(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-510196
(P2024-510196A)
(43)公表日　令和6年3月6日(2024.3.6)

(51)国際特許分類			FI				テーマコード（参考）
C07D	*471/04*	*(2006.01)*	C07D	471/04	113		4C065
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	C07D	471/04		CSP	4C072
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111		4C086
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	11/00			
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	19/02			

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全335頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-555468(P2023-555468)
(86)(22)出願日　令和4年3月10日(2022.3.10)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月6日(2023.11.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/019759
(87)国際公開番号　WO2022/192545
(87)国際公開日　令和4年9月15日(2022.9.15)
(31)優先権主張番号　63/159,063
(32)優先日　令和3年3月10日(2021.3.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(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　523344418
ダイス・モレキュールズ・エスブイ・インコーポレイテッド
ＤＩＣＥ ＭＯＬＥＣＵＬＥＳ ＳＶ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国９４０８０カルフォルニア州サウス・サンフランシスコ、イースト・ジェイミー・コート４００、スウィート３００
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100162684
弁理士　呉 英燦
(74)代理人　100221523
弁理士　佐藤 渉
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アルファＶベータ６およびアルファＶベータ１インテグリン阻害剤およびその使用

(57)【要約】
提供されるのは、アルファＶベータ６およびアルファＶベータ１インテグリン阻害剤、そのようなアルファＶベータ６およびアルファＶベータ１インテグリン阻害剤の製造方法、アルファＶベータ６およびアルファＶベータ１インテグリン阻害剤の医薬組成物およびにアルファＶベータ６およびアルファＶベータ１インテグリン阻害剤の投与により、処置を必要とする対象における種々の医学的障害を処置および／または予防する方法である。

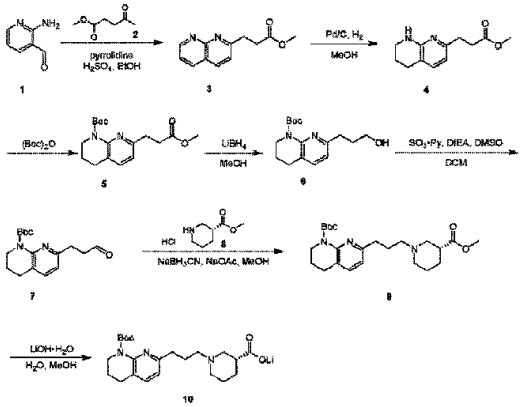
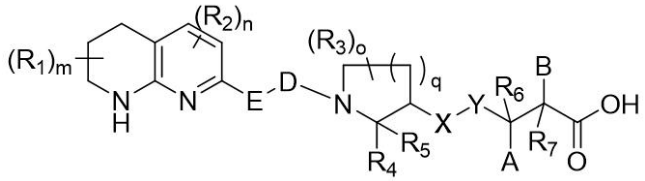


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(Ｉ)：
【化１】



(I)

〔式中、
各Ｒ１は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニルまたは置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ８Ｒ９、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、－ＮＲ１１Ｃ(Ｏ)ＯＲ１２、－ＮＲ１３Ｃ(Ｏ)ＯＲ１４、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ１５、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ１６ＳＯ２Ｒ１７または－ＯＲ１８であり；
ｍは０、１、２または３であり；
各Ｒ２は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ１９Ｒ２０、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ２１、－ＮＲ２２Ｃ(Ｏ)ＯＲ２３、－ＮＲ２４Ｃ(Ｏ)ＯＲ２５、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ２６、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ２７ＳＯ２Ｒ２８または－ＯＲ２９であり；
ｎは０、１または２であり；
各Ｒ３は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ３０Ｒ３１、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ３２、－ＮＲ３３Ｃ(Ｏ)ＯＲ３４、－ＮＲ３５Ｃ(Ｏ)ＯＲ３６、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ３７、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ３８ＳＯ２Ｒ３９または－ＯＲ４０であり；

ｑは０、１、２または３であり；
ｑが０であるときｏは０、１または２であり；
ｑが１であるときｏは０、１、２または３であり；
ｑが２であるときｏは０、１、２、３または４であり；
ｑが３であるときｏは０、１、２、３、４または５であり；
R_4は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)$NR_{41}R_{42}$、－Ｃ(Ｏ)R_{43}、－Ｃ(Ｏ)OR_{44}、－ＣＮ、－CF_3であるかまたはR_4およびR_5はそれらが結合している原子と一体となってC_4－C_8シクロアルキル環を形成し；
Ｅは－CH_2－または－CH_2Z－であり；
Ｚは－NR_{46}－、－Ｓ－、－SO_2－または－Ｏ－であり；
Ｅが－CH_2－であるときＤは－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－Ｃ＝ＣＨＣH_2－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ≡ＣＣH_2－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；ＺがＮR_{45}または－Ｏ－であるときＤは－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－Ｃ(Ｏ)－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；Ｚが－SO_2－または－Ｓ－であるときＤは－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；
Ｘ－Ｙは－Ｃ(Ｏ)NR_{46}－、－NR_{47}Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－CH_2CH_2－、－Ｃ＝Ｃ－、－Ｃ≡Ｃ－、－$NR_{48}CH_2$－、－CH_2NR_{49}－、－Ｏ－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－SO_2NR_{50}－、－$NR_{51}SO_2$－またはシクロプロピルであり；
Ａは水素、－OR_{52}、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニルまたはハロであり；
Ｂは水素、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－$NR_{53}R_{54}$、－Ｏ－R_{55}、－Ｓ－R_{56}または－SO_2－R_{57}であり；
R_8～R_{53}およびR_{58}～R_{64}は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニ

ル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルまたは置換ヘテロアリールアルキニルであり；

R_{54}はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、$-C(O)R_{58}$、$-C(O)OR_{59}$、$-C(O)NR_{60}R_{61}$または$-SO_2R_{62}$であり；

R_{55}～R_{57}はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルまたは置換ヘテロアリールアルキニルであり；

R_5は水素または－Ｆであり；

R_6は水素、－Ｆまたは$-OR_{63}$であり；そして

R_7は水素、－Ｆまたは$-OR_{64}$であり；

但しR_4が$-C(O)NR_{41}R_{42}$、$-C(O)R_{43}$、$-C(O)OR_{44}$または－ＣＮであるときR_5は水素であり；

但しＢが水素またはハロであるときＡは水素、ハロまたは$-OR_{52}$ではなく；

但しＡが水素、ハロまたは$-OR_{52}$であるときＢは水素またはハロではなく；

但しＢがハロ、$-NR_{53}R_{54}$、$-O-R_{55}$、$-S-R_{56}$または$-SO_2R_{57}$であるときR_7は水素であり；

但しＸ－Ｙが$-CH_2CH_2-$、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－またはシクロプロピルであるときのみR_6は$-OR_{63}$であり；

但しR_6が$-OR_{63}$であるときＡは$-OR_{52}$ではなく；かつ

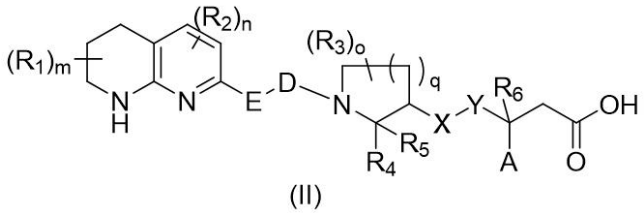
但しR_6が－Ｆであるときは－Ｃｌ、－Ｂｒまたは－Ｉではない。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項２】

式(II)

【化２】



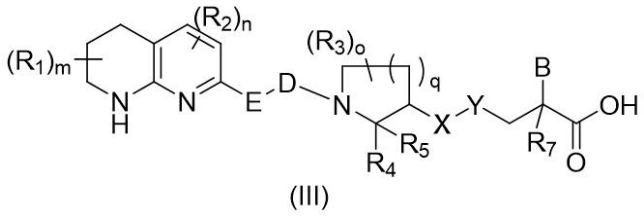
(II)

である、請求項１の化合物。

【請求項３】

式(III)

【化３】



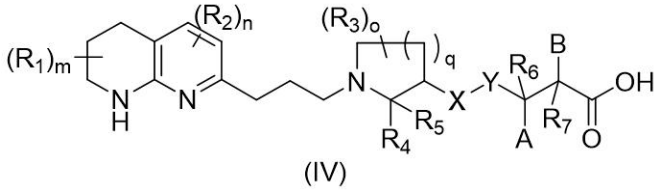
(III)

である、請求項１の化合物。

【請求項４】

式(IV)

【化４】



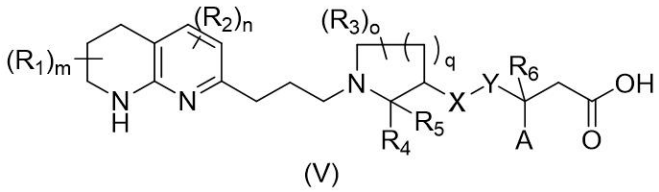
(IV)

である、請求項１の化合物。

【請求項５】

式(V)

【化５】



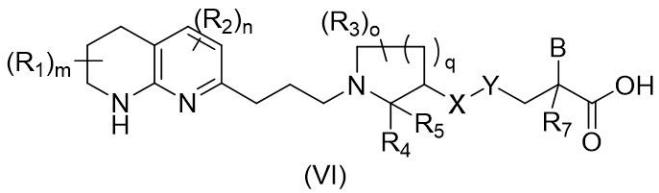
(V)

である、請求項１の化合物。

【請求項６】

式(VI)

【化６】



(VI)

である、請求項１の化合物。

【請求項７】
各R_1が独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{10}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{15}$、－ＣＦ$_3$または－ＯＲ$_{18}$である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項８】
各R_1が独立して(Ｃ$_1$－Ｃ$_4$)アルキル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_4$)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ$_5$－Ｃ$_7$)シクロアルキル、(Ｃ$_5$－Ｃ$_7$)シクロヘテロアルキル、－Ｆまたは－ＣＦ$_3$である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項９】
ｍが０または１である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項１０】
各R_2が独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{19}$Ｒ$_{20}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{21}$、－ＮＲ$_{22}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{23}$、－ＮＲ$_{24}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{25}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{26}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＲ$_{27}$ＳＯ$_2$Ｒ$_{28}$または－ＯＲ$_{29}$である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項１１】
各R_2が独立して(Ｃ$_1$－Ｃ$_4$)アルキル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_4$)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ$_5$－Ｃ$_7$)シクロアルキル、(Ｃ$_5$－Ｃ$_7$)シクロヘテロアルキル、ハロ、Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{19}$Ｒ$_{20}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{21}$、－ＮＲ$_{22}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{23}$、－ＮＲ$_{24}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{25}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{26}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＲ$_{27}$ＳＯ$_2$Ｒ$_{28}$または－ＯＲ$_{29}$である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項１２】
ｎが０または１である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項１３】
各R_3が独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{30}$Ｒ$_{31}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{32}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{37}$、－ＣＦ$_3$または－ＯＲ$_{40}$である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項１４】
各R_3が独立して(Ｃ$_1$－Ｃ$_4$)アルキル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_4$)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ$_5$－Ｃ$_7$)シクロアルキル、(Ｃ$_5$－Ｃ$_7$)シクロヘテロアルキル、－Ｆまたは－ＣＦ$_3$である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項１５】
ｏが０または１である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項１６】
ｏが０、１、２または３である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項１７】
R_4が水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{41}$Ｒ$_{42}$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{43}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{44}$または－ＣＦ$_3$である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項１８】
R_4が水素、(Ｃ$_1$－Ｃ$_4$)アルキル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_4$)アルケニル、－Ｆまたは－ＣＦ$_3$である、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項１９】
R_8～R_{53}およびR_{58}～R_{64}が独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール

、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項２０】
Ｒ８～Ｒ５３およびＲ５８～Ｒ６４が独立して水素、(Ｃ１－Ｃ４)アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項２１】
各Ｒ１が独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ８Ｒ９、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ１５、－ＣＦ３または－ＯＲ１８であり、ｍが０または１であり、各Ｒ２が独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ１９Ｒ２０、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ２１、－ＮＲ２２Ｃ(Ｏ)ＯＲ２３、－ＮＲ２４Ｃ(Ｏ)ＯＲ２５、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ２６、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ２７ＳＯ２Ｒ２８または－ＯＲ２９であり、ｎが０または１であり、各Ｒ３が独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ３０Ｒ３１、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ３２、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ３７、－ＣＦ３または－ＯＲ４０であり、ｏが０、１、２または３であり、Ｒ４が水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ４１Ｒ４２、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ４３、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ４４または－ＣＦ３であり、Ｒ８～Ｒ５３およびＲ５８～Ｒ６４が独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項２２】
各Ｒ１が独立して(Ｃ１－Ｃ４)アルキル、(Ｃ２－Ｃ４)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロヘテロアルキル、－Ｆまたは－ＣＦ３であり、ｍが０または１であり、各Ｒ２が独立して(Ｃ１－Ｃ４)アルキル、(Ｃ２－Ｃ４)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロヘテロアルキル、ハロ、Ｃ(Ｏ)ＮＲ１９Ｒ２０、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ２１、－ＮＲ２２Ｃ(Ｏ)ＯＲ２３、－ＮＲ２４Ｃ(Ｏ)ＯＲ２５、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ２６、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ２７ＳＯ２Ｒ２８または－ＯＲ２９であり、が０または１であり、各Ｒ３が独立して(Ｃ１－Ｃ４)アルキル、(Ｃ２－Ｃ４)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロヘテロアルキル、－Ｆまたは－ＣＦ３であり、ｏが０または１であり、Ｒ４が水素、Ｃ１－Ｃ４)アルキル、(Ｃ２－Ｃ４)アルケニル、－Ｆまたは－ＣＦ３であり、Ｒ８～Ｒ５３およびＲ５８～Ｒ６４が独立して水素、(Ｃ１－Ｃ４)アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである、請求項１～６の何れかの化合物。
【請求項２３】
Ａがアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニルまたは置換シクロヘテロアルケニルである、請求項１、２、４または５の何れかの化合物。
【請求項２４】

Ａがアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである、請求項１、２、４または５の何れかの化合物。

【請求項２５】

Ａがアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである、請求項１、２、４または５の何れかの化合物。

【請求項２６】

Ｂがアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニルまたは置換シクロヘテロアルケニルである、請求項１、３、４または６の何れかの化合物。

【請求項２７】

Ｂがアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである、請求項１、３、４または６の何れかの化合物。

【請求項２８】

Ｂがアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである、請求項１、３、４または６の何れかの化合物。

【請求項２９】

Ｂが－ＮＲ$_{53}$Ｒ$_{54}$である、請求項１、３、４または６の何れかの化合物。

【請求項３０】

Ｂが－ＮＨＲ$_{54}$であり、Ｒ$_{54}$がアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキル－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{58}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{59}$または－ＳＯ$_2$Ｒ$_{62}$である、請求項１、３、４または６の何れかの化合物。

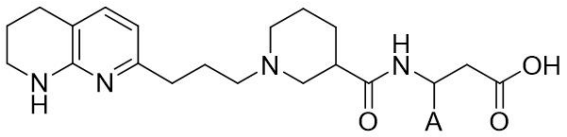
【請求項３１】

Ｂが－ＮＨＲ$_{54}$であり、Ｒ$_{54}$がアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{58}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{59}$または－ＳＯ$_2$Ｒ$_{62}$である、請求項１、３、４または６の何れかの化合物。

【請求項３２】

式(ＶＩＩ)

【化７】



(VII)

である、請求項１の化合物。

【請求項３３】

Ａがアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである、請求項３２の化合物。

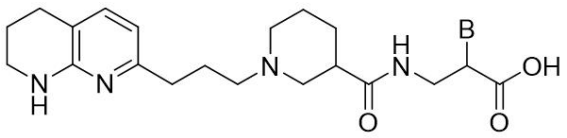
【請求項３４】

Ａがアリール、置換フェニル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである、請求項３２の化合物。

【請求項３５】

式(ＶＩＩＩ)

【化８】



(VIII)

である、請求項１の化合物。

【請求項３６】

Ｂがアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである、請求項３５の化合物。

【請求項３７】

Ｂがアリール、置換フェニル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである、請求項３５の化合物。

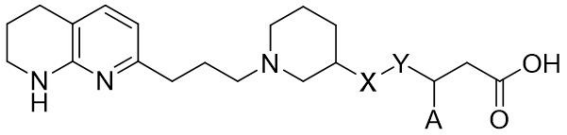
【請求項３８】

Ｂが－ＮＨＲ$_{54}$であり、Ｒ$_{54}$がアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{58}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{59}$または－ＳＯ$_2$Ｒ$_{62}$である、請求項３５の化合物。

【請求項３９】

式(ＩＸ)

【化９】



(IX)

である、請求項１の化合物。

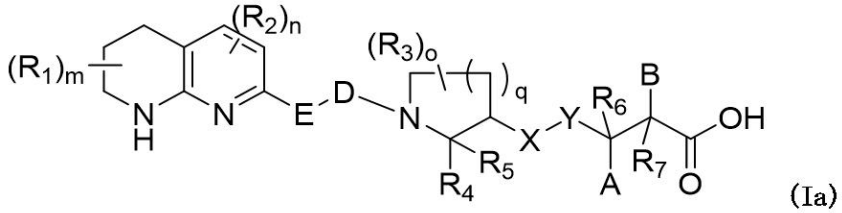
【請求項４０】

Ａがフェニルまたは置換フェニルである、請求項１の化合物。

【請求項４１】

式(Ｉａ)

【化１０】



(Ia)

{式中、

ｑは１、２または３であり；

Ｒ^{1}およびＲ^{3}は各々独立して各場合ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＲ^{11}、－ＳＲ^{11}、－Ｎ(Ｒ^{11})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{11})$_2$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{11}、＝Ｏ、＝Ｓおよび－ＣＮから選択され；

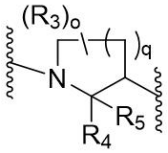
ｍは０、１、２、３、４、５および６から選択され；

ｏは０、１、２、３、４、５、６、７および８から選択され；

Ｒ^{2}は独立して各場合ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＲ^{12}、－ＳＲ^{12}、－Ｎ(Ｒ^{12})$_2$、－ＣＮおよび－ＮＯ$_2$から選択され；

ｎは０、１または２であり；

R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{13}$、$-SR^{13}$、$-N(R^{13})_2$および$-CN$から選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝O、＝Sおよび＝$N(R^{13})$から選択される二重結合置換基を形成し；
Dは結合、$-C(O)-$、$-C\equiv CCH_2-$および$-CH=CHCH_2-$から選択され；
EはC_{1-4}アルキレンおよび$-(CH_2)Z-$から選択され、
ここでZは$-NH-$、$-S-$、$-SO_2-$および$-O-$から選択され；
X－Yは$\lambda-C(O)N(R^{14})-$、$\lambda-N(R^{14})C(O)-$、$\lambda-N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2-$、$\lambda-C(O)O-$、$\lambda-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$、$\lambda-CH=CH-$、$\lambda-C\equiv C-$、$\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$、$\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$、$\lambda-O-$、$\lambda-OC(R^{15})_2-$、$\lambda-C(R^{15})_2O-$、$\lambda-SO_2N(R^{14})-$および$\lambda-N(R^{14})SO_2-$から選択され；
ここで、λはX－Yから
【化１１】



への結合を意味し；
R^6およびR^7は各々独立して各場合水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{16}$および$-CN$から選択され；
Aは(ｉ)および(ii)：
(ｉ)水素、ハロゲンおよび$-CN$またはAおよびR^6は一体となってC_{3-6}炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する；
(ii)$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)R^{17}$、$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、$-C(O)R^{17}$、$-C(O)OR^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-OC(O)N(R^{17})_2$、$-C(O)N(R^{17})_2$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$および$-S(O)_2N(R^{17})_2$；
C_{1-6}アルキル(場合により：
ハロゲン、$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-N(R^{17})_2$、$-C(O)R^{17}$、$-C(O)OR^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-OC(O)N(R^{17})_2$、$-C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)R^{17}$、$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$、$-S(O)_2N(R^{17})_2$、$-NO_2$、＝O、＝S、＝$N(R^{17})$、$-N_3$および$-CN$、$C_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-N(R^{17})_2$、$-C(O)R^{17}$、$-C(O)OR^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-OC(O)N(R^{17})_2$、$-C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)R^{17}$、$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$、$-S(O)_2N(R^{17})_2$、$-NO_2$、＝O、＝S、＝$N(R^{17})$、$-N_3$および$-CN$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
C_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-N(R^{17})_2$、$-C(O)R^{17}$、$-C(O)OR^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-OC(O)N(R^{17})_2$、$-C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)R^{17}$、$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$、－

$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{17})$、－N_3および－CN；
場合によりハロゲン、－OR^{17}、－SR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$OC(O)N(R^{17})_2$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})C(O)OR^{17}$、－$N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)R^{17}$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{17})$、－N_3および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択され；
Aが(ii)から選択されるときBは(Ｉ)から選択されまたは
Aが(ｉ)から選択されるときBは(II)から選択され：
(Ｉ)水素、ハロゲンおよび－CNまたはBおよびR^7は一体となってC_{3-6}炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する；
(II)－OR^{18}、－SR^{18}、－$N(R^{18})_2$、－$C(O)R^{18}$、－$C(O)OR^{18}$、－$OC(O)R^{18}$、－$OC(O)N(R^{18})_2$、－$C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(O)R^{18}$、－$N(R^{18})C(O)OR^{18}$、－$N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、－$S(O)R^{18}$、－$S(O)_2R^{18}$および－$S(O)_2N(R^{18})_2$；
C_{1-6}アルキル(場合により：
ハロゲン、－OR^{18}、－SR^{18}、－$N(R^{18})_2$、－$C(O)R^{18}$、－$C(O)OR^{18}$、－$OC(O)R^{18}$、－$OC(O)N(R^{18})_2$、－$C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(O)R^{18}$、－$N(R^{18})C(O)OR^{18}$、－$N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、－$S(O)R^{18}$、－$S(O)_2R^{18}$、－$S(O)_2N(R^{18})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{18})$、－N_3、－CN、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は場合によりハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、－OR^{18}、－SR^{18}、－$N(R^{18})_2$、－$C(O)R^{18}$、－$C(O)OR^{18}$、－$OC(O)R^{18}$、－$OC(O)N(R^{18})_2$、－$C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(O)R^{18}$、－$N(R^{18})C(O)OR^{18}$、－$N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、－$S(O)R^{18}$、－$S(O)_2R^{18}$、－$S(O)_2N(R^{18})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{18})$、－N_3および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
C_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環〔何れも場合により：
ハロゲン、－OR^{18}、－SR^{18}、－$N(R^{18})_2$、－$C(O)R^{18}$、－$C(O)OR^{18}$、－$OC(O)R^{18}$、－$OC(O)N(R^{18})_2$、－$C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(O)R^{18}$、－$N(R^{18})C(O)OR^{18}$、－$N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、－$S(O)R^{18}$、－$S(O)_2R^{18}$、－$S(O)_2N(R^{18})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{18})$、－N_3および－CN；
C_{1-6}アルキル(場合により：
ハロゲン、－OR^{18}、－SR^{18}、－$N(R^{18})_2$、－$C(O)R^{18}$、－$C(O)OR^{18}$、－$OC(O)R^{18}$、－$OC(O)N(R^{18})_2$、－$C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(O)R^{18}$、－$N(R^{18})C(O)OR^{18}$、－$N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、－$S(O)R^{18}$、－$S(O)_2R^{18}$、－$S(O)_2N(R^{18})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{18})$、－N_3、－CN、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、

ここで、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている〕；
R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}およびR^{16}は各々独立して各場合水素、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから選択され；
R^{15}は独立して各場合水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから選択され；
R^{17}は独立して各場合：
水素；
場合によりハロゲン、－ＯR^{21}、－ＳR^{21}、－Ｎ(R^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)R^{21}、－Ｃ(Ｏ)ＯR^{21}、－ＯＣ(Ｏ)R^{21}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(R^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(R^{21})$_2$、－Ｎ(R^{21})Ｃ(Ｏ)R^{21}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(R^{21})、－Ｎ$_3$および－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－ＯR^{21}、－ＳR^{21}、－Ｎ(R^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)R^{21}、－Ｃ(Ｏ)ＯR^{21}、－ＯＣ(Ｏ)R^{21}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(R^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(R^{21})$_2$、－Ｎ(R^{21})Ｃ(Ｏ)R^{21}、－Ｎ(R^{21})Ｃ(Ｏ)ＯR^{21}、－Ｎ(R^{21})Ｃ(Ｏ)Ｎ(R^{21})$_2$、－Ｎ(R^{21})Ｃ(Ｓ)Ｎ(R^{21})$_2$、－Ｎ(R^{21})Ｓ(Ｏ)$_2$(R^{21})、－Ｓ(Ｏ)R^{21}、－Ｓ(Ｏ)$_2$$R^{21}$、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ($R^{21}$)$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ($R^{21}$)、－Ｎ$_3$および－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環
から選択され；
R^{18}は独立して各場合：
水素；
C_{1-6}アルキル(場合により：
ハロゲン、－ＯR^{22}、－ＳR^{22}、－Ｎ(R^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)R^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯR^{22}、－ＯＣ(Ｏ)R^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(R^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(R^{22})$_2$、－Ｎ(R^{22})Ｃ(Ｏ)R^{22}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(R^{22})、－Ｎ$_3$、－ＣＮ、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、－ＯR^{22}、－ＳR^{22}および－Ｎ(R^{22})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、－ＯR^{22}、－ＳR^{22}、－Ｎ(R^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)R^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯR^{22}、－ＯＣ(Ｏ)R^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(R^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(R^{22})$_2$、－Ｎ(R^{22})Ｃ(Ｏ)R^{22}、－Ｎ(R^{22})Ｃ(Ｏ)ＯR^{22}、－Ｎ(R^{22})Ｃ(Ｏ)Ｎ(R^{22})$_2$、－Ｎ(R^{22})Ｃ(Ｓ)Ｎ(R^{22})$_2$、－Ｎ(R^{22})Ｓ(Ｏ)$_2$(R^{22})、－Ｓ(Ｏ)R^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$$R^{22}$、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ($R^{22}$)$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ($R^{22}$)、－Ｎ$_3$、－ＣＮ、$C_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；
ここで、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択され；
R^{21}およびR^{22}は各々独立して各場合：
水素；

場合によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-4}アルキル(ここで、各C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は場合によりC_{1-4}アルキル、－$N(R^{23})_2$および－$C(O)N(R^{23})_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
C_{3-6}炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択され；そして
R^{23}は独立して各場合水素およびC_{1-4}アルキルから選択される。}
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４２】
R^3が各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキルおよび－$C(O)N(R^{11})_2$から選択され；そしてｏが０、１または２である、請求項４１の化合物または塩。

【請求項４３】
ｑが１または２である、請求項４１または４２の化合物または塩。

【請求項４４】
ｍが０であり、ｎが０である、請求項４１～４３の何れかの化合物または塩。

【請求項４５】
R^4およびR^5が各々水素である、請求項４１～４４の何れかの化合物または塩。

【請求項４６】
Ｄが結合であるかまたは－$C(O)$－、請求項４１～４５の何れかの化合物または塩。

【請求項４７】
ＥがC_{1-4}アルキレンから選択される、請求項４１～４６の何れかの化合物または塩。

【請求項４８】
Ｘ－Ｙが$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)CH_2$－、$^{\lambda}$－CH_2CH_2－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})CH_2$－、$^{\lambda}$－$CH_2N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－Ｏ－、$^{\lambda}$－OCH_2－および$^{\lambda}$－CH_2O－から選択され；そしてR^{14}が各場合水素およびC_{1-4}アルキルから選択される、請求項４１～４７の何れかの化合物または塩。

【請求項４９】
Ｘ－Ｙが$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－および$^{\lambda}$－OCH_2－から選択され；そしてR^{14}が水素である、請求項４８の化合物または塩。

【請求項５０】
R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}およびR^{16}が各々各場合水素から選択される、請求項４１～４９の何れかの化合物または塩。

【請求項５１】
R^6が水素および－ＯＨから選択されるかまたはＡおよびR^6が一体となってC_{3-6}炭素環を形成し；そしてR^7が水素およびハロゲンから選択される、請求項４１～５０の何れかの化合物または塩。

【請求項５２】
R^6およびR^7が各々水素から選択される、請求項４１～５１の何れかの化合物または塩。

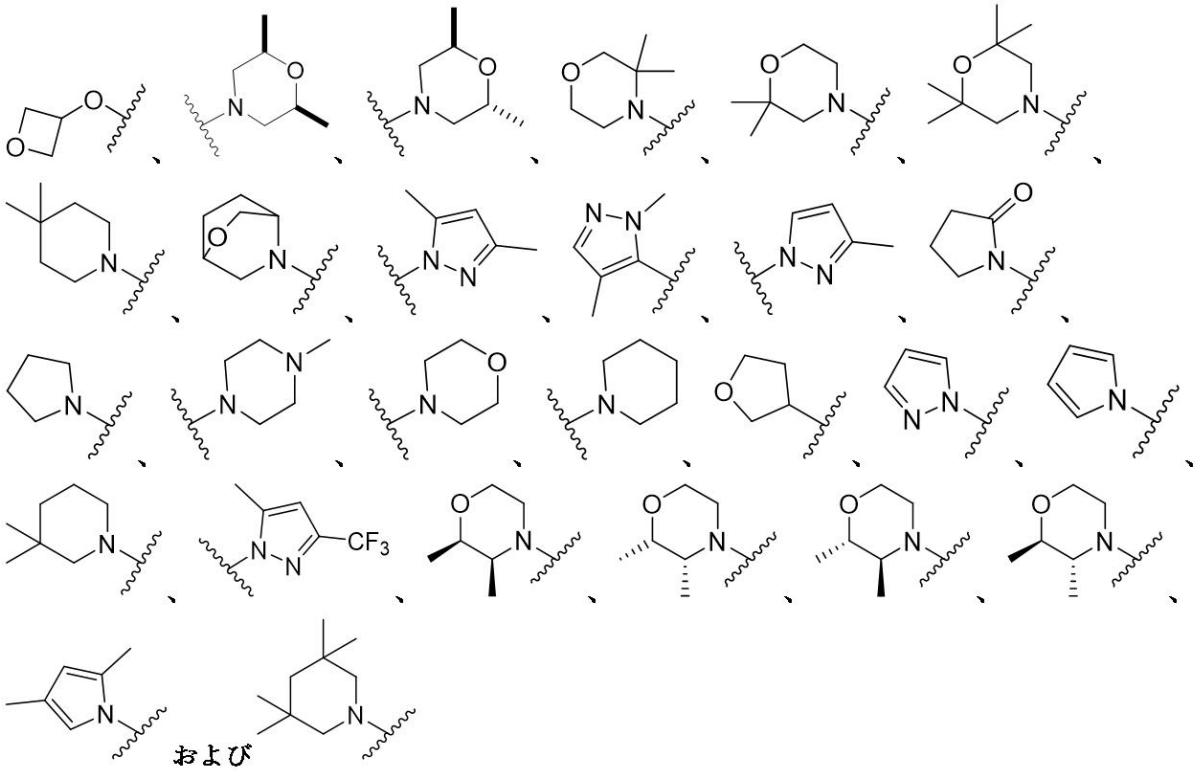
【請求項５３】
Ａが水素、ハロゲンおよび－ＣＮから選択されるかまたはＡおよびR^6が一体となってC_{3-6}炭素環を形成する、請求項４１～５２の何れかの化合物または塩。

【請求項５４】
Ａが水素である、請求項５３の化合物または塩。

【請求項５５】
Ｂが水素、ハロゲンおよび－ＣＮから選択される、請求項４１～５２の何れかの化合物または塩。

【請求項５６】
Ｂが水素およびハロゲンから選択される、請求項５５の化合物または塩。
【請求項５７】
ＡがＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている、請求項４１～５０および５５～５６の何れかの化合物または塩。
【請求項５８】
ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環がフェニル；ピリジン；インダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]；およびピラゾールから選択され；何れも場合により１以上の置換基で置換されている、請求項５７の化合物または塩。
【請求項５９】
Ａの１以上の場合により存在する置換基が
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、＝Ｏ、＝Ｓおよび－ＣＮ；
Ｃ$_{1-6}$アルキル(場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、＝Ｏおよび－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から選択される、請求項５７または請求項５８の化合物または塩。
【請求項６０】
Ａの１以上の場合により存在する置換基がハロゲン、－ＯＲ^{17}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環が各々場合によりＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から選択される、請求項５９の化合物または塩。
【請求項６１】
Ｒ^{17}が独立して各場合水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から選択される、請求項４１～５２および５５～６０の何れかの化合物または塩。
【請求項６２】
Ａの１以上の場合により存在する置換基がハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、フェノキシ、

【化１２】



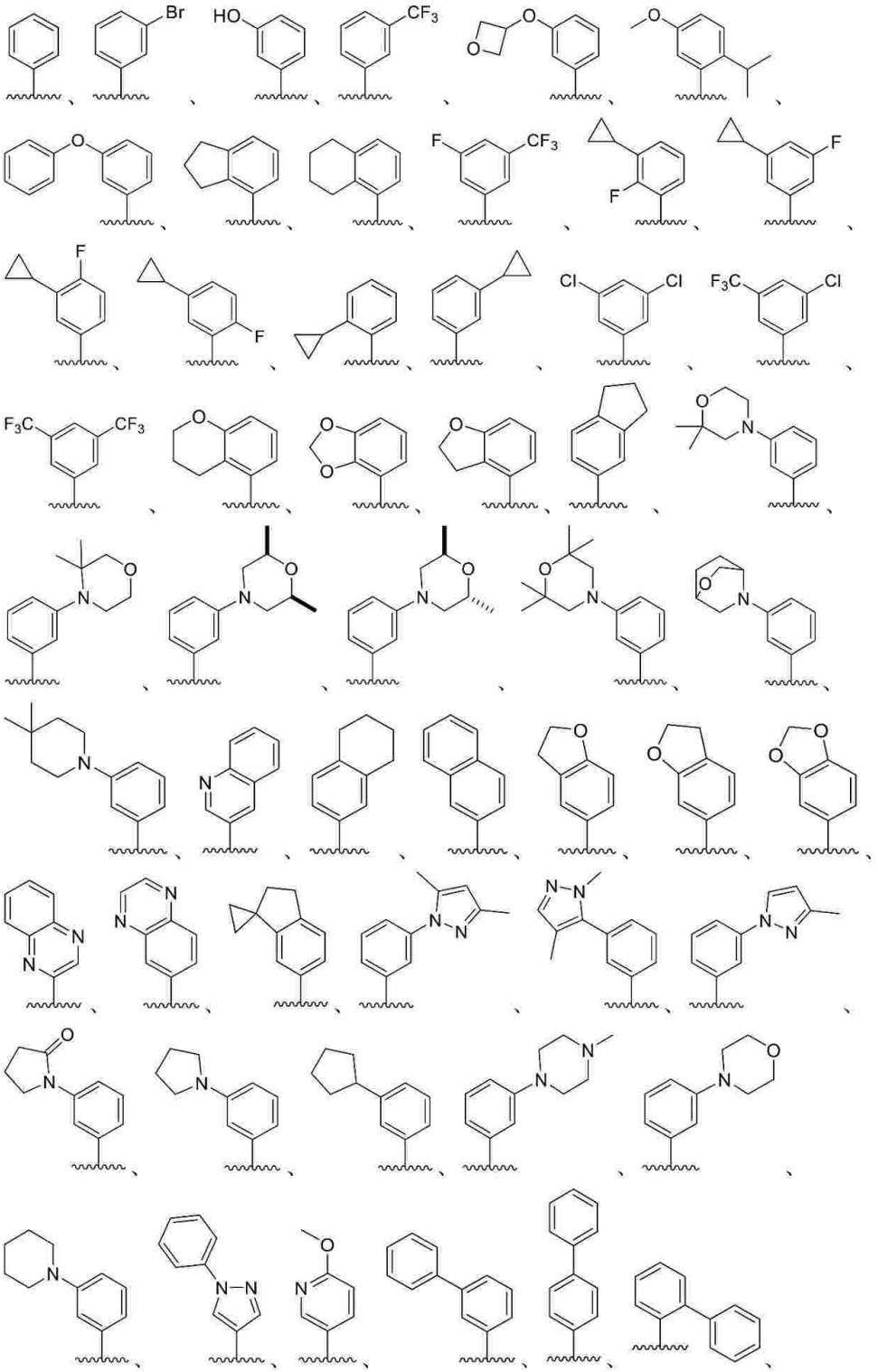
および

から選択される、請求項４１～５２および５７～６１の何れかの化合物または塩。

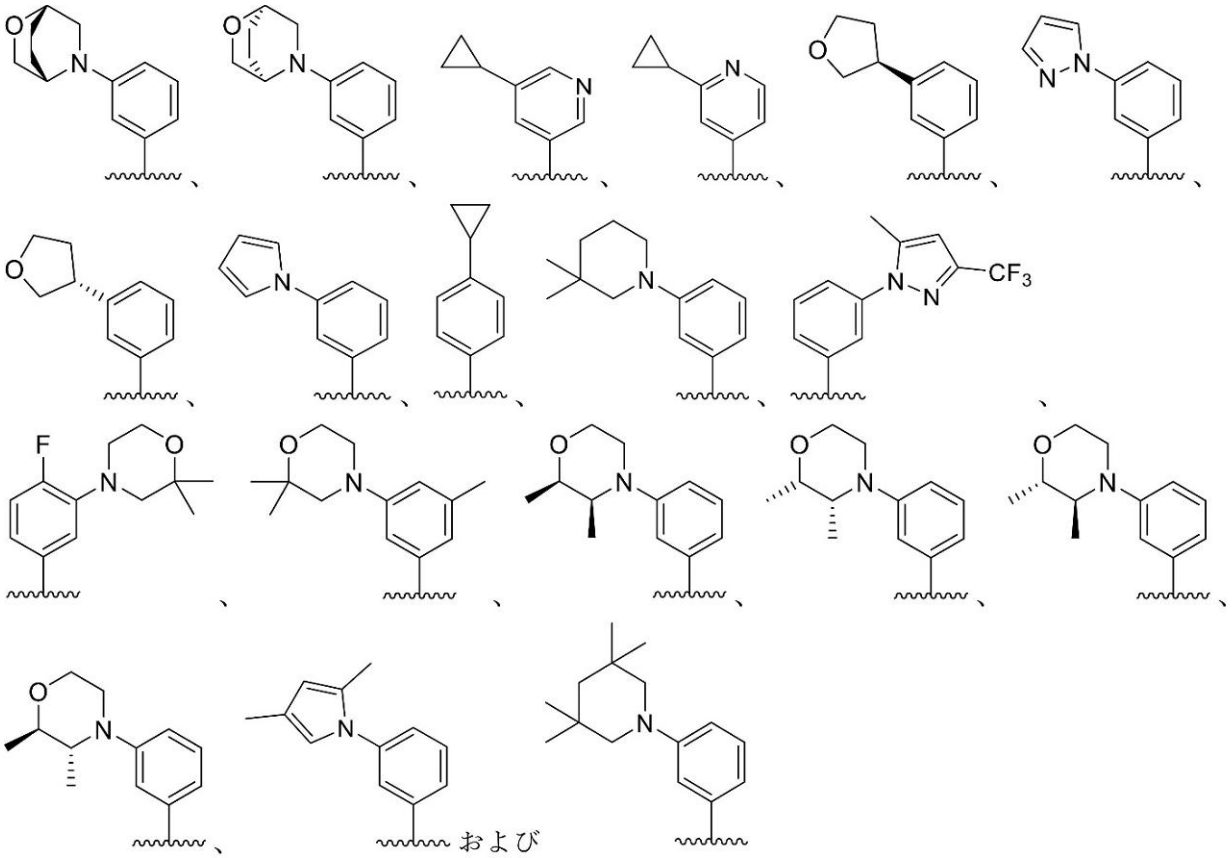
【請求項６３】

Ａが

【化１３】



【化１４】



から選択される、請求項４１～５２および５５～５６の何れかの化合物または塩。

【請求項６４】

Ｂが：

－ＯＲ^{18}、－ＳＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{18}および－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{18})$_2$；

Ｃ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環〔何れも場合により：

ハロゲン、－ＯＲ^{18}、－ＳＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{18}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ^{18})、－Ｎ$_3$および－ＣＮ；

Ｃ$_{1-6}$アルキル(場合により：

ハロゲン、－ＯＲ^{18}、－ＳＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{18}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、－Ｎ$_3$、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環

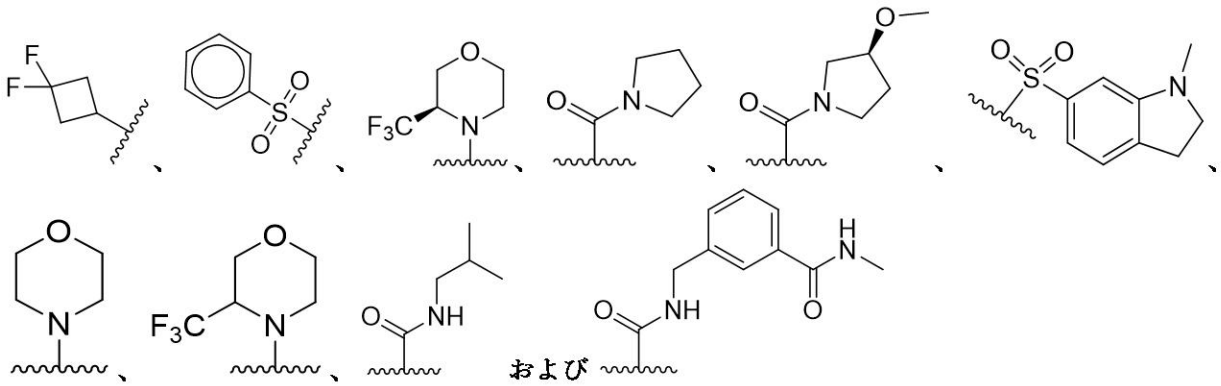
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、

ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環が各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および

何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独

立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている〕
から選択される、請求項４１～５４の何れかの化合物または塩。
【請求項６５】
Ｂが－ＯＲ^{18}、－ＳＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{18}および－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{18})$_2$から選択される、請求項６４の化合物または塩。
【請求項６６】
Ｂが－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$および－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})から選択される、請求項６５の化合物または塩。
【請求項６７】
Ｒ^{18}が独立して各場合水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から選択され、ここで、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環が各々場合により１以上の置換基で置換されている、請求項６４～６６の何れかの化合物または塩。
【請求項６８】
Ｒ^{18}のＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環が独立して各場合ピロリジン、ピペリジン、フェニル、インドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドおよびシクロプロピルから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている、請求項６４～６７の何れかの化合物または塩。
【請求項６９】
Ｒ^{18}のＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環が各々各場合独立しハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環、ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環が各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているから選択される１以上の置換基で場合により置換されている、請求項６４～６８の何れかの化合物または塩。
【請求項７０】
Ｒ^{18}のＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環が各々各場合独立しハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、＝Ｏ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環、ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環が各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているから選択される１以上の置換基で場合により置換されている、請求項６９の化合物または塩。
【請求項７１】
Ｒ^{22}が独立して各場合水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から選択され、ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環が各々場合によりＣ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される１以上の置換基で置換されている、請求項６４～７０の何れかの化合物または塩。
【請求項７２】
Ｒ^{18}のＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環が各々各場合独立しハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、－ＮＨ$_2$、＝Ｏ、

