Ｉｎｔ－１７を、工程３で４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）］＋：３７１．２．
【０１９７】
中間体１８：２－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン
【化７９】



Ｉｎｔ－１８

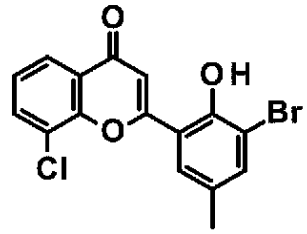
【０１９８】
工程１：３－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの調製
【化８０】



Ｉｎｔ－１８ａ

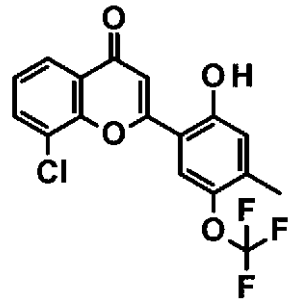
【０１９９】
Ｉｎｔ－１８ａを、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに２－ブロモ－４－メチル－フェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５ａの調製について記載される手順と同様に調製した。
【０２００】
工程２：２－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化８１】



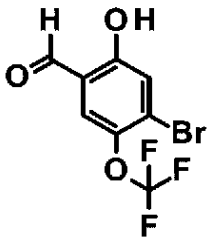
Ｉｎｔ－１８

【０２０１】
Ｉｎｔ－１８を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに３－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）］＋：３６５．１．
【０２０２】
中間体１９：８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－メチル－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］クロメン－４－オン
【化８２】



Ｉｎｔ－１９

【０２０３】
工程１：４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドの調製
【化８３】



Ｉｎｔ－１９ａ

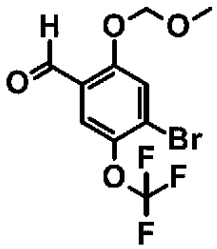
【０２０４】
Ｎ２雰囲気下で－７８℃に冷却されたＤＣＭ（３０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（Ｉｎｔ－１４ｂ、２ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＢｒ３（３．３５ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）を加えた。添加が完了した後、溶液を－７８℃でさらに３０分間撹拌した。反応が完了した後、溶液を氷水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＤＣＭ＝

１：１の溶離液）で精製して、４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（１．７ｇ、７５．８％）を褐色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２８５．０．

【０２０５】

工程２：４－ブロモ－２－（メトキシメトキシ）－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドの調製

【化８４】



Ｉｎｔ－１９ｂ

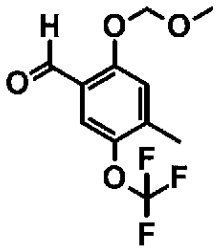
【０２０６】

Ｉｎｔ－１９ｂを、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０２０７】

工程３：２－（メトキシメトキシ）－４－メチル－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドの調製

【化８５】



Ｉｎｔ－１９ｃ

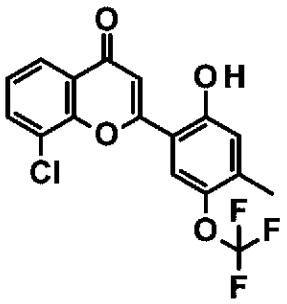
【０２０８】

Ｉｎｔ－１９ｃを、工程１で５－ブロモ－２－（メトキシメトキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－（メトキシメトキシ）－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１７ａの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０２０９】

工程４：８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－メチル－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル］クロメン－４－オンの調製

【化８６】

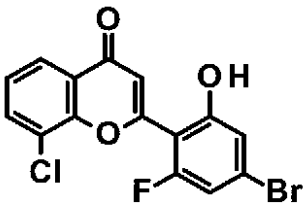


Ｉｎｔ－１９

【０２１０】
Ｉｎｔ－１９を、工程３で４－クロロ－２－（メトキシメトキシ）－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに２－（メトキシメトキシ）－４－メチル－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）］＋：３７１．１．

【０２１１】
中間体２０：２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン

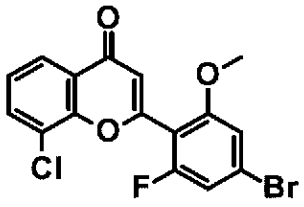
【化８７】



Ｉｎｔ－２０

【０２１２】
工程１：２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－メトキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化８８】

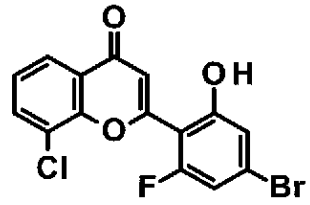


Ｉｎｔ－２０ａ

【０２１３】
Ｉｎｔ－２０ａを、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－フルオロ－６－メトキシベンズアルデヒド（ＣＡＳ番号：８５６７６７－０９－４、カタログ番号：ＢＤ２５９９０１、Ｂｉｄｅ　Ｐｈａｒｍａｔｅｃｈから）を出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。

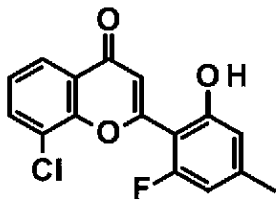
【０２１４】
工程２：２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－

クロメン－４－オンの調製
【化８９】



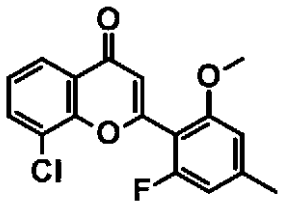
Ｉｎｔ－２０

【０２１５】
Ｉｎｔ－２０を、工程３で８－クロロ－２－［２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンの代わりに２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－メトキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）］＋：３６９．２．
【０２１６】
中間体２１：８－クロロ－２－（２－フルオロ－６－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル）クロメン－４－オン
【化９０】



Ｉｎｔ－２１

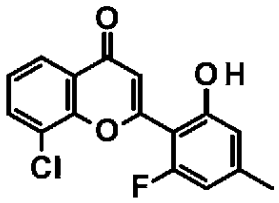
【０２１７】
工程１：８－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシ－４－メチル－フェニル）クロメン－４－オンの調製
【化９１】



Ｉｎｔ－２１ａ

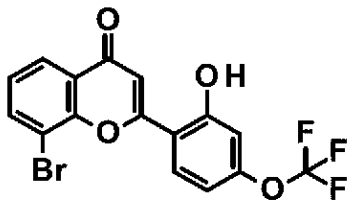
【０２１８】
Ｎ$_2$下のジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－メトキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－２２ａ、３００．０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、トリメチルボロキシン（１９６．４ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３２４．３ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$（５７．８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物をＮ$_2$下で１１０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を室温に冷却し、真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１００：１～２：１の溶離液）によって精製して、８－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシ－４－メチル－フェニル）クロメン－４－オン（１５０ｍｇ、５７．２％収率）をオフホワイトの固体として得た。

【０２１９】
工程２：８－クロロ－２－（２－フルオロ－６－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル）クロメン－４－オンの調製
【化９２】



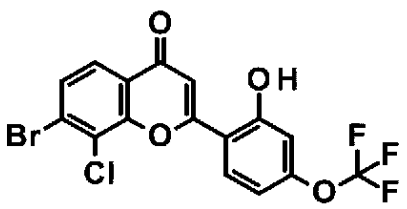
Ｉｎｔ－２１

【０２２０】
Ｉｎｔ－２１を、工程３で８－クロロ－２－［２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンの代わりに８－クロロ－２－（２－フルオロ－６－メトキシ－４－メチル－フェニル）クロメン－４－オンを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）］＋：３０５．０．
【０２２１】
中間体２２：８－ブロモ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］クロメン－４－オン
【化９３】



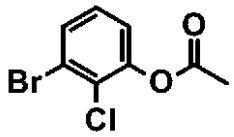
Ｉｎｔ－２２

【０２２２】
Ｉｎｔ－２２は、工程１で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに、１－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（ＣＡＳ番号：１８３６－０５－１、カタログ番号：ＢＤ５０４６１、Ｂｉｄｅ　Ｐｈａｒｍａｔｅｃｈから）および２－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）］＋：４０１．２．
【０２２３】
中間体２３：７－ブロモ－８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］クロメン－４－オン
【化９４】



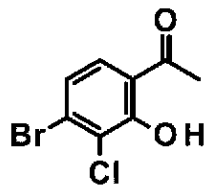
Ｉｎｔ－２３

【０２２４】
工程１：（３－ブロモ－２－クロロ－フェニル）アセテートの調製
【化９５】



Ｉｎｔ－２３ａ

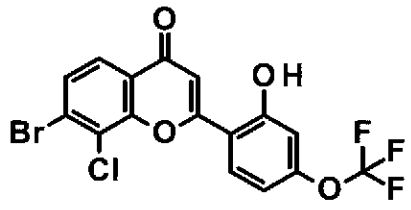
【０２２５】
ジクロロメタン（１５０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－クロロ－フェノール（１０．０ｇ、６８．２４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（７．６ｇ、７５．０６ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化アセチル（５．３６ｇ、６８．２４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、ジクロロメタン（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。次に残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０：１～２０：１の溶離液）で精製して、（３－ブロモ－２－クロロ－フェニル）アセテート（１０．０ｇ、７５％）を無色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２４７．９．
【０２２６】
工程２：１－（４－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの調製
【化９６】



Ｉｎｔ－２３ｂ

【０２２７】
（３－ブロモ－２－クロロ－フェニル）アセテート（１０．０ｇ、５３．０３ｍｍｏｌ）と$AlCl_3$（７．０７ｇ、５３．０３ｍｍｏｌ）との混合物を１５０℃で５時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。次に残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０：１～２０：１の溶離液）で精製して、１－（４－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（３．０ｇ、３０．０％）を白色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２４７．９．
【０２２８】
工程３：７－ブロモ－８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］クロメン－４－オンの調製

【化９７】



Ｉｎｔ－２３

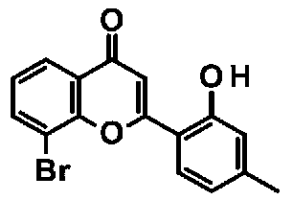
【０２２９】

Ｉｎｔ－２３は、工程１で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに、１－（４－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３５．１．

【０２３０】

中間体２４：８－ブロモ－２－（２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル）クロメン－４－オン

【化９８】



Ｉｎｔ－２４

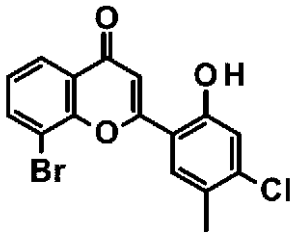
【０２３１】

Ｉｎｔ－２４は、工程１で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに、１－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－メチル－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３３１．１．

【０２３２】

中間体２５：８－ブロモ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル）クロメン－４－オン

【化９９】



Ｉｎｔ－２５

【０２３３】

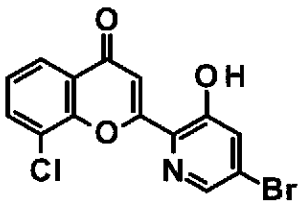
Ｉｎｔ－２５を、工程３で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンを出発物質として使用す

ることによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３６５．０．

【０２３４】

中間体２６：２－（５－ブロモ－３－ヒドロキシ－２－ピリジル）－８－クロロ－クロメン－４－オン

【化１００】

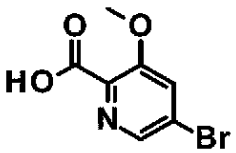


Ｉｎｔ－２６

【０２３５】

工程１：５－ブロモ－３－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸の調製

【化１０１】



Ｉｎｔ－２６ａ

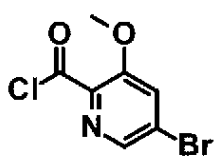
【０２３６】

ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－メトキシ－ピリジン－２－カルボニトリル（ＣＡＳ番号：３６０５７－４６－２、カタログ番号：ＳＹ１６２９０１、Ａｃｃｅｌａ　ＣｈｅｍＢｉｏ　Ｉｎｃから、３．２ｇ、１５．０２ｍｍｏｌ）の溶液に５Ｎ　ＮａＯＨ溶液（１５ｍＬ、７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で６時間撹拌した。次に、混合物を室温に冷却し、６Ｎ　ＨＣｌを加えることによりｐＨ約３に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）で２回洗浄し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ　４上で乾燥させ、真空で濃縮して、５－ブロモ－３－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸（２．５ｇ、７１．７３％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ：１３．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２３２．０．

【０２３７】

工程２：５－ブロモ－３－メトキシ－ピリジン－２－カルボニルクロリドの調製

【化１０２】



Ｉｎｔ－２６ｂ

【０２３８】

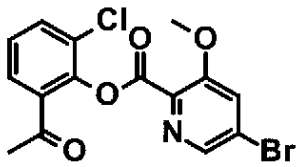
ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－メトキシ－ピリジン－２－カルボン酸（１．５ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（４．１ｇ、３２．３２ｍｍｏｌ、５

ｅｑ）を０°Ｃで加え、混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空で濃縮して、５－ブロモ－３－メトキシ－ピリジン－２－カルボニルクロリド（１．６１ｇ、収率９９．４３％）を暗褐色の油として得、これをさらに精製することなく直接次の工程で使用した。

【０２３９】

工程３：（２－アセチル－６－クロロ－フェニル）５－ブロモ－３－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレートの調製

【化１０３】



Ｉｎｔ－２６ｃ

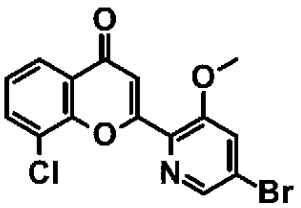
【０２４０】

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（１．１ｇ、６．４７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（４．５１ｍＬ、３２．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、５－ブロモ－３－メトキシ－ピリジン－２－カルボニルクロリド溶液（１．６２ｇ、６．４７ｍｍｏｌ、ＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解）を０℃で加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。次に、混合物を真空で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）に再溶解した。得られた溶液を水（３０ｍＬ）で２回洗浄し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。次に、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１００：１～２：１で溶出）によって精製して、（２－アセチル－６－クロロ－フェニル）５－ブロモ－３－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（１．０ｇ、４０．２％収率）を赤色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３８３．９．

【０２４１】

工程４：２－（５－ブロモ－３－メトキシ－２－ピリジル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化１０４】



Ｉｎｔ－２６ｄ

【０２４２】

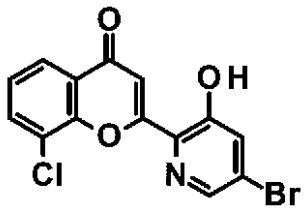
ピリジン（１５ｍＬ）中の（２－アセチル－６－クロロ－フェニル）５－ブロモ－３－メトキシ－ピリジン－２－カルボキシレート（１．０ｇ、２．６ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＨ（２１８．８ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で３０分間撹拌した。混合物を４Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、飽和Na_2CO_3溶液を加えることにより、混合物をｐＨ約９に調整した。混合物を$CHCl_3$（５０ｍＬ）で４回抽出した。合わせた有機層をH_2O（１００ｍＬ）、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＡｃＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、得られた溶液にH_2SO_4（０．２６ｇ、２．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌し、混合物を真空中で濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、飽和Na_2CO_3を加えることによりｐＨ約９に調整した。得られた混合物を$CHCl_3$（５０ｍＬ）

で４回抽出した。合わせた有機層をＨ　２　Ｏ（１００ｍＬ）、ブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ　４上で乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１の溶離液）によって精製して、２－（５－ブロモ－３－メトキシ－２－ピリジル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（４２０ｍｇ、４４．０６％収率）を赤色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３６６．０．

【０２４３】

工程５：２－（５－ブロモ－３－ヒドロキシ－２－ピリジル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化１０５】



Ｉｎｔ－２６

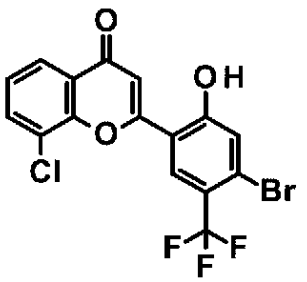
【０２４４】

クロロホルム（２０ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－３－メトキシ－２－ピリジル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（２００．０ｍｇ、０．５５０ｍｍｏｌ）の溶液にＢＢｒ３（２５．０ｍＬ）を０℃で加え、混合物を５０℃で４８時間撹拌した。次に、得られた溶液にＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を加え、混合物を真空で濃縮した。残渣を溶媒（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１、１５ｍＬで溶出）で粉砕し、次に混合物をフィルタにかけて、２－（５－ブロモ－３－ヒドロキシ－２－ピリジル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（１５０ｍｇ、７７．９８％収率）を褐色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３５１．９．

【０２４５】

中間体２７：２－［４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン

【化１０６】

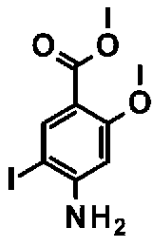


Ｉｎｔ－２７

【０２４６】

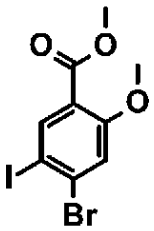
工程１：４－アミノ－５－ヨード－２－メトキシ－安息香酸メチルの調製

【化１０７】



Ｉｎｔ－２７ａ

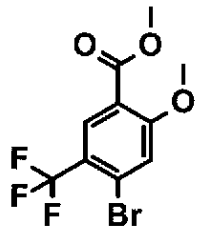
【０２４７】
１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）およびピリジン（８０ｍＬ）中の４－アミノ－２－メトキシ安息香酸メチル（ＣＡＳ番号：２７４９２－８４－８、カタログ番号：ＳＹ００７２９１、Ａｃｃｅｌａ　ＣｈｅｍＢｉｏ　Ｉｎｃから、２０．０ｇ、１１０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ素（５６．０ｇ、２２０．７６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を５０℃で３時間加熱した。反応が完了した後、混合物を室温に冷却し、２Ｍ　Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$溶液（２００ｍＬ）によってクエンチした。得られた溶液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２／１で溶出）で精製して、４－アミノ－５－ヨード－２－メトキシ－安息香酸メチル（２１．０ｇ、６８．３８ｍｍｏｌ、収率５７．６２％、純度９３．７８％）を淡黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３０８．０．
【０２４８】
工程２：４－ブロモ－５－ヨード－２－メトキシ－安息香酸メチルの調製
【化１０８】



Ｉｎｔ－２７ｂ

【０２４９】
氷水浴中で冷却したＡＣＮ（１５ｍＬ）中の４－アミノ－５－ヨード－２－メトキシ－安息香酸メチル（２ｇ、６．５１ｍｍｏｌ）および臭化銅（Ｉ）（１．３ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）の混合物に、亜硝酸イソアミル（８３９．２７ｍｇ、７．１６ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ入れ、得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機相を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１で溶出）で精製して、４－ブロモ－５－ヨード－２－メトキシ－安息香酸メチル（１．５ｇ、４．０４ｍｍｏｌ、収率５７．７４％、純度８３．３１％）を淡黄色の固体として得た。
【０２５０】
工程３：４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸メチルの調製

【化１０９】



Ｉｎｔ－２７ｃ

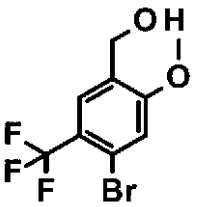
【０２５１】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－５－ヨード－２－メトキシ－安息香酸メチル（１．８２ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸メチル（１．８８ｇ、９．８１ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（１．８６ｇ、９．８１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で加えた。次いで、混合物を８５℃で６時間撹拌した。次に、反応混合物をフィルタにかけ、濾液を水（１００ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１で溶出）で精製して、４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸メチル（１．２０ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ、収率６８．７５％）を淡黄色の固体として得た。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１３．０．

【０２５２】

工程４：［４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メタノールの調製

【化１１０】



Ｉｎｔ－２７ｄ

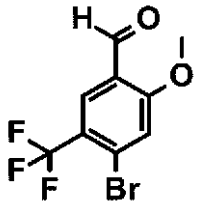
【０２５３】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸メチル（１５００．０ｍｇ、４．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＢＡＬ（ＴＨＦ中２ｍｏｌ／Ｌ、１２ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下して加え、添加後、反応物を－７８℃でさらに２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物をNH_4Cl溶液（４ｍＬ）でクエンチし、得られた溶液を室温で１０分間撹拌した。次に、混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、［４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メタノール（１１００ｍｇ、７２．４９％収率）を淡黄色の固体として得た。

【０２５４】

工程５：４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの調製

【化１１１】



Ｉｎｔ－２７ｅ

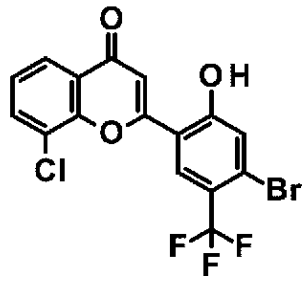
【０２５５】

氷水浴で冷却したＤＣＭ（５ｍＬ）中の［４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］メタノール（１２０．０ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ）の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（２１４．２６ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温でさらに０．５時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、次にＤＣＭ（２０ｍＬ）で３回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して４－ブロモ－２－メトキシ－５－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（８６ｍｇ、６４．２４％収率）を淡黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２８３．０．

【０２５６】

工程６：２－［４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化１１２】



Ｉｎｔ－２７

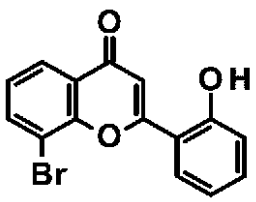
【０２５７】

Ｉｎｔ－２７を、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４１９．２．

【０２５８】

中間体２８：８－ブロモ－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オンの調製

【化１１３】



Ｉｎｔ－２８

【０２５９】

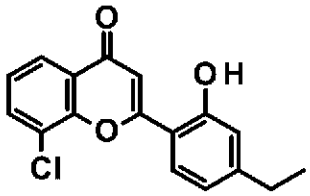
Ｉｎｔ－２８は、工程１で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよ

び２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに、１－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシベンズアルデヒドを出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１７．１．

【０２６０】

中間体２９：８－クロロ－２－（４－エチル－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オン

【化１１４】



Ｉｎｔ－２９

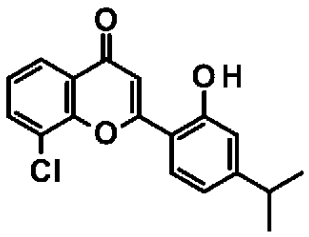
【０２６１】

Ｉｎｔ－２９を、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに４－エチル－２－メトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３０１．２．

【０２６２】

中間体３０：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－フェニル）クロメン－４－オン

【化１１５】



Ｉｎｔ－３０

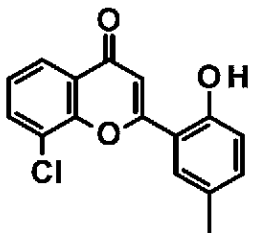
【０２６３】

Ｉｎｔ－３０を、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに４－イソプロピル－２－メトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１５．１．

【０２６４】

中間体３１：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メチル－フェニル）クロメン－４－オン

【化１１６】



Ｉｎｔ－３１

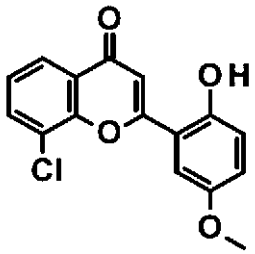
【０２６５】

Ｉｎｔ－３１を、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－メトキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２８７．１．

【０２６６】

中間体３２：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェニル）クロメン－４－オン

【化１１７】



Ｉｎｔ－３２

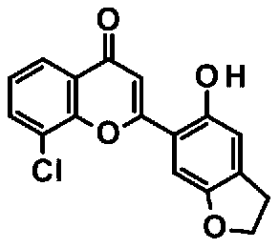
【０２６７】

Ｉｎｔ－３２を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３０３．０．

【０２６８】

中間体３３：８－クロロ－２－（５－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）クロメン－４－オン

【化１１８】

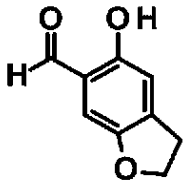


Ｉｎｔ－３３

【０２６９】

工程１：５－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－カルバルデヒドの調製

【化１１９】



Ｉｎｔ－３３ａ

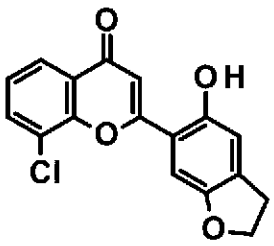
【０２７０】

Ｉｎｔ－３３ａを、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－オールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５ａの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０２７１】

工程２：８－クロロ－２－（５－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル）クロメン－４－オンの調製

【化１２０】



Ｉｎｔ－３３

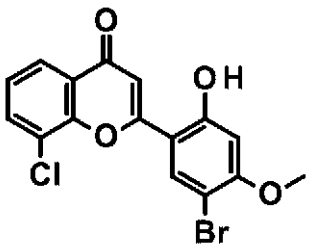
【０２７２】

Ｉｎｔ－３３を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに５－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－６－カルバルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１４．９．

【０２７３】

中間体３４：２－（５－ブロモ－２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン

【化１２１】



Ｉｎｔ－３４

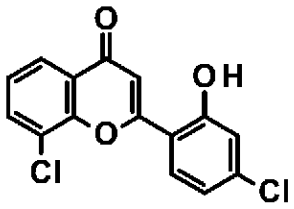
【０２７４】

Ｉｎｔ－３４を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに５－ブロモ－２－ヒドロキシ－４－メトキシベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３８１．１．

【０２７５】

中間体３５：８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オン

【化１２２】



Ｉｎｔ－３５

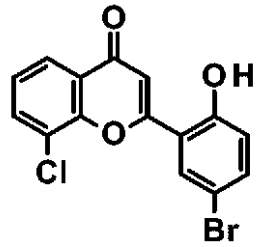
【０２７６】

Ｉｎｔ－３５を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－クロロ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３０７．１．

【０２７７】

中間体３６：２－（５－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン

【化１２３】



Ｉｎｔ－３６

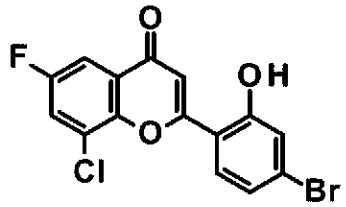
【０２７８】

Ｉｎｔ－３６を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに５－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３５１．０．

【０２７９】

中間体３７：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－６－フルオロ－クロメン－４－オン

【化１２４】

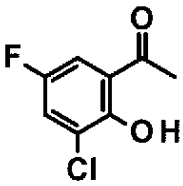


Ｉｎｔ－３７

【０２８０】

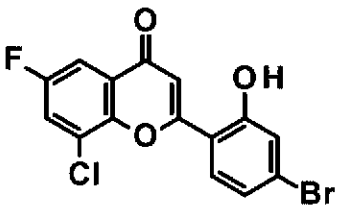
工程１：１－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの調製

【化１２５】



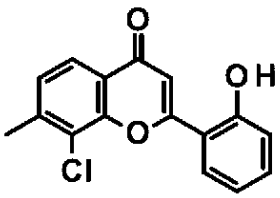
Ｉｎｔ－３７ａ

【０２８１】
化合物Ｉｎｔ－３７ａを、工程１で３－ブロモ－２－クロロ－フェノールの代わりに２－クロロ－４－フルオロ－フェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－２３ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。
【０２８２】
工程２：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－６－フルオロ－クロメン－４－オンの調製
【化１２６】



Ｉｎｔ－３７

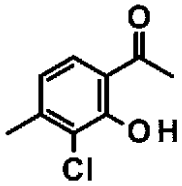
【０２８３】
Ｉｎｔ－３７は、工程１で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに、１－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび４－ブロモ－２－メトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３６９．１．
【０２８４】
中間体３８：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－７－メチル－クロメン－４－オン
【化１２７】



Ｉｎｔ－３８

【０２８５】
工程１：１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル）エタノンの調製

【化１２８】



Ｉｎｔ－３８ａ

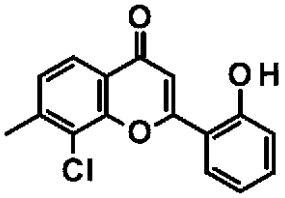
【０２８６】

１、４－ジオキサン（３０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の１－（４－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（２．４ｇ、９．６２ｍｍｏｌ）、トリメチルボロキシン（１４４９．０６ｍｇ、１１．５４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３３２３．７２ｍｇ、２４．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$（７９１．３９ｍｇ、０．９６０ｍｍｏｌ）をＮ$_2$雰囲気下で加えた。混合物を１１０℃で５時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムのクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１～３：１の溶離液）によって精製して、１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル）エタノン（１．３ｇ、６９．５％収率）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：１８５．１．

【０２８７】

工程２：８－クロロ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－７－メチル－クロメン－４－オンの調製

【化１２９】



Ｉｎｔ－３８

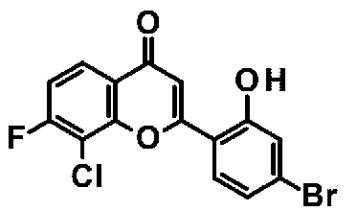
【０２８８】

Ｉｎｔ－３８は、工程１で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに、１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル）エタノンおよび２－メトキシベンズアルデヒドを出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２８７．２．

【０２８９】

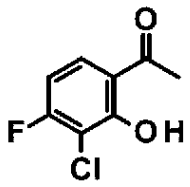
中間体３９：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－７－フルオロ－クロメン－４－オン

【化１３０】



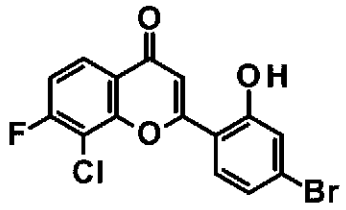
Ｉｎｔ－３９

【０２９０】
工程１：１－（３－クロロ－４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの調製
【化１３１】



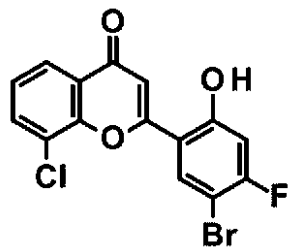
Ｉｎｔ－３９ａ

【０２９１】
化合物Ｉｎｔ－３９ａを、工程１で３－ブロモ－２－クロロ－フェノールの代わりに２－クロロ－３－フルオロ－フェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－２３ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。
【０２９２】
工程２：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－７－フルオロ－クロメン－４－オンの調製
【化１３２】



Ｉｎｔ－３９

【０２９３】
Ｉｎｔ－３９は、工程１で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに、１－（３－クロロ－４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび４－ブロモ－２－メトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３６９．２．
【０２９４】
中間体４０：２－（５－ブロモ－４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン
【化１３３】



Ｉｎｔ－４０

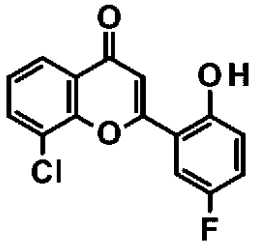
【０２９５】
Ｉｎｔ－４０を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒド

の代わりに５－ブロモ－４－フルオロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３６９．２．

【０２９６】

中間体４１：８－クロロ－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オンの調製

【化１３４】



Ｉｎｔ－４１

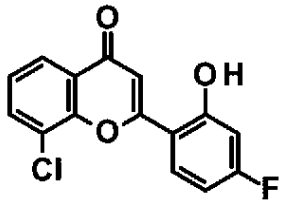
【０２９７】

Ｉｎｔ－４１を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに５－フルオロ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２９１．１．

【０２９８】

中間体４２：８－クロロ－２－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オン

【化１３５】



Ｉｎｔ－４２

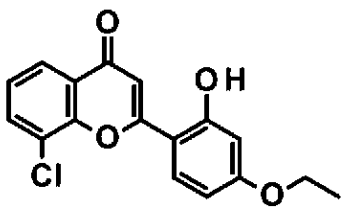
【０２９９】

Ｉｎｔ－４２を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－フルオロ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２９１．１．

【０３００】

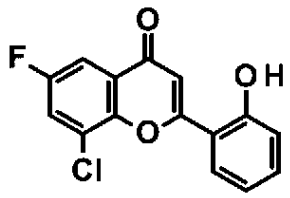
中間体４３：８－クロロ－２－（４－エトキシ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オン

【化１３６】



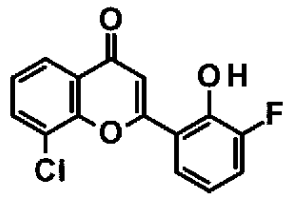
Ｉｎｔ－４３

【０３０１】
Ｉｎｔ－４３を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－エトキシ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１７．２．
【０３０２】
中間体４４：８－クロロ－６－フルオロ－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オン
【化１３７】



Ｉｎｔ－４４

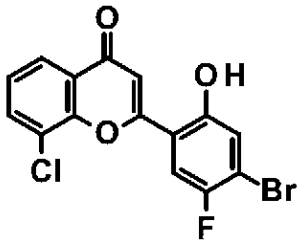
【０３０３】
Ｉｎｔ－４４は、工程１で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに、１－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシベンズアルデヒドを出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２９１．２．
【０３０４】
中間体４５：８－クロロ－２－（３－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オン
【化１３８】



Ｉｎｔ－４５

【０３０５】
Ｉｎｔ－４５を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに３－フルオロ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２９１．１．
【０３０６】
中間体４６：２－（４－ブロモ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン

【化１３９】



Ｉｎｔ－４６

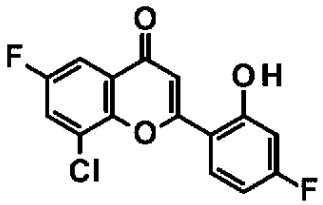
【０３０７】

Ｉｎｔ－４６を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３６９．２．

【０３０８】

中間体４７：８－クロロ－６－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オン

【化１４０】



Ｉｎｔ－４７

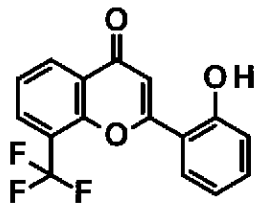
【０３０９】

Ｉｎｔ－４７を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－フルオロ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用して、工程３で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３０９．１．

【０３１０】

中間体４８：２－（２－ヒドロキシフェニル）－８－（トリフルオロメチル）クロメン－４－オン

【化１４１】

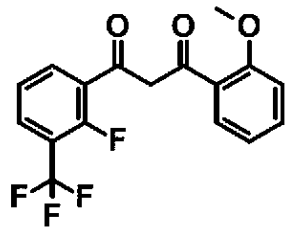


Ｉｎｔ－４８

【０３１１】

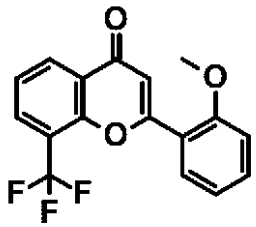
工程１：１－［２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－（２－メトキシフェニル）プロパン－１，３－ジオンの調製

【化１４２】



Ｉｎｔ－４８ａ

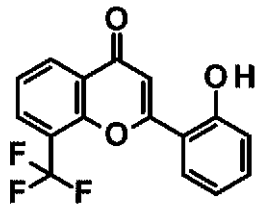
【０３１２】
ＤＣＭ（１５ｍｌ）中の２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）安息香酸（２０８ｍｇ、９９９μｍｏｌ）の溶液に塩化オキサリル（２５４ｍｇ、１７５μｌ、２ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を室温で３時間撹拌した。次に、混合物を真空で濃縮して、粗２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリドを得、次いでこれをＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解した。
【０３１３】
０℃に冷却したＴＨＦ（１５ｍｌ）中の１－（２－メトキシフェニル）エタン－１－オン（２２５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（３ｍｌ、３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。次に、得られた溶液に、上記で調製した２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾイルクロリド溶液を加えた。次いで、混合物を室温で撹拌した。混合物を真空で濃縮して、粗１－２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－（２－メトキシフェニル）プロパン－１，３－ジオン（３４０ｍｇ、１００％収率）を得、さらに精製することなく、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３４１．１．
【０３１４】
工程２：２－（２－メトキシフェニル）－８－（トリフルオロメチル）クロメン－４－オンの調製
【化１４３】



Ｉｎｔ－４８ｂ

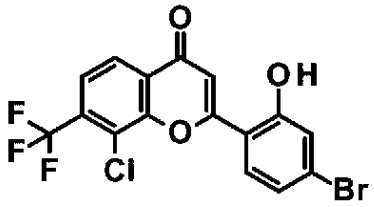
【０３１５】
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の１－［２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－（２－メトキシフェニル）プロパン－１，３－ジオン（３４０ｍｇ、９９９μｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（４１４ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物をマイクロ波条件下で１００℃で３０分間撹拌した。次に、混合物を４Ｎ　ＨＣｌ（４ｍＬ）および水（２０ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（２－メトキシフェニル）－８－（トリフルオロメチル）クロメン－４－オン（２７０ｍｇ、収率８４．４％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３２１．２．
【０３１６】
工程３：２－（２－ヒドロキシフェニル）－８－（トリフルオロメチル）クロメン－４－

オンの調製
【化１４４】



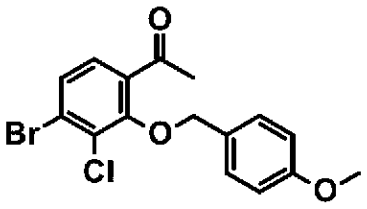
Ｉｎｔ－４８

【０３１７】
Ｉｎｔ－４８を、工程３で８－クロロ－２－［２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンの代わりに２－（２－メトキシフェニル）－８－（トリフルオロメチル）クロメン－４－オンを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３０７．１．
【０３１８】
中間体４９：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－４－オン
【化１４５】



Ｉｎｔ－４９

【０３１９】
工程１：１－［４－ブロモ－３－クロロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］フェニル］エタノンの調製
【化１４６】



Ｉｎｔ－４９ａ

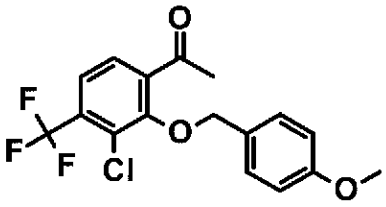
【０３２０】
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の１－（４－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（１８００．０ｍｇ、７．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２．１６ｍＬ、１８．０４ｍｍｏｌ）および４－メトキシベンジルクロリド（０．９８ｍＬ、７．２１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を、ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ　１００：１～１０：１の溶離液）で精製して、１－［４－ブロモ－３－クロロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］フェニル］エタノン（１８００ｍｇ、６７．５％収率）を淡黄色の固体として得た。ＭＳ

ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：３９１．０．

【０３２１】

工程２：１－［３－クロロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノンの調製

【化１４７】



Ｉｎｔ－４９ｂ

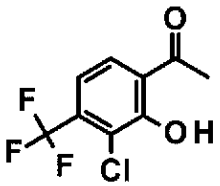
【０３２２】

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の１－［４－ブロモ－３－クロロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］フェニル］エタノン（１５００．０ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣｕＩ（３８６４．２３ｍｇ、２０．２９ｍｍｏｌ））およびメチル２，２－ジフルオロ－２－フルオロスルフィニル－アセテート（３５７３．２７ｍｇ、２０．２９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。次に、混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～１５：１の溶離液）によって精製して、１－［３－クロロ－２－［（４－（メトキシフェニル）メトキシ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノン（７００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を淡黄色の固体として得た。

【０３２３】

工程３：１－［３－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノンの調製

【化１４８】



Ｉｎｔ－４９ｃ

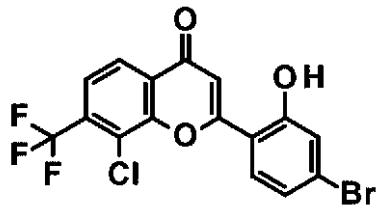
【０３２４】

トリフルオロ酢酸（２．８ｍＬ、３６．３４ｍｍｏｌ）中の１－３－クロロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノン（７００．０ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の溶液を１２０℃で１．５時間撹拌した。次に、混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～４：１の溶離液）によって精製して、１－［３－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノン（３６０ｍｇ、７５．７８％収率）を無色の液体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ－）［（Ｍ－Ｈ）－］：２３６．９．

【０３２５】

工程４：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－４－オンの調製

【化１４９】



Ｉｎｔ－４９

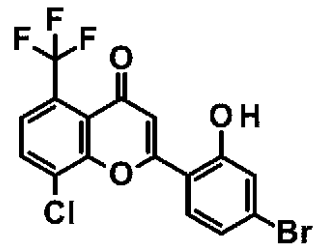
【０３２６】

Ｉｎｔ－４９は、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用して、工程３で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－［３－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノンを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４１９．１．

【０３２７】

中間体５０：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－４－オン

【化１５０】

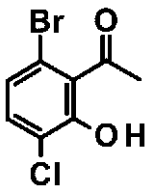


Ｉｎｔ－５０

【０３２８】

工程１：１－（６－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの調製

【化１５１】



Ｉｎｔ－５０ａ

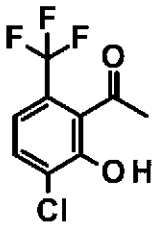
【０３２９】

化合物Ｉｎｔ－５０ａを、工程１で３－ブロモ－２－クロロ－フェノールの代わりに５－ブロモ－２－クロロ－フェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－２３ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０３３０】

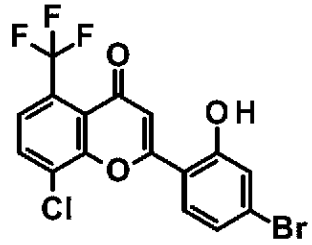
工程２：１－［３－クロロ－２－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノンの調製

【化１５２】



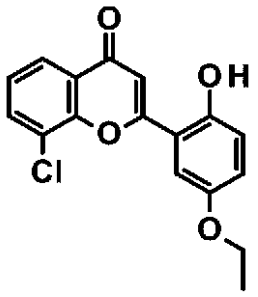
Ｉｎｔ－５０ｂ

【０３３１】
化合物Ｉｎｔ－５０ｂを、工程１で１－（４－クロロ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－（６－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－４９ｃの調製について記載される手順と同様に調製した。
【０３３２】
工程３：２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－４－オンの調製
【化１５３】



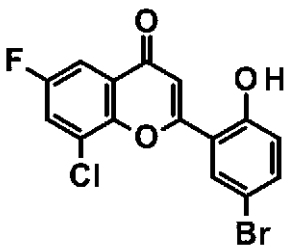
Ｉｎｔ－５０

【０３３３】
Ｉｎｔ－５０は、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用して、工程３で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－［３－クロロ－２－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノンを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４１９．０．
【０３３４】
中間体５１８－クロロ－２－（５－エトキシ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オン
【化１５４】



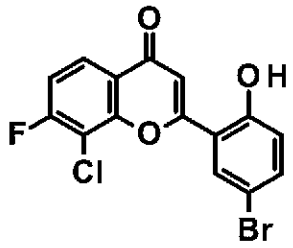
Ｉｎｔ－５１

【０３３５】
Ｉｎｔ－５１を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに５－エトキシ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１７．２．
【０３３６】
中間体５２：２－（５－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－６－フルオロ－クロメン－４－オン
【化１５５】



Ｉｎｔ－５２

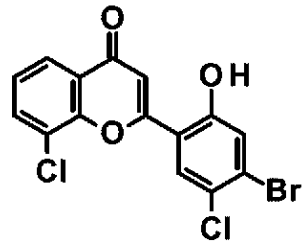
【０３３７】
Ｉｎｔ－５２を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに５－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用して、工程３で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３６９．１．
【０３３８】
中間体５３：２－（５－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－７－フルオロ－クロメン－４－オン
【化１５６】



Ｉｎｔ－５３

【０３３９】
Ｉｎｔ－５３を、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに５－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用して、工程３で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－（３－クロロ－４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３６９．１．
【０３４０】
中間体５４：２－（４－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン

【化１５７】

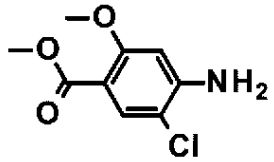


Ｉｎｔ－５４

【０３４１】

工程１：４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－安息香酸メチルの調製

【化１５８】



Ｉｎｔ－５４ａ

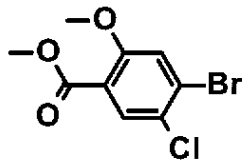
【０３４２】

メタノール（５０ｍＬ）中の４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ安息香酸（２．０ｇ、９．９２ｍｍｏｌ）の溶液に、$SOCl_2$（２３．６ｇ、１９８．４ｍｍｏｌ）を滴下し、得られた溶液を６０℃で１６時間撹拌した。次に、混合物を真空で濃縮して、粗４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－安息香酸メチル（３．５ｇ、収率９８．１７％）を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく直接次の工程で使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２１６．１．

【０３４３】

工程２：４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－安息香酸メチルの調製

【化１５９】



Ｉｎｔ－５４ｂ

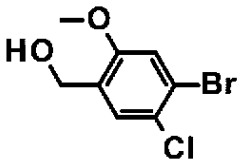
【０３４４】

０℃に冷却した臭化水素酸（７４．２９ｇ、９１８．２４ｍｍｏｌ）中の４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシ－安息香酸メチル（３．３ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）の溶液に、亜硝酸ナトリウム（１．１６ｇ、１６．８３ｍｍｏｌ）水溶液（２０ｍＬ）をゆっくりと加えた。添加後、溶液を０℃で１時間撹拌した。得られた溶液にＣｕＢｒ（３．０７ｇ、２１．４３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。次に、混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１で溶出）により精製して、４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－安息香酸メチル（１．８ｇ、収率３７．８７％）を黄色の固体として得た。

【０３４５】

工程３：（４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）メタノール

【化１６０】



Ｉｎｔ－５４ｃ

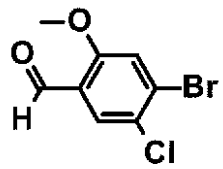
【０３４６】

－７８℃に冷却したＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－安息香酸メチル（１．０ｇ、３．５８ｍｍｏｌ）の溶液にＬｉＡｌＨ４（２７１．８９ｍｇ、７．１６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を－７８℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、得られた混合物に、水（０．５ｍＬ）、１０％ＮａＯＨ水溶液（０．５ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）を順番に加えた。得られた混合物をフィルタにかけ、濾液を真空で濃縮して、（４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）メタノール（１．５ｇ、１００％収率）を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

【０３４７】

工程４：４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－ベンズアルデヒドの調製

【化１６１】



Ｉｎｔ－５４ｄ

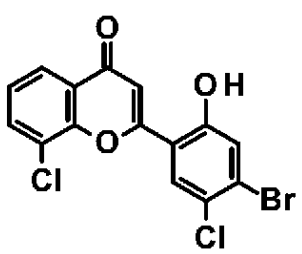
【０３４８】

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－フェニル）メタノール（１．５ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）の溶液にMnO_2（５．１９ｇ、５９．６４ｍｍｏｌ、１０当量）を加え、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次に混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＤＣＭ＝１：１の溶離液）で精製して、４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－ベンズアルデヒド（６２５ｍｇ、収率３７．８％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２４９．０．

【０３４９】

工程５：２－（４－ブロモ－５－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化１６２】



Ｉｎｔ－５４

【０３５０】

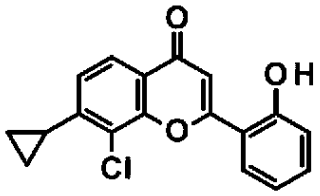
Ｉｎｔ－５４を、工程１で２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド

の代わりに４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３８５．１。

【０３５１】

中間体５５：８－クロロ－７－シクロプロピル－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オン

【化１６３】

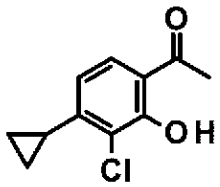


Ｉｎｔ－５５

【０３５２】

工程１：１－（３－クロロ－４－シクロプロピル－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの調製

【化１６４】



Ｉｎｔ－５５ａ

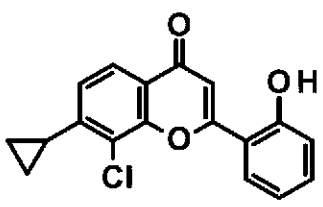
【０３５３】

１、４－ジオキサン（３０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の１－（４－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（１０００．０ｍｇ、４．０１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２６１１．８９ｍｇ、８．０２ｍｍｏｌ）、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（２３７２．５２ｍｇ、１６．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、$Pd(dppf)_2Cl_2$（２９３２．７８ｍｇ、４．０１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で加えた。混合物を１１０℃で５時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１～３：１で溶出）によって精製して、１－（３－クロロ－４－シクロプロピル－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（５６０ｍｇ、収率６６．３２％）を得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２１１．１．

【０３５４】

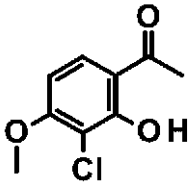
工程２：８－クロロ－７－シクロプロピル－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オンの調製

【化１６５】



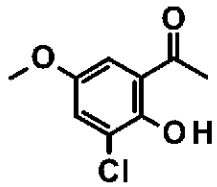
Ｉｎｔ－５５

【０３５５】
Ｉｎｔ－５５は、工程１で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに、１－（３－クロロ－４－シクロプロピル－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシベンズアルデヒドを出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１３．２。
【０３５６】
中間体Ａ１：１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）エタノン
【化１６６】



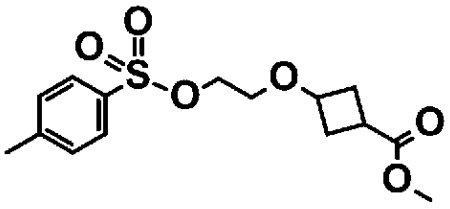
Ｉｎｔ－Ａ１

【０３５７】
化合物Ｉｎｔ－Ａ１を、工程１で３－ブロモ－２－クロロ－フェノールの代わりに２－クロロ－３－メトキシ－フェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－２３ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。
【０３５８】
中間体Ａ２：１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェニル）エタノン
【化１６７】



Ｉｎｔ－Ａ２

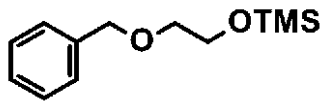
【０３５９】
化合物Ｉｎｔ－Ａ２を、工程１で３－ブロモ－２－クロロ－フェノールの代わりに２－クロロ－４－メトキシ－フェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－２３ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。
【０３６０】
中間体Ｔ１：３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル
【化１６８】



Ｉｎｔ－Ｔ１

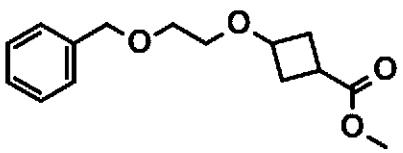
【０３６１】

工程１：２－ベンジルオキシエトキシ（トリメチル）シランの調製
【化１６９】



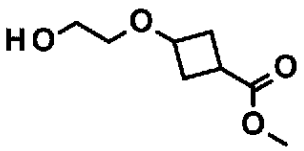
Ｉｎｔ－Ｔ１ａ

【０３６２】
０℃に冷却したジクロロメタン（２００ｍＬ）中の２－ベンジルオキシエタノール（２０．０ｇ、１３１．４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２０．０ｇ、１９７．１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリメチルシリルクロリド（１７．１ｇ、１５７．７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０：１～１０：１で溶出）によって精製して、２－ベンジルオキシエトキシ（トリメチル）シラン（２５．０ｇ、８４．９％）を無色油として得た。
【０３６３】
工程２：３－（２－ベンジルオキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの調製
【化１７０】



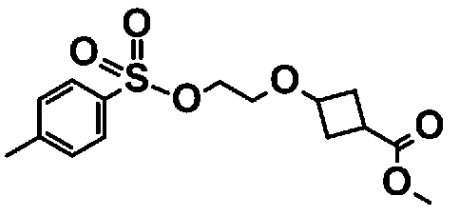
Ｉｎｔ－Ｔ１ｂ

【０３６４】
ジクロロメタン（２００ｍＬ）中の２－ベンジルオキシエトキシ（トリメチル）シラン（２５．０ｇ、１１１．４ｍｍｏｌ）および３－オキソシクロブタンカルボン酸メチル（ＣＡＳ番号：４９３４－９９－０、カタログ番号：ＰＢ０１３９０、ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ（ＮａｎＪｉｎｇ）Ｒ＆Ｄ　Ｃｏ．Ｌｔｄから、１５．０ｇ、１１７．０ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（１２．４ｇ、５５．７ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。添加後、混合物を－７８℃でさらに１時間撹拌し、次いで、得られた混合物にトリエチルシラン（１４．２５ｇ、１２２．５７ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、得られた混合物を室温に加温し、さらに１時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１００：１～５０：１で溶出）で精製して、３－（２－ベンジルオキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチル（２８ｇ、９５．１％）を無色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２６５．１．
【０３６５】
工程３：３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの調製
【化１７１】



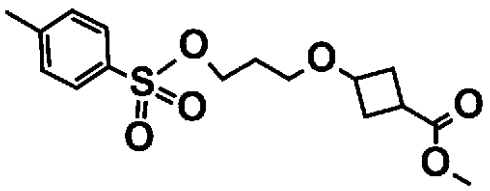
Ｉｎｔ－Ｔ１ｃ

【０３６６】
ＭｅＯＨ（３００．０ｍＬ）中の３－（２－ベンジルオキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチル（２８．０ｇ、１０５．９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（湿潤）（１．４８ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、次いで、混合物をH_2雰囲気下、室温で一晩水素化した。反応が完了した後、反応物をシリカゲルパッドを通してフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、粗３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチル１８ｇ（１８ｇ、９７．６％）を無色油として得た。
【０３６７】
工程４：３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製
【化１７２】



Ｉｎｔ－Ｔ１

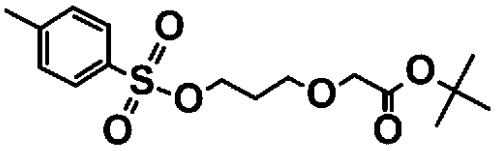
【０３６８】
３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチル（５ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５．２６ｇ、４３．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８０ｍＬ）中溶液に、４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（６．０２ｇ、３１．６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）、水（１５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、粗３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（８．１ｇ、８５．６％）を無色油として得て、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３２９．２．
【０３６９】
中間体Ｔ２：３－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］シクロブタンカルボン酸メチル
【化１７３】



Ｉｎｔ－Ｔ２

Ｉｎｔ－Ｔ２を、工程１で２－ベンジルオキシエタノールの代わりに３－ベンジルオキシプロパン－１－オールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３４３．１．
【０３７０】
中間体Ｔ３：ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］アセテート

【化１７４】

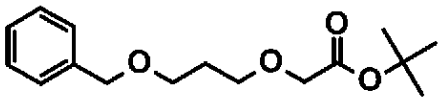


Ｉｎｔ－Ｔ３

【０３７１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（ベンジルオキシ）プロポキシ）アセテートの調製

【化１７５】



Ｉｎｔ－Ｔ３ａ

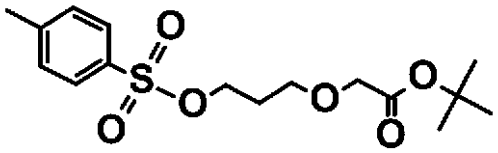
【０３７２】

ＤＣＭ（３００ｍＬ）中のＮａＯＨ（１０Ｍ、３００．０ｍＬ）、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３．５ｇ、１２０．３ｍｍｏｌ）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（８．８ｇ、２４．０６ｍｍｏｌ）の混合物に、３－ベンジルオキシプロパン－１－オール（１２．９９ｍＬ、１２０．３２ｍｍｏｌ）を３０℃で加え、混合物を３０℃で７２時間撹拌した。反応が完了した後、有機相を分離し、水相をＤＣＭ（１５０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１の溶離液）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（ベンジルオキシ）プロポキシ）アセテート（２１．３ｇ、収率６３．３％）を無色の液体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：３０３．２．

【０３７３】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］アセテートの調製

【化１７６】



Ｉｎｔ－Ｔ３

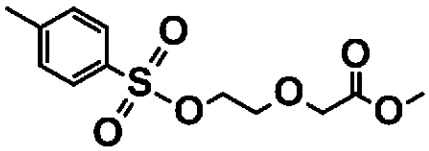
【０３７４】

Ｉｎｔ－Ｔ３を、工程３で３－（２－ベンジルオキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの代わりにｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（ベンジルオキシ）プロポキシ）アセテートを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３４５．０．

【０３７５】

中間体Ｔ４：２－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］酢酸メチル

【化１７７】



Ｉｎｔ－Ｔ４

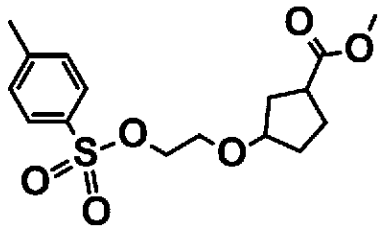
【０３７６】

Ｉｎｔ－Ｔ４は、工程１で３－ベンジルオキシプロパン－１－オールおよびｔｅｒｔ－ブチルブロモアセテートの代わりに、２－ベンジルオキシエタノールおよび２－ブロモ酢酸メチルを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－Ｔ３の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２８９．１．

【０３７７】

中間体Ｔ５：３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロペンタンカルボン酸メチル

【化１７８】



Ｉｎｔ－Ｔ５

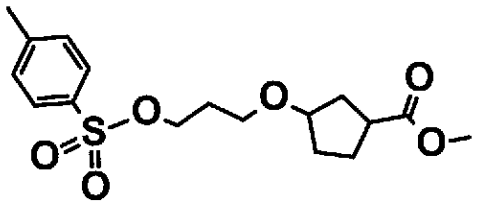
【０３７８】

Ｉｎｔ－Ｔ５を、工程２で３－オキソシクロペンタンカルボン酸メチルの代わりに３－オキソシクロブタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３４３．０．

【０３７９】

中間体Ｔ６：３－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］シクロペンタンカルボン酸メチル

【化１７９】



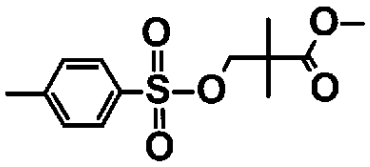
Ｉｎｔ－Ｔ６

【０３８０】

Ｉｎｔ－Ｔ６は、工程１で２－ベンジルオキシエタノールの代わりに３－ベンジルオキシプロパン－１－オールを出発物質として使用して、工程２で３－オキソシクロペンタンカルボン酸メチルの代わりに３－オキソシクロブタンカルボン酸メチルを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３５７．１．

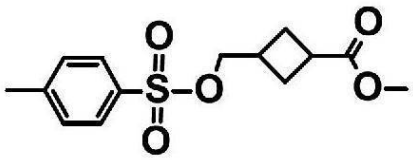
【０３８１】

中間体Ｔ７：２，２－ジメチル－３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロパン酸メチル
【化１８０】



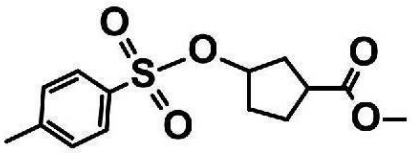
Ｉｎｔ－Ｔ７

【０３８２】
Ｉｎｔ－Ｔ７を、工程４で３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに３－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－プロパン酸メチルを出発物質として使用することによって、Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２８７．１．
【０３８３】
中間体Ｔ８：３－（ｐ－トリルスルホニルオキシメチル）シクロブタンカルボン酸メチル
【化１８１】



Ｉｎｔ－Ｔ８

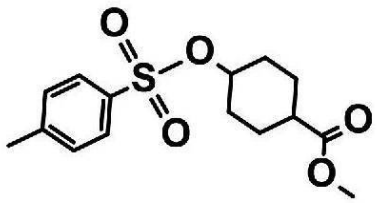
【０３８４】
Ｉｎｔ－Ｔ８を、工程４で３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに３－（ヒドロキシメチル）シクロブタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することによって、Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２９９．２．
【０３８５】
中間体Ｔ９：３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）シクロペンタンカルボン酸メチル
【化１８２】



Ｉｎｔ－Ｔ９

【０３８６】
Ｉｎｔ－Ｔ９を、工程４で３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに３－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することによって、Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２９９．２．
【０３８７】
中間体Ｔ１０：４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）シクロヘキサンカルボン酸メチル

【化１８３】



Ｉｎｔ－Ｔ１０

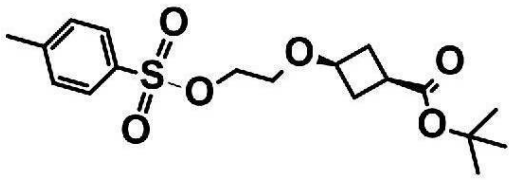
【０３８８】

Ｉｎｔ－Ｔ１０を、工程４で３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチルを出発物質として使用することによって、Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１３．１．

【０３８９】

中間体Ｔ１１：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート

【化１８４】

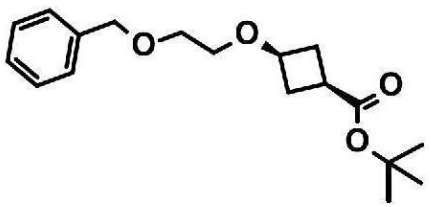


Ｉｎｔ－Ｔ１１

【０３９０】

工程：１シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ベンジルオキシエトキシ）シクロブタンカルボキシレートの調製

【化１８５】



Ｉｎｔ－Ｔ１１ａ

【０３９１】

－３０℃に冷却したＤＣＭ（１００ｍＬ）中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物（２７．８ｇ、９８．５６ｍｍｏｌ）および２，６－ルチジン（１１．４８ｍＬ、９８．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（ベンジルオキシ）エタノール（１０．０ｇ、６５．７１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を－３０℃で１時間撹拌した。反応混合物をブライン（３０ｍｌ）で２回洗浄し、有機層を真空で濃縮して、粗２－（ベンジルオキシ）エチルトリフルオロメタンスルホネート（１８．７ｇ）を黄色の油として得た。

【０３９２】

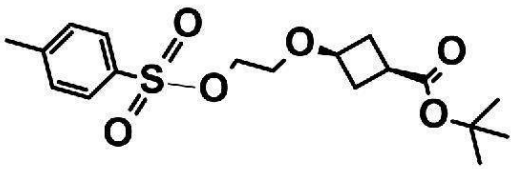
０℃に冷却したＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート（ＣＡＳ番号：９３９７６８－６４－６、カタログ番号：Ｂ２５３６６５、ＢｅＰｈａｒｍ　Ｌｔｄ．から、１１．３ｇ、６５．７１ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（３９４２．４４ｍｇ、９８．５６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌

した。得られた溶液に、２－（ベンジルオキシ）エチルトリフルオロメタンスルホネート（１８．７ｇ、前もって調製した）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。次に、反応物を氷水（１００ｍＬ）でクエンチし、得られた反応物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～２：１の溶離液）によって精製して、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ベンジルオキシエトキシ）シクロブタンカルボキシレート（１０．０ｇ、収率４９．６７％）を黄色油として得た。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １．４４（ｓ，９Ｈ），２．１７（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．４２（ｍ，３Ｈ），３．５５－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．８３（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），７．３０－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝４．３ Ｈｚ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：３２９．１．

【０３９３】

工程２：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化１８６】



Ｉｎｔ－Ｔ１１

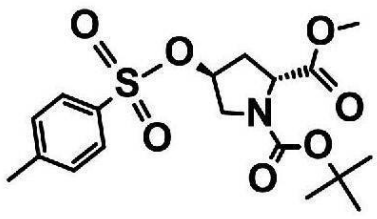
【０３９４】

Ｉｎｔ－Ｔ１１を、工程３で３－（２－ベンジルオキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの代わりにシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ベンジルオキシエトキシ）シクロブタンカルボキシレートを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３７１．２．

【０３９５】

中間体Ｐｒｏ１：Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【化１８７】



Ｉｎｔ－Ｐｒｏ１

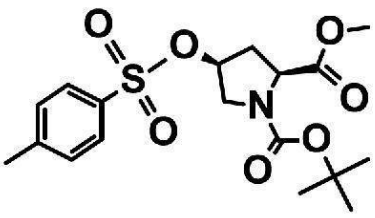
【０３９６】

Ｉｎｔ－Ｐｒｏ１は、ＴＣＩ Ｓｈａｎｇｈａｉから購入できる（ＣＡＳ番号：８８０４３－２１－４、カタログ番号：Ｂ５２４７）。

【０３９７】

中間体Ｐｒｏ２：Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【化１８８】



Ｉｎｔ－Ｐｒｏ２

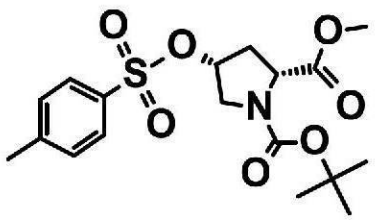
【０３９８】

Ｉｎｔ－Ｐｒｏ２は、工程４で３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの代わりにＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（ＣＡＳ番号：１０２１９５－７９－９、カタログ番号：ＰＢ０２３６５、ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ（ＮａｎＪｉｎｇ）Ｒ＆Ｄ　Ｃｏ．Ｌｔｄから）を出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４００．１．

【０３９９】

中間体Ｐｒｏ３：Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【化１８９】



Ｉｎｔ－Ｐｒｏ３

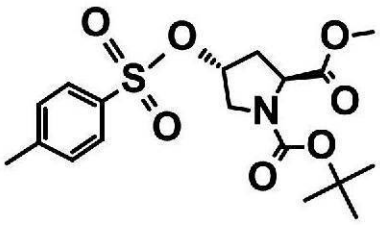
【０４００】

Ｉｎｔ－Ｐｒｏ３は、工程４で３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの代わりにＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（ＣＡＳ番号：１１４６７６－６９－６、カタログ番号：ＰＢ０６２３０、ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ（ＮａｎＪｉｎｇ）Ｒ＆Ｄ　Ｃｏ．Ｌｔｄから）を出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４００．１．

【０４０１】

中間体Ｐｒｏ４：Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【化１９０】



Ｉｎｔ－Ｐｒｏ４

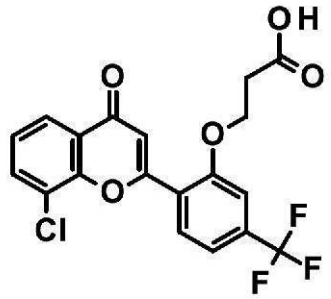
【０４０２】

Ｉｎｔ－Ｐｒｏ４は、工程４で３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの代わりにＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（ＣＡＳ番号：７４８４４－９１－０、カタログ番号：ＰＢ０２３６３、ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ（ＮａｎＪｉｎｇ）Ｒ＆Ｄ Ｃｏ．Ｌｔｄから）を出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４００．１．

【０４０３】

実施例Ａ００１：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸

【化１９１】

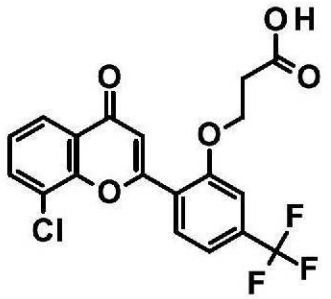


Ａ００１

【０４０４】

工程１：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化１９２】



Ａ００１

【０４０５】

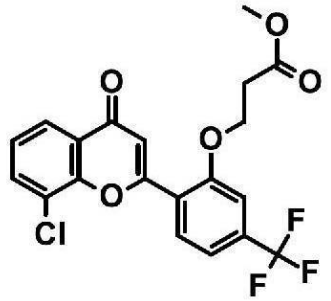
ＤＭＦ（８ｍＬ）中の８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）

フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１、０．３７ｇ、１．０９ｍｍｏｌ、表１の「コア」として）の溶液にＮａＨ（２６．１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１０分間撹拌した。次に、得られた懸濁液にオキセタン－２－オン（１１５ｍｇ、１００μｌ、１．６ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、４Ｎ　ＨＣｌを添加することにより反応物をｐＨ約４に調整し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（６１ｍｇ、１２．９％収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．３５－１２．５５（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－７．１０（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｔ，Ｊ＝５．８　Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝５．８　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４１３．１．

【０４０６】

実施例Ａ００２：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル

【化１９３】



Ａ００２

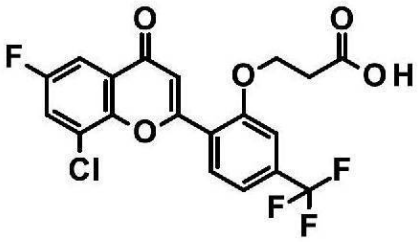
【０４０７】

３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（９．０ｇ、２１．８１ｍｍｏｌ、上記で調製した粗製物）のメタノール（９０ｍＬ）溶液に、塩化チオニル（４．７５ｍＬ、６５．４２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（４０ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。次に、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２：１で溶出）によって精製して、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル（５．３ｇ、５６．９５％収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１５（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－７．０１（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２７．０．

【０４０８】

実施例Ａ００３：３－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸

【化１９４】

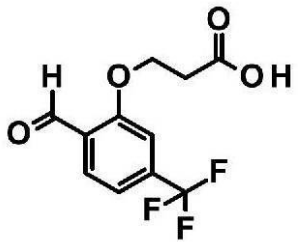


Ａ００３

【０４０９】

工程１：３－［２－ホルミル－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化１９５】



Ａ００３ａ

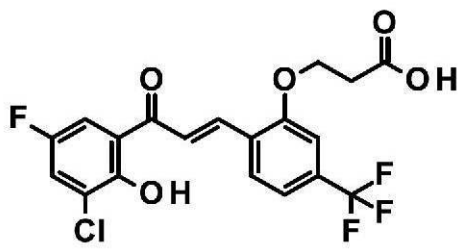
【０４１０】

水（１０ｍＬ）中のＮａＯＨ（３１５ｍｇ、７．９ｍｍｏｌ）の溶液に、３－ブロモプロピオン酸（１．２７ｇ、７．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を、水（１０ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（１５００ｍｇ、７．９ｍｍｏｌ、表２の「ＳＭ１」として）およびＮａＯＨ（３１５ｍｇ、７．９ｍｍｏｌ）の混合物に１００℃で滴下し、混合物を１００℃でさらに３０分間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩酸を加えることによりｐＨ約２に調整した。得られた溶液をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で２回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１の溶離液）で精製して、３－［２－ホルミル－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（６００ｍｇ、収率２９％）を白色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２６３．１。

【０４１１】

工程２：３－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化１９６】

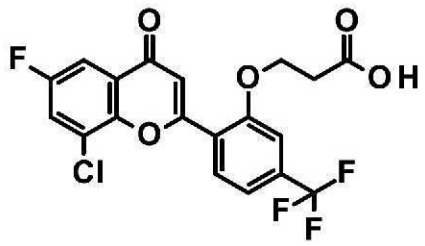


Ａ００３ｂ

【０４１２】
エタノール（１０ｍＬ）中の３－［２－ホルミル－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（２３０．０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）および１－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（１６５．０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ、表２の「ＳＭ２」として）の溶液に、ＫＯＨ（４９２．０ｍｇ、８．７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３５°Ｃで１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌの添加によりｐＨ約１．０に酸性化した。得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、真空乾燥して、粗３－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（２００．０ｍｇ、５２．６％収率）を黄色の固体として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３３．０。

【０４１３】
工程３：３－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化１９７】



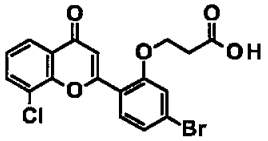
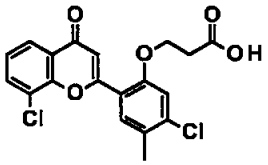
Ａ００３

【０４１４】
ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の３－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（１５０．０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ素（４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を１４０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れた。得られた懸濁液をフィルタにかけ、フィルタにかけられたケーキを水（５０ｍＬ）で２回洗浄した。次に、フィルタにかけられたケーキを回収し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で粉砕し、次に、得られた懸濁液をフィルタにかけ、３－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－イル（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（３０．２ｍｇ、１９．２％収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．２８－１２．５８（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．１９（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．００－７．１０（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｔ，Ｊ＝５．９　Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３１．０。

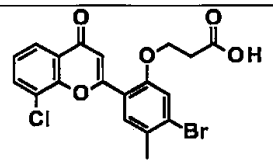
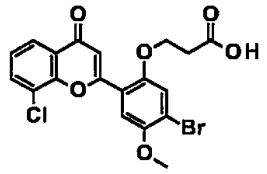
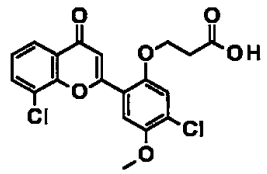
【０４１５】
以下の実施例Ａ００４～実施例Ａ０２６は、８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１）を表１に示す試薬によって「ＣＯＲＥ」に置き換えて、実施例Ａ００１の調製について記載された手順と同様に調製した。

【表１－１】

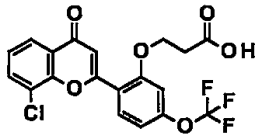
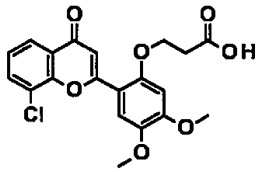
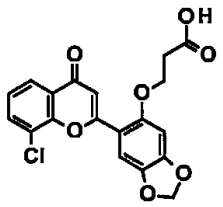
表１：化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	Ｃｏｒｅ	^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび（ＥＳＩ$^+$）
Ａ００４	３－［５－［－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－４	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．３８－１２．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９５－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．２５－４．４８（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．７９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４２３．０。
Ａ００５	３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－５	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９３－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．４１（ｍ，１Ｈ），６．９２－７．０４（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．３９（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３９３．１。
Ａ００６	３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸	Ｉｎｔ－６	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．３５－１２．５８（ｍ，１Ｈ），８．００（ｔｄ，J＝７．６，１．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｔ，J＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，

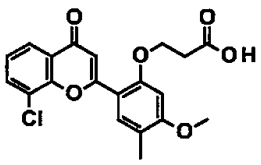
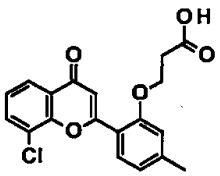
【表１－２】

			１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３７．０。
Ａ００７	３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９１－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．１４（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．６２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５３．１。
Ａ００８	３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９３－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．２３（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４０９．０。
Ａ００９	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸	Ｉｎｔ－９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．５０（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．０４

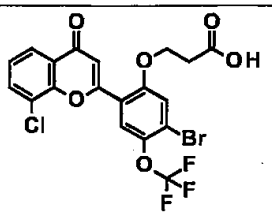
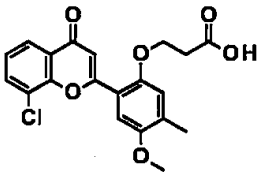
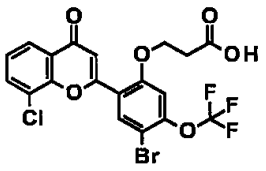
【表１－３】

			（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．９９－７．０５（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．４５（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．８３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４２９．１。
Ａ０１０	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－１０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１６－１２．４４（ｍ，１Ｈ），７．８９－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｔ，J＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），４．３４－４．４３（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），２．７４－２．８８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４０５．０。
Ａ０１１	３－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－１１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９８（ｄｄ，J＝１１．２，６．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄｄ，J＝１６．８，８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｔ，J＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｄ，J＝５．４Ｈｚ，２Ｈ）．．ＭＳ

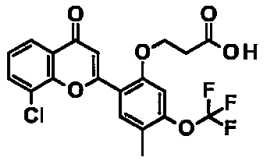
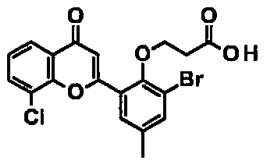
【表１－４】

			obsd.（ESI+）[(M+H)+]：389.1。
A012	3－[2－（8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル）－5－メトキシ－4－メチル－フェノキシ]プロパン酸 	Int－12	1H NMR（DMSO－d_6，400MHz）：δ ppm 7.93－8.02（m，2H），7.75－7.81（m，1H），7.41－7.50（m，1H），6.98－7.04（m，1H），6.79－6.83（m，1H），4.32－4.47（m，2H），－3.96（s，3H），2.74－2.86（m，2H），2.20（s，3H）．MS obsd.（ESI+）[(M+H)+]：389.1。
A013	3－[2－（8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル）－5－メチル－フェノキシ]プロパン酸 	Int－13	1H NMR（DMSO－d_6，400MHz）：δ ppm 7.95－8.02（m，2H），7.84－7.92（m，1H），7.44－7.52（m，1H），7.12－7.20（m，1H），7.00－7.06（m，2H），4.30－4.41（m，2H），2.75－2.84（m，2H），2.44（s，3H）．MS obsd.（ESI+）[(M+H)+]：359.1。
A014	3－[5－ブロモ－2－（8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル）－4－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ]プロパン酸	Int－14	1H NMR（DMSO－d_6，400MHz）：δ ppm 7.93－8.06（m，3H），7.72－7.80（m，1H），7.48（t，J＝7.9 Hz，1H），7.07（s，1H），4.37－4.

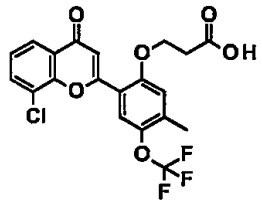
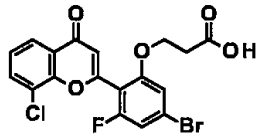
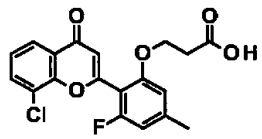
【表１－５】

			４８（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｔ，*Ｊ*＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５０６．９。
Ａ０１５	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－メチル－フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－１５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．２７－１２．４２（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．０１－７．１２（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｂｒｔ，*Ｊ*＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｂｒｔ，*Ｊ*＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：３８９．１。
Ａ０１６	３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－１６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．２８－１２．５７（ｍ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｄｄ，*Ｊ*＝９．９，８．１，１．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｔ，*Ｊ*＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．８６（ｔ，*Ｊ*＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５０７．０。

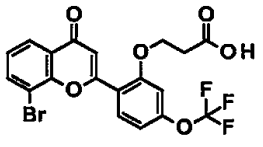
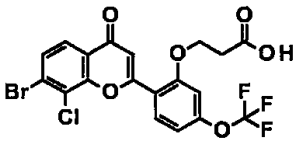
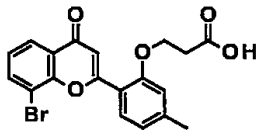
【表１－６】

Ａ０１７	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－１７	^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ７．９５－８．０５ （ｍ，２Ｈ），７．９０－７．９３ （ｍ，１Ｈ），７．５０ （ｔ，J ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９ （ｓ，１Ｈ），７．１３ （ｓ，１Ｈ），４．２９ （ｔ，J ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．３６ （ｔ，J ＝ ６．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．３０ （ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４４３．０。
Ａ０１８	３－［２－ブロモ－６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－１８	^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．３２ （ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０６ （ｍ，２Ｈ），７．７２－７．７７ （ｍ，１Ｈ），７．５８－７．６５ （ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５６ （ｍ，１Ｈ），６．８３ （ｓ，１Ｈ），４．１３－４．１８ （ｍ，２Ｈ），２．５８－２．６３ （ｍ，２Ｈ），２．３７ （ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４３７．１。
Ａ０１９	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸	Ｉｎｔ－１９	^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９４－８．０２ （ｍ，２Ｈ），７．９０ （ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５２ （ｍ，１Ｈ），７．３５ （ｍ，１Ｈ），７．０９ （ｓ，１Ｈ），４．３８ （ｔｔ，J ＝ ５．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．７７ （ｔ，

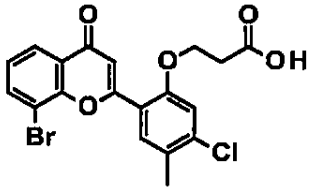
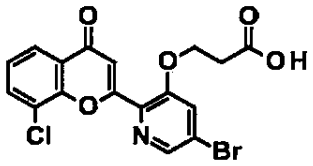
【表１－７】

			J ＝ ５．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４３．０。
Ａ０２０	３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－２２	^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９５－８．０７ （ｍ，２Ｈ），７．５３（ｔ，J ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．４８ （ｍ，２Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），４．３３ （ｔ，J ＝ ５．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．６５ （ｔ，J ＝ ５．９ Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４１．１。
Ａ０２１	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－５－メチル－フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－２１	^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０４－１２．６３（ｍ，１Ｈ），７．９４－８．０７ （ｍ，２Ｈ），７．５１（ｔ，J ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－７．０６ （ｍ，１Ｈ），６．８９ （ｂｒ ｄ，J ＝ １０．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．４６－６．６０（ｍ，１Ｈ），４．２８ （ｂｒ ｔ，J ＝ ５．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．６５ （ｂｒ ｔ，J ＝ ５．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．４０ （ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：３７７．１。
Ａ０２２	３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２	Ｉｎｔ－２２	^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨ

【表１－８】

	ーイル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸 		z）：δ ppm 8．09－8．18（m，2H），8．00－8．06（m，1H），7．41－7．48（m，1H），7．30－7．37（m，1H），7．21－7．29（m，1H），7．00－7．06（m，1H），4．32－4．45（m，2H），2．76－2．87（m，2H）．MS obsd．（ESI+）［(M+H)+］：473．1。
A023	3－［2－（7－ブロモ－8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル）－5－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸 	Int－23	^{1}H NMR（DMSO－d_6，400MHz）：δ ppm 8．04－8．14（m，1H），7．84－7．95（m，2H），7．31－7．37（m，1H），7．20－7．28（m，1H），6．97－7．07（m，1H），4．32－4．45（m，2H），2．76－2．83（m，2H）．MS obsd．（ESI+）［(M+H)+］：507．1。
A024	3－［2－（8－ブロモ－4－オキソ－クロメン－2－イル）－5－メチル－フェノキシ］プロパン酸 	Int－24	^{1}H NMR（DMSO－d_6，400MHz）：δ ppm 8．08－8．15（m，1H），7．98－8．04（m，1H），7．88－7．97（m，1H），7．37－7．47（m，1H），7．09－7．17（m，1H），6．97－7．08（m，2H），4．29－4．42（m，2H），2．74－2．84（m，2H），2．41（s，3H）．MS obsd．

【表１－９】

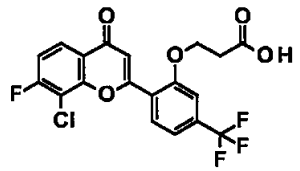
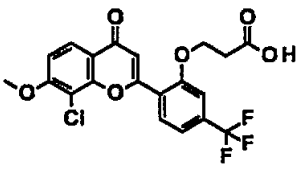
			（ＥＳＩ$^{+}$）[(Ｍ＋Ｈ)$^{+}$]：４０３．１。
Ａ０２５	３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－クロロ－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－２５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．０９－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．９８－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），４．３２－４．３７（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）[(Ｍ＋Ｈ)$^{+}$]：４３７．１。
Ａ０２６	３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］プロパン酸 	Ｉｎｔ－２６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．３７－１２．５２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，J＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．２１（ｍ，１Ｈ），７．９５－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．５８（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｔ，J＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，J＝５．９ Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）[(Ｍ＋Ｈ)$^{+}$]：４２４．２。

【０４１６】

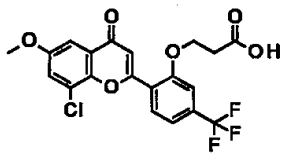
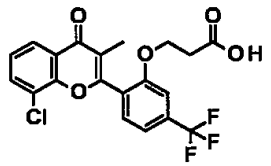
以下の実施例Ａ０３１～実施例Ａ０４０は、工程１において２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを「ＳＭ１」で置き換え、工程２において１－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンを「ＳＭ２」で置き換えることで、実施例Ａ００３の調製について記載された手順と同様に調製した。「ＳＭ１」および「ＳＭ２」は、表２に示す試薬である。

【表２－１】

表２：化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	ＳＭ１およびＳＭ２	^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび（ＥＳＩ$^+$）
Ａ０３１	３－［２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸 	ＳＭ１：２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド ＳＭ２：１－（３－クロロ－４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．１９－１２．５９（ｍ，１Ｈ），８．１１－８．１９（ｍ，１Ｈ），８．０２－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．０３－７．０９（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．５２（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．８３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４３１．０。
Ａ０３２	３－［２－（８－クロロ－７－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸 	ＳＭ１：２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド ＳＭ２：１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル）エタノン（Ｉｎｔ－Ａ１）	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．４２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，J＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，J＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，J＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，J＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｔ，J＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｔ，J＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ

【表２－２】

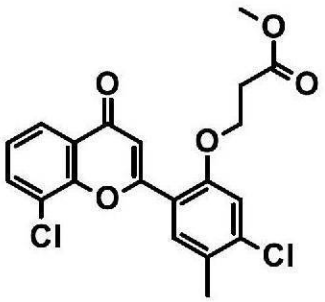
			$^{+}$）[(M＋H）$^{+}$]：４４３．０。
Ａ０３３	３－［２－（８－クロロ－６－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸 	ＳＭ１：２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド ＳＭ２：１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェニル）エタノン（Ｉｎｔ－Ａ２）	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．３９－１２．５２（ｍ，１Ｈ），８．１２　（ｄ，J　＝　７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４０　（ｄ，J　＝　２．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．０３　（ｓ，１Ｈ），４．３９－４．５０　（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．８０　（ｔ，J　＝　５．７　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［(Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４３．０。
Ａ０３４	３－［２－（８－クロロ－３－メチル－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸 	ＳＭ１：２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド ＳＭ２：１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）プロパン－１－オン（ＣＡＳ番号：９３８－６７－０、カタログ番号：ＰＢ９４４５３、ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ（Ｎａｎｊｉｎｇ）から）	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ．８．０６（ｄｄ，J　＝　７．９，１．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．９９　（ｄｄ，J　＝　７．８，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，J　＝　７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．６１　（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５５　（ｍ，２Ｈ），４．３６（ｂｒ　ｔ，J　＝　６．２　Ｈｚ，２Ｈ），２．５３－２．５７　（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［(Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４２７．０。

【表２－３】

【０４１７】

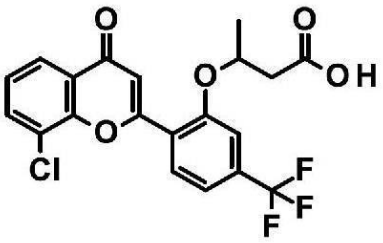
実施例Ａ０３８：３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イ

ル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸メチル
【化１９８】

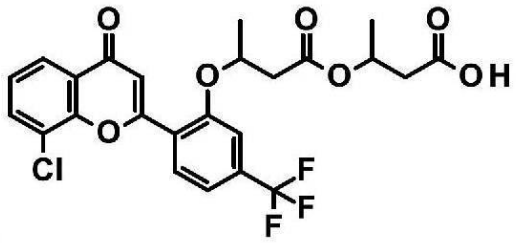


Ａ０３８

【０４１８】
実施例Ａ０３８は、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ００１）の代わりに３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ００５）を出発物質として使用することにより、実施例Ａ００２の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ．７．９３－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．４５（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４０７．０。
【０４１９】
実施例Ａ０３９：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタン酸、および実施例Ａ０４０：３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタノイルオキシ］ブタン酸
【化１９９】



および



Ａ０３９およびＡ０４０

【０４２０】
ＤＭＦ（８ｍＬ）中の８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１、０．３７ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（２６．１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１０分間撹拌した。次に、得られた懸濁液に、４－メチルオキセタン－２－オン（１１５ｍｇ、１００μｌ、１．６ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、４Ｎ　ＨＣｌを添加することにより反応物をｐＨ約４に調整し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタ

ン酸（１５．８ｍｇ、収率２．４％）および３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタノイルオキシ］ブタン酸（５．５ｍｇ、０．７％収率）を黄色の固体として得た。

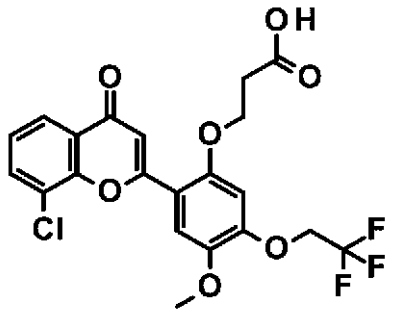
実施例Ａ０３９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ．８．０６－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．６８（ｍ，３Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．１７（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ），２．７１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ），１．３８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２７．４。

実施例Ａ０４０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１２（ｄ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｑ，Ｊ＝７．９，１．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．６１－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），５．１９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｄ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝６．４　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１３．４。

【０４２１】

実施例Ａ０４１：［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］プロパン酸

【化２００】



Ａ０４１

【０４２２】

工程１：２，４－ジヒドロキシ－５－メトキシ－ベンズアルデヒドの調製

【化２０１】



Ａ０４１ａ

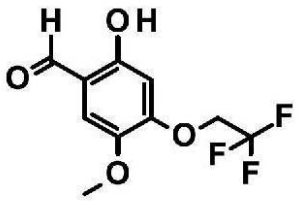
【０４２３】

化合物Ａ０４１ａを、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに４－メトキシベンゼン－１，３－ジオールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５ａの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０４２４】

工程２：２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンズアルデヒドの調製

【化２０２】



Ａ０４１ｂ

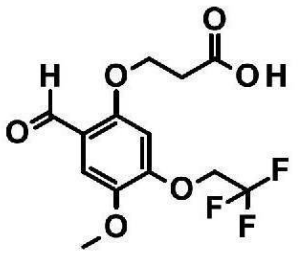
【０４２５】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２，４－ジヒドロキシ－５－メトキシ－ベンズアルデヒド（１３００．０ｍｇ、７．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（７７９．４ｍｇ、９．２８ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（０．９２ｍＬ、７．７３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８５℃で２４時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で２回洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５：１の溶離液）で精製して、２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンズアルデヒド（８８０ｍｇ、収率４５．５％）を淡黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２５１．０。

【０４２６】

工程３：３－［２－ホルミル－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化２０３】



Ａ０４１ｃ

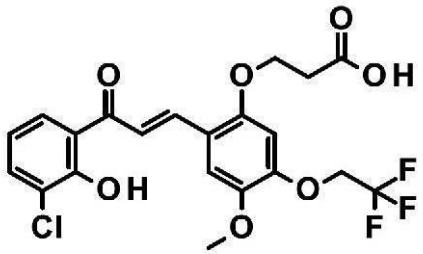
【０４２７】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンズアルデヒド（８００．０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（８４．４２ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で３０分間撹拌した。次に、得られた溶液にベータプロピオラクトン（２３０．４４ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物を１Ｎ塩酸でｐＨ約２に調整した。次に、得られた溶液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で２回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－ホルミル－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］プロパン酸（２７０ｍｇ、収率２６．２％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３２３．１。

【０４２８】

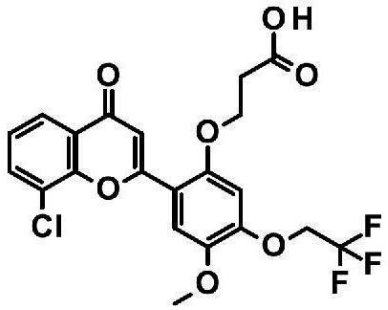
工程４：３－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ

）フェノキシ］プロパン酸の調製
【化２０４】



Ａ０４１ｄ

【０４２９】
エタノール（１０ｍＬ）中の３－［２－ホルミル－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］プロパン酸（２７０．０ｍｇ、０．８４０ｍｍｏｌ）および１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（１４２．９４ｍｇ、０．８４０ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＨ（４７０．１１ｍｇ、８．３８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌの添加によりｐＨ１．０に酸性化した。得られた懸濁液をフィルタにかけ、固体を水で洗浄した。ケーキを収集し、真空乾燥して、粗３－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］プロパン酸（２８０ｍｇ、収率７０．３８％）をオレンジ色の固体として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７５．１。
【０４３０】
工程５：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］プロパン酸の調製
【化２０５】



Ａ０４１

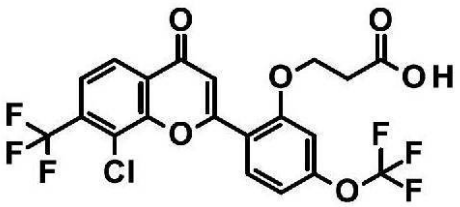
【０４３１】
ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の３－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－メトキシ－５－（２，２、２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］プロパン酸（２３０．０ｍｇ、０．４８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ素（８．６１ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を加えた。次に、混合物を１４０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、得られた懸濁液をフィルタにかけ、フィルタにかけられたケーキを水（５０ｍＬ）で２回洗浄した。次に、フィルタにかけられたケーキを回収し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で粉砕し、得られた懸濁液を次にフィルタにかけ、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］プロパン酸（１１６．４ｍｇ、収率５０．８２％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳ

Ｏ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．３８－１２．５３（ｍ，１Ｈ），７．９２－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．５８－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｓ，２Ｈ），４．８８－５．０３（ｍ，２Ｈ），４．３８（ｔ，Ｊ＝５．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．９３（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．８８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７３．０。

【０４３２】

実施例Ａ０４２：３－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸

【化２０６】

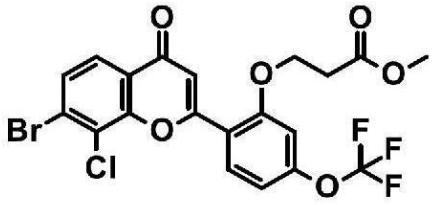


Ａ０４２

【０４３３】

工程１：３－［２－（７－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸メチルの調製

【化２０７】



Ａ０４２ａ

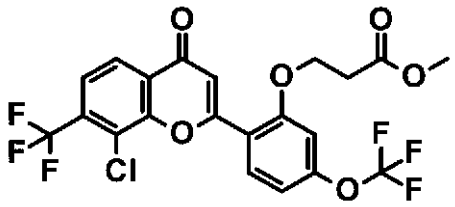
【０４３４】

メタノール（８ｍＬ）中の３－［２－（７－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ０２３、６００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液にＳＯＣｌ$_2$（１．６４ｇ、１ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）を室温で加え、得られた混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、４Ｎ　ＨＣｌを添加することにより反応物をｐＨ約４に調整し、次にＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－（７－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸メチル（１００ｍｇ、１６．２％収率）を白色発泡体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２１．１。

【０４３５】

工程２：３－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸メチルの調製

【化２０８】



Ａ０４２ｂ

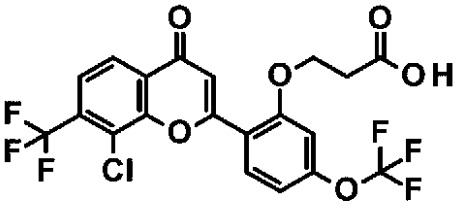
【０４３６】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－［２－（７－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸メチル（１００ｍｇ、１９２μｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（１１０ｍｇ、５７５μｍｏｌ）の溶液に、２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸メチル（３６８ｍｇ、２４６μＬ、１．９２ｍｍｏｌ）を室温で加え、得られた混合物を１０５℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、４Ｎ　ＨＣｌを添加することにより反応物をｐＨ約４に調整し、次にＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～３：１の溶離液）で精製して、３－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸メチル（４０ｍｇ、４０．９％収率）を白色発泡体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１１．１。

【０４３７】

工程３：３－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化２０９】



Ａ０４２

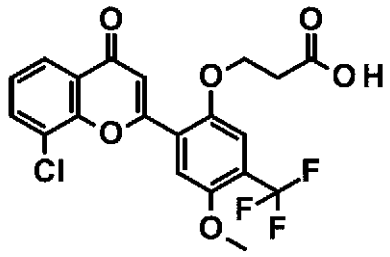
【０４３８】

ＴＨＦ（５ｍＬ）と水（５ｍＬ）との混合溶媒中の３－（２－（８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）－４Ｈ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）プロパン酸メチル（５０ｍｇ、９７．９μｍｏｌ）の溶液に３．０Ｍ　ＨＣｌ（２６１μＬ、７８３μｍｏｌ）を室温で加え、混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸（７ｍｇ、１１３．７％収率）を白色発泡体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０９－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），４．３４－４．４５（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．８５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９７．１。

【０４３９】

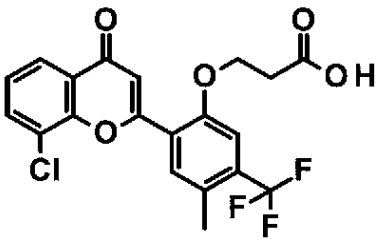
実施例Ａ０４３：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メ

トキシ－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸
【化２１０】



Ａ０４３

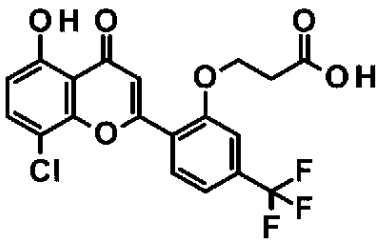
【０４４０】
実施例Ａ０４３は、工程１で３－［２－（７－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ０２３）の代わりに、３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ００７）を出発物質として使用することにより、実施例Ａ０４２の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９９－８．０５（ｍ，３Ｈ），７．７４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．１２（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．４３（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），２．７０－２．８０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４３．１。
【０４４１】
実施例Ａ０４４：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸
【化２１１】



Ａ０４４

【０４４２】
実施例Ａ０４４は、工程１で３－［２－（７－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ０２３）の代わりに、３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ００６）を出発物質として使用することにより、実施例Ａ０４２の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ７．９８－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．９０－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．３７－４．４７（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２７．１。
【０４４３】
実施例Ａ０４５：３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸

【化２１２】

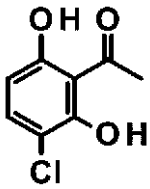


Ａ０４５

【０４４４】

工程１：１－（３－クロロ－２，６－ジヒドロキシ－フェニル）エタノンの調製

【化２１３】



Ａ０４５ａ

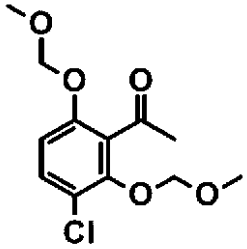
【０４４５】

酢酸（２５ｍＬ）中の１－（２，６－ジヒドロキシフェニル）エタン－１－オン（５．０ｇ、３２．９ｍｍｏｌ）、１－クロロピロリジン－２，５－ジオン（５．２７ｇ、３９．４ｍｍｏｌ）の混合物を５０°Ｃで２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で粉砕し、次いで懸濁液をフィルタにかけた。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～３：１の溶離液）で精製して、１－（３－クロロ－２，６－ジヒドロキシ－フェニル）エタノン（５．０ｇ、収率８１．５％）を黄色の固体として得た。

【０４４６】

工程２：１－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］エタノンの調製

【化２１４】



Ａ０４５ｂ

【０４４７】

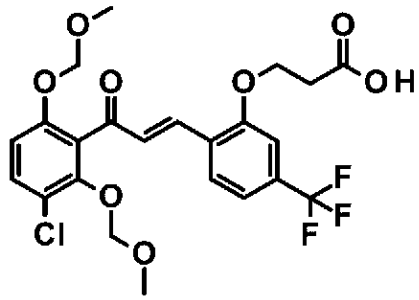
０℃に冷却したＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－（３－クロロ－２，６－ジヒドロキシ－フェニル）エタノン（５００．０ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（３２１．５６ｍｇ、８．０４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で２０分間撹拌し、次に得られた溶液にブロモメチルメチルエーテル（０．６６ｍＬ、８．０４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。反応が完了した後、反応物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄

し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～１０：１で溶出）で精製して、１－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］エタノン（４００ｍｇ、５３．４％収率）をオフホワイトの固体として得た。

【０４４８】

工程３：３－［２－［（Ｅ）－３－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化２１５】



Ａ０４５ｃ

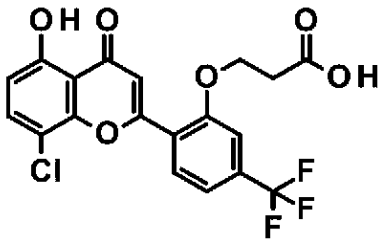
【０４４９】

エタノール（５ｍＬ）中の１－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］エタノン（８３．１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および３－［２－ホルミル－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＨ（１７１ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌの添加によりｐＨ約６に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で２回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、３－［２－［（Ｅ）－３－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（１５０ｍｇ、９７．４％収率）オレンジ色の油として得た。

【０４５０】

工程４：３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化２１６】



Ａ０４５

【０４５１】

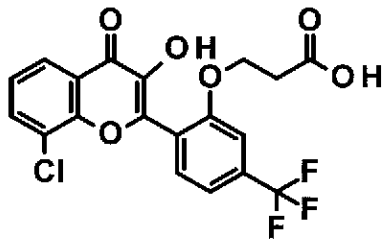
ＤＭＳＯ（８ｍｌ）中の３－［２－［（Ｅ）－３－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液にI_2（５．１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１４０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた

有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（３９．３ｍｇ、３７．１％収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ．１２．５３（ｓ，１Ｈ），８．１１－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｔ，Ｊ＝５．８　Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝５．８　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２９．０。

【０４５２】

実施例Ａ０４６：３－［２－（８－クロロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸

【化２１７】

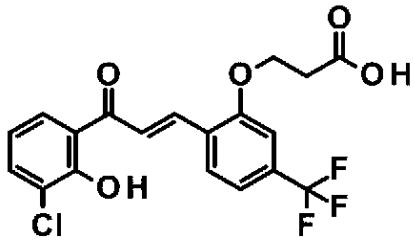


Ａ０４６

【０４５３】

工程１：３－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化２１８】



Ａ０４６ａ

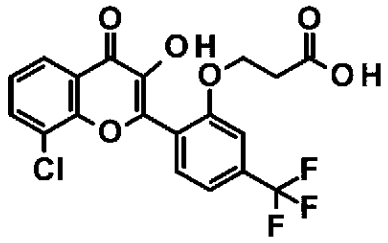
【０４５４】

化合物Ａ０４６ａを、工程２で１－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンを出発物質として使用することによって、実施例００３ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０４５５】

工程２：３－［２－（８－クロロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化２１９】



Ａ０４６

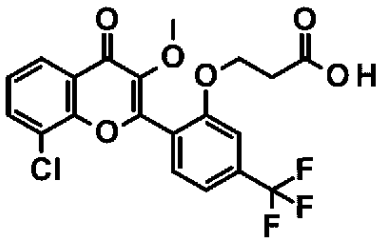
【０４５６】

ジオキサン（３ｍＬ）中の３－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（１００ｍｇ、２４０μｍｏｌ）の溶液に、ジエチルアミン（５２．３ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびＨ$_2$Ｏ$_2$（０．５ｍＬ、３０％）を室温で加え、次に反応物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［２－（８－クロロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（７０ｍｇ、２２．５％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．２１－１２．３１（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．５５（ｍ，２Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２９．１。

【０４５７】

実施例Ａ０４７：３－［２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸

【化２２０】

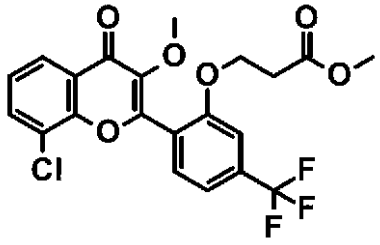


Ａ０４７

【０４５８】

工程１：３－［２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチルの調製

【化２２１】

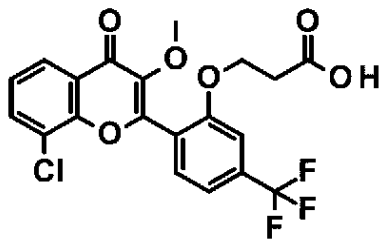


Ａ０４７ａ

【０４５９】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－［２－（８－クロロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ０４６、７０．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液にヨードメタン（７５ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１の溶離液）で精製して、３－［２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル（５０ｍｇ、５７．４％収率）を黄色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５７．１。

【０４６０】
工程２：３－［２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化２２２】

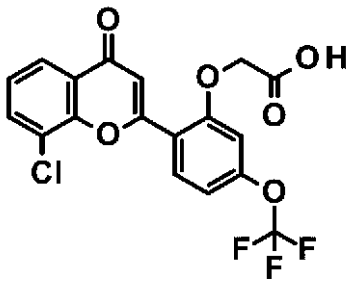


Ａ０４７

【０４６１】
塩酸（３６％～３８％）中の３－［２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル（５０ｍｇ、収率５７．４％）の混合物％を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（２１．６ｍｇ、４５．７％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．２４－１２．３２（ｍ，１Ｈ），８．０７－８．１２（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｓ，２Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４３．１。

【０４６２】
実施例Ａ０４８：２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］酢酸

【化２２３】

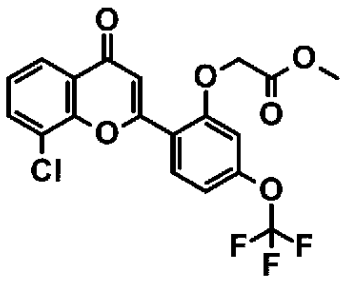


Ａ０４８

【０４６３】

工程１：２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］酢酸メチルの調製

【化２２４】



Ａ０４８

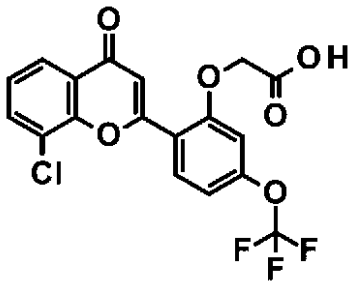
【０４６４】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－９、１．２ｇ、３．３６ｍｍｏｌ、表３の「コア」）および２－ブロモ酢酸メチル（７７２ｍｇ、５．０５ｍｍｏｌ、表３の「ＳＭ３」）の溶液にK_2CO_3（１．３９ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、４Ｎ　ＨＣｌの添加によりＰＨ約４に調整した。得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）で３回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～３：１で溶出）で精製して、２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］酢酸メチル（１．０ｇ、６９．３％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２９．１。

【０４６５】

工程２：２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］酢酸の調製

【化２２５】



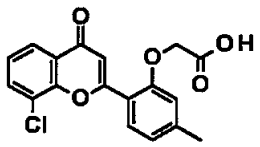
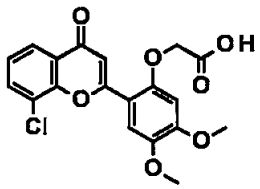
Ａ０４８

【０４６６】
ＴＨＦ（５ｍｌ）および水（５ｍｌ）の２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］酢酸メチル（１．０ｇ、２．３３ｍｍｏｌ）の混合溶液にＬｉＯＨ（３３５ｍｇ、１４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、４Ｎ　ＨＣｌを添加することにより反応物をｐＨ約４に調整し、次にＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］酢酸（７００ｍｇ、収率７２．４％）を白色発泡体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０８－８．１８（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．３１（ｍ，２Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４１５．１。

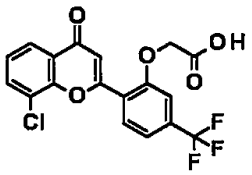
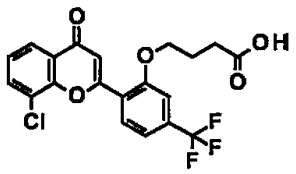
【０４６７】
以下の実施例Ａ０４９～実施例Ａ０７２は、工程１で８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－９）を「ＣＯＲＥ」に置き換え、２－ブロモ酢酸メチルを「ＳＭ３」に置き換えて、実施例Ａ０４８の調製について記載された手順と同様に調製した。「ＣＯＲＥ」および「ＳＭ３」は、表３に示す試薬である。

【表３－１】

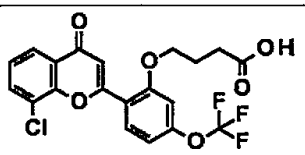
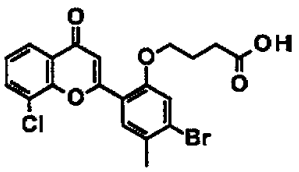
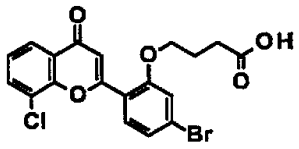
表３．化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	ＣＯＲＥおよびＳＭ３	^{1}Ｈ ＮＭＲおよび（ＥＳＩ$^+$）
Ａ０４９	２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２ ＳＭ３：２－ブロモ酢酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １３．０７－１３．３７（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．８９－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．００－７．０９（ｍ，２Ｈ），４．８５－４．９６（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．４３（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３４５．１。
Ａ０５０	２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１０ ＳＭ３：２－ブロモ酢酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９４－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．５２（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），３．８６－３．９５（ｍ，３Ｈ），３．７５－３．８４（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３９１．０。
Ａ０５１	２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１ ＳＭ３：２－ブロモ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．８２－１３．５２

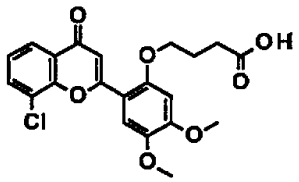
【表３－２】

	酢酸 	酢酸メチル	（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｄ，*Ｊ* ＝ ８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄ，*Ｊ* ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：３９９．１。
Ａ０５２	４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１ ＳＭ３：４－ブロモブタン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０１－１２．２０（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．１５（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，*Ｊ* ＝ ７．９，１．２ Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｔ，*Ｊ* ＝ ６．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．３７－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．９７－２．０６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４２７．２。
Ａ０５３	４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］ブタン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＳＭ３：４－ブロモブタン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．２３（ｓ，１Ｈ），８．０４－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．４８

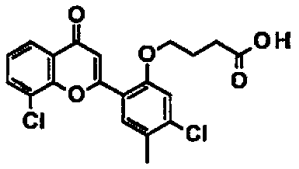
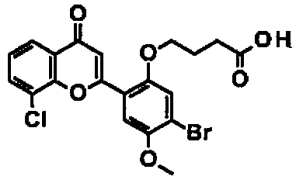
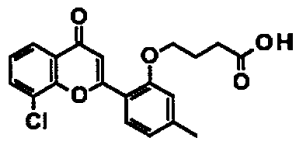
【表３－３】

			－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０１－７．０４（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．２６（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．０６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４３．１。
Ａ０５４	４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］ブタン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－６ ＳＭ３：４－ブロモブタン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１７（ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５５（ｍ，２Ｈ），６．９６－７．０２（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．２２（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．４１（ｍ，５Ｈ），１．９２－２．０５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５１．１。
Ａ０５５	４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ブタン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ３：４－ブロモブタン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０３－１２．２４（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．４５

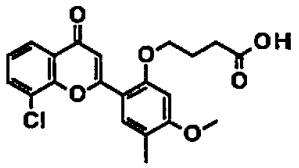
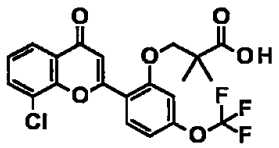
【表３－４】

			（ｍ，　１Ｈ），７．０１－７．０５（ｍ，　１Ｈ），４．１６－４．２６（ｍ，　２Ｈ），２．３６－２．４４（ｍ，　２Ｈ），１．９６－２．０６（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３７．１。
Ａ０５６	４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］ブタン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１０ ＳＭ３：４－ブロモブタン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１１．７８－１２．４０　（ｂｒｓ，　１Ｈ），７．７３－８．２３（ｍ，　２Ｈ），７．３２－７．６３（ｍ，　２Ｈ），６．９４－７．１５（ｓ，　１Ｈ），６．４４－６．９２（ｍ，　１Ｈ），４．０５－４．３０（ｍ，　２Ｈ），３．８４－３．９４（ｍ，　３Ｈ），３．６３－３．８４（ｍ，　３Ｈ），２．４１－２．４７（ｍ，　２Ｈ），１．８８－２．０８（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１９．１。
Ａ０５７	４－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］ブタン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５ ＳＭ３：４－ブロモブタン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．２７（ｓ，　１Ｈ），７．９６－８．０４（ｍ，　２Ｈ），７．８３－７．８９（ｍ，　１Ｈ），７．４６－７．５３（ｍ，　１Ｈ），７．３４－７．４０（ｍ，　１Ｈ），

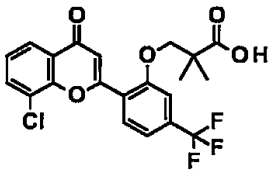
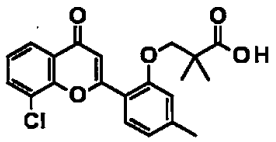
【表３－５】

			６．９７－７．０２（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．２２（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．４３（ｍ，５Ｈ），１．９５－２．０５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４０７．１。
Ａ０５８	４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］ブタン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－７ ＳＭ３：４－ブロモブタン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．２２（ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．０３－７．０９（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４６７．１。
Ａ０５９	４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］ブタン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２ ＳＭ３：４－ブロモブタン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．２６（ｓ，１Ｈ），７．９５－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．９６－７．０７（ｍ，２Ｈ），４．１２－４．２２（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．４３（ｍ，５Ｈ），１．９５－２．０５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４０７．１。

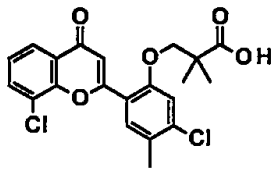
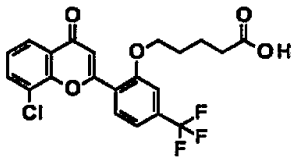
【表３－６】

			２．３９－２．４５（ｍ，５Ｈ），１．９７－２．０８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：３７３．１。
Ａ０６０	４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］ブタン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１２ ＳＭ３：４－ブロモブタン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，J＝７．８２ Ｈｚ，２Ｈ），７．６９－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．７５－６．８４（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．９９－２．１０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４０３．１。
Ａ０６１	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＳＭ３：２，２－ジメチル－３－（トシルオキシ）プロパン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９８－８．０７（ｍ，３Ｈ），７．４４－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．９１－７．０２（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ ｏｂ

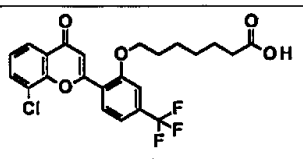
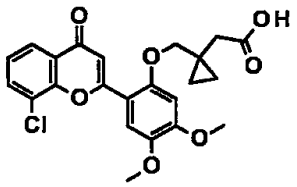
【表３－７】

			ｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４５７．１。
Ａ０６２	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１ ＳＭ３：２，２－ジメチル－３－（トシルオキシ）プロパン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１６－１２．４１（ｍ，１Ｈ），８．２５－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｄ，J ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．８１（ｍ，３Ｈ），７．５４－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３８（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．９５（ｍ，２Ｈ），１．００（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４４１．１。
Ａ０６３	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロパン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２ ＳＭ３：２，２－ジメチル－３－（トシルオキシ）プロパン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．３５（ｓ，１Ｈ），７．９４－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．９６－７．０７（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３８７．１。
Ａ０６４	３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４

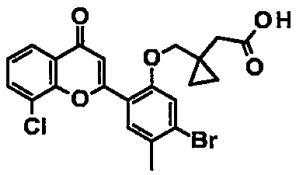
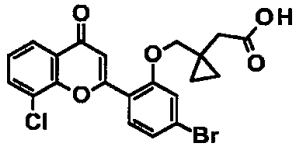
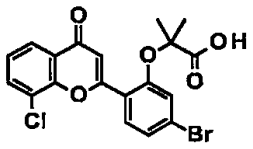
【表３－８】

	ークロメンー２ーイル）ー４ーメチルーフェノキシ]ー２，２ージメチループロパン酸 	１５ ＳＭ３：２，２ージメチルー３－（トシルオキシ）プロパン酸メチル	００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９５－８．０５ （ｍ，２Ｈ），７．８１－７．９０ （ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５４ （ｍ，１Ｈ），７．３５－７．４３ （ｍ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．２１ （ｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），１．２３ （ｓ，６Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）[（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$]：４２１．１。
Ａ０６５	５－［２－（８－クロロー４－オキソークロメンー２ーイル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ]ペンタン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔー１ ＳＭ３：５－ブロモペンタン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８５－１２．１４ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０９－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．９８－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．６１（ｍ，３Ｈ），７．０６－７．１４（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．３２（ｍ，２Ｈ），２．２９ （ｔ，J ＝ ７．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．７６－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．７２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）[（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$]：４４１．３。
Ａ０６６	７－［２－（８－クロロー４－オキソークロメンー２ーイル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ]ヘプタン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔー１ ＳＭ３：７－ブロモヘプタン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．９２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１０－８．１７ （ｍ，

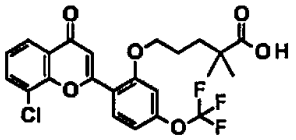
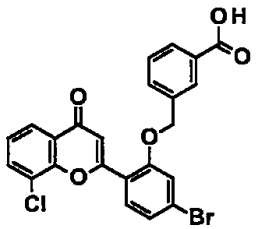
【表３－９】

			1H), 7.98－8.07 (m, 2H), 7.45－7.58 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.21－4.30 (m, 2H), 2.11－2.20 (m, 2H), 1.75－1.87 (m, 2H), 1.40－1.54 (m, 4H), 1.26－1.39 (m, 2H). MS obsd. (ESI+) [(M+H)+]: 469.2。
A067	2－[1－[[2－(8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル)－4，5－ジメトキシ－フェノキシ]メチル]シクロプロピル]酢酸 	CORE：Int－10 SM3：2－[1－(ブロモメチル)シクロプロピル]酢酸メチル（CAS番号：855473－50－6、カタログ番号：PBGJ3164、PharmaBlock (NanJing) R&D Co. Ltdから)。	1H NMR (DMSO－d_6, 400MHz): δ ppm 13.11－13.25 (m, 1H), 8.95－9.08 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.46－8.56 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.12－5.15 (m, 2H), 4.94 (s, 3H), 4.86 (s, 3H), 3.45－3.49 (m, 2H), 1.61－1.74 (m, 4H). MS obsd. (ESI+) [(M+H)+]: 445.1。
A068	2－[1－[[5－ブロモ－2－(8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル)－4－メチル－フェノキシ]メチル]シクロプロ	CORE：Int－6 SM3：2－[1－(ブロモメチル)シクロプロピル]酢酸	1H NMR (DMSO－d_6, 400MHz): δ ppm 7.94－8.05 (m, 2H), 7.83

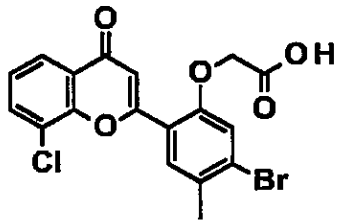
【表３－１０】

	ピル］酢酸 	メチル	－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．０４－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），２．３８（ｓ，５Ｈ），０．５１－０．６９（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４７７．１。
Ａ０６９	２－［１－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロプロピル］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ３：２－［１－（ブロモメチル）シクロプロピル］酢酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１９（ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．１７（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），２．４３（ｓ，２Ｈ），０．５３－０．７２（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４６３．１。
Ａ０７０	２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－メチル－プロパン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ３：２－ブロモ－２－メチル－プロパン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １３．５４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，J＝７．９，１．９Ｈｚ，２Ｈ），７．８４（ｄ，J＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｄ，

【表３－１１】

			J ＝ １．７ Ｈｚ，　１Ｈ），６．９７　（ｓ，１Ｈ），１．６２（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３７．０。
Ａ０７１	５－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－２，２－ジメチル－ペンタン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＳＭ３：５－ブロモ－２，２－ジメチル－ペンタン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９８－８．０８　（ｍ，３Ｈ），７．４５－７．５６　（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．３０　（ｍ，２Ｈ），７．００－７．０８　（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．２３　（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．７８　（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．６５　（ｍ，２Ｈ），１．０８－１．１５　（ｍ，８Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４８５．１。
Ａ０７２	３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］安息香酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ３：３－（ブロモメチル）安息香酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．７９－１３．１８　（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０４－８．０９　（ｍ，１Ｈ），７．８８－８．０１　（ｍ，４Ｈ），７．７４　（ｄ，J ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２　（ｄ，J ＝ １．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．５７　（ｍ，３Ｈ），７．００　（ｓ，

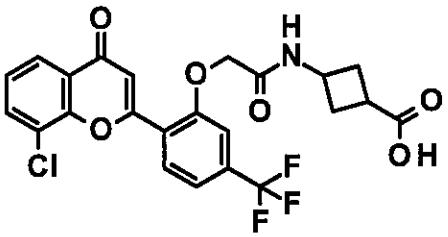
【表３－１２】

			１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４８５．０。
Ａ０７３	２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－６ ＳＭ３：２－ブロモ酢酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９７－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．９０－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．３５（ｍ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），２．３６－２．４３（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４２３．１。

【０４６８】

実施例Ａ０７４：３－［［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］アミノ］シクロブタンカルボン酸