【化１５】

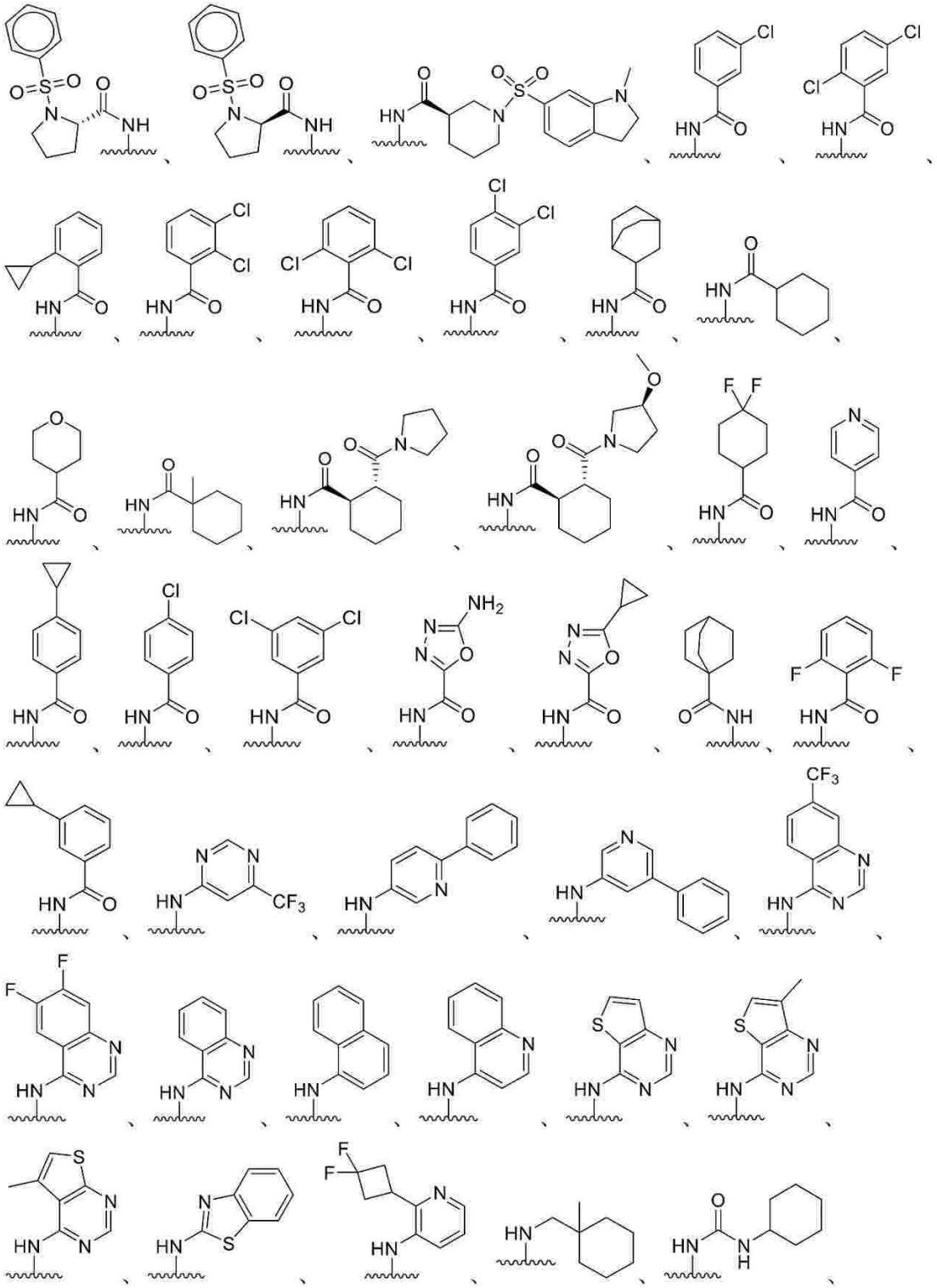


から選択される１以上の置換基で場合により置換されている、請求項６４～７１の何れかの化合物または塩。

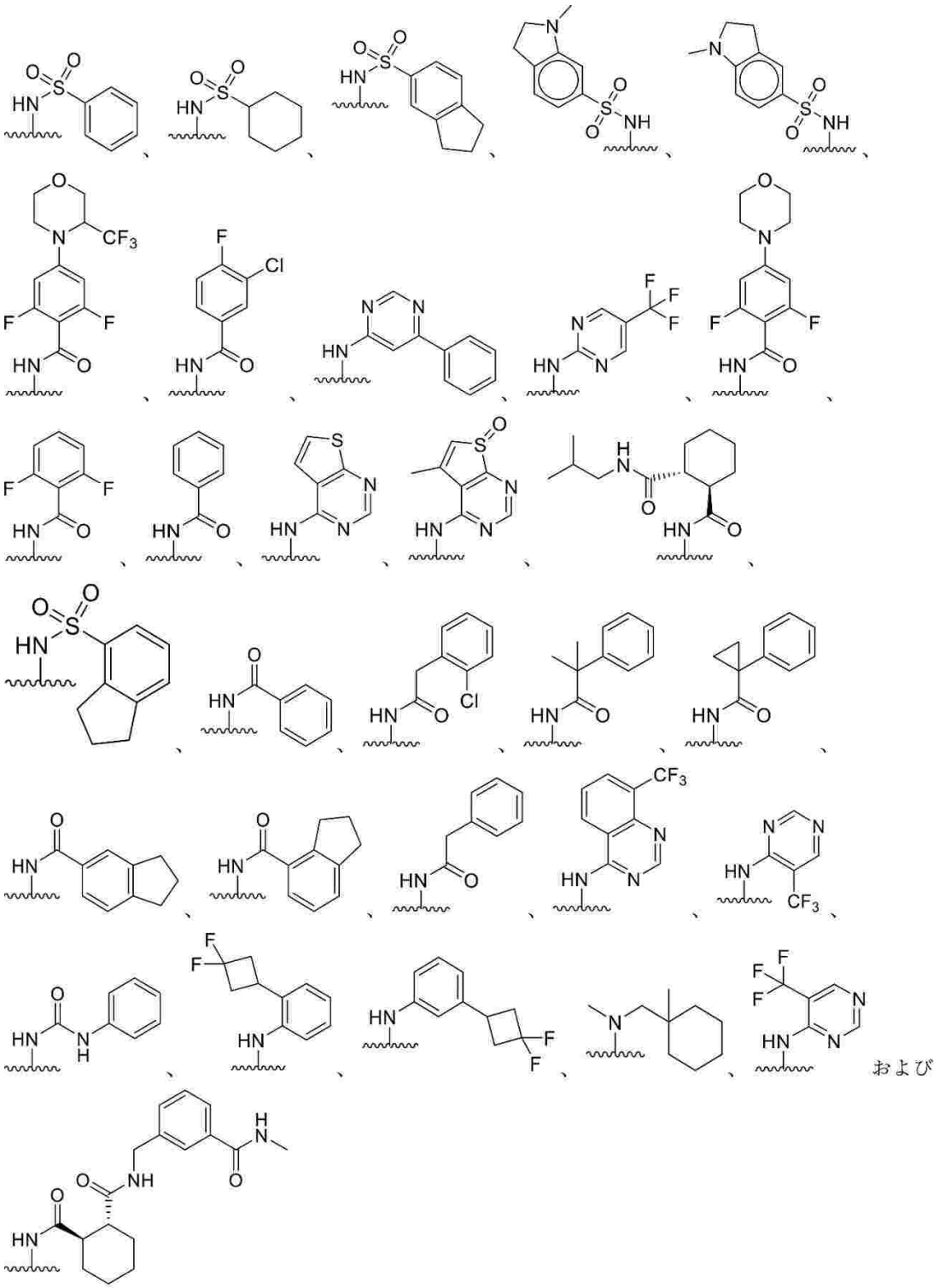
【請求項７３】

Ｂが

【化１６】



【化１７】



から選択される、請求項４１～５４の何れかの化合物または塩。

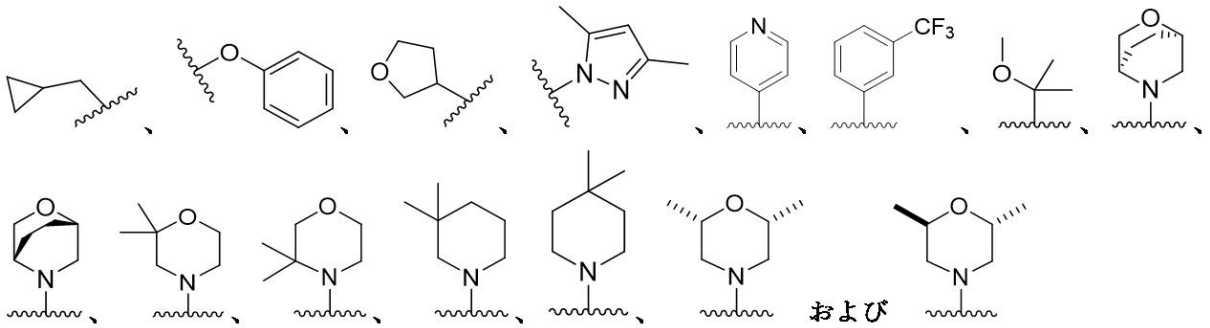
【請求項７４】

ＢがC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている、請求項６４の化合物または塩。

【請求項７５】

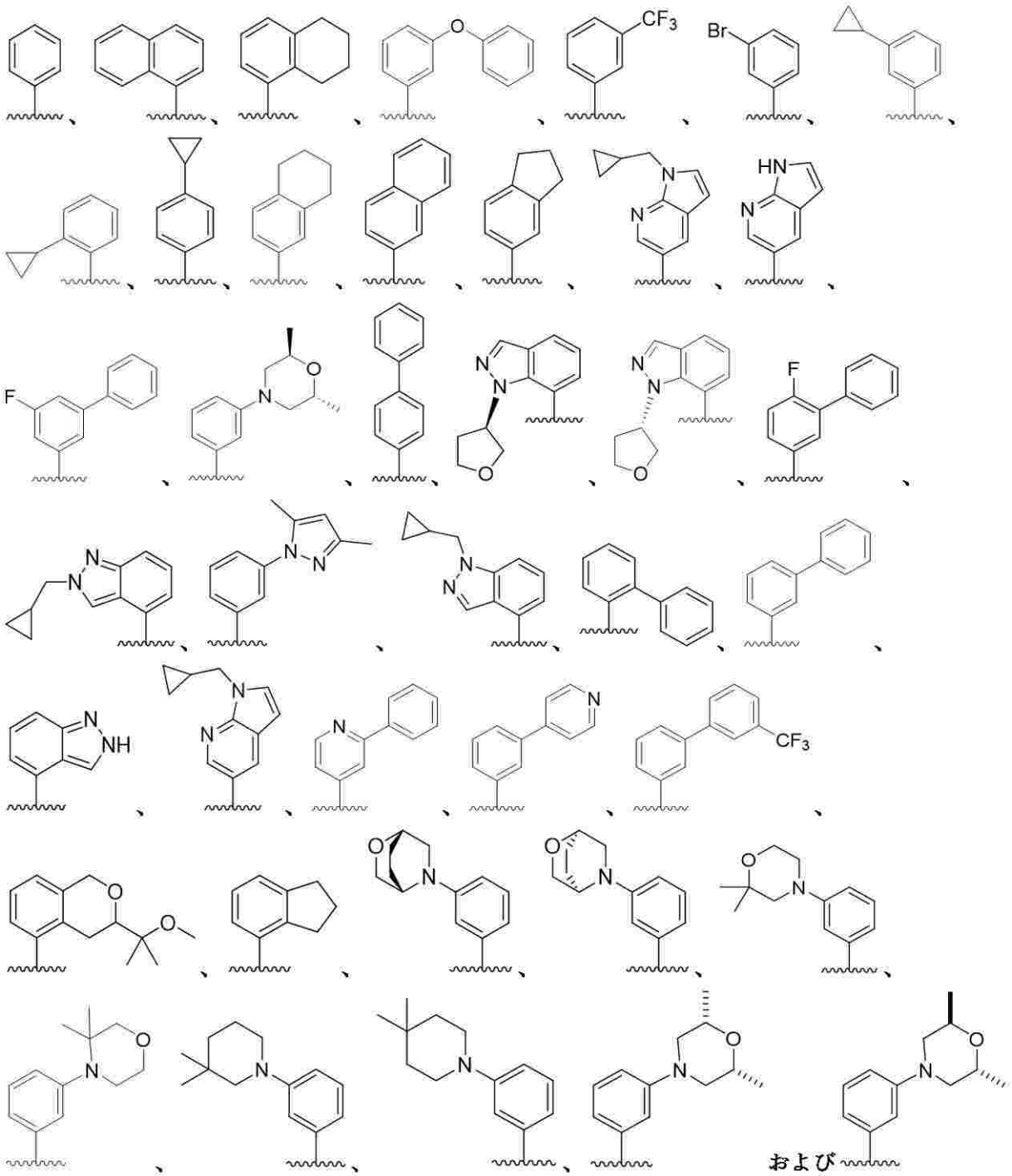
ＢのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環がフェニル；ピリジニル、ナフチル；１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている、請求項７４の化合物または塩。

【請求項７６】
ＢのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環が各々場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}、－ＳＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル(ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環が各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている、請求項７４～７５の何れかの化合物または塩。
【請求項７７】
ＢのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環が各々場合により
ハロゲンおよび－ＯＲ^{18}；
場合によりハロゲン、ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環が各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている、請求項７６の化合物または塩。
【請求項７８】
ＢのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環が各々場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、
【化１８】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている、請求項７４～７７の何れかの化合物または塩。
【請求項７９】
Ｂが

【化１９】

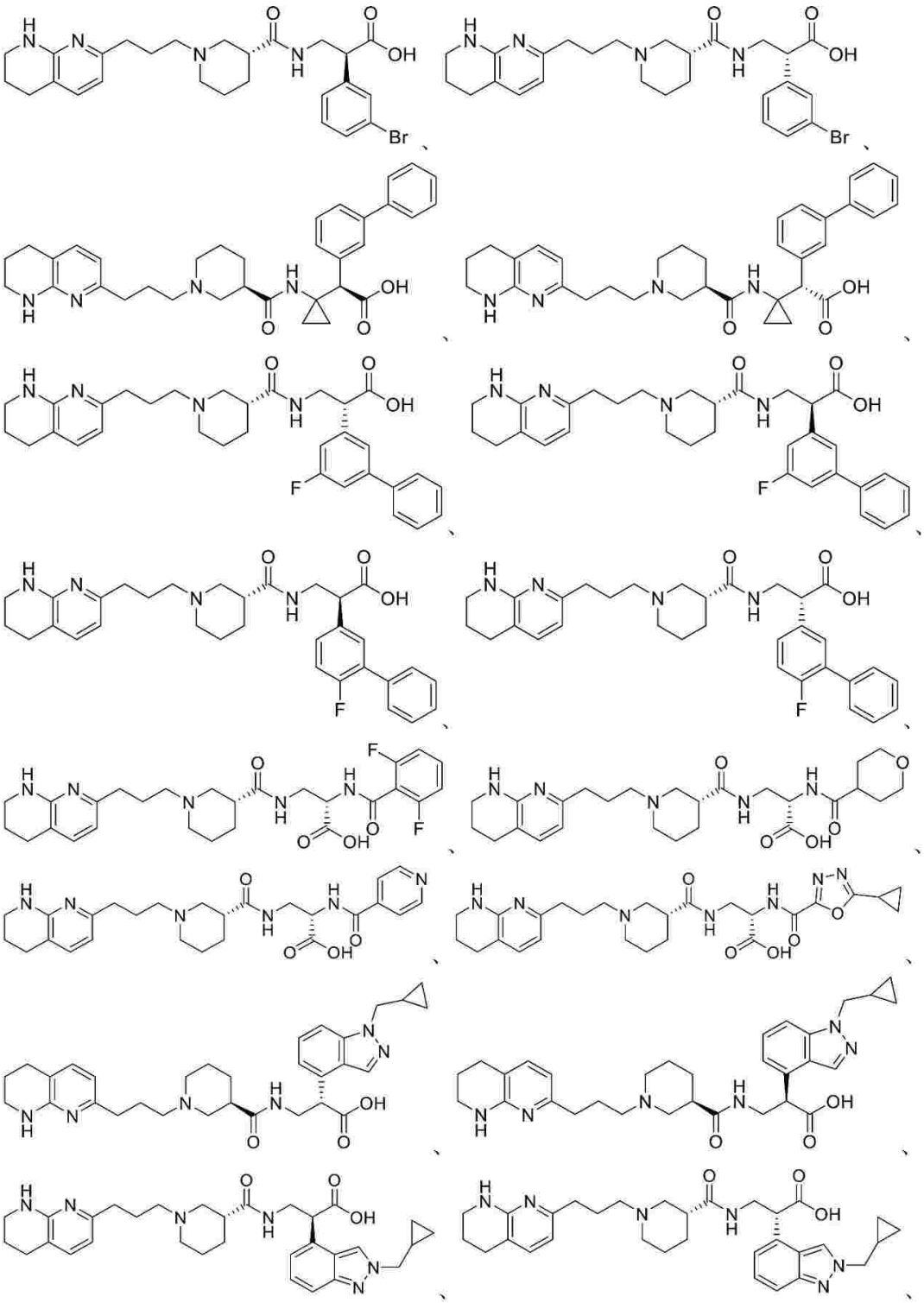


から選択される、請求項５１～５４の何れかの化合物または塩。

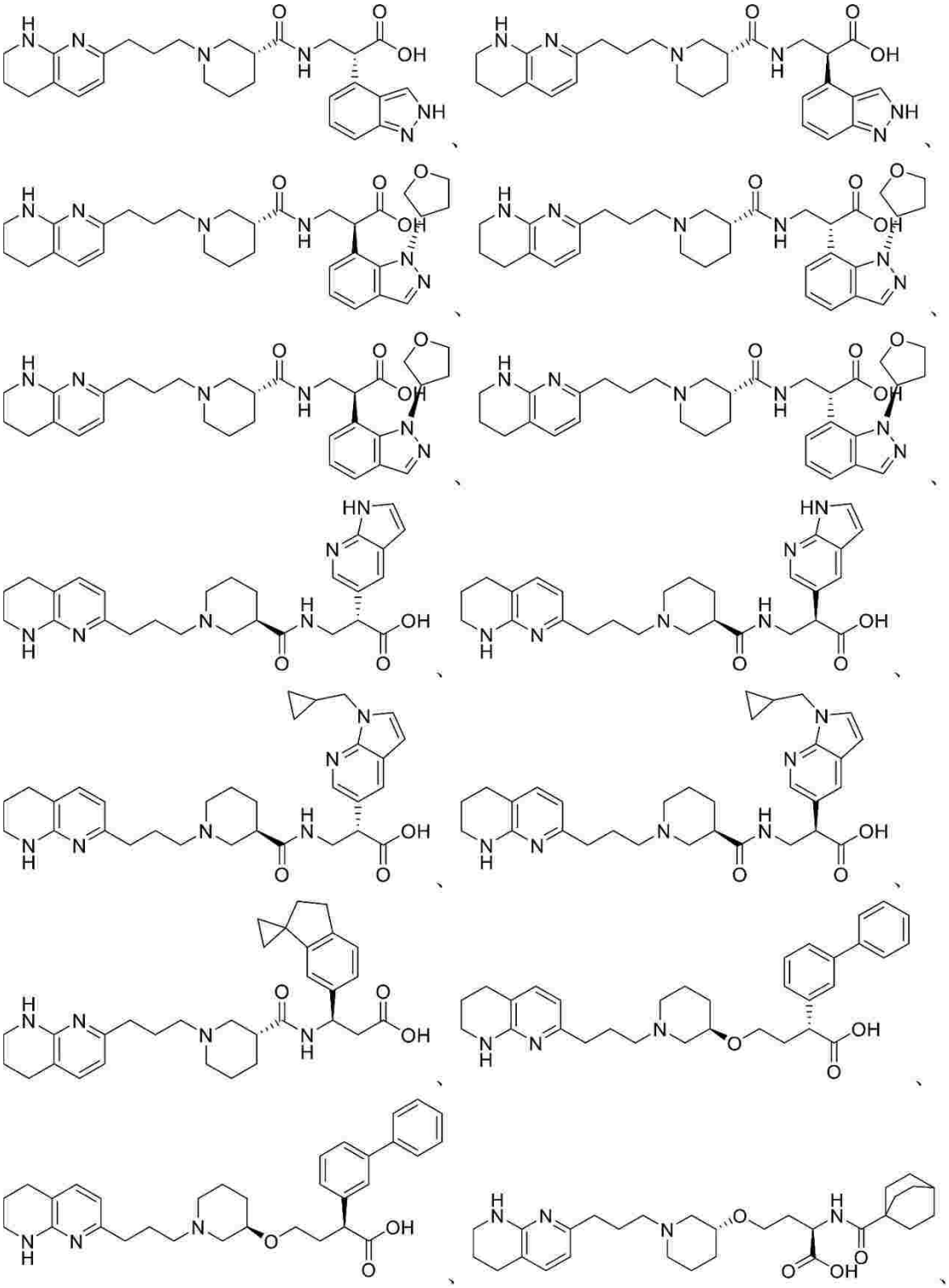
【請求項８０】

式(Ｉａ)の化合物が

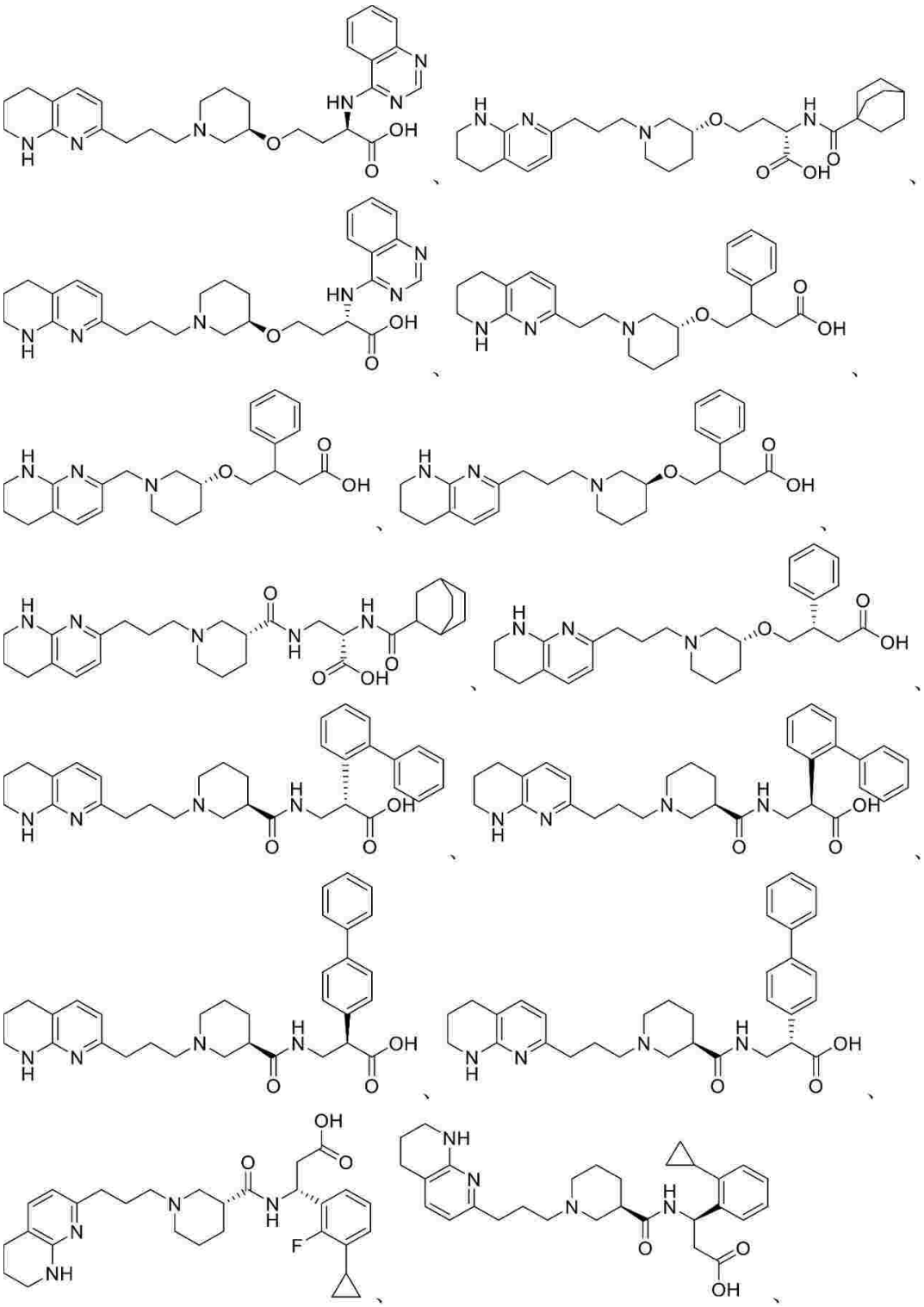
【化２０】



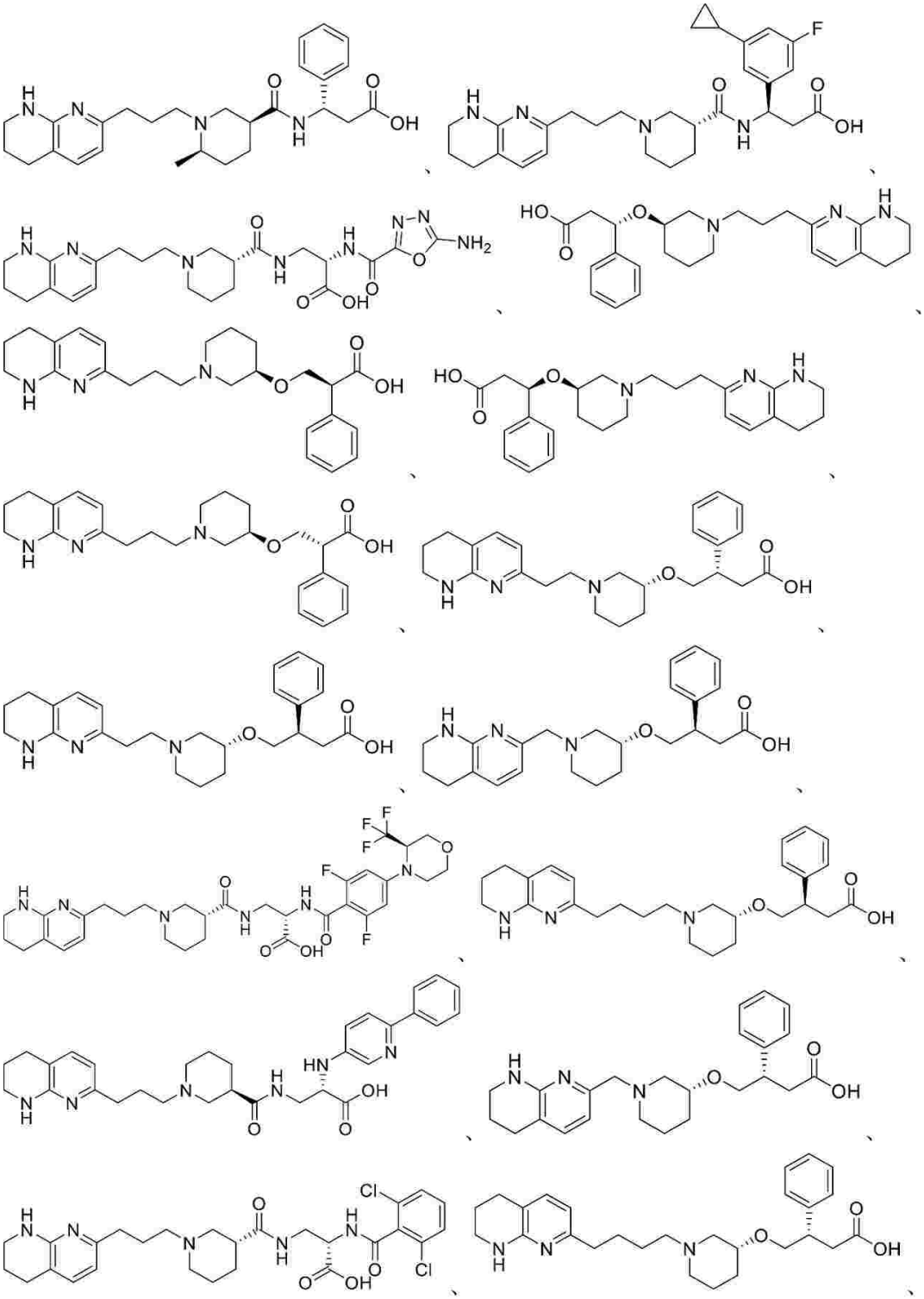
【化２１】



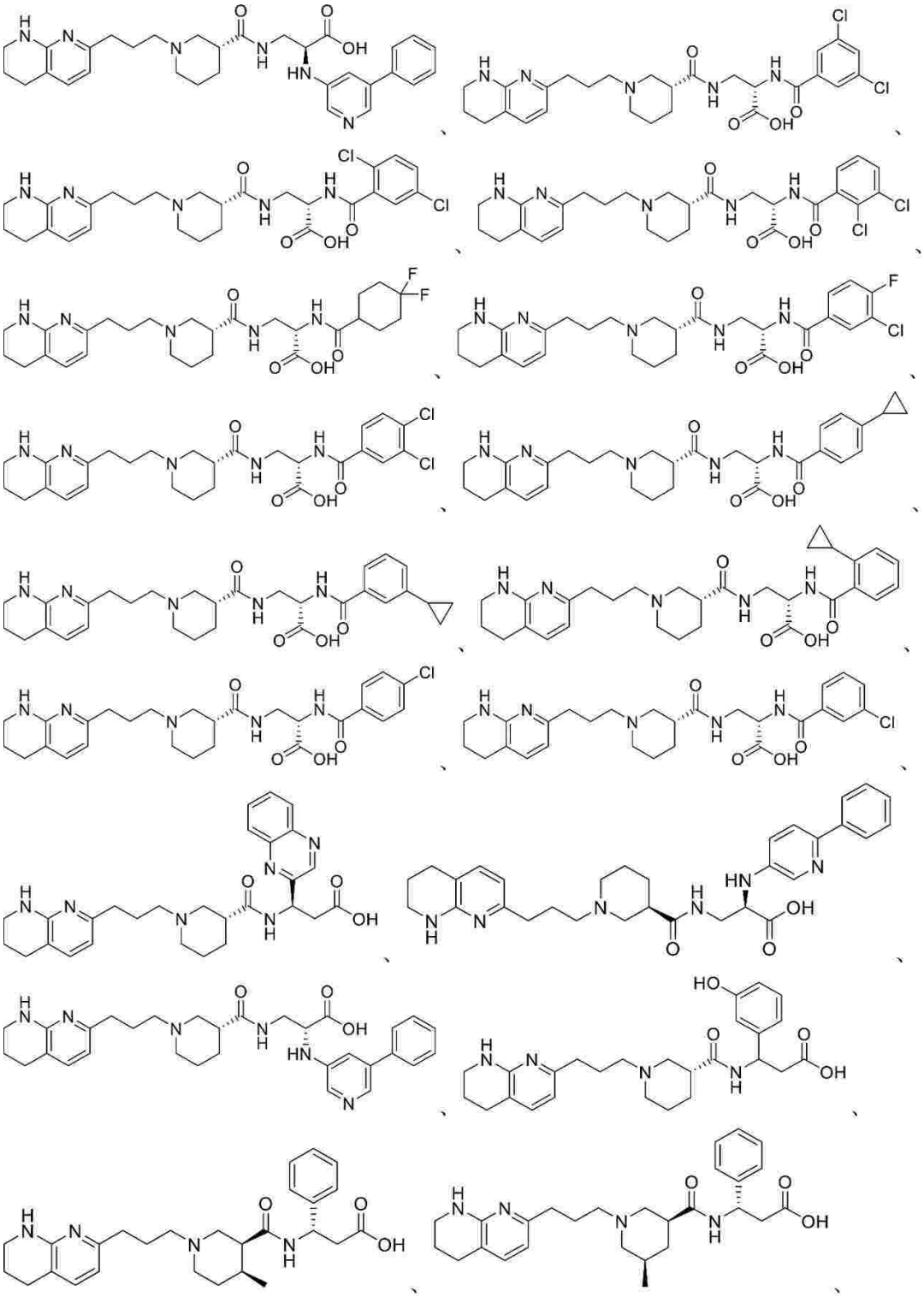
【化２２】



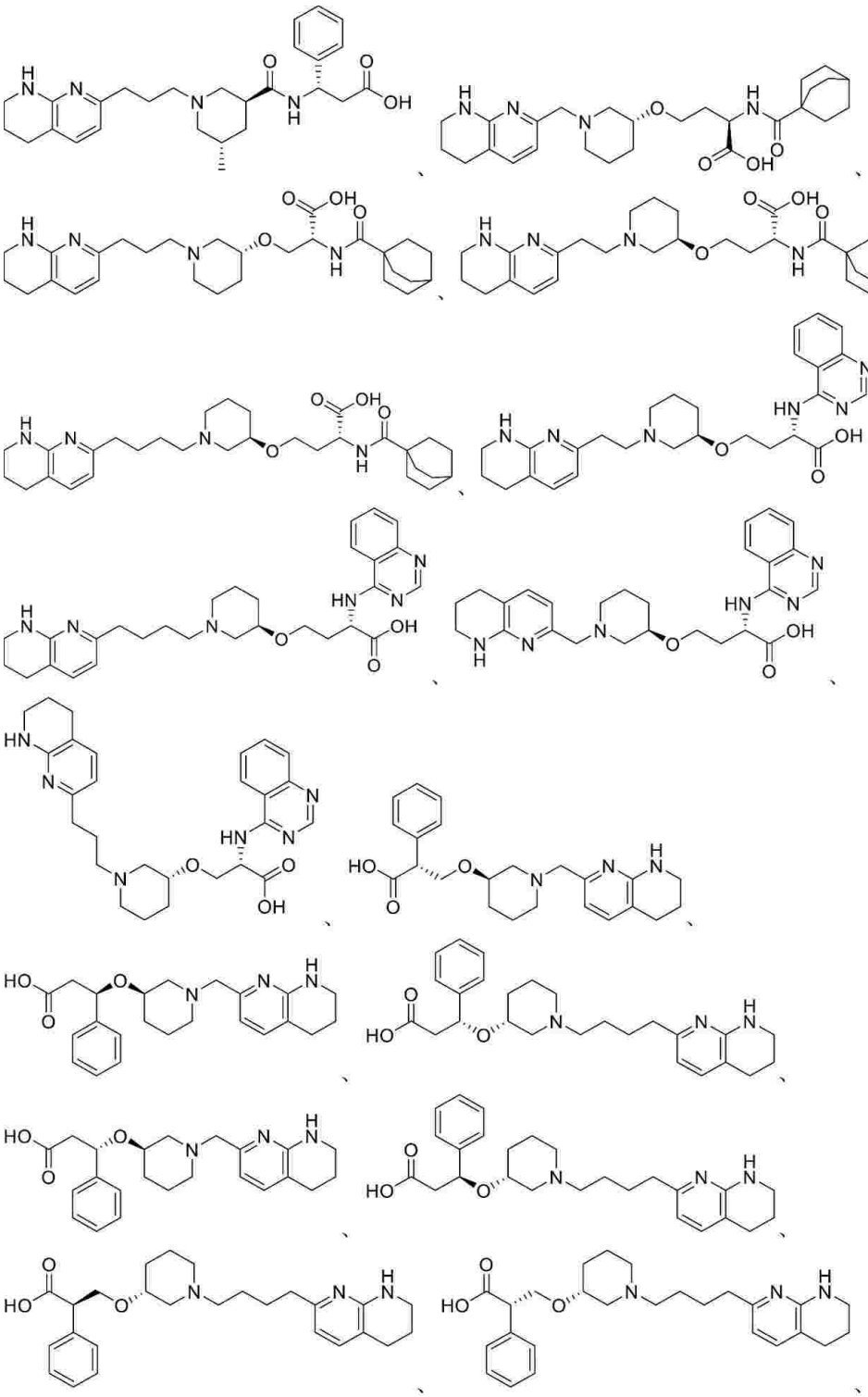
【化２３】



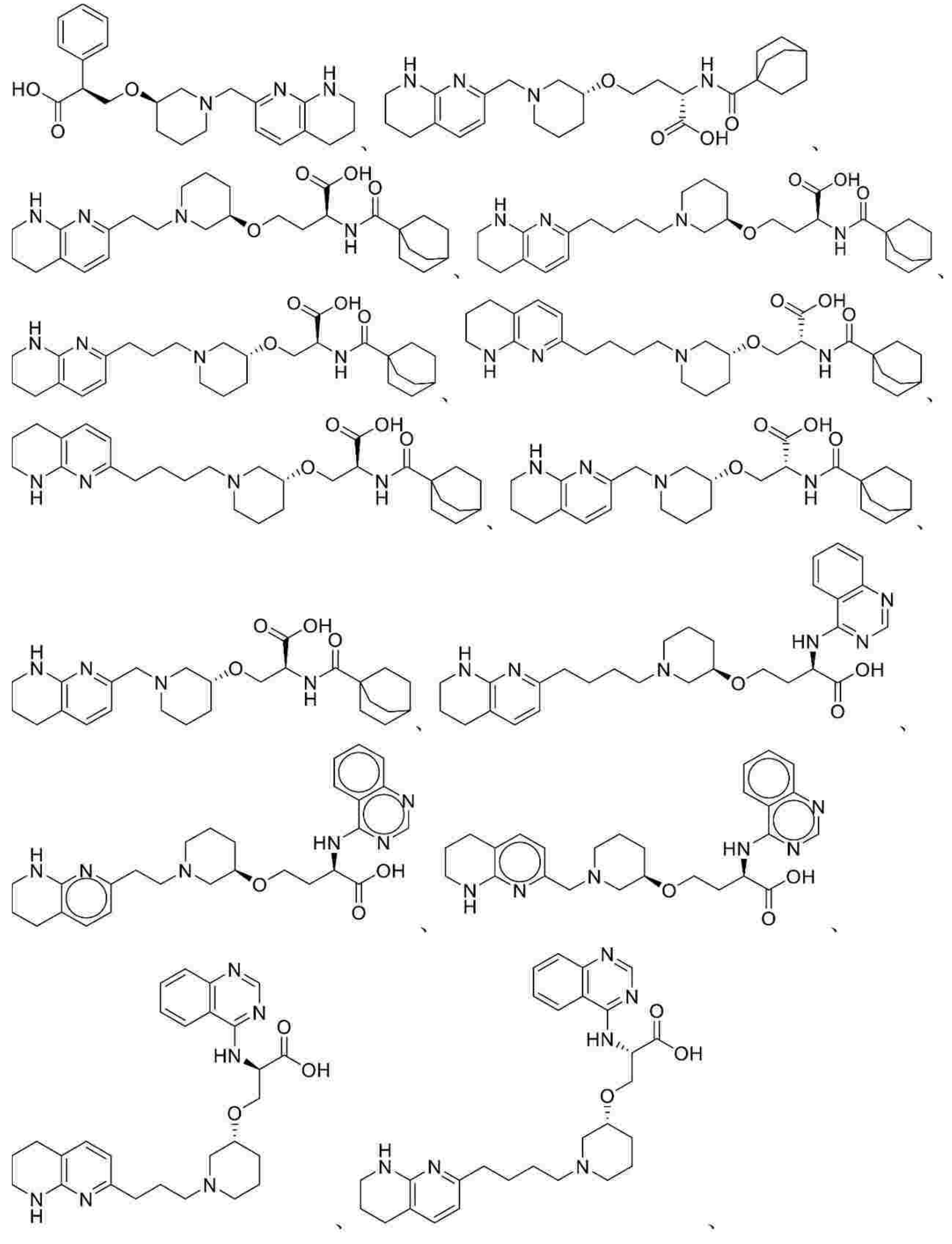
【化２４】



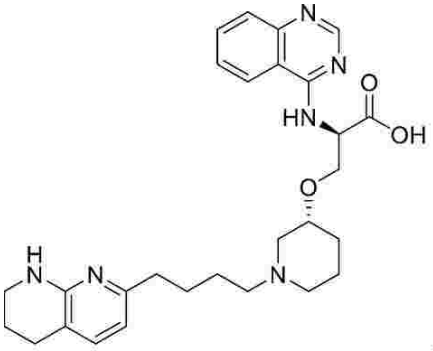
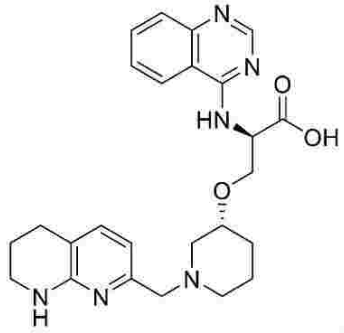
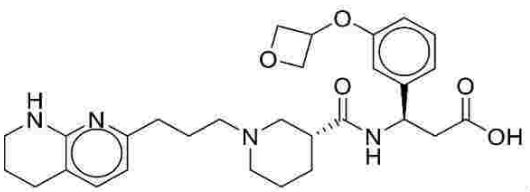
【化２５】

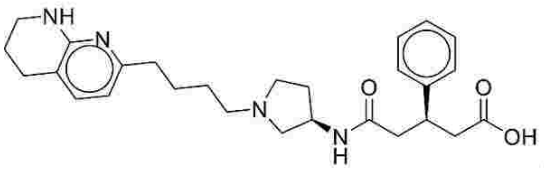
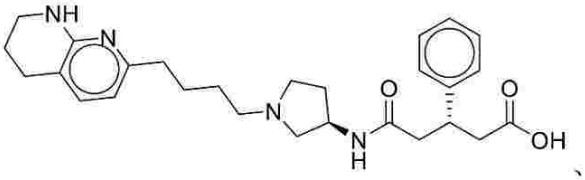
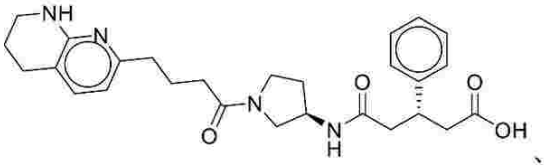
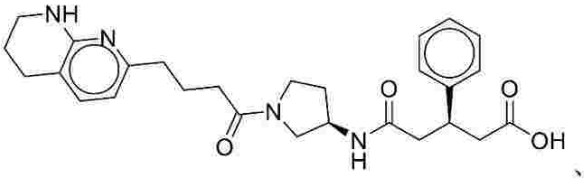
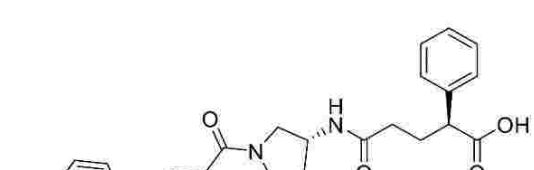
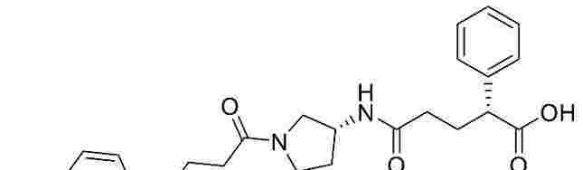


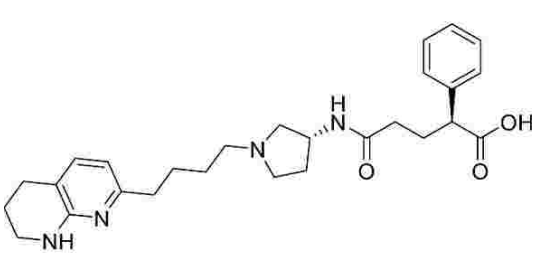
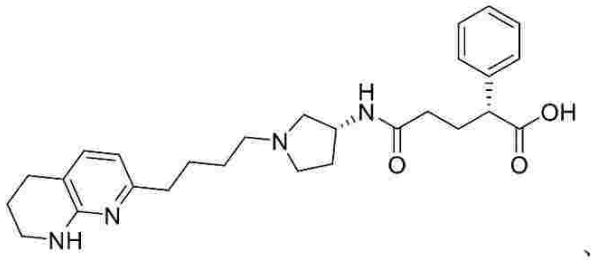
【化２６】