【化２２６】

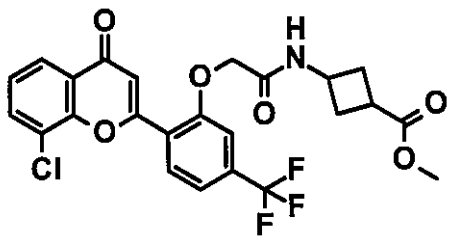


Ａ０７４

【０４６９】

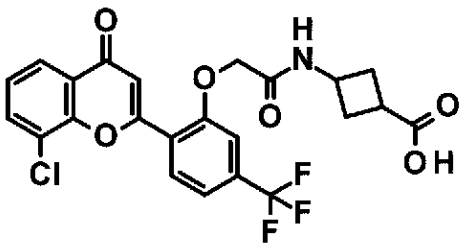
工程１：３－［［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］アミノ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化２２７】



Ａ０７４ａ

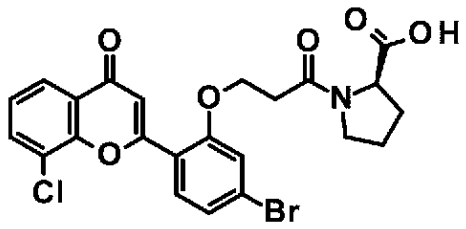
【０４７０】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］酢酸（実施例Ａ０５１、２００．０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、３－アミノシクロブタンカルボン酸メチル（７７．８ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（２６９．２６ｍｇ、０．７１０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１の溶離液）で精製して、３－［［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］アミノ］シクロブタンカルボン酸メチル（１５０ｍｇ、５８．１％収率）を淡黄色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１０．０。
【０４７１】
工程２：３－［［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］アミノ］シクロブタンカルボン酸の調製
【化２２８】



Ａ０７４

【０４７２】
ＴＨＦ（８ｍＬ）と水（２ｍＬ）との混合溶媒中の３－［［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］アミノ］シクロブタンカルボン酸メチル（１５０．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に水酸化リチウム（４４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をＨＣｌ（１Ｍ）の添加によりｐＨ約３に調整した。次に、得られた懸濁液をフィルタにかけ、固体を回収して、３－［［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］アミノ］シクロブタンカルボン酸（１１４．７ｍｇ、５８．０９％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１１．９９－１２．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４４－８．５２（ｍ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．１，０．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），４．７７－４．８８（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．２６（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．９９－２．１１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９６．０。
【０４７３】
実施例Ａ０７５：（２Ｒ）－１－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパノイル］ピロリジン－２－カルボン酸

【化２２９】

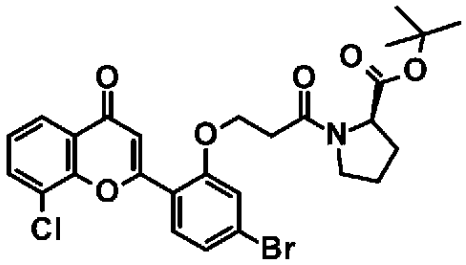


Ａ０７５

【０４７４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－１－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパノイル］ピロリジン－２－カルボキシレートの調製

【化２３０】



Ａ０７５ａ

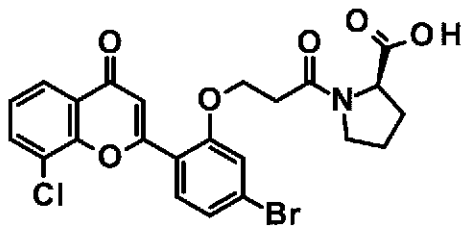
【０４７５】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ００４、２００．０ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ、表４の「ＥＸ」）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－ピロリジン－２－カルボキシレート（１２１．２６ｍｇ、０．７１０ｍｍｏｌ、表４の「ＡＭＩＮＥ」）およびＤＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（２６９．２６　ｍｇ、０．７１０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１で溶出）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－１－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパノイル］ピロリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、７３．４４％収率）を淡黄色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５７６．０。

【０４７６】

工程２：（２Ｒ）－１－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパノイル］ピロリジン－２－カルボン酸の調製

【化２３１】



Ａ０７５

【０４７７】

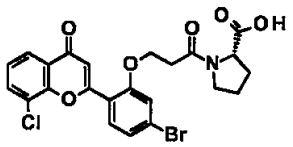
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－１－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパノイル］ピロリジン－２－カルボキシレート（２００．０ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（２．０ｍＬ、２５．９６ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を室温で４時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、（２Ｒ）－１－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパノイル］ピロリジン－２－カルボン酸（８５．１ｍｇ、４６．９７％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．３８（ｓ，１Ｈ），７．９９－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．３７－４．４９（ｍ，２Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｄｔ，Ｊ＝７．４，４．５　Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．９２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２０．０。

【０４７８】

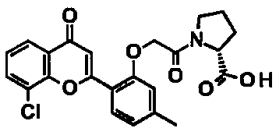
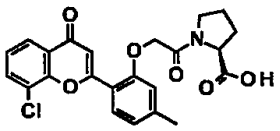
以下の実施例Ａ０７６～実施例Ａ０８３は、工程１で３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ００４）を「ＥＸ」に置き換えて、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－ピロリジン－２－カルボキシレートを「ＡＭＩＮＥ」に置き換えて、実施例Ａ０７５の調製について記載された手順と同様に調製した。「ＥＸ」および「ＡＭＩＮＥ」は、表４に示す試薬である。

【表４－１】

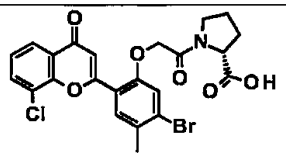
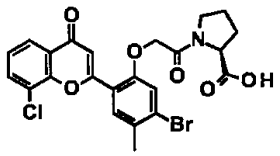
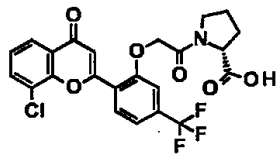
表４：化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	EXおよびAMINE	^{1}H NMRおよび(ESI$^+$)
A076	(2*S*)－1－[3－[5－ブロモ－2－(8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル)フェノキシ]プロパノイル]ピロリジン－2－カルボン酸 	EX：A004 AMINE：*tert*－ブチル(2*S*)－ピロリジン－2－カルボキシレート	^{1}H NMR (DMSO－d_6, 400MHz)：δ ppm 12.34 (s, 1H), 7.99－8.01 (m, 2H), 7.88 (d, *J*＝8.4 Hz, 1H), 7.46－7.56 (m, 2H), 7.43 (d, *J*＝8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*＝8.7 Hz, 1H), 4.37－4.49 (m, 2H), 4.26 (dd, *J*＝8.9, 3.3 Hz, 1H), 3.50－3.67 (m, 2H), 3.39－3.46 (m, 1H), 2.87－2.92 (m, 1H), 2.76 (dt, *J*＝7.4, 4.5 Hz, 1H), 2.09－2.19 (m, 1H), 1.81－1.92 (m, 2H). MS obsd. (ESI$^+$) [(M＋H)$^+$]：520.0.
A077	(2*R*)－1－[2－[2－(8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル)－5－メチル－フェノキシ]アセチル]ピロリジン	EX：A004 AMINE：*tert*－ブチル(2*R*)－ピロリジン－2－カルボキシレート	^{1}H NMR (DMSO－d_6, 400MHz)：δ ppm 7.87－8.02 (m, 3H), 7.39－7.53 (m,

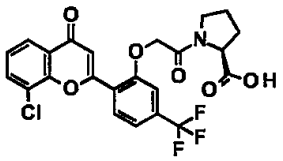
【表４－２】

	－２－カルボン酸 		２Ｈ），７．００－７．０８（ｍ，２Ｈ），５．０６（ｓ，２Ｈ），４．２６－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．８２－２．２５（ｍ，４Ｈ）ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４２．１。
Ａ０７８	（２*Ｓ*）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸 	ＥＸ：Ａ００４ ＡＭＩＮＥ：*ｔｅｒｔ*－ブチル（２*Ｓ*）－ピロリジン－２－カルボキシレート	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．８８－８．０２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．５２（ｍ，２Ｈ），６．９８－７．０７（ｍ，２Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．８１－２．０１（ｍ，３Ｈ）ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４２．１。
Ａ０７９	（２*Ｒ*）－１－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸	ＥＸ：Ａ０７３ ＡＭＩＮＥ：*ｔｅｒｔ*－ブチル（２*Ｒ*）－ピロリジン－２－カルボキシレート	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９７－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．９０－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．４２（ｍ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），

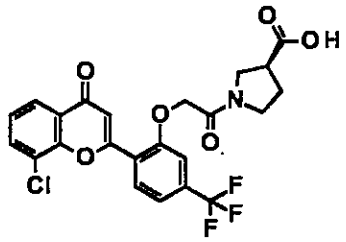
【表４－３】

			４．２６－４．３３（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．６４（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．８２－２．０１（ｍ，３Ｈ）ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２０．１。
Ａ０８０	（２*Ｓ*）－１－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸 	ＥＸ：Ａ０７３ ＡＭＩＮＥ：*ｔｅｒｔ*－ブチル（２*Ｓ*）－ピロリジン－２－カルボキシレート	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９７－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，３Ｈ），５．０６（ｓ，２Ｈ），４．２３－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．８１－２．０３（ｍ，３Ｈ）ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２０．１
Ａ０８１	（２*Ｒ*）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸 	ＥＸ：Ａ０５１ ＡＭＩＮＥ：*ｔｅｒｔ*－ブチル（２*Ｒ*）－ピロリジン－２－カルボキシレート	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１７－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，*Ｊ* ＝ ７．９，３．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｂｒｄ，*Ｊ* ＝ １３．２ Ｈｚ，３Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．２６

【表４－４】

			－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．６７（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．８３－２．０１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４９６．０。
Ａ０８２	（２*Ｓ*）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］ピロリジン－２－カルボン酸 	ＥＸ：Ａ０５１ ＡＭＩＮＥ：*ｔｅｒｔ*－ブチル（２*Ｓ*）－ピロリジン－２－カルボキシレート	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．２１（ｄ，*Ｊ* ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．６１（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．４８（ｍ，１Ｈ），５．１８－５．２７（ｓ，２Ｈ），４．２６－４．３３（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．６６（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．８７－２．００（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４９６．０。
Ａ０８３	（３*Ｓ*）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］アセチル］ピロリジン－３－カルボン酸	ＥＸ：Ａ０５１ ＡＭＩＮＥ：*ｔｅｒｔ*－ブチル（３*Ｓ*）－ピロリジン－３－カルボキシレート	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１５－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｓ，２Ｈ），７．４６－７．６６（ｍ，４Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），３．７０－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．６５（ｍ，２Ｈ），２．９２

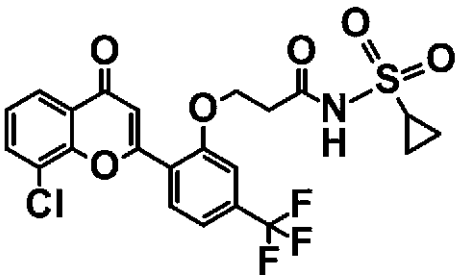
【表４－５】

			－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．９０－２．２１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９６．０。

【０４７９】

実施例Ａ０８４：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－プロパンアミド

【化２３２】



Ａ０８４

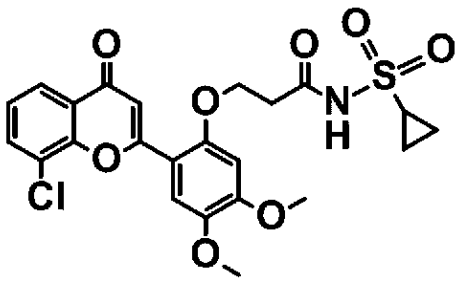
【０４８０】

０℃に冷却した１，２－ジクロロエタン（１００ｍＬ）中の３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル（実施例Ａ００２、１４５０．０ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）およびシクロプロパンスルホンアミド（６１７．４８ｍｇ、５．１ｍｍｏｌ）の溶液に四塩化チタン（１６１１．１５ｍｇ、８．４９ｍｍｏｌ）を加えた。添加後、反応混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を氷水（５０ｍＬ）へ注入することによってクエンチし、得られた溶液ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。次に、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２：１）で精製して、粗３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－プロパンアミドを得、これを分取ＨＰＬＣによりさらに精製して、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－プロパンアミドを白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８７（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．５６－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），４．４６－４．５５（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．９３（ｍ，２Ｈ），０．９０－１．１０（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１６．１。

【０４８１】

実施例Ａ０８５：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－プロパンアミド

【化２３３】

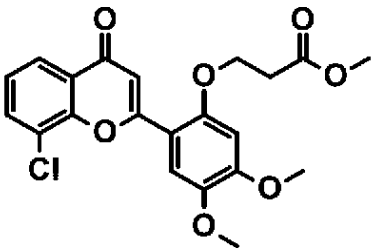


Ａ０８５

【０４８２】

工程１：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］プロパン酸メチルの調製

【化２３４】



Ａ０８５ａ

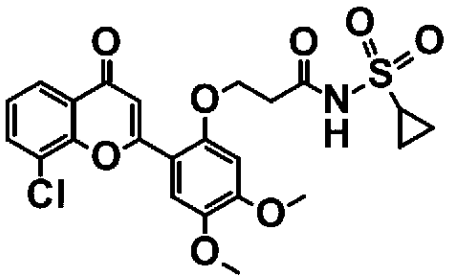
【０４８３】

実施例Ａ０３８は、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ００１）の代わりに３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４、５－ジメトキシ－フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ０１０）を出発物質として使用することにより、実施例Ａ００２の調製について記載された手順と同様に調製した。

【０４８４】

工程１：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－プロパンアミドの調製

【化２３５】



Ａ０８５

【０４８５】

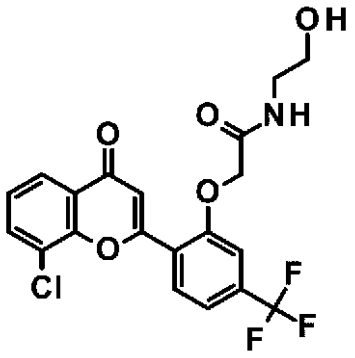
実施例Ａ０８５は、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチルの代わりに３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４、５－ジメトキシ－フェノキシ］プロパン酸メチルを出発物質として使用することにより、実施例Ａ０８４の調製について記載された

手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１１．８１－１１．９６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．９０－３．９８（ｍ，３Ｈ），３．７３－３．８６（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．９５（ｍ，２Ｈ），０．９２－１．１０（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５０８．０。

【０４８６】

実施例Ａ０８６：２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド

【化２３６】



Ａ０８６

【０４８７】

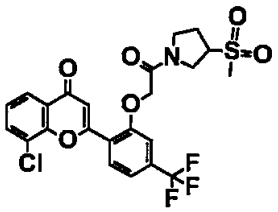
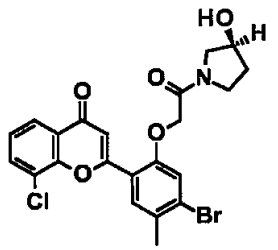
ＤＭＦ（８ｍＬ）中の２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］酢酸（実施例Ａ０５１、９３．０ｍｇ、０．２３０ｍｍｏｌ、表５の「ＥＸ」）、２－ヒドロキシエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．４７０ｍｍｏｌ、表５の「ＡＭＩＮＥ」）、ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．７００ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（１３３．０ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）に加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アセトアミド（５９ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、５６．１１％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１１－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．９９－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２９（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．６０－４．７３（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），３．１５－３．２１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４２．０。

【０４８８】

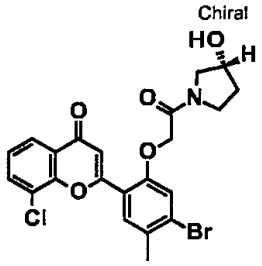
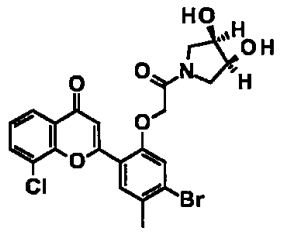
以下の実施例Ａ０８７～Ａ０８３は、表５に示す試薬の「ＥＸ」で２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］酢酸（実施例Ａ０５１）を、「ＡＭＩＮＥ」で２－ヒドロキシエチルアミンを置き換えて、実施例Ａ０８６の調製について記載された手順と同様に調製した。

【表５－１】

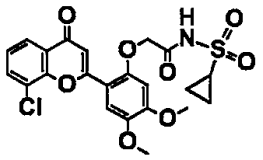
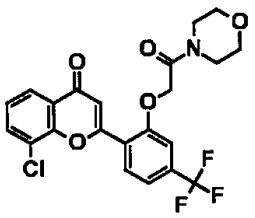
表５：化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	ＥＸおよびＡＭＩＮＥ	^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび（ＥＳＩ$^+$）
Ａ０８７	８－クロロ－２－［２－［２－（３－メチルスルホニルピロリジン－１－イル）－２－オキソ－エトキシ］－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン 	ＥＸ：Ａ０５１ ＡＭＩＮＥ：３－メチルスルホニルピロリジン	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１６－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．９５－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．６７（ｍ，４Ｈ），５．１５－５．３１（ｍ，２Ｈ），３．９６－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｄ，J＝９．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２０－２．４３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５２９．９。
Ａ０８８	２－［４－ブロモ－２－［２－［（３S）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－２－オキソ－エトキシ］－５－メチル－フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン 	ＥＸ：Ａ０７３ ＡＭＩＮＥ：（３S）－ピロリジン－３－オール	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９６－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄ，J＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．３９

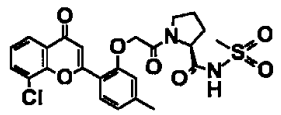
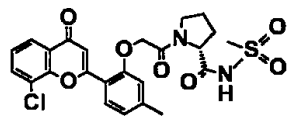
【表５－２】

			（ｓ，３Ｈ），１．６７－２．０１（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４９２．０。
Ａ０８９	２－［４－ブロモ－２－［２－［（３*Ｒ*）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］－２－オキソ－エトキシ］－５－メチル－フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン	ＥＸ：Ａ０７３ ＡＭＩＮＥ：（３*Ｒ*）－ピロリジン－３－オール	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９６－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄ，*Ｊ* ＝ １．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．４３（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．６７－２．０１（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４９１．８。
Ａ０９０	２－［４－ブロモ－５－メチル－２－［２－オキソ－２－［ｒａｃ－（３*Ｓ*，４*Ｒ*）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル］エトキシ］フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン	ＥＸ：Ａ０７３ ＡＭＩＮＥ：（３*Ｓ*，４*Ｒ*）－ピロリジン－３，４－ジオール	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１１（ｄ，*Ｊ* ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．４７（ｍ，２Ｈ），４．６４－４．８７（ｓ，２Ｈ），４．２０－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．７９（ｍ，４Ｈ），２．５９－２．６８（ｍ，

【表５－３】

			１Ｈ），２．４１－２．５０（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５０７．８。
Ａ０９１	２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド 	ＥＸ：Ａ０５０ ＡＭＩＮＥ：シクロプロパンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９５－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５３（ｍ，２Ｈ），６．７５－６．８３（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．７１（ｓ，２Ｈ），３．８４－３．９３（ｓ，３Ｈ），３．７８－３．８４（ｓ，３Ｈ），２．７７－２．８８（ｍ，１Ｈ），０．７０－０．８９（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４９４．０。
Ａ０９２	８－クロロ－２－［２－（２－モルホリノ－２－オキソ－エトキシ）－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン 	ＥＸ：Ａ０５１ ＡＭＩＮＥ：モルホリン	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．２２－８．２７（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．６５（ｍ，４Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），３．５４－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．５４（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４６８．０。
Ａ０９３	（２*Ｓ*）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）	ＥＸ：Ａ０４９ ＡＭＩＮＥ：メタン	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ

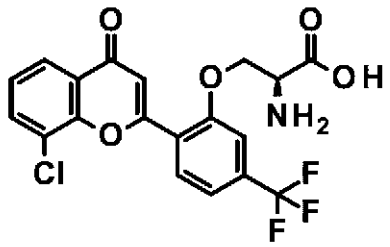
【表５－４】

	－５－メチル－フェノキシ］アセチル］－Ｎ－メチルスルホニル－ピロリジン－２－カルボキサミド 	スルホンアミド	ｐｐｍ　１１．８８（ｓ，１Ｈ），７．９１－８．０２（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．５２（ｍ，２Ｈ），６．９９－７．１０（ｍ，２Ｈ），５．０１－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．２４（ｍ，１Ｈ），１．７７－２．０３（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５１９．１。
Ａ０９４	（２*Ｒ*）－１－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］アセチル］－Ｎ－メチルスルホニル－ピロリジン－２－カルボキサミド 	ＥＸ：Ａ０４９ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１１．９５（ｓ，１Ｈ），７．９１－８．０３（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．５３（ｍ，２Ｈ），６．９８－７．１０（ｍ，２Ｈ），５．０２－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．７８－２．０３（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５１９．１。

【０４８９】

実施例Ａ０９５：（２Ｓ）－２－アミノ－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸

【化２３７】

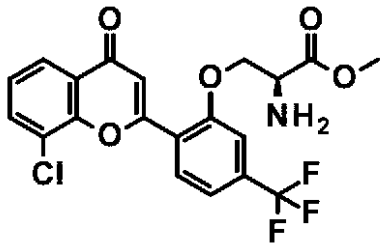


Ａ０９５

【０４９０】

工程１：（２Ｓ）－２－アミノ－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチルの調製

【化２３８】



Ａ０９５ａ

【０４９１】

ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１、１０００ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、メチルトリチル－Ｌ－セリネート（１．２７ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１．９２ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＡＤ（１．１９ｇ、１．１４ｍｌ、５．８７ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を室温で一晩撹拌した。次に、混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を１Ｎ ＨＣｌ（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。

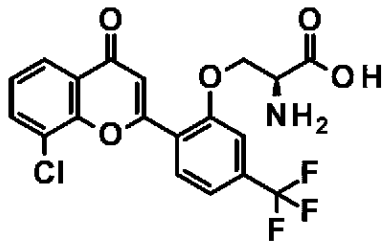
【０４９２】

残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、得られた溶液にＴＦＡ（３ｍＬ）を加えた。次に、混合物を室温で２時間撹拌した。次に、混合物を真空で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で粉砕した。次に、懸濁液をフィルタにかけ、固体を回収して、（２Ｓ）－２－アミノ－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル（１．１ｇ、８０％収率）を白色固体として得た。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４２．１。

【０４９３】

工程２：（２Ｓ）－２－アミノ－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸の調製

【化２３９】



Ａ０９５

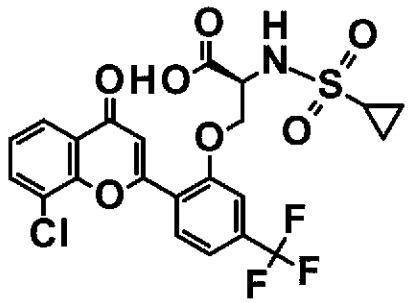
【０４９４】

ＴＨＦ（１０ｍｌ）と水（１ｍｌ）との混合溶媒中の（２Ｓ）－２－アミノ－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル（５００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（２７．１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で２時間撹拌した。次に、ＡｃＯＨ（１ｍＬ）を加えることにより反応物をクエンチし、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との混合溶媒に懸濁した。次に懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、真空中で乾燥させて、（２Ｓ）－２－アミノ－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（２００ｍｇ、収率３９．２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９８（ｍ，４Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），４．６１－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．４９（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２８．３

【０４９５】

実施例Ａ０９６：（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（シクロプロピルスルホニルアミノ）プロパン酸

【化２４０】



Ａ０９６

【０４９６】

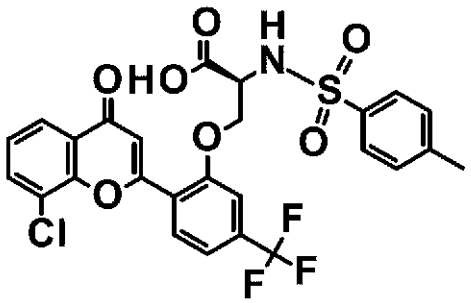
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－アミノ－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸（４０ｍｇ、９３．５μｍｏｌ）およびＴＥＡ（２８４ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）の溶液にシクロプロパンスルホニルクロリド（２６３ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を室温で一晩撹拌した。次に、ＡｃＯＨを添加して混合物をｐＨ約５．０に調整した。得られた混合物を水（１０ｍＬ）、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、次に真空で濃縮した。次に、残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（

シクロプロピルスルホニルアミノ）プロパン酸（１１ｍｇ、２１．７％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１１－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．５７（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．４１（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．６２（ｍ，１Ｈ），０．７１－０．９６（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５３２．１

【０４９７】

実施例Ａ０９７：（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（ｐ－トリルスルホニルアミノ）プロパン酸

【化２４１】



Ａ０９７

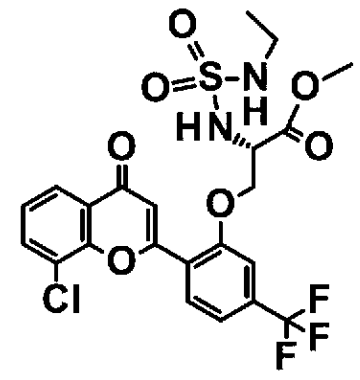
【０４９８】

実施例Ａ０９７は、クロプロパンスルホニルクロリドの代わりに出発物質として４－メチルベンゼンスルホニルクロリドを使用することにより、実施例Ａ０９６の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０９（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．５４－７．６３（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０１－７．０６（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．１２（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．２７（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５８３．３

【０４９９】

実施例Ａ０９８：（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸メチル

【化２４２】

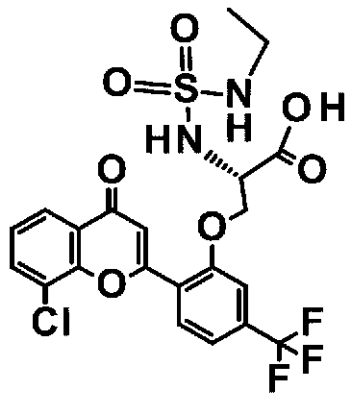


Ａ０９８

【０５００】
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－アミノ－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン酸メチル（２００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２０２ｍｇ、２２ｍｏｌ）の溶液にエチルスルファモイルクロリド（１４３ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を室温で２時間撹拌した。次に、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、得られた溶液を水（１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。次に、有機層を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ　１０：１～３：１の溶離液）によって精製して、（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸メチル（１２０ｍｇ、４５．９％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１３（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．７１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝５．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．７７－２．８６（ｍ，２Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５４９．１

【０５０１】
実施例Ａ０９９：（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸

【化２４３】



Ａ０９９

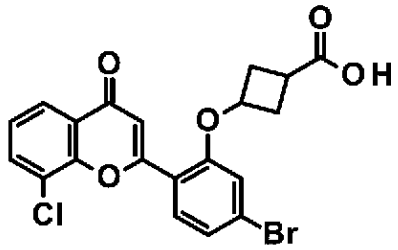
【０５０２】
ＤＣＥ（１５ｍＬ）中の（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸メチル（１６０ｍｇ、２９１μｍｏｌ）の溶液に、トリメチルスタンナノール（１５８ｍｇ、８７４μｍｏｌ）を加え、次いで混合物を９０°Ｃで１０時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣を４Ｎ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）で溶解した。次に、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、（２Ｓ）－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－（エチルスルファモイルアミノ）プロパン酸（４３．５ｍｇ、２６．５％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１３（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．５８－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝５．６　Ｈｚ，１Ｈ

），４．４５－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．１７（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．８７（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５３５．０。

【０５０３】

実施例Ｂ００１：３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸

【化２４４】

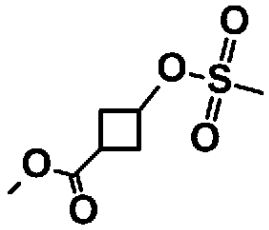


Ｂ００１

【０５０４】

工程１：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化２４５】



Ｂ００１ａ

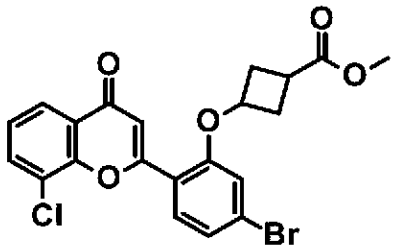
【０５０５】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の３－ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル（１ｇ、７．６８ｍｍｏｌ、表６の「ＳＭ４」として）およびＴＥＡ（１．１７ｇ、１．６１ｍＬ、１１．５ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（１．１４ｇ、７７８μＬ、９．９９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、得られた溶液を水（２０ｍＬ）で２回、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）で２回、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル（１．６ｇ、１００％）を無色油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２０９．２

【０５０６】

工程２：３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化２４６】

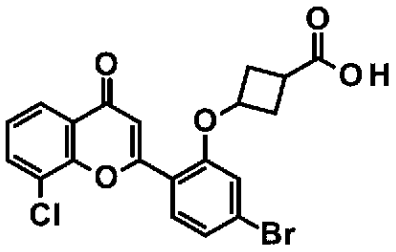


Ｂ００１ｂ

【０５０７】
ＤＭＦ（５ｍｌ）中の２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－４、１００ｍｇ、２８４μｍｏｌ、表６の「ＣＯＲＥ」として）、３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル（５９２ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）の混合物にK_2CO_3（３９３ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチルを得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

【０５０８】
工程３：３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化２４７】

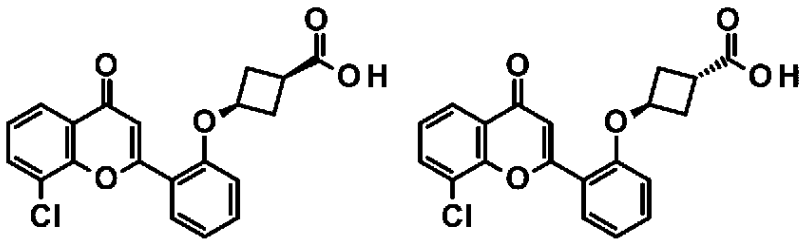


Ｂ００１

【０５０９】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）とＬｉＯＨ溶液（２Ｎ、２ｍＬ）との混合溶媒中の３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（上記で調製した粗製物）の溶液を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、２Ｎ　ＨＣｌを加えることにより反応をｐＨ約４に調整した。得られた混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸（３０ｍｇ、２工程にわたる収率２２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０１（ｄ，Ｊ＝７．８３　Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．７０　Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．５６　Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．０４－７．０９（ｍ，１Ｈ），４．８７－５．１５（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．４７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４９．１。

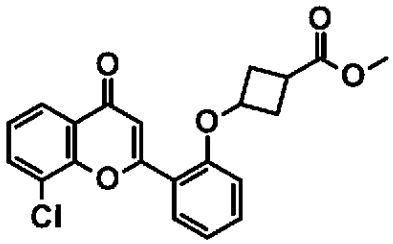
【０５１０】
実施例Ｂ００２－Ａおよび実施例Ｂ００２－Ｂ
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロ

ブタンカルボン酸、およびトランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸
【化２４８】



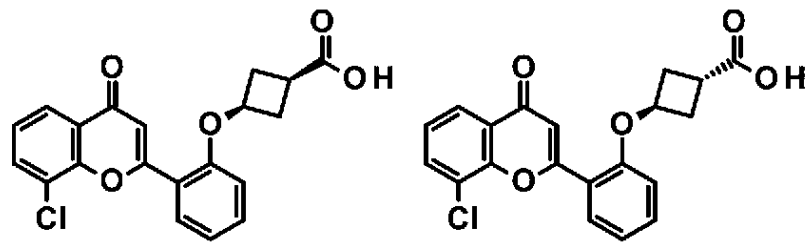
Ｂ００２－Ａ、Ｂ００２－Ｂ

【０５１１】
工程１：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製
【化２４９】



Ｂ００２ａ

【０５１２】
ＤＭＦ（５ｍｌ）中の８－クロロ－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－３、１００ｍｇ、３６７μｍｏｌ）、３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル（３０５ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の溶液に、Cs_2CO_3（４７８ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチルを得、これをさらに精製することなく次で直接使用した。
【０５１３】
工程２：シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸の調製
【化２５０】



Ｂ００２－Ａ、Ｂ００２－Ｂ

【０５１４】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）とＬｉＯＨ溶液（２Ｎ、２ｍＬ）との混合溶媒中の３－［２－（８－

クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（上記で調製した粗製物）の溶液を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、２Ｎ　ＨＣｌの添加により反応物をｐＨ約４に調整し、得られた混合物を真空中で濃縮して、粗－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによりさらに精製して、シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸のジアステレオマー（実施例Ｂ００２－Ａ、９ｍｇ、収率　％）、およびトランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸のジアステレオマー（実施例Ｂ００２－Ｂ、５６ｍｇ、収率　％）を得た。

実施例Ｂ００２－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０１（ｑｄ，Ｊ＝１．５２，７．９２　Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝１．７１，７．８３　Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１．７１，７．３４，８．５６　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８３　Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），４．７９－４．９１（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．６５　Ｈｚ，３Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝７．０９　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３７１．０

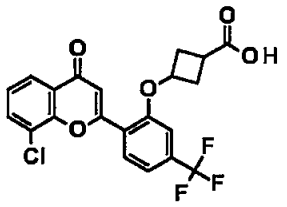
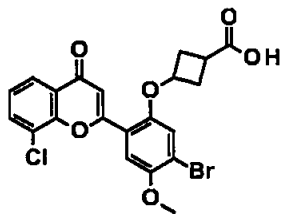
実施例Ｂ００２－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．３３－１２．４１（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．８３　Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝１．７１，７．８３　Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．９５　Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．３１　Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｓ，１Ｈ），３．１０－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．４７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３７１．１．

【０５１５】

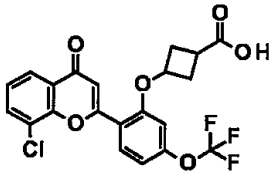
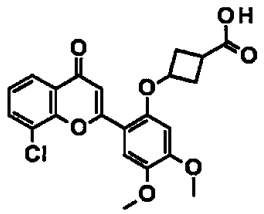
以下の実施例Ｂ００３～実施例Ｂ０１０は、工程１で３－ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチルを「ＳＭ４」に置き換え、工程２で２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－４）を「ＣＯＲＥ」に置き換え、実施例Ｂ００１の調製について記載された手順と同様に調製した。「ＳＭ４」および「ＣＯＲＥ」は、表６に示す試薬である。

【表６Ａ－１】

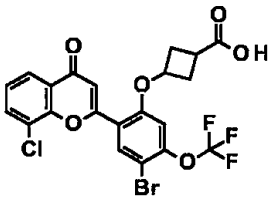
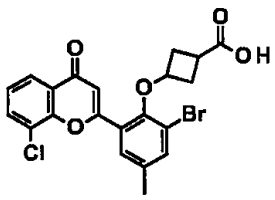
表６．化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	COREおよびSM4	^{1}H NMRおよび(ESI$^+$)
B003	3－[2－(8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル)－5－(トリフルオロメチル)フェノキシ]シクロブタンカルボン酸 	CORE：Int－1 SM4：3－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート	^{1}H NMR (DMSO－d_6, 400MHz)：δ ppm 12.4 (br s, 1H), 8.12－8.14 (m, 1H), 8.02－8.05 (m, 2H), 7.50－7.52 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.16－5.19 (m, 1H), 3.12－3.17 (m, 1H), 2.68－2.76 (m, 2H), 2.40－2.47 (m, 2H). MS obsd. (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]：439.1。
B004	3－[5－ブロモ－2－(8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル)－4－メトキシ－フェノキシ]シクロブタンカルボン酸 	CORE：Int－7 SM4：3－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート	^{1}H NMR (DMSO－d_6, 400MHz)：δ ppm12.42 (s, 1H), 7.96－8.04 (m, 2H), 7.61－7.66 (m, 1H), 7.47－7.53 (m, 1H), 7.21－7.36 (m, 1H), 7.04－7.13 (m, 1H), 4.77－5.07 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.63－3.17 (m, 3H), 2.18－2.44 (m,

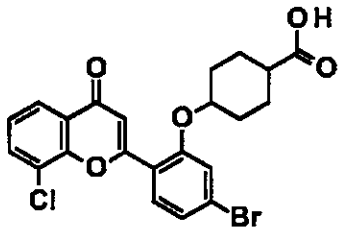
【表６Ａ－２】

			２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４７９．１。
Ｂ００５	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＳＭ４：３－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．２７（ｓ，　１Ｈ），７．９９－８．１０（ｍ，　３Ｈ），７．４４－７．５７（ｍ，　１Ｈ），７．１７－７．２７（ｍ，　１Ｈ），６．９７－７．１０（ｍ，　２Ｈ），４．８５－５．１５（ｍ，　１Ｈ），２．７１－３．２１（ｍ，　３Ｈ），２．３７－２．４５（ｍ，　１Ｈ），２．２０－２．２９（ｍ，　１Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５５．１。
Ｂ００６	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１０ ＳＭ４：３－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．２５－１２．３４（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），７．９４－８．０３　（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．６５　（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５２　（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．１７　（ｍ，１Ｈ），６．５６（ｓ，　１Ｈ），５．０３－５．１２（ｍ，　１Ｈ），３．８９　（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，　３Ｈ），３．０９－３．１９（ｍ，　１Ｈ），２．６９－２．８０

【表６Ａ－３】

			（ｍ，　２Ｈ），２．３８－２．４６（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３１．１。
Ｂ００７	３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１６ ＳＭ４：３－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．２５－８．２８　（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０６　（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．５５　（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．２４　（ｍ，１Ｈ），７．０２－７．０５　（ｍ，１Ｈ），４．９０－５．１５　（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．８２　（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．４５　（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．２９　（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５３３．１。
Ｂ００９	３－［２－ブロモ－６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１８ ＳＭ４：３－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．０９　（ｓ，　１Ｈ），８．００－８．０６　（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．７７　（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．６４　（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．５６　（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．８６　（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．６１　（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．９２　（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．４２　（ｍ，

【表６Ａ－４】

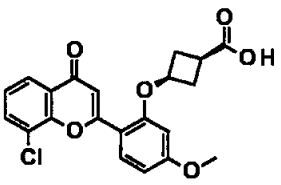
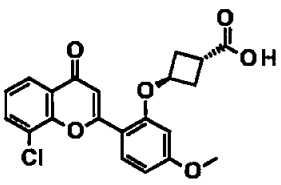
			７Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４６３．１。
Ｂ０１０	４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロヘキサンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ４：４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１１．９１－１２．１３　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），７．９６－８．０５　（ｍ，　２Ｈ），７．８１－７．８７　（ｍ，　１Ｈ），７．４５－７．５７　（ｍ，　２Ｈ），７．３４－７．４２　（ｍ，　１Ｈ），７．０２　（ｓ，１Ｈ），　４．８４－４．９４　（ｍ，０．８　Ｈ），４．６３－４．７３　（ｍ，　０．２Ｈ），　２．２７－２．３８　（ｍ，１Ｈ），　１．８３－１．９２　（ｍ，２Ｈ），　１．５７－１．７９　（ｍ，６Ｈ）　ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４７７．１。

【０５１６】

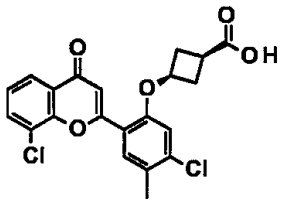
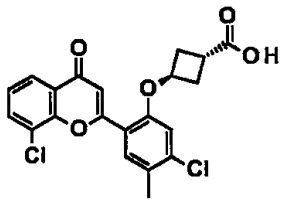
以下の化合物Ｂ０１１～Ｂ０２９は、工程１で３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチルを「ＳＭ４」に置き換え、工程１で８－クロロ－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オンを「ＣＯＲＥ」に置き換え、実施例Ｂ００２－ＡおよびＢ００２－Ｂの調製について記載された手順と同様に調製した。「ＣＯＲＥ」および「ＳＭ４」は、表６に示す試薬である。

【表６Ｂ－１】

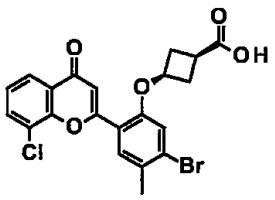
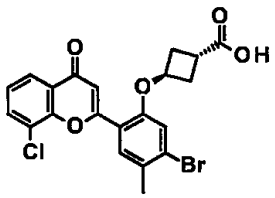
表６．化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	ＣＯＲＥおよびＳＭ４	^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび（ＥＳＩ$^+$）
Ｂ０１１－Ａ	シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１３ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ７．９２－８．０３（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．０１－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．５２－６．６１（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．７２－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．３６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４０１．１。
Ｂ０１１－Ｂ	トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１３ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．４９（ｓ，１Ｈ），７．９５－８．０３（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．４３－６．５０（ｍ，１Ｈ），４．９９－５．１１（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．１０－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．４７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓ

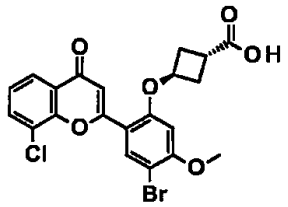
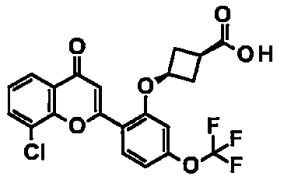
【表６Ｂ－２】

			ｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４０１．１。
Ｂ０１２－Ａ	シス－３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９５－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），４．７５－４．９１（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．７９（ｍ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４１９．１。
Ｂ０１２－Ｂ	トランス－３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ７．９７－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｓ，２Ｈ），４．９８－５．０９（ｍ，１Ｈ），３．０２－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．４３（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４１９．１。
Ｂ０１３－Ａ	シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボ	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－６ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９１－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７９－

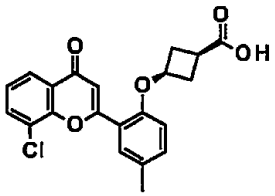
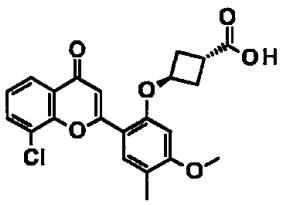
【表６Ｂ－３】

	ン酸 	タンカルボン酸メチル	７．８７（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．９７－７．０３（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．９１（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．８４（ｍ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．３０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４６３．１。
Ｂ０１３－Ｂ	トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－６ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９６－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），４．９７－５．０７（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．４３（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４６３．１。
Ｂ０１４	トランス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３４ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１２－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．１０（ｍ，１Ｈ），

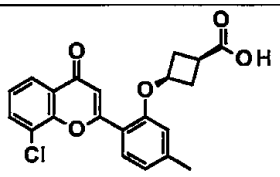
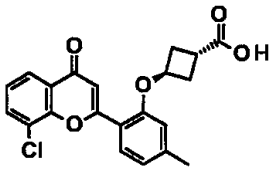
【表６Ｂ－４】

			６．６１（ｓ，１Ｈ），５．１２－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），２．７２－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．４７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４７９．１。
Ｂ０１５－Ａ	シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ１２．３３（ｓ，１Ｈ），７．９６－８．１２（ｍ，３Ｈ），７．４７－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．０５（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．９６（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５５．１。
Ｂ０１６	シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３１ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ１２．４０（ｓ，１Ｈ），７．９７－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９７－

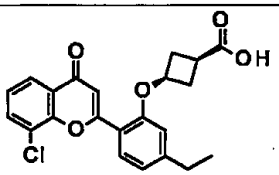
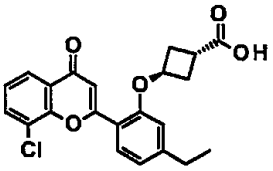
【表６Ｂ－５】

			７．０２（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．８４（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３８５．１。
Ｂ０１７	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１２ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．３１（ｓ，１Ｈ），７．９５－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．４５－６．５０（ｍ，１Ｈ），５．０６－５．１６（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．１１－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４１５．１。
Ｂ０１８－Ａ	シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．２５－１２．４４（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５３（ｍ，１

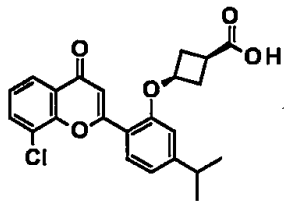
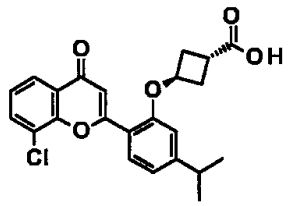
【表６Ｂ－６】

			Ｈ），７．０５－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９９－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．８８（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．３０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：３８５．１。
Ｂ０１８－Ｂ	トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．００（ｄ，J＝７．９５Ｈｚ，２Ｈ），７．８４－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．９９－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．８７（ｍ，１Ｈ），４．９４－５．０６（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．４６（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：３８５．１。
Ｂ０１９－Ａ	シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２９ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９４－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．９２

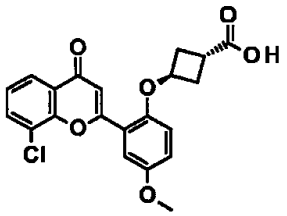
【表６Ｂ－７】

			（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５３（ｍ，１Ｈ），６．９９－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．８５（ｂｒｄ，*Ｊ*＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．３５（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｔｄ，*Ｊ*＝７．４，１．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：３９９．１。
Ｂ０１９－Ｂ	トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２９ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１１２．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，*Ｊ*＝７．９，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｄ，*Ｊ*＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｔ，*Ｊ*＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．９７－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．８６（ｍ，１Ｈ），４．９５－５．０６（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｔ，*Ｊ*＝７．６Ｈｚ，

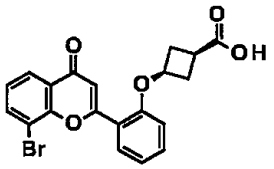
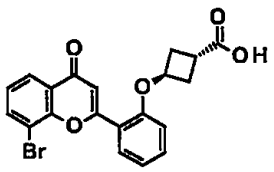
【表６Ｂ－８】

			3H). MS obsd. (ESI+) [(M+H)+]: 399.1。
B020－A	シス－3－[2－(8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル)－5－イソプロピル－フェノキシ]シクロブタンカルボン酸 	CORE：Int－30 SM4：3－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	1H NMR (DMSO－d_6, 400 MHz): δ ppm 12.34 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 39.5, 8.0 Hz, 3H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 20.5 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.84－4.92 (m, 1H), 2.97 (dq, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.18－2.31 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H). MS obsd. (ESI+) [(M+H)+]: 413.1。
B020－B	トランス－3－[2－(8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル)－5－イソプロピル－フェノキシ]シクロブタンカルボン酸 	CORE：Int－30 SM4：3－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	1H NMR (DMSO－d_6, 400 MHz): δ ppm 12.38 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 38.4, 8.0 Hz, 3H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00－7.19 (m, 2H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.00－5.09 (m, 1H), 3.07－

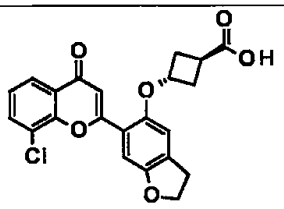
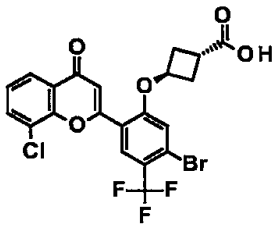
【表６Ｂ－９】

			３．２０（ｍ，１Ｈ），２．９２－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｄｄｄ，*Ｊ*＝１３．４，７．０，４．１Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｔ，*Ｊ*＝１０．９Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１３．１。
Ｂ０２１	トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３２ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．４２（ｓ，１Ｈ），７．９９－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｓ，２Ｈ），６．９５－７．０１（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．９９（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．４４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４０１．１。
Ｂ０２２－Ａ	シス－３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２８ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０８－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｔ，*Ｊ*＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｍ，１Ｈ），２．９２－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｄｄｄ，*Ｊ*＝１３．４，７．０，４．１Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｔ，*Ｊ*＝１０．９Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１３．１。
Ｂ０２１	トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３２ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．４２（ｓ，１Ｈ），７．９９－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｓ，２Ｈ），６．９５－７．０１（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．９９（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．４４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４０１．１。
Ｂ０２２－Ａ	シス－３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２８ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０８－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｔ，*Ｊ*＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｍ，１Ｈ），２．９２－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｄｄｄ，*Ｊ*＝１３．４，７．０，４．１Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｔ，*Ｊ*＝１０．９Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１３．１。

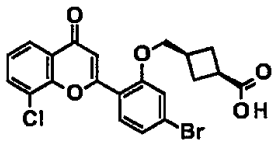
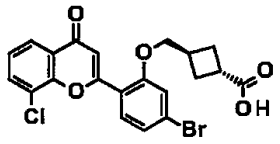
【表６Ｂ－１０】

			７．１３（ｔ，*Ｊ*＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｑｕｉｎ，*Ｊ*＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．３８（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１５．０。
Ｂ０２２－Ｂ	トランス－３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２８ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１３－８．１８（ｍ，１Ｈ），８．００－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｔ，*Ｊ*＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．１３（ｍ，２Ｈ），４．８５（ｂｒ　ｄｄ，*Ｊ*＝９．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７６－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．３２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１５．０。
Ｂ０２３	トランス－３－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル］オキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３３ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９６－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．３５

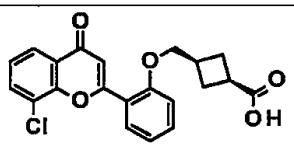
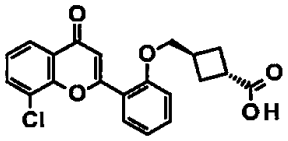
【表６Ｂ－１１】

			（ｍ，　１Ｈ），７．０７－７．１４（ｍ，　１Ｈ），６．９５－７．０４（ｍ，　１Ｈ），４．８４－５．０１（ｍ，　１Ｈ），４．４８－４．６２（ｍ，　２Ｈ），３．２３－３．３０（ｍ，　２Ｈ），３．０４－３．１５（ｍ，　１Ｈ），２．６４－２．７５（ｍ，　２Ｈ），２．３０－２．４５（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１３．１。
Ｂ０２４	トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２７ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．３１－８．３７　（ｍ，　１Ｈ），７．９７－８．０８（ｍ，　２Ｈ），７．４３－７．５７（ｍ，　２Ｈ），７．０７－７．１７（ｍ，　１Ｈ），５．１５－５．２７（ｍ，　１Ｈ），３．０３－３．２０（ｍ，　１Ｈ），２．７０－２．８２（ｍ，　２Ｈ），２．３８－２．４６（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５１６．９。
Ｂ０２５－Ａ	シス－３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ４：３－（ｐ－トリルスルホニルオキシメチル）シクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９５－８．０５　（ｍ，　２Ｈ），７．８２－７．９２（ｍ，　１Ｈ），７．４６－７．５４（ｍ，　２Ｈ），７．３９－７．４６

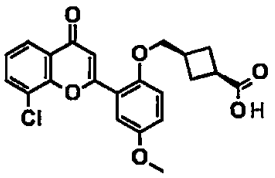
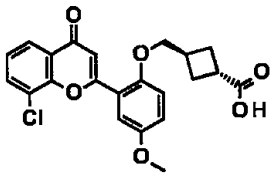
【表６Ｂ－１２】

			（ｍ，　１Ｈ），６．９７－７．０４（ｍ，　１Ｈ），４．０９－４．２１（ｍ，　２Ｈ），２．９３－３．１２（ｍ，　１Ｈ），２．６２－２．７９（ｍ，　１Ｈ），２．２０－２．３８（ｍ，　２Ｈ），１．９３－２．０６（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１６．１。
Ｂ０２５－Ｂ	トランス－３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ４：３－（ｐ－トリルスルホニルオキシメチル）シクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：　δ　ｐｐｍ　７．９６－８．０４　（ｍ，　２Ｈ），７．８４－７．９４（ｍ，　１Ｈ），７．３９－７．５６（ｍ，　３Ｈ），６．９９－７．１０（ｍ，　１Ｈ），４．１５－４．３０（ｍ，　２Ｈ），３．０３－３．１５（ｍ，　１Ｈ），２．７１－２．８６（ｍ，　１Ｈ），２．２３－２．３８（ｍ，　２Ｈ），２．０４－２．１９（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１６．１。
Ｂ０２６－Ａ	シス－３－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３ ＳＭ４：３－（ｐ－トリルスルホニルオキシメチル）シクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：　δ　ｐｐｍ　７．９５－８．０３　（ｍ，　３Ｈ），７．５７　（ｄ，　J＝１．４７　Ｈｚ，１Ｈ），　７．４９（ｔ，　J＝７．８３Ｈｚ，　１Ｈ），７．２５　（ｄ，　J＝８．０７　Ｈｚ，

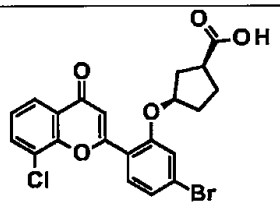
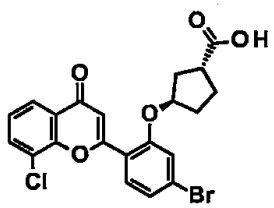
【表６Ｂ－１３】

			１Ｈ），７．１６－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄ，*Ｊ*＝７．０９Ｈｚ，２Ｈ），３．００－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｓ，１Ｈ），２．２５－２．３６（ｍ，２Ｈ），１．９６－２．０６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：３８５．１。
Ｂ０２６－Ｂ	トランス－３－［［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３ ＳＭ４：３－（ｐ－トリルスルホニルオキシメチル）シクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９４－８．０５（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．０１－７．１０（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．００－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．２１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：３８５．１。
Ｂ０２７－Ａ	シス－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３２ ＳＭ４：３－（ｐ－トリルスルホニルオキシメチル）シクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１４（ｓ，１Ｈ），７．９５－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．５７（ｍ，２Ｈ），

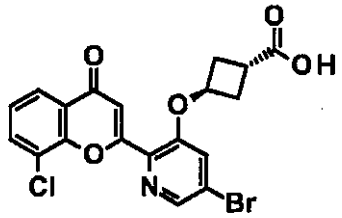
【表６Ｂ－１４】

			７．１４－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．１１（ｍ，１Ｈ），４．０２－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．９６－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．３４（ｍ，２Ｈ），１．９１－２．０４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１５．１。
Ｂ０２７－Ｂ	トランス－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］メチル］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３２ ＳＭ４：３－（ｐ－トリルスルホニルオキシメチル）シクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９５－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．０２－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．１８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１５．１。
Ｂ０２８－Ａ	シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロペンタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ４：３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）シクロペンタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．９６－１２．１６（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．９２（ｍ，１

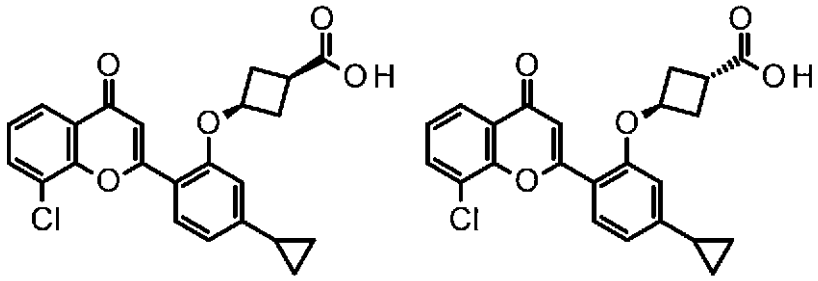
【表６Ｂ－１５】

			Ｈ），７．３８－７．５４（ｍ，３Ｈ），６．９７－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．０６－５．１７（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．４５（ｍ，１Ｈ），１．８７－２．０４（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４６３．０。
Ｂ０２８－Ｂ	トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロペンタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ４：３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）シクロペンタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０８－１２．３１（ｍ，１Ｈ），７．９５－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．５６（ｍ，３Ｈ），６．９２－７．０２（ｍ，１Ｈ），５．１５－５．２５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．９９（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．２２（ｍ，５Ｈ），１．７７－１．８９（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４６３．０。
Ｂ０２９	トランス－３－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２６ ＳＭ４：３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．４７－８．５７（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．５９（ｍ，１Ｈ），６．９４－７．０８（ｍ，１Ｈ），

【表６Ｂ－１６】

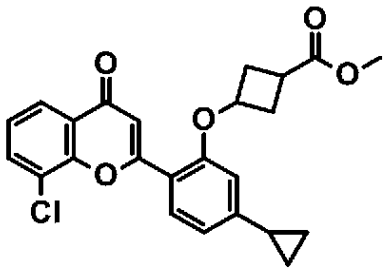
			５．０２－５．１９（ｍ，　１Ｈ），３．０４－３．１９（ｍ，　１Ｈ），２．６９－２．８０（ｍ，　２Ｈ），２．３８－２．４８（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５０．１。

【０５１７】
実施例Ｂ０３５－Ａおよび実施例Ｂ０３５－Ｂ：シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸
【化２５１】



Ｂ０３５－Ａ、Ｂ０３５－Ｂ

【０５１８】
工程１：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製
【化２５２】



Ｂ０３５ａ

【０５１９】
トルエン（１０ｍＬ）と水（１ｍＬ）との混合溶媒中の３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチルメチル（実施例Ｂ００１ｂ、８００．０ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（１０２１．１９ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’、６’－ジメトキシビフェニル（７０．８３ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）の混合に$Pd(OAc)_2$（３８７．３３ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で加

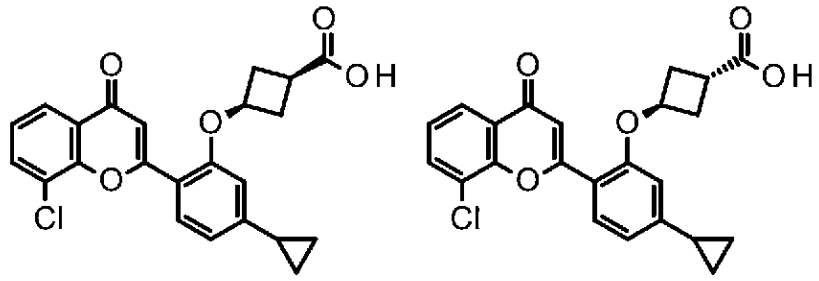
え、反応物を９０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～２：１の溶離液）によって精製して、３－［２－（８－クロロ）－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（４３０ｍｇ、５７．８％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２５．１．

【０５２０】

工程２：シス３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸

【化２５３】



Ｂ０３５－Ａ、Ｂ０３５－Ｂ

【０５２１】

実施例Ｂ０３５－ＡおよびＢ０３５－Ｂは、工程２で３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することにより、実施例Ｂ００２－ＡおよびＢ００２－Ｂの調製について記載された手順と同様に調製した。

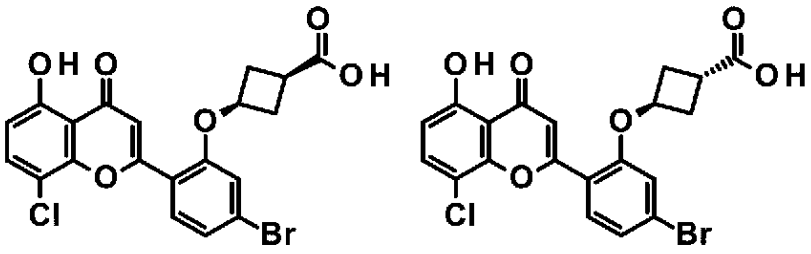
実施例Ｂ０３５－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δｐｐｍ　７．９４－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．７２－６．７９（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．９６（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．３６（ｍ，２Ｈ），１．９７－２．１０（ｍ，１Ｈ），０．９９－１．１５（ｍ，２Ｈ），０．７６－０．８９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４１１．０。

実施例Ｂ０３５－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９５－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．９８－５．１３（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．００－１．１３（ｍ，２Ｈ），０．７１－０．８５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４１１．０。

【０５２２】

実施例Ｂ０３６－Ａおよび実施例Ｂ０３６－Ｂシス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸

【化２５４】

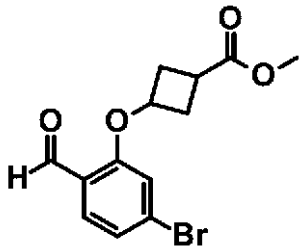


Ｂ０３６－Ａ、Ｂ０３６－Ｂ

【０５２３】

工程１：３－（５－ブロモ－２－ホルミル－フェノキシ）シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化２５５】



Ｂ０３６ａ

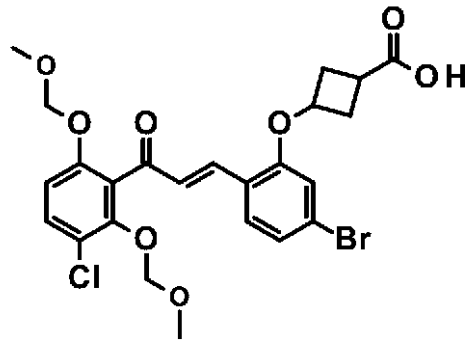
【０５２４】

ＤＭＦ（１０ｍｌ）中の４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒド（５００ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）、３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチル（７５０ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）の混合物にK_2CO_3（６９０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗３－（５－ブロモ－２－ホルミル－フェノキシ）シクロブタンカルボン酸メチル（６５７ｍｇ、８２．１％収率）を得、これをさらに精製することなく次で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３１２．９。

【０５２５】

工程２：３－［５－ブロモ－２－［（Ｅ）－３－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］－３－オキソ－プロプ－１－エニル］フェノキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化２５６】



Ｂ０３６ｂ

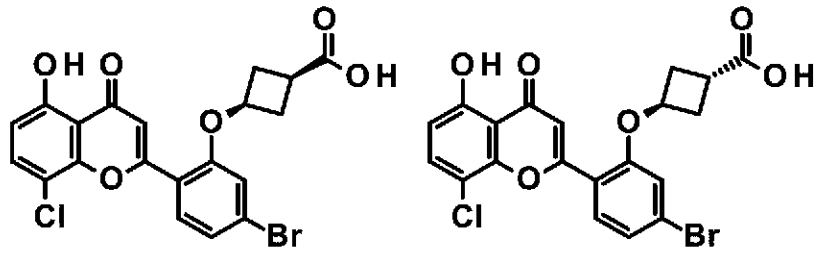
【０５２６】

エタノール（５ｍＬ）中の１－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］エタノン（８３．１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および３－（５－ブロモ－２－ホルミル－フェノキシ）シクロブタンカルボン酸メチル（８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＨ（１７１ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌの添加によりＰＨ約６に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出し、合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で２回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、３－［５－ブロモ－２－［（Ｅ））－３－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］－３－オキソ－プロプ－１－エニル］フェノキシ］シクロブタンカルボン酸（１５０ｍｇ、収率９７．４％）をオレンジ色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５５５．１。

【０５２７】

工程３：シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化２５７】



Ｂ０３６－Ａ、Ｂ０３６－Ｂ

【０５２８】

ＤＭＳＯ（８ｍｌ）中の３－［５－ブロモ－２－［（Ｅ）－３－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］－３－オキソ－プロプ－１－エニル］フェノキシ］シクロブタンカルボン酸（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液にI_2（５．１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１４０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸（実施例Ｂ０３６

－Ａ、９ｍｇ、収率　％）のジアステレオマー、およびトランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸（実施例Ｂ０３６－Ｂ、５６ｍｇ、収率　％）のジアステレオマーを得た。

実施例Ｂ０３６－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．５８（ｓ，１Ｈ），１２．２３－１２．３９（ｂｒ，１Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝１６．１，８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－５．００（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４６５．１。

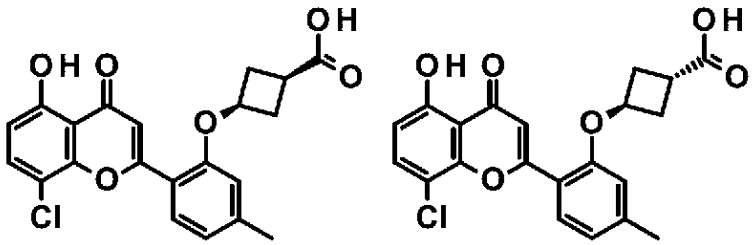
実施例Ｂ０３６－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．５８（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，２Ｈ），７．４１－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），５．０７－５．１２（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．４４２（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４６５．１。

【０５２９】

実施例Ｂ０３７－Ａおよび実施例Ｂ０３７－Ｂ

シス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸

【化２５８】



Ｂ０３７－Ａ、Ｂ０３７－Ｂ

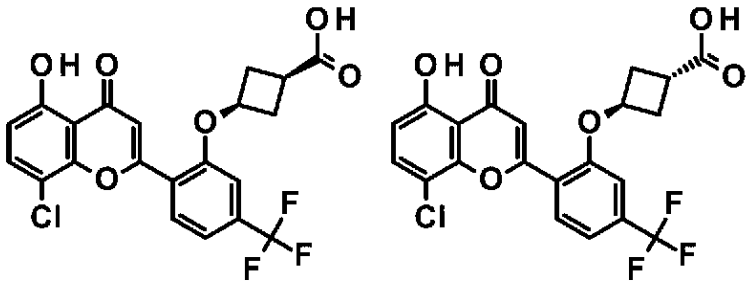
【０５３０】

実施例Ｂ０３７－ＡおよびＢ０３７－Ｂは、工程１で４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシ－４－メチル－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、実施例Ｂ０３６－ＡおよびＢ０３６－Ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。

実施例Ｂ０３７－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．５７（ｓ，１Ｈ），１２．３６（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．９５－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．９３（ｍ，２Ｈ），４．７６－４．８８（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．３３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４０１．０。

実施例Ｂ０３７－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．６１（ｓ，１Ｈ），１２．３６（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．９６－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．８９（ｍ，２Ｈ），４．９５－５．０６（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．４５（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４０１．０。

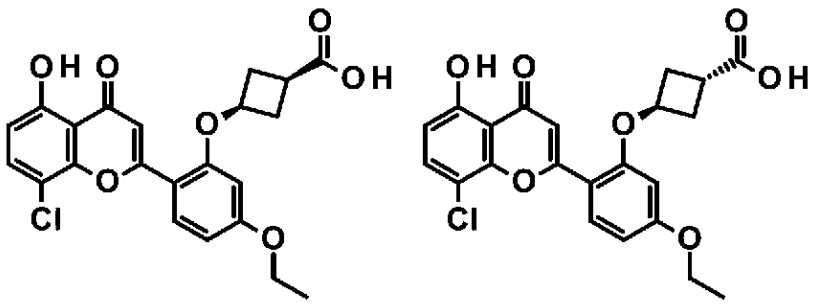
【０５３１】
実施例Ｂ０３８－Ａおよび実施例Ｂ０３８－Ｂシス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸
【化２５９】



Ｂ０３８－Ａ、Ｂ０３８－Ｂ

【０５３２】
実施例Ｂ０３８－ＡおよびＢ０３８－Ｂは、工程１で４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、実施例Ｂ０３６－ＡおよびＢ０３６－Ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。
実施例Ｂ０３８－Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．５８（ｓ，１Ｈ），１２．３６（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．９３（ｍ，１Ｈ），４．９６－５．０９（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．３７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５５．０。
実施例Ｂ０３８－Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．５１（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．１８（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．２９（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．９２（ｍ，１Ｈ），５．１１－５．２４（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．４６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５５．１。
【０５３３】
実施例Ｂ０３９－Ａおよび実施例Ｂ０３９－Ｂシス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸

【化２６０】



Ｂ０３９－Ａ、Ｂ０３９－Ｂ

【０５３４】

実施例Ｂ０３９－ＡおよびＢ０３９－Ｂは、工程１で４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドの代わりに４－エトキシ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、実施例Ｂ０３６－ＡおよびＢ０３６－Ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。

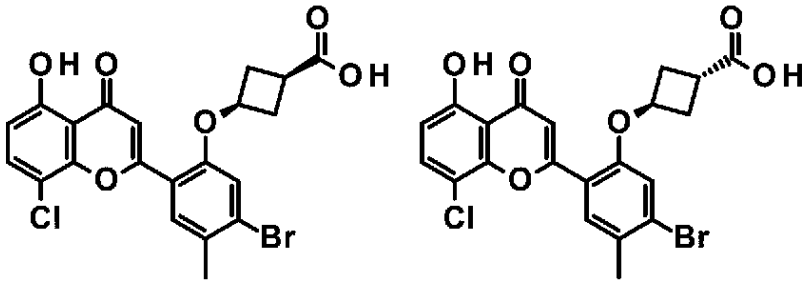
実施例Ｂ０３９－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．６９（ｓ，１Ｈ），１２．１７－１２．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９２－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．４７－６．６０（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．２１（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．３９（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．４２（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３１．１。

実施例Ｂ０３９－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．７９（ｓ，１Ｈ），７．９２－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．７１－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．３２－６．４７（ｍ，１Ｈ），４．９６－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．４０（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３１．１。

【０５３５】

実施例Ｂ０４０－Ａおよび実施例Ｂ０４０－Ｂ：シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸

【化２６１】



Ｂ０４０－Ａ、Ｂ０４０－Ｂ

【０５３６】

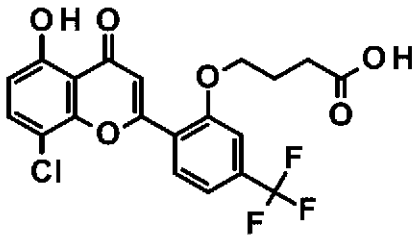
実施例Ｂ０４０－ＡおよびＢ０４０－Ｂは、工程１で４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベン

ズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、実施例Ｂ０３６－ＡおよびＢ０３６－Ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。
実施例Ｂ０４０－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．６４（ｓ，１Ｈ），１２．３４（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．９２（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．９５（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．３０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７９．０。
実施例Ｂ０４０－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．５２（ｓ，１Ｈ），１２．３８（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．９２（ｍ，１Ｈ），４．９５－５．１１（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７９．０。

【０５３７】

実施例Ｂ０４１４－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブタン酸

【化２６２】



Ｂ０４１

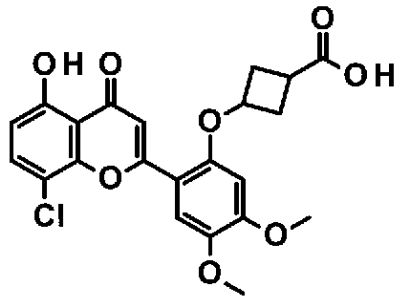
【０５３８】

実施例Ｂ０４１は、工程１で４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドの代わりに、出発物質として２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドおよび４－ブロモブタン酸メチル、ならびに３－メチルスルホニルオキシシクロブタンカルボン酸メチルを使用することにより、実施例Ｂ０３６－ＡおよびＢ０３６－Ｂの調製について記載された手順と同様に調製した。
実施例Ｂ０４１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．６３（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．９６（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．３６（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．９９－２．０８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４３．１。

【０５３９】

実施例Ｂ０４２３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］シクロブタンカルボン酸

【化２６３】



Ｂ０４２

【０５４０】

実施例Ｂ０４２は、工程１で４－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシ－４，５－ジメトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、実施例Ｂ０３６－ＡおよびＢ０３６－Ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。工程３において分取ＨＰＬＣによって精製した後、シスおよびトランスの２つのジアステレオマーが混合物として得られた。

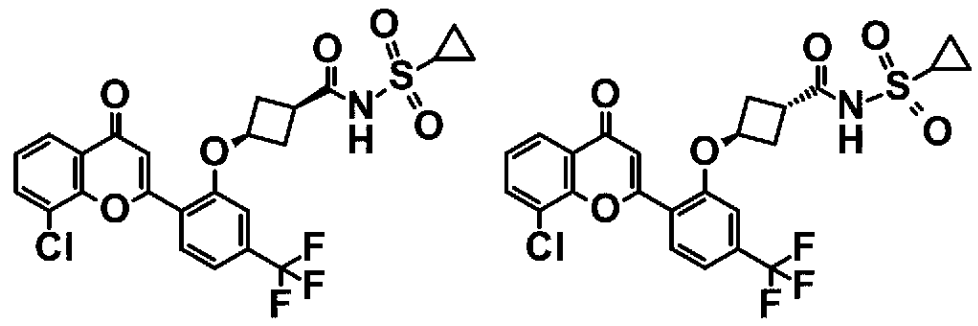
実施例Ｂ０４２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１３．５１（ｓ，１Ｈ），１２．１１－１２．３７（ｂｒ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．６２－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．９６（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．８０－３．８６（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４７．０。

【０５４１】

実施例Ｂ０４３－Ａおよび実施例Ｂ０４３－Ｂ

シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド、およびトランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド

【化２６４】

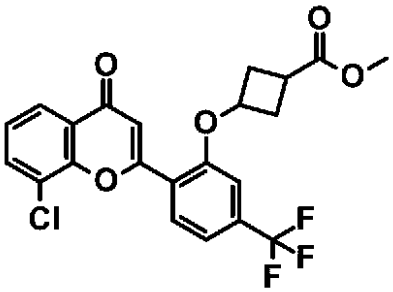


Ｂ０４３－Ａ、Ｂ０４３－Ｂ

【０５４２】

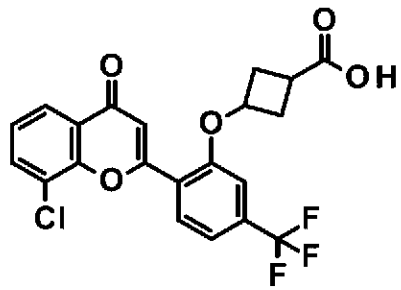
工程１：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化２６５】



Ｂ０４３ａ

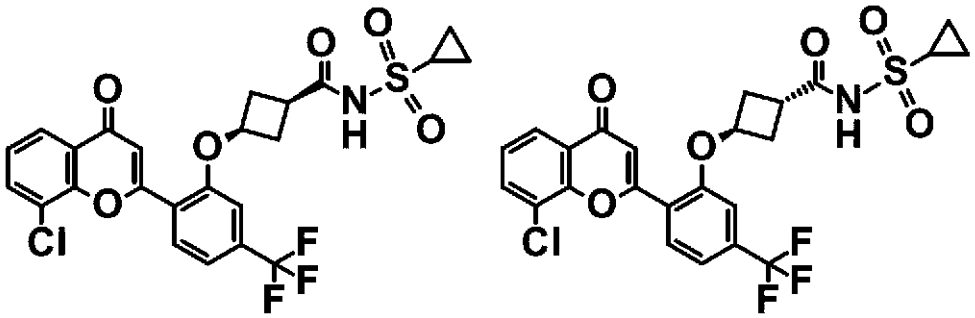
【０５４３】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１、４７０．０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、表７の「ＣＯＲＥ」として）、３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）シクロブタンカルボン酸メチル（６１５ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）の溶液にCs_2CO_3（２．２５ｇ、６．９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（６００ｍｇ、収率９６．０％）を褐色の固体として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：４７５．０。
【０５４４】
工程２：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸の調製
【化２６６】



Ｂ０４３ｂ

【０５４５】
ＴＨＦ（８ｍＬ）および水（８ｍＬ）中の３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（６００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液にＬｉＯＨ（４０８ｍｇ、９．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル］－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸の粗生成物（５７０ｍｇ、収率９８．８％）を得、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３９．０。
【０５４６】

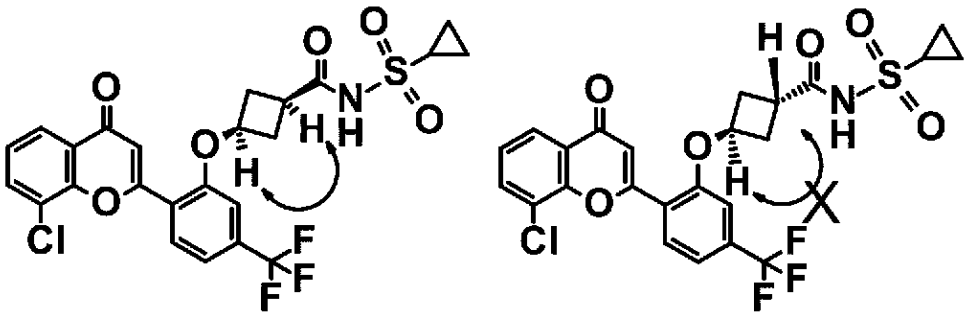
工程３：Ｂ０４３－ＡおよびＢ０４３－Ｂの調製：
シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド、およびトランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド
【化２６７】



Ｂ０４３－Ａ、Ｂ０４３－Ｂ

【０５４７】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸（０．３３ｇ、７５２μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２９２ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）の溶液にＨＡＴＵ（４２９ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。次に、得られた溶液に、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のシクロプロパンスルホンアミド（３６４ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ、表７の「ＡＭＩＮＥ」として）およびＤＭＡＰ（３６８ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。次いで反応物を室温で一晩撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミドを得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによりさらに精製して、シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド（実施例Ｂ０４３－Ａ）、およびトランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド（実施例Ｂ０４３－Ｂ）を得た。実施例Ｂ０４３－Ａおよび実施例Ｂ０４３－Ｂの構造を、ＮＯＥＳＹによってさらに確認した。
実施例Ｂ０４３－Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８６（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．９５－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．００－７．１４（ｍ，１Ｈ），４．９８－５．１４（ｍ，１Ｈ），２．８７－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．３６（ｍ，２Ｈ），０．９９－１．１４（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５４２．１。
実施例Ｂ０４３－Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８２（ｓ，１Ｈ），８．１１－８．１８（ｍ，１Ｈ），７．９５－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１７（ｍ，１Ｈ），５．０６－５．２２（ｍ，１Ｈ），３．９７－４．１０（ｍ，１Ｈ），２．９０－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．０６－１．１２（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５４２．１。

【化２６８】

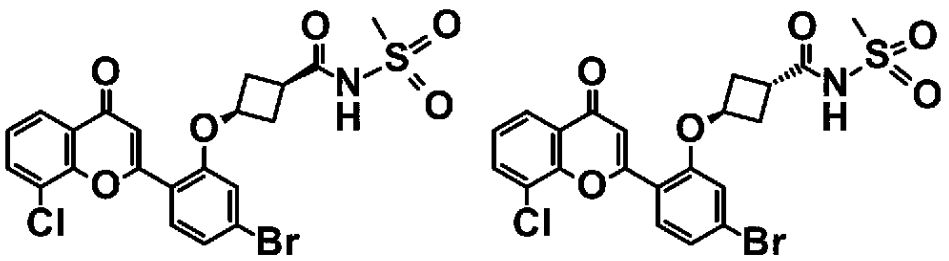


（ＮＯＥＳＹ相関が観察された）（ＮＯＥＳＹ相関は観察されず）

【０５４８】

実施例Ｂ０４４－Ａおよび実施例Ｂ０４４－Ｂシス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド、およびトランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド

【化２６９】



Ｂ０４４－Ａ、Ｂ０４４－Ｂ

【０５４９】

ＤＣＭ（５ｍｌ）中の３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］シクロブタンカルボン酸（実施例Ｂ００１、２５０ｍｇ、５５６μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７１９ｍｇ、９７１μｌ、５．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４２３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）およびメタンスルホンアミド（１０６ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド（実施例Ｂ０４４－Ａ、４ｍｇ、１．４％収率）およびトランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド（実施例Ｂ０４４－Ｂ、１２ｍｇ、４．１％収率）を得た。

実施例Ｂ０４４－Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．７８（ｓ，１Ｈ），７．９７－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．０２－７．０８（ｍ，１Ｈ），４．８９－５．０３（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），２．７０－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．３５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２６．１。

実施例Ｂ０４４－Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８１（ｓ，１Ｈ），７．９７－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．１９－

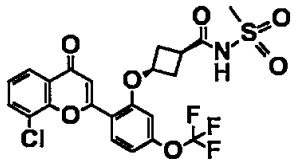
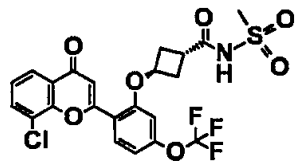
７．２１（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．１２（ｍ，１Ｈ），４．９８－５．１０（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．４５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２６．１。

【０５５０】

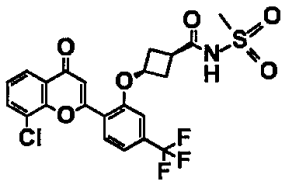
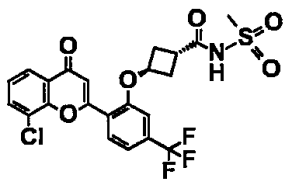
以下の実施例Ｂ０４７～実施例Ｂ０３５は、工程１で８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１）を「ＣＯＲＥ」で、工程３でシクロプロパンスルホンアミドを「ＡＭＩＮＥ」で置き換えて、実施例Ｂ０４３－Ａ、Ｂ０４３－Ｂの調製について記載された手順と同様に調製した。「ＣＯＲＥ」および「ＡＭＩＮＥ」は、表７に示す試薬である。

【表７－１】

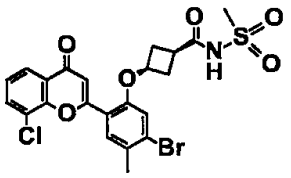
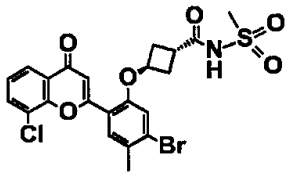
表７：化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	ＣＯＲＥおよびＡＭＩＮＥ	^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび（ＥＳＩ$^+$）
Ｂ０４７－Ａ	シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１１．９２（ｓ，　１Ｈ），８．０５－８．１２（ｍ，　１Ｈ），７．９７－８．０５（ｍ，　２Ｈ），７．４５－７．５５（ｍ，　１Ｈ），７．１９－７．２８（ｍ，　１Ｈ），７．０７－７．１４（ｍ，　１Ｈ），７．００－７．０６（ｍ，　１Ｈ），４．９０－５．０３（ｍ，　１Ｈ），３．２５（ｓ，　３Ｈ），２．８３－２．９４（ｍ，　１Ｈ），２．７１－２．８１（ｍ，　２Ｈ），２．２１－２．３６（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５３２．１。
Ｂ０４７－Ｂ	トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１１．８０（ｓ，　１Ｈ），７．９７－８．１３（ｍ，　３Ｈ），７．４２－７．５８（ｍ，　１Ｈ），７．１６－７．３０（ｍ，　１Ｈ），７．０４－７．１１（ｍ，　１Ｈ），６．９６－７．０４（ｍ，　１Ｈ），４．９９－５．１４（ｍ，　１Ｈ），３．２８－３．３１（ｍ，　４Ｈ），

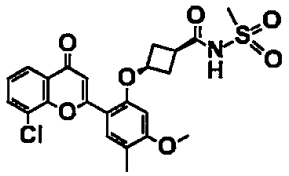
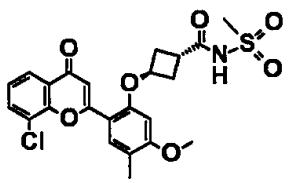
【表７－２】

			２．７１－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５３２．１。
Ｂ０４８－Ａ	シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．３２－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．１０－８．２１（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．３９（ｍ，２Ｈ），６．９５－７．０３（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．９４（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５１６．１。
Ｂ０４８－Ｂ	トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．４２－８．５２（ｍ，１Ｈ），８．１０－８．２７（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．４１（ｍ，２Ｈ），６．９２－７．０３（ｍ，１Ｈ），４．９２－５．１６（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．７１－２．８７（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５１６．１。
Ｂ０４９－Ａ	シス－３－［５－ブロモ－	ＣＯＲＥ：Ｉｎ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭ

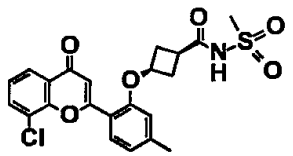
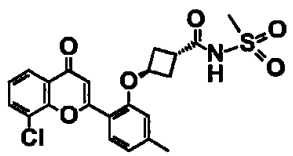
【表７－３】

	２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ｔ－６ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	ＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９５－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），２．８１－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．３１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５４０．１。
Ｂ０４９－Ｂ	トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－６ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９８－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），４．９６－５．０７（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．２３（ｍ，４Ｈ），２．６３－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．３８（ｓ，５Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５４０．１。
Ｂ０５０－Ａ	シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノ	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１２ ＡＭＩＮＥ：メ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８８

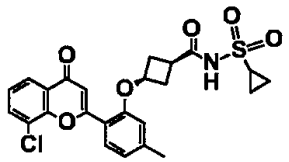
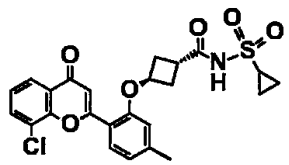
【表７－４】

	キシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	タンスルホンアミド	（ｓ，１Ｈ），７．９４－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５２（ｍ，１Ｈ），６．９９－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．６３（ｍ，１Ｈ），４．９０－５．０３（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），２．７４－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４９２．１。
Ｂ０５０－Ｂ	トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１２ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．７０（ｓ，１Ｈ），７．９４－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．４４－６．４９（ｍ，１Ｈ），５．０３－５．１２（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．３１（ｍ，４Ｈ），２．７３－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４９

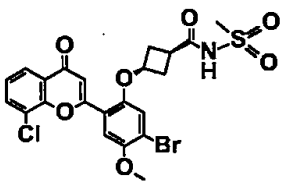
【表７－５】

			2．1。
Ｂ０５１－Ａ	シス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９６－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５２（ｍ，１Ｈ），６．９８－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９０－６．９６（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ），２．７２－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．３４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４６２．１。
Ｂ０５１－Ｂ	トランス－３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８４（ｓ，１Ｈ），７．９７－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．９９－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．８７（ｍ，１Ｈ），４．９２－５．０６（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．２８（ｍ，４Ｈ），２．７１－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．４４（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）

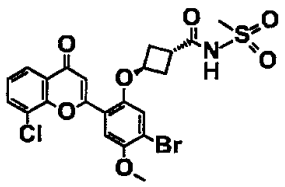
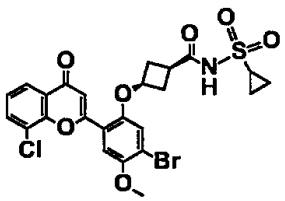
【表７－６】

			[(M+H)+]：462．1。
B052－A	シス－3－[2－(8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル)－5－メチル－フェノキシ]－N－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	CORE：Int－2 AMINE：シクロプロパンスルホンアミド	^{1}H NMR (DMSO－d_6, 400 MHz)：δ ppm 11．64 (s, 1H), 7．99 (d, J = 7．95 Hz, 2H), 7．80－7．91 (m, 1H), 7．43－7．54 (m, 1H), 7．06 (s, 2H), 6．89－6．97 (m, 1H), 4．82－4．96 (m, 1H), 2．85－3．04 (m, 2H), 2．73－2．85 (m, 2H), 2．40 (s, 3H), 2．18－2．35 (m, 2H), 1．1－1．05 (m, 4H)．MS obsd．(ESI+) [(M+H)+]：488．1。
B052－B	トランス－3－[2－(8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル)－5－メチル－フェノキシ]－N－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	CORE：Int－2 AMINE：シクロプロパンスルホンアミド	^{1}H NMR (DMSO－d_6, 400 MHz)：δ ppm 11．67 (s, 1H), 7．96－8．05 (m, 2H), 7．82－7．93 (m, 1H), 7．42－7．54 (m, 1H), 7．08－7．13 (m, 1H), 6．97－7．06 (m, 1H), 6．79－6．84 (m, 1H), 4．93－5．05 (m, 1H), 3．22－3．33 (m, 1H),

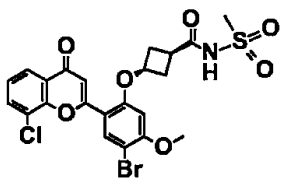
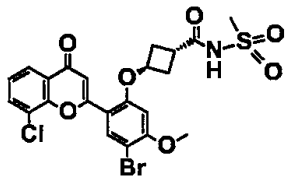
【表７－７】

			２．９４－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．４５（ｍ，５Ｈ），１．０７－１．１３（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４８８．１。
Ｂ０５３－Ａ	シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－７ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８６（ｓ，１Ｈ），７．９７－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．１１（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），２．７９－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．３０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５５６．１。
Ｂ０５３－Ａ	トランス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－７ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８１（ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．２６

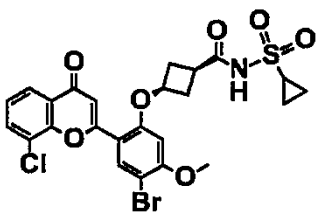
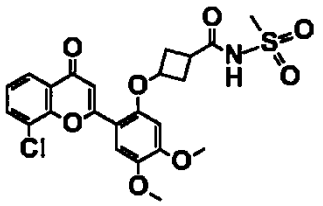
【表７－８】

			（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．９２－５．０５（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．１４－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．４３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５５６．１。
Ｂ０５４	シス－３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－７ ＡＭＩＮＥ：シクロプロパンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８４（ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１１（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），２．９２－３．００（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．０３－１．１０（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５８２．１。
Ｂ０５５－Ａ	シス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカル	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３４ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．８４（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．１８

【表７－９】

	ボキサミド 		（ｍ，　１Ｈ），７．９５－８．０３（ｍ，　２Ｈ），７．４４－７．５３（ｍ，　１Ｈ），７．０２－７．０７（ｍ，　１Ｈ），６．６９－６．７４（ｍ，　１Ｈ），４．９９－５．１１（ｍ，　１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．２６（ｓ，　３Ｈ），２．７５－２．９５（ｍ，　３Ｈ），２．２４－２．３８（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５５６．１。
Ｂ０５５－Ｂ	トランス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３４ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：　δ　ｐｐｍ　１１．７０（ｓ，　１Ｈ），８．１２－８．１７（ｍ，　１Ｈ），７．９６－８．０５（ｍ，　２Ｈ），７．４５－７．５４（ｍ，　１Ｈ），７．０６－７．１２（ｍ，　１Ｈ），６．５６－６．６２（ｍ，　１Ｈ），５．０７－５．１８（ｍ，　１Ｈ），３．９８（ｓ，　３Ｈ），３．１０－３．３３（ｍ，　４Ｈ），２．７４－２．８４（ｍ，　２Ｈ），２．３８－２．４７（ｍ，　２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５５６．１。
Ｂ０５６－Ａ	シス－３－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェ	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３４ ＡＭＩＮＥ：シ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：　δ　ｐｐｍ　８．１３（ｓ，

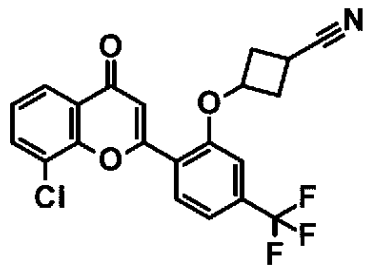
【表７－１０】

	ノキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	クロプロパンスルホンアミド	１Ｈ），７．９４－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．６７－６．７４（ｍ，１Ｈ），４．９８－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），２．７６－３．０４（ｍ，４Ｈ），２．１９－２．３７（ｍ，２Ｈ），１．０１－１．１４（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５８２．１。
Ｂ０５７	３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１０ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９６－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．４９－６．６４（ｍ，１Ｈ），５．００－５．１５（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），２．６９－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４６（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５０８．０。

【０５５１】

実施例Ｂ０７０：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボニトリル

【化２７０】

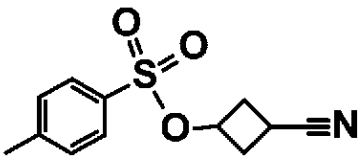


Ｂ０７０

【０５５２】

工程１：（３－シアノシクロブチル）４－メチルベンゼンスルホネートの調製

【化２７１】



Ｂ０７０ａ

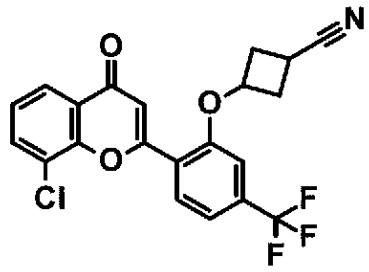
【０５５３】

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボニトリル（５００ｍｇ、５．１５ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１．０１ｇ、８．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１．１８ｇ、６．２ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）間で分離した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、次に真空で濃縮して、粗（３－シアノシクロブチル）４－メチルベンゼンスルホネート（０．５１７ｇ、収率４０％）を無色の油として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

【０５５４】

工程２：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボニトリルの調製

【化２７２】



Ｂ０７０

【０５５５】

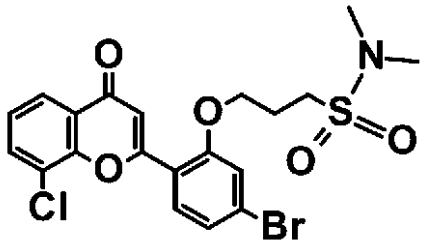
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１、１１７ｍｇ、３４２μｍｏｌ）、３－シアノシクロブチル４－メチルベンゼンスルホネート（８６ｍｇ、３４２μｍｏｌ）およびK_2CO_3（２３６ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。

合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］シクロブタンカルボニトリル（３１ｍｇ、収率２１．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０９－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１１（ｍ，１Ｈ），５．２８－５．４５（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．５５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．６８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４１９．１．

【０５５６】

実施例Ｂ０７１：３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－プロパン－１－スルホンアミド

【化２７３】



Ｂ０７１

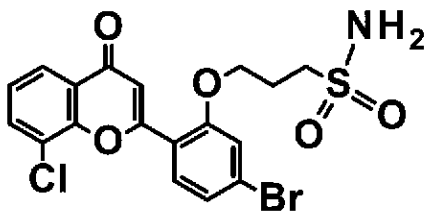
【０５５７】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－４、１５０ｍｇ、４２７μｍｏｌ）および３－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－スルホンアミド（１１１ｍｇ、５９７μｍｏｌ）の懸濁液にK_2CO_3（３５４ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を４０℃で４時間撹拌した。次に、混合物を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ、Ｎ－ジメチル－プロパン－１－スルホンアミド（１１２ｍｇ、５１．４％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０１（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．５２（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．１３－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｓ，６Ｈ），２．１３－２．２３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５００．２。

【０５５８】

実施例Ｂ０７２：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン－１－スルホンアミド

【化２７４】

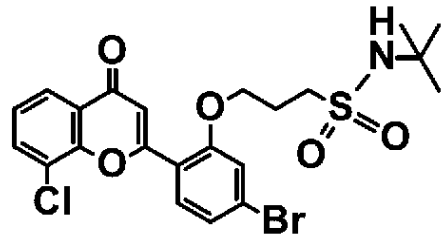


Ｂ０７２

【０５５９】

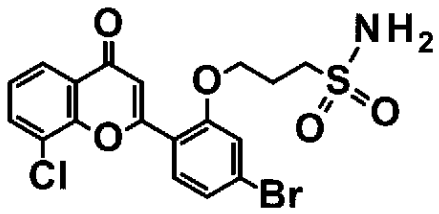
工程１：３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェ

ノキシ］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－プロパン－１－スルホンアミドの調製
【化２７５】



Ｂ０７２ａ

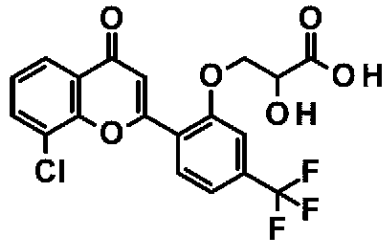
【０５６０】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－４、１５０ｍｇ、４４０μｍｏｌ）およびＮ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－クロロプロパン－１－スルホンアミド（１３２ｍｇ、６１６μｍｏｌ）の懸濁液にK_2CO_3（３６５ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を４０で４時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して、粗３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－プロパン－１－スルホンアミド（２００ｍｇ、８７．７％収率）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１８．３。
【０５６１】
工程２：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン－１－スルホンアミドの調製
【化２７６】



Ｂ０７２

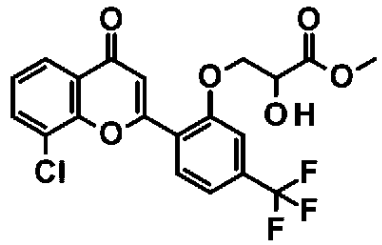
【０５６２】
ＡｃＯＨ（４ｍＬ）中の３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－プロパン－１－スルホンアミド（３０ｍｇ、５７．９μｍｏｌ）の懸濁液にに濃ＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、混合物を１１０℃で４時間撹拌した。次に、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロパン－１－スルホンアミド（１５ｍｇ、５５．０％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０１－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｓ，２Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝６．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．２６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４６２．３。
【０５６３】
実施例Ｂ０７３：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（

トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロパン酸
【化２７７】



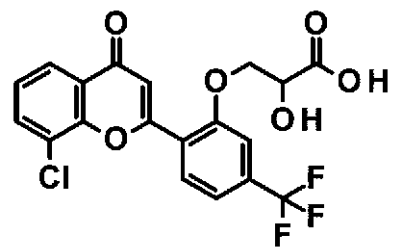
Ｂ０７３

【０５６４】
工程１：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロパン酸メチルの調製
【化２７８】



Ｂ０７３ａ

【０５６５】
ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１、１００ｍｇ、２９４μｍｏｌ）およびオキシラン－２－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）の懸濁液にK_2CO_3（２４３ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで混合物を８０℃で４０時間撹拌した。次いで混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮して、粗３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロパン酸メチル（５０ｍｇ、２５％純度）を得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４３．１
【０５６６】
工程２：３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロパン酸の調製
【化２７９】



Ｂ０７３

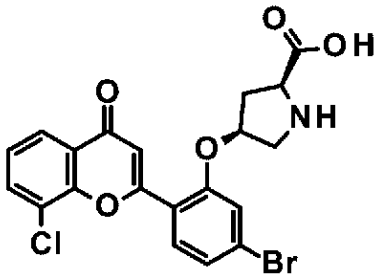
【０５６７】
ＴＨＦ（６ｍＬ）とＭｅＯＨ（３ｍＬ）と水（１ｍＬ）との混合溶媒中の３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ

］－２－ヒドロキシ－プロパン酸メチル（２０ｍｇ、４５．２μｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（５４．１ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。次に、ＡｃＯＨを添加することにより混合物をＰＨ約６．０に調整し、得られた混合物を真空で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロパン酸（７．１ｍｇ、３４．８％収率）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．８０－１２．９９（ｍ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｓ，２Ｈ），７．４９－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），５．６９－５．７８（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．５５（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２９．１。

【０５６８】

実施例Ｂ０７５：（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸

【化２８０】

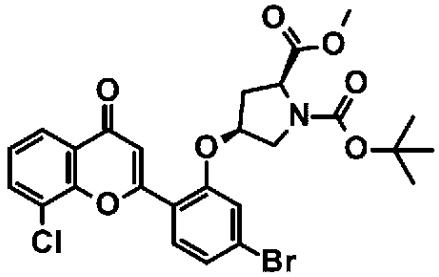


Ｂ０７５

【０５６９】

工程１：Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレートの調製

【化２８１】



Ｂ０７５ａ

【０５７０】

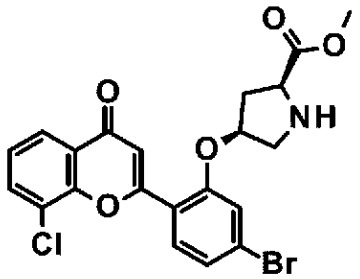
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－４、１００ｍｇ、２８４μｍｏｌ）、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１１４ｍｇ、２８４μｍｏｌ）およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１９７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で一晩撹拌した。次いで混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～３：１で溶出）によって精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピ

ロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１５０ｍｇ、収率９１．１％）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５７８．１。

【０５７１】

工程２：（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸メチルの調製

【化２８２】



Ｂ０７５ｂ

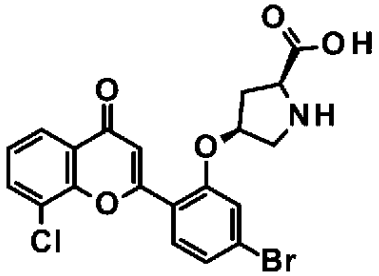
【０５７２】

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．３ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（１．２８ｇ、８６５μｌ、１１．２ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮して、粗（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸メチル（１．０８ｇ、１００％収率）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５７８．１。

【０５７３】

工程３：（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸の調製

【化２８３】



Ｂ０７５

【０５７４】

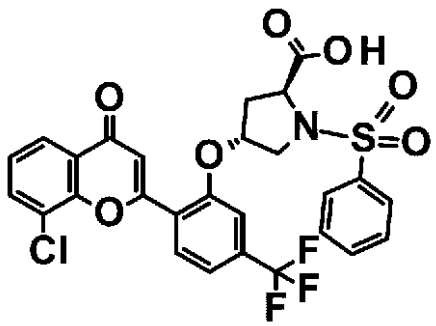
ＴＨＦ（２０ｍｌ）とＭｅＯＨ（１０ｍｌ）との混合溶媒中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、３１３μｍｏｌ）の溶液にＬｉＯＨ（３０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を室温で４時間撹拌した。次に、混合物をＡｃＯＨ（０．５ｍＬ）の添加によりクエンチし、得られた混合物を真空で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｓ，４Ｓ）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸（４５ｍｇ、２９．４％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．００（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．

３　Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．５５（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），５．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．３７－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．６６（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４６４．０。

【０５７５】

実施例Ｂ０７６：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸

【化２８４】

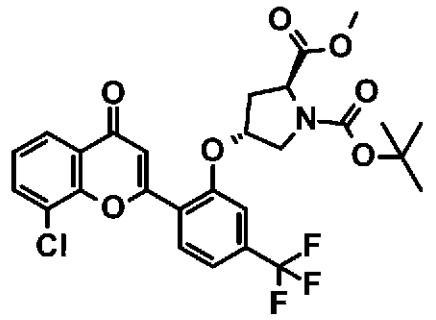


Ｂ０７６

【０５７６】

工程１：Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレートの調製

【化２８５】



Ｂ０７６ａ

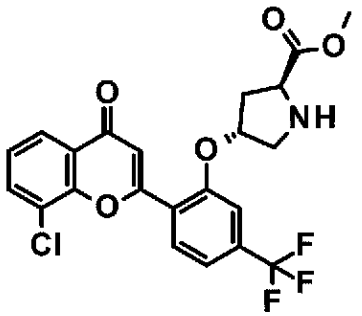
【０５７７】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１、３２３ｍｇ、９４８μｍｏｌ、表８の「ＣＯＲＥ」として）、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４６０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、表８の「ＳＭ５」として）およびＫ２ＣＯ３（５２４ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン）－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４００ｍｇ、７４．３％収率）を淡黄色の固体として得た。

【０５７８】

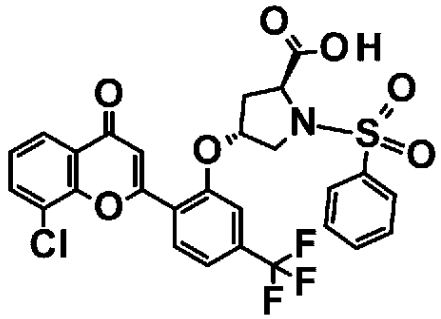
工程２：（２Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）

－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸メチルの調製
【化２８６】



Ｂ０７６ｂ

【０５７９】
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＯ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４００ｍｇ、７０４μｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（４０２ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。次に、混合物を真空で濃縮して、粗（２Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸メチル（３２０ｍｇ、収率９７．１％）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４６８．９
【０５８０】
工程３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸の調製
【化２８７】



Ｂ０７６

【０５８１】
ＴＨＦ（１０ｍｌ）と水（１ｍｌ）との混合溶媒中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（８－ジクロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸メチル（１２０ｍｇ、２５０μｍｏｌ）の溶液にＬｉＯＨ（２０．５ｍｇ、８５５μｍｏｌ）を加え、次いで混合物を室温で２時間撹拌した。（２Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸メチルが、（２Ｓ，４Ｒ）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸へ完全に変換した後、得られた溶液にベンゼンスルホニルクロリド（１９５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、表８）の「ＳＭ６」として）を加え、次に混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、２Ｎ

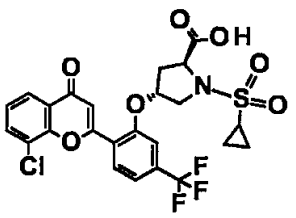
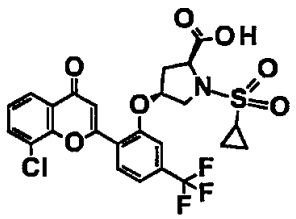
ＨＣｌを加えることによりｐＨ３．０に調整した。次いで得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層（６０ｍＬ）をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸（８７ｍｇ、６５．１％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０２－８．０９（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．６１（ｍ，４Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．０７－７．１７（ｍ，３Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），５．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝９．５，７．２　Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．１　Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．２　Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，９．６，４．５　Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５９４．４

【０５８２】

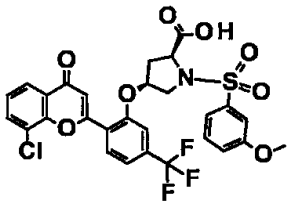
以下の実施例Ｂ０７７～実施例Ｂ０８８は、工程１で８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンを「ＣＯＲＥ」で置き換え、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレートを「ＳＭ５」で置き換え、工程３でベンゼンスルホニルクロリドを「ＳＭ６」で置き換え、実施例Ｂ０７６の調製について記載された手順と同様に調製した。「ＣＯＲＥ」、「ＳＭ５」および「ＳＭ６」は表８に示す試薬である。

【表８－１】

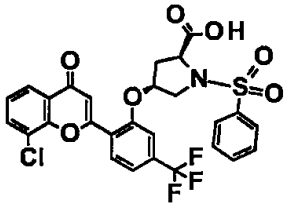
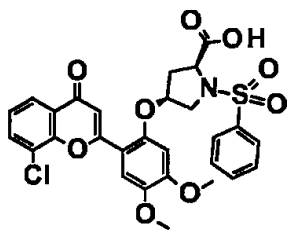
表８．化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	COREおよびSM4	^{1}H NMRおよび（ESI$^+$）
B077	（2*S*，4*R*）－4－［2－（8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－1－シクロプロピルスルホニル－ピロリジン－2－カルボン酸 	CORE：Int－1 SM5：1－（*tert*－ブチル）2－メチル（2*S*，4*S*）－4－（（メチルスルホニル）オキシ）ピロリジン－1，2－ジカルボキシレート（Int－Pro2） SM6：シクロプロパンスルホニルクロリド	^{1}H NMR（DMSO－d_6，400MHz）：δ ppm 8.00－8.14（m，3H），7.59－7.65（m，2H），7.52（t，*J* = 7.9 Hz，1H），7.00（s，1H），5.48（br s，1H），4.38（t，*J* = 8.2 Hz，1H），3.76（br d，*J* = 2.9 Hz，1H），2.60－2.70（m，2H），2.29－2.42（m，2H），0.64－0.91（m，4H）．MS obsd．（ESI$^+$）［（M＋H）$^+$］：558.4
B078	（2*S*，4*S*）－4－［2－（8－クロロ－4－オキソ－クロメン－2－イル）－5－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－1－シクロプロピルスルホニル－ピロリジン－2－カルボン酸 	CORE：Int－1 SM5：O1－*tert*－ブチルO2－メチル（2*R*，4*S*）－4－（p－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－1，2－ジカルボキシレート（Int－Pro1） SM6：シクロプロパンスルホニルクロリド	^{1}H NMR（DMSO－d_6，400MHz）：δ ppm 12.56－12.73（m，1H），8.16（d，*J* = 8.1 Hz，1H），8.01（dd，*J* = 7.9，2.5 Hz，2H），7.54－7.63（m，2H），7.50（t，*J* = 7.9 Hz，1H），7.16（s，1H），5.48（br s，1H），4.49－4.52（m，1H），3.89－3.93

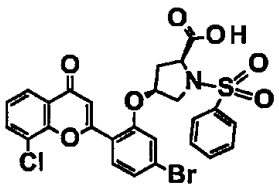
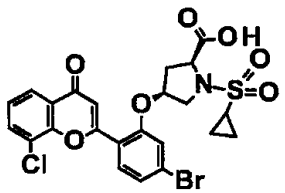
【表８－２】

			（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｄ，*Ｊ* ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄ，*Ｊ* ＝１３．７Ｈｚ，１Ｈ），０．９０－１．１４（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５５８．１
Ｃ０７９	（２*Ｓ*，４*Ｓ*）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－１－（３－メトキシフェニル）スルホニル－ピロリジン－２－カルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１ ＳＭ５：Ｏ１－*ｔｅｒｔ*－ブチルＯ２－メチル（２*Ｒ*，４*Ｓ*）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（Ｉｎｔ－Ｐｒｏ１） ＳＭ６：３－メトキシベンゼンスルホニルクロリド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９８－８．１０（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．４５－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．９９（ｍ，１Ｈ），５．２７（ｂｒ ｄ，*Ｊ* ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｔ，*Ｊ* ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｄｄ，*Ｊ* ＝１２．２，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｂｒ ｄ，*Ｊ* ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２５－２．３０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６２４．３。
Ｂ０８０	（２*Ｓ*，４*Ｓ*）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロ	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１ ＳＭ５：Ｏ１－*ｔｅｒｔ*－ブチ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：１２．９６－１３．１３（ｍ，１Ｈ），８．００－８．

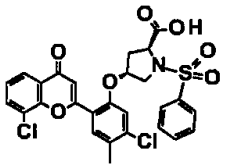
【表８－３】

	メチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸 	ルＯ２－メチル（２*R*，４*S*）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（Ｉｎｔ－Ｐｒｏ１） ＳＭ６：ベンゼンスルホニルクロリド	１１（ｍ，３Ｈ），７．５３－７．６３（ｍ，４Ｈ），７．０４－７．２０（ｍ，３Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），５．３０－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．５，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｂｒｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５７－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．３８（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５９４．３。
Ｂ０８１	（２*S*，４*S*）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１０ ＳＭ５：Ｏ１－*ｔｅｒｔ*－ブチルＯ２－メチル（２*R*，４*S*）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（Ｉｎｔ－Ｐｒｏ１） ＳＭ６：ベンゼンスルホニルクロリド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９０－８．０３（ｍ，４Ｈ），７．６９－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．５３（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），５．０３－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｔ，*Ｊ*＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｄｄ，*Ｊ*＝１１．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｂｒｄｄ，*Ｊ*＝１１．５，２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｄｄ，*Ｊ*

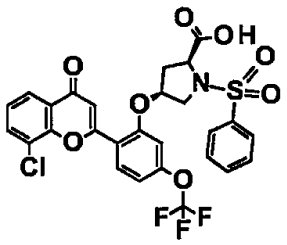
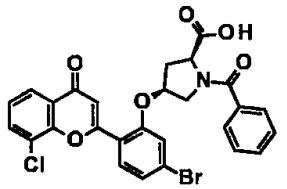
【表８－４】

			＝６．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）[(Ｍ＋Ｈ)$^{+}$]：５８６．３。
Ｂ０８２	（２*Ｓ*，４*Ｓ*）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ５：Ｏ１－*ｔｅｒｔ*－ブチルＯ２－メチル（２*Ｒ*，４*Ｓ*）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（Ｉｎｔ－Ｐｒｏ１） ＳＭ６：ベンゼンスルホニルクロリド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９１－８．０３（ｍ，４Ｈ），７．７９－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．４４（ｍ，２Ｈ），６．９７－７．０２（ｍ，１Ｈ），４．９９－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．３６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）[(Ｍ＋Ｈ)$^{+}$]：６０２．１。
Ｂ０８３	（２*Ｓ*，４*Ｓ*）－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－１－シクロプロピルスルホニル－ピロリジン－２－カルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ５：Ｏ１－*ｔｅｒｔ*－ブチルＯ２－メチル（２*Ｒ*，４*Ｓ*）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（Ｉｎｔ－Ｐｒｏ１） ＳＭ６：シクロプロパンスルホ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．００（ｄｄ，*Ｊ* ＝ ７．９，１．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．８６－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），５．３２－５．３９（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．５６（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．

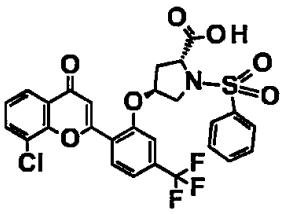
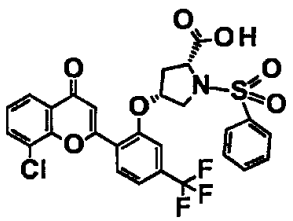
【表８－５】

		ニルクロリド	６３（ｂｒ ｄ，J ＝ １１．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｂｒ ｄ，J ＝ １４．１ Ｈｚ，１Ｈ），０．９１－１．１７（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５６８．３。
Ｂ０８４	（２S，４S）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５ ＳＭ５：Ｏ１－$tert$－ブチルＯ２－メチル（２R，４S）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（Ｉｎｔ－Ｐｒｏ１） ＳＭ６：ベンゼンスルホニルクロリド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．７９（ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８９－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．９５（ｍ，１Ｈ），５．０６－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．４８（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．５５（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５７４．１。
Ｂ０８５	（２S，４S）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イ	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＳＭ５：Ｏ１－	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９７－８．０６

【表８－６】

	ル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸 	ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２*Ｒ*，４*Ｓ*）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（Ｉｎｔ－Ｐｒｏ１） ＳＭ６：ベンゼンスルホニルクロリド	（ｍ，３Ｈ），７．８９－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．２６（ｍ，２Ｈ），６．９４－６．９８（ｍ，１Ｈ），５．１１－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．３３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６１０．１。
Ｂ０８６	（２*Ｓ*，４*Ｓ*）－１－ベンゾイル－４－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＳＭ５：Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ２－メチル（２*Ｒ*，４*Ｓ*）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（Ｉｎｔ－Ｐｒｏ１） ＳＭ６：ベンゾイルクロリド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９７－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．８７（ｂｒ　ｄ，*Ｊ*＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．５８（ｍ，８Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），５．２３－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．５４（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．８４（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３２（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５７０．１。
Ｂ０８７	（２*Ｒ*，４*Ｓ*）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－	ＣＯＲＥ：Ｉｎ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨ

【表８－７】

	［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸 	ｔ－１ ＳＭ５：Ｏ１－*ｔｅｒｔ*－ブチルＯ２－メチル（２*Ｒ*，４*Ｒ*）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（Ｉｎｔ－Ｐｒｏ３） ＳＭ６：ベンゼンスルホニルクロリド	ｚ）：δ ｐｐｍ ８．０４－８．１１（ｍ，３Ｈ），７．５３－７．５９（ｍ，４Ｈ），７．０６－７．１８（ｍ，３Ｈ），６．６２－６．６７（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．４１（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｂｒ ｄ，*Ｊ* ＝ １２．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．５８－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．４１（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５９４．６。
Ｂ０８８	（２*Ｒ*，４*Ｒ*）－１－（ベンゼンスルホニル）－４－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ピロリジン－２－カルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１ ＳＭ５：Ｏ１－*ｔｅｒｔ*－ブチルＯ２－メチル（２*Ｓ*，４*Ｒ*）－４－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（Ｉｎｔ－Ｐｒｏ４） ＳＭ６：ベンゼンスルホニルクロリド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９８－８．１３（ｍ，３Ｈ），７．９１－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．６６（ｍ，５Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｂｒ ｄ，*Ｊ* ＝ ３．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄｄ，*Ｊ* ＝ ７．６，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄｄ，*Ｊ* ＝ １１．７，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄｄ，*Ｊ* ＝ １１．７，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．５１－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．３０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）

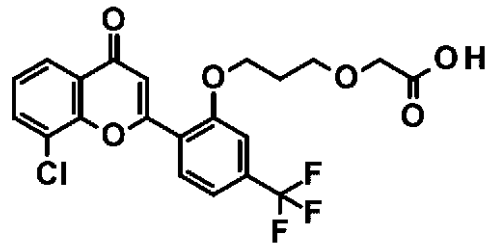
【表８－８】

			［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５９４．１。

【０５８３】

実施例Ｃ００１：２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸

【化２８８】

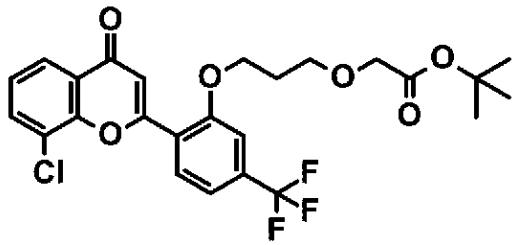


Ｃ００１

【０５８４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］アセテートの調製

【化２８９】



Ｃ００１ａ

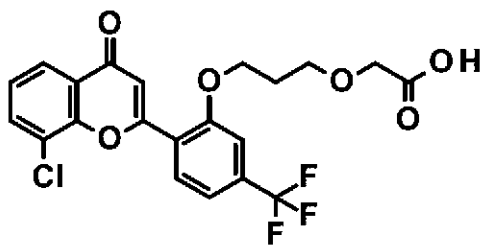
【０５８５】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１、５００．０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、表９の「ＣＯＲＥ」として）、K_2CO_3（６０８．５ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル２－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］アセテート（Ｉｎｔ－Ｔ３、５３３．４ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ、表９の「Ｔａｉｌ」として）を加え、混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１～１：１で溶出）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］アセテート（６３２ｍｇ、８３．９％収率）を無色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１３．１。

【０５８６】

工程２：２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸の調製

【化２９０】



Ｃ００１

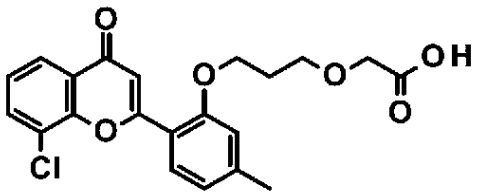
【０５８７】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］アセテート（２０００．０ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）の混合物にＴＦＡ（５．０ｍＬ、６４．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で粉砕し、次いでフィルタにかけ、固体を回収し、真空で乾燥させて、２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸（１５８０ｍｇ、収率８８．７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．２１－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．３６（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．０１－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．８３（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．３０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５７．１。

【０５８８】

実施例Ｃ００２：２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸

【化２９１】



Ｃ００２

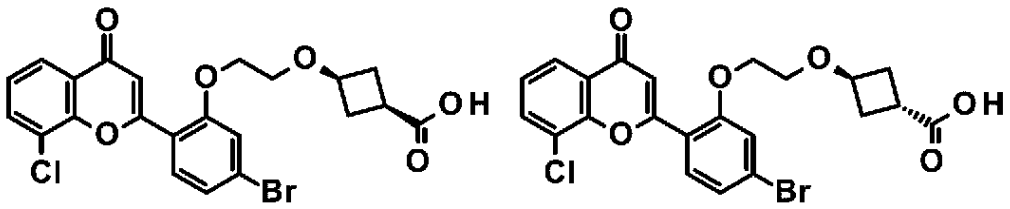
【０５８９】

実施例Ｃ００２は、工程１で８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１）代わりに、８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル）クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－２）を出発物質として使用することにより、実施例Ｃ００１の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．４２（ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．９９－７．０４（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．９７－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．１０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４０３．１。

【０５９０】

実施例Ｃ００３－Ａおよび実施例Ｃ００３－Ｂシス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化２９２】

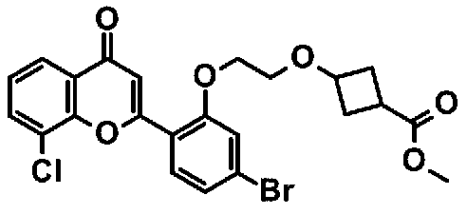


Ｃ００３－Ａ、Ｃ００３－Ｂ

【０５９１】

工程１：３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化２９３】



Ｃ００３ａ

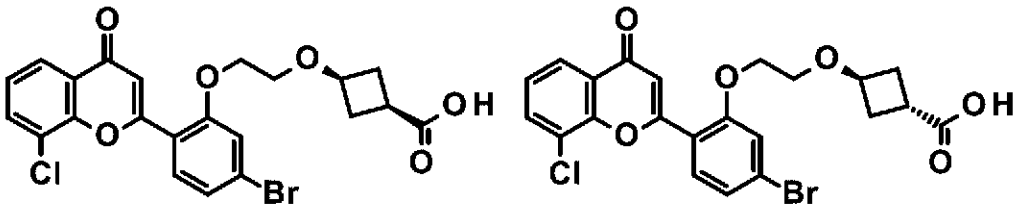
【０５９２】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－４、３００．０ｍｇ、０．８５０ｍｍｏｌ）および３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（Ｉｎｔ－Ｔ１、３３６．２４ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（１７６．８９ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を２５℃で加え、次いで混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１～１：１で溶出）で精製して、３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（３００ｍｇ、６９．４％収率）を黄色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９５－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），４．２７－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，０．６Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，０．４Ｈ），３．６６－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．０２－３．１１（ｍ，０．６ Ｈ），２．６０－２．６７（ｍ，０．４ Ｈ），２．３６－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５０９．３。