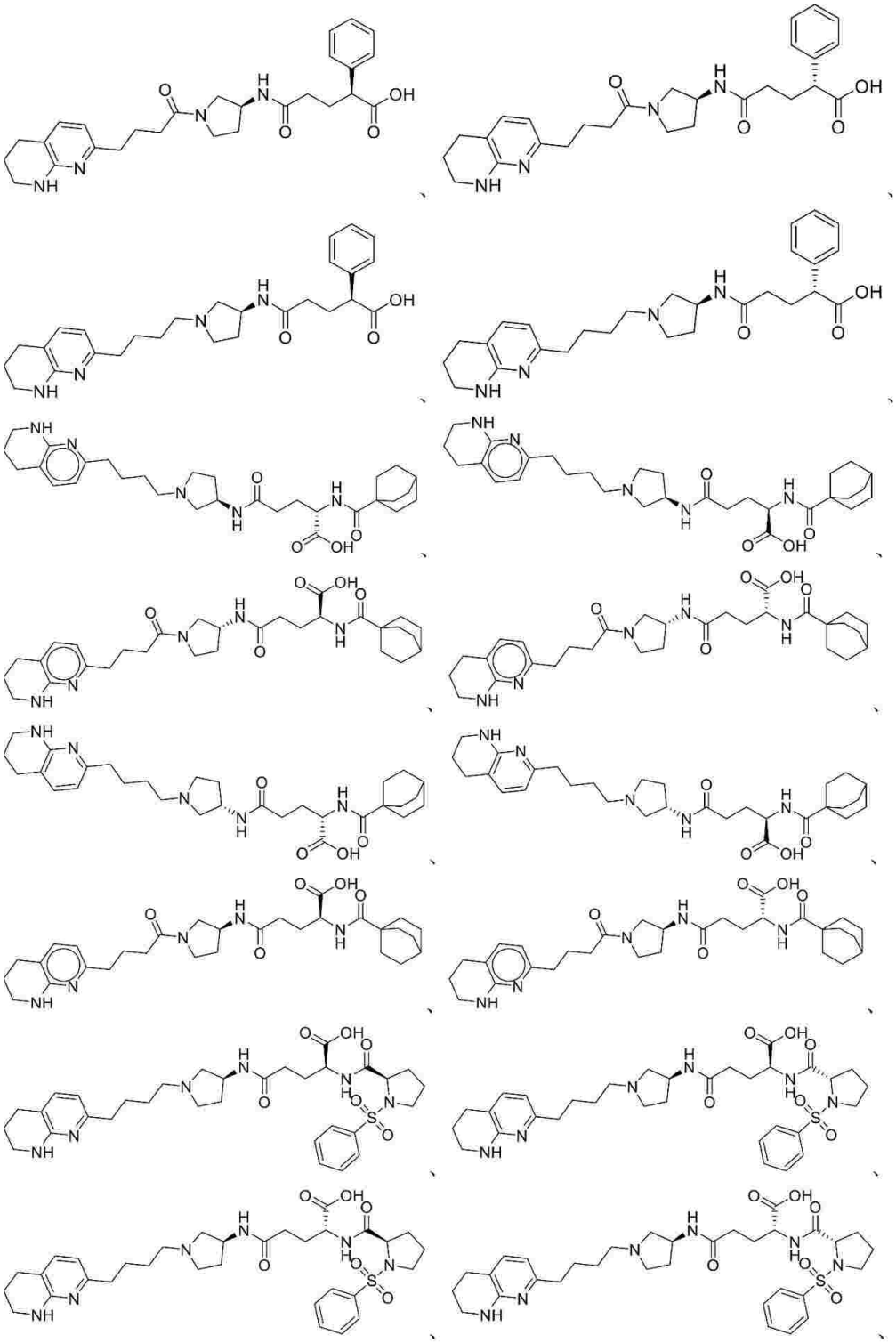
【化２７】

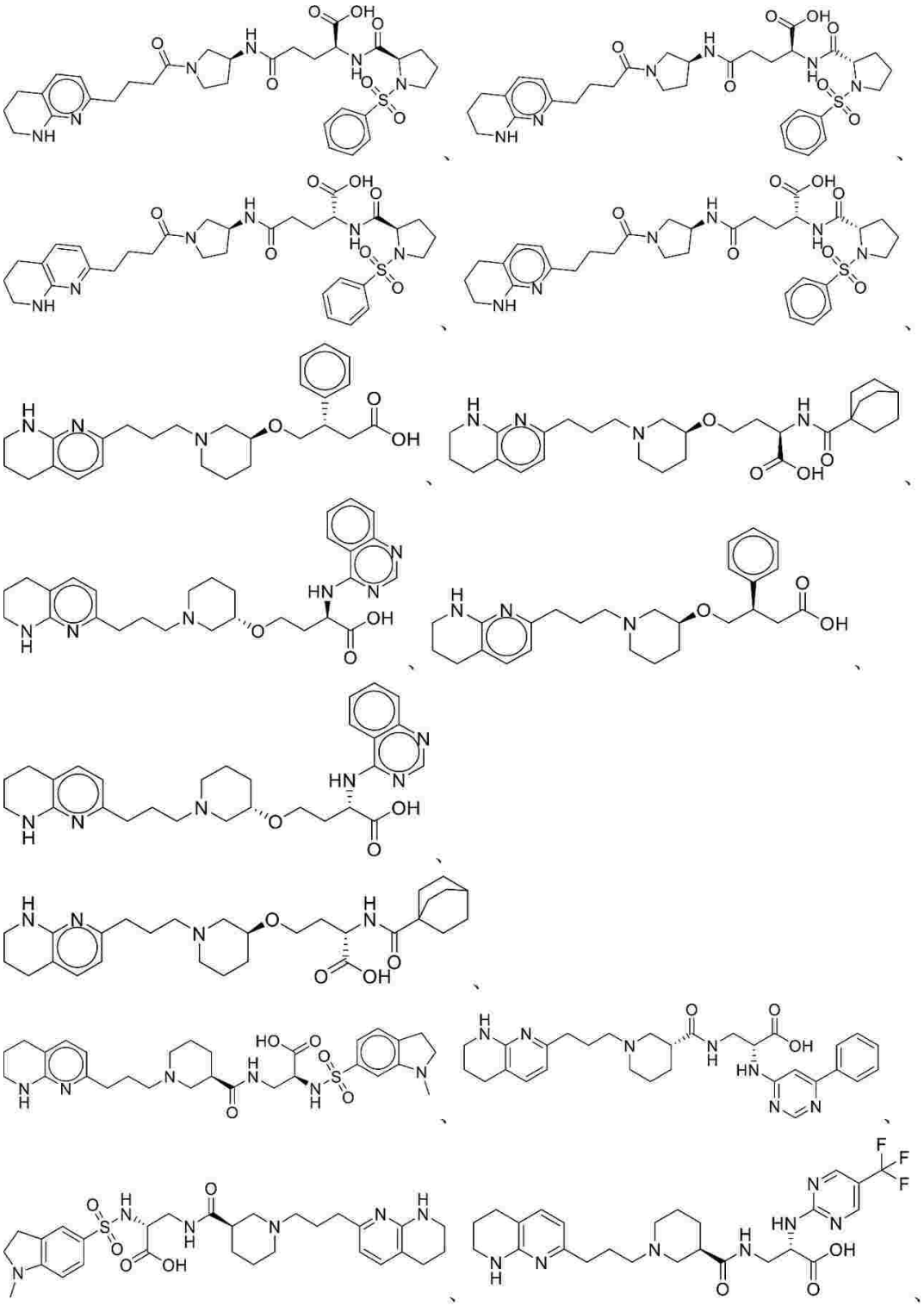







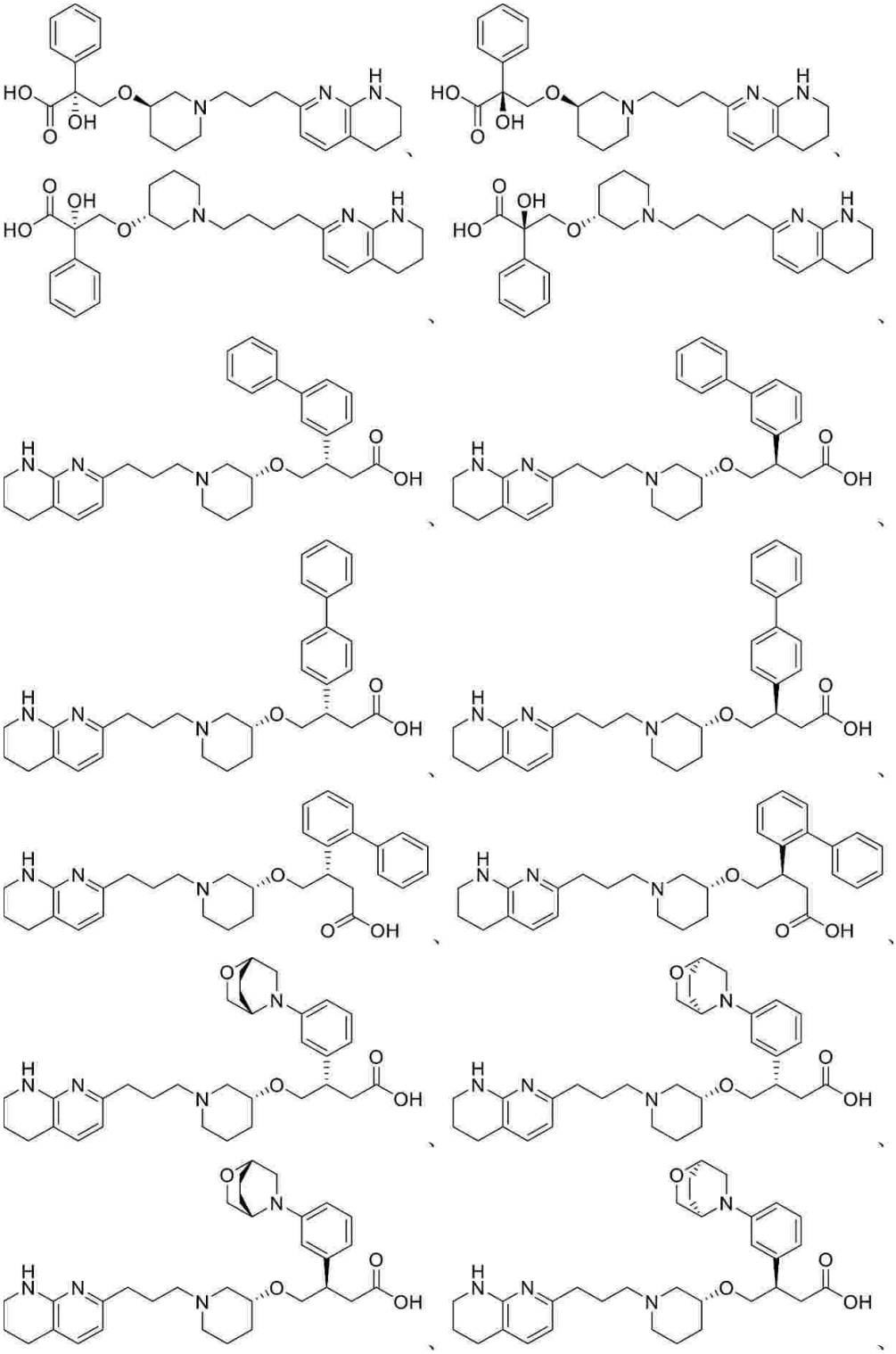
【化２８】



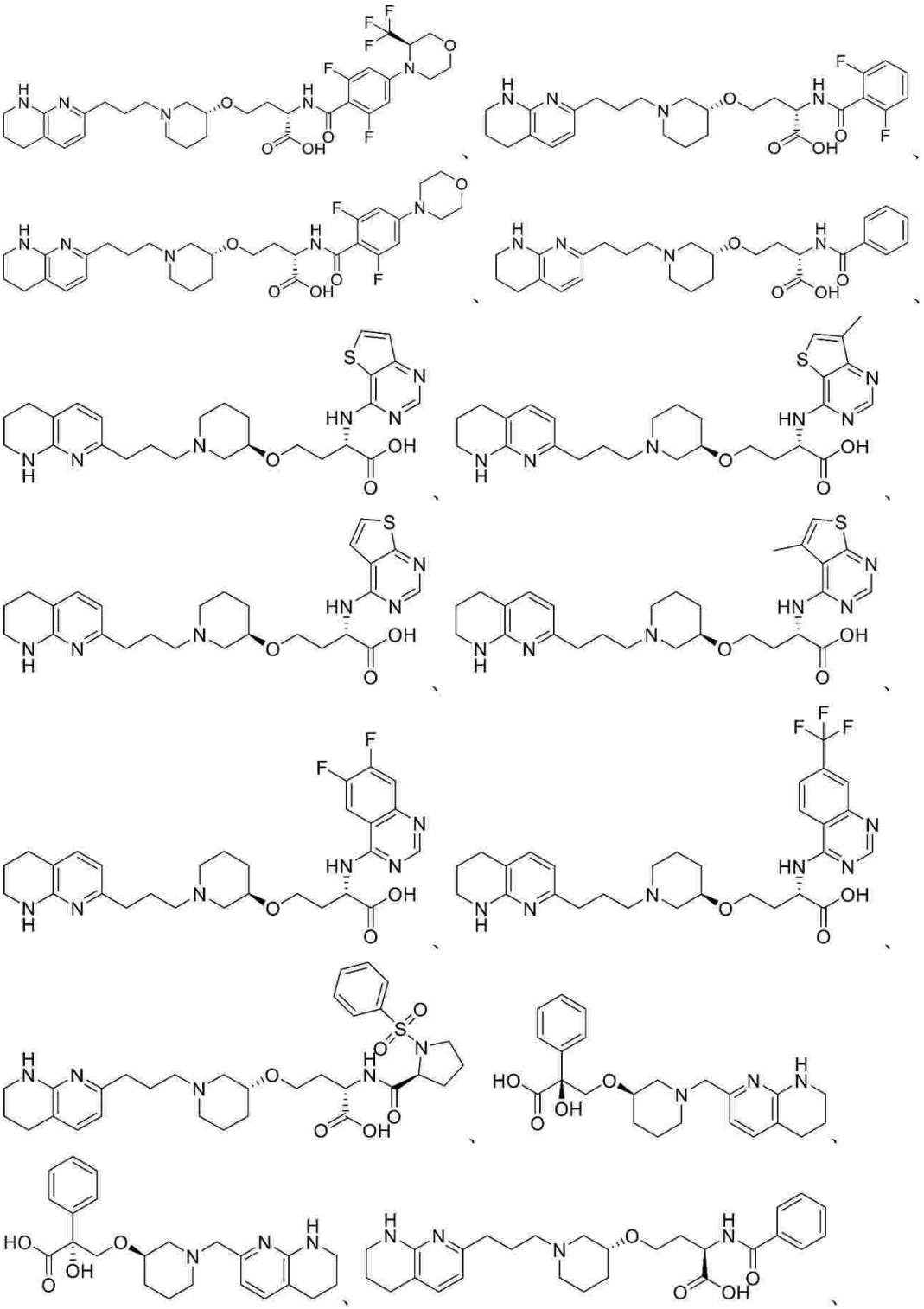
【化２９】



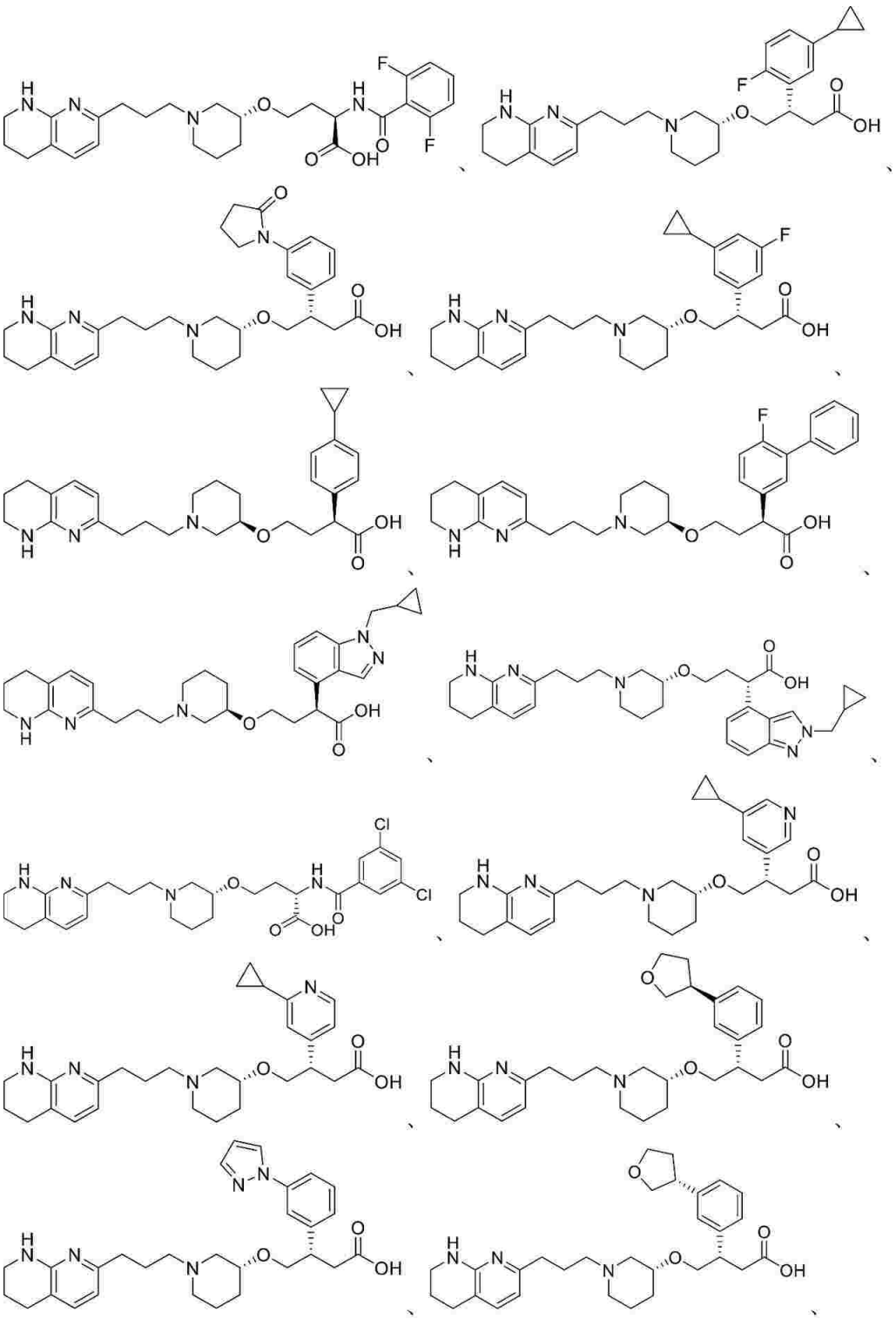
【化３０】



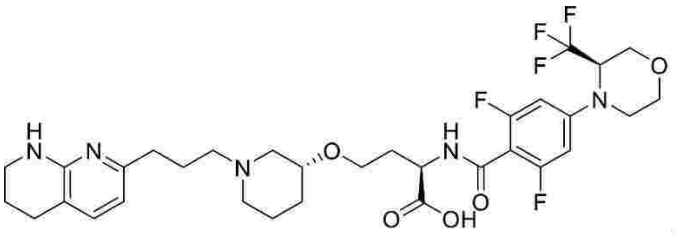
【化３１】

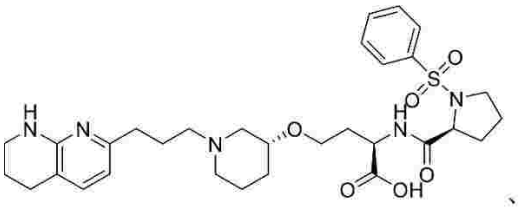


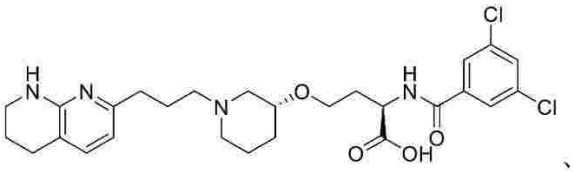
【化３２】

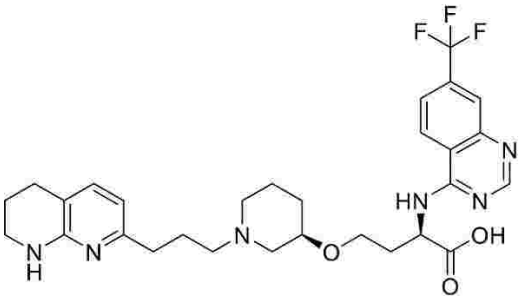


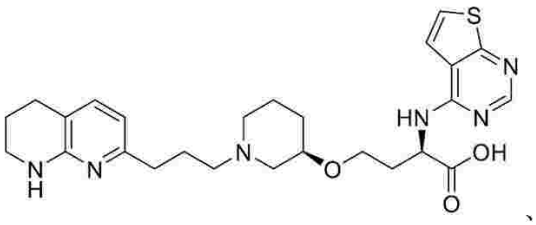
【化３３】

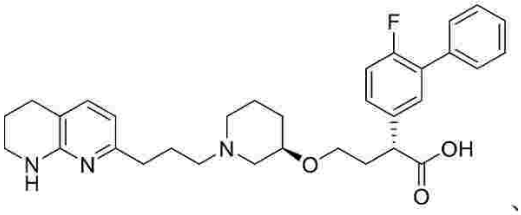


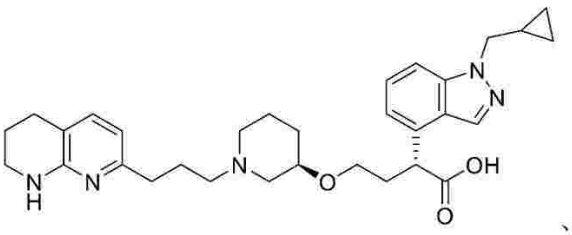


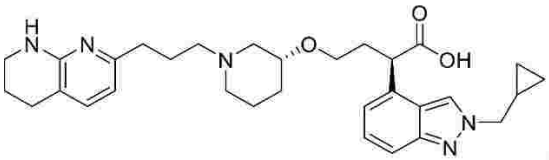


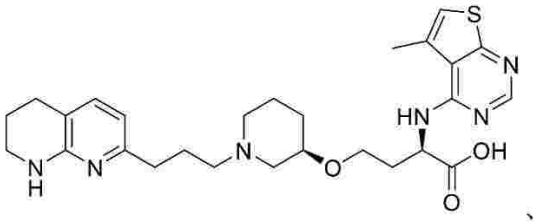


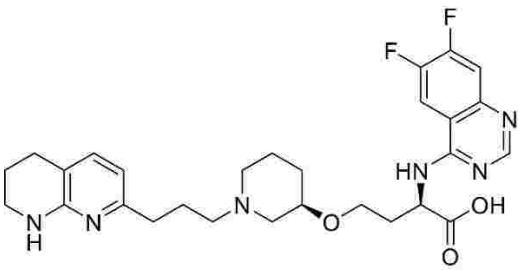


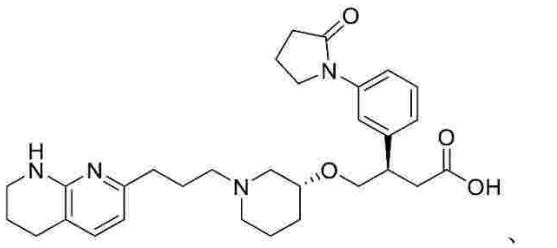




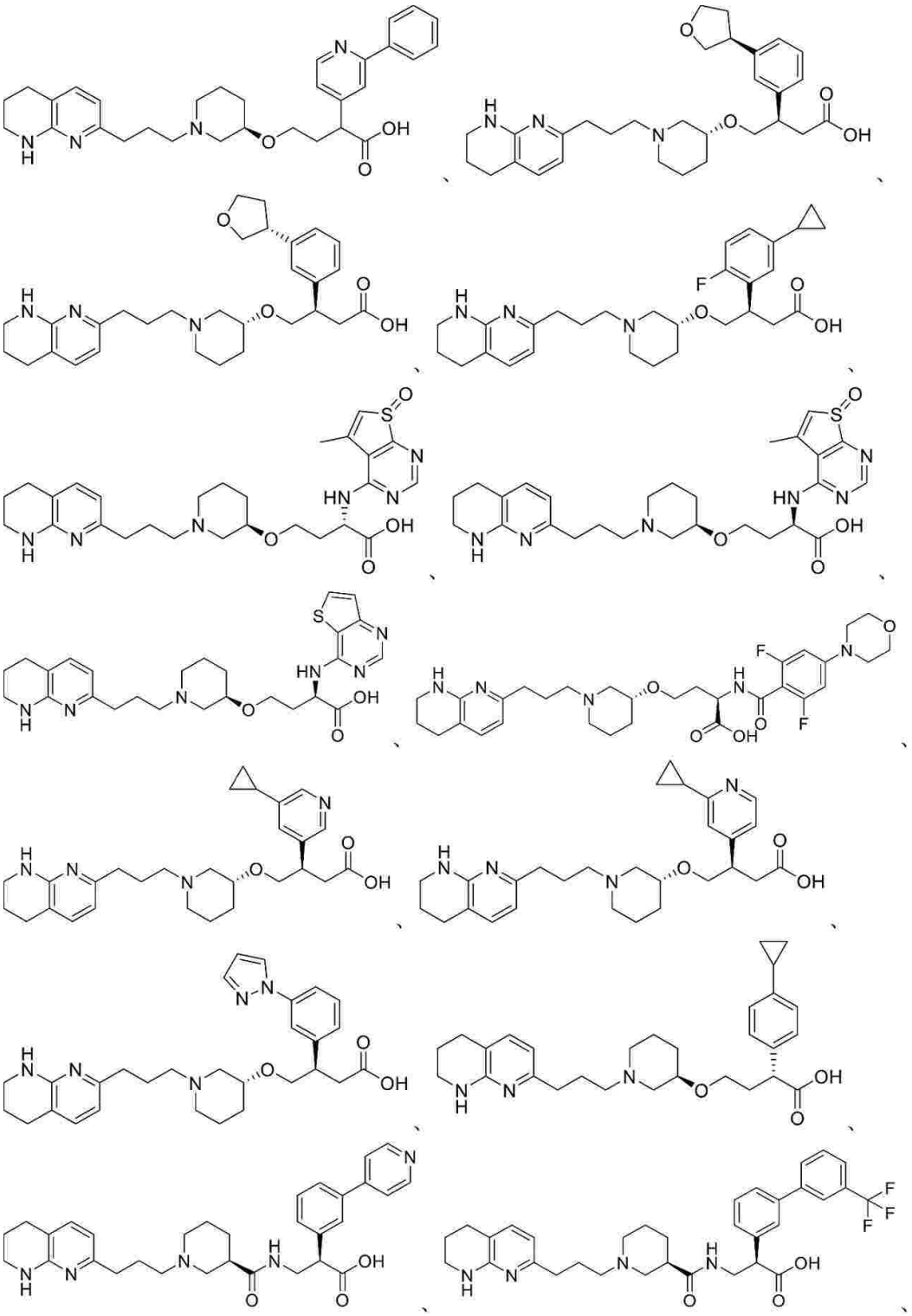




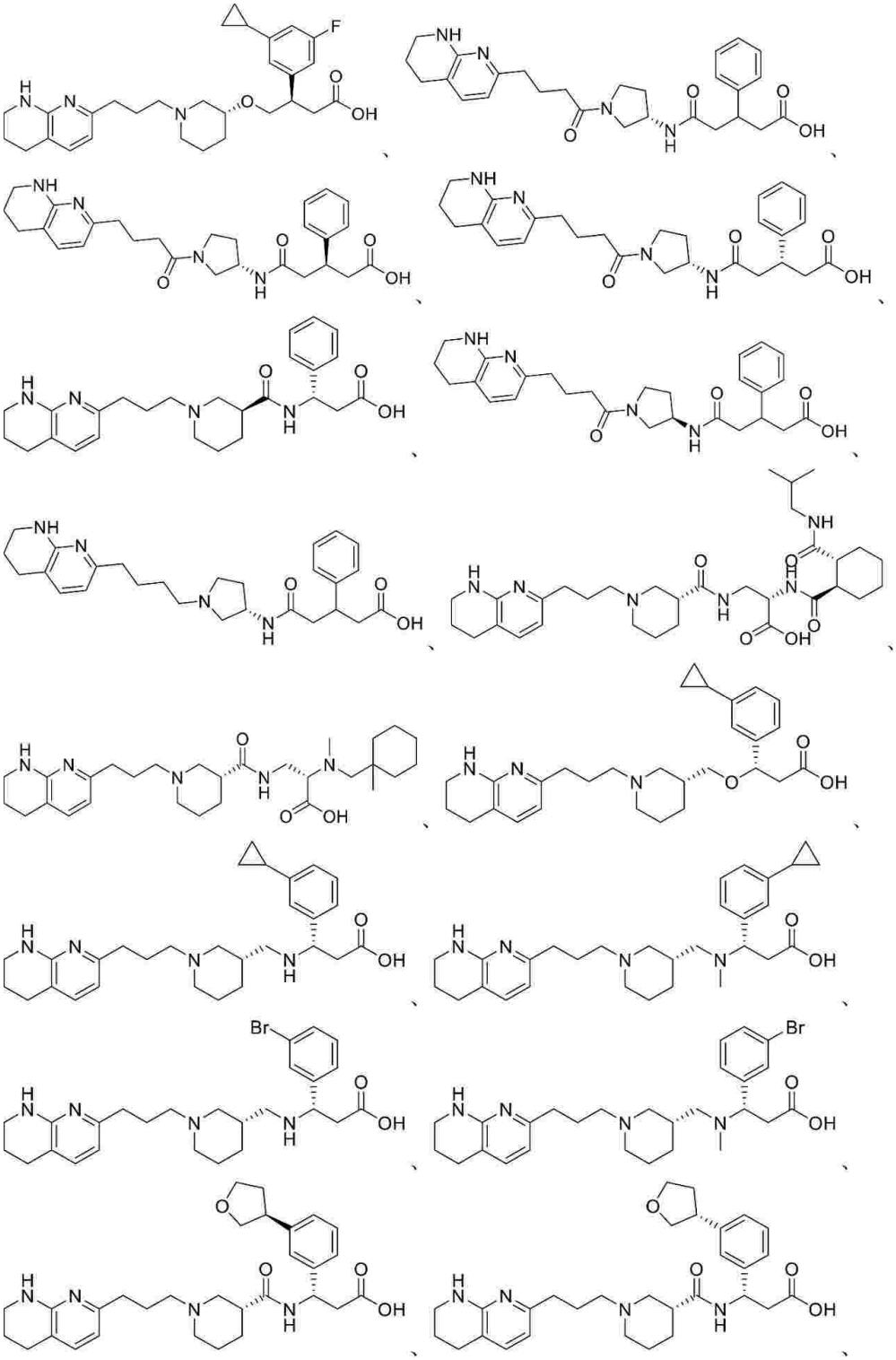




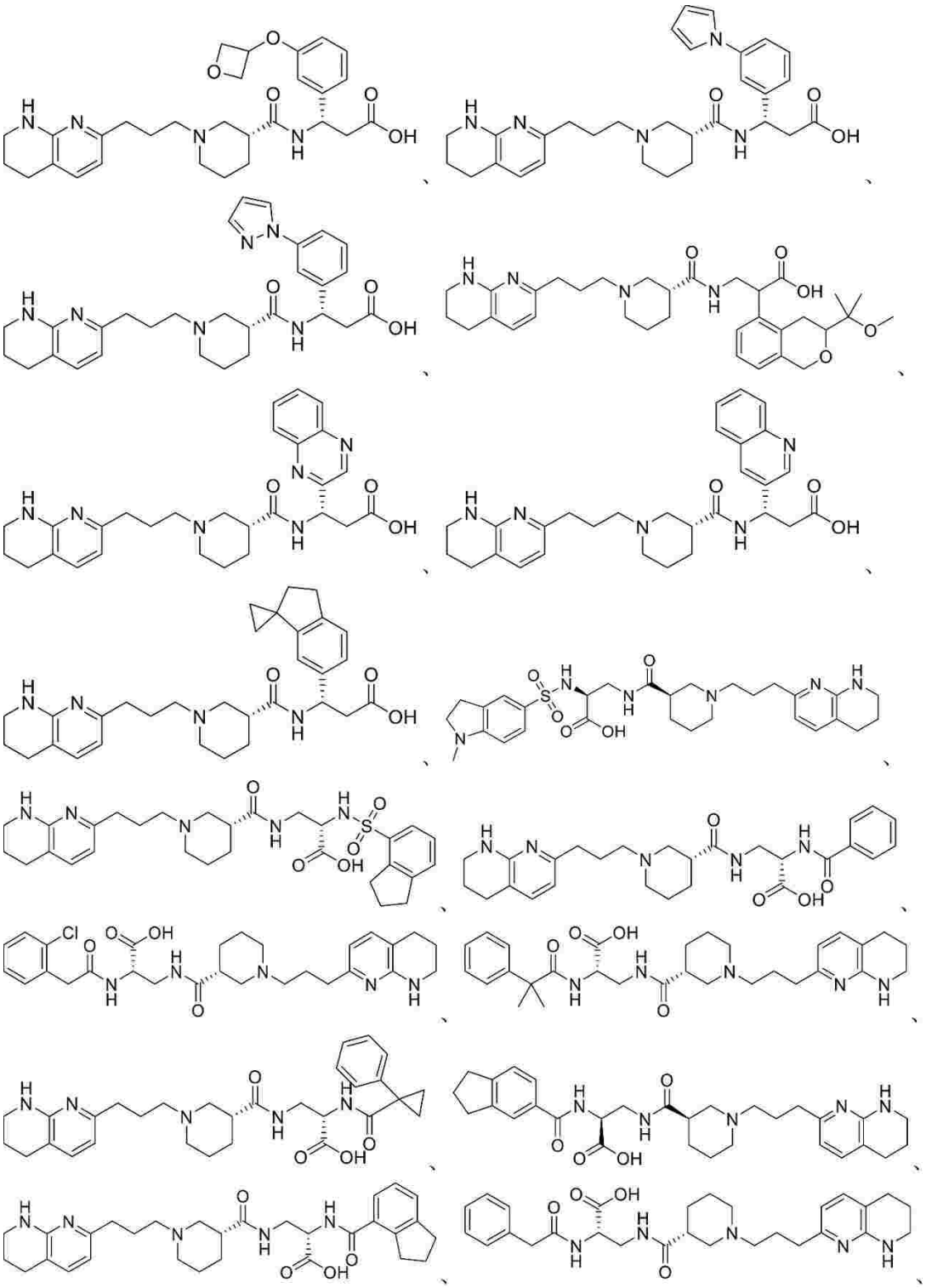
【化３４】



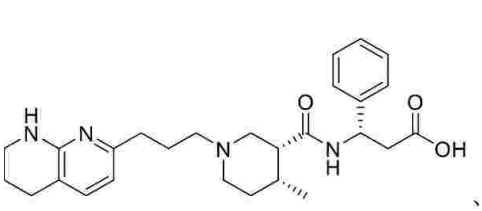
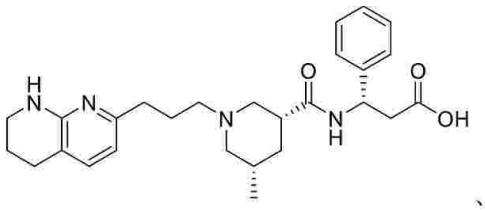
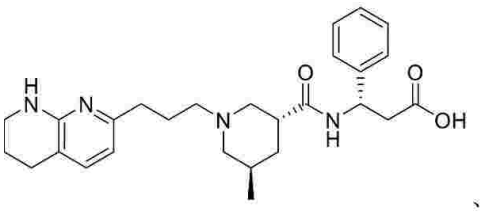
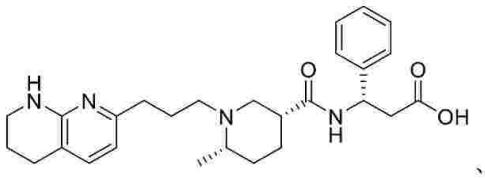
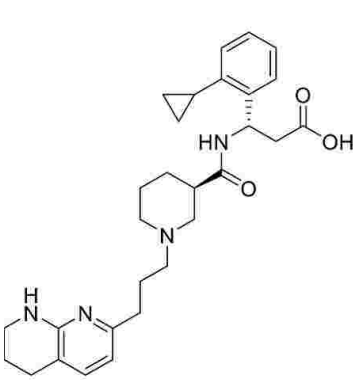
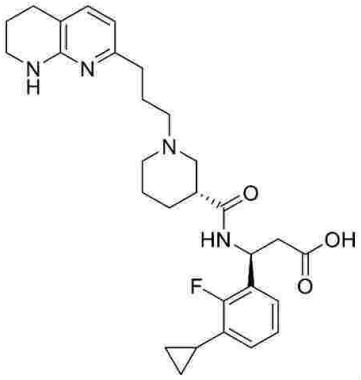
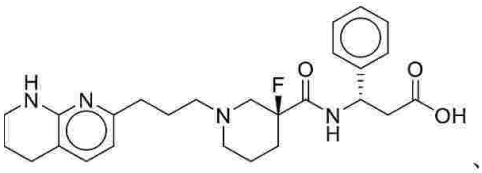
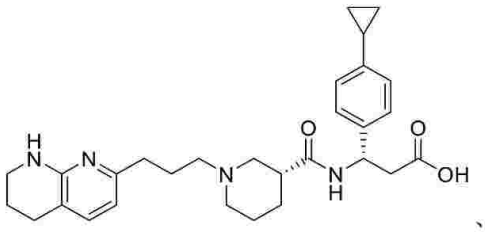
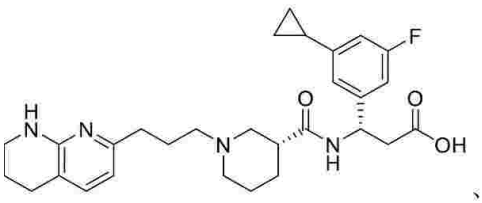
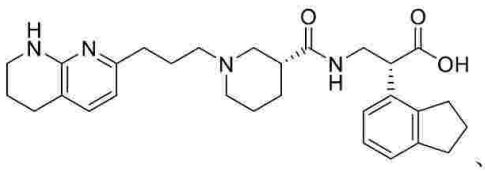
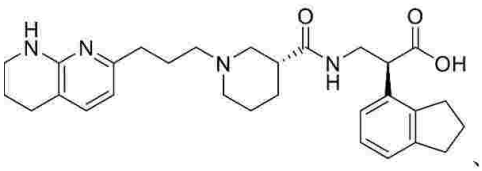
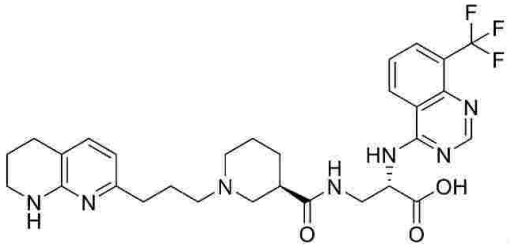
【化３５】



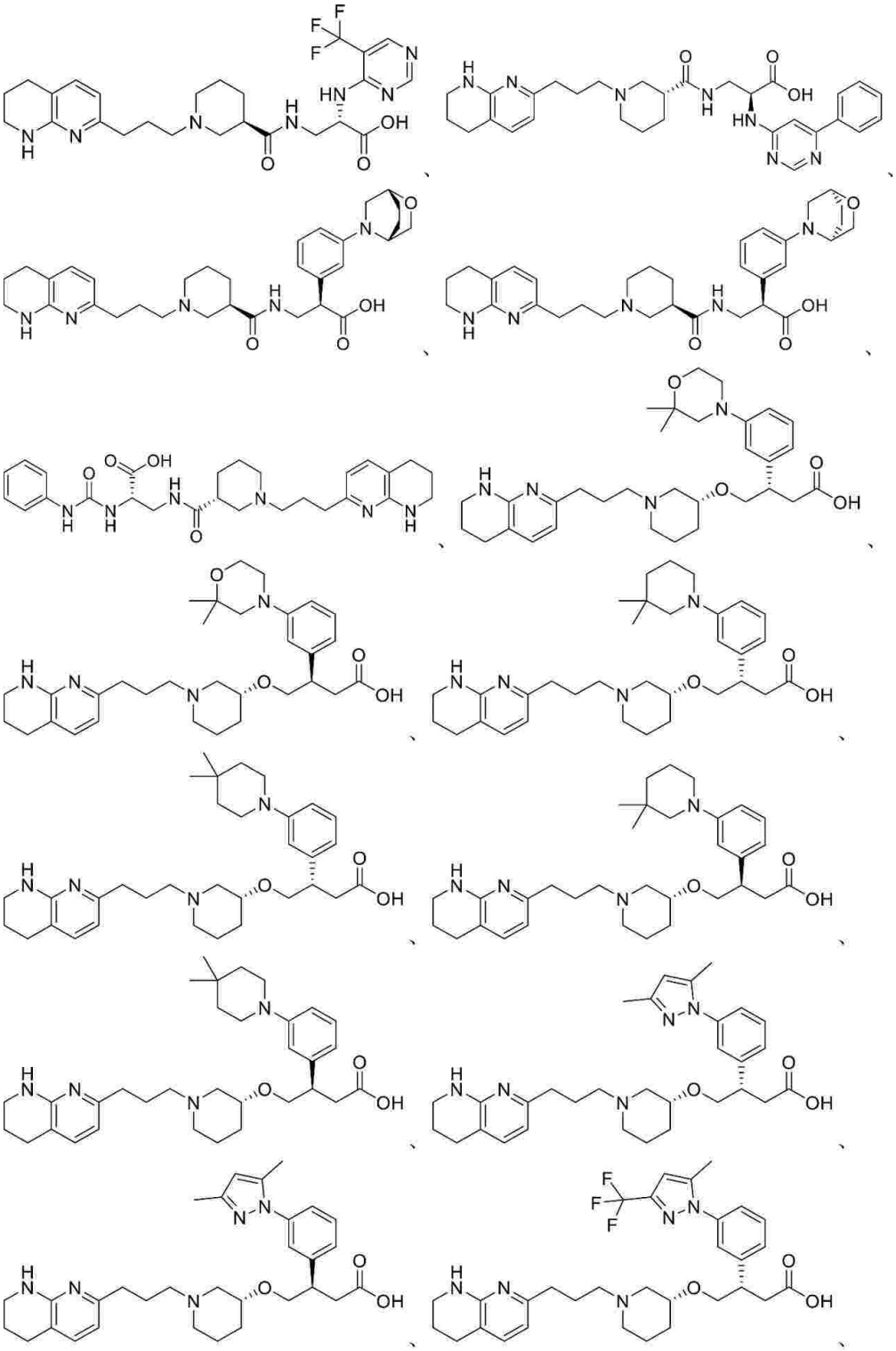
【化３６】



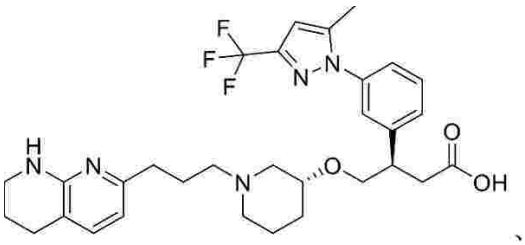
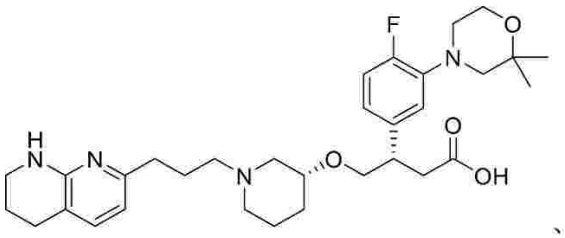
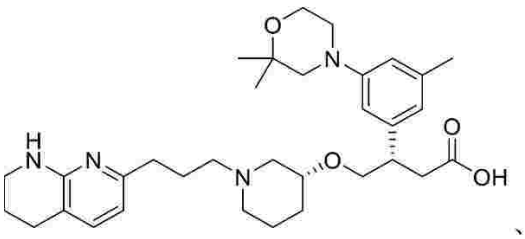
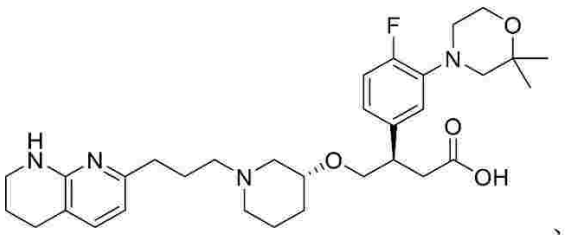
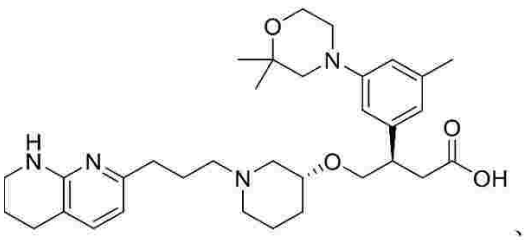
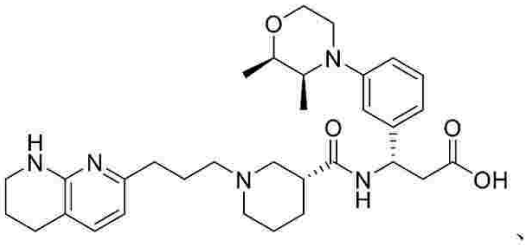
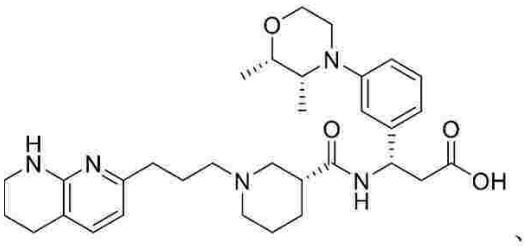
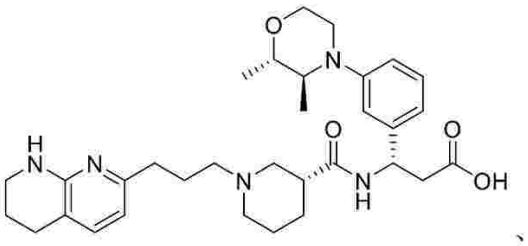
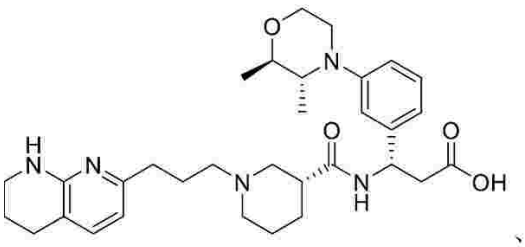
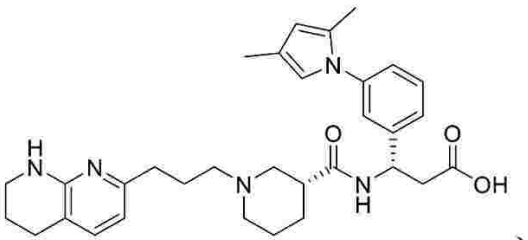
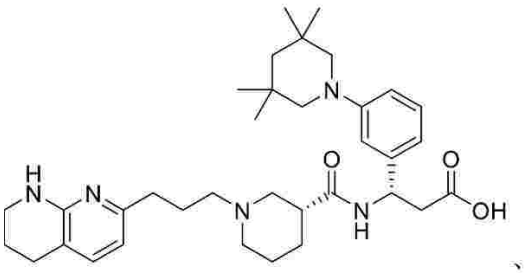
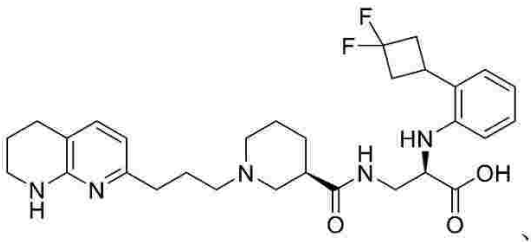
【化３７】

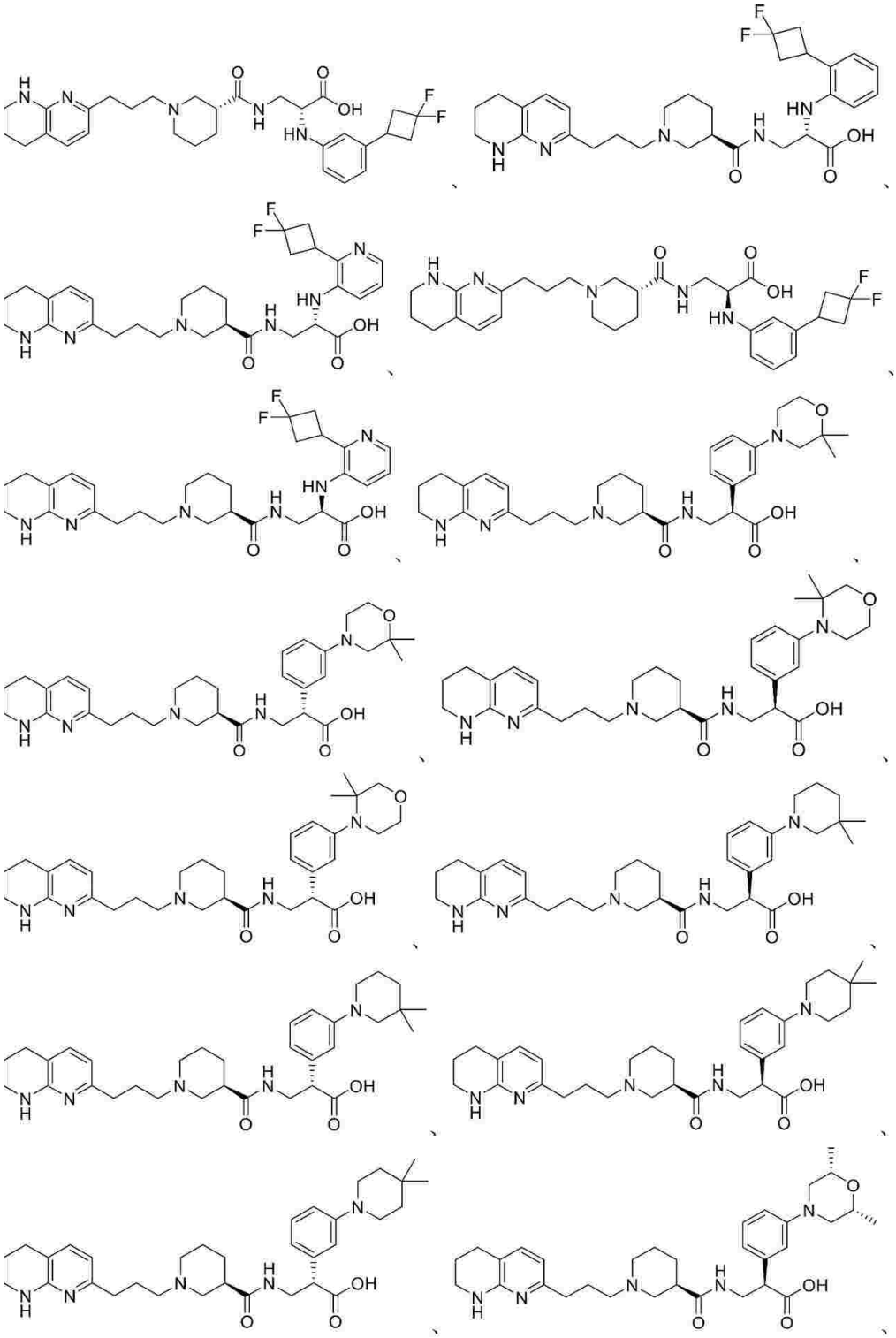
【化３８】



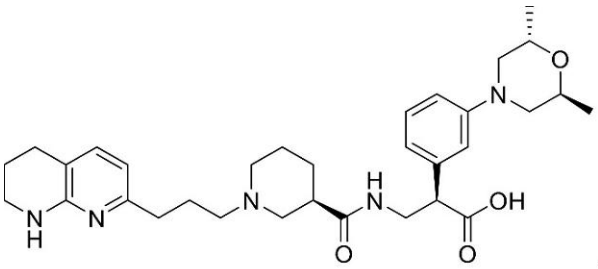
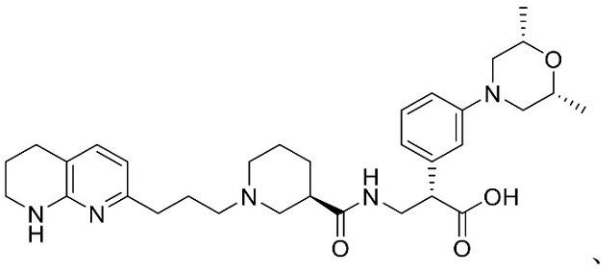
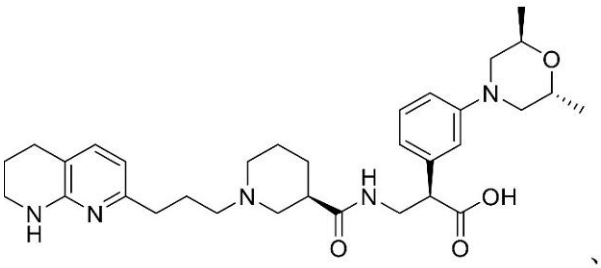
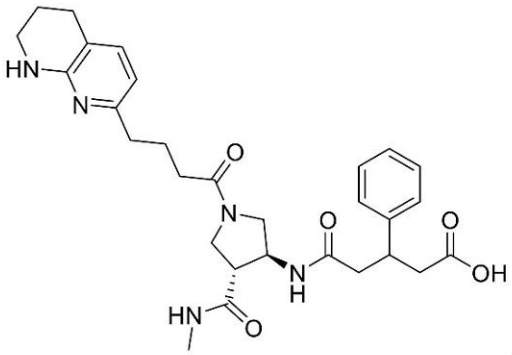
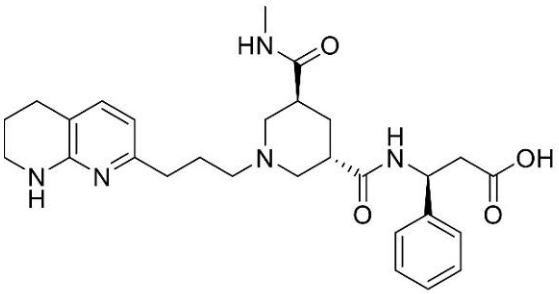
【化３９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化４０】



【化４１】


、

、

、

および


またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項４１の化合物または塩。

【請求項８１】

薬学的に許容される添加物および請求項１～８０の何れかの化合物または塩を含む、医薬組成物。

【請求項８２】

対象に請求項１～８０の何れかの化合物または塩または請求項８１の医薬組成物を投与することを含む、処置を必要とする対象におけるアルファＶインテグリンを調節する方法。

【請求項８３】

アルファＶインテグリンがアルファＶベータ１インテグリンである、請求項８２の方法。

【請求項８４】

アルファＶインテグリンがアルファＶベータ６インテグリンである、請求項８２の方法。

【請求項８５】

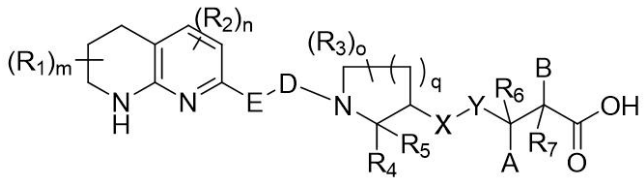
処置を必要とする対象に請求項１～８０の何れかの化合物または塩または請求項８１の医薬組成物を投与することを含む、疾患または状態を処置する方法。

【請求項８６】

疾患または状態が特発性肺線維症、全身性エリテマトーデス関連間質性肺疾患、関節リウマチ、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、固形腫瘍、血液腫瘍、臓器移植、アルポート症候群、間質性肺疾患、放射線誘導線維症、ブレオマイシン誘導線維症、アスベスト誘導線維症、インフルエンザ誘導線維症、凝固誘導線維症、血管傷害誘導線維症、大動脈狭窄および心線維症から選択される、請求項８５の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年３月１０日出願の米国仮出願６３／１５９,０６３に基づく利益を主張し、それは引用により全体として本明細書に包含させる。
【０００２】
分野
ここに提供されるのは、αＶβ６およびαＶβ１インテグリン阻害剤、そのようなαＶβ６およびαＶβ１インテグリン阻害剤の製造方法、αＶβ６およびαＶβ１インテグリン阻害剤の医薬組成物およびαＶβ６およびαＶβ１インテグリン阻害剤の投与により、処置を必要とする対象における種々の医学的障害を処置および／または予防する方法である。
【背景技術】
【０００３】
背景
インテグリンは、細胞－細胞相互作用、細胞遊走、細胞増殖、細胞生存および組織完全性維持に介在する、広範な細胞外マトリクスタンパク質への細胞接着に関与するα／βヘテロ二量体膜貫通タンパク質である(Barczyk et al., Cell and Tissue Research 2010, 339, 269)。哺乳動物には、１８種のアルファおよび８種のベータサブユニットの組み合わせに由来する２４種のα／βインテグリンヘテロ二量体がある。トランスフォーミング増殖因子β(ＴＧＦβ)は、線維症、細胞増殖および自己免疫性疾患の根柢のいくつかの病理学的過程の駆動に中心的役割を有する。アルファＶ(αＶ)インテグリンは、αＶβ１、αＶβ３、αＶβ５、αＶβ６およびαＶβ８を含み、潜在的ＴＧＦβの活性形態への変換に至る重要な経路に関与する(Henderson, N. C.; Sheppard, D. Biochim, Biophys. Acta 2013, 1832, 891)。故に、潜在的ＴＧＦβのこのようなαＶインテグリン介在活性化の拮抗作用は、ＴＧＦβ駆動病理学的状態に介入する実行可能な治療アプローチを提供する(Sheppard, D. Eur. Resp. Rev. 2008, 17, 157; Goodman, S. L.; Picard, M. Trends Pharmacol. Sciences 2012, 33(7), 405; Hinz, B., Nature Medicine 2013, 19(12), 1567; Pozzi, A.; Zent, R. J. Am. Soc. Nephrol. 2013, 24(7), 1034)。全５種のαＶインテグリンは、フィブロネクチン、ビトロネクチンおよび潜在関連ペプチド(ＬＡＰ)などの天然リガンドに存在するアルギニングリシンアスパラギン酸(ＲＧＤ)モチーフを認識するインテグリンの小サブセット(２４中８)に属する。
【０００４】
インテグリンは、大部分のヒト細胞の表面に発現される。例えば、αＶβ６およびαＶβ１インテグリンは、健常組織においては極低レベルで上皮性細胞に発現されるが、炎症および創傷治癒の間は顕著に上方制御される。インテグリン病理は、例えば、血小板障害、アテローム性動脈硬化症、癌、骨粗鬆症、線維症、腎臓の糖尿病性ニューロパチー、黄斑変性症および種々の自己免疫性および慢性炎症疾患を含むヒト疾患の多様な集団に寄与する。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
従って、αＶβ６およびαＶβ１インテグリン阻害剤は広範に試験されているが、莫大な努力にもかかわらず、なかなか治療の成功に至っていない。従って、ある実施態様において、経口送達可能であり、例えば、血小板障害、アテローム性動脈硬化症、癌、骨粗鬆症、線維症、腎臓の糖尿病性ニューロパチー、黄斑変性症および種々の自己免疫性および慢性炎症疾患を処置および／または予防し得る、αＶβ６およびαＶβ１インテグリン阻害剤に対する要望がある。

【課題を解決するための手段】
【０００６】
概要
ある態様において、このおよびその他の要望を満たす、式(Ｉ)
【化１】



(I)

〔式中、
各Ｒ１は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニルまたは置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ８Ｒ９、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、－ＮＲ１１Ｃ(Ｏ)ＯＲ１２、－ＮＲ１３Ｃ(Ｏ)ＯＲ１４、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ１５、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ１６ＳＯ２Ｒ１７または－ＯＲ１８であり；ｍは０、１、２または３であり；各Ｒ２は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ１９Ｒ２０、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ２１、－ＮＲ２２Ｃ(Ｏ)ＯＲ２３、－ＮＲ２４Ｃ(Ｏ)ＯＲ２５、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ２６、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ２７ＳＯ２Ｒ２８または－ＯＲ２９であり；ｎは０、１または２であり；各Ｒ３は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ３０Ｒ３１、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ３２、－ＮＲ３３Ｃ(Ｏ)ＯＲ３４、－ＮＲ３５Ｃ(Ｏ)ＯＲ３６、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ３７、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ３８ＳＯ２Ｒ３９または－ＯＲ４０であり；ｑは０、１、２または３であり；ｑが０であるときｏは０、１または２であり；ｑが１であるときｏは０、１、２または３であり；ｑが２であ

るときｏは０、１、２、３または４であり；ｑが３であるときｏは０、１、２、３、４または５であり；R_4は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)$NR_{41}R_{42}$、－Ｃ(Ｏ)R_{43}、－Ｃ(Ｏ)OR_{44}、－ＣＮ、－CF_3であるかまたはR_4およびR_5はそれらが結合している原子と一体となってC_4－C_8シクロアルキル環を形成し；

Ｅは－CH_2－または－CH_2Z－であり；Ｚは－NR_{46}－、－Ｓ－、－SO_2－または－Ｏ－であり；Ｅが－CH_2－であるときＤは－(CH_2)$_2$－、－(CH_2)$_3$－、－ＣＨ＝ＣＨCH_2－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ≡ＣCH_2－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；ＺがＮR_{45}または－Ｏ－であるときＤは－(CH_2)$_2$－、－(CH_2)$_3$－、－Ｃ(Ｏ)－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；Ｚが－SO_2－または－Ｓ－であるときＤは－(CH_2)$_2$－、－(CH_2)$_3$－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；Ｘ－Ｙは－Ｃ(Ｏ)NR_{46}－、－NR_{47}Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－CH_2CH_2－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－$NR_{48}CH_2$－、－CH_2NR_{49}－、－Ｏ－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－SO_2NR_{50}－、－$NR_{51}SO_2$－またはシクロプロピルであり；Ａは水素、－OR_{52}、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニルまたはハロであり；Ｂは水素、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－$NR_{53}R_{54}$、－Ｏ－R_{55}、－Ｓ－R_{56}または－SO_2－R_{57}であり；R_8～R_{53}およびR_{58}～R_{64}は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアル

ケニル、ヘテロアリールアルキニルまたは置換ヘテロアリールアルキニルであり；R_{54}はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、$-C(O)R_{58}$、$-C(O)OR_{59}$、$-C(O)NR_{60}R_{61}$または$-SO_2R_{62}$であり；

R_{55}～R_{57}はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルまたは置換ヘテロアリールアルキニルであり；R_5は水素または－Ｆであり；R_6は水素、－Ｆまたは$-OR_{63}$であり；そしてR_7は水素、－Ｆまたは$-OR_{64}$であり；但しR_4が$-C(O)NR_{41}R_{42}$、$-C(O)R_{43}$、$-C(O)OR_{44}$または－ＣＮであるときR_5は水素であり；但しＢが水素またはハロであるときＡは水素、ハロまたは$-OR_{52}$ではなく；但しＡが水素、ハロまたは$-OR_{52}$であるときＢは水素またはハロではなく；但しＢがハロ、$-NR_{53}R_{54}$、$-O-R_{55}$、$-S-R_{56}$または$-SO_2R_{57}$であるときR_7は水素であり；但しＸ－Ｙが$-CH_2CH_2-$、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－またはシクロプロピルであるときのみR_6は$-OR_{63}$であり；但しR_6が$-OR_{63}$であるときＡは$-OR_{52}$ではなく；かつ但しR_6が－ＦであるときＡは－Ｃｌ、－Ｂｒまたは－Ｉではない。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物がここに提供される。

【０００７】

他の態様において、ここに記載する式(Ｉ)の化合物の塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、溶媒和物、水和物、代謝物およびプロドラッグを含む誘導体が提供される。さらに提供されるのは、ここに提供する式(Ｉ)の化合物および薬学的に許容される媒体を含む医薬組成物である。

【０００８】

例えば、血小板障害、アテローム性動脈硬化症、癌、骨粗鬆症、線維症、腎臓の糖尿病性ニューロパチー、黄斑変性症および種々の自己免疫性などの医学的障害ならびに慢性炎症疾患の処置、予防または症状軽減方法がここに提供される。本方法の実施に際し、治療有効量の式(Ｉ)の化合物またはその医薬組成物が該障害または状態を有する患者に投与される。

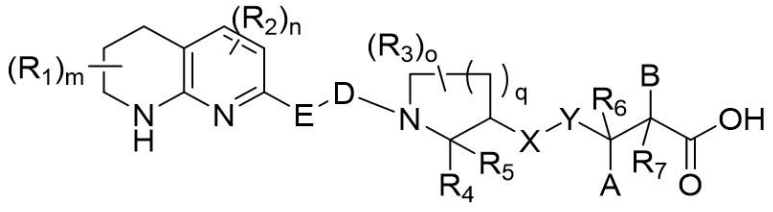
【０００９】

患者におけるαＶβ６インテグリンを阻害する方法がここに記載される。本方法の実施に際し、治療有効量の式(Ｉ)の化合物またはその医薬組成物が該患者に投与される。

【００１０】

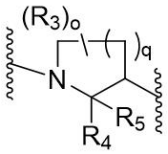
患者におけるαＶβ１インテグリンを阻害する方法がここに記載される。本方法の実施に際し、治療有効量の式(Ｉ)の化合物またはその医薬組成物が該患者に投与される。

【００１１】
細胞におけるＴＧＦβ活性化を阻害する方法がここに提供される。本方法の実施に際し、有効量の式(Ｉ)の化合物またはその医薬組成物が該細胞に投与される。
【００１２】
ある態様において、このおよびその他の要望を満たす、式(Ｉａ)
【化２】



(Ia)

{式中、
ｑは１、２または３であり；
R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{11})_2$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)OR^{11}$、＝Ｏ、＝Ｓおよび－ＣＮから選択され；
ｍは０、１、２、３、４、５および６から選択され；
ｏは０、１、２、３、４、５、６、７および８から選択され；
R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-N(R^{12})_2$、－ＣＮおよび$-NO_2$から選択され；
ｎは０、１または２であり；
R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{13}$、$-SR^{13}$、$-N(R^{13})_2$および－ＣＮから選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏ、＝Ｓおよび＝$N(R^{13})$から選択される二重結合置換基を形成し；
Ｄは結合、$-C(O)-$、$-C\equiv CCH_2-$および$-CH=CHCH_2-$から選択され；
ＥはC_{1-4}アルキレンおよび$-(CH_2)Z-$から選択され、
ここでＺは－ＮＨ－、－Ｓ－、$-SO_2-$および－Ｏ－から選択され；
Ｘ－Ｙは$^{\lambda}-C(O)N(R^{14})-$、$^{\lambda}-N(R^{14})C(O)-$、$^{\lambda}-N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2-$、$^{\lambda}-C(O)O-$、$^{\lambda}-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$、$^{\lambda}-CH=CH-$、$^{\lambda}-C\equiv C-$、$^{\lambda}-N(R^{14})C(R^{15})_2-$、$^{\lambda}-C(R^{15})_2N(R^{14})-$、$^{\lambda}-O-$、$^{\lambda}-OC(R^{15})_2-$、$^{\lambda}-C(R^{15})_2O-$、$^{\lambda}-SO_2N(R^{14})-$および$^{\lambda}-N(R^{14})SO_2-$から選択され；
ここで、$^{\lambda}$はＸ－Ｙから
【化３】



への結合を意味し；
R^6およびR^7は各々独立して各場合水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{16}$および－ＣＮから選択され；
Ａは(ｉ)および(ii)：
(ｉ)水素、ハロゲンおよび－ＣＮまたはＡおよびR^6は一体となってC_{3-6}炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する；
(ii)$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)R^{17}$、$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、$-N($

R^{17})$S(O)_2(R^{17})$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$OC(O)N(R^{17})_2$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$S(O)R^{17}$、－$S(O)_2R^{17}$および－$S(O)_2N(R^{17})_2$；
C_{1-6}アルキル(場合により
ハロゲン、－OR^{17}、－SR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$OC(O)N(R^{17})_2$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})C(O)OR^{17}$、－$N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)R^{17}$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{17})$、－N_3および－CN、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、－OR^{17}、－SR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$OC(O)N(R^{17})_2$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})C(O)OR^{17}$、－$N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)R^{17}$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{17})$、－N_3および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
C_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、－OR^{17}、－SR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$OC(O)N(R^{17})_2$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})C(O)OR^{17}$、－$N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)R^{17}$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{17})$、－N_3および－CN；
場合によりハロゲン、－OR^{17}、－SR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$OC(O)N(R^{17})_2$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})C(O)OR^{17}$、－$N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)R^{17}$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{17})$、－N_3および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択され；
Aが(ii)から選択されるときBは(Ｉ)から選択されまたは
Aが(ｉ)から選択されるときBは(II)から選択され：
(Ｉ)水素、ハロゲンおよび－CNまたはBおよびR^7は一体となってC_{3-6}炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する；
(II)－OR^{18}、－SR^{18}、－$N(R^{18})_2$、－$C(O)R^{18}$、－$C(O)OR^{18}$、－$OC(O)R^{18}$、－$OC(O)N(R^{18})_2$、－$C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(O)R^{18}$、－$N(R^{18})C(O)OR^{18}$、－$N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、－$S(O)R^{18}$、－$S(O)_2R^{18}$および－$S(O)_2N(R^{18})_2$；
C_{1-6}アルキル(場合により：
ハロゲン、－OR^{18}、－SR^{18}、－$N(R^{18})_2$、－$C(O)R^{18}$、－$C(O)OR^{18}$、－$OC(O)R^{18}$、－$OC(O)N(R^{18})_2$、－$C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(O)R^{18}$、－$N(R^{18})C(O)OR^{18}$、－$N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、－$N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、－$S(O)R^{18}$、－$S(O)_2R^{18}$、－$S(O)_2N(R^{18})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{18})$、－N_3、－CN、C_{3-1}

$_0$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は場合によりハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$-OR^{18}$、$-SR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-C(O)R^{18}$、$-C(O)OR^{18}$、$-OC(O)R^{18}$、$-OC(O)N(R^{18})_2$、$-C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(O)R^{18}$、$-N(R^{18})C(O)OR^{18}$、$-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、$-S(O)R^{18}$、$-S(O)_2R^{18}$、$-S(O)_2N(R^{18})_2$、$-NO_2$、$=O$、$=S$、$=N(R^{18})$、$-N_3$および$-CN$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
C_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環〔何れも場合により：
ハロゲン、$-OR^{18}$、$-SR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-C(O)R^{18}$、$-C(O)OR^{18}$、$-OC(O)R^{18}$、$-OC(O)N(R^{18})_2$、$-C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(O)R^{18}$、$-N(R^{18})C(O)OR^{18}$、$-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、$-S(O)R^{18}$、$-S(O)_2R^{18}$、$-S(O)_2N(R^{18})_2$、$-NO_2$、$=O$、$=S$、$=N(R^{18})$、$-N_3$および$-CN$；
C_{1-6}アルキル(場合により：
ハロゲン、$-OR^{18}$、$-SR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-C(O)R^{18}$、$-C(O)OR^{18}$、$-OC(O)R^{18}$、$-OC(O)N(R^{18})_2$、$-C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(O)R^{18}$、$-N(R^{18})C(O)OR^{18}$、$-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、$-S(O)R^{18}$、$-S(O)_2R^{18}$、$-S(O)_2N(R^{18})_2$、$-NO_2$、$=O$、$=S$、$=N(R^{18})$、$-N_3$、$-CN$、$C_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび$=O$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび$=O$から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている〕；
R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}およびR^{16}は各々独立して各場合水素、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから選択され；
R^{15}は独立して各場合水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから選択され；
R^{17}は独立して各場合：
水素；
場合によりハロゲン、$-OR^{21}$、$-SR^{21}$、$-N(R^{21})_2$、$-C(O)R^{21}$、$-C(O)OR^{21}$、$-OC(O)R^{21}$、$-OC(O)N(R^{21})_2$、$-C(O)N(R^{21})_2$、$-N(R^{21})C(O)R^{21}$、$-NO_2$、$=O$、$=S$、$=N(R^{21})$、$-N_3$および$-CN$から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{21}$、$-SR^{21}$、$-N(R^{21})_2$、$-C(O)R^{21}$、$-C(O)OR^{21}$、$-OC(O)R^{21}$、$-OC(O)N(R^{21})_2$、$-C(O)N(R^{21})_2$、$-N(R^{21})C(O)R^{21}$、$-N(R^{21})C(O)OR^{21}$、$-N(R^{21})C(O)N(R^{21})_2$、$-N(R^{21})C(S)N(R^{21})_2$、$-N(R^{21})S(O)_2(R^{21})$、$-S(O)R^{21}$、$-S(O)_2R^{21}$、$-S(O)_2N(R^{21})_2$、$-NO_2$、$=O$、$=S$、$=N(R^{21})$、$-N_3$および$-CN$から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環
から選択され；
R^{18}は独立して各場合：
水素；

Ｃ$_{1-6}$アルキル(場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{22}、－ＳＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ^{22})、－Ｎ$_3$、－ＣＮ、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－ＳＲ^{22}および－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－ＳＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{22})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ^{22})、－Ｎ$_3$、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；
ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択され；
Ｒ^{21}およびＲ^{22}は各々独立して各場合：
水素；
場合によりハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-4}$アルキル(ここで、各Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は場合によりＣ$_{1-4}$アルキル、－Ｎ(Ｒ^{23})$_2$および－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{23})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-6}$炭素環および３～１２員ヘテロ環
から選択され；そして
Ｒ^{23}は独立して各場合水素およびＣ$_{1-4}$アルキルから選択される。}
の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【００１３】

ある態様において、本発明は、薬学的に許容される添加物および式(Ｉａ)の化合物または塩を含む、医薬組成物を提供する。

【００１４】

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるアルファＶインテグリンを調節する方法であって、対象に式(Ｉａ)の化合物もしくは塩または式(Ｉａ)の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【００１５】

ある実施態様において、アルファＶインテグリンはアルファＶベータ１インテグリンである。

【００１６】

ある実施態様において、アルファＶインテグリンはアルファＶベータ６インテグリンである。

【００１７】

ある態様において、本発明は、疾患または状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に式(Ｉａ)の化合物もしくは塩または式(Ｉａ)の化合物もしくは塩を含む医薬組成物を投与することを含む、方法提供する。

【００１８】
ある実施態様において、疾患または状態は特発性肺線維症、全身性エリテマトーデス関連間質性肺疾患、関節リウマチ、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、固形腫瘍、血液腫瘍、臓器移植、アルポート症候群、間質性肺疾患、放射線誘導線維症、ブレオマイシン誘導線維症、アスベスト誘導線維症、インフルエンザ誘導線維症、凝固誘導線維症、血管傷害誘導線維症、大動脈狭窄および心線維症から選択される。
【図面の簡単な説明】
【００１９】
【図１】中間体１０の合成を示すスキーム１を示す。
【００２０】
【図２】式(VII)の化合物の合成を示すスキーム２を示す。
【００２１】
【図３】式(VII)の化合物の他の合成を示すスキーム４を示す。
【００２２】
【図４】式(VIII)の化合物の合成を示すスキーム６を示す。
【００２３】
【図５】式(VIII)の化合物の他の合成を示すスキーム１０を示す。
【００２４】
【図６】式(VIII)のアミドおよびスルホンアミドの合成を示すスキーム１２を示す。
【００２５】
【図７】中央ピペリジン環が置換されているおよび／またはＥ－Ｄがプロピルではない化合物の合成を示すスキーム１４を示す。
【発明を実施するための形態】
【００２６】
引用による取り込み
本明細書に記載する全ての刊行物、特許および特許出願は、各個々の刊行物、特許または特許出願が具体的にかつ個々に引用により本明細書に包含されると示されたのと同程度に引用により本明細書に包含させる。
【００２７】
発明の詳細な記載
定義
他に定義されない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されるのと同じ意味を有する。一つの用語に複数の定義が存在するならば、特に断らない限り本セクションのものが優先する。
【００２８】
ここで使用する限りおよび特に断らない限り、用語「約」および「おおよそ」は、数値または数値範囲の特性と関連して使用されるとき、値または数値範囲が、なお特定の性質を説明しながら、当業者に合理的とみなされる範囲まで逸脱し得る。具体的に、用語「約」および「おおよそ」は、この状況で使用されるとき、数値または数値範囲が記載する値または数値範囲から５％、４％、３％、２％、１％、０.９％、０.８％、０.７％、０.６％、０.５％、０.４％、０.３％、０.２％または０.１％変わり得ることを示す。
【００２９】
「アルキル」は、それ自体または他の置換基の一部として、親アルカンの単一炭素原子からの１水素原子の除去に由来する飽和、分岐鎖または直鎖単価炭化水素ラジカルをいう。典型的アルキル基は、メチル；エチル；プロパン－１－イル、プロパン－２－イルなどのプロピル；ブタン－１－イル、ブタン－２－イル、２－メチル－プロパン－１－イル、２－メチル－プロパン－２－イルなどのブチル；などを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、アルキル基は１～２０個の炭素原子(C_1－C_{20}アルキル)を含む。他の実施態様において、アルキル基は１～１０個の炭素原子(C_1－C_{10}アルキル)

を含む。さらに他の実施態様において、アルキル基は１～６個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル)を含む。

【００３０】

「アルケニル」は、それ自体または他の置換基の一部として、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有する分岐鎖または直鎖アルキル基をいう。該ラジカルは、親アルケンの単一炭素原子からの１個の水素原子の除去に由来する。該基は二重結合についてｃｉｓ配座でもｔｒａｎｓ配座でもよい。典型的アルケニル基は、エテニル；プロプ－１－エン－１－イル、プロプ－１－エン－２－イル、プロプ－２－エン－１－イル(アリル)、プロプ－２－エン－２－イル、シクロプロプ－１－エン－１－イルなどのプロペニル；シクロプロプ－２－エン－１－イル；ブト－１－エン－１－イル、ブト－１－エン－２－イル、２－メチル－プロプ－１－エン－１－イル、ブト－２－エン－１－イル、ブト－２－エン－１－イル、ブト－２－エン－２－イル、ブタ－１,３－ジエン－１－イル、ブタ－１,３－ジエン－２－イル、シクロブト－１－エン－１－イル、シクロブト－１－エン－３－イル、シクロブタ－１,３－ジエン－１－イルなどのブテニル；などを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、アルケニル基は１～２０個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_{20}$アルケニル)を含む。他の実施態様において、アルケニル基は１～１０個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルケニル)を含む。さらに他の実施態様において、アルケニル基は１～６個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルケニル)を含む。

【００３１】

「アルキニル」は、それ自体または他の置換基の一部として、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有する分岐鎖または直鎖アルキル基をいう。該ラジカルは、親アルキンの単一炭素原子からの１個の水素原子の除去に由来する。典型的アルキニル基は、エチニル；プロプ－１－イン－１－イル、プロプ－２－イン－１－イルなどのプロピニル；ブト－１－イン－１－イル、ブト－１－イン－３－イル、ブト－３－イン－１－イルなどのブチニル；などを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、アルキニル基は１～２０個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_{20}$アルキニル)を含む。他の実施態様において、アルキニル基は１～１０個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキニル)を含む。さらに他の実施態様において、アルキニル基は１～６個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキニル)を含む。

【００３２】

「アリール」は、それ自体または他の置換基の一部として、ここに定義する、親芳香環系の単一炭素原子からの１個の水素原子の除去に由来する単価芳香族炭化水素基をいう。典型的アリール基は、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ－２,４－ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、トリナフタレン由来の基などを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、アリール基は６～２０個の炭素原子(Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリール)を含む。他の実施態様において、アリール基は６～１５個の炭素原子(Ｃ$_6$－Ｃ$_{15}$アリール)を含む。さらに他の実施態様において、アリール基は６～１０個の炭素原子(Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール)を含む。

【００３３】

「アリールアルキル」は、それ自体または他の置換基の一部として、炭素原子、典型的に末端またはsp^3炭素原子に結合した水素原子の１個が、ここに記載する、アリール基で置換されている非環式アルキル基をいう。典型的アリールアルキル基は、ベンジル、２－フェニルエタン－１－イル、２－フェニルエテン－１－イル、ナフチルメチル、２－ナフチルエタン－１－イル、２－ナフチルエテン－１－イル、ナフトベンジル、２－ナフトフェニルエタン－１－イルなどを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、アリールアルキル基は(Ｃ$_6$－Ｃ$_{30}$)アリールアルキル、例えば、アリールアルキル基のアルキル部分は(Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$)アルキルであり、アリール部分は(Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$)アリー

ルである。他の実施態様において、アリールアルキル基は(Ｃ６－Ｃ２０)アリールアルキル、例えば、アリールアルキル基のアルキル部分は(Ｃ１－Ｃ８)アルキルであり、アリール部分は(Ｃ６－Ｃ１２)アリールである。さらに他の実施態様において、アリールアルキル基は(Ｃ６－Ｃ１５)アリールアルキル、例えば、アリールアルキル基のアルキル部分は(Ｃ１－Ｃ５)アルキルであり、アリール部分は(Ｃ６－Ｃ１０)アリールである。

【００３４】

「アリールアルケニル」は、それ自体または他の置換基の一部として、炭素原子に結合した水素原子の１個が、ここに定義するアリール基で置換されている、非環式アルケニル基をいう。ある実施態様において、アリールアルケニル基は(Ｃ６－Ｃ３０)アリールアルケニル、例えば、アリールアルケニル基のアルケニル部分は(Ｃ１－Ｃ１０)アルケニルであり、アリール部分は(Ｃ６－Ｃ２０)アリールである。他の実施態様において、アリールアルケニル基は(Ｃ６－Ｃ２０)アリールアルケニル、例えば、アリールアルケニル基のアルケニル部分は(Ｃ１－Ｃ８)アルケニルであり、アリール部分は(Ｃ６－Ｃ１２)アリールである。さらに他の実施態様において、アリールアルケニル基は(Ｃ６－Ｃ１５)アリールアルケニル、例えば、アリールアルケニル基のアルケニル部分は(Ｃ１－Ｃ５)アルケニルであり、アリール部分は(Ｃ６－Ｃ１０)アリールである。

【００３５】

「アリールアルキニル」は、それ自体または他の置換基の一部として、炭素原子に結合した水素原子の１個が、ここに定義するアリール基で置換されている、非環式アルキニル基をいう。ある実施態様において、アリールアルキニル基は(Ｃ６－Ｃ３０)アリールアルキニル、例えば、アリールアルキニル基のアルキニル部分は(Ｃ１－Ｃ１０)アルキニルであり、アリール部分は(Ｃ６－Ｃ２０)アリールである。他の実施態様において、アリールアルキニル基は(Ｃ６－Ｃ２０)アリールアルキニル、例えば、アリールアルキニル基のアルキニル部分は(Ｃ１－Ｃ８)アルキニルであり、アリール部分は(Ｃ６－Ｃ１２)アリールである。さらに他の実施態様において、アリールアルキニル基は(Ｃ６－Ｃ１５)アリールアルキニル、例えば、アリールアルキニル基のアルキニル部分は(Ｃ１－Ｃ５)アルキニルであり、アリール部分は(Ｃ６－Ｃ１０)アリールである。

【００３６】

ここで使用する「炭素環」は、環の各原子が炭素であり、飽和、不飽和または芳香環をいう。炭素環は、３～１０員単環式環および６～１２員二環式環を含む。二環式炭素環の各環は、飽和、不飽和および芳香環から選択され得る。二環式炭素環は、縮合、架橋またはスピロ環系であり得る。ある実施態様において、炭素環はアリールである。ある実施態様において、炭素環はシクロアルキルである。ある実施態様において、炭素環はシクロアルケニルである。例示的実施態様において、芳香環、例えば、フェニルは、飽和または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンまたはシクロヘキセンに縮合し得る。原子価により許容される限り、飽和、不飽和および芳香族二環式環のあらゆる組み合わせが炭素環式の定義に含まれる。炭素環の例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、アダマンチル、フェニル、インダニルおよびナフチルを含む。炭素環はここに記載する置換基などの１以上の置換基で場合により置換されていてよい。

【００３７】

「シクロアルキル」は、それ自体または他の置換基の一部として、親シクロアルカンの単一炭素原子からの１個の水素原子の除去に由来する、飽和環状単価炭化水素ラジカルをいう。典型的シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルシクロペンテニル；などを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、シクロアルキル基は３～１５個の炭素原子(Ｃ３－Ｃ１５シクロアルキル)を含む。他の実施態様において、シクロアルキル基は３～１０個の炭素原子(Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル)を含む。さらに他の実施態様において、シクロアルキル基は３～８個の炭素原子(Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル)を含む。用語「シクロアルキル」は、単一ラジカルおよび５～１５炭素原子を有する多環状炭化水素環系も含む。多環状シクロアルキル環の例は、例えば、ノルボロニル、ピニルおよびアダマンチルを含む、架橋、縮合およびスピロシクロアルキル環系

を含む。

【００３８】

「シクロアルケニル」は、それ自体または他の置換基の一部として、親シクロアルケンの単一炭素原子からの１個の水素原子の除去に由来する不飽和環状単価炭化水素ラジカルをいう。典型的シクロアルケニル基は、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン；などを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、シクロアルケニル基は３～１５個の炭素原子(C_3-C_{15}シクロアルケニル)を含む。他の実施態様において、シクロアルケニル基は３～１０個の炭素原子(C_3-C_{10}シクロアルケニル)を含む。さらに他の実施態様において、シクロアルケニル基は３～８個の炭素原子(C_3-C_8シクロアルケニル)を含む。用語「シクロアルケニル」は、単一ラジカルおよび５～１５炭素原子とアルケニル基を有する多環状炭化水素環系も含む。

【００３９】

「シクロヘテロアルキル」は、それ自体または他の置換基の一部として、炭素原子(および所望により任意の関連水素原子)の１以上が、各々、互いに独立して、下の「ヘテロアルキル」に定義する同一または異なるヘテロ原子またはヘテロ原子基で置換されている、シクロアルキル基をいう。ある実施態様において、シクロヘテロアルキル基は３～１５個の炭素原子(C_3-C_{15}シクロヘテロアルキル)を含む。他の実施態様において、シクロヘテロアルキル基は３～１０個の炭素原子(C_3-C_{10}シクロヘテロアルキル)を含む。さらに他の実施態様において、シクロヘテロアルキル基は３～８個の炭素原子(C_3-C_8シクロヘテロアルキル)を含む。用語「シクロヘテロアルキル」はまた単一ラジカルおよび５～１５炭素原子を有する、少なくとも１個のヘテロ原子を有する多環状炭化水素環系も含む。

【００４０】

「シクロヘテロアルケニル」は、それ自体または他の置換基の一部として、炭素原子(および所望により任意の関連水素原子)の１以上が、各々、互いに独立して、下の「ヘテロアルケニル」に定義する同一または異なるヘテロ原子またはヘテロ原子基で置換されている、シクロアルケニル基をいう。ある実施態様において、シクロヘテロアルケニル基は３～１５個の炭素原子(C_3-C_{15}シクロヘテロアルケニル)を含む。他の実施態様において、シクロヘテロアルキル基は３～１０個の炭素原子(C_3-C_{10}シクロヘテロアルケニル)を含む。さらに他の実施態様において、シクロヘテロアルキル基は３～８個の炭素原子(C_3-C_8シクロヘテロアルケニル)を含む。用語「シクロヘテロアルケニル」はまた単一ラジカルおよび５～１５炭素原子を有する、少なくとも１個のヘテロ原子および１個のアルケニル基を有する多環状炭化水素環系も含む。