【０５９３】

工程２：シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化２９４】



Ｃ００３－Ａ、Ｃ００３－Ｂ

【０５９４】

ＴＨＦ（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（３００．０ｍｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）の混合物にＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（７４．３７ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を２５℃で加え、混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＨＣｌ（４Ｎ）を添加してｐＨ約５に調整した。次いで得られた溶液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣにより精製して、３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の、シスおよびトランス配置を有する２セットのジアステレオマーを得た。そのうちの１つは実施例Ｃ００３－Ａ（２５ｍｇ、８．３％）として特徴付けられ、もう１つは実施例Ｃ００３－Ｂ（４８ｍｇ、１６．０％）として特徴付けられる。

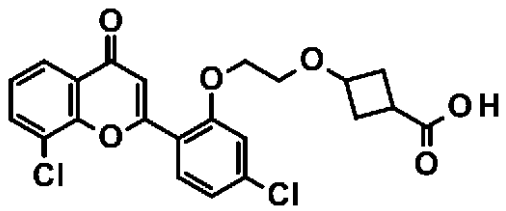
実施例Ｃ００３－Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．９０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．１３－７．２７（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．４０（ｍ，２Ｈ），３．８６－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．４７（ｍ，３Ｈ），１．９４－２．０６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９５．０。

実施例Ｃ００３－Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．２８－１２．６４（ｍ，１Ｈ），７．７２－８．１９（ｍ，３Ｈ），７．１４－７．６７（ｍ，４Ｈ），４．０７－４．３９（ｍ，３Ｈ），３．５１－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．８３－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．２４（ｂｒ ｓ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９５．０。

【０５９５】

実施例Ｃ００４：３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化２９５】

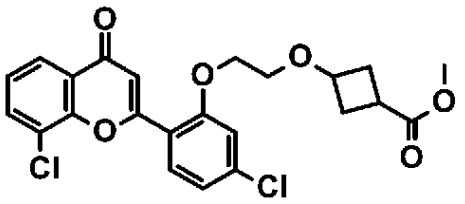


Ｃ００４

【０５９６】

工程１：３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化２９６】



Ｃ００４ａ

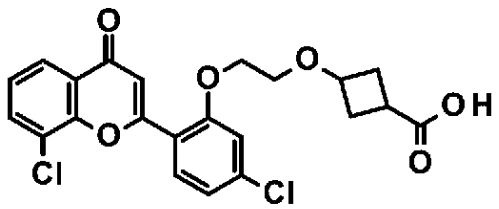
【０５９７】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－３５、２００．０ｍｇ、０．６５０ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（１８０．０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液に３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（２１３．８４ｍｇ、０．６５０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次に、反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（２１０ｍｇ、収率５５．６８％）を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

【０５９８】

工程２：３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化２９７】



Ｃ００４

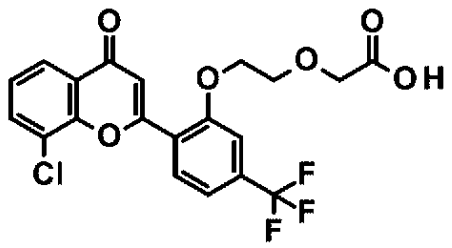
【０５９９】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（２１０．０ｍｇ、０．４５０ｍｍｏｌ）の溶液へ水酸化ナトリウム（５４．４ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を２０℃で加え、反応混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、生成物３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（２０．４ｍｇ、９．８５％収率）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９１－８．０２（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．３８（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．６６２－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．２４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４９．６。

【０６００】

実施例Ｃ００５：２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］酢酸

【化２９８】

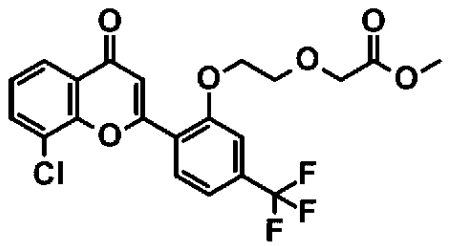


Ｃ００５

【０６０１】

工程１：２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］酢酸メチルの調製

【化２９９】



Ｃ００５ａ

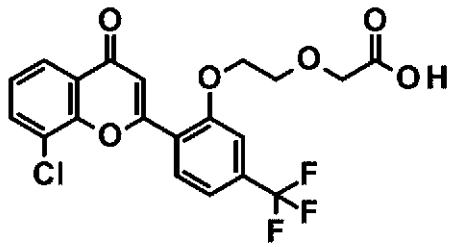
【０６０２】

化合物Ｃ００５ａは、工程１で２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－４）および３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（Ｉｎｔ－Ｔ１）の代わりに、８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１）および２－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］酢酸メチル（Ｉｎｔ－Ｔ４）を出発物質として使用することにより、化合物Ｃ００３ａの調製について記載された手順と同様に調製した。

【０６０３】

工程２：２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］酢酸の調製

【化３００】



Ｃ００５

【０６０４】

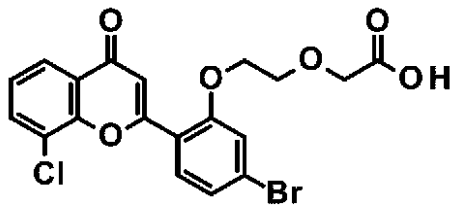
ＴＨＦ（２０ｍＬ）／水（５ｍＬ）中の２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］酢酸メチル（４００ｍｇ、８７６μｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（２２０ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ）を

添加した。反応物を室温で４時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］酢酸（１２８．４、３１．８％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１１－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．２８（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．８３－３．９７（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４３．１。

【０６０５】

実施例Ｃ００６：２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸

【化３０１】

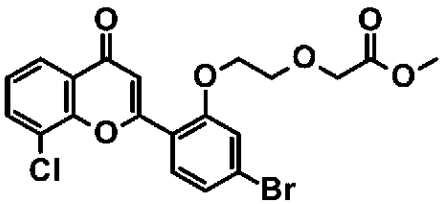


Ｃ００６

【０６０６】

工程１：２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸メチルの調製

【化３０２】



Ｃ００６ａ

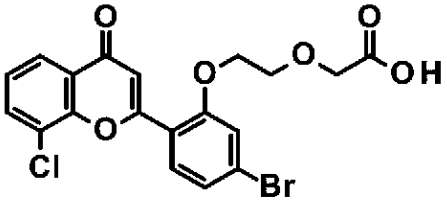
【０６０７】

化合物Ｃ００６ａは、工程１で３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（Ｉｎｔ－Ｔ１）の代わりに、出発物質として２－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］酢酸メチル（Ｉｎｔ－Ｔ４）を使用することにより、化合物Ｃ００３ａの調製について記載された手順と同様に調製した。

【０６０８】

工程２：２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸の調製

【化３０３】



Ｃ００６

【０６０９】

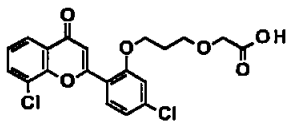
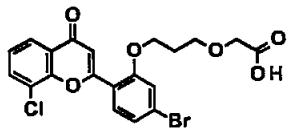
ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）とＴＨＦ（１０ｍｌ）との混合溶媒中の２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸メチル（４００ｍｇ、８５５μｍｏｌ）の溶液にＬｉＯＨ（２０．５ｍｇ、８５５μｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。反応が完了した後、濃ＨＣｌを添加して混合物をｐＨ約５．０に調整した。得られた溶液を真空で濃縮し、残渣をＥｔＯＨ（１５ｍＬ）で粉砕した。次に懸濁液をフィルタにかけ、固体を回収し、真空で乾燥させて、２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸（２２０ｍｇ、５０．５％収率）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．００（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．１ Ｈｚ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），４．３１－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．７３（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５３．０。

【０６１０】

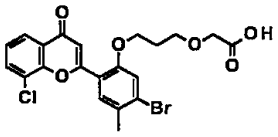
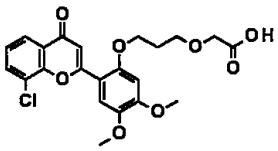
以下の実施例Ｃ００９～実施例Ｃ０１９は、実施例Ｃ００１の調製について記載された手順と同様に調製した。工程１でｔｅｒｔ－ブチル２－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］アセテートを「Ｔａｉｌ」に、８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンを「ＣＯＲＥ」に置き換えた。「Ｔａｉｌ」および「ＣＯＲＥ」は表９に示す試薬である。

【表９Ａ－１】

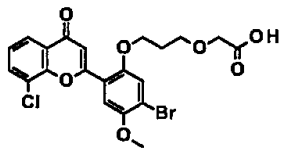
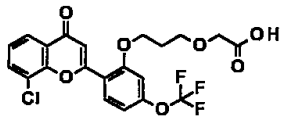
表９．化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	ＣＯＲＥ、ＴＡＩＬ	^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび（ＥＳＩ$^+$）
Ｃ００９	２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３５ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９１－８．０５（ｍ，３Ｈ），７．４５－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．０２－７．１１（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．５９－３．６６（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．１１（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４２３．１。
Ｃ０１０	２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９４－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．０２－７．１１（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．８９－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．６８（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．１２（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４６５．１。
Ｃ０１１	２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イ	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－６	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ

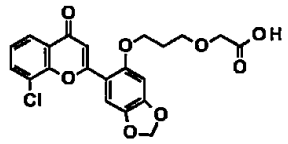
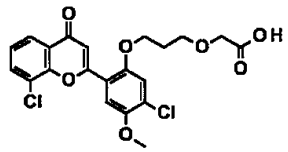
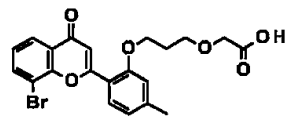
【表９Ａ－２】

	ル）－４－メチルーフェノキシ］プロポキシ］酢酸 	ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	ｐｐｍ　７．９９（ｂｒ　ｄ，　Ｊ＝３．５５　Ｈｚ，２Ｈ），　７．８４－７．８９　（ｍ，１Ｈ），　７．４５－７．５３　（ｍ，２Ｈ），　６．９８－７．０８　（ｍ，１Ｈ），　４．１８－４．２７　（ｍ，２Ｈ），　３．９５（ｓ，　２Ｈ），３．５６－３．６４（ｍ，　２Ｈ），２．３６　（ｓ，３Ｈ），　１．９４－２．０９　（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４８１．１。
Ｃ０１２	２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソークロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシーフェノキシ］プロポキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１０ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：　δ　ｐｐｍ　７．９０－８．０３　（ｍ，２Ｈ），　７．５２－７．６３　（ｍ，１Ｈ），　７．３９－７．５２　（ｍ，１Ｈ），　７．０６－７．１５　（ｍ，１Ｈ），　６．７９－６．８９　（ｍ，１Ｈ），　４．１７－４．３１　（ｍ，２Ｈ），　４．０７（ｓ，　２Ｈ），３．９３　（ｓ，３Ｈ），　３．８０（ｓ，　３Ｈ），３．６０－３．７１（ｍ，　２Ｈ），２．００－２．１３（ｍ，　２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４９．１。
Ｃ０１３	２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソークロメン－２－イル）－４－メトキシーフェ	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－７ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：　δ　ｐｐｍ　１２．４６（ｓ，　１Ｈ），　１０．４６（ｓ，　１Ｈ），　８．０３－８．１０　（ｍ，１Ｈ），　７．９０－７．９８　（ｍ，１Ｈ），　７．７０－７．８０　（ｍ，１Ｈ），　７．５２－７．６３　（ｍ，１Ｈ），　７．３９－７．５２　（ｍ，１Ｈ），　７．０６－７．１５　（ｍ，１Ｈ），　６．７９－６．８９　（ｍ，１Ｈ），　４．１７－４．３１　（ｍ，２Ｈ），　４．０７（ｓ，　２Ｈ），３．９３　（ｓ，３Ｈ），　３．８０（ｓ，　３Ｈ），３．６０－３．７１（ｍ，　２Ｈ），２．００－２．１３（ｍ，　２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４９．１。

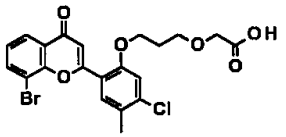
【表９Ａ－３】

	ノキシ］プロポキシ］酢酸 		７．９６－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．９７－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．６５（ｍ，２Ｈ），１．９４－２．０７（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４９７．１。
Ｃ０１４	２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］プロポキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９７－８．１０（ｍ，３Ｈ），７．４４－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０３－７．０９（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．５９－３．６６（ｍ，２Ｈ），２．００－２．０９（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４７３．１。
Ｃ０１５	２－［３－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］プロポキシ］酢酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９４－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．００－７．１１（ｍ，

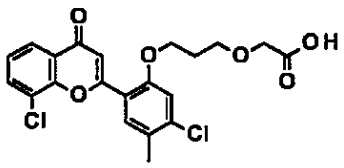
【表９Ａ－４】

			２Ｈ），６．２０（ｓ，２Ｈ），４．１４－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．５９－３．６７（ｍ，２Ｈ），１．９４－２．０８（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３３．１。
Ｃ０１６	２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］プロポキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－８ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．６３（ｓ，１Ｈ），７．９７－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．５７－３．６６（ｍ，２Ｈ），１．９４－２．０７（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５３．１。
Ｃ０１７	２－［３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２４ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．０７－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．９８－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．９７

【表９Ａ－５】

			－７．０６（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．５８－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．９６－２．１１（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４７．１。
Ｃ０１８	２－［３－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－クロロ－４－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２５ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１１－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．０１－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），４．２２－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．５８－３．６６（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．９９－２．０９（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４８１．１。
Ｃ０１９	２－［３－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］プロポキシ］酢酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ３	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９６－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．００－７．０８（ｍ，

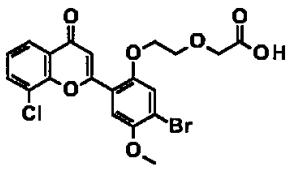
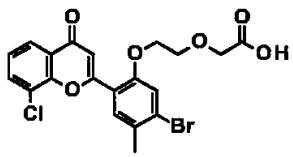
【表９Ａ－６】

			１Ｈ），４．２０－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．９５－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．９５－２．０８（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３７．１。

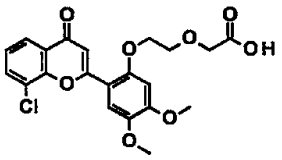
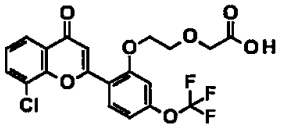
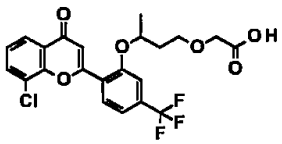
【０６１１】

以下の化合物Ｃ０２０～Ｃ０５８は、実施例Ｃ００５の調製について記載された手順と同様に調製した。工程１で２－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］酢酸メチルを「Ｔａｉｌ」に、８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンを「ＣＯＲＥ」に置き換えた。「Ｔａｉｌ」および「ＣＯＲＥ」は表８に示す試薬である。

【表９Ｂ－１】

実施例番号	化合物名および構造	ＣＯＲＥ、ＴＡＩＬ、	^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび（ＥＳＩ$^+$）
Ｃ０２０	２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－７ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ４	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．５６（ｓ，１Ｈ），７．９４－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），４．２６－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．８４－３．８９（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４８３．１。
Ｃ０２１	２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－６ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ４	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９９（ｂｒｄ，J＝４．２８Ｈｚ，２Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，J＝１７．８５　Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），４．３１－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．８３－３．９３（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ）．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４６７．１。
Ｃ０２２	２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］酢酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１０ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ４	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．６５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９７（ｂｒ　ｄｄ，J＝７．８，２．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．５９

【表９Ｂ－２】

			（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｔ，*Ｊ*＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），４．２７－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｍ，５Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３５．１．
Ｃ０２３	２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ４	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．５１（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．１３（ｍ，１Ｈ），７．９５－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．１９（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．８４－３．９４（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５９．１。
Ｃ０２４	２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］ブトキシ］酢酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ８	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０８－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，２Ｈ，*Ｊ*＝７．８Ｈｚ），７．４７－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｔｄ，１Ｈ，*Ｊ*＝５．７，１１．５Ｈｚ），３．９６（ｓ，２Ｈ），１．７５－２．

【表９Ｂ－３】

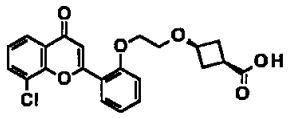
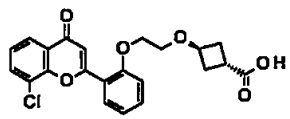
			０５（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．４１（ｍ，３Ｈ），１．０７－１．２０（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４７１．３。

【０６１２】

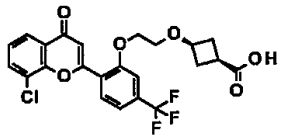
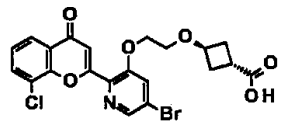
以下の化合物Ｃ０２５～Ｃ０５８は、実施例Ｃ００３－ＡおよびＣ００３－Ｂの調製について記載された手順と同様に調製した。工程１で３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（Ｉｎｔ－Ｔ１）を「Ｔａｉｌ」に、２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－４）を「ＣＯＲＥ」に置き換えた。「ＣＯＲＥ」および「Ｔａｉｌ」は表９に示す試薬である。

【表９Ｃ－１】

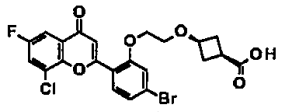
表９．化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	ＣＯＲＥ、ＴＡＩＬ	^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび（ＥＳＩ$^+$）
Ｃ０２５－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．０８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９７－８．０４（ｍ，３Ｈ），７．５９（ｂｒ　ｔ，J＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｔ，J＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．３１（ｍ，３Ｈ），４．２２－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｑｕｉｎ，J＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．７６（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．５９（ｍ，３Ｈ），１．９３－２．０５（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４１５．１。
Ｃ０２５－Ｂ	トランス３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．０６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９８－８．０３（ｍ，３Ｈ），７．５９（ｄｄｄ，J＝８．５，７．２，１．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，J＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．３０（ｍ，３Ｈ），４．２４－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．８９－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｂｒ　ｄ，

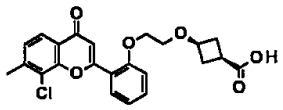
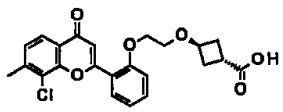
【表９Ｃ－２】

			J ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．９４－２．０３（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４１５．３。
Ｃ０２６	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１７－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），４．３２－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｑｕｉｎ，*J* ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．８２－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．２６（ｍ，２Ｈ）..（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４８３．２。
Ｃ０２７	トランス－３－［２－［［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２６ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１５（ｂｒ　ｄｄ，*J* ＝７．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｂｒ　ｄｄ，*J* ＝７．８，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７２－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｓ，１Ｈ），２．５５（ｂｒ　ｄｄ，

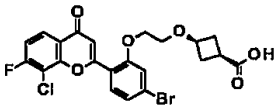
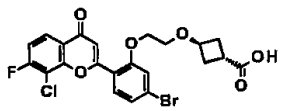
【表９Ｃ－３】

			J ＝ １１．７，６．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．２１－２．３４（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４９６．０．
Ｃ０２８	シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３７ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，J ＝ ８．２，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，J ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，J ＝ ８．１，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，J ＝ １．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，J ＝ ８．４，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），４．２７－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｑｕｉｎ，J ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５１３．１．
Ｃ０２９－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－メチル－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３８ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．０２（ｂｒｄ，J ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，J ＝ ８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｂｒｔ，J ＝ ７．５ Ｈｚ，１

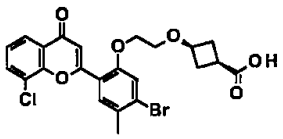
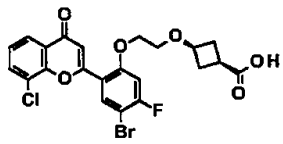
【表９Ｃ－４】

			Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．３１（ｍ，３Ｈ），４．１３－４．４０（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．４８（ｍ，３Ｈ），１．７７－２．０４（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４２９．１。
Ｃ０２９－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－メチル－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３８ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．１５　（ｓ，１Ｈ），８．０３　（ｄｔ，Ｊ＝１０．０，５．０　Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４７　（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．２９（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．１７　（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．９５　（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，９．９，３．８　Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３８　（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．０，６．

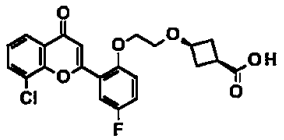
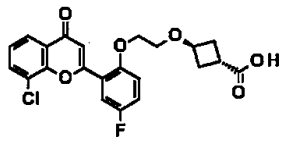
【表９Ｃ－５】

			8，3．6 Ｈｚ，2Ｈ），2．16－2．27（ｍ，2Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［(Ｍ＋Ｈ)$^{+}$］：429．1。
Ｃ０３０－Ａ	シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３９ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ 8．16（ｂｒ ｄｄ，J＝8．9，6．0 Ｈｚ，２Ｈ），7．87－8．06（ｍ，１Ｈ），7．40（ｓ，１Ｈ），7．28－7．36（ｍ，１Ｈ），7．11－7．25（ｍ，１Ｈ），4．19－4．37（ｍ，２Ｈ），4．08（ｄｔ，J＝12．5，6．3 Ｈｚ，１Ｈ），3．70－3．88（ｍ，２Ｈ），2．83（ｄｔ，J＝16．3，8．3 Ｈｚ，１Ｈ），2．48－2．70（ｍ，２Ｈ），2．27－2．47（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［(Ｍ＋Ｈ)$^{+}$］：513．0。
Ｃ０３０－Ｂ	トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３９ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ 8．15（ｄｄ，J＝8．9，6．0 Ｈｚ，１Ｈ），7．98（ｄ，J＝8．6 Ｈｚ，１Ｈ），7．45（ｓ，１Ｈ），7．19－7．35（ｍ，３Ｈ），4．20－4．35（ｍ，２Ｈ），3．71－3．93（ｍ，２Ｈ），3．30－3．42

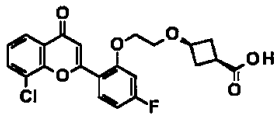
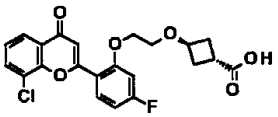
【表９Ｃ－６】

			(m, 1H), 2.51－2.71 (m, 2H), 2.39 (ddd, *J* = 12.7, 9.7, 5.3 Hz, 2H), 1.26 (m, 1H). (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]：513.0。
Ｃ０３１－Ａ	シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－６ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}H NMR (DMSO－d_6, 400MHz)：δ ppm 7.94－8.03 (m, 2H), 7.83－7.91 (m, 1H), 7.41－7.53 (m, 2H), 7.13－7.20 (m, 1H), 4.23－4.31 (m, 2H), 3.86－4.00 (m, 1H), 3.60－3.74 (m, 3H), 2.38－2.45 (m, 5H), 1.90－2.03 (m, 2H). (ESI$^+$) [(M+H)$^+$]：507.1。
Ｃ０３２－Ａ	シス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４０ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}H NMR (DMSO－d_6, 400MHz)：δ ppm 12.03 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98－8.03 (m, 2H), 7.45－7.52 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.30－4.32 (m, 2H), 3.89－3.95 (m, 1H), 3.69－3.71 (m, 2H), 2.36－2.50 (m, 3H), 1.

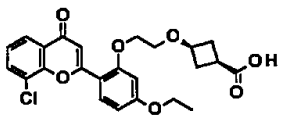
【表９Ｃ－７】

			９３－２．０１（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５１１．０。
Ｃ０３３－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．９６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０１（ｔｄ，J＝７．６，１．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄｄ，J＝９．７，３．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄｄ，J＝９．２，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），４．２３－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｑｕｉｎ，J＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．３１（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．０４（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３３．１。
Ｃ０３３－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９２－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｂｒ ｄｄ，J＝９．５，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｂｒ ｄｄ，J＝９．１，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｂｒ ｓ，２Ｈ），９３－２．０１（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５１１．０。

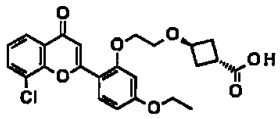
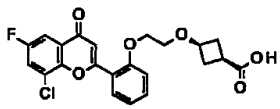
【表９Ｃ－８】

			４．１２－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｂｒｓ，２Ｈ），２．８７－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．３０（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３３．１。
Ｃ０３４－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４２ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９６－８．０７（ｍ，３Ｈ），７．４９（ｔ，J ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｔｄ，J ＝ ８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．８２－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．４９（ｍ，２Ｈ），１．９４－２．０８（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３３．２。
Ｃ０３４－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４２ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９５－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｔ，J ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．７５－６．８２（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．

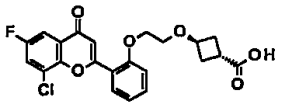
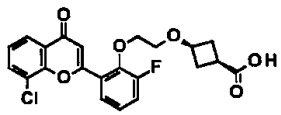
【表９Ｃ－９】

			１６（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９４－２．０８（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３３．２。
Ｃ０３５－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４３ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９５－８．０１（ｍ，３Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．７５－６．８２（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９４－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５９．３。
Ｃ０３５－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４３ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９６－８．０３（ｍ，３Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．

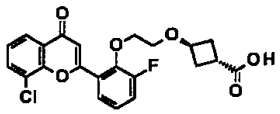
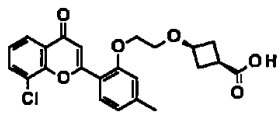
【表９Ｃ－１０】

			７６－６．８３（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．０９－４．２４（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．９３－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．３２（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｔ，*Ｊ* ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５９．２。
Ｃ０３６－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４４ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．１０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，*Ｊ* ＝８．２，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，*Ｊ* ＝７．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，*Ｊ* ＝８．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄｄ，*Ｊ* ＝８．５，７．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．３１（ｍ，３Ｈ），４．１７－４．３８（ｍ，２Ｈ），３．８２－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．４９（ｍ，２Ｈ），１．９４－２．０３（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３３．１。
Ｃ０３６－Ｂ	トランス－３－［２－［２	ＣＯＲＥ：Ｉ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳ

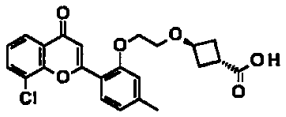
【表９Ｃ－１１】

	－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ｎｔ－４４ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	Ｏ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，J＝８．２，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，J＝７．９，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，J＝８．１，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｄｄ，J＝８．５，７．２，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，J＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，J＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．３２（ｍ，３Ｈ），３．６５－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．８８－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｑｄ，J＝６．６，３．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．１７－２．２９（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４３３．１。
Ｃ０３７－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－６－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４５ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９９－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｂｒ ｄ，J＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｔｄ，J＝８．１，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），４．２７（ｂｒｓ，２Ｈ），３．６

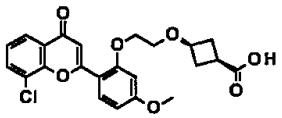
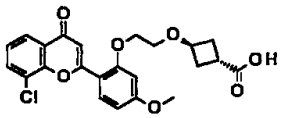
【表９Ｃ－１２】

			４－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．３０（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．９９（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３３．０。
Ｃ０３７－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－６－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４５ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．０１－８．２５（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．２６－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．８６－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．８９－２．０６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３３．０。
Ｃ０３８－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．９８－１２．２５（ｍ，１Ｈ），７．８９－８．０５（ｍ，３Ｈ），７．４８（ｔ，J＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，J＝８．１Ｈｚ，

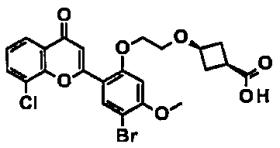
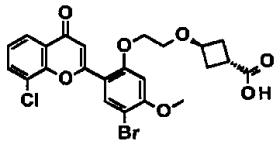
【表９Ｃ－１３】

			１Ｈ），４．２３－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．４５（ｍ，５Ｈ），２．１５－２．２７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２９．１。
Ｃ０３８－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０２－１２．２１（ｍ，１Ｈ），７．９９（ｄ，J＝７．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．８９－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｔ，J＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，J＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．９１－２．０６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２９．１。
Ｃ０３９－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１３ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９７（ｄ，J＝７．８２ Ｈｚ，３Ｈ），７．４２－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．１９

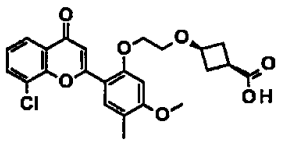
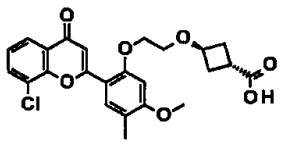
【表９Ｃ－１４】

			（ｓ，１Ｈ），６．７６－６．８７（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．９２－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．９５－２．０６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４５．１。
Ｃ０３９－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１３ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．２３（ｓ，１Ｈ），７．９３－８．０８（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．３６（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．８６（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．８８－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．２９（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４５．１。
Ｃ０４０－Ａ	シス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シ	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３４ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．

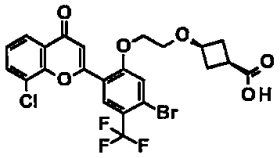
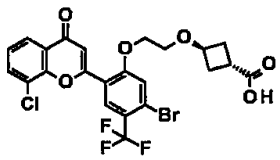
【表９Ｃ－１５】

	クロブタンカルボン酸 		９２－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．８８－７．００（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．９９（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．８１（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．９６－２．０６（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５２３．１。
Ｃ０４０－Ｂ	トランス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３４ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９１－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．８８－７．０１（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．７６（ｍ，２Ｈ），２．８８－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．２８（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５２３．１。
Ｃ０４１－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１２ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．０４（ｓ，１Ｈ），７．９４－８．

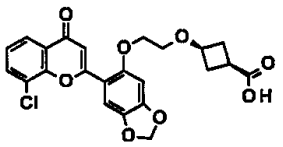
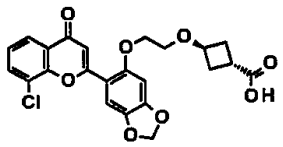
【表９Ｃ－１６】

	シクロブタンカルボン酸 		０１（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．８５（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．９５－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．７６（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．９５－２．０６（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５９．１。
Ｃ０４１－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１２ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９７（ｄ，J＝７．９５　Ｈｚ，２Ｈ），７．７７－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．８５（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．８８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３

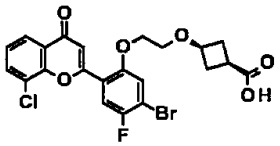
【表９Ｃ－１７】

			Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５９．１。
Ｃ０４２－Ａ	シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２７ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．３６（ｓ，１Ｈ），８．００（ｔｄ，J ＝ ８．１，１．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｔ，J ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），４．４０－４．４７（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｑｕｉｎ，J ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．４７（ｍ，３Ｈ），１．９０－２．０８（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５６１．０。
Ｃ０４２－Ｂ	トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２７ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），７．９７－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｂｒｓ，２Ｈ），４．１９（ｑｕｉｎ，J ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｂｒｄ，J ＝ ３．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．８８－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．３２

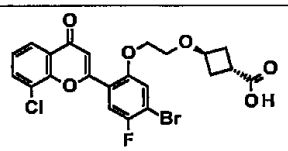
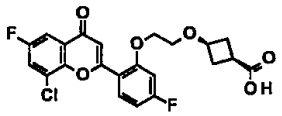
【表９Ｃ－１８】

			（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５６１．０。
Ｃ０４３－Ａ	シス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，J＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，J＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｓ，２Ｈ），４．１９－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．８８－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．４８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４５９．１。
Ｃ０４３－Ｂ	トランス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－１１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０９（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，J＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｓ，２Ｈ），４．１３－４．３０（ｍ，３Ｈ），３．６１－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．

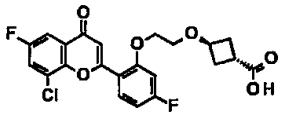
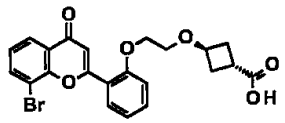
【表９Ｃ－１９】

			３２－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．２９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４５９．１。
Ｃ０４４－Ａ	シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４６ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄｄ，J＝９．８，８．１，１．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．８６（ｄ，J＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，J＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，J＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），４．２７－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．８１－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．３３－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５１１．０。
Ｃ０４４－Ｂ	トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４６ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９９（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｄ，J＝９．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，J＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），４．

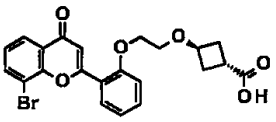
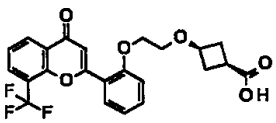
【表９Ｃ－２０】

			２４－４．３４（ｍ，３Ｈ），３．６６（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．０３（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１０．９。
Ｃ０４５－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４７ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１１（ｄｄ，J ＝ ８．１，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，J ＝ ８．９，６．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，J ＝ ８．１，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，J ＝ １１．４，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｔｄ，J ＝ ８．４，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．８１－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５１．３。
Ｃ０４５－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４７ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１０（ｄｄ，J ＝ ８．１，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，J ＝ ８．

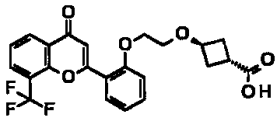
【表９Ｃ－２１】

			９，６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，*Ｊ*＝７．９，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，*Ｊ*＝１１．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔｄ，*Ｊ*＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｑｕｉｎ，*Ｊ*＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．８２－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．２６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５１．３。
Ｃ０４６－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２８ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．９２－１２．１８（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，*Ｊ*＝７．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｔｄ，*Ｊ*＝８．４，１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｔ，*Ｊ*＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．３２（ｍ，３Ｈ），４．２３－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｑｕｉｎ，*Ｊ*＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．４５－

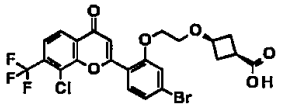
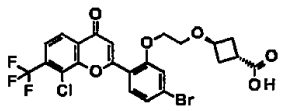
【表９Ｃ－２２】

			２．４８（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．９１－２．０３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５９．１。
Ｃ０４６－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－ブロモ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－２８ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０１－１２．２８（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．１６（ｍ，３Ｈ），７．５５－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．３３（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．２７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５９．１。
Ｃ０４７－Ａ	シス－３－［２－［２－［４－オキソ－８－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４８ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．３４（ｄｄ，J ＝ ７．９，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，J ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，J ＝ ７．９，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｔ，J ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），

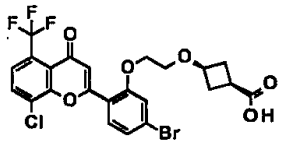
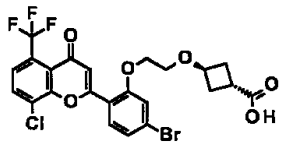
【表９Ｃ－２３】

			７．５７－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｔ，*Ｊ* ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．９０－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．９５－２．０５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４９．２。
Ｃ０４７－Ｂ	トランス－３－［２－［２－［４－オキソ－８－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４８ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．００－１２．３７（ｍ，１Ｈ），８．３５（ｄｄ，*Ｊ* ＝７．９，１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，*Ｊ* ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，*Ｊ* ＝７．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｔ，*Ｊ* ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２７－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｄｄ，*Ｊ* ＝５．１，３．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．２７

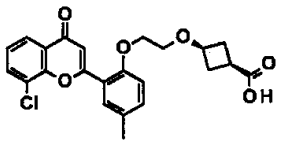
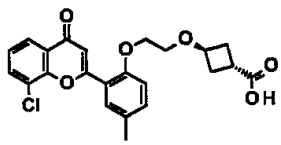
【表９Ｃ－２４】

			（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４４９．２。
Ｃ０４８－Ａ	シス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４９ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９８－８．２３（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．０９－７．３２（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｂｒｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｂｒｓ，２Ｈ），２．５４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｂｒｓ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５６１．０。
Ｃ０４８－Ｂ	トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４９ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９８－８．２３（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．０９－７．３２（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｂｒｓ，２Ｈ），４．１１－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９６（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｂｒｓ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５６１．０。
Ｃ０４９－Ａ	シス－３－［２－［５－ブ	ＣＯＲＥ：Ｉ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳ

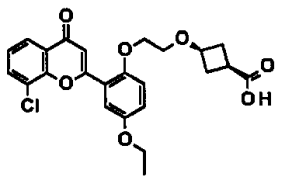
【表９Ｃ－２５】

	ロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ｎｔ－５０ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	Ｏ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１７（ｄ，J＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄ，J＝１．７１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，J＝８．４４，１．７１Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），４．２８－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｑｕｉｎ，J＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．７６（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．４７（ｍ，３Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，２Ｈ）..（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５６１．０。
Ｃ０４９－Ｂ	トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５０ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１７（ｂｒｄ，J＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｂｒ ｄｄ，J＝８．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｂｒ ｄ，J＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４５（ｂｒｄ，J＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），４．３４（ｂｒｓ，２Ｈ），４．１８（ｄｔ，J＝１３．６，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．７１（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｂｒ ｄ，

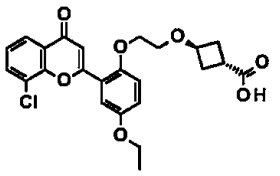
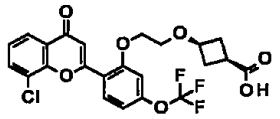
【表９Ｃ－２６】

			J ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．２８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５６１．０。
Ｃ０５０－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．９７－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．２２（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．４８（ｍ，６Ｈ），１．９１－２．０２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４２９．１。
Ｃ０５０－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－３１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．９９－１２．１６（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．２２（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．０５－４．１４

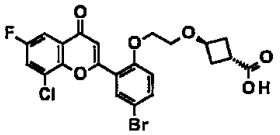
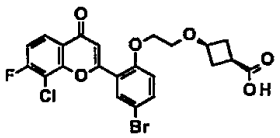
【表９Ｃ－２７】

			(m, 1H), 3.66－3.72 (m, 2H), 3.14－3.20 (m, 1H), 2.30－2.44 (m, 5H), 1.92－2.03 (m, 2H). MS obsd. (ESI+) [(M+H)+]: 429.1。
Ｃ０５１－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}H NMR (DMSO－d_6, 400MHz): δ ppm 7.95－8.03 (m, 2H), 7.46－7.56 (m, 2H), 7.11－7.29 (m, 3H), 4.17－4.24 (m, 2H), 4.02－4.12 (m, 2H), 3.86－3.98 (m, 1H), 3.62－3.73 (m, 2H), 2.45－2.49 (m, 1H), 2.33－2.46 (m, 2H), 1.91－2.03 (m, 2H), 1.30－1.41 (m, 3H). MS obsd. (ESI+) [(M+H)+]: 459.1。
Ｃ０５１－Ｂ	トランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５１ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}H NMR (DMSO－d_6, 400MHz): δ ppm 7.99 (d, J = 7.95 Hz, 2H), 7.53－7.56 (m, 1H), 7.45－7.51 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.12－7.21 (m, 2H),

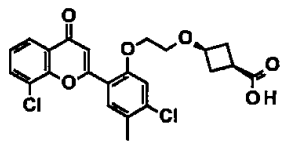
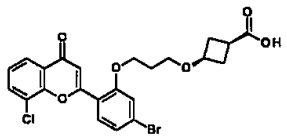
【表９Ｃ－２８】

			４．１１－４．２３（ｍ，３Ｈ），４．０２－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．８８－３．００（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．３５（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５９．１。
Ｃ０５２－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－９ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．０３　（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．１３　（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．２７（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．４６（ｍ，３Ｈ），１．９１－２．０３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４９９．１。
Ｃ０５３－Ｂ	トランス－３－［２－［４－ブロモ－２－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５２ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．２０　（ｄ，J＝２．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，J＝７．８，２．９　Ｈ

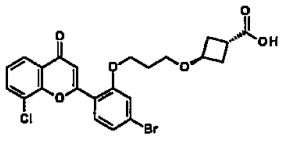
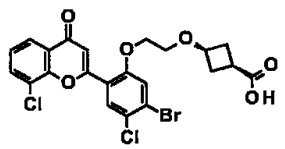
【表９Ｃ－２９】

			z，１Ｈ），７．４９－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．４８（ｍ，１Ｈ），６．８２－７．０５（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．３８（ｍ，３Ｈ），３．７４－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．４９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５１０．９。
Ｃ０５４－Ａ	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－７－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５３ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９８－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．３２（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．８８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９１－２．０４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３３．１。
Ｃ０５５－Ａ	シス３－［２－［５－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．０４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄｄ，J＝７．８，６．２，１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．９１

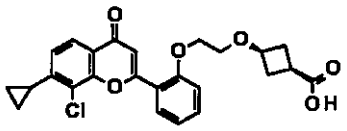
【表９Ｃ－３０】

			（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｔ，*Ｊ*＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），４．２２－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．８６－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．７９（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．２８－２．４８（ｍ，５Ｈ），１．８８－２．０４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４６３．１。
Ｃ０５６－Ａ	シス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ２	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ８．００（ｄ，*Ｊ*＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｄ，*Ｊ*＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄｄ，*Ｊ*＝８．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｔ，*Ｊ*＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｔ，*Ｊ*＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．４７（ｍ，４Ｈ），１．８７－２．０４（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５０７．０。
Ｃ０５６－Ｂ	トランス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－４ ＴＡＩＬ：Ｉ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１２．１４（ｂｒ

【表９Ｃ－３１】

	プロポキシ］シクロブタンカルボン酸 	ｎｔ－Ｔ２	ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，*Ｊ* ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄ，*Ｊ* ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．０１－７．０７（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｔ，*Ｊ* ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９９－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．８９－２．１４（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５０７．０。
Ｃ０５７－Ａ	シス－３－［２－［５－ブロモ－４－クロロ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸 	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５４ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－*ｄ*$_6$，４００ＭＨｚ）：*δ* ｐｐｍ ８．０８（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄｄ，*Ｊ* ＝９．４，７．９，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｔ，*Ｊ* ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），４．２９－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．９０－２．０８（ｍ，２Ｈ）ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５６

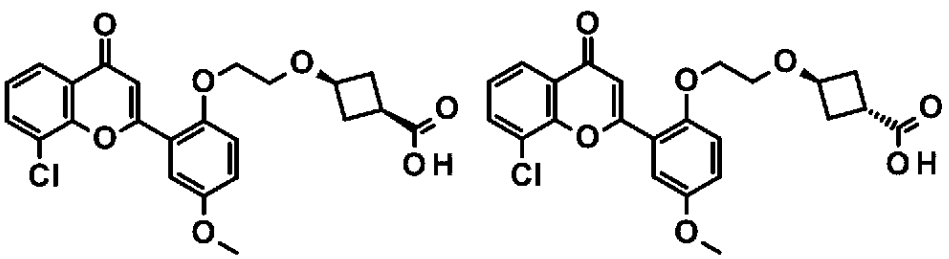
【表９Ｃ－３２】

			２．９。
Ｃ０５８－Ａ	シス３－［２－［２－（８－クロロ－７－シクロプロピル－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸	ＣＯＲＥ：Ｉｎｔ－５５ ＴＡＩＬ：Ｉｎｔ－Ｔ１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１６（ｄｄ，J ＝ ７．９，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，J ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｔ，J ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，J ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，J ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．９４（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．４９（ｍ，３Ｈ），１．１３－１．２８（ｍ，２Ｈ），０．８１－０．９２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５５．１。

【０６１３】

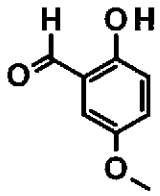
実施例Ｃ０６０－Ａおよび実施例Ｃ０６０－Ｂ：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３０４】



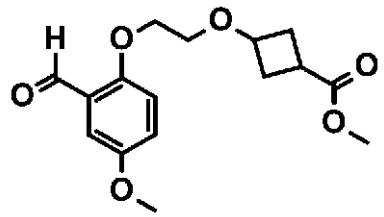
Ｃ０６０－Ａ、Ｃ０６０－Ｂ

【０６１４】
工程１：２－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンズアルデヒドの調製
【化３０５】



Ｃ０６０ａ

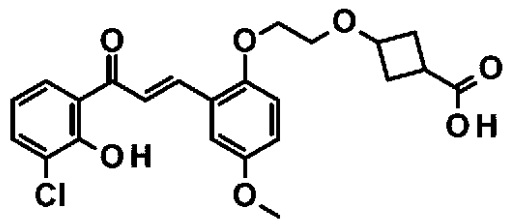
【０６１５】
化合物Ｃ０６０ａは、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに４－メトキシフェノールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５ａの調製について記載される手順と同様に調製した。
【０６１６】
工程２：３－［２－（２－ホルミル－４－メトキシ－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製
【化３０６】



Ｃ０６０ｂ

【０６１７】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－５－メトキシベンズアルデヒド（５５０ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）、３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（Ｉｎｔ－Ｔ１、６００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の混合物にK_2CO_3（１．５ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～３：１で溶出）によって精製して、３－［２－（２－ホルミル－４－メトキシ－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（６００ｍｇ、収率５３．８％）を黄色の油として得た。（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３０９．１。
【０６１８】
工程３：３－［２－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３０７】



Ｃ０６０ｃ

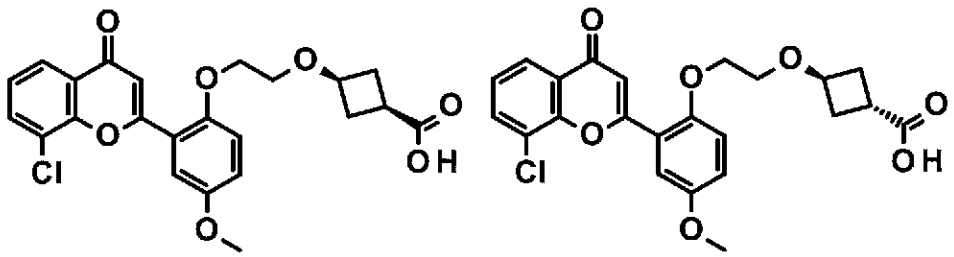
【０６１９】

エタノール（５０ｍＬ）中のＫＯＨ（３９５ｍｇ、７．０３ｍｍｏｌ）、３－（２－（２－ホルミル－４－メトキシフェノキシ）エトキシ）シクロブタン－１－カルボン酸メチル（３６１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）および１－（３－クロロ－２）－ヒドロキシフェニル）エタン－１－オン（２００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、６Ｎ　ＨＣｌの添加により混合物をＰＨ約２に調整し、次に得られた懸濁液をフィルタにかけ、固体を収集し、真空で乾燥させて、３－［２－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（５００ｍｇ、収率９５．４％）を黄色の固体として得た。（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４７．１。

【０６２０】

工程４：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３０８】



Ｃ０６０－Ａ、Ｃ０６０－Ｂ

【０６２１】

ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中の３－［２－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（５００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の混合溶液にI_2（２８．４ｍｇ、１１２μｍｏｌ）を加え、混合物を１２５℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を２Ｎ　$Na_2S_2O_3$溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体ケーキを回収して、粗３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸を得、これを分取ＨＰＬＣによりさらに精製して、３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の、シスおよびトランス配置を有するジアステレオマーの２セットを黄色粉末として得た。その１つを実施例Ｃ０６０－Ａ（９０ｍｇ、１７．７％）として特徴付け、他方を実施例Ｃ０６０－Ｂ（９０ｍｇ、１７．７％）として特徴付ける。

実施例Ｃ０６０－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ．１

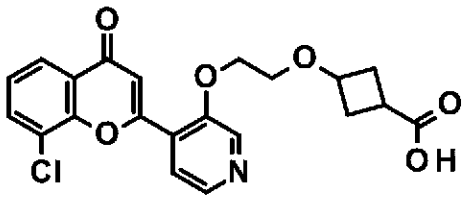
２．１７（ｓ，１Ｈ），７．９４－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．２６（ｍ，３Ｈ），４．１６－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．８８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．９２－２．０４（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４５．１。

実施例Ｃ０６０－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．１５（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝２．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．０６－７．２５（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．０９－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．７６－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．２８（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４５．１。

【０６２２】

実施例Ｃ０６１：３－［２－［［４－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；

【化３０９】

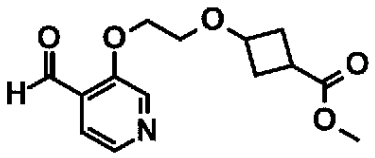


Ｃ０６１

【０６２３】

工程１：３－［２－［（４－ホルミル－３－ピリジル）オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化３１０】



Ｃ０６１ａ

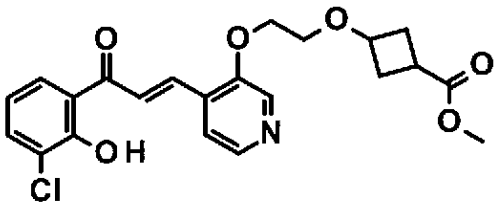
【０６２４】

化合物Ｃ０６１ａを、工程２で２－ヒドロキシ－５－メトキシベンズアルデヒドの代わりに３－ヒドロキシピリジン－４－カルバルデヒドを出発物質として使用することにより、化合物Ｃ０６０ｂの調製について記載された手順と同様に調製した。

【０６２５】

工程２：３－［２－［［４－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化３１１】



Ｃ０６１ｂ

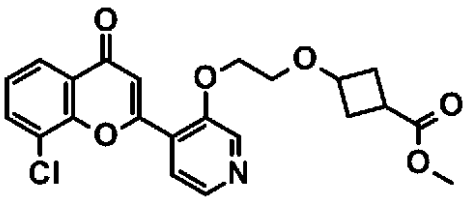
【０６２６】

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（１２８．２７ｍｇ、０．７５０ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１２６．５６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、３－［２－［（４－ホルミル－３－ピリジル）オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（２１０．０ｍｇ、０．７５０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣を１Ｎ　ＨＣｌの添加によりｐＨ約５に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して、３－［２－［［４－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（２７３ｍｇ、収率８４．０％）を淡褐色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３２．１。

【０６２７】

工程３：３－［２－［［４－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化３１２】



Ｃ０６１ｃ

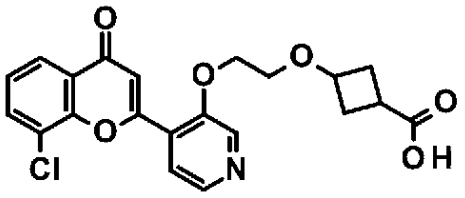
【０６２８】

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の３－［２－［［４－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（２７３．０ｍｇ、０．６３０ｍｍｏｌ）およびヨウ素（８．０２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）の混合物を１４０℃で３時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、真空乾燥して、３－［２－［［４－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（２００ｍｇ、７３．６％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４３０．０。

【０６２９】

工程４：３－［２－［［４－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３１３】



Ｃ０６１

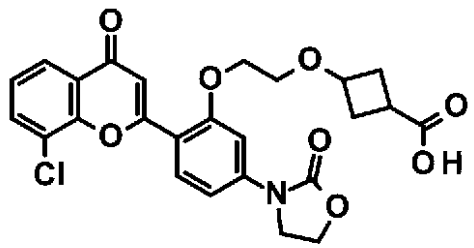
【０６３０】

ＴＨＦ（５ｍＬ）と水（５ｍＬ）との混合溶媒中の３－［２－［［４－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（３００．０ｍｇ、０．７００ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（０．０２ｍＬ、２．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で０．５時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［２－［［４－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－ピリジル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（１６．４ｍｇ、５．４８％収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１２．１９（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．１　Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝５．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．２４（ｍ，０．４Ｈ），３．９４－４．０４（ｍ，０．６Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝４．２　Ｈｚ，２Ｈ），２．８１－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，６．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．１１－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．０５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４１６．１。

【０６３１】

実施例Ｃ０６２：３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３１４】

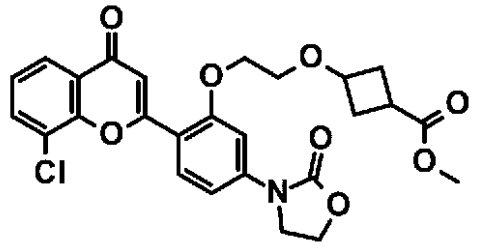


Ｃ０６２

【０６３２】

工程１：３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化３１５】



Ｃ０６２ａ

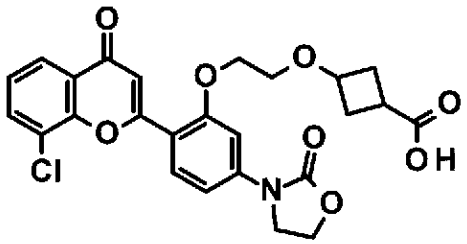
【０６３３】

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（Ｃ００３ａ、３００．０ｍｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）、２－オキサゾリドン（１５４．３５ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（３８５．０１ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$雰囲気下でＣｕＩ（２０２．１ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、Ｎ、Ｎ－ジメチルエチレンジアミン（２０８．３３ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を１１０℃で４時間攪拌した。反応が完了した後、混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ　５：１～２：１で溶出）によって精製して、３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（２９０ｍｇ、収率９３．６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９４－８．０６（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），４．４０－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．３３（ｍ，５Ｈ），３．７３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．５２－３．６５（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．４８（ｍ，４Ｈ），１．９９－２．０９（ｍ，１Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１４．２。

【０６３４】

工程２：３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３１６】



Ｃ０６２

【０６３５】

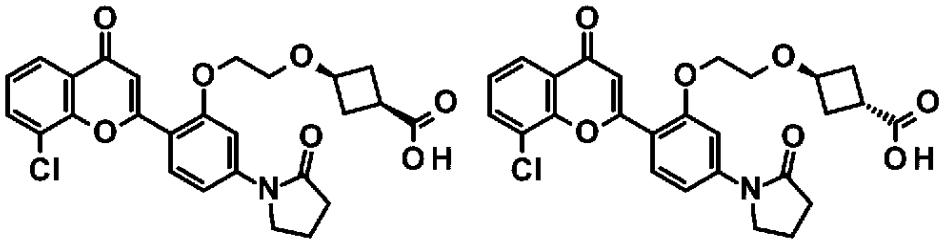
ＴＨＦ（５ｍＬ）／水（０．５００ｍＬ）中の３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（１５０．０ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（１１ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した。反応が完了した後、２Ｍ　ＨＣｌを添加して混合物をｐＨ約５に調整した。次に、得られた懸濁液をフィルタにかけ、固体を回収した。次に、固体を分取ＨＰＬＣにより

精製して、３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（６０ｍｇ、３８．２４％収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．９１－４．２２（ｍ，３Ｈ），３．８０－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９２（ｍ，１Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５００．３。

【０６３６】

実施例Ｃ０６３－Ａおよび実施例Ｃ０６３－Ｂシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３１７】

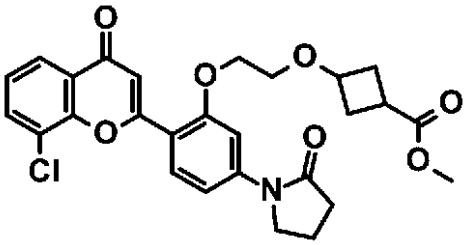


Ｃ０６３－Ａ、Ｃ０６３－Ｂ

【０６３７】

工程１：３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化３１８】



Ｃ０６３ａ

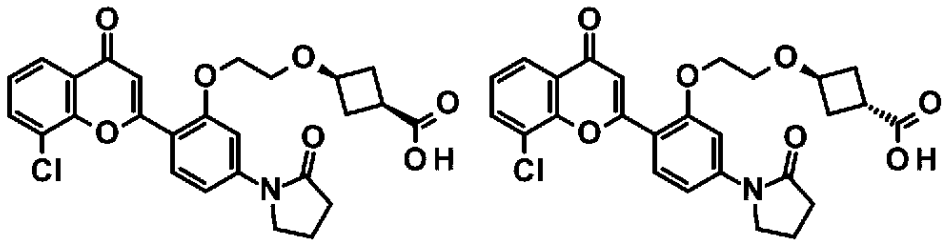
【０６３８】

化合物Ｃ０６３ａは、２－オキサゾリドンの代わりにピロリジン－２－オンを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０６２ａの調製について記載された手順と同様に調製した。（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１２．１。

【０６３９】

工程２：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３１９】



Ｃ０６３－Ａ、Ｃ０６３－Ｂ

【０６４０】

実施例Ｃ０６３－ＡおよびＣ０６３－Ｂを、工程２で３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することによって、実施例Ｃ００３－ＡおよびＣ００３－Ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。

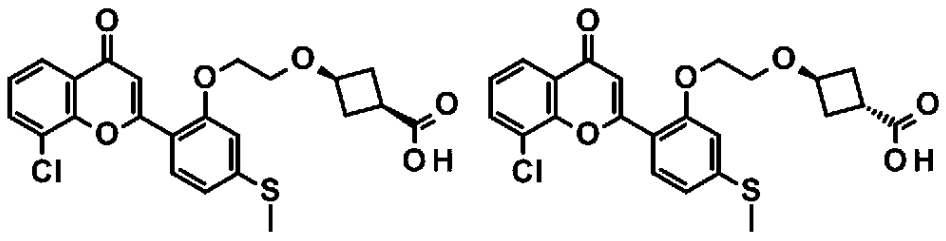
実施例Ｃ０６３－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９６－８．０７（ｍ，３Ｈ），７．６９－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），４．２３－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．８７－４．０１（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．７９（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．０７－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．９４－２．０６（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９８．２。

実施例Ｃ０６３－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０７（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．９３－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．１５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９８．２。

【０６４１】

実施例Ｃ０６４－Ａおよび実施例Ｃ０６４－Ｂシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３２０】

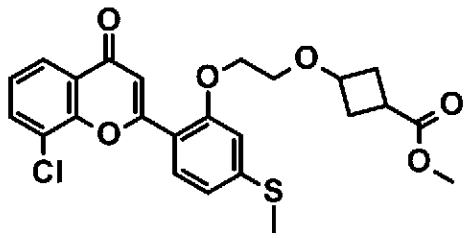


Ｃ０６４－Ａ、Ｃ０６４－Ｂ

【０６４２】

工程１：３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化３２１】



Ｃ０６４ａ

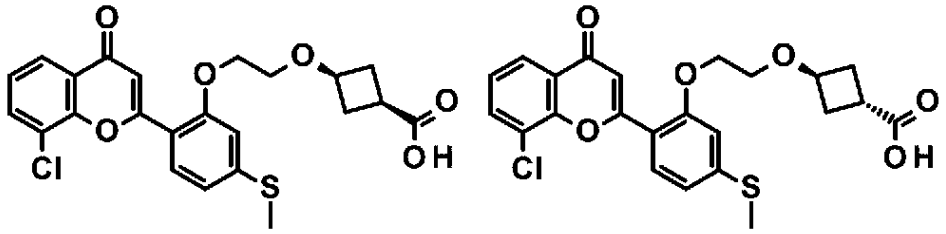
【０６４３】

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（Ｃ００３ａ、５０ｍｇ、９８．５μｍｏｌ）、ＤＡＢＣＯ（２２．１ｍｇ、１９７μｍｏｌ）、ＣｕＩ（３７．５ｍｇ、１９７μｍｏｌ）の混合物を１７０℃で２．５時間マイクロ波処理した。反応が完了した後、混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、次に懸濁液をシリカパッドを通してフィルタにかけた。濾液を真空で濃縮して、ＤＭＳＯ中の３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの暗色溶液を得、これをさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７５．１。

【０６４４】

工程２：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３２２】



Ｃ０６４－Ａ、Ｃ０６４－Ｂ

【０６４５】

実施例Ｃ０６４－ＡおよびＣ０６４－Ｂを、工程２で３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－オキソピロリジン－１－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することによって、実施例Ｃ００３－ＡおよびＣ００３－Ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。

実施例Ｃ０６４－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９５－８．０５（ｍ，３Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１４（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．３９（ｍ，２Ｈ），３．９３－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．７９（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９７－２．０８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４６１．２。