【００４１】

「化合物」は、ここに開示する構造式に含まれる化合物をいい、構造が具体的にここに開示されるこれらの式内のあらゆる具体的化合物を含む。化合物は、その化学構造および／または化学名で特定する。ここに記載する化合物は、１以上のキラル中心および／または二重結合を含み得て、故に、二重結合異性体(すなわち、幾何異性体)、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在し得る。従って、ここに記載する化学構造は、構造に記載される立体異性的に純粋な形態(例えば、幾何異性的に純粋、エナンチオマー的に純粋またはジアステレオマー的に純粋)を含む。ここに記載する化学構造はまた記載する化合物のエナンチオマーおよび立体異性誘導体を含む。エナンチオマーおよび立体異性混合物は、当業者に周知の分離技術またはキラル合成技術を使用して、成分エナンチオマーまたは立体異性体に分割できる。化合物はまた、エノール形態、ケト形態およびそれらの混合物を含む、数互変異性形態でも存在し得る。従って、ここに記載する化学構造は、記載化合物の全ての可能な互変異性形態を含む。記載する化合物は、１以上の原子が天然で通常みられる原子質量と異なる原子質量を有する、同位体標識された化合物含む。ここに開示する化合物に取り込まれ得る同位体の例は、^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}Oなどを含むが、これらに限定されない。化合物は溶媒和されていない形態および水和された形態を含む溶媒和された形態で存在し得る。一般

に、化合物は水和または溶媒和され得る。ある化合物は、複数の結晶または非晶質形態で存在し得る。一般に、全ての物理的形態は、ここで企図される用途について等価であり、本発明ン範囲内であることが意図される。さらに、化合物の部分構造が記載されるとき、波線は、該部分構造の分子の残りへの結合点を指すと理解されるべきである。

【００４２】

「ハロ」は、それ自体または他の置換基の一部として、ラジカル－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒまたは－Ｉをいう。

【００４３】

「ヘテロアルキル」は、それ自体または他の置換基の一部として、炭素原子(および所望により任意の関連水素原子)の１以上が、各々、互いに独立して、同一または異なるヘテロ原子またはヘテロ原子基で置換されている、アルキル基をいう。炭素原子を置換し得る典型的ヘテロ原子またはヘテロ原子基は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｓｉ－、－ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＨ－などおよびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。ヘテロ原子またはヘテロ原子基は、アルキル基の任意の内部位置に配置され得る。これらの基に包含され得る典型的ヘテロ原子基は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｏ－Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｏ－Ｓ－、－ＮＲ^{501}Ｒ^{502}、＝Ｎ－Ｎ＝、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{503}Ｒ^{504}、－ＰＲ^{505}－、－Ｐ(Ｏ)$_2$－、－ＰＯＲ^{506}－、－Ｏ－Ｐ(Ｏ)$_2$－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＳｎＲ^{507}Ｒ^{508}などを含むが、これらに限定されず、ここでＲ^{501}、Ｒ^{502}、Ｒ^{503}、Ｒ^{504}、Ｒ^{505}、Ｒ^{506}、Ｒ^{507}およびＲ^{508}は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニルまたはヘテロアリールアルキニルおよびそれらの置換カウンターパートである。

【００４４】

「ヘテロアルケニル」は、炭素原子(および所望により任意の関連水素原子)の１以上が、各々、互いに独立して、同一または異なるヘテロ原子またはヘテロ原子基で置換されたアルケニル基をいう。炭素原子を置換し得る典型的ヘテロ原子またはヘテロ原子基は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｓｉ－、－ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＨ－などおよびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。ヘテロ原子またはヘテロ原子基は、アルケニル基の任意の内部位置に配置され得る。これらの基に包含され得る典型的ヘテロ原子基は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｏ－Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｏ－Ｓ－、－ＮＲ^{509}Ｒ^{510}、＝Ｎ－Ｎ＝、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{511}Ｒ^{512}、－ＰＲ^{514}－、－Ｐ(Ｏ)$_2$－、－ＰＯＲ^{514}－、－Ｏ－Ｐ(Ｏ)$_2$－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＳｎＲ^{515}Ｒ^{516}などを含むが、これらに限定されず、ここでＲ^{509}、Ｒ^{510}、Ｒ^{511}、Ｒ^{512}、Ｒ^{513}、Ｒ^{514}、Ｒ^{515}およびＲ^{516}は、独立して水素、アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。

【００４５】

「ヘテロアルキニル」は、それ自体または他の置換基の一部として、炭素原子(および所望により任意の関連水素原子)の１以上が、各々、互いに独立して、同一または異なるヘテロ原子またはヘテロ原子基で置換された、アルキニル基をいう。炭素原子を置換し得る典型的ヘテロ原子またはヘテロ原子基は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ－、－Ｓｉ－、－ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)－、－Ｓ(Ｏ)$_2$－、－Ｓ(Ｏ)ＮＨ－、－Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＨ－などおよびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。ヘテロ原子またはヘテロ原子基は、アルキニル基の任意の内部位置に配置され得る。これらの基に包含され得る典型的ヘテロ原子基は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｏ－Ｏ－、－Ｓ－Ｓ－、－Ｏ－Ｓ－、－ＮＲ^{517}Ｒ^{518}、＝Ｎ－Ｎ＝、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ＝Ｎ－ＮＲ^{519}Ｒ^{520}、－ＰＲ^{521}－、－Ｐ(Ｏ)$_2$－、－ＰＯＲ$_{52}{}^{2}$－、－Ｏ－Ｐ(Ｏ)$_2$－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＳｎＲ^{523}Ｒ^{524}などを含むが、これらに限定されず、ここでＲ^{517}、Ｒ^{518}、Ｒ^{519}、Ｒ^{520}、Ｒ^{5}

R^{521}、R^{522}、R^{523}およびR^{524}は、独立して水素、アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。

【００４６】

「ヘテロアリール」は、それ自体または他の置換基の一部として、上に定義した、親ヘテロ芳香環系の単一原子からの１個の水素原子の除去に由来する、単価ヘテロ芳香族ラジカルをいう。典型的ヘテロアリール基は、アクリジン、β－カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、キサンテン由来の基などを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、ヘテロアリール基は５～２０個の環原子(５～２０員ヘテロアリール)を含む。他の実施態様において、ヘテロアリール基は５～１０個の環原子(５～１０員ヘテロアリール)を含む。ヘテロアリール基の例は、フラン、チオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、インドール、ピリジン、ピラゾール、キノリン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾールおよびピラジン由来のものを含む。

【００４７】

「ヘテロアリールアルキル」は、それ自体または他の置換基の一部としては、炭素原子、典型的に末端またはsp^3炭素原子に結合した水素原子の１個がヘテロアリール基で置換されている、非環式アルキル基をいう。ある実施態様において、ヘテロアリールアルキル基は６～２１員ヘテロアリールアルキル、例えば、ヘテロアリールアルキルのアルキル部分は(C_1－C_6)アルキルであり、ヘテロアリール部分は５～１５員ヘテロアリールである。他の実施態様において、ヘテロアリールアルキルは６～１３員ヘテロアリールアルキル、例えば、ヘテロアルキル部分は(C_1－C_3)アルキルであり、ヘテロアリール部分は５～１０員ヘテロアリールである。

【００４８】

「ヘテロアリールアルケニル」は、それ自体または他の置換基の一部としては、炭素原子に結合した水素原子の１個がヘテロアリール基で置換されている、非環式アルケニル基をいう。ある実施態様において、ヘテロアリールアルケニル基は５～２１員ヘテロアリールアルケニル、例えば、ヘテロアリールアルケニルのアルケニル部分は(C_2－C_6)アルケニルであり、ヘテロアリール部分は３～１５員ヘテロアリールである。他の実施態様において、ヘテロアリールアルケニルは６～１３員ヘテロアリールアルケニル、例えば、アルケニル部分は(C_3)アルケニルであり、ヘテロアリール部分は３～１０員ヘテロアリールである。

【００４９】

「ヘテロアリールアルキニル」は、それ自体または他の置換基の一部としては、炭素原子に結合した水素原子の１個がヘテロアリール基で置換されている、非環式アルキニル基をいう。ある実施態様において、ヘテロアリールアルキニル基は５～２１員ヘテロアリールアルキニル、例えば、ヘテロアリールアルキニルのアルキニル部分は(C_2－C_6)アルキニルであり、ヘテロアリール部分は３～１５員ヘテロアリールである。他の実施態様において、ヘテロアリールアルキニルは６～１３員ヘテロアリールアルキニル、例えば、アルキニル部分は(C_3)アルキニルであり、ヘテロアリール部分は３～１０員ヘテロアリールである。

【００５０】

ここで使用する「ヘテロ環」は、１以上のヘテロ原子を含む、飽和、不飽和、非芳香族または芳香環をいう。ヘテロ原子はN、O、Si、P、BおよびS原子を含む。ヘテロ環の例は、３～１０員単環式環および６～１２員二環式環を含む。二環式ヘテロ環の各環は

、飽和、不飽和および芳香環から選択され得る。ある実施態様において、ヘテロ環は、は、酸素、窒素、硫黄または任意のそれらの組み合わせから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む。ある実施態様において、ヘテロ環は、酸素、窒素または任意のそれらの組み合わせから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む。ある実施態様において、ヘテロ環は、酸素、硫黄または任意のそれらの組み合わせから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む。ある実施態様において、ヘテロ環は、窒素、硫黄または任意のそれらの組み合わせから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む。ヘテロ環は、ヘテロ環の炭素または窒素原子などの、原子価により許容される、ヘテロ環の任意の原子を介して分子の残りに結合し得る。ある実施態様において、ヘテロ環はヘテロアリールである。ある実施態様において、ヘテロ環はヘテロシクロアルキルである。ヘテロ環の例は、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリニル、インダゾリル、インドリルおよびキノリニルを含む。二環式ヘテロ環は、縮合、架橋またはスピロ環系であり得る。例示的実施態様において、ヘテロ環、例えば、ピリジルは、飽和または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンまたはシクロヘキセンに縮合し得る。ヘテロ環はここに記載する置換基などの１以上の置換基で場合により置換されていてよい。

【００５１】

「水和物」は、付加物の形成をもたらす、化学量論比でのここに記載する化合物の結晶格子への水の取り込みをいう。ここに示す水和された形態の化合物も、ここに開示されると考えられる。水和物を製造する方法は、水蒸気含有雰囲気での保存、水を含む剤形または例えば、結晶化(すなわち、水または混合水性溶媒から)、凍結乾燥、湿式造粒、水性フィルムコーティングまたは噴霧乾燥をなどの日常的医薬品加工工程を含むが、それらに限定されない。水和物は、ある状況下、結晶溶媒和物から、水蒸気への暴露または無水物質の水への懸濁により形成され得る。水和物は、水和物多形をもたらす、１を超える形態にも結晶化し得る。例えば、(Guillory, K., Chapter 5, pp. 202205 in Polymorphism in Pharmaceutical Solids, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1999)参照。水和物を製造する上記方法は、十分に当業者の範囲内であり、完全に慣用的であり、当分野で典型的を超える実験を何ら必要としない。水和物は、例えば、単結晶Ｘ線回折、Ｘ線粉末回折、偏光光学顕微鏡法、熱顕微鏡法、熱重量分析、示差熱分析、示差走査熱量測定、ＩＲスペクトロスコピー、ラマンスペクトロスコピーおよびＮＭＲスペクトロスコピーなどの、当業者に周知の方法で特徴づけおよび／または分析し得る。(Brittain, H., Chapter 6, pp. 205 208 in Polymorphism in Pharmaceutical Solids, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, 1999)。さらに、例えば、HOLODIAG, Pharmaparc II, Voie de l'Innovation, 27 100 Val de Reuil, France(http://www.holodiag.com)などの、多くの営利会社が水和物の調製および／または特徴づけを含むサービスを日常的に提供する。

【００５２】

「親芳香環系」は、共役π電子系を有する不飽和環状または多環式環系をいう。具体的に「親芳香環系」の定義に含まれるのは、例えば、フルオレン、インダン、インデン、フェナレンなどの、環の１以上が芳香族および環の１以上が飽和または不飽和であり、縮合環系である。典型的親芳香環系は、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フルオランテン、フルオレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ－２,４－ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、プレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、トリナフタレンなどを含むが、これらに限定されない。飽和環系は、１以上のヘテロ原子を含み得る。

【００５３】

「親ヘテロ芳香環系」は、１以上の炭素原子(および所望により任意の関連水素原子)が各々独立して同一または異なるヘテロ原子で置換されている、親芳香環系をいう。炭素原子を置換する典型的ヘテロ原子は、Ｎ、Ｐ、Ｏ、Ｓ、Ｓｉなどを含むが、これらに限定されない。「親ヘテロ芳香環系」の定義内に具体的に含まれるのは、例えば、ベンゾジオキサン、ベンゾフラン、クロマン、クロメン、インドール、インドリン、キサンテンなど、環の１以上が芳香族であり、環の１以上が飽和または不飽和であり、縮合環系である。典型的親ヘテロ芳香環系は、アルシンドール、カルバゾール、β－カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、キサンテンなどを含むが、これらに限定されない。飽和環系は、１以上のヘテロ原子を含み得る。

【００５４】

「薬学的に許容される塩」は、親化合物の所望の薬理学的活性を有する、化合物の塩をいう。このような塩は、(１)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などなどの無機酸と形成された；または酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３－(４－ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１,２－エタン－ジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、４－メチルビシクロ[２.２.２]－オクト－２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、３級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸と形成された酸付加塩；または(２)親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンまたはアルミニウムイオンで置換されたとき形成される；またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、Ｎ－メチルグルカミンなどの有機塩基と配位する塩基付加塩を含む。

【００５５】

「予防する」または「予防」は疾患または障害を獲得するリスクの減少をいう(すなわち、疾患に曝されるか素因があり得るが、まだ疾患の症状を経験していないまたは示していない患者における疾患の臨床症状の少なくとも１個の進展阻止)。疾患または障害を予防するまたは予防の治療のための適用は、‘予防’として知られる。ある実施態様において、ここに提供する化合物は、長期間にわたる低長期副作用のため、優れた予防を提供する。

【００５６】

「保護基」は、分子における反応性官能基に結合したとき、化学合成注の該官能基の反応性をマスク、減少または阻止する、原子の集団をいう。保護基の例は、Green et al., “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2nd ed. 1991)およびHarrison et al., “Compendium of Synthetic Organic Methods”, Vols. 18 (John Wiley and Sons, 19711996)に見られ得る。代表的アミノ保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(「ＣＢＺ」)、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル(「Ｂｏｃ」)、トリメチルシリル(「ＴＭＳ」)、２－トリメチルシリル－エタンスルホニル(「ＳＥＳ」)、トリチルおよび置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル(「ＦＭＯＣ」)、ニトロ－ベラトリルオキシカルボニル(「ＮＶＯＣ」)などを含むが、それらに限定されない。代表的ヒドロキシ保護基は、ベンジルおよびトリチルエーテルならびにアルキルエーテル、

テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテルおよびアリルエーテルなど、ヒドロキシ基がアシル化またはアルキル化されたものを含むが、それらに限定されない。

【００５７】

「溶媒和物」は、付加物の形成をもたらす、化学量論比でのここに記載する化合物の結晶格子への溶媒をいう。さらに、ここに記載する化合物は、溶媒和されていない形態および水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒で溶媒和された形態で存在し得る。ここに示す化合物の溶媒和された形態も、ここに開示されると考えられる。溶媒和物を製造する方法は、溶媒を含む雰囲気での保存、溶媒を含む剤形または例えば、結晶化(すなわち、溶媒または混合溶媒から)、蒸気拡散などの日常的医薬品加工工程を含むが、それらに限定されない。溶媒和物、ある状況下、他の結晶溶媒和物または水和物から、溶媒への暴露または溶媒への物質の懸濁により形成され得る。溶媒和物は、溶媒和物多形をもたらす、１を超える形態にも結晶化し得る。例えば、(Guillory, K., Chapter 5, pp. 205 208 in Polymorphism in Pharmaceutical Solids, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1999)参照。溶媒和物を製造する上記方法は、十分に当業者の範囲内であり、完全に慣用的であり、当分野で定常的を超える実験を何ら必要としない。溶媒和物は、例えば、単結晶Ｘ線回折、Ｘ線粉末回折、偏光光学顕微鏡法、熱顕微鏡法、熱重量分析、示差熱分析、示差走査熱量測定、ＩＲスペクトロスコピー、ラマンスペクトロスコピーおよびＮＭＲスペクトロスコピーなどの、当業者に周知の方法で特徴づけおよび／または分析し得る。(Brittain, H., Chapter 6, pp. 205208 in Polymorphism in Pharmaceutical Solids, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, 1999)。さらに、例えば、HOLODIAG, Pharmaparc II, Voie de l'Innovation, 27 100 Val de Reuil, France(http://www.holodiag.com)などの、多くの営利会社が溶媒和物の調製および／または特徴づけを含むサービスを日常的に提供している。

【００５８】

「置換」は、特定の基またはラジカルの修飾に使用するとき、該特定の基またはラジカルの水素原子の１以上が、各々、互いに独立して、同一または異なる置換基で置換されることをいう。該特定の基またはラジカルにおける飽和炭素原子の置換に有用な置換基は、R^a、ハロ、$-O^-$、$=O$、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S^-$、$=S$、$-NR^cR^c$、$=NR^b$、$=N-OR^b$、トリハロメチル、$-CF_3$、$-CN$、$-OCN$、$-SCN$、$-NO$、$-NO_2$、$-N-OR^b$、$-N-NR^cR^c$、$-NR^bS(O)_2R^b$、$=N_2$、$-N_3$、$-S(O)_2R^b$、$-S(O)_2NR^bR^b$、$-S(O)_2O^-$、$-S(O)_2OR^b$、$-OS(O)_2R^b$、$-OS(O)_2O^-$、$-OS(O)_2OR^b$、$-OS(O)_2NR^cNR^c$、$-P(O)(O^-)_2$、$-P(O)(OR^b)(O^-)$、$-P(O)(OR^b)(OR^b)$、$-C(O)R^b$、$-C(O)NR^b-OR^b$、$-C(S)R^b$、$-C(NR^b)R^b$、$-C(O)O^-$、$-C(O)OR^b$、$-C(S)OR^b$、$-C(O)NR^cR^c$、$-C(NR^b)NR^cR^c$、$-OC(O)R^b$、$-OC(S)R^b$、$-OC(O)O^-$、$-OC(O)OR^b$、$-OC(O)NR^cR^c$、$-OC(NCN)NR^cR^c$、$-OC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)R^b$、$-NR^bC(S)R^b$、$-NR^bC(O)O^-$、$-NR^bC(O)OR^b$、$-NR^bC(NCN)OR^b$、$-NR^bS(O)_2NR^cR^c$、$-NR^bC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)NR^cR^c$、$-NR^bC(S)NR^cR^c$、$-NR^bC(S)NR^bC(O)R^a$、$-NR^bS(O)_2OR^b$、$-NR^bS(O)_2R^b$、$-NR^bC(NCN)NR^cR^c$、$-NR^bC(NR^b)R^b$および$-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$を含み、ここで、各R^aは独立して、アリール、置換アリール、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニ

ル、ヘテロアリールアルキニルまたは置換ヘテロアリールアルキニルであり；各R^bは独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルまたは置換ヘテロアリールアルキニルであり；そして各R^cは独立してR^bであるかあるいは２個のR^cは、それらが結合している窒素原子と一体となって４員、５員、６員または７員シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニルまたはシクロヘテロアルキルまたはアリール基と縮合したシクロヘテロアルケニルを形成し、これは、所望によりＯ、ＮおよびＳからなる群から選択される１～４個の同一または異なるさらなるヘテロ原子を含んでよい。具体例として、$-NR^cR^c$は$-NH_2$、－ＮＨ－アルキル、Ｎ－アルケニル、Ｎ－ピロリジニルおよびＮ－モルホリニルを含むことを意図する。他の実施態様において、該特定の基またはラジカルにおける飽和炭素原子の置換に有用な置換基は、R^a、ハロ、$-OR^b$、$-NR^cR^c$、トリハロメチル、$=N-OR^b$、－ＣＮ、$-NR^bS(O)_2R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-C(O)NR^cR^c$、$-OC(O)R^b$、$-OC(O)OR^b$、$-S(O)_2R^b$、$-S(O)_2NR^cNR^c$、$-OC(O)NR^cR^c$および$-NR^bC(O)OR^b$を含み、ここで、R^a、R^bおよびR^cは先に上に定義したとおりである。

【００５９】

該特定の基またはラジカルにおける不飽和炭素原子の置換に有用な置換基は、$-R^a$、ハロ、$-O^-$、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S^-$、$-NR^cR^c$、トリハロメチル、$-CF_3$、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－ＮＯ、$-NO_2$、$-N_3$、$-S(O)_2O^-$、$-S(O)_2OR^b$、$-OS(O)_2R^b$、$-OS(O)_2OR^b$、$-OS(O)_2O^-$、$-P(O)(O^-)_2$、$-P(O)(OR^b)(O^-)$、$-P(O)(OR^b)(OR^b)$、$-C(O)R^b$、$-C(S)R^b$、$-C(NR^b)R^b$、$-C(O)O^-$、$-C(O)OR^b$、$-C(S)OR^b$、$-C(O)NR^cR^c$、$-C(NR^b)NR^cR^c$、$-OC(O)R^b$、$-OC(S)R^b$、$-OC(O)O^-$、$-OC(O)OR^b$、$-OC(S)OR^b$、$-OC(O)NR^cR^c$、$-OS(O)_2NR^cNR^c$、$-NR^bC(O)R^b$、$-NR^bC(S)R^b$、$-NR^bC(O)O^-$、$-NR^bC(O)OR^b$、$-NR^bS(O)_2OR^a$、$-NR^bS(O)_2R^a$、$-NR^bC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)NR^cR^c$、$-NR^bC(NR^b)R^b$および$-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$を含み、ここで、R^a、R^bおよびR^cは先に定義したとおりである。他の実施態様において、該特定の基またはラジカルにおける不飽和炭素原子の置換に有用な置換基は$-R^a$、ハロ、$-OR^b$、$-SR^b$、$-NR^cR^c$、トリハロメチル、－ＣＮ、$-S(O)_2OR^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-C(O)NR^cR^c$、$-OC(O)R^b$、$-OC(O)OR^b$、$-S(O)_2NR^cNR^c$、$-NR^bC(O)R^b$および$-NR^bC(O)OR^b$を含み、ここで、R^a、R^bおよびR^cは先に定義したとおりである。

【００６０】

ヘテロアルキルおよびシクロヘテロアルキル基における窒素原子の置換に有用な置換基は$-R^a$、$-O^-$、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S^-$、$-NR^cR^c$、トリハロメチル、$-CF_3$、－ＣＮ、－ＮＯ、$-NO_2$、$-S(O)_2R^b$、$-S(O)_2O^-$、$-S(O)_2OR^b$、$-OS(O)_2R^b$、$-OS(O)_2O^-$、$-OS(O)_2OR^b$、$-P(O)(O^-)_2$、$-P(O)(OR^b)(O^-)$、$-P(O)(OR^b)(OR^b)$、$-C(O)R^b$、$-C(S)R^b$、$-C(NR^b)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-C(S)OR^b$、$-C(O)NR^cR^c$、$-C(NR^b)NR^cR^c$、$-OC(O)R^b$、$-OC(S)R^b$、$-OC(O)OR^b$、$-OC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)R^b$、$-NR^bC(S)R^b$、$-NR^bC(O)OR^b$、$-NR^bC(S)OR^b$、$-NR^bC(O)NR^cR^c$、$-NR^bC(NR^b)R^b$および$-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$を含み、ここで

、R^a、R^bおよびR^cは上記「置換」の最初の実施態様において先に定義したとおりである。ある実施態様において、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、シクロヘテロアルキルおよびシクロヘテロアルケニル基における窒素原子の置換に有用な置換基はR^a、－OR^b、－NR^cR^c、トリハロメチル、－CN、－$S(O)_2OR^b$、－$OS(O)_2R^b$、－$OS(O)_2OR^b$、－$C(O)R^b$、－$C(NR^b)R^b$、－$C(O)OR^b$、－$C(O)NR^cR^c$、－$OC(O)R^b$、－$OC(O)OR^b$、－$OS(O)_2NR^cNR^c$、－$NR^bC(O)R^b$および－$NR^bC(O)OR^b$を含み、ここで、R^a、R^bおよびR^cは上記「置換」の最初の実施態様において先に定義したとおりである。

【００６１】

ある実施態様において、該特定の基またはラジカルにおける飽和炭素原子の置換に有用な置換基はR^a、ハロ、－OR^b、－NR^cR^c、トリハロメチル、＝N－OR^b、－CN、－$NR^bS(O)_2R^b$、－$C(O)R^b$、－$C(O)OR^b$、－$C(O)NR^cR^c$、－$OC(O)R^b$、－$OC(O)OR^b$、－$S(O)_2R^b$、－$S(O)_2NR^cNR^c$、－$OC(O)NR^cR^c$および－$NR^bC(O)OR^b$を含み、該特定の基またはラジカルにおける不飽和炭素原子の置換に有用な置換基は－R^a、ハロ、－OR^b、－SR^b、－NR^cR^c、トリハロメチル、－CN、－$S(O)_2OR^b$、－$C(O)R^b$、－$C(O)OR^b$、－$C(O)NR^cR^c$、－$OC(O)R^b$、－$OC(O)OR^b$、－$S(O)_2NR^cNR^c$、－$NR^bC(O)R^b$および－$NR^bC(O)OR^b$およびヘテロアルキルを含み、ヘテロアルケニル、シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルケニル基における窒素原子の置換に有用な置換基はR^a、－OR^b、－NR^cR^c、トリハロメチル、－CN、－$S(O)_2OR^b$、－$OS(O)_2R^b$、－$OS(O)_2OR^b$、－$C(O)R^b$、－$C(NR^b)R^b$、－$C(O)OR^b$、－$C(O)NR^cR^c$、－$OC(O)R^b$、－$OC(O)OR^b$、－$OS(O)_2NR^cNR^c$、－$NR^bC(O)R^b$および－$NR^bC(O)OR^b$を含み、ここで、各R^aは独立してアリール、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニルまたはヘテロアリールアルキニルであり；R^bは独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニルまたはヘテロアリールアルキニルであり、各R^cは独立してR^bであるかあるいは２個のR^cは、それらが結合している窒素原子と一体となって４員、５員、６員または７員シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルケニル環を形成する。

【００６２】

特定の基の置換に使用する置換基は、ある実施態様において、典型的に上に特定した種々の基から選択される１以上の同一または異なる基でさらに置換され得る。

【００６３】

「対象」、「個体」または「患者」はここでは相互交換可能に使用され、脊椎動物、好ましくは哺乳動物をいう。哺乳動物は、マウス、齧歯類、類人猿、ヒト、家畜、競技用動物およびペットを含むが、それらに限定されない。

【００６４】

任意の疾患または障害を「処置する」または「処置」は、ある実施態様において、疾患または障害の改善(すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも１個の進展の停止または低減させること)をいう。処置は、疾患または臨床症状の少なくとも１個の進展の改善、停止または阻止のための先制的または予防的投与も含むと考えられ得る。さらなる特性において、処置は、数年にわたり長期副作用の可能性を低減する。他の実施態様において「処置する」または「処置」は、患者により認識できないかもしれない身体的パラメータの少なくとも１個の改善をいう。さらに他の実施態様において、「処置する」または「処置」は、物理的(例えば、認識できる症状の安定化)、生理学的(例えば、身体的パラメータの安定化)または両方での疾患または障害の阻止をいう。さらに他の実施態様におい

て、「処置する」または「処置」は、疾患または障害の発症遅延をいう。

【００６５】

「治療有効量」は、疾患処置のために患者に投与したとき、該疾患の処置に十分であり、化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度および処置する患者の年齢、体重、吸収、分布、代謝および排泄などにより変わる。

【００６６】

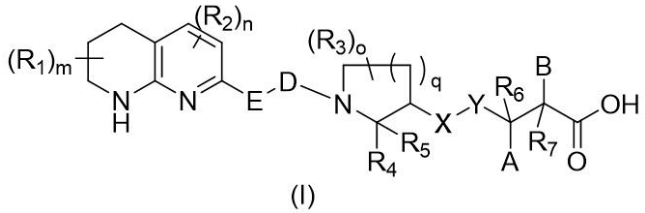
「媒体」は、それと共に化合物が対象に投与される希釈剤、添加物または担体をいう。ある実施態様において、媒体は薬学的に許容される。

【００６７】

化合物

提供されるのは、式(Ｉ)

【化４】



(I)

〔式中、

各R_1は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニルまたは置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{10}$、－ＮＲ$_{11}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{12}$、－ＮＲ$_{13}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{14}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{15}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＲ$_{16}$ＳＯ$_2$Ｒ$_{17}$または－ＯＲ$_{18}$であり；ｍは０、１、２または３であり；各R_2は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{19}$Ｒ$_{20}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{21}$、－ＮＲ$_{22}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{23}$、－ＮＲ$_{24}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{25}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{26}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＲ$_{27}$ＳＯ$_2$Ｒ$_{28}$または－ＯＲ$_{29}$であり；ｎは０、１または２であり；各R_3は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロ

アルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{30}$Ｒ$_{31}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{32}$、－ＮＲ$_{33}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{34}$、－ＮＲ$_{35}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{36}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{37}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＲ$_{38}$ＳＯ$_2$Ｒ$_{39}$または－ＯＲ$_{40}$であり；ｑは０、１、２または３であり；ｑが０であるときｏは０、１または２であり；ｑが１であるときｏは０、１、２または３であり；ｑが２であるときｏは０、１、２、３または４であり；ｑが３であるときｏは０、１、２、３、４または５であり；Ｒ$_4$は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{41}$Ｒ$_{42}$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{43}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{44}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$であるかまたはＲ$_4$およびＲ$_5$はそれらが結合している原子と一体となってＣ$_4$－Ｃ$_8$シクロアルキル環を形成し；

Ｅは－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$Ｚ－であり；Ｚは－ＮＲ$_{46}$－、－Ｓ－、－ＳＯ$_2$－または－Ｏ－であり；Ｅが－ＣＨ$_2$－であるときＤは－(ＣＨ$_2$)$_2$－、－(ＣＨ$_2$)$_3$－、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ≡ＣＣＨ$_2$－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；ＺがＮＲ$_{45}$または－Ｏ－であるときＤは－(ＣＨ$_2$)$_2$－、－(ＣＨ$_2$)$_3$－、－Ｃ(Ｏ)－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；Ｚが－ＳＯ$_2$－または－Ｓ－であるときＤは－(ＣＨ$_2$)$_2$－、－(ＣＨ$_2$)$_3$－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；Ｘ－Ｙは－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{46}$－、－ＮＲ$_{47}$Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＮＲ$_{48}$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＮＲ$_{49}$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＳＯ$_2$ＮＲ$_{50}$－、－ＮＲ$_{51}$ＳＯ$_2$－またはシクロプロピルであり；Ａは水素、－ＯＲ$_{52}$、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニルまたはハロであり；Ｂは水素、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－ＮＲ$_{53}$Ｒ$_{54}$、－Ｏ－Ｒ$_{55}$、－Ｓ－Ｒ$_{56}$または－ＳＯ$_2$－Ｒ$_{57}$であり；Ｒ$_8$～Ｒ$_{53}$およびＲ$_{58}$～Ｒ$_{64}$は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリー

ル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルまたは置換ヘテロアリールアルキニルであり；R_{54}はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、置換ヘテロアリールアルキニル、$-C(O)R_{58}$、$-C(O)OR_{59}$、$-C(O)NR_{60}R_{61}$または$-SO_2R_{62}$であり；

R_{55}～R_{57}はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、アリールアルキニル、置換アリールアルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、置換シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルまたは置換ヘテロアリールアルキニルであり；R_5は水素または－Ｆであり；R_6は水素、－Ｆまたは$-OR_{63}$であり；そしてR_7は水素、－Ｆまたは$-OR_{64}$であり；但しR_4が$-C(O)NR_{41}R_{42}$、$-C(O)R_{43}$、$-C(O)OR_{44}$または－ＣＮであるときR_5は水素であり；但しＢが水素またはハロであるときＡは水素、ハロまたは$-OR_{52}$ではなく；但しＡが水素、ハロまたは$-OR_{52}$であるときＢは水素またはハロではなく；；但しＢがハロ、$-NR_{53}R_{54}$、$-O-R_{55}$、$-S-R_{56}$または$-SO_2R_{57}$であるときR_7は水素であり；但しＸ－Ｙが$-CH_2CH_2-$、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－またはシクロプロピルであるときのみR_6は$-OR_{63}$であり；但しR_6が$-OR_{63}$であるときＡは$-OR_{52}$ではなく；かつ但しR_6が－Ｆであるときは－Ｃｌ、－Ｂｒまたは－Ｉではない。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【００６８】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物において、各R_1は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ハロ、$-C(O)NR_8R_9$、$-C(O)OR_{10}$、$-NR_{11}C(O)OR_{12}$、$-NR_{13}C(O)OR_{14}$、$-OC(O)OR_{15}$、－ＣＮ、$-CF_3$、$-NR_{16}SO_2R_{17}$または$-OR_{18}$であり；ｍは０、１、２または３であり；各R_2は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケ

ニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－C(O)NR$_{19}$R$_{20}$、－C(O)OR$_{21}$、－NR$_{22}$C(O)OR$_{23}$、－NR$_{24}$C(O)OR$_{25}$、－OC(O)OR$_{26}$、－CN、－CF$_3$、－NR$_{27}$SO$_2$R$_{28}$または－OR$_{29}$であり；nは０、１または２であり；各R$_3$は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－C(O)NR$_{30}$R$_{31}$、－C(O)OR$_{32}$、－NR$_{33}$C(O)OR$_{34}$、－NR$_{35}$C(O)OR$_{36}$、－OC(O)OR$_{37}$、－CN、－CF$_3$、－NR$_{38}$SO$_2$R$_{39}$または－OR$_{40}$であり；qは０、１、２または３であり；qが０であるときoは０、１または２であり；qが１であるときoは０、１、２または３であり；qが２であるときoは０、１、２、３または４であり；qが３であるときoは０、１、２、３、４または５であり；R$_4$は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－C(O)NR$_{41}$R$_{42}$、－C(O)R$_{43}$、－C(O)OR$_{44}$、－CN、－CF$_3$であるかまたはR$_4$およびR$_5$はそれらが結合している原子と一体となってC$_4$－C$_8$シクロアルキル環を形成し；

R$_5$は水素、－F、－CF$_3$またはアルキルであり；Eは－CH$_2$－、－CH$_2$Z－であり、Zは－NR$_{46}$－、－S－、－SO$_2$－または－O－であり；Eは－CH$_2$－、－CH$_2$Zであり、Zは－NR$_{45}$－、－S－、－SO$_2$－または－O－であり；Eが－CH$_2$－であるときDは－(CH$_2$)$_2$－、－(CH$_2$)$_3$－、－CH＝CHCH$_2$－、－C(O)－、－C≡CCH$_2$－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；ZがNR$_{45}$または－O－であるときDは－(CH$_2$)$_2$－、－(CH$_2$)$_3$－、－C(O)－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；Zが－SO$_2$－または－S－であるときDは－(CH$_2$)$_2$－、－(CH$_2$)$_3$－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；

X－Yは－C(O)NR$_{46}$－、－NR$_{47}$C(O)－、－C(O)O－、－CH$_2$CH$_2$－、－CH＝CH－、－C≡C－、－NR$_{48}$CH$_2$－、－CH$_2$NR$_{49}$－、－O－CH$_2$－、－CH$_2$－O－、－SO$_2$NR$_{50}$－、－NR$_{51}$SO$_2$－またはシクロプロピルであり；Aは水素、－OR$_{52}$、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニルまたはハロであり；Bは水素、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ハロ、－NR$_{53}$R$_{54}$、－O－R$_{55}$、－S－R$_{56}$または－SO$_2$－R$_{57}$であり；R$_8$～R$_{53}$およびR$_{58}$～R$_{64}$は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル

、－Ｃ(Ｏ)Ｒ５８、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ５９、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ６０Ｒ６１または－ＳＯ２Ｒ６２であり；Ｒ５５～Ｒ５７はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニルまたはヘテロアリールアルキニルであり；Ｒ５は水素またはフルオロであり；Ｒ６は水素、フルオロまたは－ＯＲ６３であり；そしてＲ７は水素、フルオロまたは－ＯＲ６４である。

【００６９】

さらに他の実施態様において、式(Ｉ)の化合物において、各Ｒ１は独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ８Ｒ９、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１０、－ＮＲ１１Ｃ(Ｏ)ＯＲ１２、－ＮＲ１３Ｃ(Ｏ)ＯＲ１４、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ１５、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ１６ＳＯ２Ｒ１７または－ＯＲ１８であり；ｍは０または１であり；各Ｒ２は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ１９Ｒ２０、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ２１、－ＮＲ２２Ｃ(Ｏ)ＯＲ２３、－ＮＲ２４Ｃ(Ｏ)ＯＲ２５、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ２６、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ２７ＳＯ２Ｒ２８または－ＯＲ２９であり；ｎは０、１または２であり；各Ｒ３は独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ３０Ｒ３１、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ３２、－ＮＲ３３Ｃ(Ｏ)ＯＲ３４、－ＮＲ３５Ｃ(Ｏ)ＯＲ３６、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ３７、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ３８ＳＯ２Ｒ３９または－ＯＲ４０であり；ｑは０、１、２または３であり；ｑが０であるときｏは０、１または２であり；ｑが１であるときｏは０、１、２または３であり；ｑが２であるときｏは０、１、２、３または４であり；ｑが３であるときｏは０、１、２、３、４または５であり；Ｒ４は水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ４１Ｒ４２、－Ｃ(Ｏ)Ｒ４３、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ４４、－ＣＮ、－ＣＦ３であるかまたはＲ４およびＲ５はそれらが結合している原子と一体となってＣ４－Ｃ８シクロアルキル環を形成し；

Ｒ５は水素、－Ｆ、－ＣＦ３またはアルキルであり；Ｅは－ＣＨ２－、－ＣＨ２Ｚ－であり、Ｚは－ＮＲ４６－、－Ｓ－、－ＳＯ２－または－Ｏ－であり；Ｅは－ＣＨ２－、－ＣＨ２Ｚであり、Ｚは－ＮＲ４５－、－Ｓ－、－ＳＯ２－または－Ｏ－であり；Ｅが－ＣＨ２－であるときＤは－(ＣＨ２)２－、－(ＣＨ２)３－、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ２－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ≡ＣＣＨ２－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；ＺがＮＲ４５または－Ｏ－であるときＤは－(ＣＨ２)２－、－(ＣＨ２)３－、－Ｃ(Ｏ)－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；Ｚが－ＳＯ２－または－Ｓ－であるときＤは－(ＣＨ２)２－、－(ＣＨ２)３－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；

Ｘ－Ｙは－Ｃ(Ｏ)ＮＲ４６－、－ＮＲ４７Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＮＲ４８ＣＨ２－、－ＣＨ２ＮＲ４９－、－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｏ－、－ＳＯ２ＮＲ５０－、－ＮＲ５１ＳＯ２－またはシクロプロピルであり；Ａは水素、－ＯＲ５２、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテ

ロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニルまたはハロであり；Ｂは水素、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ハロ、－ＮＲ$_{53}$Ｒ$_{54}$、－Ｏ－Ｒ$_{55}$、－Ｓ－Ｒ$_{56}$または－ＳＯ$_2$－Ｒ$_{57}$であり；Ｒ$_8$～Ｒ$_{53}$およびＲ$_{58}$～Ｒ$_{64}$は独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{58}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{59}$、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{60}$Ｒ$_{61}$または－ＳＯ$_2$Ｒ$_{62}$であり；Ｒ$_{55}$～Ｒ$_{57}$はアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルであり；Ｒ$_5$は水素またはフルオロであり；Ｒ$_6$は水素、フルオロまたは－ＯＲ$_{63}$であり；そしてＲ$_7$は水素、フルオロまたは－ＯＲ$_{64}$である。

【００７０】

さらに他の実施態様において、式(Ｉ)の化合物において、各Ｒ$_1$は独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{10}$、－ＮＲ$_{11}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{12}$、－ＮＲ$_{13}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{14}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{15}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＲ$_{16}$ＳＯ$_2$Ｒ$_{17}$または－ＯＲ$_{18}$であり；ｍは０または１であり；各Ｒ$_2$は独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{19}$Ｒ$_{20}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{21}$、－ＮＲ$_{22}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{23}$、－ＮＲ$_{24}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{25}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{26}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＲ$_{27}$ＳＯ$_2$Ｒ$_{28}$または－ＯＲ$_{29}$であり；ｎは０、１または２であり；各Ｒ$_3$は独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{30}$Ｒ$_{31}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{32}$、－ＮＲ$_{33}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{34}$、－ＮＲ$_{35}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{36}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{37}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＲ$_{38}$ＳＯ$_2$Ｒ$_{39}$または－ＯＲ$_{40}$であり；ｑは０、１、２または３であり；ｑが０であるときｏは０、１または２であり；ｑが１であるときｏは０、１、２または３であり；ｑが２であるときｏは０、１、２、３または４であり；ｑが３であるときｏは０、１、２、３、４または５であり；Ｒ$_4$は水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{41}$Ｒ$_{42}$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ$_{43}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{44}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$であるかまたはＲ$_4$およびＲ$_5$はそれらが結合している原子と一体となってＣ$_4$－Ｃ$_8$シクロアルキル環を形成し；

Ｒ$_5$は水素、－Ｆ、－ＣＦ$_3$またはアルキルであり；Ｅは－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｚ－であり、Ｚは－ＮＲ$_{46}$－、－Ｓ－、－ＳＯ$_2$－または－Ｏ－であり；Ｅは－ＣＨ$_2$－、－Ｃ

H_2Zであり、Zは－NR_{45}－、－S－、－SO_2－または－O－であり；Eが－CH_2－であるときDは－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－CH＝CHCH_2－、－C(O)－、－C≡CCH_2－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；ZがNR_{45}または－O－であるときDは－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、－C(O)－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；Zが－SO_2－または－S－であるときDは－$(CH_2)_2$－、－$(CH_2)_3$－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；

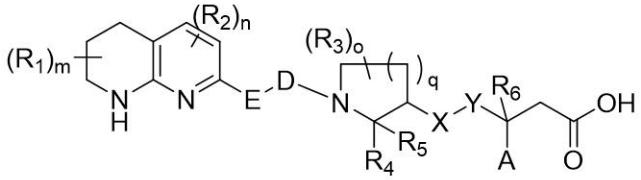
X－Yは－C(O)NR_{46}－、－NR_{47}C(O)－、－C(O)O－、－CH_2CH_2－、－CH＝CH－、－C≡C－、－$NR_{48}CH_2$－、－CH_2NR_{49}－、－O－CH_2－、－CH_2－O－、－SO_2NR_{50}－、－$NR_{51}SO_2$－またはシクロプロピルであり；Aは水素、－OR_{52}、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニルまたはハロであり；Bは水素、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ハロ、－$NR_{53}R_{54}$、－O－R_{55}、－S－R_{56}または－SO_2－R_{57}であり；R_8～R_{53}およびR_{58}～R_{64}は独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、－C(O)R_{58}、－C(O)OR_{59}、－C(O)$NR_{60}R_{61}$または－SO_2R_{62}であり；R_{55}～R_{57}はアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルであり；R_5は水素またはフルオロであり；R_6は水素、フルオロまたは－OR_{63}であり；そしてR_7は水素、フルオロまたは－OR_{64}である。

【００７１】

さらに他の実施態様において、式(Ｉ)の化合物において、各R_1は独立して水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ハロ、－C(O)NR_8R_9、－C(O)OR_{10}、－NR_{11}C(O)OR_{12}、－NR_{13}C(O)OR_{14}、－OC(O)OR_{15}、－CN、－CF_3、－$NR_{16}SO_2R_{17}$または－OR_{18}であり；mは０または１であり；各R_2は独立して水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、－C(O)$NR_{19}R_{20}$、－C(O)OR_{21}、－NR_{22}C(O)OR_{23}、－NR_{24}C(O)OR_{25}、－OC(O)OR_{26}、－CN、－CF_3、－$NR_{27}SO_2R_{28}$または－OR_{29}であり；ｎは０、１または２であり；各R_3は独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、－C(O)$NR_{30}R_{31}$、－C(O)OR_{32}、－NR_{33}C(O)OR_{34}、－NR_{35}C(O)OR_{36}、－OC(O)OR_{37}、－CN、－CF_3、－$NR_{38}SO_2R_{39}$または－OR_{40}であり；ｑは０、１、２または３であり；ｑが０であるときｏは０、１または２であり；ｑが１であるときｏは０、１、２または３であり；ｑが２であるときｏは０、１、２、３または４であり；ｑが３であるときｏは０、１、２、３、４または５であり；R_4は水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアル

ケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ４１Ｒ４２、－Ｃ(Ｏ)Ｒ４３、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ４４、－ＣＮ、－ＣＦ３であるかまたはＲ４およびＲ５はそれらが結合している原子と一体となってＣ４－Ｃ８シクロアルキル環を形成し；
Ｒ５は水素、－Ｆ、－ＣＦ３またはアルキルであり；Ｅは－ＣＨ２－、－ＣＨ２Ｚ－であり、Ｚは－ＮＲ４６－、－Ｓ－、－ＳＯ２－または－Ｏ－であり；Ｅは－ＣＨ２－、－ＣＨ２Ｚであり、Ｚは－ＮＲ４５－、－Ｓ－、－ＳＯ２－または－Ｏ－であり；Ｅが－ＣＨ２－であるときＤは－(ＣＨ２)２－、－(ＣＨ２)３－、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ２－、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ≡ＣＣＨ２－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；ＺがＮＲ４５または－Ｏ－であるときＤは－(ＣＨ２)２－、－(ＣＨ２)３－、－Ｃ(Ｏ)－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；Ｚが－ＳＯ２－または－Ｓ－であるときＤは－(ＣＨ２)２－、－(ＣＨ２)３－、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルであり；
Ｘ－Ｙは－Ｃ(Ｏ)ＮＲ４６－、－ＮＲ４７Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＮＲ４８ＣＨ２－、－ＣＨ２ＮＲ４９－、－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｏ－、－ＳＯ２ＮＲ５０－、－ＮＲ５１ＳＯ２－またはシクロプロピルであり；Ａは水素、－ＯＲ５２、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはハロであり；Ｂは水素、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、－ＮＲ５３Ｒ５４、－Ｏ－Ｒ５５、－Ｓ－Ｒ５６または－ＳＯ２－Ｒ５７であり；Ｒ８～Ｒ５３およびＲ５８～Ｒ６４は独立して水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、－Ｃ(Ｏ)Ｒ５８、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ５９、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ６０Ｒ６１または－ＳＯ２Ｒ６２であり；Ｒ５５～Ｒ５７はアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；Ｒ５は水素またはフルオロであり；Ｒ６は水素、フルオロまたは－ＯＲ６３であり；そしてＲ７は水素、フルオロまたは－ＯＲ６４である。

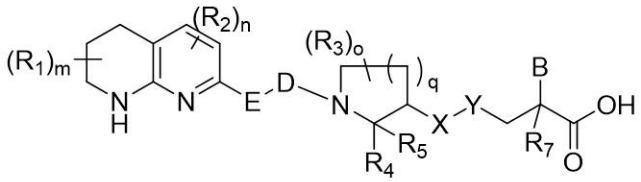
【００７２】
ある実施態様において、式(II)
【化５】



(II)

の化合物が提供される。

【００７３】
他の実施態様において、式(III)
【化６】



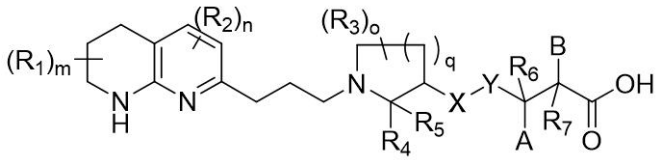
(III)

の化合物が提供される。

【００７４】

さらに他の実施態様において、式(IV)

【化７】



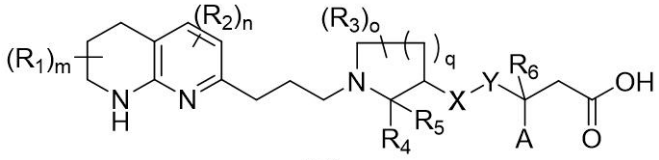
(IV)

の化合物が提供される。

【００７５】

さらに他の実施態様において、式(Ｖ)

【化８】



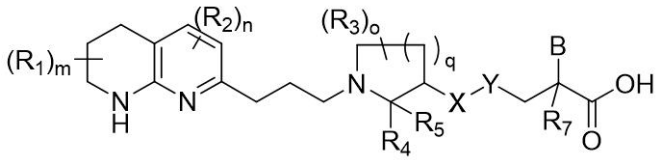
(V)

の化合物が提供される。

【００７６】

さらに他の実施態様において、式(VI)

【化９】



(VI)

の化合物が提供される。

【００７７】

式(Ｉ～VI)の化合物のある実施態様において、各R_1は独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{10}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{15}$、－ＣＦ$_3$または－ＯＲ$_{18}$である。他の実施態様において、各R_1は独立して(Ｃ$_1$－Ｃ$_4$)アルキル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_4$)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ$_5$－Ｃ$_7$)シクロアルキル、(Ｃ$_5$－Ｃ$_7$)シクロヘテロアルキル、－Ｆまたは－ＣＦ$_3$である。

【００７８】

式(Ｉ～VI)の化合物のある実施態様において、ｍは０または１である。他の実施態様において、ｎは０または１である。

【００７９】

式(Ｉ～VI)の化合物のある実施態様において、各R_2は独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルケニル、ハロ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_{19}$Ｒ$_{20}$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{21}$、－ＮＲ$_{22}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{23}$、－ＮＲ$_{24}$Ｃ(Ｏ)ＯＲ$_{25}$、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ$_{26}$、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＮＲ$_{27}$ＳＯ$_2$Ｒ$_{28}$または－ＯＲ$_{29}$である。他の実施態様において、各R_2は独立して(Ｃ$_1$－Ｃ$_4$)アルキル、(Ｃ$_2$－Ｃ$_4$)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ$_5$－Ｃ$_7$)シクロアルキル、(Ｃ$_5$－Ｃ$_7$)シクロヘテロアルキル、ハロ、Ｃ(Ｏ)

$NR_{19}R_{20}$、$-C(O)OR_{21}$、$-NR_{22}C(O)OR_{23}$、$-NR_{24}C(O)OR_{25}$、$-OC(O)OR_{26}$、$-CN$、$-CF_3$、$-NR_{27}SO_2R_{28}$または$-OR_{29}$である。

【００８０】

式(Ｉ～VI)の化合物のある実施態様において、各R_3は独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、－Ｆ、$-C(O)NR_{30}R_{31}$、$-C(O)OR_{32}$、$-OC(O)OR_{37}$、$-CF_3$または$-OR_{40}$である。他の実施態様において、各R_3は独立して(C_1-C_4)アルキル、(C_2-C_4)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(C_5-C_7)シクロアルキル、(C_5-C_7)シクロヘテロアルキル、－Ｆまたは$-CF_3$である。

【００８１】

式(Ｉ～VI)の化合物のある実施態様において、ｏは０または１である。他の実施態様において、ｏは０、１、２または３である。ある実施態様において、ｏは１、２または３である。ある実施態様において、ｏは１または２である。

【００８２】

式(Ｉ～VI)の化合物のある実施態様において、R_4は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、－Ｆ、$-C(O)NR_{41}R_{42}$、$-C(O)R_{43}$、$-C(O)OR_{44}$または$-CF_3$である。式(Ｉ～VI)の化合物の他の実施態様において、R_4は水素、(C_1-C_4)アルキル、(C_2-C_4)アルケニル、－Ｆまたは$-CF_3$である。

【００８３】

式(Ｉ～VI)のある実施態様において、R_5は水素または－Ｆである。

【００８４】

式(Ｉ～VI)の化合物のある実施態様において、R_8～R_{53}およびR_{58}～R_{64}は独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである。他の実施態様において、R_8～R_{53}およびR_{58}～R_{64}は独立して水素、(C_1-C_4)アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである。

【００８５】

式(Ｉ～VI)の化合物のある実施態様において、R_{55}～R_{57}は独立してアルキル、アルケニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである。他の実施態様において、R_{55}～R_{57}は独立して(C_1-C_4)アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである。

【００８６】

式(Ｉ～VI)の化合物のある実施態様において、各R_1は独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、－Ｆ、$-C(O)NR_8R_9$、$-C(O)OR_{10}$、$-OC(O)OR_{15}$、$-CF_3$または$-OR_{18}$であり、ｍは０または１であり、各R_2は独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、ハロ、$-C(O)NR_{19}R_{20}$、$-C(O)OR_{21}$、$-NR_{22}C(O)OR_{23}$、$-NR_{24}C(O)OR_{25}$、$-OC(O)OR_{26}$、$-CN$、$-CF_3$、$-NR_{27}SO_2R_{28}$または$-OR_{29}$であり、ｎは０または１であり、各R_3は独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、フェニル、置換フェ

ニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、－Ｆ　－Ｃ(Ｏ)ＮＲ３０Ｒ３１、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ３２、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ３７、－ＣＦ３または－ＯＲ４０であり、ｏは０、１、２または３であり、Ｒ４は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、－Ｆ、－Ｃ(Ｏ)ＮＲ４１Ｒ４２、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ４３、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ４４または－ＣＦ３であり、Ｒ８～Ｒ５３およびＲ５８～Ｒ６４は独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである。他の実施態様において、Ｒ１は独立して(Ｃ１－Ｃ４)アルキル、(Ｃ２－Ｃ４)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロヘテロアルキル、－Ｆまたは－ＣＦ３であり、ｍは０または１であり、各Ｒ２は独立して(Ｃ１－Ｃ４)アルキル、(Ｃ２－Ｃ４)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロヘテロアルキル、ハロ、Ｃ(Ｏ)ＮＲ１９Ｒ２０、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ２１、－ＮＲ２２Ｃ(Ｏ)ＯＲ２３、－ＮＲ２４Ｃ(Ｏ)ＯＲ２５、－ＯＣ(Ｏ)ＯＲ２６、－ＣＮ、－ＣＦ３、－ＮＲ２７ＳＯ２Ｒ２８または－ＯＲ２９であり、は０または１であり、各Ｒ３は独立して(Ｃ１－Ｃ４)アルキル、(Ｃ２－Ｃ４)アルケニル、フェニル、置換フェニル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ５－Ｃ７)シクロヘテロアルキル、－Ｆまたは－ＣＦ３であり、ｏは０または１であり、Ｒ４は水素、Ｃ１－Ｃ４)アルキル、(Ｃ２－Ｃ４)アルケニル、－Ｆまたは－ＣＦ３であり、Ｒ８～Ｒ５３およびＲ５８～Ｒ６４は独立して水素、(Ｃ１－Ｃ４)アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルまたは置換シクロヘテロアルキルである。

【００８７】

式(Ｉ、II、IVおよびＶ)の化合物のある実施態様において、Ａはアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニルまたは置換シクロヘテロアルケニルである。他の実施態様において、Ａはアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである。式(Ｉ、II、IVおよびＶ)の化合物のさらに他の実施態様において、Ａはアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。

【００８８】

式(Ｉ、III、IVおよびVI)の化合物のある実施態様において、Ｂはアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールアルケニル、置換アリールアルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、置換ヘテロアリールアルケニル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニルまたは置換シクロヘテロアルケニルである。他の実施態様において、Ｂはアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルである。さらに他の実施態様において、Ｂはアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。さらに他の実施態様において、Ｂは－ＮＲ５３Ｒ５４である。さらに他の実施態様において、Ｂは－ＮＨＲ５４、Ｒ５４はアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキル－Ｃ(Ｏ)Ｒ５８、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ５９または－ＳＯ２Ｒ６２であるである。さらに他の実施態様において、Ｂは－ＮＨＲ５４およびＲ５４はアリール、置換アリール、

ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、－Ｃ(Ｏ)Ｒ５８、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ５９または－ＳＯ２Ｒ６２であるである。

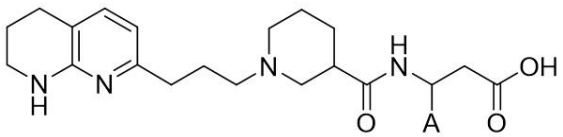
【００８９】

式(Ｉ)および(IV)の化合物のある実施態様において、Ａはアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり、Ｂはアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。式(Ｉ)および(IV)の他の実施態様において、Ａはアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり、Ｂは－ＮＲ５３Ｒ５４である。さらに式(Ｉ)および(IV)の他の実施態様において、Ａはアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり、Ｂは－ＮＨＲ５４であり、Ｒ５４はアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは置換ヘテロアリールアルキル－Ｃ(Ｏ)Ｒ５８、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ５９または－ＳＯ２Ｒ６２である。さらに式(Ｉ)および(IV)の他の実施態様において、Ａはアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり、Ｂは－ＮＨＲ５４であり、Ｒ５４はアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、－Ｃ(Ｏ)Ｒ５８、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ５９または－ＳＯ２Ｒ６２である。

【００９０】

ある実施態様において、式(VII)

【化１０】



(VII)

の化合物が提供される。

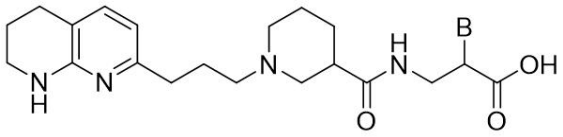
【００９１】

ある実施態様において、Ａはアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。他の実施態様において、Ａはアリール、置換フェニル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。

【００９２】

ある実施態様において、式(VIIII)

【化１１】



(VIII)

の化合物が提供される。

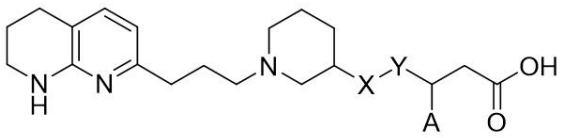
【００９３】

ある実施態様において、Ｂはアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。他の実施態様において、Ｂはアリール、置換フェニル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。さらに他の実施態様において、Ｂは－ＮＨＲ５４であり、Ｒ５４はアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、－Ｃ(Ｏ)Ｒ５８、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ５９または－ＳＯ２Ｒ６２である。

【００９４】

ある実施態様において、式(IX)

【化１２】



(IX)

の化合物が提供される。

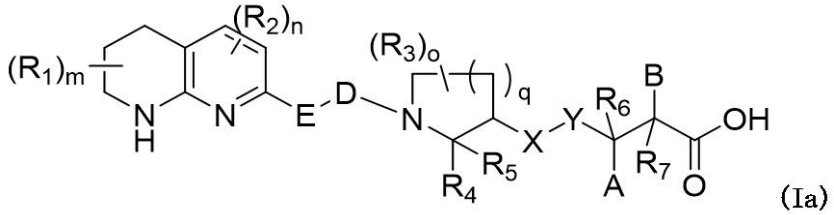
【００９５】

ある実施態様において、Ａはフェニルまたは置換フェニルである。

【００９６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)

【化１３】



(Ia)

の化合物またはその薬学的に許容される塩において、

ｑは１、２または３であり；

R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{11}$、$-SR^{11}$、$-N(R^{11})_2$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)OR^{11}$、＝Ｏ、＝Ｓおよび－ＣＮから選択され；

ｍは０、１、２、３、４、５および６から選択され；

ｏは０、１、２、３、４、５、６、７および８から選択され；

R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-N(R^{12})_2$、－ＣＮおよび$-NO_2$から選択され；

ｎは０、１または２であり；

R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{13}$、$-SR^{13}$、$-N(R^{13})_2$および－ＣＮから選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏ、＝Ｓおよび＝$N(R^{13})$から選択される二重結合置換基を形成し；

Ｄは結合、$-C(O)-$、$-C\equiv CCH_2-$および$-CH=CHCH_2-$から選択され；

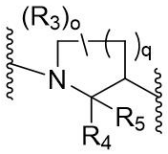
ＥはＣ$_{1-4}$アルキレンおよび$-(CH_2)Z-$から選択され、

ここでＺは－ＮＨ－、－Ｓ－、$-SO_2-$および－Ｏ－から選択され；

Ｘ－Ｙは$^{\lambda}-C(O)N(R^{14})-$、$^{\lambda}-N(R^{14})C(O)-$、$^{\lambda}-N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2-$、$^{\lambda}-C(O)O-$、$^{\lambda}-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$、$^{\lambda}-CH=CH-$、$^{\lambda}-C\equiv C-$、$^{\lambda}-N(R^{14})C(R^{15})_2-$、$^{\lambda}-C(R^{15})_2N(R^{14})-$、$^{\lambda}-O-$、$^{\lambda}-OC(R^{15})_2-$、$^{\lambda}-C(R^{15})_2O-$、$^{\lambda}-SO_2N(R^{14})-$および$^{\lambda}-N(R^{14})SO_2-$から選択され；

ここで、$^{\lambda}$はＸ－Ｙから

【化１４】



への結合を意味し；

R^6およびR^7は各々独立して各場合水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{16}$および$-CN$から選択され；
Aは(i)および(ii)：
(i)水素、ハロゲンおよび$-CN$またはAおよびR^6は一体となってC_{3-6}炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する；
(ii)$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)R^{17}$、$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、$-C(O)R^{17}$、$-C(O)OR^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-OC(O)N(R^{17})_2$、$-C(O)N(R^{17})_2$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$および$-S(O)_2N(R^{17})_2$；
C_{1-6}アルキル(場合により：
ハロゲン、$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-N(R^{17})_2$、$-C(O)R^{17}$、$-C(O)OR^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-OC(O)N(R^{17})_2$、$-C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)R^{17}$、$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$、$-S(O)_2N(R^{17})_2$、$-NO_2$、$=O$、$=S$、$=N(R^{17})$、$-N_3$および$-CN$、$C_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-N(R^{17})_2$、$-C(O)R^{17}$、$-C(O)OR^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-OC(O)N(R^{17})_2$、$-C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)R^{17}$、$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$、$-S(O)_2N(R^{17})_2$、$-NO_2$、$=O$、$=S$、$=N(R^{17})$、$-N_3$および$-CN$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
C_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-N(R^{17})_2$、$-C(O)R^{17}$、$-C(O)OR^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-OC(O)N(R^{17})_2$、$-C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)R^{17}$、$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$、$-S(O)_2N(R^{17})_2$、$-NO_2$、$=O$、$=S$、$=N(R^{17})$、$-N_3$および$-CN$；
場合によりハロゲン、$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-N(R^{17})_2$、$-C(O)R^{17}$、$-C(O)OR^{17}$、$-OC(O)R^{17}$、$-OC(O)N(R^{17})_2$、$-C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(O)R^{17}$、$-N(R^{17})C(O)OR^{17}$、$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、$-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、$-S(O)R^{17}$、$-S(O)_2R^{17}$、$-S(O)_2N(R^{17})_2$、$-NO_2$、$=O$、$=S$、$=N(R^{17})$、$-N_3$および$-CN$から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび$=O$から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択され；
Aが(ii)から選択されるときBは(Ｉ)から選択されまたはAが(i)から選択されるときBは(II)から選択され：
(Ｉ)水素、ハロゲンおよび$-CN$またはBおよびR^7は一体となってC_{3-6}炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する；
(II)$-OR^{18}$、$-SR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-C(O)R^{18}$、$-C(O)OR^{18}$、$-OC(O)R^{18}$、$-OC(O)N(R^{18})_2$、$-C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(O)R^{18}$、$-N(R^{18})C(O)OR^{18}$、$-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、$-S(O)R^{18}$、$-S(O)_2R^{18}$および$-S(

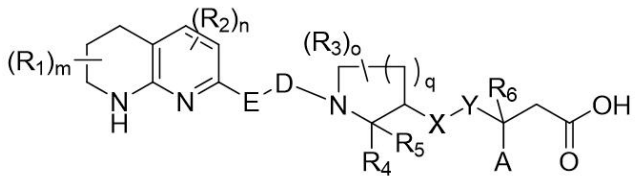
O)$_2$N(R^{18})$_2$；
C$_{1-6}$アルキル(場合により：
ハロゲン、－OR^{18}、－SR^{18}、－N(R^{18})$_2$、－C(O)R^{18}、－C(O)OR^{18}、－OC(O)R^{18}、－OC(O)N(R^{18})$_2$、－C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(O)R^{18}、－N(R^{18})C(O)OR^{18}、－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})、－S(O)R^{18}、－S(O)$_2$R^{18}、－S(O)$_2$N(R^{18})$_2$、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N(R^{18})、－N$_3$、－CN、C$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は場合によりハロゲン、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、－OR^{18}、－SR^{18}、－N(R^{18})$_2$、－C(O)R^{18}、－C(O)OR^{18}、－OC(O)R^{18}、－OC(O)N(R^{18})$_2$、－C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(O)R^{18}、－N(R^{18})C(O)OR^{18}、－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})、－S(O)R^{18}、－S(O)$_2$R^{18}、－S(O)$_2$N(R^{18})$_2$、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N(R^{18})、－N$_3$および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
C$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環〔何れも場合により：
C$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環(何れも場合によりハロゲン、C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$ハロアルキル、－OR^{21}、－SR^{21}、－N(R^{21})$_2$、－C(O)R^{21}、－C(O)OR^{21}、－OC(O)R^{21}、－OC(O)N(R^{21})$_2$、－C(O)N(R^{21})$_2$、－N(R^{21})C(O)R^{21}、－N(R^{21})C(O)OR^{21}、－N(R^{21})C(O)N(R^{21})$_2$、－N(R^{21})C(S)N(R^{21})$_2$、－N(R^{21})S(O)$_2$(R^{21})、－S(O)R^{21}、－S(O)$_2$R^{21}、－S(O)$_2$N(R^{21})$_2$、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N(R^{21})、－N$_3$および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている〕；
R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}およびR^{16}は各々独立して各場合水素、C$_{1-4}$アルキルおよびC$_{1-4}$ハロアルキルから選択され；
R^{15}は独立して各場合水素、ハロゲン、C$_{1-4}$アルキルおよびC$_{1-4}$ハロアルキルから選択され；
R^{17}は独立して各場合：
水素；
場合によりハロゲン、－OR^{21}、－SR^{21}、－N(R^{21})$_2$、－C(O)R^{21}、－C(O)OR^{21}、－OC(O)R^{21}、－OC(O)N(R^{21})$_2$、－C(O)N(R^{21})$_2$、－N(R^{21})C(O)R^{21}、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N(R^{21})、－N$_3$および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$ハロアルキル、－OR^{21}、－SR^{21}、－N(R^{21})$_2$、－C(O)R^{21}、－C(O)OR^{21}、－OC(O)R^{21}、－OC(O)N(R^{21})$_2$、－C(O)N(R^{21})$_2$、－N(R^{21})C(O)R^{21}、－N(R^{21})C(O)OR^{21}、－N(R^{21})C(O)N(R^{21})$_2$、－N(R^{21})C(S)N(R^{21})$_2$、－N(R^{21})S(O)$_2$(R^{21})、－S(O)R^{21}、－S(O)$_2$R^{21}、－S(O)$_2$N(R^{21})$_2$、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N(R^{21})、－N$_3$および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から選択され；
R^{18}は独立して各場合：
水素；
C$_{1-6}$アルキル(場合により：
ハロゲン、－OR^{22}、－SR^{22}、－N(R^{22})$_2$、－C(O)R^{22}、－C(O)OR^{22}、－OC(O)R^{22}、－OC(O)N(R^{22})$_2$、－C(O)N(R^{22})$_2$、－N(R^{22})C(O)R^{22}、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N(R^{22})、－N$_3$、－CN、C$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、

ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－ＳＲ^{22}および－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－ＳＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{22})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ^{22})、－Ｎ$_3$、－ＣＮ、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；
ここで、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択され；
Ｒ^{21}およびＲ^{22}は各々独立して各場合：
水素；
C_{1-4}アルキル(場合によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、ここで、各C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は場合によりC_{1-4}アルキル、－Ｎ(Ｒ^{23})$_2$および－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{23})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-6}炭素環および３～１２員ヘテロ環
から選択され；そして
Ｒ^{23}は独立して各場合水素およびC_{1-4}アルキルから選択される。

【００９７】

ある実施態様において、式(ＩＩａ)

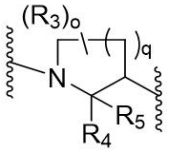
【化１５】



(IIa)

の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、ここで、
ｑは１、２または３であり；
Ｒ^{1}およびＲ^{3}は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－ＯＲ^{11}、－ＳＲ^{11}、－Ｎ(Ｒ^{11})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{11})$_2$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{11}、＝Ｏ、＝Ｓおよび－ＣＮから選択され；
ｍは０、１、２、３、４、５および６から選択され；
ｏは０、１、２、３、４、５、６、７および８から選択され；
Ｒ^{2}は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－ＯＲ^{12}、－ＳＲ^{12}、－Ｎ(Ｒ^{12})$_2$、－ＣＮおよび－ＮＯ$_2$から選択され；
ｎは０、１または２であり；
Ｒ^{4}およびＲ^{5}は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－ＯＲ^{13}、－ＳＲ^{13}、－Ｎ(Ｒ^{13})$_2$および－ＣＮから選択され；またはＲ^{4}およびＲ^{5}は一体となって＝Ｏ、＝Ｓおよび＝Ｎ(Ｒ^{13})から選択される二重結合置換基を形成し；
Ｄは結合、－Ｃ(Ｏ)－、－Ｃ≡ＣＣＨ$_2$－および－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－から選択され；

ＥはＣ１－４アルキレンおよび－(ＣＨ２)Ｚ－から選択され、
ここでＺは－ＮＨ－、－Ｓ－、－ＳＯ２－および－Ｏ－から選択され；
Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１４)－、λ－Ｎ(Ｒ１４)Ｃ(Ｏ)－、λ－Ｎ(Ｒ１４)Ｃ(Ｏ)Ｃ(Ｒ１５)２－、λ－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、λ－Ｃ(Ｒ１５)２Ｃ(Ｒ１５)２－、λ－ＣＨ＝ＣＨ－、λ－Ｃ≡Ｃ－、λ－Ｎ(Ｒ１４)Ｃ(Ｒ１５)２－、λ－Ｃ(Ｒ１５)２Ｎ(Ｒ１４)－、λ－Ｏ－、λ－ＯＣ(Ｒ１５)２－、λ－Ｃ(Ｒ１５)２Ｏ－、λ－ＳＯ２Ｎ(Ｒ１４)－およびλ－Ｎ(Ｒ１４)ＳＯ２－から選択され；
ここで、λはＸ－Ｙから
【化１６】



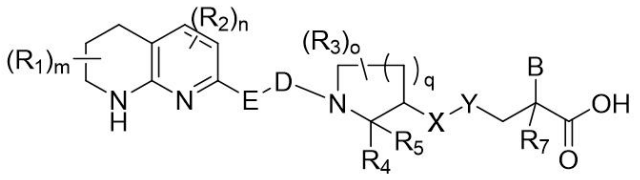
への結合を意味し；
Ｒ６およびＲ７は各々独立して各場合水素、ハロゲン、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、－ＯＲ１６および－ＣＮから選択され；
Ａは
－ＯＲ１７、－ＳＲ１７、－Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)ＯＲ１７、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｓ(Ｏ)２(Ｒ１７)、－Ｃ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１７、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ１７、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｓ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｓ(Ｏ)２Ｒ１７および－Ｓ(Ｏ)２Ｎ(Ｒ１７)２；
Ｃ１－６アルキル(場合により：
ハロゲン、－ＯＲ１７、－ＳＲ１７、－Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｃ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１７、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ１７、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)ＯＲ１７、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｓ(Ｏ)２(Ｒ１７)、－Ｓ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｓ(Ｏ)２Ｒ１７、－Ｓ(Ｏ)２Ｎ(Ｒ１７)２、－ＮＯ２、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ１７)、－Ｎ３および－ＣＮ、Ｃ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、Ｃ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、－ＯＲ１７、－ＳＲ１７、－Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｃ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１７、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ１７、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)ＯＲ１７、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｓ(Ｏ)２(Ｒ１７)、－Ｓ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｓ(Ｏ)２Ｒ１７、－Ｓ(Ｏ)２Ｎ(Ｒ１７)２、－ＮＯ２、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ１７)、－Ｎ３および－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
Ｃ３－１２炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、－ＯＲ１７、－ＳＲ１７、－Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｃ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１７、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ１７、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)ＯＲ１７、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｓ(Ｏ)２(Ｒ１７)、－Ｓ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｓ(Ｏ)２Ｒ１７、－Ｓ(Ｏ)２Ｎ(Ｒ１７)２、－ＮＯ２、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ１７)、－Ｎ３および－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ１７、－ＳＲ１７、－Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｃ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ１７、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ１７、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)ＯＲ１７、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ１７)２、－Ｎ(Ｒ１７)Ｓ(Ｏ)２(Ｒ１７)、－Ｓ(Ｏ)Ｒ１７、－Ｓ(Ｏ)２Ｒ１７、－Ｓ(Ｏ)２Ｎ(Ｒ１７)２、－ＮＯ２、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ１７)、－Ｎ３および－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ１－６アルキル；および

何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択され；
R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}およびR^{16}は各々独立して各場合水素、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから選択され；
R^{15}は独立して各場合水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから選択され；
R^{17}は独立して各場合：
水素；
場合によりハロゲン、－OR^{21}、－SR^{21}、－$N(R^{21})_2$、－$C(O)R^{21}$、－$C(O)OR^{21}$、－$OC(O)R^{21}$、－$OC(O)N(R^{21})_2$、－$C(O)N(R^{21})_2$、－$N(R^{21})C(O)R^{21}$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{21})$、－N_3および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－OR^{21}、－SR^{21}、－$N(R^{21})_2$、－$C(O)R^{21}$、－$C(O)OR^{21}$、－$OC(O)R^{21}$、－$OC(O)N(R^{21})_2$、－$C(O)N(R^{21})_2$、－$N(R^{21})C(O)R^{21}$、－$N(R^{21})C(O)OR^{21}$、－$N(R^{21})C(O)N(R^{21})_2$、－$N(R^{21})C(S)N(R^{21})_2$、－$N(R^{21})S(O)_2(R^{21})$、－$S(O)R^{21}$、－$S(O)_2R^{21}$、－$S(O)_2N(R^{21})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{21})$、－N_3および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環
から選択され；
R^{21}は独立して各場合：
水素；
場合によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-4}アルキル(ここで、各C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は場合によりC_{1-4}アルキル、－$N(R^{23})_2$および－$C(O)N(R^{23})_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-6}炭素環および３～１２員ヘテロ環
から選択され；そして
R^{23}は独立して各場合水素およびC_{1-4}アルキルから選択される。

【００９８】

他の実施態様において、式(IIIａ)

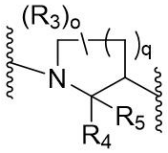
【化１７】



(IIIa)

の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、ここで：
ｑは１、２または３であり；
R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－OR^{11}、－SR^{11}、－$N(R^{11})_2$、－$C(O)N(R^{11})_2$、－$C(O)OR^{11}$、＝O、＝Sおよび－CNから選択され；
ｍは０、１、２、３、４、５および６から選択され；
ｏは０、１、２、３、４、５、６、７および８から選択され；

R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-N(R^{12})_2$、$-CN$および$-NO_2$から選択され；
nは０、１または２であり；
R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{13}$、$-SR^{13}$、$-N(R^{13})_2$および$-CN$から選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏ、＝Ｓおよび＝$N(R^{13})$から選択される二重結合置換基を形成し；
Ｄは結合、$-C(O)-$、$-C\equiv CCH_2-$および$-CH=CHCH_2-$から選択され；
ＥはC_{1-4}アルキレンおよび$-(CH_2)Z-$から選択され、
ここでＺは$-NH-$、$-S-$、$-SO_2-$および$-O-$から選択され；
Ｘ－Ｙは$\lambda-C(O)N(R^{14})-$、$\lambda-N(R^{14})C(O)-$、$\lambda-N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2-$、$\lambda-C(O)O-$、$\lambda-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$、$\lambda-CH=CH-$、$\lambda-C\equiv C-$、$\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$、$\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$、$\lambda-O-$、$\lambda-OC(R^{15})_2-$、$\lambda-C(R^{15})_2O-$、$\lambda-SO_2N(R^{14})-$および$\lambda-N(R^{14})SO_2-$から選択され；
ここで、λはＸ－Ｙから
【化１８】



への結合を意味し；
R^6およびR^7は各々独立して各場合水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{16}$および$-CN$から選択され；
Ｂは：
$-OR^{18}$、$-SR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-C(O)R^{18}$、$-C(O)OR^{18}$、$-OC(O)R^{18}$、$-OC(O)N(R^{18})_2$、$-C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(O)R^{18}$、$-N(R^{18})C(O)OR^{18}$、$-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、$-S(O)R^{18}$、$-S(O)_2R^{18}$および$-S(O)_2N(R^{18})_2$；
C_{1-6}アルキル(場合により：
ハロゲン、$-OR^{18}$、$-SR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-C(O)R^{18}$、$-C(O)OR^{18}$、$-OC(O)R^{18}$、$-OC(O)N(R^{18})_2$、$-C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(O)R^{18}$、$-N(R^{18})C(O)OR^{18}$、$-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、$-S(O)R^{18}$、$-S(O)_2R^{18}$、$-S(O)_2N(R^{18})_2$、$-NO_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝$N(R^{18})$、$-N_3$、$-CN$、$C_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は場合によりハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$-OR^{18}$、$-SR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-C(O)R^{18}$、$-C(O)OR^{18}$、$-OC(O)R^{18}$、$-OC(O)N(R^{18})_2$、$-C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(O)R^{18}$、$-N(R^{18})C(O)OR^{18}$、$-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、$-S(O)R^{18}$、$-S(O)_2R^{18}$、$-S(O)_2N(R^{18})_2$、$-NO_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝$N(R^{18})$、$-N_3$および$-CN$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
C_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{21}$、$-SR^{21}$、$-N(R^{21})_2$、$-C(O)R^{21}$、$-C(O)OR^{21}$、$-OC(O)R^{21}$、$-OC(O)N(R^{21})_2$、$-C(O)N(R^{21})_2$、$-N(R^{21})C(O)R^{21}$、$-N(R^{21})C(O)$

ＯＲ^{21}、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{21})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{21}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ^{21})、－Ｎ$_3$および－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択され；
Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}およびＲ^{16}は各々独立して各場合水素、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから選択され；
Ｒ^{15}は独立して各場合水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから選択され；
Ｒ^{18}は独立して各場合：
水素；
Ｃ$_{1-6}$アルキル(場合により：
ハロゲン、－ＯＲ^{22}、－ＳＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ^{22})、－Ｎ$_3$、－ＣＮ、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－ＳＲ^{22}および－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－ＳＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{22})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ^{22})、－Ｎ$_3$、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；
ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択され；
Ｒ^{22}は独立して各場合：
水素；
Ｃ$_{1-4}$アルキル(場合によりハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、ここで、各Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は場合によりＣ$_{1-4}$アルキル、－Ｎ(Ｒ^{23})$_2$および－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{23})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-6}$炭素環および３～１２員ヘテロ環
から選択され；そして
Ｒ^{23}は独立して各場合水素およびＣ$_{1-4}$アルキルから選択される。

【００９９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ｑは１、２または３である。ある実施態様において、ｑは１、２および３から選択される。ある実施態様において、ｑは１および２から選択される。ある実施態様において、ｑは２および３から選択される。ある実施態様において、ｑは１である。ある実施態様において、ｑは２である。ある実施態様において、ｑは３である。

【０１００】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{11}$、$-N(R^{11})_2$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)OR^{11}$、＝Oおよび－ＣＮから選択される。ある実施態様において、R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{11}$、$-N(R^{11})_2$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)OR^{11}$および＝Oから選択される。ある実施態様において、R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{11}$、$-N(R^{11})_2$、$-C(O)N(R^{11})_2$、$-C(O)OR^{11}$および－ＣＮから選択される。ある実施態様において、R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{11}$、$-N(R^{11})_2$、$-C(O)N(R^{11})_2$および$-C(O)OR^{11}$から選択される。ある実施態様において、R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{11}$、$-C(O)N(R^{11})_2$および$-C(O)OR^{11}$から選択される。ある実施態様において、R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-C(O)N(R^{11})_2$および$-C(O)OR^{11}$から選択される。ある実施態様において、R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキルおよび$-C(O)N(R^{11})_2$から選択される。ある実施態様において、R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、$-C(O)N(R^{11})_2$および$-C(O)OR^{11}$から選択される。ある実施態様において、R^1およびR^3は各々独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキルおよび$-C(O)N(R^{11})_2$から選択される。

【０１０１】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ｍは０、１、２、３、４、５および６から選択される。ある実施態様において、ｍは０、１、２、３、４および５から選択される。ある実施態様において、ｍは０、１、２、３および４から選択される。ある実施態様において、ｍは１、２、３および４から選択される。ある実施態様において、ｍは０、１、２および３から選択される。ある実施態様において、ｍは０、１および２から選択される。ある実施態様において、ｍは０および１から選択される。ある実施態様において、ｍは０である。ある実施態様において、ｍは１である。ある実施態様において、ｍは２である。ある実施態様において、ｍは３である。ある実施態様において、ｍは４である。ある実施態様において、ｍは５である。ある実施態様において、ｍは６である。

【０１０２】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ｏは０、１、２、３、４、５、６、７および８から選択される。ある実施態様において、ｏは０、１、２、３、４、５、６および７から選択される。ある実施態様において、ｏは０、１、２、３、４、５および６から選択される。ある実施態様において、ｏは０、１、２、３、４および５から選択される。ある実施態様において、ｏは０、１、２、３および４から選択される。ある実施態様において、ｏは１、２、３および４から選択される。ある実施態様において、ｏは０、１、２および３から選択される。ある実施態様において、ｏは０、１および２から選択される。ある実施態様において、ｏは０および１から選択される。ある実施態様において、ｏは０である。ある実施態様において、ｏは１である。ある実施態様において、ｏは２である。ある実施態様において、ｏは３である。ある実施態様において、ｏは４である。ある実施態様において、ｏは５である。ある実施態様において、ｏは６である。ある実施態様において、ｏは７である。ある実施態様において、ｏは８である。

【０１０３】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{12}$、$-SR^{12}$、$-N(R^{12})_2$および－ＣＮから選択される。ある実施態様において、R^2は

独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{12}$、$-N(R^{12})_2$および$-CN$から選択される。ある実施態様において、R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{12}$および$-CN$から選択される。ある実施態様において、R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-N(R^{12})_2$および$-CN$から選択される。ある実施態様において、R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{12}$および$-N(R^{12})_2$から選択される。ある実施態様において、R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび$-CN$から選択される。ある実施態様において、R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび$-N(R^{12})_2$から選択される。ある実施態様において、R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび$-OR^{12}$から選択される。ある実施態様において、R^2は独立して各場合ハロゲン、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから選択される。ある実施態様において、R^2は独立して各場合ハロゲンから選択される。ある実施態様において、R^2は独立して各場合C_{1-4}アルキルから選択される。ある実施態様において、R^2は独立して各場合C_{1-4}ハロアルキルから選択される。

【０１０４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ｎは０、１または２である。ある実施態様において、ｎは０、１および２から選択される。ある実施態様において、ｎは０および１から選択される。ある実施態様において、ｎは１および２から選択される。ある実施態様において、ｎは０である。ある実施態様において、ｎは１である。ある実施態様において、ｎは２である。

【０１０５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{13}$、$-SR^{13}$、$-N(R^{13})_2$および$-CN$から選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏ、＝Ｓおよび＝$N(R^{13})$から選択される二重結合置換基を形成する。ある実施態様において、R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{13}$、$-N(R^{13})_2$および$-CN$から選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏおよび＝$N(R^{13})$から選択される二重結合置換基を形成する。ある実施態様において、R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{13}$、$-N(R^{13})_2$および$-CN$から選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏを形成する。ある実施態様において、R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{13}$、ａｎｄ$-N(R^{13})_2$から選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏおよび＝$N(R^{13})$から選択される二重結合置換基を形成する。ある実施態様において、R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、$-OR^{13}$、ａｎｄ$-N(R^{13})_2$から選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏを形成する。ある実施態様において、R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび$-OR^{13}$から選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏを形成する。ある実施態様において、R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび$-N(R^{13})_2$から選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏを形成する。ある実施態様において、R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏを形成する。ある実施態様において、R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲンおよびC_{1-4}アルキルから選択され；またはR^4およびR^5は一体となって＝Ｏを形成する。

【０１０６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^4およびR^5は各々独立して水素、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、

－ＯＲ^{13}、－ＳＲ^{13}、－Ｎ(Ｒ^{13})$_2$および－ＣＮから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は各々独立して水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＲ^{13}、－Ｎ(Ｒ^{13})$_2$および－ＣＮから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は各々独立して水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＲ^{13}および－Ｎ(Ｒ^{13})$_2$から選択される。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は各々独立して水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＲ^{13}および－ＣＮから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は各々独立して水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｎ(Ｒ^{13})$_2$および－ＣＮから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は各々独立して水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび－ＣＮから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は各々独立して水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は各々独立して水素、ハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は各々独立して水素およびハロゲンから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は各々水素である。

【０１０７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は一体となって＝Ｏ、＝Ｓおよび＝Ｎ(Ｒ^{13})から選択される二重結合置換基を形成する。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は一体となって＝Ｏおよび＝Ｎ(Ｒ^{13})から選択される二重結合置換基を形成する。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物または塩について、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は一体となって＝Ｏおよび＝Ｓから選択される二重結合置換基を形成する。ある実施態様において、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は一体となって＝Ｏを形成する。

【０１０８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｄは結合、－Ｃ(Ｏ)－および－Ｃ≡ＣＣＨ$_2$－から選択される。ある実施態様において、Ｄは結合、－Ｃ(Ｏ)－および－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－から選択される。ある実施態様において、Ｄは結合および－Ｃ(Ｏ)－から選択される。ある実施態様において、Ｄは結合である。ある実施態様において、Ｄは－Ｃ(Ｏ)－である。

【０１０９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＥはＣ$_{1-4}$アルキレンから選択される。ある実施態様において、Ｅは－(ＣＨ$_2$)Ｚ－から選択され、ここで、Ｚは－ＮＨ－、－Ｓ－、－ＳＯ$_2$－および－Ｏ－から選択される。ある実施態様において、ＥはＣ$_{1-4}$アルキレンおよび－(ＣＨ$_2$)Ｚ－から選択され、ここで、Ｚは－ＮＨ－、－Ｓ－および－Ｏ－から選択される。ある実施態様において、ＥはＣ$_{1-4}$アルキレンおよび－(ＣＨ$_2$)Ｚ－から選択され、ここで、Ｚは－ＮＨ－、－ＳＯ$_2$－および－Ｏ－から選択される。ある実施態様において、ＥはＣ$_{1-4}$アルキレンおよび－(ＣＨ$_2$)Ｚ－から選択され、ここで、Ｚは－ＮＨ－および－Ｏ－から選択される。

【０１１０】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｄは結合および－Ｃ(Ｏ)－から選択され；そしてＥはＣ$_{1-4}$アルキレンから選択される。ある実施態様において、Ｄは結合であり；およびＥはＣ$_{1-4}$アルキレンから選択される。ある実施態様において、Ｄは－Ｃ(Ｏ)－であり；およびＥはＣ$_{1-4}$アルキレンから選択される。

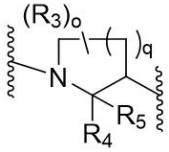
【０１１１】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｘ－Ｙは：

λ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{14})－、λ－Ｎ(Ｒ^{14})Ｃ(Ｏ)－、λ－Ｎ(Ｒ^{14})Ｃ(Ｏ)Ｃ(Ｒ^{15})$_2$－、λ－Ｃ(Ｏ)Ｏ－、λ－Ｃ(Ｒ^{15})$_2$Ｃ(Ｒ^{15})$_2$－、λ－Ｎ(Ｒ^{14})Ｃ(Ｒ^{15})$_2$－、λ－Ｃ(Ｒ^{15})$_2$Ｎ(Ｒ^{14})－、λ－Ｏ－、λ－ＯＣ(Ｒ^{15})$_2$－、λ－Ｃ(Ｒ^{15})$_2$Ｏ－、λ－Ｓ