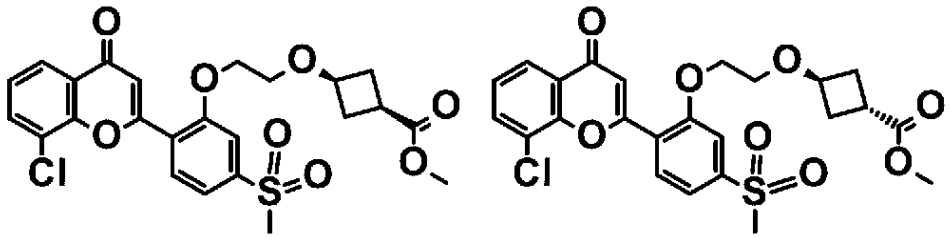
実施例Ｃ０６４－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９６－８．０２（ｍ，３Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（

ｓ，１Ｈ），７．０７－７．１３（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．８９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｑｄ，Ｊ＝６．６，３．７　Ｈｚ，２Ｈ），２．１６－２．２８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４６１．２。

【０６４６】

実施例Ｃ０６５－Ａおよび実施例Ｃ０６５－Ｂシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルホニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルおよびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルホニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル

【化３２３】



Ｃ０６５－Ａ、Ｃ０６５－Ｂ

【０６４７】

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（１４２ｍｇ、２９９μｍｏｌ）の溶液にｍ－ＣＰＢＡ（１０３ｍｇ、５９８μｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メチルスルファニル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの、シスおよびトランス配置を有する２セットのジアステレオマーを白色固体として得た。そのうちの１つは実施例Ｃ０６５－Ａ（３．５ｍｇ、１．９％収率）として特徴付けられ、もう１つは実施例Ｃ０６５－Ｂ（６．５ｍｇ、３．９％収率）として特徴付けられる。

実施例Ｃ０６５－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１９（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．９，６．５，１．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．７２－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），４．３９－４．４３（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．４３（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．０３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５０７．３。

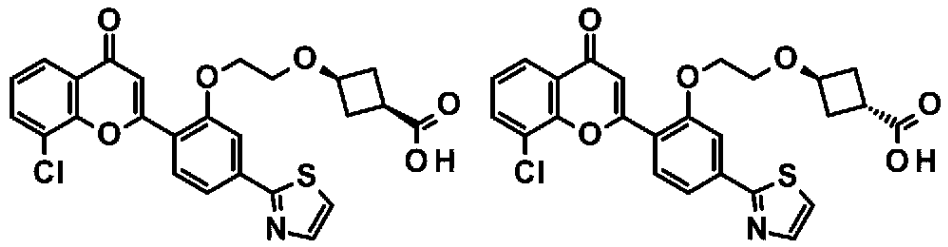
実施例Ｃ０６５－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１８－８．２４（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），４．３８－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），２．９９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．２６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５０７．３。

【０６４８】

実施例Ｃ０６６－Ａおよび実施例Ｃ０６６－Ｂシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタ

ンカルボン酸

【化３２４】

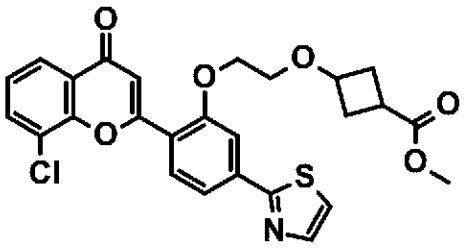


Ｃ０６６－Ａ、Ｃ０６６－Ｂ

【０６４９】

工程１：３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化３２５】



Ｃ０６６ａ

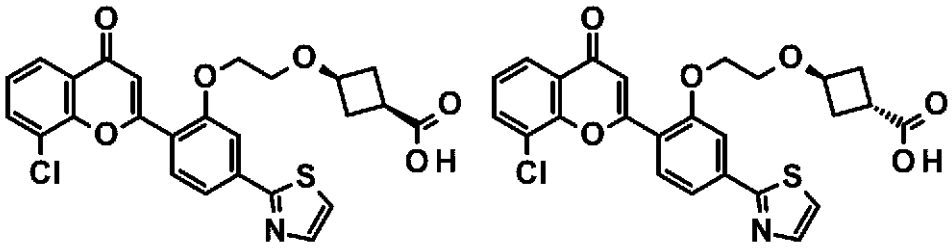
【０６５０】

ＤＭＦ（２　ｍｌ）中の３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（Ｃ００３ａ、８０ｍｇ、１５８μｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（３５．４ｍｇ、１５８μｍｏｌ）、ＣｕＩ（６０ｍｇ、３１５μｍｏｌ）、チアゾール（２６．８ｍｇ、３１５μｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波条件下、１５０℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）で希釈し、次いでフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して、粗３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（８０ｍｇ、１００％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１２．２。

【０６５１】

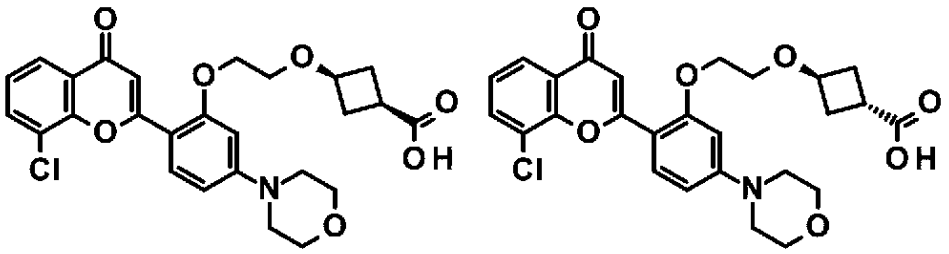
工程２：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３２６】



Ｃ０６６－Ａ、Ｃ０６６－Ｂ

【０６５２】
実施例Ｃ０６６－ＡおよびＣ０６６－Ｂを、工程２で３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－チアゾール－２－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することによって、実施例Ｃ００３－ＡおよびＣ００３－Ｂの調製について記載される手順と同様に調製した。
実施例Ｃ０６６－Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１４（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－８．０５（ｍ，３Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｔｄ，Ｊ＝４．２，１．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），４．３９－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．９３－４．００（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．７９（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．０５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９８．１。
実施例Ｃ０６６－Ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１７（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．００－８．０５（ｍ，３Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），４．４１－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．７６（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．２７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９８．１。
【０６５３】
実施例Ｃ０６７－Ａおよび実施例Ｃ０６７－Ｂシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－モルホリノ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－モルホリノ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸
【化３２７】



Ｃ０６７－Ａ、Ｃ０６７－Ｂ

【０６５４】
１，４－ジオキサン（３ｍｌ）中の３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（Ｃ００３ａ、８０ｍｇ、１５８μｍｏｌ）、モルホリン（４１．２ｍｇ、４７３μｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（６５．３ｍｇ、４７３μｍｏｌ）およびＲｕＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（１２．２ｍｇ、１５．８μｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、反応混合物にＬｉＯＨ溶液（１Ｎ、１ｍＬ）を加え、次に混合物を５０℃で２時間撹拌した。ＡｃＯＨを添加して混合物をｐＨ約５に調整し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－モルホリノ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の、シス配置およびトランス配置を有するジアステレオマーの２セットを白色固体として得た。そのうちの一方を実施例Ｃ０６７－Ａ（９．５ｍｇ、１１．５ ％収率）として特徴付け、他方を実施例Ｃ０６７－Ｂ（３．５ｍｇ、４．２ ％収率）として特徴付ける。

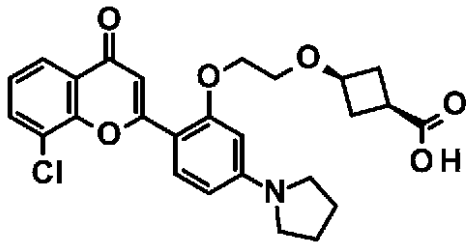
実施例Ｃ０６７－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９０－８．００（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝２．２　Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．９５－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．８２（ｍ，６Ｈ），２．５２－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．１１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５００．３。

実施例Ｃ０６７－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．０１－１２．３２（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．９９（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．３４（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．８１（ｍ，６Ｈ），２．９３－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｄｄｄ，Ｊ＝９．８，６．７，３．４　Ｈｚ，２Ｈ），２．１７－２．３０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５００．３。

【０６５５】

実施例Ｃ０６８：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ピロリジン－１－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３２８】

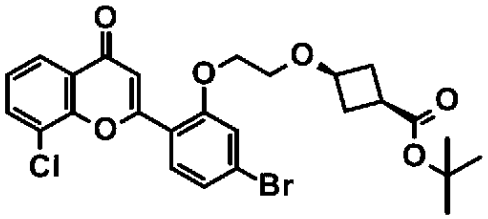


Ｃ０６８

【０６５６】

工程１：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３２９】



Ｃ０６８ａ

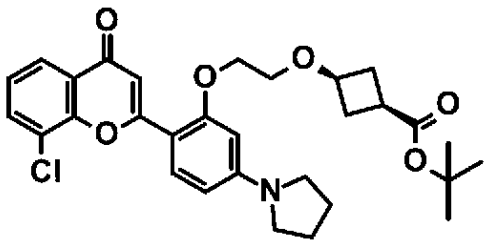
【０６５７】

化合物Ｃ０６８ａは、３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、出発物質としてシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレートを使用することにより、化合物Ｃ００３ａの調製について記載された手順と同様に調製した。

【０６５８】

工程２：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ピロリジン－１－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３３０】



Ｃ０６８ｂ

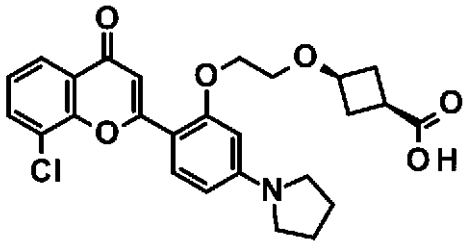
【０６５９】

１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（３３０．０ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ）、ピロリジン（２１３．４２ｍｇ、３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５４．９６ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）、９，９－ジメチル－４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン（３４．７３ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（５８６．６ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の混合物を、１０５℃で５時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～１：１で溶出）で精製して、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ピロリジン－１－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２５０ｍｇ、７７．１３％収率）を淡黄色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５４０．１。

【０６６０】

工程３：シス３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ピロリジン－１－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３３１】



Ｃ０６８

【０６６１】

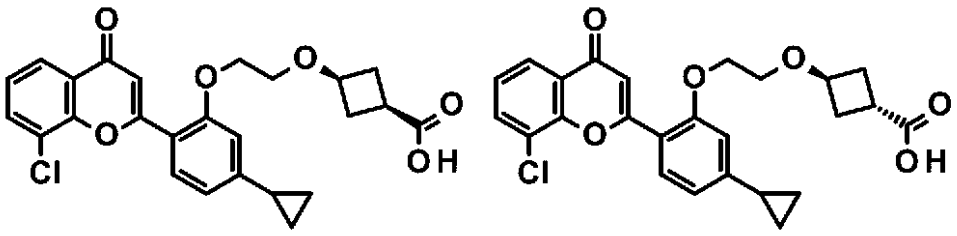
ＤＣＭ（５ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ピロリジン－１－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２５０．０ｍｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（２．５ｍＬ、３２．４５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）およびＰＥ（１５ｍＬ）の混合溶媒で粉砕した。次に懸濁液をフィルタにかけ、固体を回収し、真空中で乾燥させて、シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ピロリジン－１－イル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（１３７．５ｍｇ、収率５９．６％）を淡赤色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．３９－１１．６９（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．９６（ｍ，３Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），４．１６－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．８６－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．８３（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．６４（ｍ，４Ｈ），２

．３９－２．４８（ｍ，３Ｈ），１．９３－２．０８（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４８４．７。

【０６６２】

実施例Ｃ０６９－Ａおよび実施例Ｃ０６９－Ｂシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３３２】



Ｃ０６９－Ａ、Ｃ０６９－Ｂ

【０６６３】

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチル（Ｃ００３ａ、８０ｍｇ、１５８μｍｏｌ）、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（３５ｍｇ、２３６μｍｏｌ）、Ｐｄ（Ｐｈ$_3$Ｐ）$_4$（１８．２ｍｇ、１５．８μｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（５４．４ｍｇ、３９４μｍｏｌ）の混合物を１００℃で３時間撹拌した。次に、得られた混合物にＬｉＯＨ（２２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃で３０分間撹拌した。反応が完了した後、６Ｎ　ＨＣｌを添加して混合物をＰＨ約５に調整した。次に、混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－シクロプロピル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の、シス配置およびトランス配置を有する２セットのジアステレオマーを白色固体として得た。一方は実施例Ｃ０６９－Ａ（１０ｍｇ、１３．５％収率）として特徴付けられ、もう一方は実施例Ｃ０６９－Ｂ（２２ｍｇ、３０％収率）として特徴付けられる。

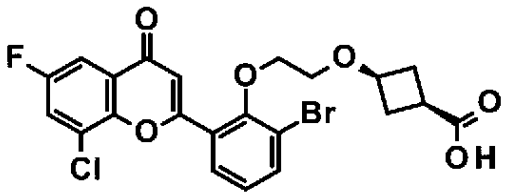
実施例Ｃ０６９－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９８（ｄ，Ｊ＝７．３４　Ｈｚ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．５８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），６．９６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝７．５８　Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝５．８７　Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），２．４３（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ），２．０１（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．１１　Ｈｚ，２Ｈ），０．８０－０．９０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５５．１。

実施例Ｃ０６９－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．８８－８．０５（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３７（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．４　Ｈｚ，２Ｈ），４．２６－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．１３－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．９０－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．２７（ｍ，２Ｈ），１．９１－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．０２－１．１１（ｍ，２Ｈ），０．６９－０．９０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５５．１。

【０６６４】

実施例Ｃ０７０：シス－３－［２－［２－ブロモ－６－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３３３】

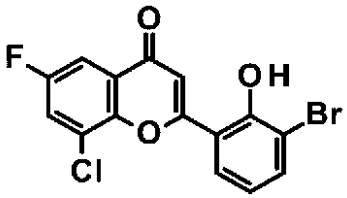


Ｃ０７０

【０６６５】

工程１：２－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－６－フルオロ－クロメン－４－オンの調製

【化３３４】



Ｃ０７０ａ

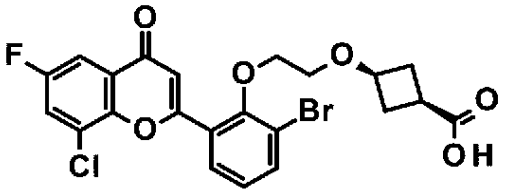
【０６６６】

化合物Ｃ０７０ａは、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに３－ブロモ－２－ヒドロキシ－ベンズアルデヒド（ＣＡＳ番号：１８２９－３４－１、カタログ番号：ＳＹ０１３１４３、Ａｃｃｅｌａ ＣｈｅｍＢｉｏ Ｉｎｃから）を出発物質として使用して、工程３で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－（３－クロロ－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載された手順と同様に調製した。

【０６６７】

工程２：シス－３－［２－［２－ブロモ－６－（８－クロロ－６－フルオロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３３５】



Ｃ０７０

【０６６８】

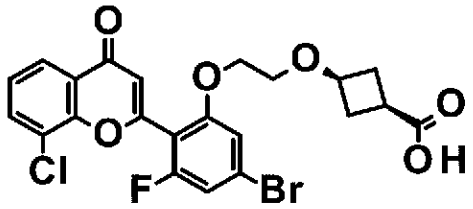
実施例Ｃ０７０ａは、工程１で８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オンの代わりに２－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－６－フルオロ－クロメン－４－オンを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ００４の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．７９－７．８９（ｍ，４Ｈ），７．４７－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．４５（ｍ，３Ｈ），２．０８－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．７３

－２．００（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１１．１。

【０６６９】

実施例Ｃ０７１：シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３３６】

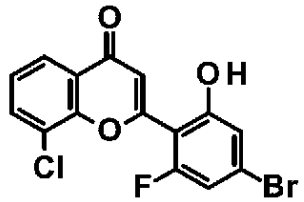


Ｃ０７１

【０６７０】

工程１：２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化３３７】



Ｃ０７１ａ

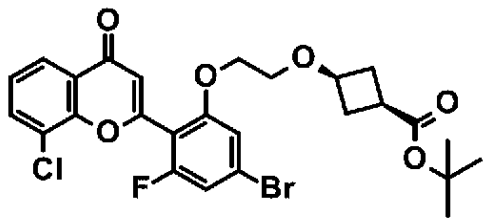
【０６７１】

化合物Ｃ０７０ａは、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－ベンズアルデヒド（ＣＡＳ番号：１４２７４３８－９０－１、カタログ番号：ＢＤ２６０５２１、Ｂｉｄｅ　Ｐｈａｒｍｔａｃｈから）を出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載された手順と同様に調製した。

【０６７２】

工程２：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３３８】



Ｃ０７１ｂ

【０６７３】

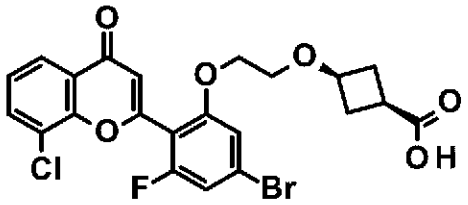
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（２００．０ｍｇ、０．５４０ｍｍｏｌ）、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカル

ボキシレート（２００．４８ｍｇ、０．５４０ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（７４．７９ｍｇ、０．５４０ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で８時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１～３：１で溶出）によって精製して、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１７０ｍｇ、収率５５．３２％、純度３６．４２％）を淡黄色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５６７．０。

【０６７４】

工程３：シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３３９】



Ｃ０７１

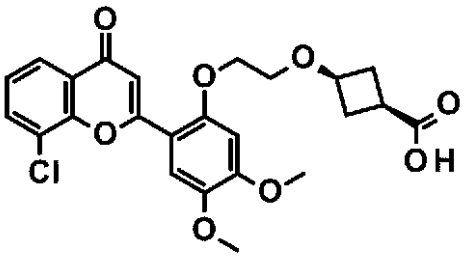
【０６７５】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１７０．０ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（２．５ｍＬ、３２．４５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で５時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３－フルオロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（８９．７ｍｇ、収率５８．５５％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δｐｐｍ　１２．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９９－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．４５（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），４．１９－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．６２（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．３４（ｍ，３Ｈ），１．７４－１．８５（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１１．５。

【０６７６】

実施例Ｃ０７２：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３４０】



Ｃ０７２

【０６７７】

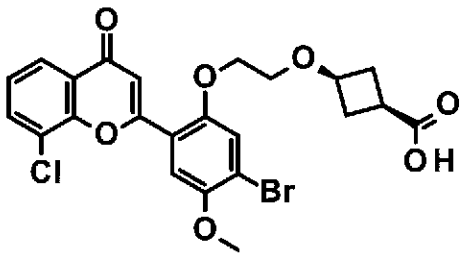
実施例Ｃ０７２は、工程２で２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニ

ル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの代わりに、８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－４，５－ジメトキシ－フェニル）クロメン－４－オン（Ｉｎｔ－１０）を出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０７１の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９８（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），４．２８－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．８８－４．００（ｍ，４Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．７６（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９６－２．０６（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７５．１。

【０６７８】

実施例Ｃ０７３：シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３４１】



Ｃ０７３

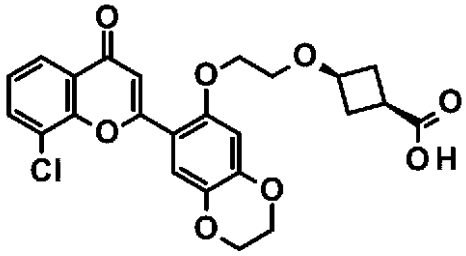
【０６７９】

実施例Ｃ０７３は、工程２で２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン代わりに、出発物質として２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンを使用することにより、実施例Ｃ０７１の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１２．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．００（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．５４－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．３０（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．９６（ｍ，４Ｈ），３．６３－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２３．２。

【０６８０】

実施例Ｃ０７４：シス－３－［２－［［７－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３４２】

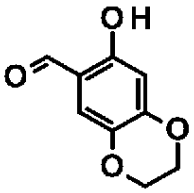


Ｃ０７４

【０６８１】

工程１：６－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－７－カルバルデヒドの調製

【化３４３】



Ｃ０７４ａ

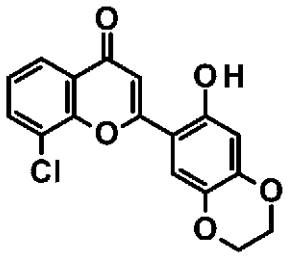
【０６８２】

化合物Ｃ０７４ａを、工程１で３－クロロ－４－メチル－フェノールの代わりに２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－オールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５ａの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０６８３】

工程２：８－クロロ－２－（６－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－７－イル）クロメン－４－オンの調製

【化３４４】



Ｃ０７４ｂ

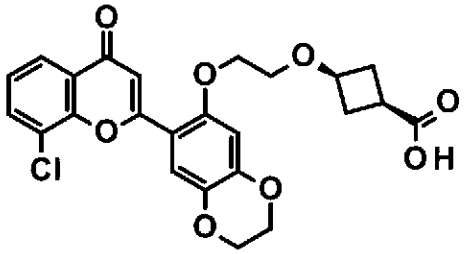
【０６８４】

化合物Ｃ０７０ａを、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに６－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－７－カルバルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。

【０６８５】

工程３：シス－３－［２－［［７－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３４５】



Ｃ０７４

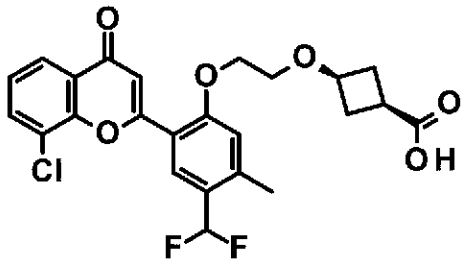
【０６８６】

実施例Ｃ０７４は、工程２で２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの代わりに、８－クロロ－２－（６－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－７－イル）クロメン－４－オンを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０７１の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９５－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．３，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝５．３，２．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．１７－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．４１－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．０２（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７３．０。

【０６８７】

実施例Ｃ０７５：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（ジフルオロメチル）－５－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３４６】

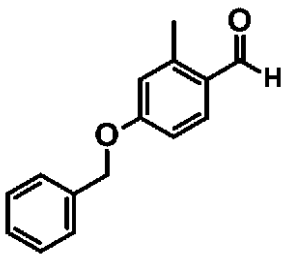


Ｃ０７５

【０６８８】

工程１：４－ベンジルオキシ－２－メチル－ベンズアルデヒドの調製

【化３４７】

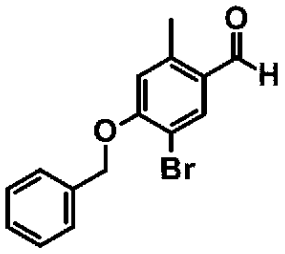


Ｃ０７５ａ

【０６８９】

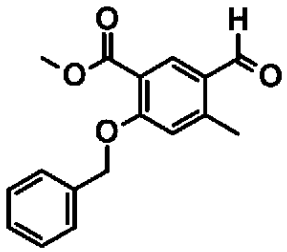
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の４－ヒドロキシ－２－メチル－ベンズアルデヒド（２０００．０ｍｇ、１４．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（２４３６．２４ｍｇ、１７．６３ｍｍｏｌ）および臭化ベンジル（１．８３ｍＬ、１５．４２ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を水（１５０ｍＬ）でクエンチし、得られた溶液をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５：１で溶出）で精製して、４－ベンジルオキシ－２－メチル－ベンズアルデヒド（３２００ｍｇ、収率９６．２７％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２２７．１．

【０６９０】
工程２：４－ベンジルオキシ－５－ブロモ－２－メチル－ベンズアルデヒドの調製
【化３４８】



Ｃ０７５ｂ

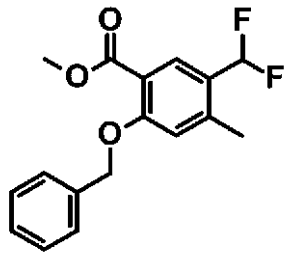
【０６９１】
氷浴で冷却したメタノール（４０ｍＬ）中の４－ベンジルオキシ－２－メチル－ベンズアルデヒド（３２００．０ｍｇ、１４．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、三臭化ピリジニウム（６７８４．５３ｍｇ、２１．２１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を１０％Na_2SO_3溶液（１５０ｍＬ）でクエンチし、得られた溶液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５：１で溶出）で精製して、４－ベンジルオキシ－５－ブロモ－２－メチル－ベンズアルデヒド（３５１９ｍｇ、収率８１．５４％）を白色固体として得た。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３０５．０．
【０６９２】
工程３：２－ベンジルオキシ－５－ホルミル－４－メチル－安息香酸メチルの調製
【化３４９】



Ｃ０７５ｃ

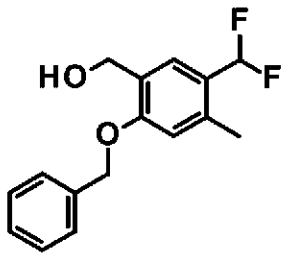
【０６９３】
メタノール（１００ｍＬ）中の４－ベンジルオキシ－５－ブロモ－２－メチル－ベンズアルデヒド（３５１９．０ｍｇ、１１．５３ｍｍｏｌ）、$(dppf)_2PdCl_2$（２８４５．９７ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（４．８２ｍＬ、３４．５９ｍｍｏｌ）の混合物を、ＣＯ（０．５　ＭＰａ）下、８０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５：１で溶出）で精製して、２－ベンジルオキシ－５－ホルミル－４－メチル－安息香酸メチル（２０４４ｍｇ、６２．３５％収率）を白色固体として得た。ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２８５．２
【０６９４】
工程４：２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－安息香酸メチルの調製

【化３５０】



Ｃ０７５ｄ

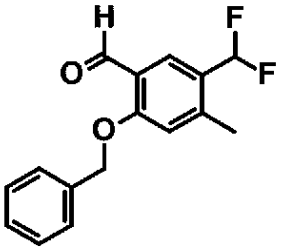
【０６９５】
ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２－ベンジルオキシ－５－ホルミル－４－メチル－安息香酸メチル（２３００．０ｍｇ、８．０９ｍｍｏｌ）の溶液にＤＡＳＴ（５．３４ｍＬ、４０．４５ｍｍｏｌ）を加え、次に反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、得られた混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）で精製して、２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－安息香酸メチル（２２２９ｍｇ、収率８９．９６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：３２９．１．
【０６９６】
工程５：［２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－フェニル］メタノールの調製
【化３５１】



Ｃ０７５ｅ

【０６９７】
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－安息香酸メチル（２２２９．０ｍｇ、７．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＬｉＡｌＨ４（１１０４．６８ｍｇ、２９．１１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を１５％ＮａＯＨ水溶液（１．１ｍＬ）および水（３．３ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物をフィルタにかけ、濾液を真空で濃縮して、［２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－フェニル］メタノール（１８２４ｍｇ、９０．０７％収率）を白色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：３０１．１。
【０６９８】
工程６：２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－ベンズアルデヒドの調製

【化３５２】

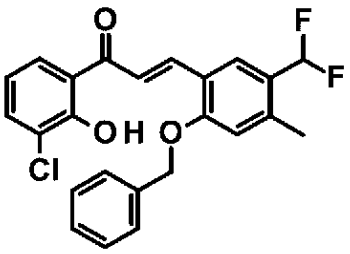


Ｃ０７５ｆ

【０６９９】
ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の［２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－フェニル］メタノール（１８２４．０ｍｇ、６．５５ｍｍｏｌ）の溶液にMnO_2（５６９８．０６ｍｇ、６５．５４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１で溶出）で精製して、２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－ベンズアルデヒド（１６９６ｍｇ、収率９３．６６％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：２９９．１。

【０７００】
工程７：（Ｅ）－３－［２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－フェニル］－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）プロプ－２－エン－１－オンの調製

【化３５３】

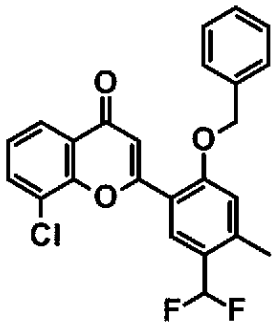


Ｃ０７５ｇ

【０７０１】
エタノール（１００ｍＬ）中の１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（９５０．０ｍｇ、５．５７ｍｍｏｌ）および２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－ベンズアルデヒド（１６９２．４ｍｇ、６．１３ｍｍｏｌ）の溶液にＫＯＨ（３１２４．４ｍｇ、５５．６９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３５℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌの添加によってｐＨ約６に調整して、黄色の懸濁液を得た。懸濁液をフィルタにかけ、固体を水で洗浄し、次いで真空乾燥して、粗（Ｅ）－３－［２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－フェニル］－１－（３－クロロ）－２－ヒドロキシ－フェニル）プロプ－２－エン－１－オン（２２４０ｍｇ、９３．７９％収率）を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

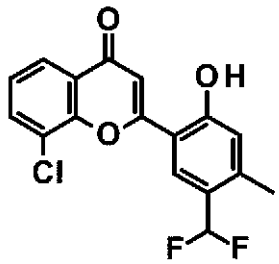
【０７０２】
工程８：２－［２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化３５４】



Ｃ０７５ｈ

【０７０３】
ＤＭＳＯ（２５０ｍＬ）中の（Ｅ）－３－［２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－フェニル］－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）プロプ－２－エン－１－オン（１２５０．０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）の溶液にＩ$_2$（５１．７８ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）を加え、次に反応混合物を１４０℃で６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（５００ｍＬ）でクエンチし、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体をＥｔＯＨで洗浄し、次に真空乾燥して、２－［２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン（１１１４ｍｇ、収率８９．５４％）を淡黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２７．０．
【０７０４】
工程９：８－クロロ－２－［５－（ジフルオロメチル）－２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル］クロメン－４－オンの調製
【化３５５】

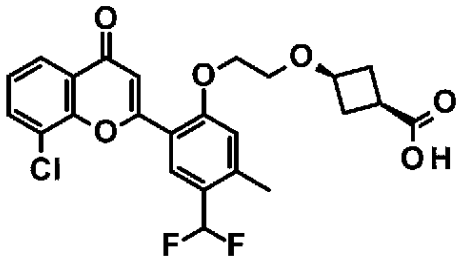


Ｃ０７５ｉ

【０７０５】
メタノール（８０ｍＬ）中の２－［２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン（１１００．０ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ／Ｃ（炭素上の１０％Ｐｄ、５５％水）（１１０．０ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）を加え、反応物をＨ$_2$雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をセライトでフィルタにかけ、濾液を真空で濃縮して、粗８－クロロ－２－［５－（ジフルオロメチル）－２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル］クロメン－４－オン（６００ｍｇ、６９．１４％収率）を暗褐色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３３７．０
【０７０６】
工程１０：シス３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４

－（ジフルオロメチル）－５－メチル－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３５６】



Ｃ０７５

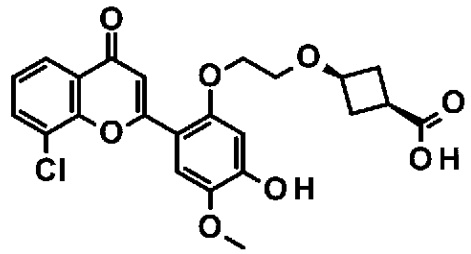
【０７０７】

実施例Ｃ０７５は、工程２で２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの代わりに８－クロロ－２－［５－（ジフルオロメチル）－２－ヒドロキシ－４－メチル－フェニル］クロメン－４－オンを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０７１の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１２．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．９７－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｓ，２Ｈ），４．３０－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．５２（ｍ，６Ｈ），１．９５－２．０５（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７８．９

【０７０８】

実施例Ｃ０７６：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

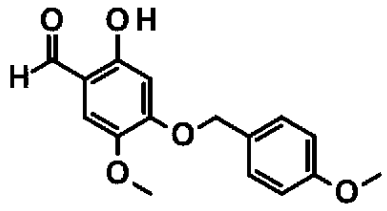
【化３５７】



Ｃ０７６

工程１：２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ベンズアルデヒドの調製

【化３５８】



Ｃ０７６ａ

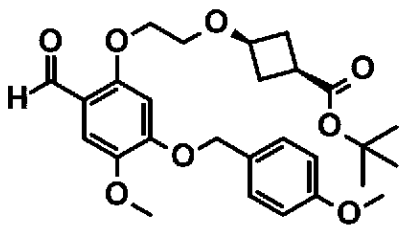
【０７０９】

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２，４－ジヒドロキシ－５－メトキシベンズアルデヒド（７８５ｍｇ、４．６７ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（４７１ｍｇ、５．６ｍｍｏｌ）の混合物に１－（クロロメチル）－４－メトキシベンゼン（８７７ｍｇ、５．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８５℃で２４時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を収集し、真空中で乾燥させて、粗製の２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ベンズアルデヒド（１．０６ｇ、７１％）を褐色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２８８．７。

【０７１０】

工程２：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－４－メトキシ－５－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３５９】



Ｃ０７６ｂ

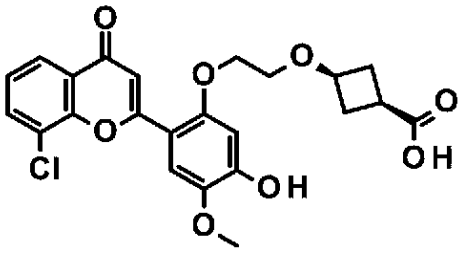
【０７１１】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－５－メトキシ－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（１．０６ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１．３５ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（９１５ｍｇ、６．６２ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃に２０時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を水（５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）で３回希釈した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、粗シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－４－メトキシ－５－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１．９１ｇ、収率９３．９％）を暗褐色の油として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４８６．８。

【０７１２】

工程３：シス３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３６０】



Ｃ０７６

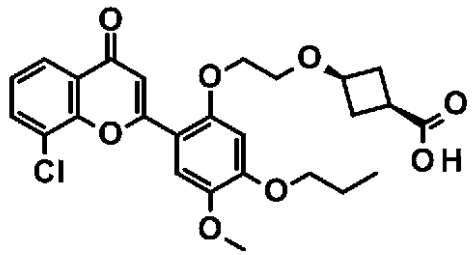
【０７１３】

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－４－メトキシ－５－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１．６ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）、１－（３－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）エタン－１－オン（４９４ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）およびピロリジン（９３．６ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で３０分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を２Ｎ　ＨＣｌ、水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、次に真空中で濃縮して、淡褐色の油を得た。褐色の油をＤＭＳＯ（１０ｍＬ）に溶解し、得られた溶液にI_2（６６．８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を１４０℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を真空中で直接濃縮して、粗シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（２．７６ｇ）を暗色の油として得、これを精製せずに次の工程で直接使用した。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１０．１７（ｓ，１Ｈ），７．９４－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．２０－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．９１－２．０５（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４６１．１

【０７１４】

実施例Ｃ０７７：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－プロポキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３６１】

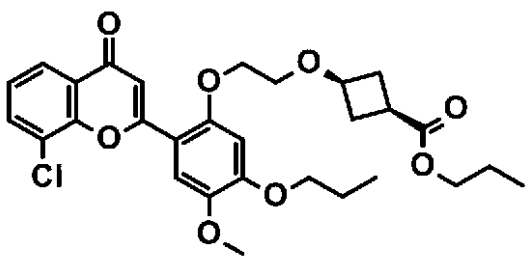


Ｃ０７７

【０７１５】

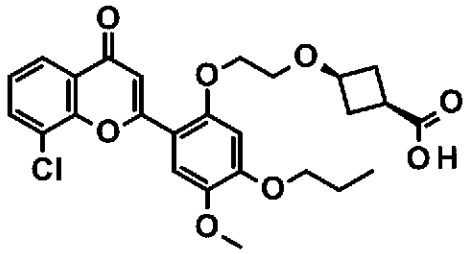
工程１：シス－プロピル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－プロポキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３６２】



Ｃ０７７ａ

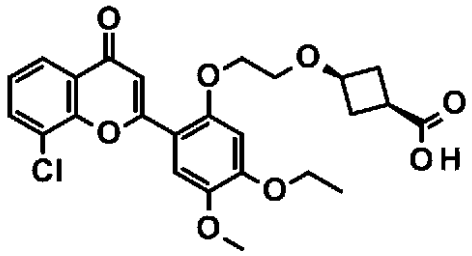
【０７１６】
ＤＭＦ（３ｍＬ）中のシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（３４６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１６６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）およびＮａＩ（４５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の混合物に１－ブロモプロパン（１１１ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）に加え、次に混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗シス－プロピル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－プロポキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１５２ｍｇ、９２．９％収率）を暗褐色の油として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５４５．２
【０７１７】
工程２：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－プロポキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製
【化３６３】



Ｃ０７７

【０７１８】
ＴＨＦ（４ｍｌ）および水（１ｍｌ）中のシス－プロピル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－プロポキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１５２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に水酸化リチウム一水和物（５８．２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を加え、次に混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、１Ｎ　ＨＣｌを加えることにより混合物をＰＨ約３に調整した。次いで、反応物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－プロポキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（５０ｍｇ、３５．６％収率）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　１２．１０（ｓ，１Ｈ），８．００－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．３２－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０８（ｔ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，２Ｈ），４．０１－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．７３－３．６７（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５０３．３。
【０７１９】
実施例０７８：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－エトキシ－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３６４】



Ｃ０７８

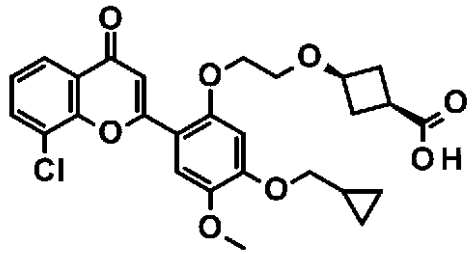
【０７２０】

実施例Ｃ０７８を、工程１で１－ブロモプロパンの代わりにヨードエタンを出発物質として使用することによって、実施例Ｃ０７７の調製について記載される手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．１０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｑ，Ｊ＝７．９，１．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．５５－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），４．２６－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．１３－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９０－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．８６（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９２－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，３Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４８９．２。

【０７２１】

実施例０７９：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（シクロプロピルメトキシ）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３６５】



Ｃ０７９

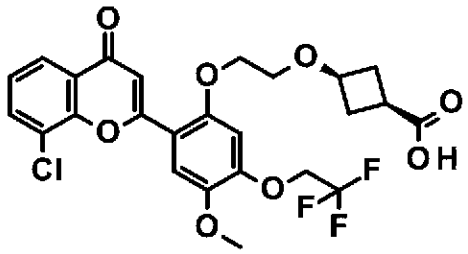
【０７２２】

実施例Ｃ０７９は、工程１で１－ブロモプロパンの代わりにブロモメチルシクロプロパンを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０７７の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　１２．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０１－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），４．３０－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．２６（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．５８（ｍ，２Ｈ），０．３９－０．３２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１５．１。

【０７２３】

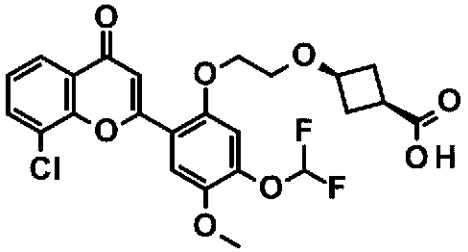
実施例０８０：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－メトキシ－５－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］エトキシ］

シクロブタンカルボン酸
【化３６６】



Ｃ０８０

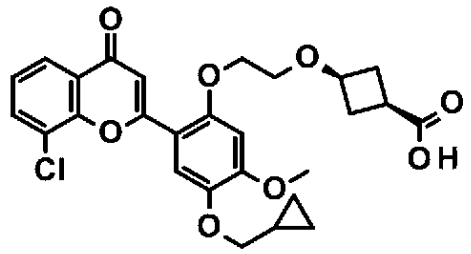
【０７２４】
実施例Ｃ０８０は、工程１で１－ブロモプロパンの代わりに１，１，１－トリフルオロ－２－ヨードエタンを出発物質として使用することによって、実施例Ｃ０７７の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　１２．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），４．９２（ｑ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．３２－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．００－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．７３－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｄ，Ｊ＝１．８　Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５４３．１
【０７２５】
実施例Ｃ０８１：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸
【化３６７】



Ｃ０８１

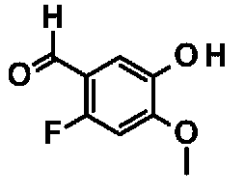
【０７２６】
実施例Ｃ０８１は、工程１でメチル１－ブロモプロパンの代わりにクロロジフルオロ酢酸ナトリウムを出発物質として使用することによって、実施例Ｃ０７７の調製について記載される手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　１２．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．１０（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９７－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１１．２。
【０７２７】
実施例Ｃ０８２：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（シクロプロピルメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロ

ブタンカルボン酸
【化３６８】



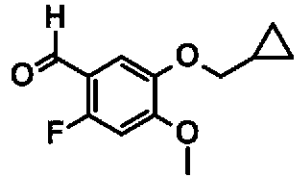
Ｃ０８２

【０７２８】
工程１：２－フルオロ－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－ベンズアルデヒドの調製
【化３６９】



Ｃ０８２ａ

【０７２９】
硫酸（３６．０ｍＬ）中の６－フルオロベラトルアルデヒド（３６００．０ｍｇ、１９．５５ｍｍｏｌ）の混合物を窒素下９５℃で６時間撹拌した。次に、得られた混合物を氷水（１５０ｇ）に注ぎ、得られた懸濁液をフィルタにかけた。フィルタにかけたケーキを水（１００ｍＬ）で２回洗浄し、真空乾燥して、２－フルオロ－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－ベンズアルデヒド（３０２５ｍｇ、１　９０．９５％収率、純度）を褐色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：１７１．１。
【０７３０】
工程２：５－（シクロプロピルメトキシ）－２－フルオロ－４－メトキシ－ベンズアルデヒドの調製
【化３７０】



Ｃ０８２ｂ

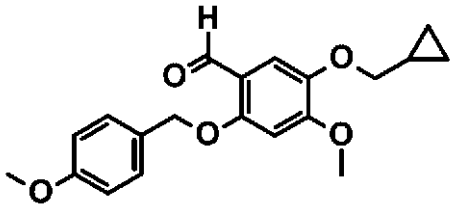
【０７３１】
ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の２－フルオロ－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－ベンズアルデヒド（１０００．０ｍｇ、５．８８ｍｍｏｌ）、ブロモメチルシクロプロパン（０．８６ｍＬ、８．８２ｍｍｏｌ）の溶液にK_2CO_3（３２４９．２３ｍｇ、２３．５１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で２回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝６：１で溶出

）で精製して、５－（シクロプロピルメトキシ）－２－フルオロ－４－メトキシ－ベンズアルデヒド（１０５０ｍｇ、７９．６７％収率）を白色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２２５．２。

【０７３２】

工程３：５－（シクロプロピルメトキシ）－４－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ベンズアルデヒドの調製

【化３７１】



Ｃ０８２ｃ

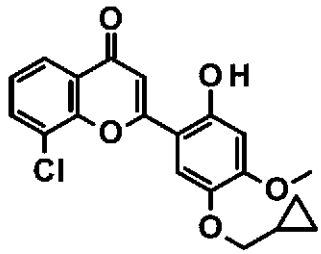
【０７３３】

５－（シクロプロピルメトキシ）－２－フルオロ－４－メトキシ－ベンズアルデヒド（１０００．０ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７２６．５３ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）の混合物に４－メトキシベンジルアルコール（６１６１．５３ｍｇ、４４．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波条件下で１２０℃で１時間撹拌した。混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（水／ＭｅＯＨ＝１：３の溶離液）で精製して、５－（シクロプロピルメトキシ）－４－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ベンズアルデヒド（５１５ｍｇ、収率３３．７３％）を白色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：３６５．０．

【０７３４】

工程４：８－クロロ－２－［５－（シクロプロピルメトキシ）－２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル］クロメン－４－オンの調製

【化３７２】



Ｃ０８２ｄ

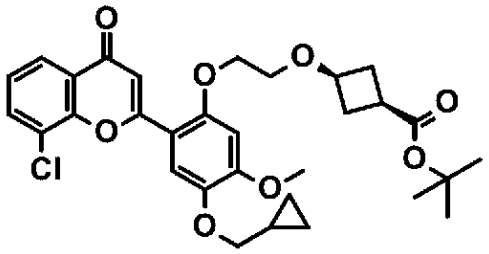
【０７３５】

化合物Ｃ０８２ｄを、工程７で２－ベンジルオキシ－５－（ジフルオロメチル）－４－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに５－（シクロプロピルメトキシ）－４－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－ベンズアルデヒドを出発物質として使用することによって、化合物Ｃ０７５ｉの調製について記載される手順と同様に調製した。

【０７３６】

工程５：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（シクロプロピルメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３７３】



Ｃ０８２ｅ

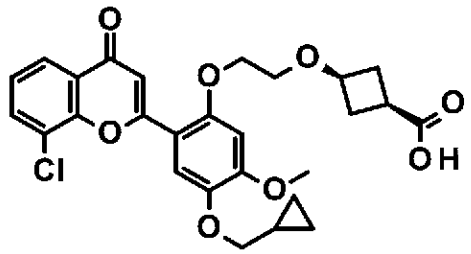
【０７３７】

化合物Ｃ０８２ｅは、工程７で２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの代わりに８－クロロ－２－［５－（シクロプロピルメトキシ）－２－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェニル］クロメン－４－オンを出発物質として使用することにより、化合物Ｃ０７１ｂの調製について記載された手順と同様に調製した。

【０７３８】

工程６：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（シクロプロピルメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３７４】



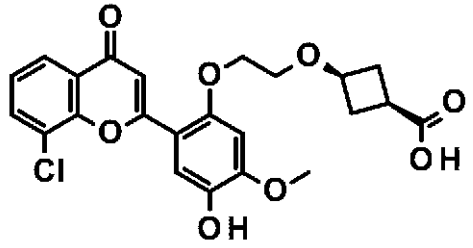
Ｃ０８２

【０７３９】

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（シクロプロピルメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（８０．０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）の溶液にＴＦＡ（１．２ｍＬ、１５．５８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。次に、混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（シクロプロピルメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（４３ｍｇ、収率５８．３５％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ．１２．１２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｑ，Ｊ＝７．９，１．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），４．２８－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．９８（ｍ，４Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．６８－３．７４（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．４７（ｍ，３Ｈ），１．９６－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．３０（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．６０（ｍ，２Ｈ），０．２９－０．３７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１４．９。

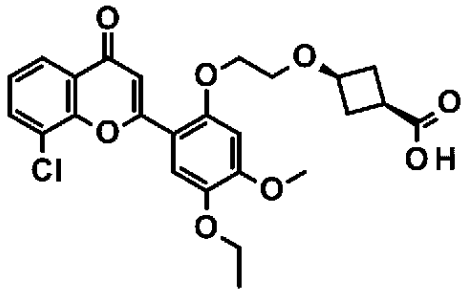
【０７４０】

実施例Ｃ０８３：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸
【化３７５】



Ｃ０８３

【０７４１】
ＴＦＡ（３．０ｍＬ、３８．９４ｍｍｏｌ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（シクロプロピルメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（５０．０ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）の混合物を４０℃で１時間撹拌した。次に、混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－ヒドロキシ－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（２５．２ｍｇ、６２．３８％収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　９．１１（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝７．９，１．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９７－２．０８（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４６０．９。
【０７４２】
実施例Ｃ０８４：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－エトキシ－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸
【化３７６】



Ｃ０８４

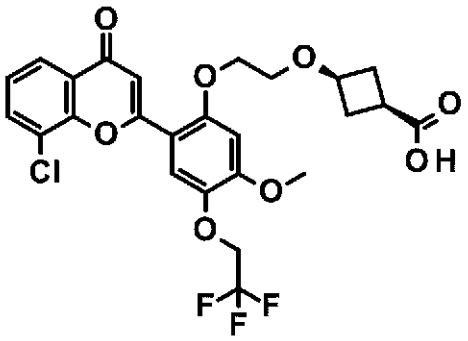
【０７４３】
実施例Ｃ０８４を、工程２でブロモメチルシクロプロパンの代わりにヨードエタンを出発物質として使用することによって、実施例Ｃ０８２の調製について記載される手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９４－８．００（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．８８－４．０９（ｍ，６Ｈ），３．６５－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．９６－２．０８（ｍ，２Ｈ），

１．３６（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４８９．０。

【０７４４】

実施例Ｃ０８５：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３７７】



Ｃ０８５

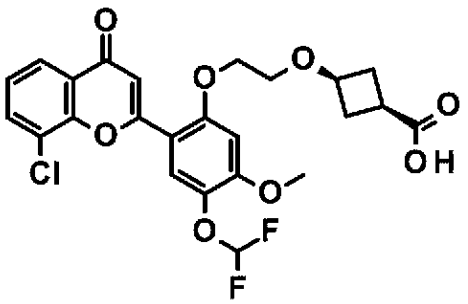
【０７４５】

実施例Ｃ０８５を、工程２でブロモメチルシクロプロパンの代わりに２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを出発物質として使用することによって、実施例Ｃ０８２の調製について記載される手順と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ１２．１１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｑ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．２８－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５７（ｍ，３Ｈ），２．３８－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９５－２．０４（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５４３．１。

【０７４６】

実施例Ｃ０８６：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－（ジフルオロメトキシ）－５－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３７８】



Ｃ０８６

【０７４７】

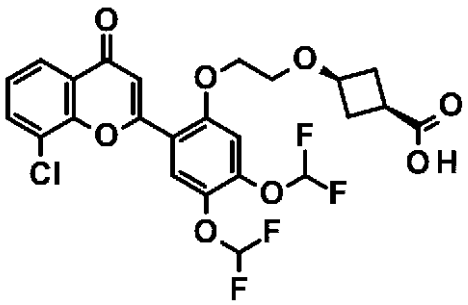
実施例Ｃ０８６を、工程２でブロモメチルシクロプロパンの代わりにクロロジフルオロ酢酸ナトリウムを出発物質として使用することによって、実施例Ｃ０８２の調製について記載される手順と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １２．１２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９４－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．９

５（ｂｒ　ｄ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），４．３４－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．８９－４．０６（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．８３（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．４７（ｍ，２Ｈ），１．９５－２．０７（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１１．１。

【０７４８】

実施例Ｃ０８７：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ビス（ジフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３７９】

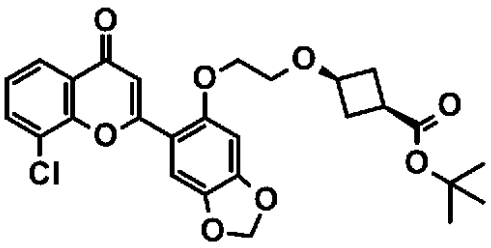


Ｃ０８７

【０７４９】

工程１：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３８０】



Ｃ０８７ａ

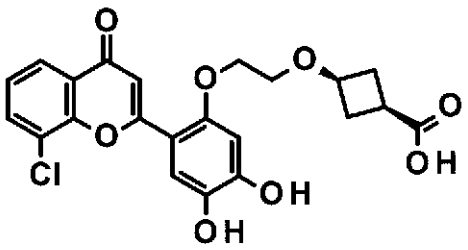
【０７５０】

化合物Ｃ０８７ａは、工程７で２－（４－ブロモ－２－フルオロ－６－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンの代わりに８－クロロ－２－（６－ヒドロキシ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）クロメン－４－オンを出発物質として使用することにより、化合物Ｃ０７１ｂの調製について記載された手順と同様に調製した。

【０７５１】

工程２：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジヒドロキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３８１】



Ｃ０８７ｂ

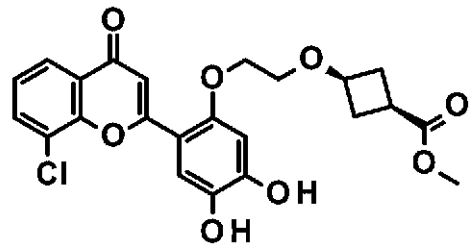
【０７５２】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２５０．０ｍｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）の溶液にＡｌＣｌ３（５１７．８８ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応物を水（２５ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、フィルタにかけ、濾液を真空で濃縮して、粗シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジヒドロキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（２１０ｍｇ、収率８９．１％）を赤色の固体として得た。（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７７．１。

【０７５３】

工程３：シス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジヒドロキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３８２】



Ｃ０８７ｃ

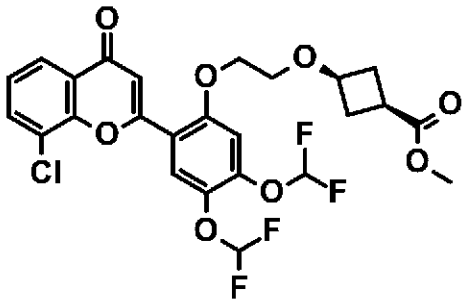
【０７５４】

ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中のシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジヒドロキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（３５０．０ｍｇ、０．７８０ｍｍｏｌ）の溶液にＳＯＣｌ２（１．０ｍＬ、０．７８０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を３０℃で３時間撹拌した。次に、反応混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３：１～１：１０で溶出）によって精製して、シス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジヒドロキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２８０ｍｇ、７７．５６％収率）を淡黄色の固体として得た。

【０７５５】

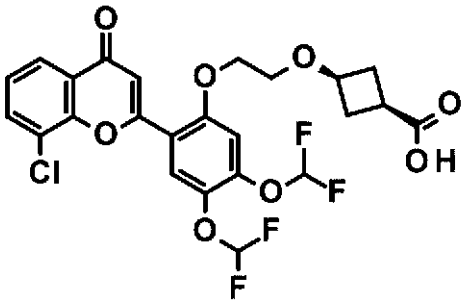
工程４：シス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ビス（ジフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３８３】



Ｃ０８７ｄ

【０７５６】
ＤＭＦ（８ｍＬ）中のシス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジヒドロキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１２０．０ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）、（２－クロロ－２，２－ジフルオロ－アセチル）オキシナトリウム（７９．４ｍｇ、０．５２０ｍｍｏｌ）の溶液にCs_2CO_3（２５４．５１ｍｇ、０．７８０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で３時間撹拌した。次に、混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１で溶出）によって精製して、シス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ビス（ジフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（６５ｍｇ、０４４．５１％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５６１．１。
【０７５７】
工程５：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ビス（ジフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製
【化３８４】



Ｃ０８７

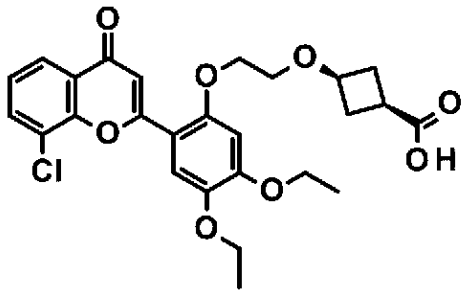
【０７５８】
ＴＨＦ（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中のシス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ビス（ジフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（６０．０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（１１ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。次に、２Ｎ　ＨＣｌを加えることにより、混合物をｐＨ約５に調整した。得られた混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ビス（ジフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（１２ｍｇ、２０．１％収率）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　７．９９－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈ

ｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，１Ｈ），７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，１Ｈ），４．２８－４．４０（ｍ，２Ｈ），３．８２－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．７６（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．４６（ｍ，３Ｈ），１．９３－２．０４（ｍ，２Ｈ）．．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５４７．１。

【０７５９】

実施例Ｃ０８８：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジエトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３８５】



Ｃ０８８

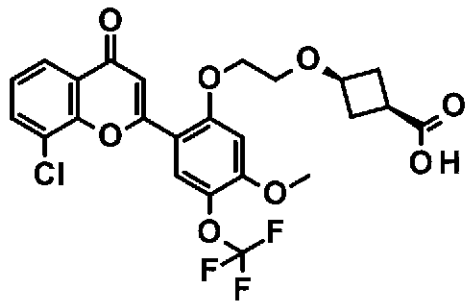
【０７６０】

実施例Ｃ０８８は、工程１でシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－メトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸および１－ブロモプロパンの代わりに、シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジヒドロキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸およびヨードエタンを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０７７の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１２．０９（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝７．８，３．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），４．２５－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９　Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．９３－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），２．４２（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．８　Ｈｚ，３Ｈ），１．９４－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，７．０　Ｈｚ，６Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５０３．０。

【０７６１】

実施例Ｃ０８９：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸；

【化３８６】

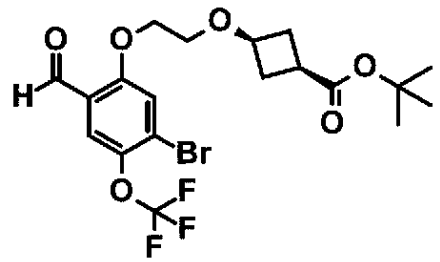


Ｃ０８９

【０７６２】

工程１：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［５－ブロモ－２－ホルミル－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３８７】



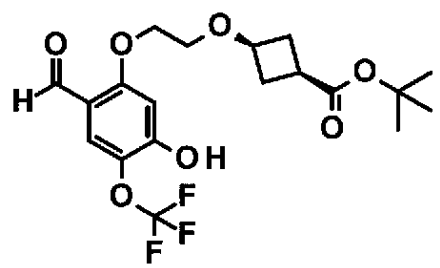
【０７６３】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンズアルデヒド（２２１．８ｍｇ、０．７８０ｍｍｏｌ）、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（４３２．４４ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の混合物にK_2CO_3（５３７．７７ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を８０℃で４時間撹拌した。反応物を水（２００ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）で２回洗浄し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１の溶離液）で精製して、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［５－ブロモ－２－ホルミル－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（３００ｍｇ、７９．７７％収率）を無色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｎａ）$^+$］：５０５．０．

【０７６４】

工程２：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３８８】



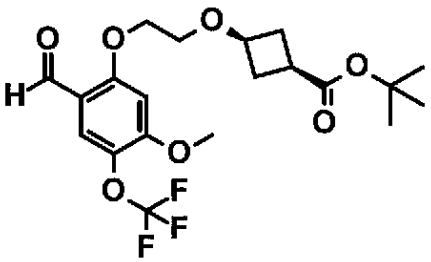
【０７６５】

１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［５－ブロモ－２－ホルミル－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２００．０ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ）、４－メトキシベンジルアルコール（１７１．５３ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＸＰｈｏｓ（７．０３ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）の溶液に、$Pd_2(dba)_3$（７．５８ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で加えた。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（７０ｍｇ、収率４０．２４％）を濃厚な油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：４４３．１。

【０７６６】

工程３：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－５－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３８９】



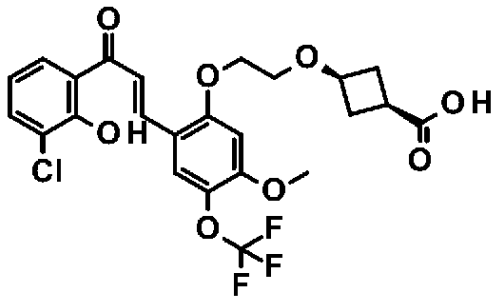
【０７６７】

ＡＣＮ（２ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（７０．０ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４５．９６ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）の溶液にヨードメタン（２８．３６ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３０℃で１０時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１で溶出）で精製して、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－５－メキシ－４］－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（６５ｍｇ、収率８９．８％）を無色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：４５７．０．

【０７６８】

工程４：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３９０】



【０７６９】

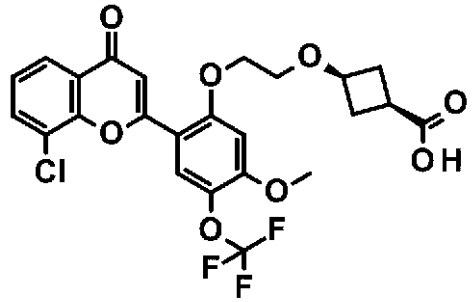
ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（２７．４９ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－４－メトキシ－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカ

ルボキシレート（７０．０ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）、ＫＯＨ（９０．４２ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の混合物を４０℃で２０時間撹拌した。混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（１５ｍＬ）に注ぎ、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、真空中で乾燥させて、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（８０ｍｇ、８４．５８％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５３１．１。

【０７７０】

工程４：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３９１】



Ｃ０８９

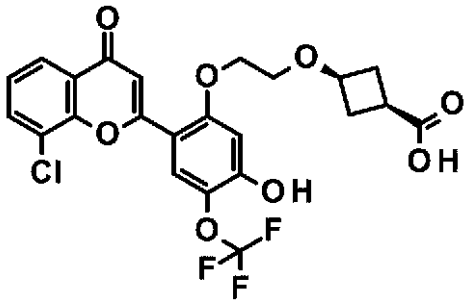
【０７７１】

ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のシス－３－［２－［２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－５－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（８０．０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）およびヨウ素（４．３ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）の混合物を１４０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－メトキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（２６ｍｇ、３２．３％収率）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　１２．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，５．７　Ｈｚ，３Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．９２－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．０１（ｄｄ，Ｊ＝２０．０，８．８　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２９．０。

【０７７２】

実施例Ｃ０９０：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３９２】

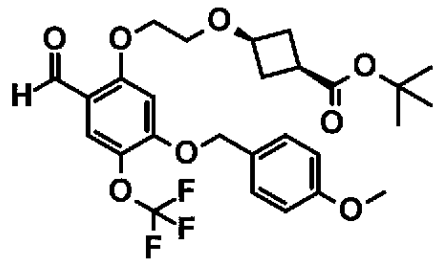


Ｃ０９０

【０７７３】

工程１：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－５－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化３９３】



Ｃ０９０ａ

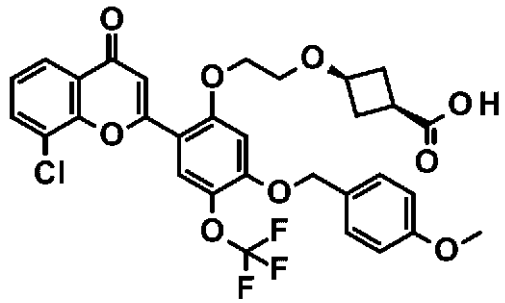
【０７７４】

ＡＣＮ（１２ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１４０．０ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（９１．９２ｍｇ、０．６７０ｍｍｏｌ）の溶液に４－メトキシベンジルクロリド（０．０５ｍＬ、０．４００ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１で溶出）により精製して、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－５－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１６０ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）を無色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５６３．２．

【０７７５】

工程２：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３９４】

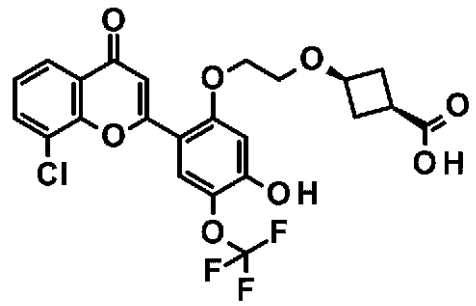


Ｃ０９０ｂ

【０７７６】
化合物Ｃ０９０ｂは、工程３でシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－４－メトキシ－５－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの代わりに、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－ホルミル－５－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０８２の調製について記載した手順と同様に調製した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：６３５．１．

【０７７７】
工程３：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３９５】



Ｃ０９０

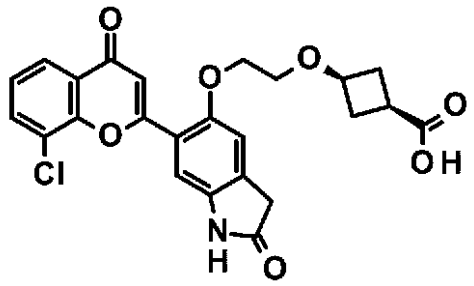
【０７７８】
ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（９５．９９ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．００１ｍＬ、０．０２０ｍｍｏｌ）の混合物を１４０℃で３時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（５ｍｇ、６．０６％収率）を灰色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　１２．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１１．２９（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，７．０Ｈｚ，３Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），４．１８－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．４４（ｍ，３Ｈ），１．９４－２．０５（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）

＋］：５１５．１。

【０７７９】

実施例Ｃ０９１：シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化３９６】

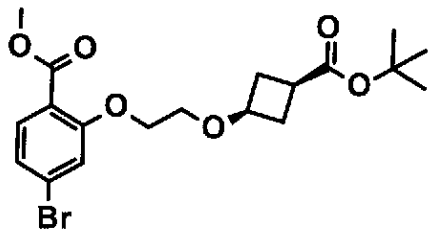


Ｃ０９１

【０７８０】

工程１：シス－メチル４－ブロモ－２－［２－（３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルシクロブトキシ）エトキシ］ベンゾエートの調製

【化３９７】



Ｃ０９１ａ

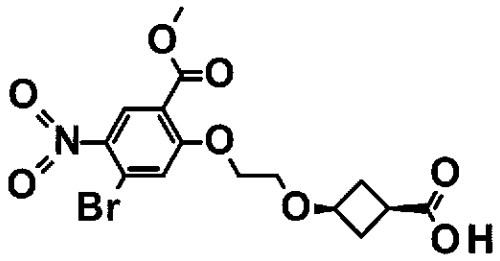
【０７８１】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－ヒドロキシ安息香酸メチル（２ｇ、８．６６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２．３９ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）の混合物に、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（３．８５ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗シス－メチル４－ブロモ－２－［２－（３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルシクロブトキシ）エトキシ］ベンゾエート（４．４１ｇ、９５．６％収率）を黄色の油として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４２８．９．

【０７８２】

工程２：シス－３－［２－（５－ブロモ－２－メトキシカルボニル－４－ニトロ－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３９８】



Ｃ０９１ｂ

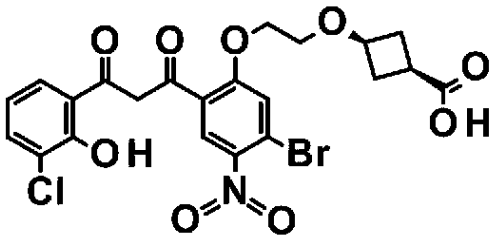
【０７８３】

濃Ｈ$_2$ＳＯ$_4$（５０ｍＬ）中のシス－メチル４－ブロモ－２－［２－（３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルシクロブトキシ）エトキシ］ベンゾエート（４．３１ｇ、８．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、内部温度を５℃未満に保ちながらＫＮＯ$_3$（９３８ｍｇ、９．２８ｍｍｏｌ）を０°Ｃで少しずつ加えた。添加後、混合物を０℃でさらに２０分間撹拌し、次に反応混合物を氷水（２００ｇ）に注いだ。得られた懸濁液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で３回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗シス－３－［２－（５－ブロモ－２－メトキシカルボニル－４－ニトロ－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸（３．５４ｇ、１００％収率）を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４１７．８

【０７８４】

工程３：シス－３－２－［５－ブロモ－２－［３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロパノイル］－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化３９９】



Ｃ０９１ｃ

【０７８５】

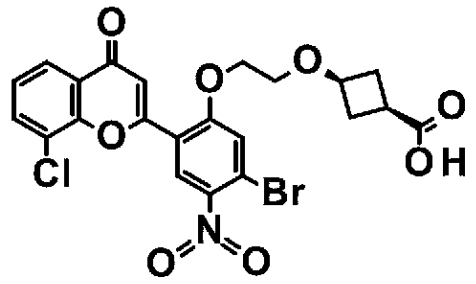
－７８°Ｃで冷却したＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１　ｍｏｌ／Ｌ、５ｍＬ、５ｍｍｏｌ）に１－（３－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）エタン－１－オン溶液（ＴＨＦ中２　ｍｏｌ／Ｌ、２ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた溶液を－７８℃で３０分間撹拌した。次に、得られた混合物に、シス－３－［２－（５－ブロモ－２－メトキシカルボニル－４－ニトロ－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸（９３５ｍｇ、２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解）を－７８℃で加え、次いで反応物を室温に温め、室温で１６時間撹拌した。次に、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＡｃＯＨの添加によりｐＨ５．０に調整し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗シス－３－［２－［５－ブロモ－２－［３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロパノイル］－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（７１０ｍｇ、６３．８％収率）を褐色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５５

６．０。

【０７８６】

工程４：シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４００】



Ｃ０９１ｄ

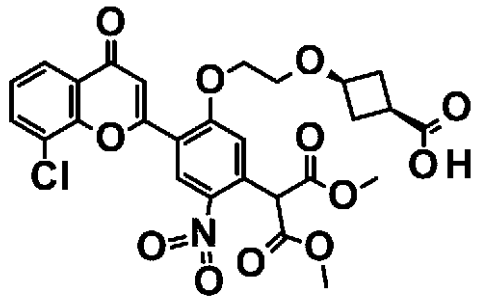
【０７８７】

ＡｃＯＨ（１０ｍＬ）中のシス－３－［２－［５－ブロモ－２－［３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロパノイル］－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（７１０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の混合物に濃H_2SO_4（０．０５ｍＬ）を加え、得られた混合物を１００℃で１時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ　５：１～１：１０で溶出）により精製して、シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（３６０ｍｇ、５２％収率）を褐色の発泡体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５３７．９

【０７８８】

工程５：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－メトキシ－１－メトキシカルボニル－２－オキソ－エチル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４０１】



Ｃ０９１ｅ

【０７８９】

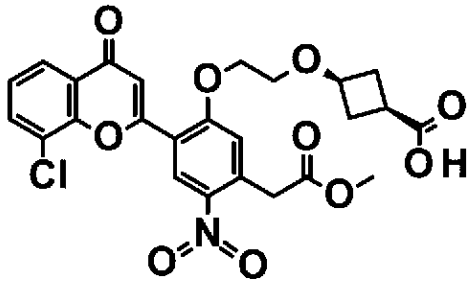
ＤＭＦ（５ｍＬ）中のシス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（３３３ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、マロン酸ジメチル（９８ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３４２ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌの添加によりＰＨ約３に調整し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗シス－３

－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－メトキシ－１－メトキシカルボニル－２－オキソ－エチル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（２６５ｍｇ、７３％収率）を褐色の油として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５９０．１

【０７９０】

工程６：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４０２】



Ｃ０９１ｆ

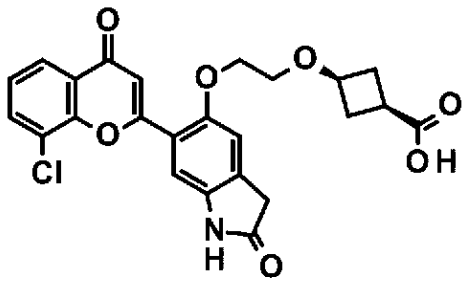
【０７９１】

ＤＭＳＯ（３ｍＬ）および水（０．３ｍＬ）中のシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－メトキシ－１－メトキシカルボニル－２－オキソ－エチル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（２４０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、塩化リチウム（５１．７ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１６時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌの添加によりｐＨ約３に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（３０６ｍｇ）を褐色の油として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５３２．１

【０７９２】

工程７：シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４０３】



Ｃ０９１

【０７９３】

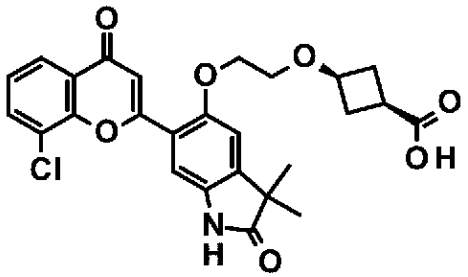
ＥｔＯＨ（６ｍＬ）および水（２ｍＬ）中のシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ニト

ロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（１６８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、次亜硫酸ナトリウム（２７５ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で４時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、２Ｎ　ＨＣｌの添加によりＰＨ約３に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸（６ｍｇ、４％）を黄色固体として得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　１０．４６（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），２．４２－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７０．１

【０７９４】

実施例Ｃ０９２：シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３，３－ジメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４０４】

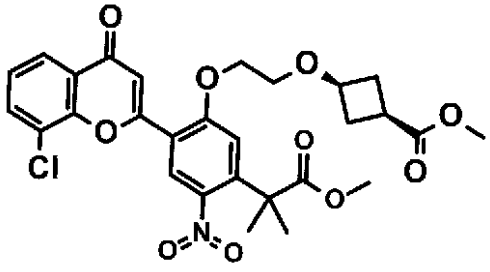


Ｃ０９２

【０７９５】

工程１：シス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化４０５】



Ｃ０９２ａ

【０７９６】

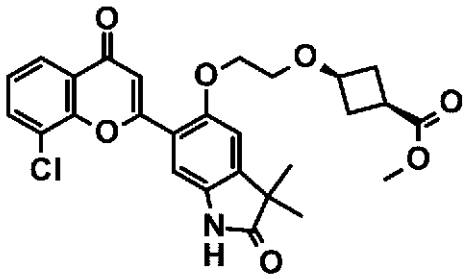
ＤＭＦ（２ｍＬ）中のシス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（１６０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ＭｅＩ（１７０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（４８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで混合物を室温で６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０

ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗シス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１６２ｍｇ、９２．９％収率）を褐色油として得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５７４．２

【０７９７】

工程２：シス－メチル３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３，３－ジメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化４０６】



Ｃ０９２ｂ

【０７９８】

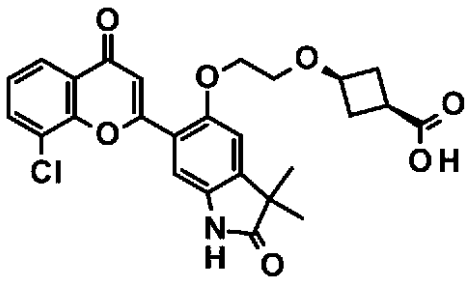
ＡｃＯＨ（３ｍＬ）中のシス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル）－４－ニトロ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（粗製、１６２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および鉄（２２１ｍｇ、３．９５ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で６時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＴＨＦ（３０ｍＬ）で希釈し、次いでフィルタにかけた。濾液を真空で濃縮して、粗シス－メチル３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３，３－ジメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２１３ｍｇ）を褐色油として得、さらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１２．４

【０７９９】

工程３：

シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３，３－ジメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４０７】



Ｃ０９２

【０８００】

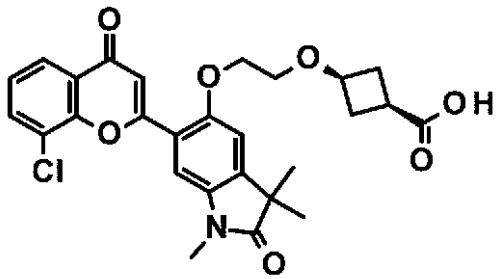
ＴＨＦ（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中のシス－メチル３－［２－［６－（８－クロロ－

４－オキソ－クロメン－２－イル）－３，３－ジメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２１３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、上記で調製した粗製物）、水酸化リチウム一水和物（１４０ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３時間撹拌した。１Ｎ　ＨＣｌの添加により混合物をＰＨ約３に調整し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－３，３－ジメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸（１２ｍｇ、１４％収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　１０．４２（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．５２－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），４．３０－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．００－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１２．４

【０８０１】

実施例Ｃ０９３：シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３，３－トリメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４０８】

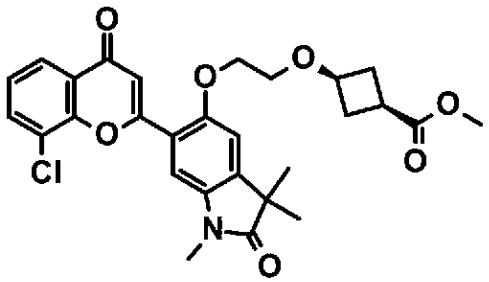


Ｃ０９３

【０８０２】

工程１：シス－メチル３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３，３－トリメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化４０９】



Ｃ０９３ａ

【０８０３】

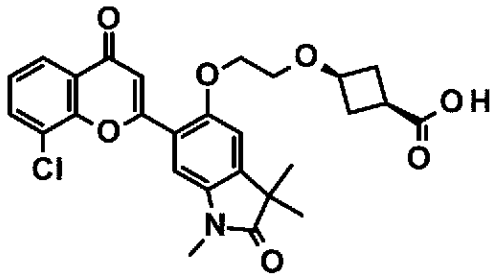
ＤＭＦ（６ｍＬ）中のシス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸（３９０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＨ（２３２ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を０℃で３０分間撹拌した。次に、得られた混合物にＭｅＩ（６６０ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、真空中

で乾燥させて、粗シス－メチル３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３，３－トリメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボキシレート（３３１ｍｇ、８７％収率）を褐色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２６．５

【０８０４】

工程２：シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３，３－トリメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４１０】



Ｃ０９３

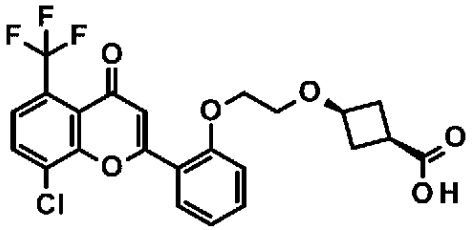
【０８０５】

ＴＨＦ（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中のシス－メチル３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３，３－トリメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボキシレート（３３１ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム一水和物（２１１ｍｇ、５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。１Ｎ　ＨＣｌを添加して混合物をｐＨ約３に調整し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、シス－３－［２－［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－１，３，３－トリメチル－２－オキソ－インドリン－５－イル］オキシエトキシ］シクロブタンカルボン酸（１２ｍｇ、４％収率）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．０５－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．３０（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１２．１．

【０８０６】

実施例Ｃ０９４：シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４１１】



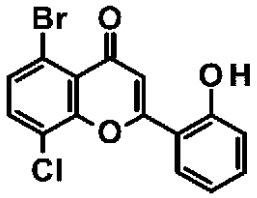
Ｃ０９４

【０８０７】

工程１：５－ブロモ－８－クロロ－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オン

の調製

【化４１２】



Ｃ０９４ａ

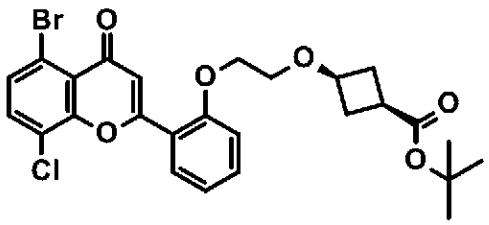
【０８０８】

化合物Ｃ０９４ａは、工程１で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに、１－（６－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンおよび２－ヒドロキシベンズアルデヒドを出発物質として使用することで、化合物Ｉｎｔ－１の調製について記載される手順と同様に調製した。

【０８０９】

工程２：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－（５－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化４１３】



Ｃ０９４ｂ

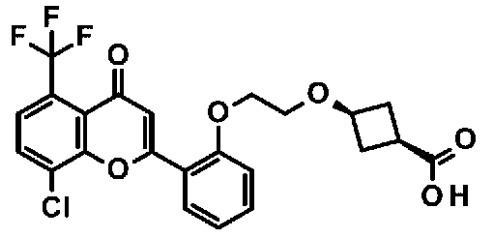
【０８１０】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－８－クロロ－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オン（２００．０ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２１０．７４ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２３５．８６ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で３時間撹拌した。次に混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１～３：１で溶出）により精製して、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－（５－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１４５ｍｇ、収率４６．３６％）を淡黄色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５４９．０．

【０８１１】

工程３：シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４１４】



Ｃ０９４

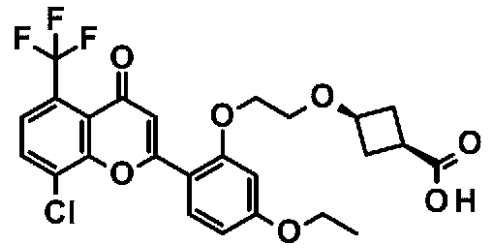
【０８１２】

ＤＭＦ（３．５ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－（５－ブロモ－８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１４５．０ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）、２、２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸メチル（２５３．３１ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（１００．４５ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で１２時間撹拌した。次に混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（２４．９ｍｇ、１９．５６％収率）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１２．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．３４（ｍ，３Ｈ），４．２４－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４６（ｍ，３Ｈ），１．９２－２．０４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）：（Ｍ＋Ｈ）＋］：４８３．５。

【０８１３】

実施例Ｃ０９５：シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４１５】

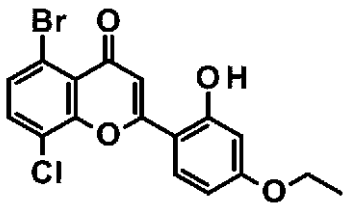


Ｃ０９５

【０８１４】

工程１：５－ブロモ－８－クロロ－２－（４－エトキシ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オンの調製

【化４１６】



Ｃ０９５ａ

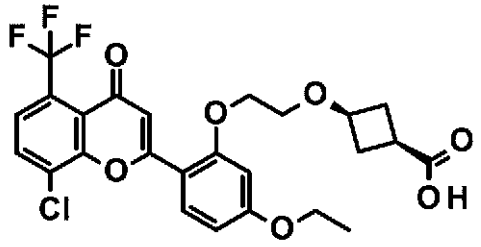
【０８１５】

化合物Ｃ０９５ａは、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用して、工程３で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－（６－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。

【０８１６】

工程２：シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４１７】



Ｃ０９５

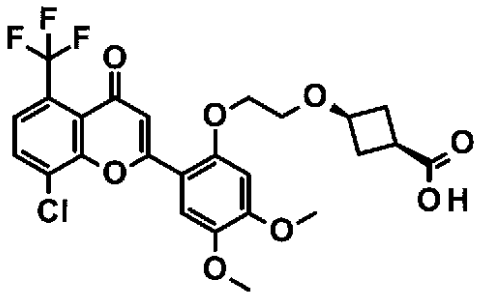
【０８１７】

実施例Ｃ０９５は、工程２で５－ブロモ－８－クロロ－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オンの代わりに５－ブロモ－８－クロロ－２－（４－エトキシ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オンを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０９４の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．０６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．７７－６．８３（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．４８（ｍ，３Ｈ），１．９５－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，３Ｈ）．．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２７．１。

【０８１８】

実施例Ｃ０９６：シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４１８】

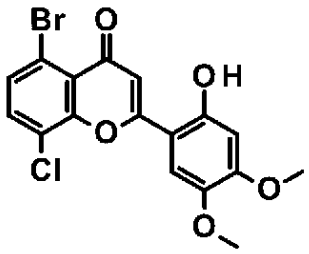


Ｃ０９６

【０８１９】

工程１：５－ブロモ－８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－４，５－ジメトキシ－フェニル）クロメン－４－オンの調製

【化４１９】



Ｃ０９６ａ

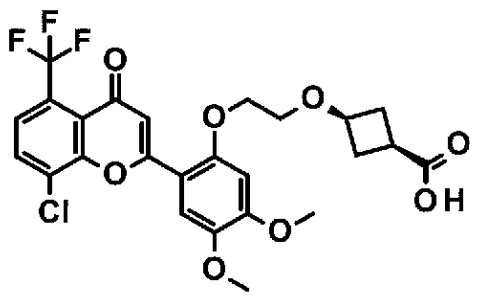
【０８２０】

化合物Ｃ０９６ａは、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシ－４，５－ジメトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用して、工程３で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－（６－ブロモ－３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。

【０８２１】

工程２：シス－３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－５－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４２０】



Ｃ０９６

【０８２２】

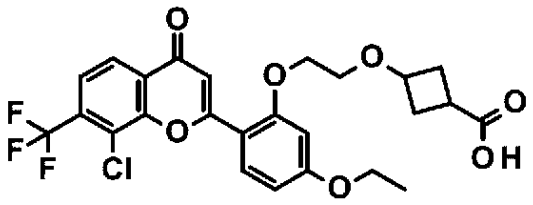
実施例Ｃ０９６は、工程２で５－ブロモ－８－クロロ－２－（２－ヒドロキシフェニル）

クロメン－４－オンの代わりに５－ブロモ－８－クロロ－２－（２－ヒドロキシ－４，５－ジメトキシ－フェニル）クロメン－４－オンを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０９４の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ８．１１－８．１７（ｍ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．８９（ｍ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），４．２１－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．８６－４．００（ｍ，４Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．６８－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．４６（ｍ，３Ｈ），１．９０－２．１２（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５４３．１。

【０８２３】

実施例Ｃ０９７：３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４２１】

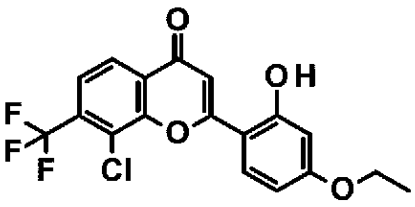


Ｃ０９７

【０８２４】

工程１：８－クロロ－２－（４－エトキシ－２－ヒドロキシ－フェニル）－７－（トリフルオロメチル）クロメン－４－オンの調製

【化４２２】



Ｃ０９７ａ

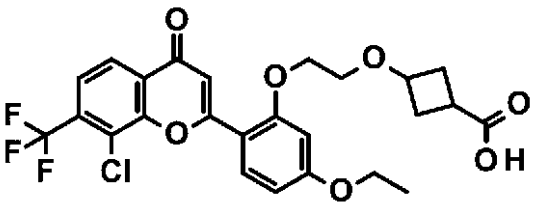
【０８２５】

化合物Ｃ０９５ａは、工程２で４－クロロ－２－ヒドロキシ－５－メチル－ベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシ－５－メトキシ－ベンズアルデヒドを出発物質として使用して、工程３で１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノンの代わりに１－［３－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］エタノンを出発物質として使用して、化合物Ｉｎｔ－５の調製について記載される手順と同様に調製した。

【０８２６】

工程２：３－［２－［２－［８－クロロ－４－オキソ－７－（トリフルオロメチル）クロメン－２－イル］－５－エトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４２３】



Ｃ０９７

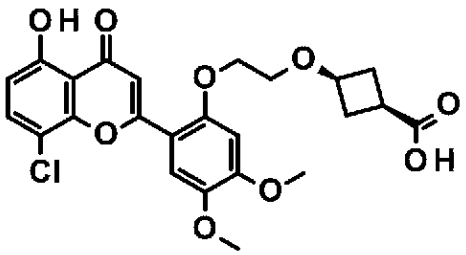
【０８２７】

実施例Ｃ０９７は、工程２で８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オンの代わりに８－クロロ－２－（４－エトキシ－２－ヒドロキシ－フェニル）－７－（トリフルオロメチル）クロメン－４－オンを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ００４の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．７７－６．８５（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．１７（ｑ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．４３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，３Ｈ），１．９５－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，３Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５２７．１。

【０８２８】

実施例Ｃ０９８：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４２４】

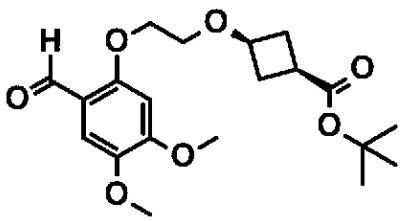


Ｃ０９８

【０８２９】

工程１：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（２－ホルミル－４，５－ジメトキシ－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化４２５】



Ｃ０９８ａ

【０８３０】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２．４４ｇ、６．５９ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ－４，５－ジメトキシベンズアルデヒド（６００ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（１．３７ｇ、９．８８ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で一晩撹拌した。

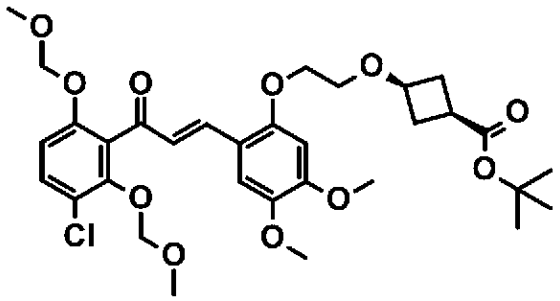
【０８３１】

反応が完了した後、混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～３：１で溶出）で精製して、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（２－ホルミル－４，５－ジメトキシ－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（６００ｍｇ、４７．９％収率）を無色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）：［（Ｍ＋Ｈ）＋］：３８１．３。

【０８３２】

工程２：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－［（Ｅ）－３－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化４２６】



Ｃ０９８ｂ

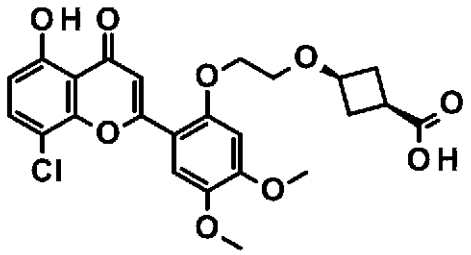
【０８３３】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－６－（メトキシメトキシ）フェニル）エタン－１－オン（１６０ｍｇ、６９４μｍｏｌ）、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（２－ホルミル－４，５－ジメトキシ－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２００ｍｇ、５２６μｍｏｌ）およびＫＯＨ（２９．５ｍｇ、５２６μｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して、粗シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－［（Ｅ）－３－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（３０５ｍｇ、１００％収率）を褐色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）：［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５８１．２。

【０８３４】

工程３：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４２７】

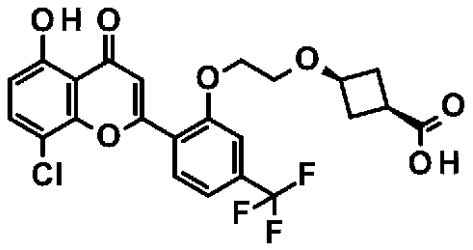


Ｃ０９８

【０８３５】
ＤＣＭ（２０　Ｍｌ）中のシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－［（Ｅ）－３－［３－クロロ－２，６－ビス（メトキシメトキシ）フェニル］－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（３００ｍｇ、４７１μｍｏｌ）の懸濁液にＴＦＡ（１ｍＬ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。次に、混合物を水（１０ｍＬ）で洗浄し、有機相を真空中で濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解し、得られた溶液にＩ$_2$（１２ｍｇ、４７１μｍｏｌ）を加えた。混合物を１４０℃で１時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を分取ＨＰＬＣにより精製して、シス－３－［２－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（１９．１ｍｇ、７．４％収率）をオレンジ色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．８０（ｓ，１Ｈ），１１．９７－１２．１９（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），６．８８－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．９５－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．７４（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．４５（ｍ，２Ｈ），１．９７－２．０７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）：［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９１．３。

【０８３６】
実施例Ｃ０９９：シス－３－［２－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４２８】



Ｃ０９９

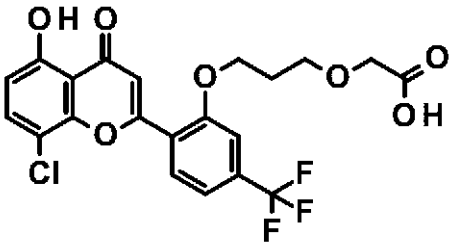
【０８３７】
実施例Ｃ０９９は、工程１において２－ヒドロキシ－４，５－ジメトキシベンズアルデヒドの代わりに２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０９８の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１２．５４（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ

＝９．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．４９（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４６（ｍ，３Ｈ），１．９３－２．１７（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９９．０。

【０８３８】

実施例Ｃ１００：２－［３－［２－（８－クロロ－５－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］酢酸

【化４２９】



Ｃ１００

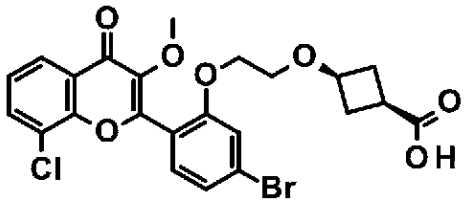
【０８３９】

実施例Ｃ１００は、工程１で２－ヒドロキシ－４，５－ジメトキシベンズアルデヒドおよびシス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの代わりに、２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドおよびｔｅｒｔ－ブチル２－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］アセテートを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ０９８の調製について記載した手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１２．５１－１２．６０（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ），２．０１－２．１１（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４７３．１。

【０８４０】

実施例Ｃ１０１：シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４３０】

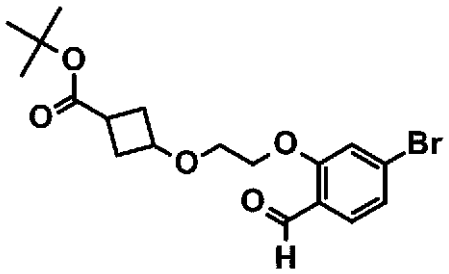


Ｃ１０１

【０８４１】

工程１：シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（５－ブロモ－２－ホルミル－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化４３１】



Ｃ１０１ａ

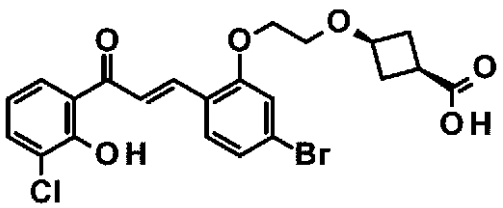
【０８４２】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（２００．０ｍｇ、０．９９０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４１２．５１ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（３６８．５８ｍｇ、０．９９０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で６時間撹拌した。次に反応物を水（２５ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮して、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（５－ブロモ－２－ホルミル－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（３５０ｍｇ、収率８８．１％）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：４２１．０。

【０８４３】

工程２：シス－３－［２－［５－ブロモ－２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４３２】



Ｃ１０１ｂ

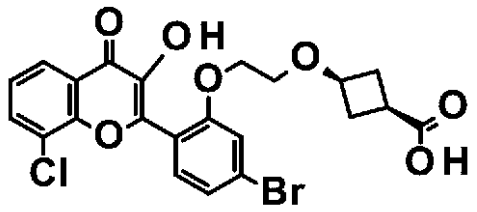
【０８４４】

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の１－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（２５０．０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、シス－ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－（５－ブロモ－２－ホルミル－フェノキシ）エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（３１２．５ｍｇ、０．７８０ｍｍｏｌ）およびＫＯＨ（４１１．１５ｍｇ、７．３３ｍｍｏｌ）の混合物を３０℃で８時間撹拌した。次いで、１Ｎ　ＨＣｌを添加して混合物をＰＨ約２に調整し、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を水で洗浄し、真空で乾燥させて、粗シス－３－［２－［５－ブロモ－２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（４００ｍｇ、５５．０６％収率）を淡黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｎａ）＋］：５１６．９

【０８４５】

工程３：シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４３３】



Ｃ１０１ｃ

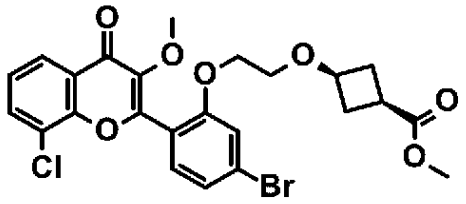
【０８４６】

ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中のシス－３－［２－［５－ブロモ－２－［（Ｅ）－３－（３－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（７０．０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）の溶液に、過酸化水素（３５．２２ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム（１１．３ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次に混合物を水（１５ｍＬ）に注ぎ、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、分取ＨＰＬＣによって精製して、シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（１５ｍｇ、１８．４％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　ｐｐｍ：８．０４－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．６　Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｔ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，１Ｈ），３．５１－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．２１（ｍ，３Ｈ），１．７４（ｄｄ，Ｊ＝１８．１，７．８　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５０９．０．

【０８４７】

工程４：シス－メチル３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化４３４】

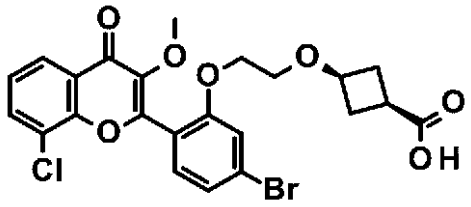


Ｃ１０１ｄ

【０８４８】

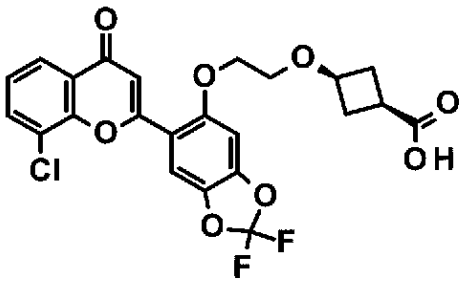
ＤＭＦ（２ｍＬ）中のシス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（２５．０ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４７．９４ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨードメタン（１３．９２ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４０℃で２時間撹拌した。次に反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１で溶出）で精製して、シス－メチル３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１８ｍｇ、７０．０７％収率）を無色油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$］：５５９．０．

【０８４９】
工程５：シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製
【化４３５】



Ｃ１０１

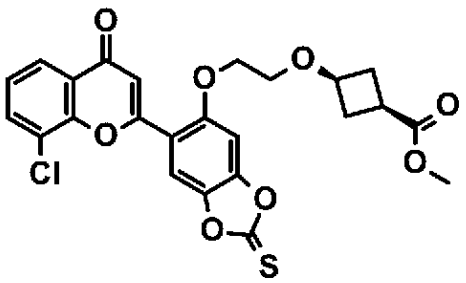
【０８５０】
ＴＨＦ（８ｍＬ）および水（１ｍＬ）中のシス－メチル３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１８．０ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）の溶液に水酸化リチウム（８．０２ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。１Ｎ　ＨＣｌを加えることにより混合物をｐＨ約６に調整し、得られた溶液を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－３－メトキシ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（１２．１ｍｇ、６８．３３％収率）白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．７　Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．７８（ｍ，４Ｈ），３．３６－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．２６（ｍ，３Ｈ），１．７０－１．８１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２３．０．
【０８５１】
実施例Ｃ１０２：シス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸
【化４３６】



Ｃ１０２

【０８５２】
工程１：シス－メチル３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２－チオキソ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化４３７】



Ｃ１０２ａ

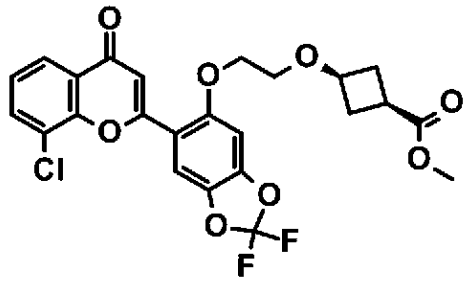
【０８５３】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のシス－メチル３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジヒドロキシ－フェノキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１００．０ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（５８．３２ｍｇ、０．４８０ｍｍｏｌ）の溶液にチオホスゲン（２９．９４ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。得られた溶液を水（２０ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗シス－メチル３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２－チオキソ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（１０２ｍｇ、９３．４７％収率）を淡黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５０３．１。

【０８５４】

工程２：シス－メチル３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレートの調製

【化４３８】



【０８５５】

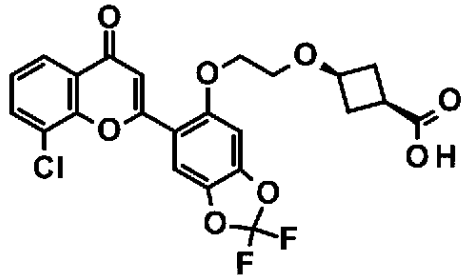
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のシス－メチル３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２－チオキソ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２３０．０ｍｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）、ＮＩＳ（２４６．９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウム三フッ化二水素（４１３．６ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、シス－メチル３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２１．３ｍｇ、９．１５％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５０９．１．

【０８５６】

工程３：シス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－

２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４３９】



Ｃ１０２

【０８５７】

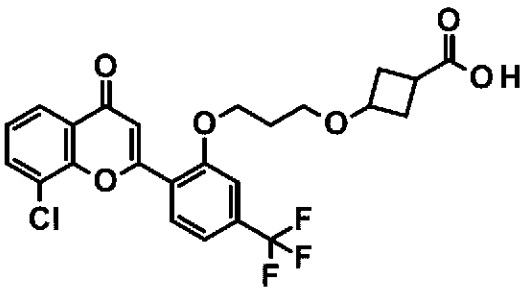
塩酸（１０ｍＬ、１２０ｍｍｏｌ）中のシス－メチル３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，２－ジフルオロ－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボキシレート（２０．０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）の溶液を、１００°Ｃで２０分間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、シス－３－［２－［［６－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－２，２－ジフルオロ）－１，３－ベンゾジオキソール－５－イル］オキシ］エトキシ］シクロブタンカルボン酸（１４．１ｍｇ、７０．９６％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　ｐｐｍ：１２．１１（ｓ，１Ｈ），７．９７－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），４．２８－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４６（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．９９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９５．１．

【０８５８】

実施例Ｃ１０３：

３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４４０】



Ｃ１０３

【０８５９】

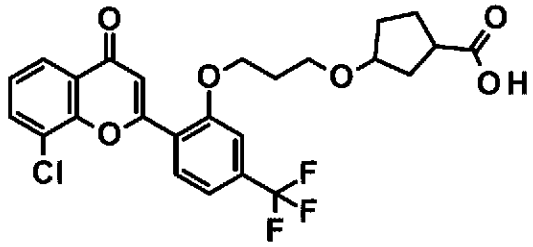
実施例Ｃ１０３は、工程１で８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オンおよび３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンおよび３－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］シクロブタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ００４の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（

４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ：１２．０３－１２．１３（ｍ，１Ｈ），８．１０－８．１５（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄｄｔ，Ｊ＝７．８，３．０，１．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．０５－７．１２（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．０１－４．０５（ｍ，０．３Ｈ），３．７６－３．８５（ｍ，０．７Ｈ），３．４１－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．９０（ｍ，０．３Ｈ），２．５１－２．５４（ｍ，０．７Ｈ），２．２６－２．３９（ｍ，２Ｈ），１．８６－２．１１（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９６．９．

【０８６０】

実施例Ｃ１０４：３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］シクロペンタンカルボン酸

【化４４１】



Ｃ１０４

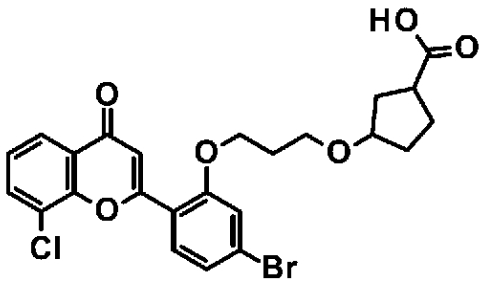
【０８６１】

実施例Ｃ１０４は、工程１で８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オンおよび３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンおよび３－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］シクロペンタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ００４の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ８．１１－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．０５（ｂｒ ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．４，８．０ Ｈｚ），７．８８－８．００（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．２６（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｂｒ ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ），３．８９－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ），２．８３（ｂｒ ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ），２．１３（ｂｒ ｔ，２Ｈ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ），１．９３（ｂｒ ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ），１．７９－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．７７（ｍ，２Ｈ）．．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１０．９。

【０８６２】

実施例Ｃ１０５：３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロポキシ］シクロペンタンカルボン酸

【化４４２】



Ｃ１０５

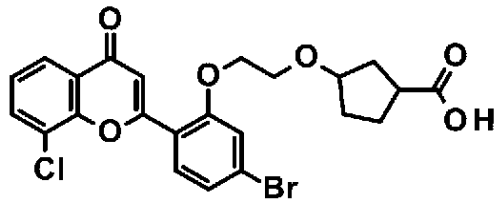
【０８６３】

実施例Ｃ１０５は、工程１で８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オンおよび３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンおよび３－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］シクロペンタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ００４の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１２．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９６－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．０２－７．０６（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．７８（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．６６（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２１．０。

【０８６４】

実施例Ｃ１０６：３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］シクロペンタンカルボン酸

【化４４３】



Ｃ１０６

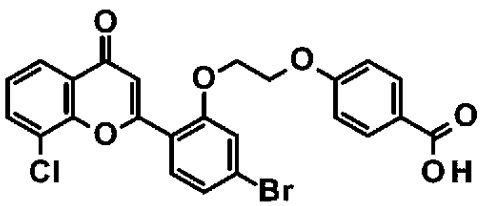
【０８６５】

実施例Ｃ１０６は、工程１で８－クロロ－２－（４－クロロ－２－ヒドロキシ－フェニル）クロメン－４－オンおよび３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンおよび３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロペンタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ００４の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１２．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９１－８．０２（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），４．２７－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｄｑ，Ｊ＝５．４，２．６　Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．８５（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．９５（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．７１（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５０７．１。

【０８６６】

実施例Ｃ１０７：４－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］安息香酸

【化４４４】

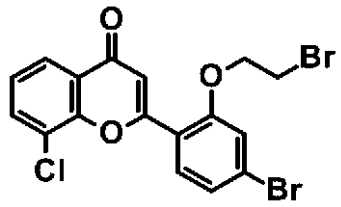


Ｃ１０７

【０８６７】

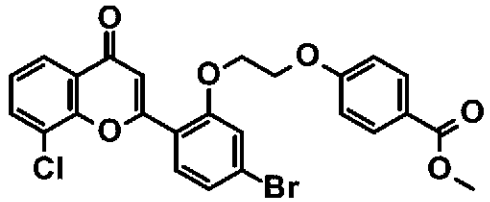
工程１：２－［４－ブロモ－２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－８－クロロ－クロ

メン－４－オンの調製
【化４４５】



Ｃ１０７ａ

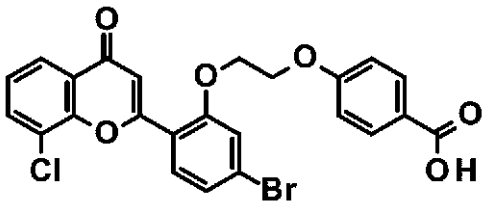
【０８６８】
ＤＭＦ中の２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（５００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、１，２－ジブロモエタン（１．０７ｇ、５．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１９７ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、次いで混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）および水（３０ｍｌ）間で分離した。得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、真空中で乾燥させて、２－［４－ブロモ－２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン（４５０ｍｇ、６９％収率）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４５７．０。
【０８６９】
工程２：４－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］安息香酸メチルの調製
【化４４６】



Ｃ１０７ｂ

【０８７０】
ＴＨＦ（５ｍＬ）とＤＭＦ（２ｍＬ）との混合溶媒中の２－［４－ブロモ－２－（２－ブロモエトキシ）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン（１１０ｍｇ、２３９μｍｏｌ）、４－ヒドロキシ安息香酸メチル（６０ｍｇ、３９２μｍｏｌ）、K_2CO_3（５４．３ｍｇ、３９３μｍｏｌ）の混合物を、３０℃で一晩撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈した。得られた溶液を水（２０ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗４－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］安息香酸メチル（１２０ｍｇ、１００％収率）を黄色の油として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２７．０。
【０８７１】
工程３：４－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］安息香酸の調製

【化４４７】



Ｃ１０７

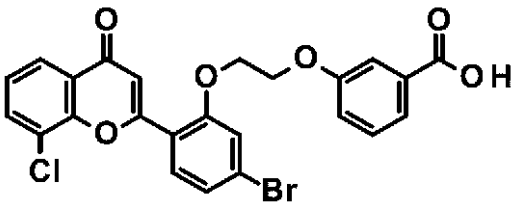
【０８７２】

ＴＨＦ（５ｍｌ）とＭｅＯＨ（５ｍｌ）と水（１ｍＬ）との混合溶媒中の４－（２－（５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－２－イル）フェノキシ）エトキシ）安息香酸メチル（１２０ｍｇ、２２７μｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（４３．４ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を室温で４８時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）で希釈し、得られた懸濁液をフィルタにかけた。固体を回収し、分取ＨＰＬＣによって精製して、４－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］安息香酸（１６ｍｇ、１２．３％収率）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　ｐｐｍ：７．９７（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．６０－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．３　Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．５　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１５．１。

【０８７３】

実施例Ｃ１０８：３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］安息香酸

【化４４８】



Ｃ１０８

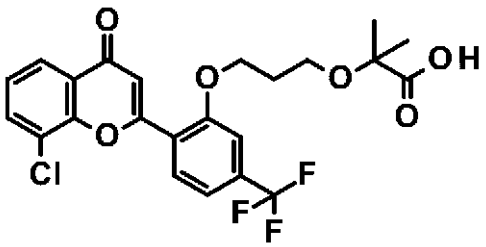
【０８７４】

実施例Ｃ１０８は、工程２において４－ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに３－ヒドロキシ安息香酸メチルを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ１０７の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　ｐｐｍ：７．８９－８．０２（ｍ，３Ｈ），７．６１－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５４（ｍ，４Ｈ），７．３６－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），４．５６－４．６６（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．４９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５１５．１。

【０８７５】

実施例Ｃ１０９：２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］－２－メチル－プロパン酸

【化４４９】



Ｃ１０９

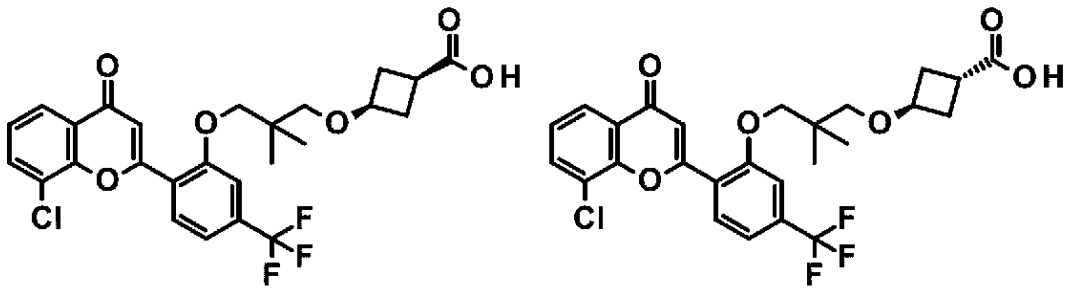
【０８７６】

実施例Ｃ１０９は、工程１で２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンおよび１，２－ジブロモエタンの代わりに、８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンおよび１，３－ジブロモプロパンを出発物質として使用して、工程２で４－ヒドロキシ安息香酸メチルの代わりに２－ヒドロキシ－２－メチル－プロパン酸メチルを出発物質として使用して、実施例Ｃ１０７の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ），８．１３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．５，８．０　Ｈｚ），７．９５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．５，７．８　Ｈｚ），７．４８－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），４．３５－４．４１（ｍ，４Ｈ），２．３１（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ）．．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４８５．３。

【０８７７】

実施例Ｃ１１０：シス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロポキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロポキシ］シクロブタンカルボン酸

【化４５０】

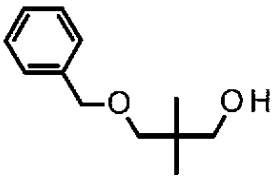


Ｃ１１０－Ａ、Ｃ１１０－Ｂ

【０８７８】

工程１：３－ベンジルオキシ－２，２－ジメチル－プロパン－１－オールの調製

【化４５１】

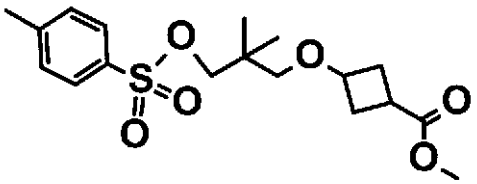


Ｃ１１０ａ

【０８７９】
ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の２，２－ジメチルプロパン－１，３－ジオール（２８００．０ｍｇ、２６．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮａＨ（１２９０．４５ｍｇ、３２．２６ｍｍｏｌ）、臭化ベンジル（３．２ｍＬ、２６．８８ｍｍｏｌ）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（９９３０．１７ｍｇ、２６．８８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～５：１で溶出）で精製して、３－ベンジルオキシ－２，２－ジメチル－プロパン－１－オール（３８００ｍｇ、７２．７４％収率）を無色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：１９５．２．

【０８８０】
工程２：３－［２，２－ジメチル－３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの調製

【化４５２】

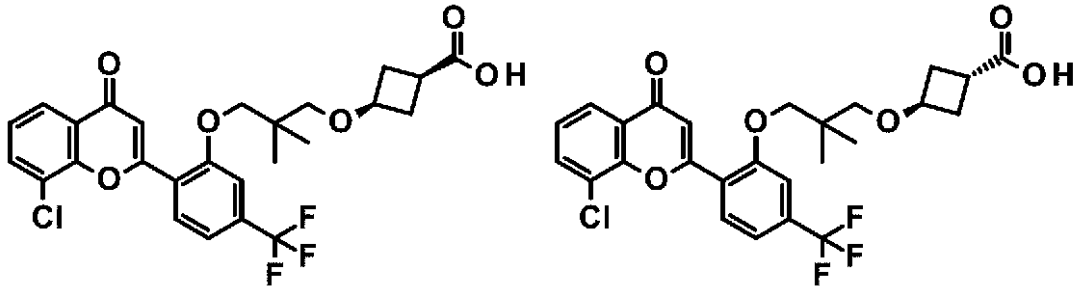


Ｃ１１０ｂ

【０８８１】
化合物Ｃ１１０ｂを、工程１で２－ベンジルオキシエタノールの代わりに３－ベンジルオキシ－２，２－ジメチル－プロパン－１－オールを出発物質として使用することによって、化合物Ｉｎｔ－Ｔ１の調製について記載される手順と同様に調製した。

【０８８２】
工程３：シス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロポキシ］シクロブタンカルボン酸およびトランス－３－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２，２－ジメチル－プロポキシ］シクロブタンカルボン酸の調製

【化４５３】



Ｃ１１０－Ａ、Ｃ１１０－Ｂ

【０８８３】
実施例Ｃ１１０－ＡおよびＣ１１０－Ｂは、工程１で２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オンおよび３－［２－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）エトキシ］シクロブタンカルボン酸メチルの代わりに、８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンおよび３－［

２，２－ジメチル－３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］シクロブタンカルボン酸メチルを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ００３－Ａおよび実施例Ｃ００３－Ｂの調製について記載された手順と同様に調製した。

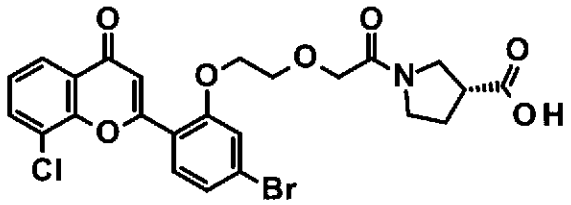
実施例Ｃ１１０－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．０６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄｑ，Ｊ＝７．９，１．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．６９－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．４４－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．３８（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．９５（ｍ，２Ｈ），０．８７－１．０４（ｍ，６Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５３５．０。

実施例Ｃ１１０－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１２．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），３．９１－４．０６（ｍ，３Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．７３－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．３４（ｍ，２Ｈ），１．９５－２．１０（ｍ，２Ｈ），０．９８（ｓ，６Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５３５．０。

【０８８４】

実施例Ｃ１１１：（３Ｒ）－１－［２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］アセチル］ピロリジン－３－カルボン酸

【化４５４】



Ｃ１１１

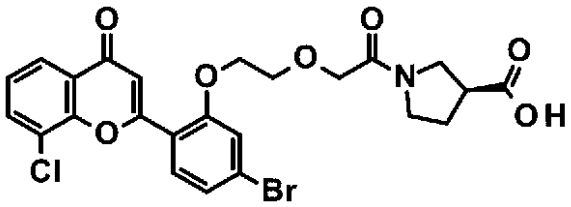
【０８８５】

実施例１１１は、工程１で３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ００４）の代わりに、２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸を出発物質として使用することにより、実施例Ａ０７５の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　ｐｐｍ：７．９６－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝６．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．６１（ｍ，４Ｈ），２．９０－３．０９（ｍ，１Ｈ），１．８５－２．０４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５５０．１。

【０８８６】

実施例Ｃ１１２：（３Ｓ）－１－［２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］アセチル］ピロリジン－３－カルボン酸；

【化４５５】



Ｃ１１２

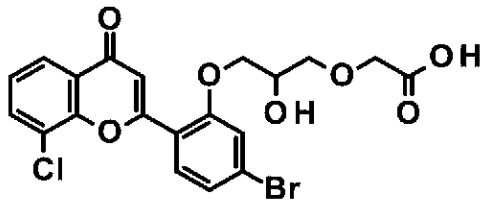
【０８８７】

実施例１１１は、工程１で３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］プロパン酸（実施例Ａ００４）およびｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－ピロリジン－２－カルボキシレートの代わりに、２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸およびｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－ピロリジン－２－カルボキシレートを出発物質として使用することにより、実施例Ａ０７５の調製について記載された手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　ｐｐｍ：１２．４０－１２．５６（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．５５（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝６．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．６　Ｈｚ，２Ｈ），３．３７－３．６１（ｍ，４Ｈ），２．９０－３．０８（ｍ，１Ｈ），１．８６－２．０９（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５５０．０。

【０８８８】

実施例Ｃ１１３：２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸

【化４５６】

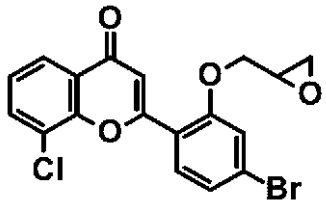


Ｃ１１３

【０８８９】

工程１：２－［４－ブロモ－２－（オキシラン－２－イルメトキシ）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オンの調製

【化４５７】



Ｃ１１３ａ

【０８９０】

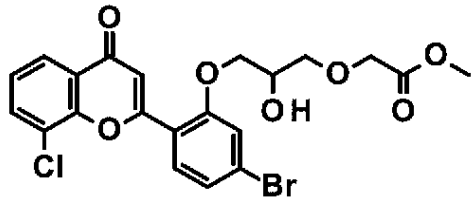
ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ－クロメン－４－オン（３００ｍｇ、８５３μｍｏｌ）、２－（クロロメチル）オキシラン（７８９ｍｇ、８．５３ｍｍｏｌ）およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．７７ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）

の混合物を、５０℃で一晩撹拌した。次いで、得られた混合物を水（７５ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。次に残渣をＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で粉砕し、次いで懸濁液をフィルタにかけた。フィルタにかけたケーキを回収し、真空乾燥して、２－［４－ブロモ－２－（オキシラン－２－イルメトキシ）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン（３００ｍｇ、収率８６．２％）を黄色固体として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４０６．９。

【０８９１】

工程２：２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸メチルの調製

【化４５８】



Ｃ１１３ｂ

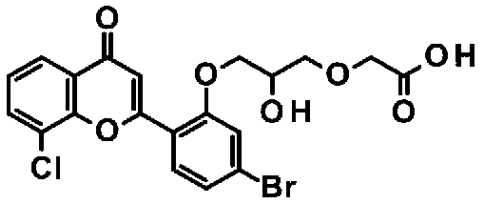
【０８９２】

グリコール酸メチル（４８６．１５ｍｇ、５．４ｍｍｏｌ）中の２－［４－ブロモ－２－（オキシラン－２－イルメトキシ）フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン（２２０．０ｍｇ、０．５４０ｍｍｏｌ）の溶液にフッ化ホウ素エチルエーテル（１８２．９８ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５：１～１：１で溶出）で精製して、２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ）－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸メチル（１５０ｍｇ、５５．８４％収率）を無色の油として得た。ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４９７．０。

【０８９３】

工程３：２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸の調製

【化４５９】



Ｃ１１３

【０８９４】

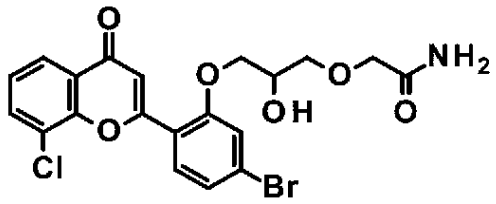
ＴＨＦ（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸メチル（２５０．０ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）の溶液にＬｉＯＨ（５５ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２５℃で３時間撹拌した。次に、混合物を２Ｎ　ＨＣｌの添加によりｐＨ約６に調整し、得られた混合物を真空で濃縮した。次に、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸（１３０ｍｇ、．０３％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐ

ｍ　８．００（ｄ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．８，９．９，５．３　Ｈｚ，２Ｈ），４．０２－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４８３．０。

【０８９５】

実施例Ｃ１１４：２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］アセトアミド

【化４６０】



Ｃ１１４

【０８９６】

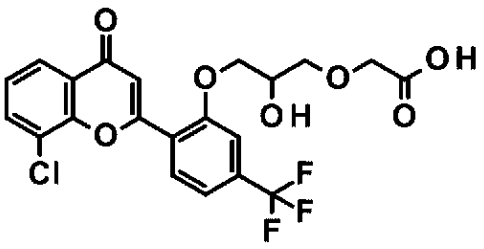
アンモニア（１ｍＬ）中の２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸メチル（１００．０ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、次いで残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［３－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］アセトアミド（３０ｍｇ、２９．０８％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．０１（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１７．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝５．０　Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，３．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，６．１　Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄｄ，Ｊ＝９．４，５．１　Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｑｄ，Ｊ＝９．８，５．４　Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４８２．０。

【０８９７】

実施例Ｃ１１５：

２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］－２－ヒドロキシ－プロポキシ］酢酸

【化４６１】



Ｃ１１５

【０８９８】

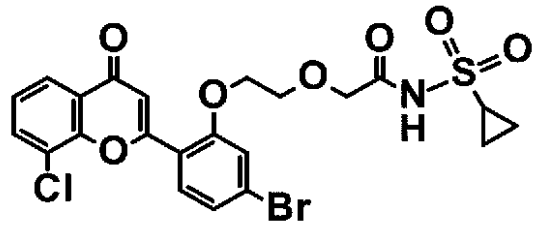
実施例１１５は、工程１で２－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）－８－クロロ

－クロメン－４－オンの代わりに８－クロロ－２－［２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］クロメン－４－オンを出発物質として使用することにより、実施例Ｃ１１３の調製について記載した手順と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．１３－８．１８（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．２７（ｍ，１Ｈ），５．２２－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．５２－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．５５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４７３．２。

【０８９９】

実施例Ｃ１１６：２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド

【化４６２】



Ｃ１１６

【０９００】

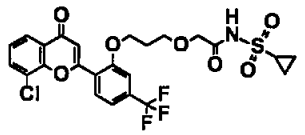
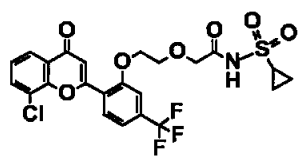
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸（１００ｍｇ、２２０μｍｏｌ、表１０の「ＥＸ」として）、シクロプロパンスルホンアミド（３４．７ｍｇ、２８７μｍｏｌ、表１０の「ＡＭＩＮＥ」として）、ＤＭＡＰ（４０．４ｍｇ、３３１μｍｏｌ）の混合物にＨＡＴＵ（１３４ｍｇ、３５３μｍｏｌ）を添加し、次いで混合物を室温で一晩撹拌した。反応が完了した後、反応溶液をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、得られた溶液を水（１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍｌ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、フィルタにかけた。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド（２６．５ｍｇ、２０．５％収率）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　１１．６８（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄｄ，Ｊ＝７．８，６．４，１．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．８８－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），４．３０－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．１２－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．９６（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．９９（ｍ，１Ｈ），１．０３－１．１３（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ　ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５５６．１。

【０９０１】

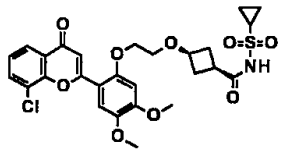
以下の化合物Ｃ１１７～Ｃ１２６は、２－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］酢酸を「ＥＸ」に、シクロプロパンスルホンアミドを「ＡＭＩＮＥ」に置き換えて、実施例Ｃ１１６の調製について記載された手順と同様に調製した。「ＥＸ」および「ＡＭＩＮＥ」は、表１０に示す試薬である。

【表１０－１】

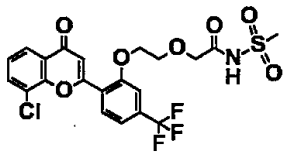
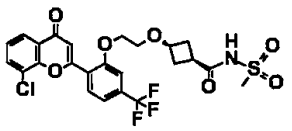
表１０：化合物の合成および特性評価

実施例番号	化合物名および構造	ＥＸおよびＡＭＩＮＥ	^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび（ＥＳＩ$^+$）
Ｃ１１７	２－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド 	ＥＸ：Ｃ００１ ＡＭＩＮＥ：シクロプロパンスルホンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ１１．６５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｂｒ　ｄ，J＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｂｒ　ｔ，J＝６．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），４．３６（ｂｒ　ｔ，J＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｂｒ　ｔ，J＝６．０　Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｂｒ　ｔ，J＝６．１　Ｈｚ，２Ｈ），０．９７－１．１２（ｍ，４Ｈ）．（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５６０．１。
Ｃ１１８	２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－アセトアミド 	ＥＸ：Ｃ００５ ＡＭＩＮＥ：シクロプロパンスルホンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　１１．６６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，J＝　８．２　Ｈｚ，１Ｈ），８．００－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），４．４３－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ），３．９３

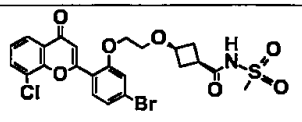
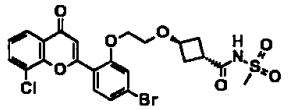
【表１０－２】

			（ｂｒ ｄ，*Ｊ* ＝４．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．９７（ｍ，１Ｈ），０．９９－１．１４（ｍ，４Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５４６．０。
Ｃ１１９	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－シクロプロピルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＥＸ：Ｃ０７２ ＡＭＩＮＥ：シクロプロパンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．６３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄｄ，*Ｊ* ＝１０．０，８．１，１．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，*Ｊ* ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），４．２６－４．３８（ｍ，２Ｈ），３．８４－４．０２（ｍ，４Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４６（ｍ，２Ｈ），１．９６－２．０８（ｍ，２Ｈ），０．９６－１．０６（ｍ，４Ｈ）．．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５７７．８。
Ｃ１２０	２－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－アセトア	ＥＸ：Ｃ００５ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ １１．７０（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，１Ｈ，*Ｊ*＝８．１ Ｈ

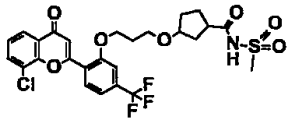
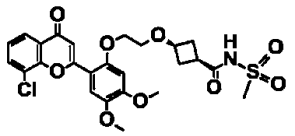
【表１０－３】

	ミド 		z），７．９８－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．６３（ｍ，３Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），４．４０－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ），３．８８－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５２０．１。
Ｃ１２１	シス－３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＥＸ：Ｃ０２６－Ａ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．１７（ｄ，J　＝　８．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．６３（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．２９（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．４５（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｑｕｉｎ，J　＝　７．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．９８－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．４３－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．３７（ｍ，２Ｈ），１．８７－２．０５（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５６０．１。
Ｃ１２２	シス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド	ＥＸ：Ｃ００３－Ａ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．００（ｄｄｄ，J　＝　９．１，７．８，１．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．９０－７．９５

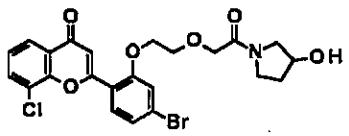
【表１０－４】

			（ｍ，　１Ｈ），７．４０－７．５５（ｍ，　３Ｈ），７．２０－７．２４（ｍ，　１Ｈ），４．２９－４．３６（ｍ，　２Ｈ），３．８９－３．９８（ｍ，　１Ｈ），３．６６－３．７２（ｍ，　２Ｈ），３．１０（ｓ，　３Ｈ），２．５３－２．５７（ｍ，　１Ｈ），２．３０－２．３９（ｍ，　２Ｈ），１．９４－２．０６（ｍ，　２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５７０．０。
Ｃ１２３	トランス－３－［２－［５－ブロモ－２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＥＸ：Ｃ００３－Ｂ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐｍ　８．０１　（ｄ，J　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），７．９４　（ｄ，J　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），７．４１－７．５６　（ｍ，　３Ｈ），７．３３　（ｓ，　１Ｈ），４．３１－４．３６　（ｍ，　２Ｈ），４．１０－４．１７　（ｍ，　１Ｈ），３．６３－３．７０　（ｍ，　２Ｈ），３．２８　（ｓ，　３Ｈ），２．８７－２．９３　（ｍ，　１Ｈ），２．２５－２．３３　（ｍ，　２Ｈ），１．９８－２．１２　（ｍ，　２Ｈ）．（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５６９．９。
Ｃ１２４	３－［３－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－５－（ト	ＥＸ：Ｃ１０４ ＡＭＩＮＥ：メ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：δ　ｐｐ

【表１０－５】

	リフルオロメチル）フェノキシ］プロポキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロペンタンカルボキサミド 	タンスルホンアミド	ｍ　８．１－８．２（ｍ，　１Ｈ），７．８９－８．０２（ｍ，　１Ｈ），７．８０－７．９１（ｍ，　１Ｈ），７．２８－７．４１（ｍ，　３Ｈ），７．１１－７．１９（ｍ，　１Ｈ），４．２３　（ｔ，　２Ｈ，　J＝６．０　Ｈｚ），　３．８２－４．０１　（ｍ，　１Ｈ），　３．３８－３．５９　（ｍ，　２Ｈ），　３．０１－３．０９　（ｓ，　３Ｈ），　２．４８－２．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１－２．１２　（ｍ，　２Ｈ），　１．５１－１．９２　（ｍ，　６Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５８７．９。
Ｃ１２５	３－［２－［２－（８－クロロ－４－オキソ－クロメン－２－イル）－４，５－ジメトキシ－フェノキシ］エトキシ］－Ｎ－メチルスルホニル－シクロブタンカルボキサミド 	ＥＸ：Ｃ０７２ ＡＭＩＮＥ：メタンスルホンアミド	^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００ＭＨｚ）：　δ　ｐｐｍ　７．９７　（ｄｄ，　J　＝　７．０，　５．７　Ｈｚ，２Ｈ），　７．６１（ｓ，　１Ｈ），７．４７　（ｔ，　J＝　７．８　Ｈｚ，１Ｈ），　７．２４（ｓ，　１Ｈ），６．９１　（ｓ，　１Ｈ），　４．２５－４．３７　（ｍ，　２Ｈ），　３．８７－３．９８　（ｍ，　４Ｈ），　３．８２（ｓ，　３Ｈ），３．６３－３．７７（ｍ，　２Ｈ），３．０２　（ｓ，　３Ｈ），　２．２８－２．４２　（ｍ，　３Ｈ），　１．９５－

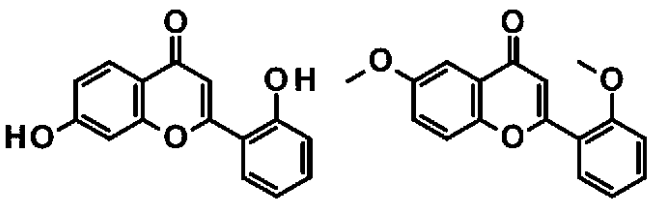
【表１０－６】

			２．０５（ｍ，２Ｈ）．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５５２．１。
Ｃ１２６	２－［４－ブロモ－２－［２－［２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソ－エトキシ］エトキシ］フェニル］－８－クロロ－クロメン－４－オン 	ＥＸ：Ｃ００６ ＡＭＩＮＥ：ピロリジン－３－オール	^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）δ ｐｐｍ ７．９６－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．９１（ｄｄ，J ＝ ８．６，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｄ，J ＝ ２．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｔ，J ＝ ４．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．１０－４．２４（ｍ，３Ｈ），３．８２－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．２５（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．８８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ ｏｂｓｄ．（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５２２．１。

【０９０２】

類似のフラボン化合物、ＳＴＩＮＧアゴニストとしてＨＢＶ感染を処置するための、国際公開第２０１５０６１２９４号の７－ヒドロキシ－２－（２－ヒドロキシフェニル）クロメン－４－オン（化合物Ｆ－１）、および国際公開第２００１００３６８１号に開示される、感染症を処置するための６－メトキシ－２－（２－メトキシフェニル）クロメン－４－オン（化合物Ｆ－２）を本発明の参照化合物として選択した。

【化４６３】



（化合物Ｆ－１）（化合物Ｆ－２）

【０９０３】

生物学的実施例

生物学的実施例１：操作されたＨｅｐＤＥＳ１９の一次スクリーニングアッセイ

このアッセイを使用して、新規なｃｃｃＤＮＡ阻害剤をスクリーニングした。ＨｅｐＤＥＳ１９はｃｃｃＤＮＡ産生細胞株である。この細胞株では、ＨＢｅＡｇの産生がｃｃｃＤＮＡのレベルおよび活性に依存するため、細胞培養上清中のＨＢｅＡｇが代理マーカーとなる。ＨｅｐＤＥＳ１９は、１．１ユニット長のＨＢＶゲノムを含む操作された細胞株であり、導入遺伝子からのｐｇＲＮＡ転写がテトラサイクリン（Ｔｅｔ）によって制御される。Ｔｅｔの非存在下では、ｐｇＲＮＡ転写が誘導されるが、ＨＢＶ　ｅ抗原（ＨＢｅＡｇ）開始コドン前のリーダー配列が非常に短く、開始コドンが破壊されるため、このｐｇＲＮＡからＨＢｅＡｇを産生できなかった。ｃｃｃＤＮＡが形成されて初めて、欠損しているリーダー配列および開始コドンの変異がｐｇＲＮＡの３’末端の冗長性から復元され、ＨＢｅＡｇを合成することができた。したがって、ＨＢｅＡｇをｃｃｃＤＮＡの代理マーカーとして使用することができた（Ｚｈｏｕ，Ｔ．ら、Ａｎｔｉｖｉｒａｌ　Ｒｅｓ．（２００６）、７２（２）、１１６～１２４；Ｇｕｏ，Ｈ．ら、Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．（２００７）、８１（２２）、１２４７２～１２４８４）。

【０９０４】

ＨｅｐＤＥＳ１９細胞をＴ１５０フラスコ１本当たり２×１０^{6}個細胞で播種し、３μｇ／ｍＬ　Ｔｅｔ（Ｓｉｇｍａ、カタログ８７１２８）を含有する培養培地（ダルベッコ改変イーグル培地：栄養素混合物Ｆ－１２　［ＤＭＥＭ－Ｆ１２、Ｇｉｂｃｏカタログ１１３２０－８２］、１０％ウシ胎仔血清［ＦＢＳ、Ｃｌｏｎｔｅｃｈカタログ６３１１０１］、０．１ｍＭ非必須アミノ酸溶液［ＮＥＡＡ、Ｇｉｂｃｏカタログ１１１４０－０５０］、５０μｇ／ｍＬペニシリン－ストレプトマイシン［ＰＳ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎカタログ１５１４０－１６３］、３μｇ／ｍＬ　Ｔｅｔ（Ｓｉｇｍａ、カタログ８７１２８）を含有する５００μｇ／ｍＬ　Ｇｅｎｅｔｉｃｉｎ　［Ｇ４１８、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎカタログ１０１３１－０２７］）で５日間培養した。次いで、細胞を、Ｔｅｔの非存在下で８日間、上記と同じ培養培地にＴ１５０　１本当たり４×１０^{6}個細胞で播種した。次いで、細胞を収穫し、１ｍＬ当たり２×１０^{6}個細胞の密度で凍結した。化合物試験のために、凍結細胞を解凍し、９６ウェルプレートに１ウェル当たり６×１０^{4}個細胞の密度で播種した。播種後２４時間で、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ、Ｓｉｇｍａ、カタログＤ２６５０）で作製した化合物の半対数段階希釈液を、上記と同じ培養培地でさらに希釈した後、これらを細胞に添加して所望の最終化合物濃度および１％ＤＭＳＯ濃度に到達させた。次いで、プレートを３７℃でさらに５日間インキュベートした後、ＨＢｅＡｇレベルおよび細胞生存率を測定した。細胞内ＨＢｅＡｇレベルを、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）キット（Ｓｈａｎｇｈａｉ　Ｋｅｈｕａ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ）を使用して測定した。Ｃｅｌｌ　Ｃｏｕｎｔｉｎｇ　Ｋｉｔ－８（ＤｏｎＪｉｎｄｏ、カタログＣＫ０４－２０）を使用して、細胞生存率を評価した。ＩＣ$_{50}$値を、４パラメーターロジスティック曲線当てはめ法を使用して用量反応曲線から導出した。

【０９０５】

本発明の化合物を、本明細書に記載されるように、細胞外ＨＢｅＡｇレベルを阻害するその能力について試験した。本発明の化合物は、５０μＭ未満のＩＣ$_{50}$を有することが分かった。式（Ｉ）の特定の化合物は、５．０μＭ未満のＩＣ$_{50}$を有することが分かった。ＨｅｐＤＥＳ１９一次スクリーニングアッセイの結果を表Ｄ１に示す。

【表１１－１】

表Ｄ１：ＨｅｐＤＥＳ１９一次スクリーニングアッセイの活性データ

実施例番号	ＩＣ$_{50}$（μＭ）	実施例番号	ＩＣ$_{50}$（μＭ）	実施例番号	ＩＣ$_{50}$（μＭ）
Ａ００１	１．６４	Ｂ０２２－Ａ	０．１１２	Ｃ０４０－Ｂ	１７．１
Ａ００２	０．７９５	Ｂ０２２－Ｂ	０．１４１	Ｃ０４１－Ａ	７．８４
Ａ００３	０．３６２	Ｂ０２３	３．３９	Ｃ０４１－Ｂ	９．６４
Ａ００４	０．３７４	Ｂ０２４	１．６４	Ｃ０４２－Ａ	１２．７
Ａ００５	１．３７	Ｂ０２５－Ａ	４．９２	Ｃ０４２－Ｂ	１５．３
Ａ００６	１．２３	Ｂ０２５－Ｂ	２．２７	Ｃ０４３－Ａ	２．６８
Ａ００７	３．１５	Ｂ０２６－Ａ	０．０３９４	Ｃ０４３－Ｂ	９．４２
Ａ００８	２．２６	Ｂ０２６－Ｂ	０．１３８	Ｃ０４４－Ａ	２．０１
Ａ００９	０．４０３	Ｂ０２７－Ａ	２．４７	Ｃ０４４－Ｂ	１．５７
Ａ０１０	１．４	Ｂ０２７－Ｂ	１１．０	Ｃ０４５－Ａ	２．６２
Ａ０１１	０．４１５	Ｂ０２８－Ａ	０．４７１	Ｃ０４５－Ｂ	２．８８
Ａ０１２	０．６５	Ｂ０２８－Ｂ	０．２１３	Ｃ０４６－Ａ	０．１９２
Ａ０１３	０．６５６	Ｂ０２９	１４．１	Ｃ０４６－Ｂ	０．２５１
Ａ０１４	３．２２	Ｂ０３５－Ａ	０．１６	Ｃ０４７－Ａ	１６．６
Ａ０１５	１１．１	Ｂ０３５－Ｂ	２．０２	Ｃ０４７－Ｂ	１４．０
Ａ０１６	１．０３	Ｂ０３６－Ａ	０．９２６	Ｃ０４８－Ａ	５．１２
Ａ０１７	３．１７	Ｂ０３６－Ｂ	０．４０７	Ｃ０４９－Ａ	０．０７７５
Ａ０１８	３．３２	Ｂ０３７－Ａ	４．４３	Ｃ０４９－Ｂ	０．１０３
Ａ０１９	２．９６	Ｂ０３７－Ｂ	０．１４９	Ｃ０５０	１５．６
Ａ０２０	０．７８	Ｂ０３８－Ａ	１．０５	Ｃ０５０－Ｂ	０．１３７
Ａ０２１	４．０４	Ｂ０３８－Ｂ	０．３１２	Ｃ０５１－Ａ	４．１４
Ａ０２２	０．９８３	Ｂ０３９－Ａ	６．７６	Ｃ０５１－Ｂ	９．４１
Ａ０２３	２９．６	Ｂ０３９－Ｂ	１１．５	Ｃ０５２－Ａ	５．９９
Ａ０２４	０．５７	Ｂ０４０－Ａ	０．３０２	Ｃ０５３－Ｂ	５．５９
Ａ０２５	３．５５	Ｂ０４０－Ｂ	２．９３	Ｃ０５４	２．９９
Ａ０２６	２．９７	Ｂ０４１	０．２８９	Ｃ０５５－Ａ	４．０３
Ａ０３１	０．３７７	Ｂ０４２	０．８６５	Ｃ０５６－Ａ	２．３９
Ａ０３２	１３．０	Ｂ０４３－Ａ	１．４	Ｃ０５６－Ｂ	２．１８
Ａ０３３	０．４７９	Ｂ０４３－Ｂ	１．１４	Ｃ０５７－Ａ	５．０１
Ａ０３４	１３．４	Ｂ０４４－Ａ	４．６２	Ｃ０５８－Ａ	５．１
Ａ０３８	４．７９	Ｂ０４４－Ｂ	３．７２	Ｃ０６０	９．８１
Ａ０３９	０．１４２	Ｂ０４７－Ａ	１．９６	Ｃ０６１	３．３５
Ａ０４０	０．５２５	Ｂ０４７－Ｂ	３．７６	Ｃ０６２	１．５１
Ａ０４１	６．０６	Ｂ０４８－Ａ	０．６３２	Ｃ０６２ａ	２．４５
Ａ０４２	１７．８	Ｂ０４８－Ｂ	３．０８	Ｃ０６３－Ａ	４．９５
Ａ０４３	２．２５	Ｂ０４９－Ａ	１２．２	Ｃ０６３－Ｂ	１４．９
Ａ０４４	２．５２	Ｂ０４９－Ｂ	８．７４	Ｃ０６４－Ａ	１．９４
Ａ０４５	２．０３	Ｂ０５０－Ａ	７．０３	Ｃ０６４－Ｂ	２．９３
Ａ０４６	７．８６	Ｂ０５０－Ｂ	６．０８	Ｃ０６５－Ｂ	１２．２
Ａ０４７	１．８３	Ｂ０５１－Ａ	６．１８	Ｃ０６６－Ａ	１．０２
Ａ０４８	９．３８	Ｂ０５１－Ｂ	９．２２	Ｃ０６６－Ｂ	１．０２
Ａ０４９	０．０８７２	Ｂ０５２－Ａ	１０．７	Ｃ０６７－Ｂ	８．３６
Ａ０５０	１１．８	Ｂ０５２－Ｂ	１６．３	Ｃ０６８	４．７４
Ａ０５１	２．４１	Ｂ０５３－Ａ	３．３６	Ｃ０６９－Ａ	５．０９
Ａ０５２	０．２１３	Ｂ０５３－Ｂ	０．９１２	Ｃ０６９－Ｂ	１．２９
Ａ０５３	０．４９１	Ｂ０５４	１．６５	Ｃ０７０	１３．１
Ａ０５４	１．４７	Ｂ０５５－Ａ	３．５９	Ｃ０７１	１０．８
Ａ０５５	０．０９５５	Ｂ０５５－Ｂ	３．８８	Ｃ０７２	６．３１
Ａ０５６	３．１１	Ｂ０５６－Ａ	９．４４	Ｃ０７３	０．９２
Ａ０５７	１．３３	Ｂ０５７	１．０８	Ｃ０７４	７．２８
Ａ０５８	０．５４９	Ｂ０７０	０．４３５	Ｃ０７５	１０．９
Ａ０５９	０．６２２	Ｂ０７１	０．９８８	Ｃ０７６	０．５０２
Ａ０６０	５．３６	Ｂ０７２	０．９５	Ｃ０７７	３．２１
Ａ０６１	１５．９	Ｂ０７３	１．０４	Ｃ０７８	１５．０

【表１１－２】

Ａ０６２	１３．０	Ｂ０７５	０．７７４	Ｃ０７９	５．５
Ａ０６３	１．３５	Ｂ０７６	０．１１１	Ｃ０８０	４．０
Ａ０６４	９．５９	Ｂ０７７	０．６５７	Ｃ０８１	０．７７９
Ａ０６５	１．９	Ｂ０７８	０．５４１	Ｃ０８２	３．９７
Ａ０６６	２．４４	Ｂ０７９	１．５２	Ｃ０８３	４．５９
Ａ０６７	１．６８	Ｂ０８０	１．２	Ｃ０８４	１５．１
Ａ０６８	５．７	Ｂ０８１	３．１１	Ｃ０８５	０．２７１
Ａ０６９	２．７３	Ｂ０８２	１．９８	Ｃ０８６	５．０３
Ａ０７０	０．６３	Ｂ０８３	０．７０４	Ｃ０８７	６．３５
Ａ０７１	６．４６	Ｂ０８４	０．５３３	Ｃ０８８	１０．３
Ａ０７２	０．３６６	Ｂ０８５	４．５７	Ｃ０８９	３．７８
Ａ０７４	２．３８	Ｂ０８６	４．８９	Ｃ０９０	６．５７
Ａ０７５	２．８５	Ｂ０８７	３．０	Ｃ０９１	０．４１８
Ａ０７６	１４．１	Ｂ０８８	１．８５	Ｃ０９２	１１．２
Ａ０７７	９．０	Ｃ００１	３．０５	Ｃ０９３	７．７９
Ａ０７８	１０．２	Ｃ００２	０．３４８	Ｃ０９４	０．０４
Ａ０７９	１９．０	Ｃ００３ａ	０．４	Ｃ０９５	３．２９
Ａ０８０	１７．５	Ｃ００３－Ａ	１．０７	Ｃ０９６	３．４８
Ａ０８１	０．２６	Ｃ００３－Ｂ	１．３４	Ｃ０９７	１．３１
Ａ０８２	１．１９	Ｃ００４	１．３２	Ｃ０９８	８．５６
Ａ０８３	５．５７	Ｃ００５	１７．７	Ｃ０９９	１５．７
Ａ０８４	１．４５	Ｃ００６	１．２６	Ｃ１００	０．６９１
Ａ０８５	４．９２	Ｃ００９	２．６６	Ｃ１０１	２．３８
Ａ０８６	１．０	Ｃ０１０	０．６９６	Ｃ１０２	７．０
Ａ０８７	４．９８	Ｃ０１１	１０．６	Ｃ１０３	２．２８
Ａ０８８	１．１１	Ｃ０１２	５．２６	Ｃ１０４	４．４６
Ａ０８９	１１．９	Ｃ０１３	０．２５２	Ｃ１０５	１．７４
Ａ０９０	４．７９	Ｃ０１４	２．１９	Ｃ１０６	２．１
Ａ０９１	０．８８８	Ｃ０１５	７．８７	Ｃ１０７	０．９９１
Ａ０９２	１．１３	Ｃ０１６	２．４６	Ｃ１０８	１．２５
Ａ０９３	１．３２	Ｃ０１７	０．４９２	Ｃ１０９	０．９９５
Ａ０９４	０．８５８	Ｃ０１８	４．８２	Ｃ１１０－Ａ	０．４３３
Ａ０９５	３．２９	Ｃ０１９	０．１８５	Ｃ１１０－Ｂ	３．７４
Ａ０９６	０．１１４	Ｃ０２０	５．５５	Ｃ１１１	１．２５
Ａ０９７	０．９８３	Ｃ０２１	９．２５	Ｃ１１２	１１．４
Ａ０９８	０．０３６	Ｃ０２２	５．５３	Ｃ１１３	１．２８
Ａ０９９	０．０６６３	Ｃ０２３	３．９９	Ｃ１１４	１．２４
Ｂ００１	０．２１３	Ｃ０２４	０．９０９	Ｃ１１５	１９．２
Ｂ００２－Ａ	０．１６２	Ｃ０２５－Ａ	０．１９１	Ｃ１１６	９．１３
Ｂ００２－Ｂ	０．１１２	Ｃ０２５－Ｂ	０．２０５	Ｃ１１７	２．５２
Ｂ００３	０．４６８	Ｃ０２６	０．５２６	Ｃ１１８	１４．７
Ｂ００４	０．５５６	Ｃ０２７	１．８	Ｃ１１９	３．４８
Ｂ００５	０．２１９	Ｃ０２８	３．３２	Ｃ１２０	１．０５
Ｂ００６	５．４８	Ｃ０２９－Ａ	３．３６	Ｃ１２１	５．８９
Ｂ００７	２．３１	Ｃ０２９－Ｂ	１．３２	Ｃ１２２	１．０５
Ｂ００９	５．９８	Ｃ０３０－Ａ	１．３７	Ｃ１２３	６．５３
Ｂ０１０	２．７６	Ｃ０３０－Ｂ	１２．８	Ｃ１２４	２．８４
Ｂ０１１－Ａ	０．８５１	Ｃ０３１－Ａ	６．１９	Ｃ１２５	４．９１
Ｂ０１１－Ｂ	３．４８	Ｃ０３２－Ａ	１９．２	Ｃ１２６	４．４
Ｂ０１２－Ａ	３．２７	Ｃ０３３－Ａ	１．３４	Ｆ－１	＞５０
Ｂ０１２－Ｂ	２．７２	Ｃ０３３－Ｂ	０．９２７	Ｆ－２	＞５０
Ｂ０１３－Ａ	０．９１９	Ｃ０３４－Ａ	０．５２６		
Ｂ０１３－Ｂ	２．４５	Ｃ０３４－Ｂ	１．８１		
Ｂ０１４	１５．５	Ｃ０３５－Ａ	１２．５		
Ｂ０１５－Ａ	３．７９	Ｃ０３５－Ｂ	１７．９		
Ｂ０１６	３．１	Ｃ０３６－Ａ	０．２６１		
Ｂ０１７	４．８５	Ｃ０３６－Ｂ	０．７７		
Ｂ０１８－Ａ	０．１４６	Ｃ０３７－Ａ	０．０９７５		
Ｂ０１８－Ｂ	０．５４８	Ｃ０３７－Ｂ	０．５３１		

【表１１－３】

Ｂ０１９－Ａ	１．０３	Ｃ０３８－Ａ	０．６４３		
Ｂ０１９－Ｂ	３．６３	Ｃ０３８－Ｂ	１．５３		
Ｂ０２０－Ａ	２．８４	Ｃ０３９－Ａ	８．９１		
Ｂ０２０－Ｂ	９．４４	Ｃ０３９－Ｂ	１７．５		
Ｂ０２１	３．０６	Ｃ０４０－Ａ	１３．２		

【０９０６】

生物学的実施例２：凍結保存された初代ヒト肝細胞（ＰＨＨ）アッセイ

このアッセイを使用して、ＨＢＶ　ＰＨＨ感染アッセイにおける化合物の抗ＨＢＶ効果を確認する。凍結保存されたＰＨＨ（ＢｉｏｒｅｃｌａｍａｔｉｏｎＩＶＴ、ロットＹＪＭ）を３７℃で解凍し、予熱したＩｎＶｉｔｒｏＧＲＯ　ＨＴ培地（ＢｉｏｒｅｃｌａｍａｔｉｏｎＩＶＴ、カタログＳ０３３１７）に穏やかに移した。混合物をＲＴで３分間、７０相対遠心力（ＲＣＦ）で遠心分離し、上清を廃棄した。予熱したＩｎＶｉｔｒｏＧＲＯ　ＣＰ培地（ＢｉｏｒｅｃｌａｍａｔｉｏｎＩＶＴ、カタログ番号Ｓ０３３１６）を細胞ペレットに添加して、細胞を穏やかに再懸濁した。細胞を、ＩｎＶｉｔｒｏＧＲＯ　ＣＰ培地を含むコラーゲンＩでコーティングされた９６ウェルプレート（Ｇｉｂｃｏ、カタログＡ１１４２８０３）に１ウェル当たり５．８×１０^{4}個細胞の密度で播種した。全てのプレートを３７℃、５％CO_2および８５％湿度でインキュベートした。

【０９０７】

プレーティングの２０時間後、培地をＰＨＨ培地（ダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）／Ｆ１２（１：１）（Ｇｉｂｃｏ、カタログ１１３２０－０３３）、１０％ウシ胎仔血清（Ｇｉｂｃｏカタログ１００９９１４１）、１００　Ｕ／ｍＬペニシリン、１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン（Ｇｉｂｃｏ、カタログ１５１４０１－１２２）、５ｎｇ／ｍＬヒト上皮成長因子（ＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎカタログＰＨＧ０３１１Ｌ）、２０ｎｇ／ｍＬデキサメタゾン（Ｓｉｇｍａ、カタログＤ４９０２）および２５０ｎｇ／ｍＬヒト組換えインスリン（Ｇｉｂｃｏ、カタログ１２５８５－０１４））に交換した。そして、細胞を３７℃、５％CO_2、８５％湿度で４時間インキュベートした。次いで、培地を、４％ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）ＭＷ８０００（Ｓｉｇｍａ、カタログＰ１４５８－５０ＭＬ）および１％ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ、カタログＤ２６５０）を含有する予熱したＰＨＨ培地に交換した。５．８　ｘ１０^{6}ゲノム相当のＨＢＶを培地に添加した。

【０９０８】

感染後２４時間で、細胞をＰＢＳで穏やかに洗浄し、１ウェル当たり２００μＬの１％ＤＭＳOおよび０．２５ｍｇ／ｍＬマトリックスゲル（Ｃｏｒｎｉｎｇ、カタログ３５６２３７）を補足したＰＨＨ培養培地でリフレッシュした。全てのプレートを直ちに３７℃のCO_2インキュベーターに入れた。

【０９０９】

２４時間後、ＤＭＳOで作製した化合物の段階希釈液を、同じ培養培地（上記の１％ＤＭＳOおよび０．２５ｍｇ／ｍＬマトリックスゲルを補足したＰＨＨ培養培地）でさらに希釈した後、これらを細胞に添加して所望の最終化合物濃度および１％ＤＭＳO濃度に到達させた。化合物を含有する培地を、３日毎にリフレッシュした。

【０９１０】

化合物処理９日後に、細胞外ＨＢｓＡｇレベルを化学発光免疫測定（ＣＬＩＡ）キット（Ａｕｔｏｂｉｏ、ＨＢｓＡｇ　Ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ　ＣＬＩＡ）で測定した。細胞外ＨＢＶ　ＤＮＡを、ＭａｇＮＡ　Ｐｕｒｅ　９６システム（Ｒｏｃｈｅ）によって抽出し、次いで、以下のプライマーおよびプローブを使用して定量的ＰＣＲによって決定した：

ＨＢＶ－順方向プライマー（配列番号１）：ＡＡＧＡＡＡＡＣＣＣＣＧＣＣＴＧＴＡＡ（５’→３’）；

ＨＢＶ－逆方向プライマー（配列番号２）：ＣＣＴＧＴＴＣＴＧＡＣＴＡＣＴＧＣＣＴＣＴＣＣ（５’→３’）；

【０９１１】

ＨＢＶ－プローブ：５’＋テトラメチルローダミン＋配列番号３＋ブラックホールクエンチャー２－３’（式中、配列番号３はＣＣＴＧＡＴＧＴＧＡＴＧＴＴＣＴＣＣＡＴＧＴＴＣＡＧＣである）。

【０９１２】

ＨＢｓＡｇ　ＩＣ$_{50}$およびＨＢＶ　ＤＮＡ　ＩＣ$_{50}$値を、４パラメーターロジスティック曲線当てはめ法を使用して用量反応曲線から導出した。式（Ｉ）の化合物は、ＨＢｓＡｇ　ＩＣ$_{50}$が２０μＭ未満、特に１μＭ未満であり、ＨＢＶ　ＤＮＡ　ＩＣ$_{50}$が５

０μＭ未満である。凍結保存されたＰＨＨアッセイの結果を表Ｄ２に示す。

【表１２－１】

表Ｄ２：凍結保存されたＰＨＨアッセイにおけるＨＢｓＡｇ　IC_{50}データ

実施例番号	ＨＢｓＡｇ IC_{50}（μＭ）	実施例番号	ＨＢｓＡｇ IC_{50}（μＭ）	実施例番号	ＨＢｓＡｇ IC_{50}（μＭ）
Ａ００１	１．１９	Ｂ０１９－Ａ	３．９６	Ｃ０６３－Ａ	６．６１
Ａ００２	１．８２	Ｂ０２２－Ａ	３．８３	Ｃ０６７－Ｂ	４．７４
Ａ００４	６．６１	Ｂ０２４	６．８４	Ｃ０７３	７．５６
Ａ００５	０．５５３	Ｂ０２５－Ｂ	３．０６	Ｃ０７７	９．３７
Ａ００６	１．０８	Ｂ０２６－Ａ	４．９７	Ｃ０７８	６．３２
Ａ００７	２．７３	Ｂ０２６－Ｂ	３．１９	Ｃ０８０	３．５１
Ａ００８	０．９４８	Ｂ０３５－Ａ	１．４６	Ｃ０８１	８．７７
Ａ００９	１．４８	Ｂ０３６－Ａ	９．５	Ｃ０８２	９．５２
Ａ０１０	３．０	Ｂ０３７－Ａ	２．０４	Ｃ０８４	５．２１
Ａ０１１	０．９３１	Ｂ０４３－Ｂ	３．７	Ｃ０８５	９．０２
Ａ０１２	２．１１	Ｂ０４７－Ａ	５．５４	Ｃ０８６	５．４６
Ａ０１３	１．９１	Ｂ０５０－Ｂ	９．４６	Ｃ０９６	７．７８
Ａ０１６	０．８２８	Ｂ０５１－Ａ	３．２１	Ｃ１０３	７．５６
Ａ０１７	１．８４	Ｂ０５１－Ｂ	５．３	Ｃ１１３	８．８９
Ａ０２０	７．５	Ｂ０５２－Ａ	８．４８	Ｃ１１４	９．１９
Ａ０２２	０．７５４	Ｂ０５２－Ｂ	７．９８	Ｃ１１９	７．２１
Ａ０２４	４．０９	Ｂ０５５－Ｂ	４．０	Ｃ１２０	４．１２
Ａ０２６	２．９７	Ｂ０７０	０．７８８	Ｃ１２２	４．８１
Ａ０３９	７．０８	Ｂ０７１	４．９５	Ｃ１２５	７．１７
Ａ０４０	７．９４	Ｂ０７３	５．９７		
Ａ０４３	６．６９	Ｂ０７６	１．３１		
Ａ０４４	１．７７	Ｂ０８２	４．８		
Ａ０４９	１．２６	Ｂ０８３	３．２４		
Ａ０５２	６．９１	Ｃ００２	２．４３		
Ａ０５３	３．５７	Ｃ００３－Ａ	８．７７		
Ａ０５４	４．２１	Ｃ００６	３．７４		
Ａ０５５	２．３８	Ｃ０１０	９．３８		
Ａ０５６	９．２１	Ｃ０１１	８．５		
Ａ０５７	９．７６	Ｃ０１３	９．３２		
Ａ０８３	９．７４	Ｃ０１４	７．８		
Ａ０８４	１．０２	Ｃ０１５	３．３６		
Ａ０９０	９．３５	Ｃ０１６	７．１４		
Ａ０９２	２．８	Ｃ０１７	２．９４		
Ａ０９６	１．２４	Ｃ０１９	３．０		
Ａ０９７	４．０３	Ｃ０２５－Ａ	２．５８		
Ａ０９９	０．１４	Ｃ０２５－Ｂ	２．０２		
Ｂ００１	１．０３	Ｃ０２６	８．９５		
Ｂ００２－Ａ	２．０２	Ｃ０３１－Ａ	１．１６		
Ｂ００２－Ｂ	３．３５	Ｃ０３３－Ａ	１．９７		
Ｂ００３	４．３７	Ｃ０３３－Ｂ	４．３３		
Ｂ００４	５．５２	Ｃ０３４－Ａ	４．６９		
Ｂ００５	６．９７	Ｃ０３４－Ｂ	９．１１		
Ｂ００７	２．２４	Ｃ０３６－Ａ	２．４２		
Ｂ０１０	７．０８	Ｃ０３６－Ｂ	５．５８		
Ｂ０１１－Ａ	２．３２	Ｃ０３８－Ａ	８．６１		
Ｂ０１２－Ａ	６．０１	Ｃ０４１－Ａ	５．９３		
Ｂ０１２－Ｂ	２．５６	Ｃ０４２－Ｂ	８．９６		
Ｂ０１３－Ａ	７．３	Ｃ０４３－Ａ	８．６７		
Ｂ０１３－Ｂ	１．０２	Ｃ０４３－Ｂ	５．２		
Ｂ０１５－Ａ	２．５７	Ｃ０４４－Ａ	９．５８		
Ｂ０１７	４．８７	Ｃ０４９－Ａ	７．３１		

【表１２－２】

Ｂ０１８－Ａ	０．８８７	Ｃ０５５－Ａ	９．２７		
Ｂ０１８－Ｂ	４．７	Ｃ０６２	６．７９		

【０９１３】

生物学的実施例３：ｃｃｃＤＮＡサザンブロットアッセイ：

ＨｅｐＤＥＳ１９細胞を、Ｔ１５０　１本当たり４×10^6個細胞で、Ｔｅｔの非存在下、培養培地（ダルベッコ改変イーグル培地：栄養素混合物Ｆ－１２　［ＤＭＥＭ－Ｆ１２

、Ｇｉｂｃｏカタログ１１３２０－８２］、１０％ウシ胎仔血清［ＦＢＳ、Ｃｌｏｎｔｅｃｈカタログ６３１１０１］、０．１ｍＭ非必須アミノ酸溶液［ＮＥＡＡ、Ｇｉｂｃｏカタログ１１１４０－０５０］、５０μｇ／ｍＬペニシリン－ストレプトマイシン［ＰＳ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎカタログ１５１４０－１６３］、５００μｇ／ｍＬ Ｇｅｎｅｔｉｃｉｎ ［Ｇ４１８、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎカタログ１０１３１－０２７］）に８日間播種した。これらの細胞を、６ウェルプレートに１ウェル当たり１ｘ１０^{6}個細胞の密度で播種した。播種後２４時間で、ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ、カタログＤ２６５０）で作製した化合物の段階希釈液を、上記と同じ培養培地でさらに希釈した後、これらを細胞に添加して所望の最終化合物濃度および１％ＤＭＳＯ濃度に到達させた。５日間の化合物処理後、６ウェルプレートの１つのウェルで増殖している細胞を、５００μＬの再懸濁緩衝液（５０ｍＭトリス［ヒドロキシメチル］アミノメタンｐＨ ７．５）、１０ｍＭエチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、５０μｇ／ｍＬ ＲＮａｓｅ ［Ｑｉａｇｅｎ、カタログ１５８９２２］で再懸濁した。次いで、５００μＬの１．２％ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）を再懸濁した細胞に添加して、細胞を溶解した。１５分間のインキュベーション後、７００μＬの沈殿緩衝液（３Ｍ塩化セシウム、１Ｍ酢酸カリウム、０．６７Ｍ酢酸）を添加し、溶解液を４℃で２時間インキュベートした。溶解液を４℃で１５分間、１５０００毎分回転数（ＲＰＭ）で遠心分離した。上清を回収し、Ｑｉａｇｅｎ ｍｉｎｉｐｒｅｐカラム（ＱＩＡｐｒｅｐ ｓｐｉｎ Ｍｉｎｉ ｐｒｅｐキット、カタログ番号２７０１６）にロードした。１５０００ ＲＰＭで１分間遠心分離した後、カラムを７５０μＬの洗浄緩衝液ＰＥ（ＱＩＡｐｒｅｐ ｓｐｉｎ Ｍｉｎｉ ｐｒｅｐキット、カタログ番号２７０１６）で１回洗浄した。８０μＬの再蒸留水をカラムにロードしてＨｉｒｔ ＤＮＡを溶出した。

【０９１４】

各サンプルのＨｉｒｔ ＤＮＡを１．２％ １ｘトリス酢酸電気泳動（ＴＡＥ）アガロースゲルにロードし、９０電圧で３時間分離した。次いで、ゲルを５０ｍＭ ＮａＡｃ－ＨＡｃ、ｐＨ４．２で室温（ＲＴ）で３０分間処理し、次いで、変性緩衝液（０．５Ｍ水酸化ナトリウム、１．５Ｍ塩化ナトリウム）に室温で３０～４５分間浸漬することによって変性させた。次いで、ゲルを中和緩衝液（１Ｍトリス［ヒドロキシメチル］アミノメタンｐＨ７．４および１．５Ｍ ＮａＣｌ）で、室温で３０～４５分間処理した。

【０９１５】

ゲルを、キャピラリー移動法によって一晩、事前に湿らせたナイロンメンブレン（ＧＥライフサイエンス、Ｈｙｂｏｎｄ Ｎ＋）に移し、引き続いてＵＶ架橋した。メンブレンをハイブリダイゼーションチューブに移し、６０°Ｃの再蒸留水で５分間すすき、１０ｍＬのハイブリダイゼーション緩衝液（Ｌａｂ ｋｉｔｓ、中国）を添加し、得られたサンプルを６０°Ｃのハイブリダイゼーションオーブン内で１時間回転させた。ジゴキシゲニン（ＤＩＧ）標識ＨＢＶプローブを９５℃で１０分間変性させ、次いで、７μＬの変性プローブをハイブリダイゼーションチューブに添加し、これを６０℃のハイブリダイゼーションオーブンで一晩回転させた。

【０９１６】

２日目に、ＤＩＧ洗浄およびブロック緩衝液セットキット（Ｒｏｃｈｅ、カタログ１１５８５ ７６２ ００１）の手順に従ってメンブレンを洗浄し、次いで、５０ｍＬの抗体溶液（１：１０，０００で新鮮な１×ブロッキング緩衝液に希釈した抗体抗ジゴキシゲニン－ＡＰ Ｆａｂフラグメント［Ｒｏｃｈｅ カタログ１１０９３２７４９１０］）と１時間インキュベートした。メンブレンを５０ｍＬの洗浄緩衝液（０．３％Ｔｗｅｅｎ－２０を含む１×マレイン酸緩衝液）で１５分間、２回洗浄し、２０ｍＬの検出緩衝液（０．１Ｍトリス［ヒドロキシメチル］アミノメタンｐＨ９．５、０．１Ｍ塩化ナトリウム）で５分間平衡化した。ＣＤＰ－Ｓｔａｒ基質（Ｒｏｃｈｅ、カタログ１２０４１６７７００１）をメンブレンに５分間添加し、次いで、Ｂｉｏ－Ｒａｄ Ｖｉｓｕａｌｉｚｅ Ｉｍａｇｅ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｂｉｏｒａｄ、ＣｈｅｍｉＤｏｃ－ＭＰ、シリアル番号７３１ＢＲ００９１６）によってメンブレンをスキャンした。

【０９１７】
ｃｃｃＤＮＡサザンブロットアッセイの結果を図１に示す。結果は、本発明の化合物が、ＨｅｐＤＥＳ１９細胞のｃｃｃＤＮＡレベルを用量依存的に低下させたことを示している。
【０９１８】
生物学的実施例４：ヒトミクロソーム安定性アッセイ
ヒトミクロソーム安定性アッセイを用いて、ヒト肝ミクロソームにおける試験化合物の代謝安定性の早期評価を行う。
【０９１９】
ヒト肝ミクロソーム（カタログ番号：４５２１１７、Ｃｏｒｎｉｎｇ、米国；カタログ番号：Ｈ２６１０、Ｘｅｎｏｔｅｃｈ、米国）を１００ｍＭのリン酸カリウム緩衝液（ｐＨ７．４）中で３７℃にて１０分間、試験化合物とともにプレインキュベートした。ＮＡＤＰＨ再生システムを加えて反応を開始した。最終的なインキュベーション混合物は、１μＭの試験化合物、０．５ｍｇ／ｍＬの肝臓ミクロソームタンパク質、１ｍＭ　$MgCl_2$、１ｍＭ　ＮＡＤＰ、１単位／ｍＬイソクエン酸脱水素酵素、及び６ｍＭイソクエン酸を１００ｍＭのリン酸カリウム緩衝液（ｐＨ７．４）中で含有していた。３７℃で０、３、６、９、１５および３０分のインキュベーション時間の後、３００μＬの冷ＡＣＮ（内部標準を含む）を１００μＬのインキュベーション混合物に加えて反応を終了させた。沈殿および遠心分離の後、サンプル中に残存している化合物の量を、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって測定した。０分および３０分でＮＡＤＰＨ再生システムなしの対照もまた調製し、分析した。本発明の化合物は、上述のアッセイにおいて測定された良好なヒト肝ミクロソーム安定性を示した。結果を以下の表Ｄ３に示す。

【表１３－１】

表Ｄ３：本発明の化合物のヒト肝ミクロソームでの安定性

実施例番号	ヒトミクロソームのクリアランス（ｍＬ／分／ｋｇ）	実施例番号	ヒトミクロソームのクリアランス（ｍＬ／分／ｋｇ）
Ａ００１	１０．０	Ｂ０７３	６．１５
Ａ００３	６．１５	Ｂ０７６	６．１５
Ａ００４	６．１５	Ｂ０７７	６．１５
Ａ００５	６．６６	Ｂ０７８	６．１５
Ａ００７	６．１５	Ｂ０８０	６．１５
Ａ００８	６．１５	Ｂ０８２	６．１５
Ａ００９	６．５７	Ｂ０８３	６．１５
Ａ０１０	６．１５	Ｂ０８４	６．１５
Ａ０１５	６．１５	Ｂ０８６	６．１５
Ａ０１７	９．９８	Ｂ０８７	６．１５
Ａ０１８	６．１５	Ｂ０８８	６．１５
Ａ０１９	６．１５	Ｃ００１	６．１５
Ａ０２１	６．１５	Ｃ００２	６．１５
Ａ０２２	６．１５	Ｃ００３ａ	６．１５
Ａ０２４	６．６１	Ｃ００５	８．０８
Ａ０２６	６．１５	Ｃ００６	６．１５
Ａ０３１	６．１５	Ｃ００９	６．１５
Ａ０３２	６．１５	Ｃ０１１	６．１５
Ａ０３３	６．１５	Ｃ０１２	６．１５
Ａ０３４	６．１５	Ｃ０１３	６．１５
Ａ０３９	６．３７	Ｃ０１４	８．０４
Ａ０４０	６．１５	Ｃ０１５	６．１５
Ａ０４１	６．１５	Ｃ０１６	６．１５
Ａ０４２	６．１５	Ｃ０１７	６．１５
Ａ０４３	６．１５	Ｃ０１８	６．７４
Ａ０４４	６．１５	Ｃ０１９	６．７１
Ａ０４６	６．１５	Ｃ０２０	６．１５
Ａ０４７	６．１５	Ｃ０２１	７．６６
Ａ０４９	６．１５	Ｃ０２２	６．１５
Ａ０５０	６．１５	Ｃ０２３	６．１５
Ａ０５１	６．１５	Ｃ０２４	６．１５
Ａ０５２	８．０１	Ｃ０２５－Ａ	６．１５
Ａ０５３	７．６６	Ｃ０２５－Ｂ	６．１５
Ａ０５４	６．１５	Ｃ０２６	６．８１
Ａ０５６	６．１５	Ｃ０２７	６．１５
Ａ０５７	６．１５	Ｃ０２８	８．８５
Ａ０５８	６．１５	Ｃ０３２－Ａ	９．６
Ａ０５９	８．３４	Ｃ０３３－Ａ	６．１５
Ａ０６０	６．１５	Ｃ０３３－Ｂ	６．１５
Ａ０６１	８．７８	Ｃ０３４－Ａ	６．１５
Ａ０６２	９．８８	Ｃ０３４－Ｂ	６．７５
Ａ０６３	６．１５	Ｃ０３５－Ａ	８．６４
Ａ０６４	９．５	Ｃ０３５－Ｂ	９．７８
Ａ０６５	６．１５	Ｃ０３６－Ａ	６．１５
Ａ０６７	６．１５	Ｃ０３６－Ｂ	６．１５
Ａ０６９	６．１５	Ｃ０３７－Ａ	６．１５

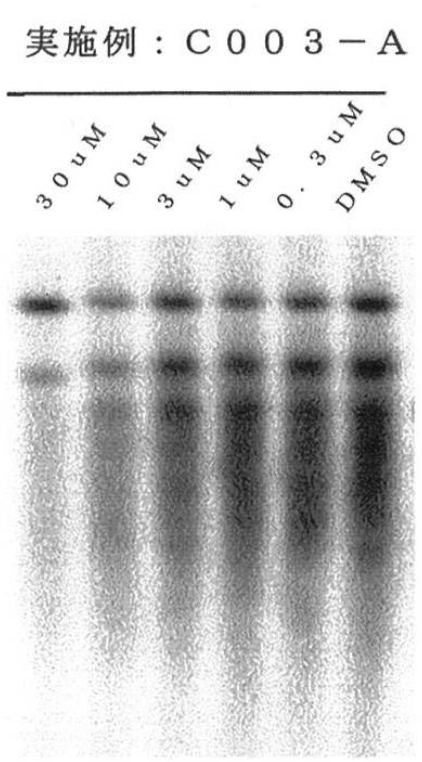
【表１３－２】

Ａ０７０	６．１５	Ｃ０３７－Ｂ	６．１５
Ａ０７１	７．４	Ｃ０３８－Ａ	６．１５
Ａ０７３	６．１５	Ｃ０３８－Ｂ	６．１５
Ａ０７４	６．１５	Ｃ０３９－Ａ	６．１５
Ａ０７５	６．１５	Ｃ０３９－Ｂ	６．１５
Ａ０７６	６．１５	Ｃ０４０－Ａ	８．５２
Ａ０７７	８．５７	Ｃ０４２－Ａ	７．５７
Ａ０７８	６．１５	Ｃ０４２－Ｂ	６．１５
Ａ０７９	６．６	Ｃ０４３－Ａ	６．１５
Ａ０８０	６．１５	Ｃ０４３－Ｂ	７．７２
Ａ０８１	６．１５	Ｃ０４４－Ａ	６．１５
Ａ０８２	６．１５	Ｃ０４４－Ｂ	９．３３
Ａ０８３	６．１５	Ｃ０４５－Ａ	６．５３
Ａ０８４	７．５	Ｃ０４５－Ｂ	９．４３
Ａ０８５	６．１５	Ｃ０４６－Ａ	６．１５
Ａ０８６	９．６８	Ｃ０４６－Ｂ	６．１５
Ａ０８８	７．０９	Ｃ０４７－Ａ	６．１５
Ａ０８９	６．６９	Ｃ０４７－Ｂ	６．１５
Ａ０９１	６．１５	Ｃ０５０	６．１５
Ａ０９３	６．１５	Ｃ０５０－Ｂ	６．１５
Ａ０９４	６．１５	Ｃ０５１－Ａ	６．１５
Ａ０９５	９．５９	Ｃ０５１－Ｂ	７．８５
Ａ０９６	６．１５	Ｃ０５２－Ａ	９．０８
Ａ０９７	８．７８	Ｃ０５４	６．５２
Ａ０９９	９．５３	Ｃ０５６－Ａ	６．１５
Ｂ００２－Ａ	６．１５	Ｃ０５７－Ａ	８．０
Ｂ００２－Ｂ	６．１５	Ｃ０６０	６．１５
Ｂ００３	６．１５	Ｃ０６３－Ａ	９．０９
Ｂ００４	６．１５	Ｃ０６８	６．１５
Ｂ００５	６．１５	Ｃ０７０	９．４２
Ｂ００７	６．１５	Ｃ０７１	６．１５
Ｂ００９	６．１９	Ｃ０７２	６．１５
Ｂ０１０	６．１５	Ｃ０７３	７．８５
Ｂ０１１－Ａ	８．３５	Ｃ０７４	６．１５
Ｂ０１２－Ａ	６．１５	Ｃ０７５	６．１５
Ｂ０１５－Ａ	６．１５	Ｃ０７６	６．１５
Ｂ０１６	６．１５	Ｃ０７７	６．１５
Ｂ０１８－Ａ	６．１５	Ｃ０７８	６．１５
Ｂ０１９－Ｂ	８．９２	Ｃ０７９	６．１５
Ｂ０２０－Ｂ	８．４６	Ｃ０８０	６．１５
Ｂ０２１	６．１５	Ｃ０８１	６．１５
Ｂ０２２－Ｂ	６．１５	Ｃ０８２	６．１５
Ｂ０２２－Ａ	６．１５	Ｃ０８３	６．１５
Ｂ０２３	６．１５	Ｃ０８４	６．１５
Ｂ０２４	７．４１	Ｃ０８５	６．１５
Ｂ０２６－Ａ	６．１５	Ｃ０８６	６．１５
Ｂ０２６－Ｂ	６．１５	Ｃ０８７	６．１５
Ｂ０２７－Ｂ	６．１５	Ｃ０８８	６．１５
Ｂ０２８－Ｂ	９．９８	Ｃ０８９	６．１５
Ｂ０２９	６．１５	Ｃ０９２	６．１５
Ｂ０３５－Ａ	８．４６	Ｃ０９３	６．１５

【表１３－３】

Ｂ０５－Ｂ	６．５１	Ｃ０９４	６．１５
Ｂ０３６－Ａ	６．１５	Ｃ０９５	９．６２
Ｂ０３７－Ａ	９．８６	Ｃ０９６	６．１５
Ｂ０３８－Ａ	６．８４	Ｃ０９８	６．１５
Ｂ０３８－Ｂ	９．５９	Ｃ０９９	７．１１
Ｂ０３９－Ｂ	６．１５	Ｃ１００	６．１５
Ｂ０４０－Ｂ	６．２９	Ｃ１０１	６．１５
Ｂ０４１	６．１５	Ｃ１０２	７．１１
Ｂ０４２	６．１５	Ｃ１０３	６．１５
Ｂ０４３－Ａ	６．１５	Ｃ１０４	６．１５
Ｂ０４３－Ｂ	６．１５	Ｃ１０５	６．１５
Ｂ０４４－Ａ	６．１５	Ｃ１１０－Ａ	６．１５
Ｂ０４４－Ｂ	６．１５	Ｃ１１０－Ｂ	６．１５
Ｂ０４７－Ａ	６．１５	Ｃ１１１	６．１５
Ｂ０４７－Ｂ	６．１５	Ｃ１１２	６．１５
Ｂ０４８－Ａ	６．１５	Ｃ１１３	６．１５
Ｂ０４８－Ｂ	６．１５	Ｃ１１５	６．１５
Ｂ０４９－Ａ	７．５	Ｃ１１６	６．１５
Ｂ０５０－Ａ	６．１５	Ｃ１１７	７．４５
Ｂ０５０－Ｂ	７．６９	Ｃ１１８	６．１５
Ｂ０５１－Ａ	６．１５	Ｃ１１９	６．３９
Ｂ０５１－Ｂ	６．９７	Ｃ１２０	６．１５
Ｂ０５２－Ａ	６．１５	Ｃ１２１	８．６８
Ｂ０５２－Ｂ	６．１５	Ｃ１２２	７．３２
Ｂ０５３－Ａ	６．１５	Ｃ１２５	６．１５
Ｂ０５３－Ｂ	６．１５		
Ｂ０５４	６．１５		
Ｂ０５６－Ａ	６．４８		
Ｂ０５７	６．１５		
Ｂ０７２	８．８９		

【図面】
【図１】



【配列表】
2022504298000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/076502

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D311/30 C07D405/04 C07D405/12 C07D407/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEI-NA WANG ET AL: "Effect of Oenanthe javanica flavone on human and duck hepatitis B virus infection", ACTA PHARMACOLOGICA SINICA, vol. 26, no. 5, 1 May 2005 (2005-05-01), pages 587-592, XP55638813, GB ISSN: 1671-4083, DOI: 10.1111/j.1745-7254.2005.00055.x page 591, right column ----- -/--	1-64

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 November 2019	18/11/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gutke, Hans-Jürgen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/076502

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG FAN ET AL: "A review of non-nucleoside anti-hepatitis B virus agents", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 75, 30 January 2014 (2014-01-30), pages 267-281, XP028625376, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2014.01.046 figure 1; compound 4 -----	1-64

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12	
C07D 413/10	*(2006.01)*	C07D	413/10	
C07D 405/10	*(2006.01)*	C07D	405/10	
C07D 417/08	*(2006.01)*	C07D	417/08	
A61K 31/352	*(2006.01)*	A61K	31/352	
A61K 31/36	*(2006.01)*	A61K	31/36	
A61K 31/4433	*(2006.01)*	A61K	31/4433	
A61K 31/4025	*(2006.01)*	A61K	31/4025	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K 31/422	*(2006.01)*	A61K	31/422	
A61K 31/427	*(2006.01)*	A61K	31/427	
A61K 31/357	*(2006.01)*	A61K	31/357	
A61K 31/404	*(2006.01)*	A61K	31/404	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

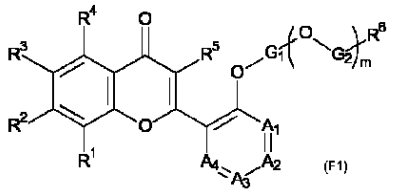
（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者 チェン，ドーンドーン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン ７２０，ビルディング ナンバー ５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者 フオン，ソーン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン ７２０，ビルディング ナンバー ５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者 ジアーン，ミン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン ７２０，ビルディング ナンバー ５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者 リウ，ヨーンフゥ
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン ７２０，ビルディング ナンバー ５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者 ジョン，ジアミン
中華人民共和国 ２０１２０３ シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン ７２０，ビルディング ナンバー ５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド

Ｆターム（参考） 4C063 AA01 BB01 BB06 BB08 CC79 CC81 CC82 DD03 DD06 DD12 DD52 DD62 DD76 DD79 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA08 BA13 BA15 BC07 BC08 BC13 BC17 BC69 BC73 BC82 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA75 ZB33

【要約の続き】



(F1)