$O_2N(R^{14})$－および$^{\lambda}$－$N(R^{14})SO_2$－から選択され；ここで、$^{\lambda}$はX－Yから

【化１９】



への結合を意味する。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(O)O$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－CH＝CH－、$^{\lambda}$－C≡C－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－O－、$^{\lambda}$－$OC(R^{15})_2$－および$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2O$－から選択される。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－CH＝CH－、$^{\lambda}$－C≡C－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－O－、$^{\lambda}$－$OC(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2O$－、$^{\lambda}$－$SO_2N(R^{14})$－および$^{\lambda}$－$N(R^{14})SO_2$－から選択される。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(O)O$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－O－、$^{\lambda}$－$OC(R^{15})_2$－および$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2O$－から選択される。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－O－、$^{\lambda}$－$OC(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2O$－、$^{\lambda}$－$SO_2N(R^{14})$－および$^{\lambda}$－$N(R^{14})SO_2$－から選択される。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－CH＝CH－、$^{\lambda}$－C≡C－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－O－、$^{\lambda}$－$OC(R^{15})_2$－および$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2O$－から選択される。

【０１１２】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、X－Yは$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－O－、$^{\lambda}$－$OC(R^{15})_2$－および$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2O$－から選択される。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(R^{15})_2$－、$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$OC(R^{15})_2$－および$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2O$－から選択される。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－、$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－、$^{\lambda}$－$OC(R^{15})_2$－および$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2O$－から選択される。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－および$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－から選択される。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$OC(R^{15})_2$－および$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2O$－から選択されるである。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(O)N(R^{14})$－であり、ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(O)$－である。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2C(R^{15})_2$－である。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$N(R^{14})C(R^{15})_2$－である。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2N(R^{14})$－である。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－O－である。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$OC(R^{15})_2$－である。ある実施態様において、X－Yは$^{\lambda}$－$C(R^{15})_2O$－である。

【０１１３】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{14})－、λ－Ｎ(Ｒ^{14})Ｃ(Ｏ)－、λ－Ｎ(Ｒ^{14})Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_2$－、λ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、λ－Ｎ(Ｒ^{14})ＣＨ$_2$－、λ－ＣＨ$_2$Ｎ(Ｒ^{14})－、λ－Ｏ－、λ－ＯＣＨ$_2$－およびλ－ＣＨ$_2$Ｏ－から選択され；そしてＲ^{14}は各場合水素およびＣ$_{1-4}$アルキル。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{14})－、λ－Ｎ(Ｒ^{14})Ｃ(Ｏ)－、λ－Ｎ(Ｒ^{14})Ｃ(Ｒ^{15})$_2$－、λ－Ｃ(Ｒ^{15})$_2$Ｎ(Ｒ^{14})－、λ－ＯＣ(Ｒ^{15})$_2$－およびλ－Ｃ(Ｒ^{15})$_2$Ｏ－から選択されから選択され；Ｒ^{14}は各場合水素およびＣ$_{1-4}$アルキルから選択される。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{14})－、λ－Ｎ(Ｒ^{14})Ｃ(Ｏ)－、λ－ＯＣ(Ｒ^{15})$_2$－およびλ－Ｃ(Ｒ^{15})$_2$Ｏ－から選択され；Ｒ^{14}は各場合水素およびＣ$_{1-4}$アルキルから選択される。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{14})－、λ－Ｎ(Ｒ^{14})Ｃ(Ｏ)－、λ－ＯＣ(Ｒ^{15})$_2$－およびλ－Ｃ(Ｒ^{15})$_2$Ｏ－から選択され；Ｒ^{14}は各場合水素およびＣ$_{1-4}$アルキルから選択される。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{14})－およびλ－Ｎ(Ｒ^{14})Ｃ(Ｏ)－から選択され；Ｒ^{14}は各場合水素およびＣ$_{1-4}$アルキルから選択される。

【０１１４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｈ)－、λ－Ｎ(Ｈ)Ｃ(Ｏ)－、λ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、λ－Ｎ(Ｈ)ＣＨ$_2$－、λ－ＣＨ$_2$Ｎ(Ｈ)－、λ－Ｏ－、λ－ＯＣＨ$_2$－およびλ－ＣＨ$_2$Ｏ－から選択される。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｈ)－、λ－Ｎ(Ｈ)Ｃ(Ｏ)－、λ－Ｎ(Ｈ)ＣＨ$_2$－、λ－ＣＨ$_2$Ｎ(Ｈ)－、λ－Ｏ－、λ－ＯＣＨ$_2$－およびλ－ＣＨ$_2$Ｏ－から選択される。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｈ)－、λ－Ｎ(Ｈ)Ｃ(Ｏ)－、λ－ＯＣＨ$_2$－およびλ－ＣＨ$_2$Ｏ－から選択される。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｈ)－、λ－Ｎ(Ｈ)Ｃ(Ｏ)－、λ－ＯＣＨ$_2$－およびλ－ＣＨ$_2$Ｏ－から選択される。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｈ)－およびλ－Ｎ(Ｈ)Ｃ(Ｏ)－から選択される。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－ＯＣＨ$_2$－およびλ－ＣＨ$_2$Ｏ－から選択される。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｈ)－である。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｎ(Ｈ)Ｃ(Ｏ)－である。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｎ(Ｈ)ＣＨ$_2$－である。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－ＣＨ$_2$Ｎ(Ｈ)－である。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－Ｏ－である。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－ＯＣＨ$_2$－である。ある実施態様において、Ｘ－Ｙはλ－ＣＨ$_2$Ｏ－である。

【０１１５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は各々独立して各場合水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＲ^{16}、－Ｎ(Ｒ^{16})$_2$および－ＣＮから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は各々独立して各場合水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび－ＯＲ^{16}から選択される。ある実施態様において、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は各々独立して各場合水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび－ＯＲ^{16}から選択される。ある実施態様において、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は各々独立して各場合水素、ハロゲンおよび－ＯＲ^{16}から選択される。ある実施態様において、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は各々独立して各場合水素およびハロゲンから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は各々独立して各場合水素および－ＯＲ^{16}から選択される。ある実施態様において、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は各々水素である。

【０１１６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａは(ｉ)および(ii)：

(ｉ)水素、ハロゲンおよび－ＣＮまたはＡおよびＲ^{6}は一体となってＣ$_{3-6}$炭素環また

は３～６員ヘテロ環を形成する；および
(ii)C_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、－OR^{17}、－SR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$OC(O)N(R^{17})_2$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})C(O)OR^{17}$、－$N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)R^{17}$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{17})$、－N_3および－CN；
場合によりハロゲン、－OR^{17}、－SR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$OC(O)N(R^{17})_2$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})C(O)OR^{17}$、－$N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)R^{17}$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝O、＝S、＝$N(R^{17})$、－N_3および－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択される。

【０１１７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａは(ｉ)および(ii)：
(ｉ)水素；および
(ii)C_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、－OR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$OC(O)N(R^{17})_2$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})C(O)OR^{17}$、－$N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)R^{17}$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝Oおよび－CN；
場合によりハロゲン、－OR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝O、－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択される。

【０１１８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａは(ｉ)および(ii)：
(ｉ)水素；および
(ii)C_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン、－OR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝Oおよび－CN；
場合によりハロゲン、－OR^{17}、－$N(R^{17})_2$、－$C(O)R^{17}$、－$C(O)OR^{17}$、－$OC(O)R^{17}$、－$C(O)N(R^{17})_2$、－$N(R^{17})C(O)R^{17}$、－$N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$、－$S(O)_2R^{17}$、－$S(O)_2N(R^{17})_2$、－NO_2、＝O、－CNから独

立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択される。
【０１１９】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａは(ｉ)および(ii)：
(ｉ)水素；および
(ii)Ｃ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択される。
【０１２０】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａは(ｉ)および(ii)：
(ｉ)水素；および
(ii)Ｃ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{17}；場合によりハロゲンから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；ここで、Ｒ^{17}は独立して各場合水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から選択される)
から選択される。
【０１２１】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａは水素、ハロゲンおよび－ＣＮから選択されるかまたはＡおよびＲ^{6}は一体となってＣ$_{3-6}$炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する。ある実施態様において、Ａは水素およびハロゲンから選択されるかまたはＡおよびＲ^{6}は一体となってＣ$_{3-6}$炭素環を形成する。ある実施態様において、Ａは水素であるかまたはＡおよびＲ^{6}は一体となってＣ$_{3-6}$炭素環を形成する。ある実施態様において、Ａは水素、ハロゲンおよび－ＣＮから選択される。ある実施態様において、Ａは水素およびハロゲンから選択される。ある実施態様において、Ａは水素および－ＣＮから選択される。ある実施態様において、Ａは水素である。ある実施態様において、ＡおよびＲ^{6}は一体となってＣ$_{3-6}$炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する。ある実施態様において、ＡおよびＲ^{6}は一体となってＣ$_{3-6}$炭素環を形成する。
【０１２２】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＡはＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合により：

ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－ＳＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ^{17})、－Ｎ$_3$および－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－ＳＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ^{17})、－Ｎ$_3$および－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１２３】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、
ＡはＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合により：
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１２４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、
ＡはＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合により：
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１２５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、
ＡはＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲ

ン；－ＯＲ^{17}；場合によりハロゲンから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１２６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｒ^{17}は独立して各場合：

水素；

場合によりハロゲン、－ＯＲ^{21}、－Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{21}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{21}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{21}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および

何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＲ^{21}、－Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{21}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{21}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{21}、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{21})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{21}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環

から選択される。

【０１２７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｒ^{17}は独立して各場合：

水素；

場合によりハロゲン、－ＯＲ^{21}、－Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{21}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{21}、＝Ｏおよび－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および

何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＲ^{21}、－Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{21}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{21})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{21}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環

から選択される。

【０１２８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｒ^{17}は独立して各場合水素；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{21}、－Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{21}、＝Ｏおよび－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＲ^{21}、－Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{21}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{21})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{21})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{21}、＝Ｏおよび－ＣＮＣ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から選択される。ある実施態様において、Ｒ^{17}は独立して各場合水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から選択される。

【０１２９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｒ^{21}は独立して各場合：

水素；

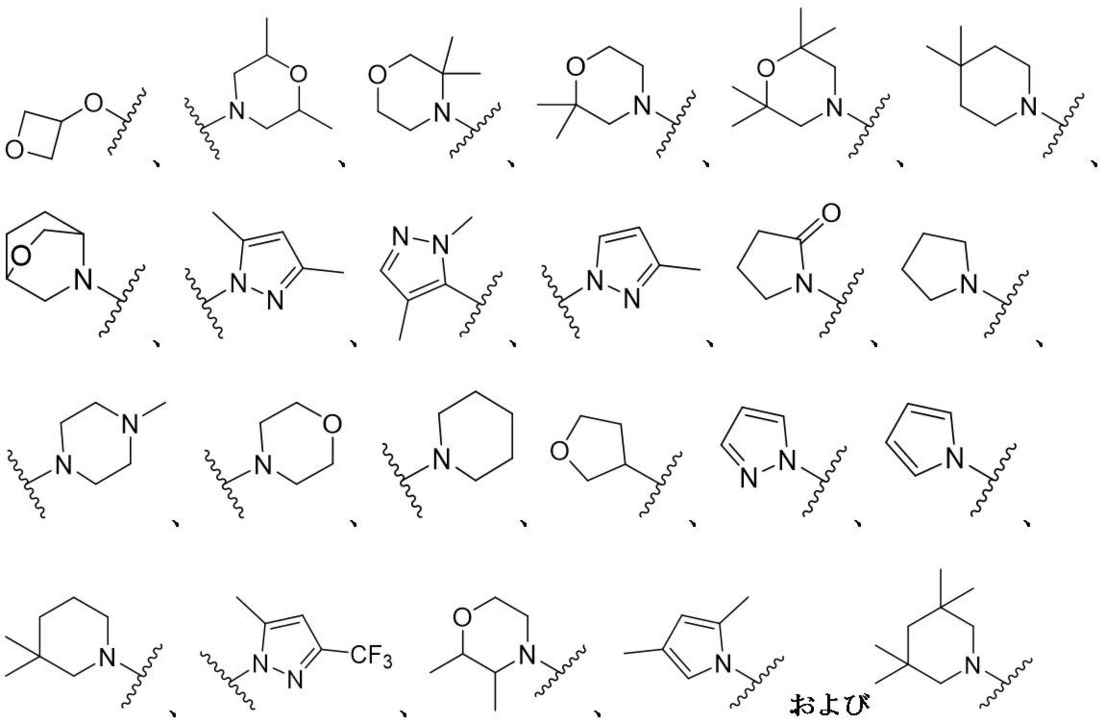
Ｃ$_{1-4}$アルキル(場合によりハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、ここで、各Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび－Ｃ(Ｏ)Ｎ

(Ｒ^{23})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-6}$炭素環および３～１２員ヘテロ環
から選択され；そして
Ｒ^{23}は独立して各場合水素およびＣ$_{1-4}$アルキルから選択される。
【０１３０】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｒ^{21}は独立して各場合水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から選択され(ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりＣ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；そしてＲ^{23}は独立して各場合水素およびＣ$_{1-4}$アルキルから選択される。
【０１３１】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡはＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環はフェニル；ピリジン；インダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]；およびピラゾールから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。
【０１３２】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環はフェニル、ピリジンおよびピラゾールから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。
【０１３３】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環は多環式Ｃ$_{7-12}$炭素環および７～１２員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環はインダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；および２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。
【０１３４】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ａの１以上の場合により存在する置換基は
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および

何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から選択される。
【０１３５】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａの１以上の場合により存在する置換基は
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から選択される。
【０１３６】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａの１以上の場合により存在する置換基は：
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、＝Ｏ、＝Ｓおよび－ＣＮ；
C_{1-6}アルキル(場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、＝Ｏおよび－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から選択される。
【０１３７】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａの１以上の場合により存在する置換基はハロゲン、－ＯＲ^{17}、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から選択される。
【０１３８】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＡはC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；

および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から選択される１以上の置換基で置換されている。
【０１３９】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＡはC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン；－OR^{17}；場合によりハロゲンから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環から選択される１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、ＡはC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、－OR^{17}、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から選択される１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、R^{17}は独立して各場合水素；場合によりハロゲン、－OR^{21}、－$N(R^{21})_2$、－$C(O)N(R^{21})_2$、－$N(R^{21})C(O)R^{21}$、＝Oおよび－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；およびハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－OR^{21}、－$N(R^{21})_2$、－$C(O)R^{21}$、－$C(O)N(R^{21})_2$、－$N(R^{21})C(O)R^{21}$、＝Oおよび－CNC_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環から選択される。ある実施態様において、R^{17}は独立して各場合水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環から選択される。
【０１４０】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＡはC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、フェノキシ、

【化２０】

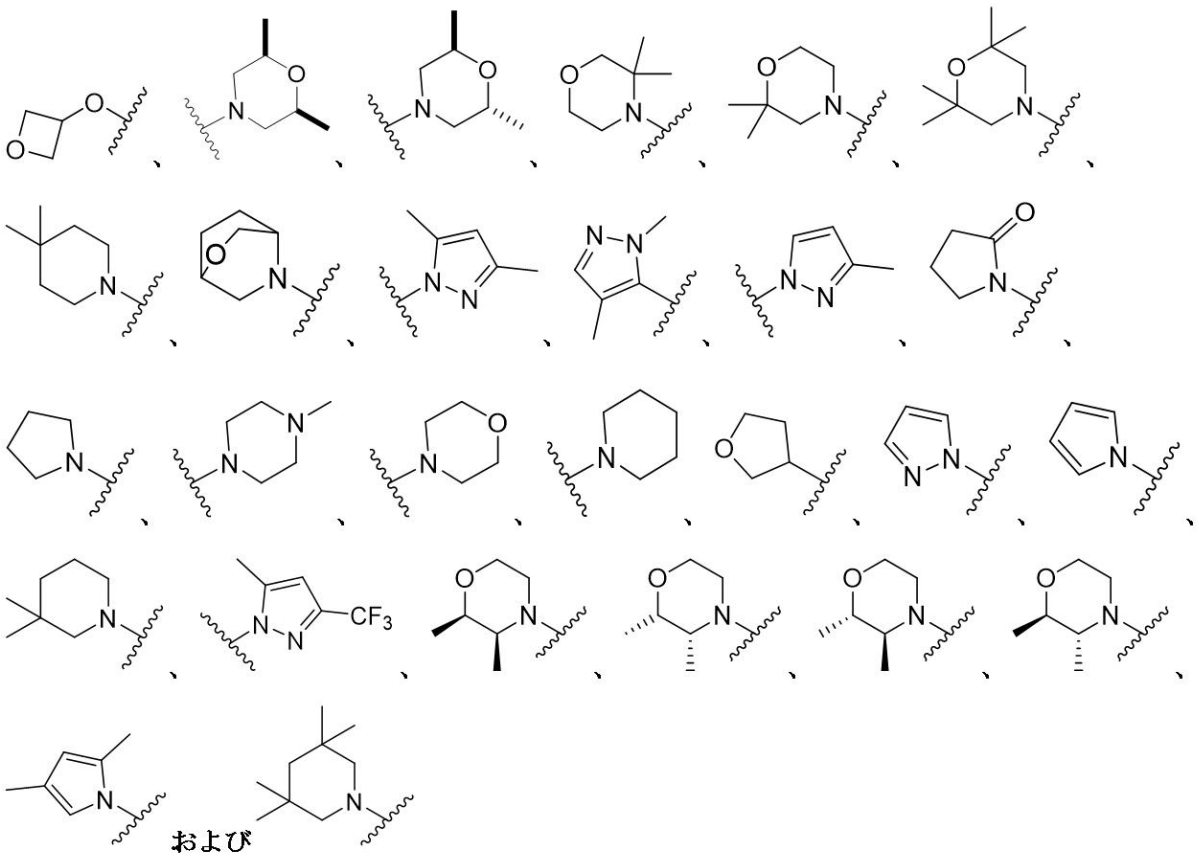


から選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１４１】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＡはC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、フェノキシ、

【化２１】



から選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１４２】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、

Ａはフェニル；ピリジン；インダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]；およびピラゾールから選択され、何れも場合により

ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；

場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および

何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環

から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１４３】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、

Ａはフェニル；ピリジン；インダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロ

ベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]；およびピラゾールから選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１４４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、
Ａはフェニル；ピリジン；インダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]；およびピラゾールから選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{17}；場合によりハロゲンから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

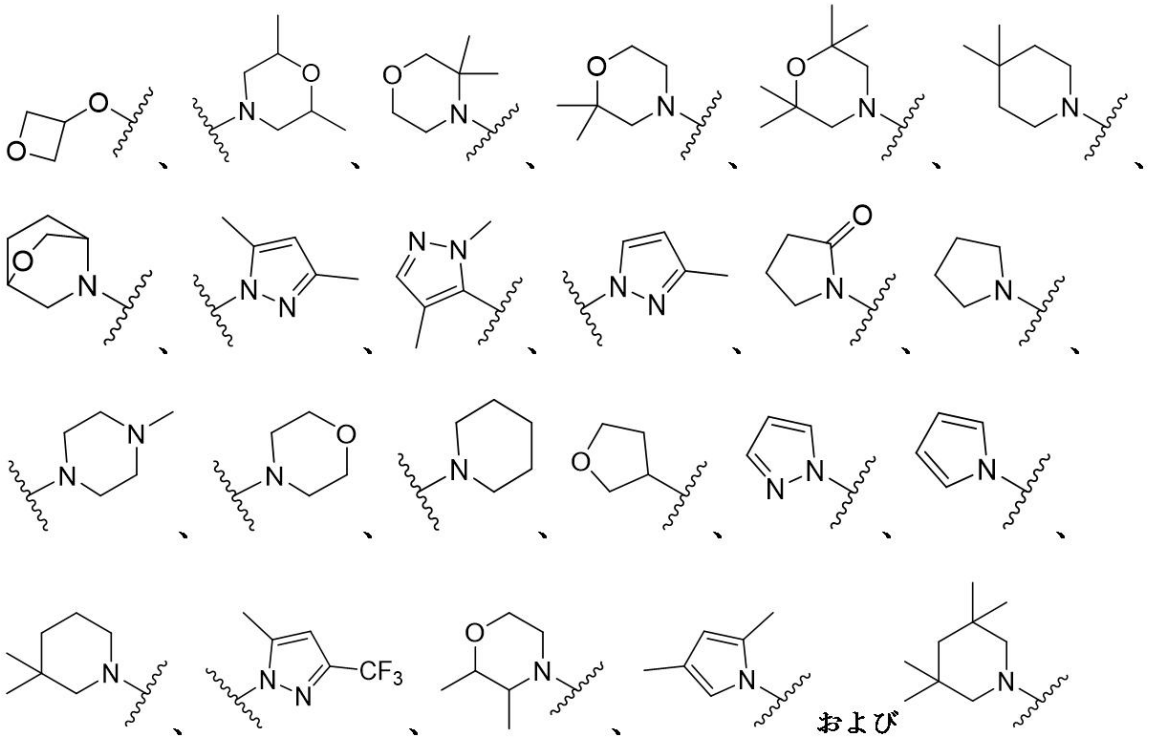
【０１４５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、
Ａはフェニル；ピリジン；インダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]；およびピラゾールから選択され、何れも場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１４６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、
Ａはフェニル；ピリジン；インダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]；およびピラゾールから選択され、何れも場合によりハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、フェノキシ、

【化２２】

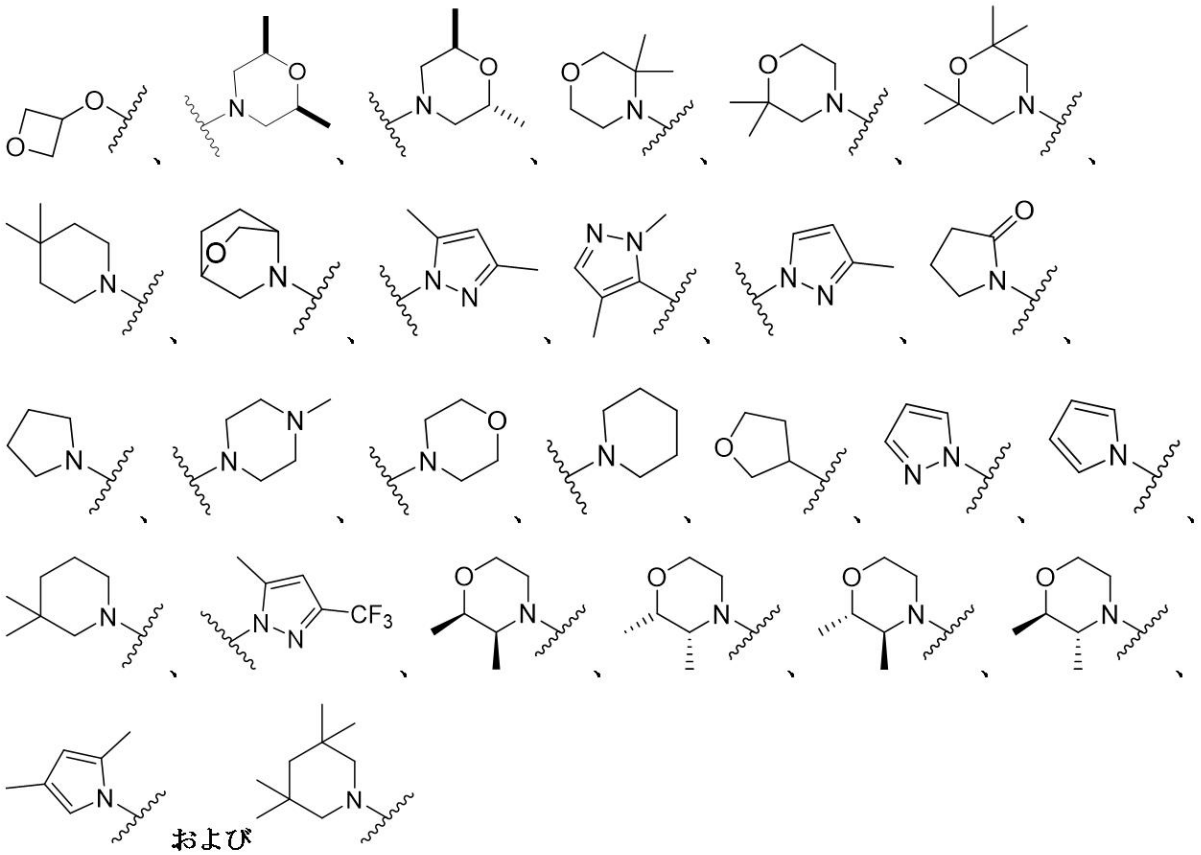


から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１４７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａはフェニル；ピリジン；インダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]；およびピラゾールから選択され、何れも場合によりハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、フェノキシ、

【化２３】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１４８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、
ＡのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式C_{3-6}炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１４９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、
ＡのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式C_{3-6}炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)

R^{17}、－C(O)N(R^{17})$_2$、－N(R^{17})C(O)R^{17}、－NO_2、＝Oおよび－CN；
場合によりハロゲン、－OR^{17}、－N(R^{17})$_2$、－C(O)R^{17}、－C(O)OR^{17}、－OC(O)R^{17}、－C(O)N(R^{17})$_2$、－N(R^{17})C(O)R^{17}、－NO_2、＝O、－CNから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

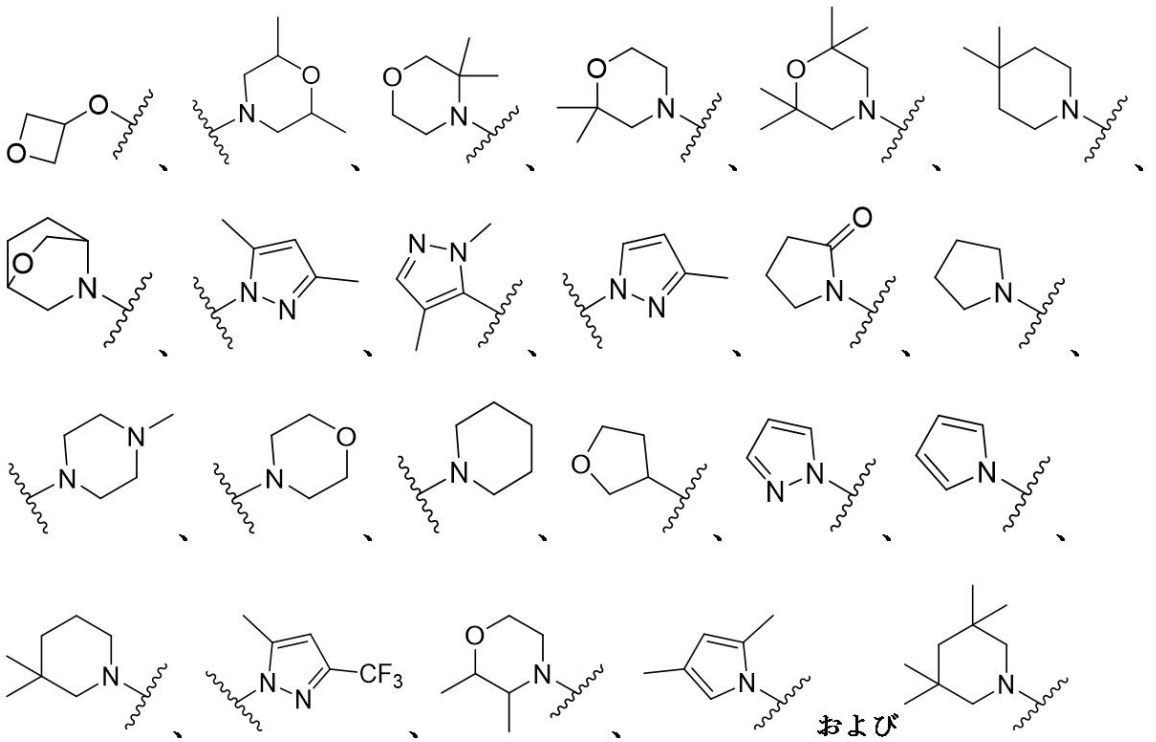
【０１５０】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、AのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式C_{3-6}炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、－OR^{17}、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１５１】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、AのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式C_{3-6}炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、フェノキシ、

【化２４】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１５２】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、AのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環はフェニル、ピリジンおよびピラゾール

から選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１５３】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環はフェニル、ピリジンおよびピラゾールから選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

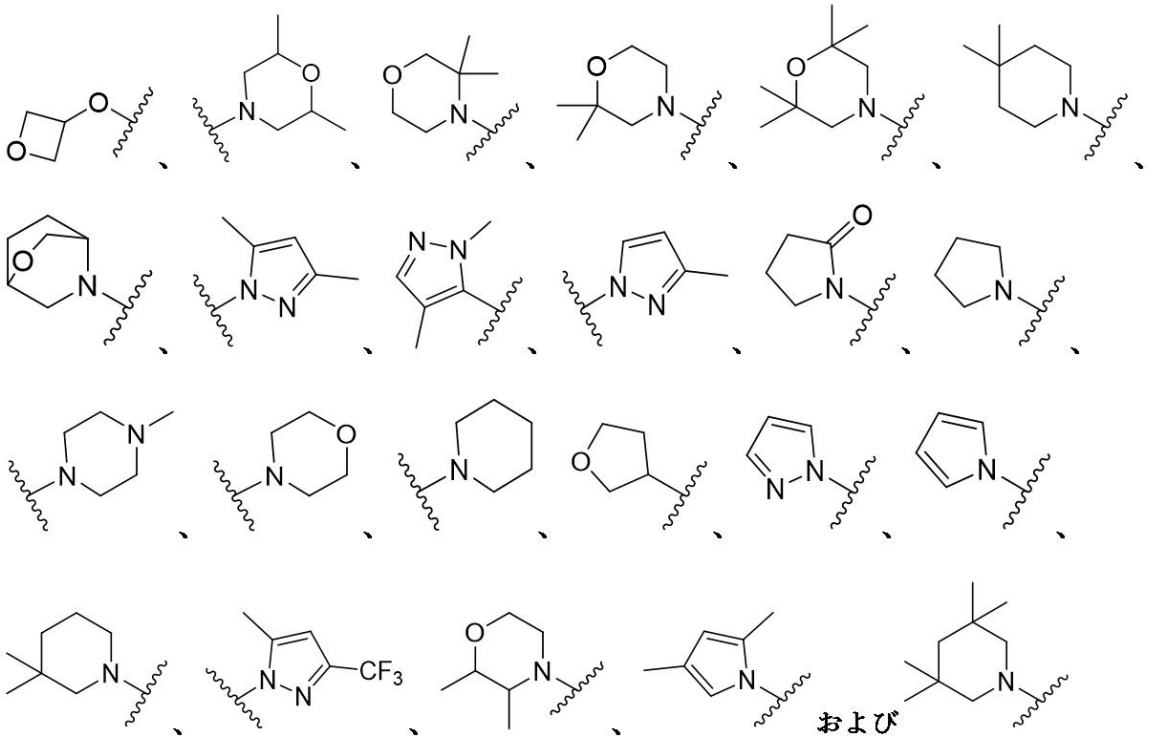
【０１５４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環はフェニル、ピリジンおよびピラゾールから選択され、何れも場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１５５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環はフェニル、ピリジンおよびピラゾールから選択され、何れも場合によりハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、フェノキシ、

【化２５】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１５６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＡのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環は多環式C_{7-12}炭素環および７～１２員多環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により

ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；

場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキル；および

何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環

から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１５７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＡのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環は多環式C_{7-12}炭素環および７～１２員多環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により

ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；

場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、

－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

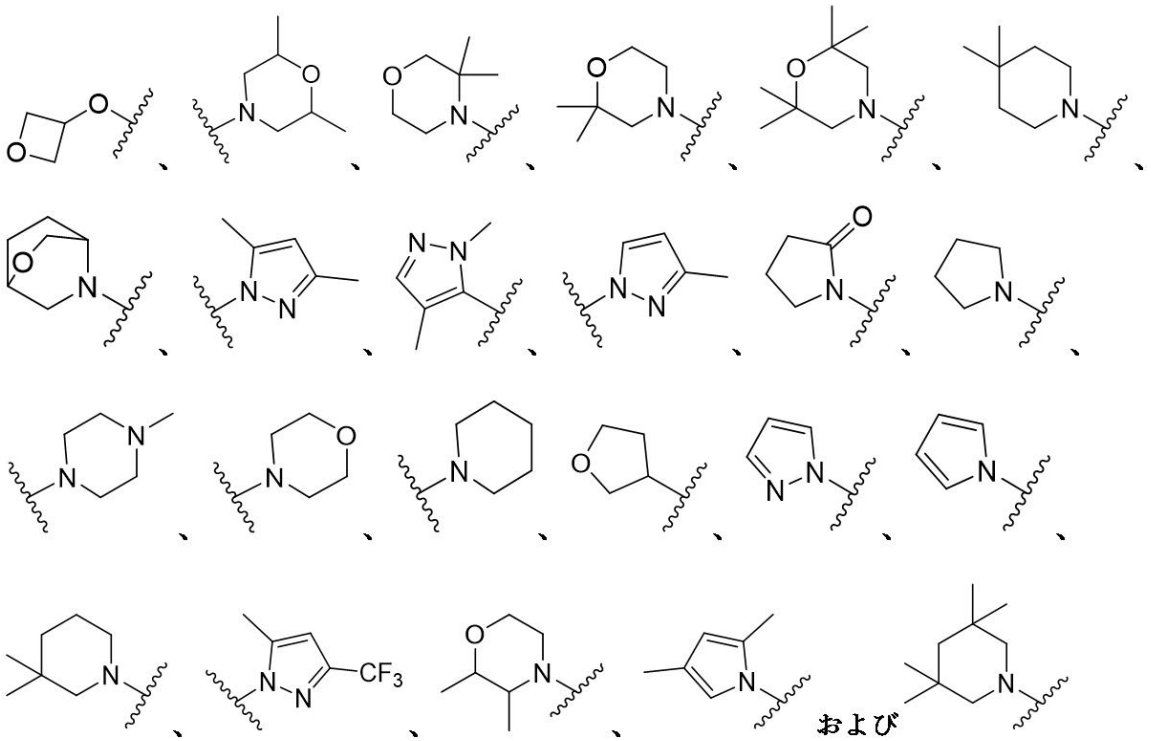
【０１５８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環は多環式Ｃ$_{7-12}$炭素環および７～１２員多環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１５９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環は多環式Ｃ$_{7-12}$炭素環および７～１２員多環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、フェノキシ、

【化２６】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１６０】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環はインダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；および２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]から選択され、何れも場合により：

ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{17})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{17}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１６１】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環はインダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；および２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]から選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、－Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{17}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{17}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{17})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{17})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{17}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、－ＣＮから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

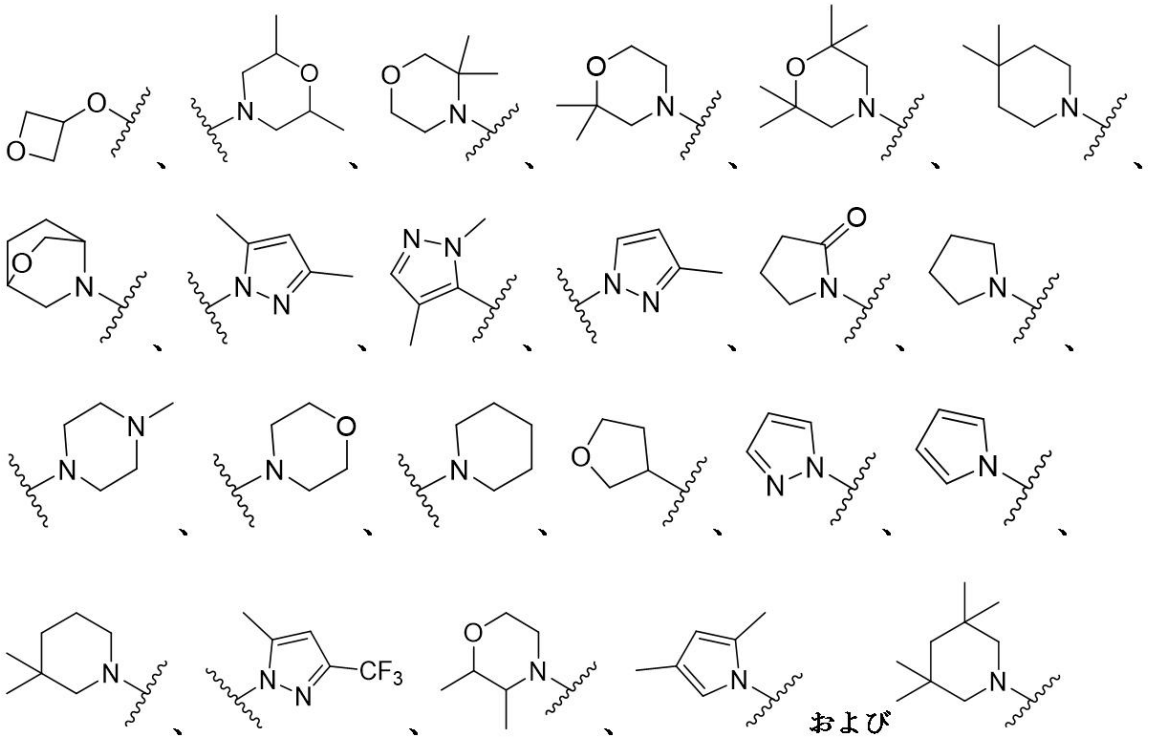
【０１６２】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環はインダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；および２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]から選択され、何れも場合によりハロゲン、－ＯＲ^{17}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１６３】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、ＡのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環はインダン；クロマン；ベンゾジオキソール；２,３－ジヒドロベンゾフラン；キノリン；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；ナフタレン；キノキサリン；および２’,３’－ジヒドロスピロ[シクロプロパン－１,１’－インデン]から選択され、何れも場合によりハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、フェノキシ、

【化２７】

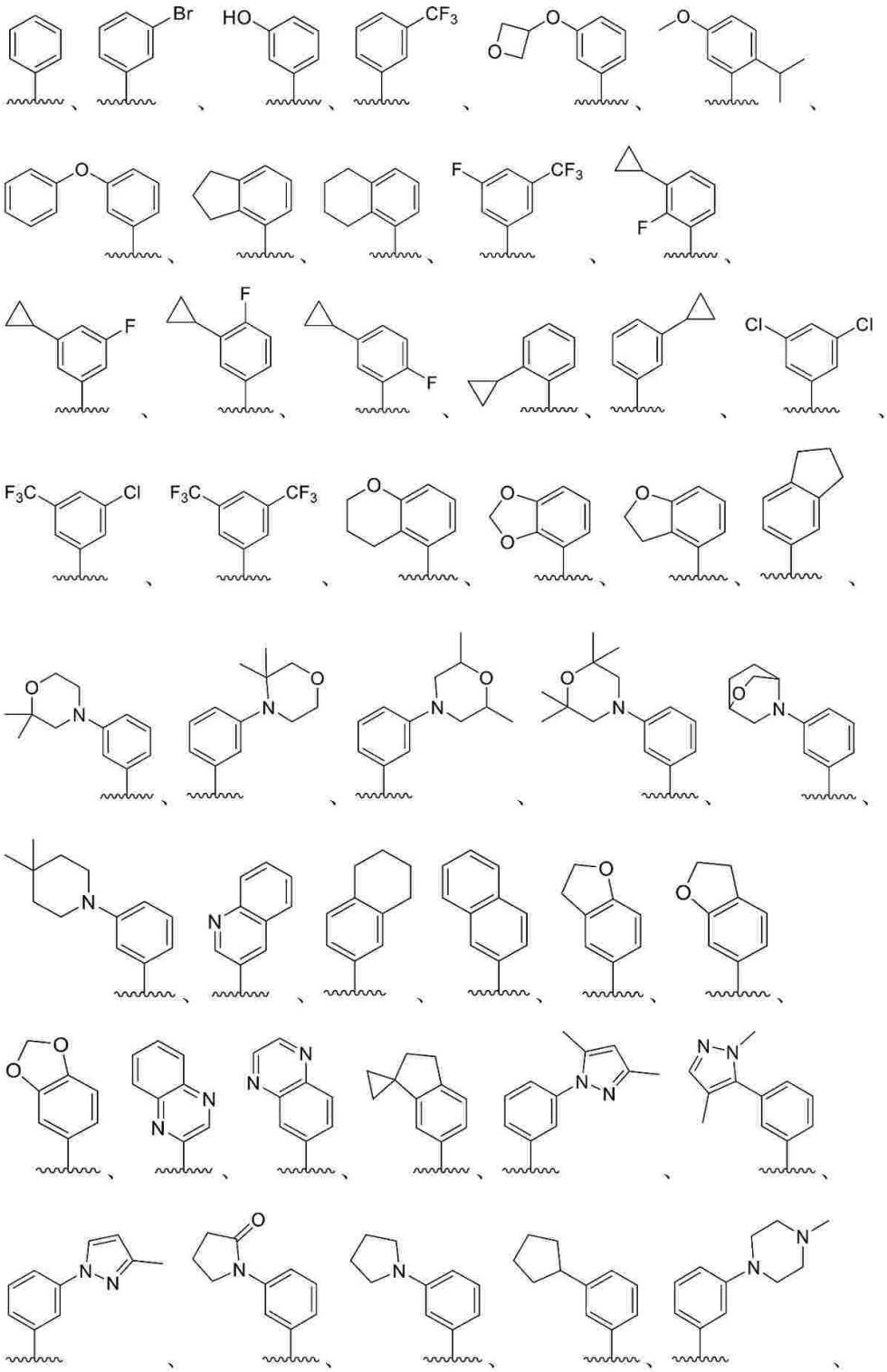


から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

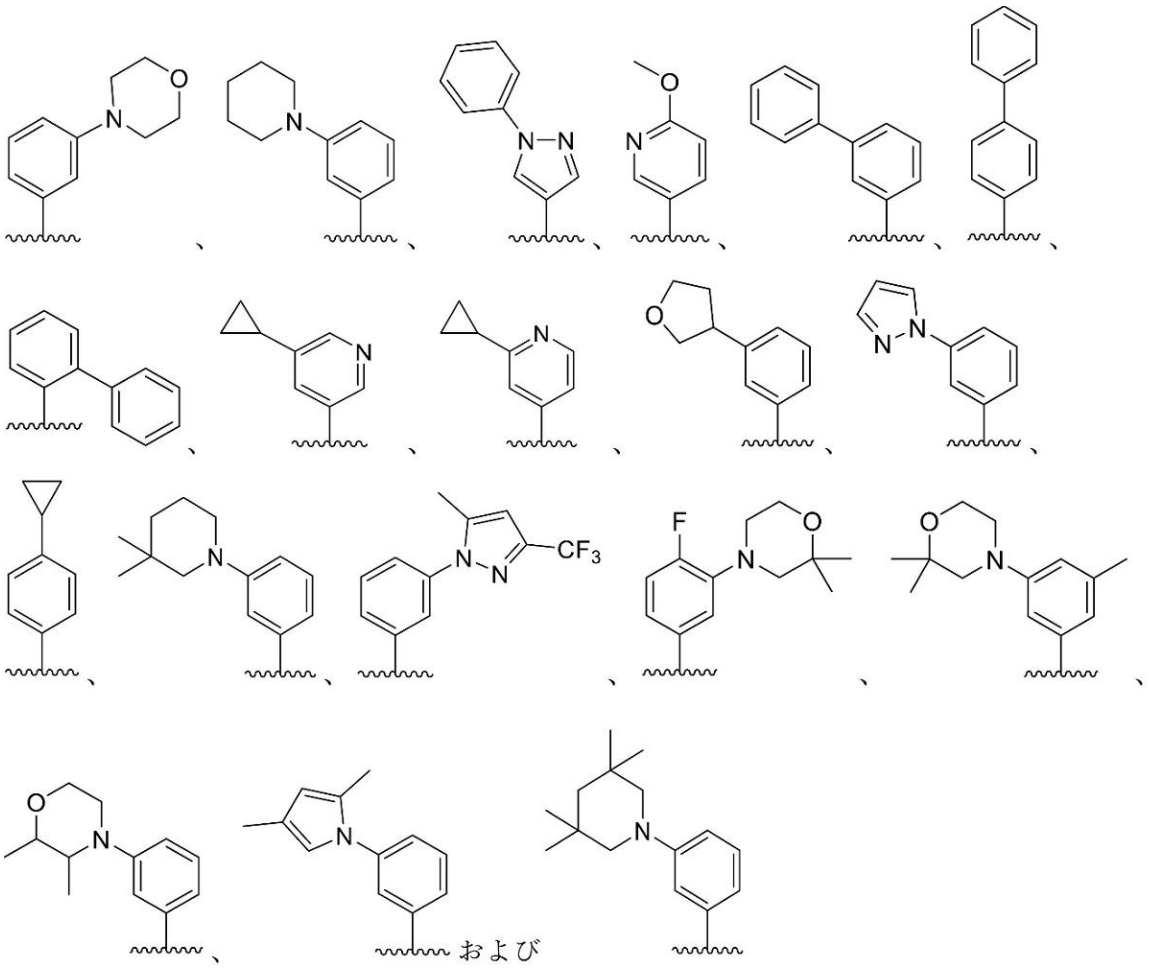
【０１６４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａは

【化２８】



【化２９】

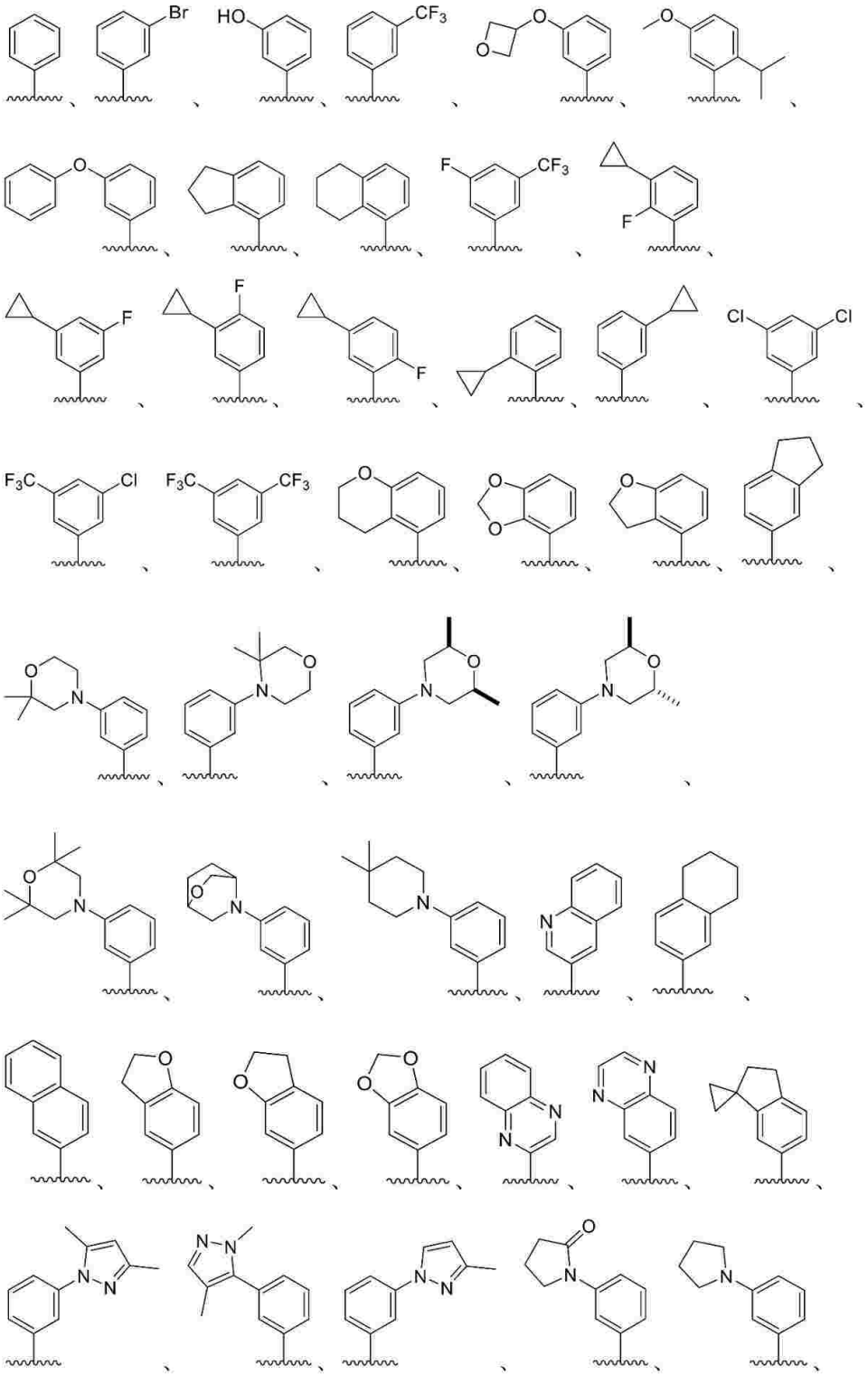


から選択される。

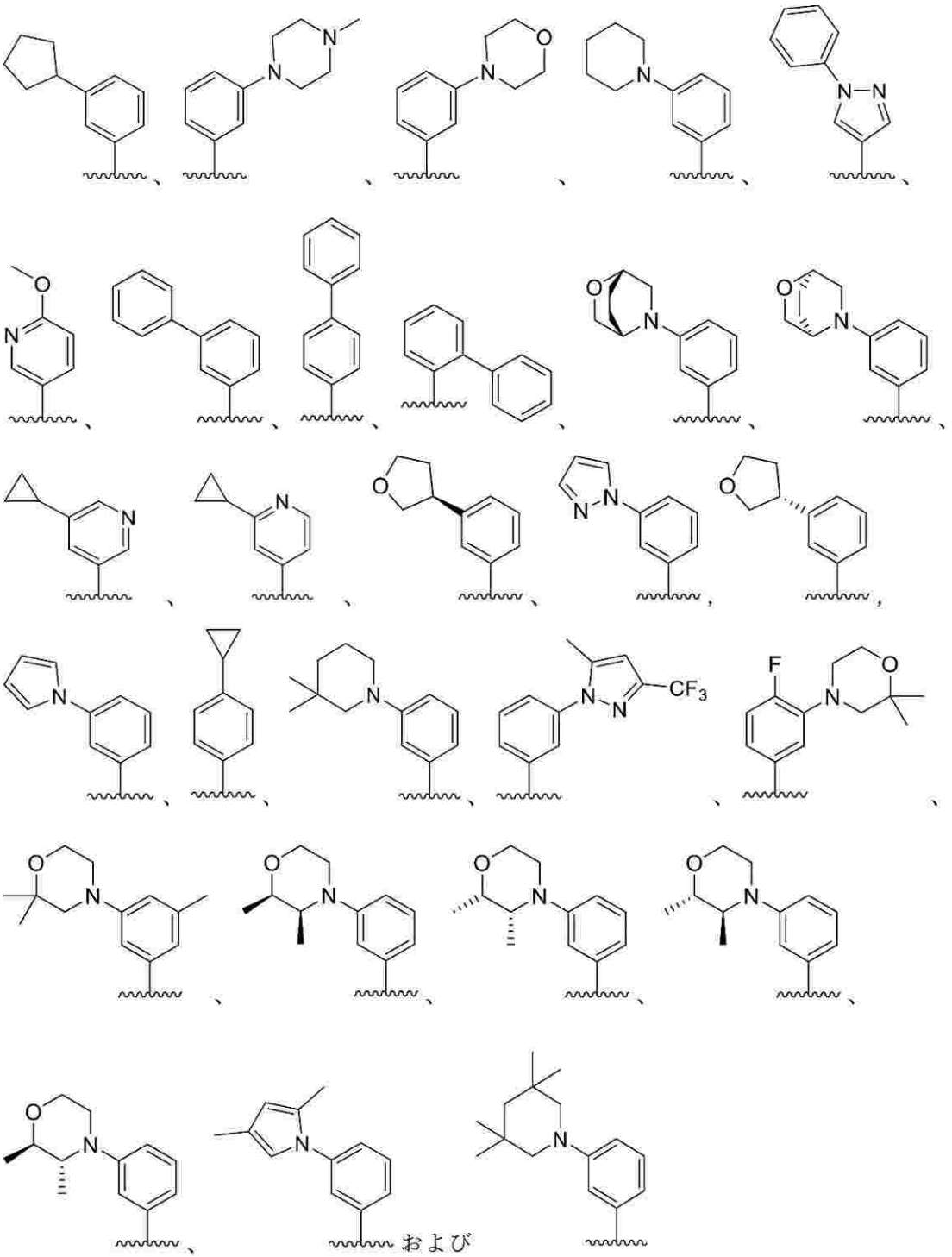
【０１６５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａは

【化３０】



【化３１】



から選択される。

【０１６６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａが(ii)から選択されるときＢは(Ｉ)から選択されまたはＡが(ｉ)から選択されるときＢは(II)から選択される：

(Ｉ)水素、ハロゲンおよび－ＣＮまたはＢおよびＲ^{7}は一体となってＣ$_{3-6}$炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する；

(II)－ＯＲ^{18}、－ＳＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_{2}$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_{2}$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_{2}$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_{2}$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{18})$_{2}$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_{2}$(Ｒ^{18})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{18}および－Ｓ(

O)$_2$N(R^{18})$_2$；
C$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環〔何れも場合により
ハロゲン、－OR^{18}、－SR^{18}、－N(R^{18})$_2$、－C(O)R^{18}、－C(O)OR^{18}、－OC(O)R^{18}、－OC(O)N(R^{18})$_2$、－C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(O)R^{18}、－N(R^{18})C(O)OR^{18}、－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})、－S(O)R^{18}、－S(O)$_2$R^{18}、－S(O)$_2$N(R^{18})$_2$、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N(R^{18})、－N$_3$および－CN；
C$_{1-6}$アルキル(場合により：
ハロゲン、－OR^{18}、－SR^{18}、－N(R^{18})$_2$、－C(O)R^{18}、－C(O)OR^{18}、－OC(O)R^{18}、－OC(O)N(R^{18})$_2$、－C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(O)R^{18}、－N(R^{18})C(O)OR^{18}、－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})、－S(O)R^{18}、－S(O)$_2$R^{18}、－S(O)$_2$N(R^{18})$_2$、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N(R^{18})、－N$_3$、－CN、C$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている〕。

【０１６７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａが(ii)から選択されるときＢは(Ｉ)から選択されまたはＡが(ｉ)から選択されるときＢは(II)から選択される：
(Ｉ)水素、ハロゲンおよび－CNまたはＢおよびR^{7}は一体となってC$_{3-6}$炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する；
(II)－OR^{18}、－N(R^{18})$_2$、－C(O)R^{18}、－C(O)OR^{18}、－OC(O)R^{18}、－OC(O)N(R^{18})$_2$、－C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(O)R^{18}、－N(R^{18})C(O)OR^{18}、－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})、－S(O)$_2$R^{18}および－S(O)$_2$N(R^{18})$_2$；
C$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環〔何れも場合により：
ハロゲン、－OR^{18}、－N(R^{18})$_2$、－C(O)R^{18}、－C(O)OR^{18}、－OC(O)R^{18}、－OC(O)N(R^{18})$_2$、－C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(O)R^{18}、－N(R^{18})C(O)OR^{18}、－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})、－S(O)R^{18}、－S(O)$_2$R^{18}、－S(O)$_2$N(R^{18})$_2$、＝Oおよび－CN；
C$_{1-6}$アルキル(場合により：
ハロゲン、－OR^{18}、－N(R^{18})$_2$、－C(O)R^{18}、－C(O)OR^{18}、－OC(O)R^{18}、－OC(O)N(R^{18})$_2$、－C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(O)R^{18}、－N(R^{18})C(O)OR^{18}、－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})、－S(O)R^{18}、－S(O)$_2$R^{18}、－S(O)$_2$N(R^{18})$_2$、＝O－CN、C$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、C$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Oから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されている〕。

【０１６８】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａが(ii)から選択されるときＢは(Ｉ)から選択されまたはＡが(ｉ)から選択されるときＢは(II)から選択される：
(Ｉ)水素およびハロゲン；
(II)－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})；
Ｃ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環〔何れも場合により：
ハロゲン、－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{18}、＝Ｏおよび－ＣＮ；
Ｃ$_{1-6}$アルキル(場合により：
ハロゲン、－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{18}、＝Ｏ、－ＣＮならびに場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-6}$炭素環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている〕。
【０１６９】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａが(ii)から選択されるときＢは(Ｉ)から選択されまたはＡが(ｉ)から選択されるときＢは(II)から選択される：
(Ｉ)水素およびハロゲン；
(II)－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})；および
Ｃ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および何れも場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)。
【０１７０】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａが(ii)から選択されるときＢは(Ｉ)から選択されまたはＡが(ｉ)から選択されるときＢは(II)から選択される：
(Ｉ)水素およびハロゲン；
(II)－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$および－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})。
【０１７１】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ａが(ii)から選択されるときＢは(Ｉ)から選択されまたはＡが(ｉ)から選択されるときＢは(II)から選択される：
(Ｉ)水素およびハロゲン；
(II)Ｃ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合により：
ハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および何れも場合に

よりハロゲンおよびC1－4アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC3－10炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)。

【０１７２】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは水素、ハロゲンおよび－ＣＮから選択されるかまたはＢおよびR7は一体となってC3－6炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する。ある実施態様において、Ｂは水素およびハロゲンから選択されるかまたはＢおよびR7は一体となってC3－6炭素環または３～６員ヘテロ環を形成する。ある実施態様において、Ｂは水素およびハロゲンから選択されるかまたはＢおよびR7は一体となってC3－6炭素環を形成する。ある実施態様において、Ｂは水素、ハロゲンおよび－ＣＮから選択される。ある実施態様において、Ｂは水素およびハロゲンから選択される。ある実施態様において、Ｂは水素およびハロゲンから選択される。ある実施態様において、Ｂは水素から選択される。ある実施態様において、Ｂはハロゲンから選択される。ある実施態様において、ＢおよびR7は一体となってC3－6炭素環を形成する。

【０１７３】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢはC3－12炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。

【０１７４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢのC3－12炭素環および３～１２員ヘテロ環は各々場合により
ハロゲン、－ＯR18、－N(R18)2、－C(O)R18および＝Ｏ；
場合によりハロゲン、－ＯR18、－N(R18)2、＝Ｏ、－ＣＮ、C3－6炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC1－6アルキル(ここで、C3－6炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C1－4アルキル、C1－4ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、C1－4アルキル、C1－4ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC3－10炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１７５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢのC3－12炭素環および３～１２員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン；－ＯR18；場合によりハロゲン、ＯR18およびC3－6炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC1－6アルキル；およびC3－10炭素環および３～１０員ヘテロ環、ここで、C3－10炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびC1－4アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１７６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢはC3－12炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯR18、－N(R18)2、－C(O)R18、＝Ｏおよび－ＣＮ；
場合によりハロゲン、－ＯR18、－ＳR18、－N(R18)2、－C(O)R18、＝Ｏ、－ＣＮ、C3－6炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC1－6アルキル(ここで、C3－6炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C1－4アルキル、C1－4ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、C1－4アルキル、C1－4ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC3－10炭素環および３～１０員ヘ

テロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０１７７】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢはＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、ＢはＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン；場合によりハロゲンおよびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０１７８】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}は独立して各場合：
水素；
Ｃ$_{1-6}$アルキル(場合により：
ハロゲン、－ＯＲ^{22}、－ＳＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ(Ｒ^{22})、－Ｎ$_3$、－ＣＮ、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、
ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－ＳＲ^{22}および－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から選択される。
【０１７９】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}は独立して各場合水素；場合によりハロゲンおよびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から選択される。
【０１８０】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{22}は独立して各場合：
水素；
Ｃ$_{1-4}$アルキル(場合によりハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、ここで、各Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{23})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-6}$炭素環および３～１２員ヘテロ環
から選択され；そして

R^{23}は独立して各場合水素およびC_{1-4}アルキルから選択される。

【０１８１】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{22}は独立して各場合水素、C_{1-4}アルキル、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環から選択され(ここで、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりC_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}アルコキシから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；そしてR^{23}は独立して各場合水素およびC_{1-4}アルキルから選択される。

【０１８２】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環はフェニル；ピリジニル、ナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。

【０１８３】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢのC_{3-12}炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式C_{3-6}炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、Ｂはフェニルおよびピリジニルから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。

【０１８４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは二環式C_{6-12}炭素環および二環式６～１２員二環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、Ｂはナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。

【０１８５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂの１以上の場合により存在する置換基は独立して：

ハロゲン、$-OR^{18}$、$-SR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-C(O)R^{18}$、$-C(O)OR^{18}$、$-OC(O)R^{18}$、$-OC(O)N(R^{18})_2$、$-C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(O)R^{18}$、$-N(R^{18})C(O)OR^{18}$、$-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、$-S(O)R^{18}$、$-S(O)_2R^{18}$、$-S(O)_2N(R^{18})_2$、$-NO_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝$N(R^{18})$、$-N_3$および－ＣＮ；

C_{1-6}アルキル(場合により：

ハロゲン、$-OR^{18}$、$-SR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-C(O)R^{18}$、$-C(O)OR^{18}$、$-OC(O)R^{18}$、$-OC(O)N(R^{18})_2$、$-C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(O)R^{18}$、$-N(R^{18})C(O)OR^{18}$、$-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$、$-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$、$-S(O)R^{18}$、$-S(O)_2R^{18}$、$-S(O)_2N(R^{18})_2$、$-NO_2$、＝Ｏ、＝Ｓ、＝$N(R^{18})$、$-N_3$、－ＣＮ、$C_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、

ここで、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および

何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環から選択される。

【０１８６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂの１以上の場合により存在する置換基は独立して：

ハロゲン、$-OR^{18}$、$-N(R^{18})_2$、$-C(O)R^{18}$、＝Ｏおよび－ＣＮ；

場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}、－ＳＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル(ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から選択される。

【０１８７】

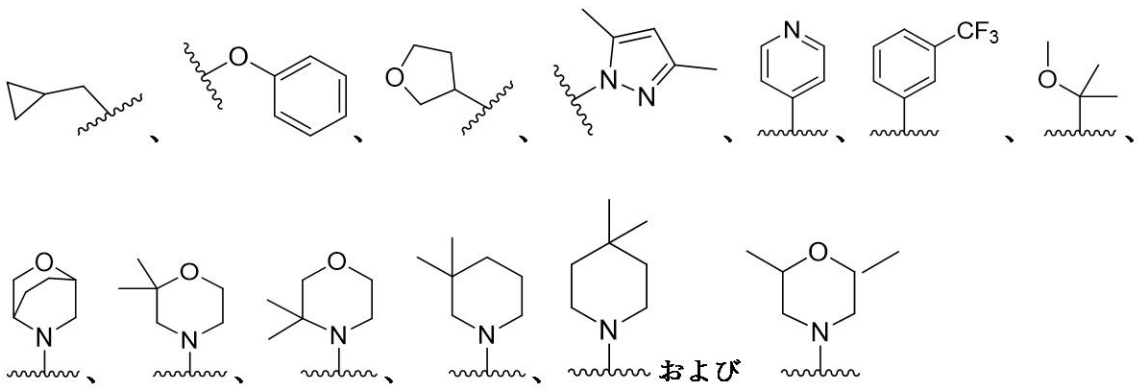
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、
Ｂの１以上の場合により存在する置換基は独立して
ハロゲンおよび－ＯＲ^{18}；
場合によりハロゲン、ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；および
Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から選択される。

【０１８８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、
ＢはＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている；ここで、Ｒ^{18}は独立して各場合水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよび場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環から選択される。

【０１８９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、
ＢはＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、
【化３２】

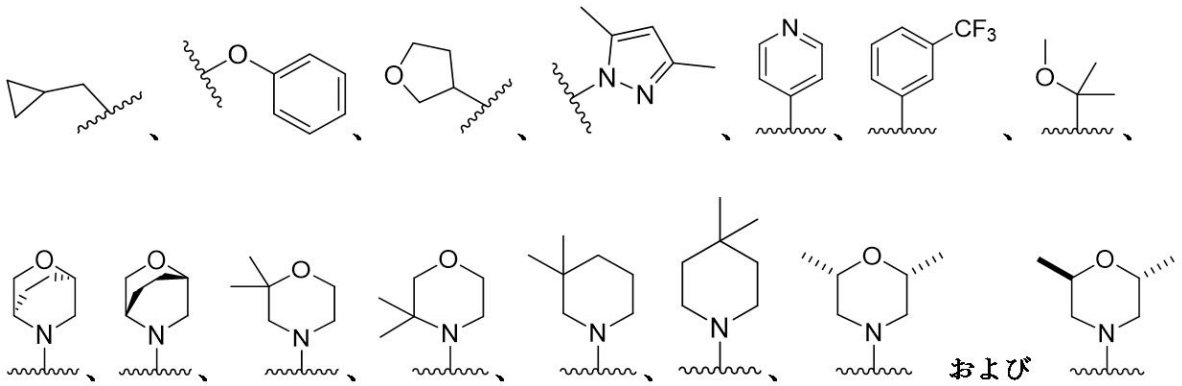


から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１９０】

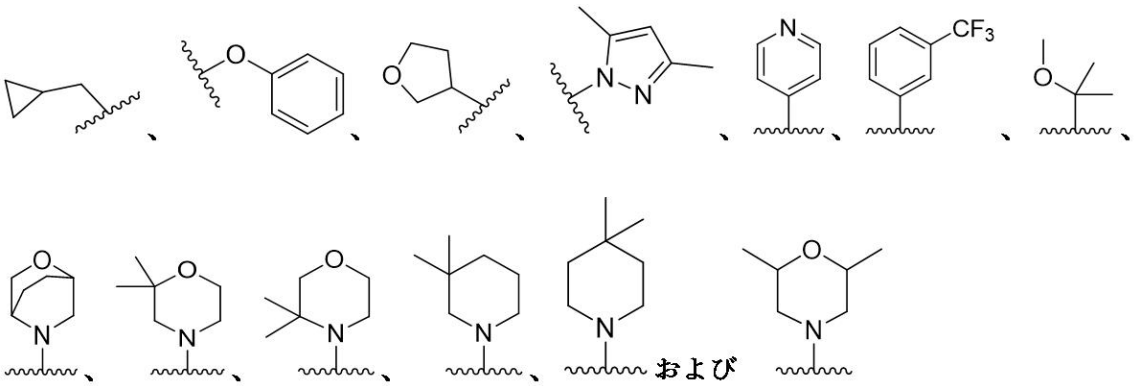
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、

ＢはＣ３－１２炭素環および３～１２員ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、
【化３３】

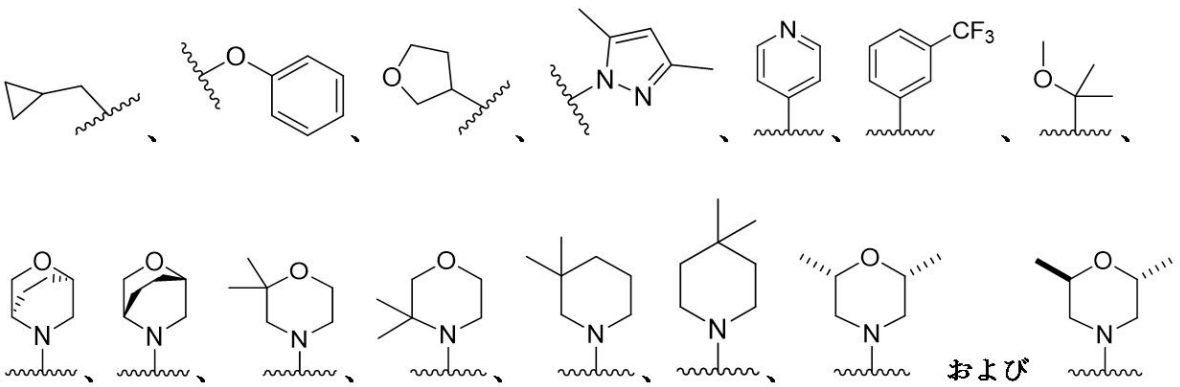


から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０１９１】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはフェニル；ピリジニル、ナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合により：
ハロゲン、－ＯＲ１８、－Ｎ(Ｒ１８)２、－Ｃ(Ｏ)Ｒ１８および＝Ｏ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ１８、－Ｎ(Ｒ１８)２、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ３－６炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ１－６アルキル(ここで、Ｃ３－６炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０１９２】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはフェニル；ピリジニル、ナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ１８；場合によりハロゲン、－ＯＲ１８およびＣ３－６炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ１－６アルキル；およびＣ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ１－４アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０１９３】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはフェニル；ピリジニル、ナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合によりハロゲン；場合によりハロゲンおよびＣ３－６炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ１－６アルキル；およびＣ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ１－４アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１９４】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはフェニル；ピリジニル、ナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；ここで、Ｒ^{18}は独立して各場合水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよび場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環から選択される。
【０１９５】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはフェニル；ピリジニル、ナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、
【化３４】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０１９６】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはフェニル；ピリジニル、ナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、
【化３５】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１９７】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}および＝Ｏ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル(ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

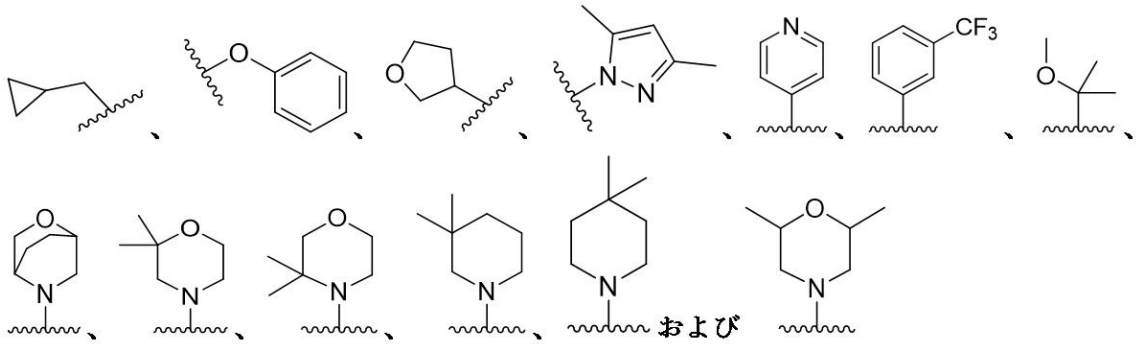
【０１９８】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０１９９】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン；場合によりハロゲンおよびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２００】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；ここで、Ｒ^{18}は独立して各場合水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよび場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環から選択されるいる。

【０２０１】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、ＢのＣ$_{3-12}$炭素環および３～１２員ヘテロ環は単環式Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、

【化３６】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２０２】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、
Ｂはフェニルおよびピリジニルから選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}および＝Ｏ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル(ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２０３】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、
Ｂはフェニルおよびピリジニルから選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２０４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、
Ｂはフェニルおよびピリジニルから選択され、何れも場合によりハロゲン；場合によりハロゲンおよびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２０５】

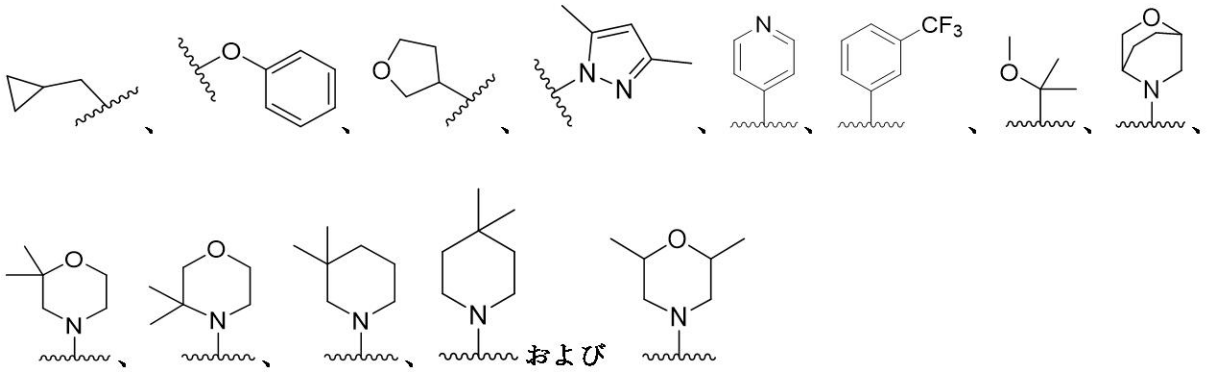
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、
Ｂはフェニルおよびピリジニルから選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；ここで、Ｒ^{18}は独立して各場合水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよび場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキ

ルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ３－１０炭素環から選択される。

【０２０６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはフェニルおよびピリジニルから選択され、何れも場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、

【化３７】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２０７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは二環式Ｃ６－１２炭素環および二環式６～１２員二環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により

ハロゲン、－ＯＲ１８、－Ｎ(Ｒ１８)２、－Ｃ(Ｏ)Ｒ１８および＝Ｏ；

場合によりハロゲン、－ＯＲ１８、－Ｎ(Ｒ１８)２、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ３－６炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ１－６アルキル(ここで、Ｃ３－６炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および

何れも場合によりハロゲン、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環

から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

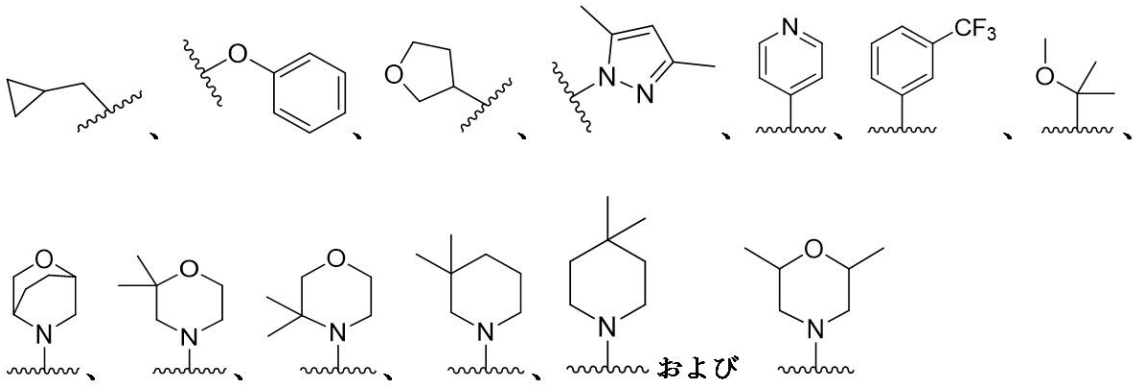
【０２０８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは二環式Ｃ６－１２炭素環および二環式６～１２員二環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ１８；場合によりハロゲン、－ＯＲ１８およびＣ３－６炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ１－６アルキル；およびＣ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ１－４アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２０９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは二環式Ｃ６－１２炭素環および二環式６～１２員二環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン；場合によりハロゲンおよびＣ３－６炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ１－６アルキル；およびＣ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ３－１０炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ１－４アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されてい

る)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０２１０】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは二環式Ｃ$_{6-12}$炭素環および二環式６～１２員二環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されて；ここで、Ｒ^{18}は独立して各場合水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよび場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環から選択される。
【０２１１】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは二環式Ｃ$_{6-12}$炭素環および二環式６～１２員二環式ヘテロ環から選択され、何れも場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、
【化３８】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０２１２】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合により
ハロゲン、－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}および＝Ｏ；
場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル(ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および
何れも場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０２１３】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合によりハロゲン；－ＯＲ^{18}；場合によりハロゲン、－ＯＲ^{18}およびＣ$_{3-6}$炭素環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているＣ$_{1-6}$アルキル；およびＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員

ヘテロ環(ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびC_{1-4}アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２１４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合によりハロゲンおよびC_{3-6}炭素環；およびC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびC_{1-4}アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

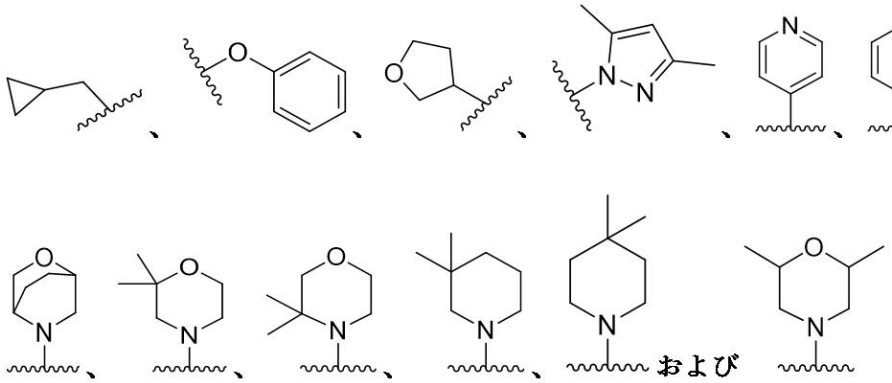
【０２１５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され；何れも場合により独立してハロゲン、－OR^{18}およびC_{3-6}炭素環；およびC_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環(ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびC_{1-4}アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から選択される１以上の置換基で置換されており；ここで、R^{18}は独立して各場合水素、C_{1-6}アルキルおよび場合によりハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{3-10}炭素環から選択される。

【０２１６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂはナフチル；１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン；インダン；７－アザインドール；インダゾール；およびクロマンから選択され、何れも場合によりハロゲン、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、

【化３９】

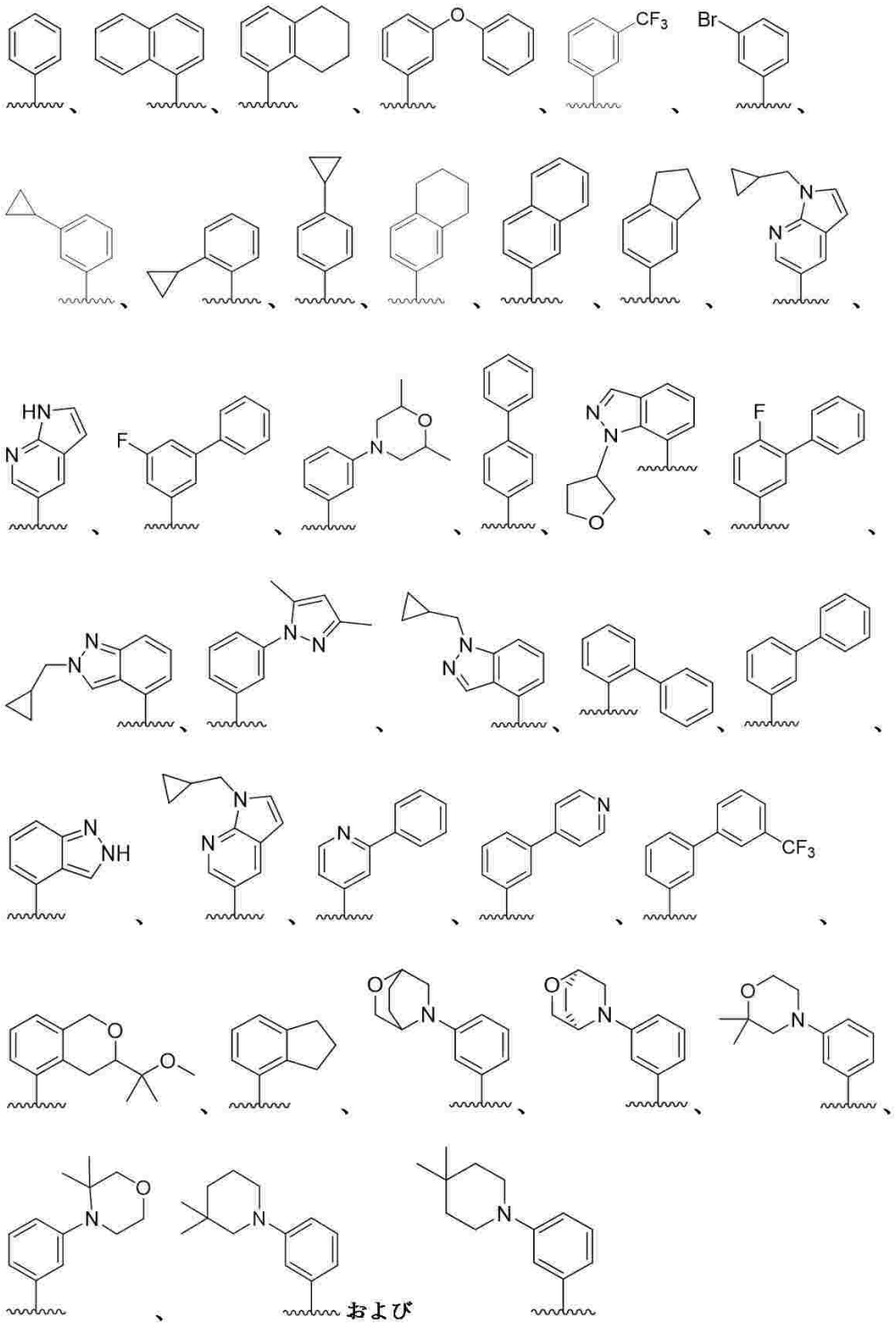


から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２１７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは：

【化４０】

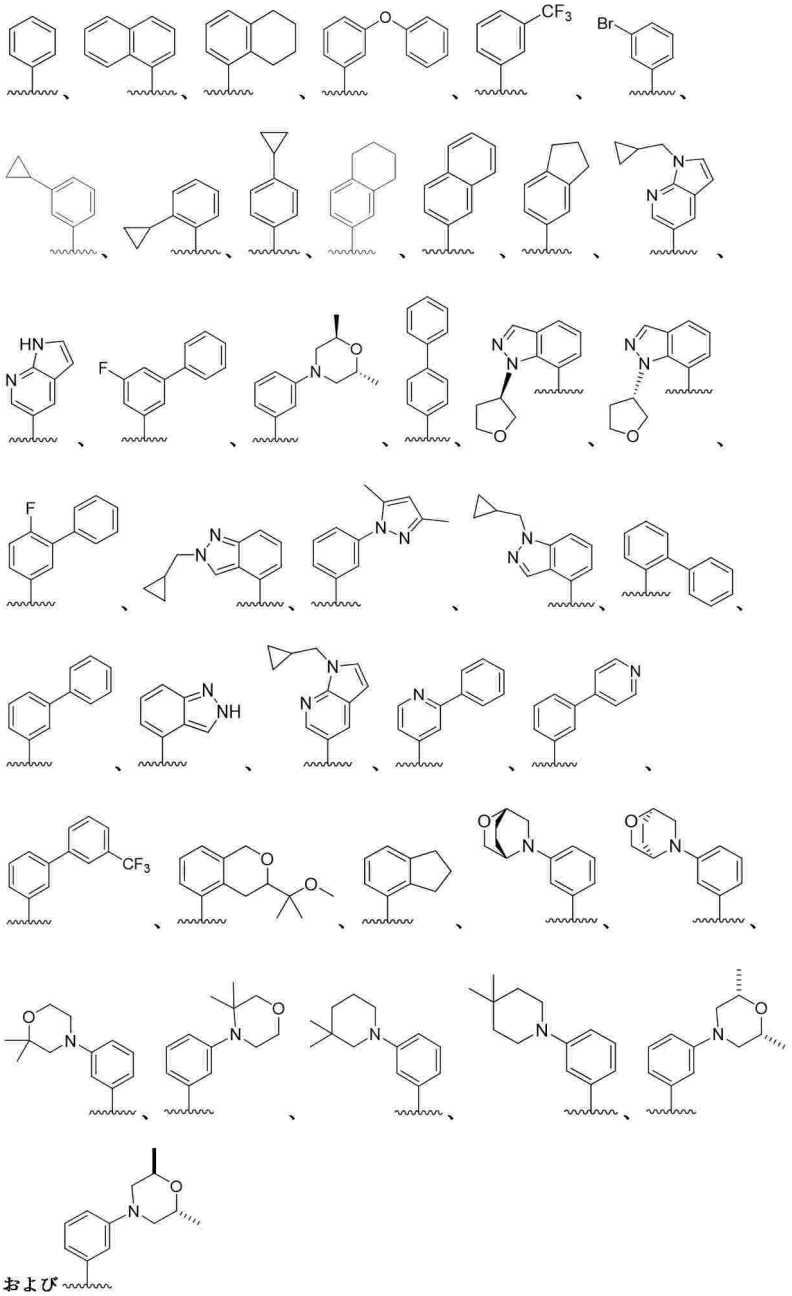


から選択される。

【０２１８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは

【化４１】



から選択される。

【０２１９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは－ＯＲ^{18}、－ＳＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})、－Ｓ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{18}および－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{18})$_2$から選択される。ある実施態様において、Ｂは－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$および－Ｎ(Ｒ^{18})Ｓ(Ｏ)$_2$(Ｒ^{18})から選択される。ある実施態様において、Ｂは－ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{18}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{18}、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{18})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{18})Ｃ(Ｓ)Ｎ(Ｒ

$^{18})_2$および－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})から選択される。ある実施態様において、Bは－OR^{18}、－N(R^{18})$_2$、－OC(O)R^{18}、－OC(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(O)R^{18}、－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$および－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})から選択される。

【０２２０】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Bは－OR^{18}、－N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(O)R^{18}、－N(R^{18})C(O)OR^{18}、－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$および－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})から選択される。ある実施態様において、Bは－N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(O)R^{18}、－N(R^{18})C(O)OR^{18}、－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$、－N(R^{18})C(S)N(R^{18})$_2$および－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})から選択される。ある実施態様において、Bは－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$および－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})から選択される。ある実施態様において、Bは－N(R^{18})$_2$である。ある実施態様において、Bは－N(R^{18})C(O)R^{18}である。ある実施態様において、Bは－N(R^{18})C(O)N(R^{18})$_2$である。ある実施態様において、Bは－N(R^{18})S(O)$_2$(R^{18})である。

【０２２１】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{18}は独立して各場合：

水素；

Ｃ$_{1-6}$アルキル(場合により：

ハロゲン、－OR^{22}、－SR^{22}、－N(R^{22})$_2$、－C(O)R^{22}、－C(O)OR^{22}、－OC(O)R^{22}、－OC(O)N(R^{22})$_2$、－C(O)N(R^{22})$_2$、－N(R^{22})C(O)R^{22}、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N(R^{22})、－N$_3$、－CN、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、

ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－OR^{22}、－SR^{22}および－N(R^{22})$_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および

Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環(何れも場合により：

ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－OR^{22}、－SR^{22}、－N(R^{22})$_2$、－C(O)R^{22}、－C(O)OR^{22}、－OC(O)R^{22}、－OC(O)N(R^{22})$_2$、－C(O)N(R^{22})$_2$、－N(R^{22})C(O)R^{22}、－N(R^{22})C(O)OR^{22}、－N(R^{22})C(O)N(R^{22})$_2$、－N(R^{22})C(S)N(R^{22})$_2$、－N(R^{22})S(O)$_2$(R^{22})、－S(O)R^{22}、－S(O)$_2$$R^{22}$、－S(O)$_2$N($R^{22}$)$_2$、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N($R^{22}$)、－N$_3$、－CN、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；

ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)

から選択される。

【０２２２】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{18}は独立して各場合水素およびＣ$_{1-6}$アルキル(場合により：

ハロゲン、－OR^{22}、－SR^{22}、－N(R^{22})$_2$、－C(O)R^{22}、－C(O)OR^{22}、－OC(O)R^{22}、－OC(O)N(R^{22})$_2$、－C(O)N(R^{22})$_2$、－N(R^{22})C(O)R^{22}、－NO$_2$、＝O、＝S、＝N(R^{22})、－N$_3$、－CN、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、

ここで、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-6}$

アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、－OR^{22}、－SR^{22}および－$N(R^{22})_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から選択される。

【０２２３】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{18}は独立して各場合水素および場合によりハロゲン、－OR^{22}、－$N(R^{22})_2$、＝Ｏ、－ＣＮ、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されているC_{1-6}アルキルから選択され；ここで、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびC_{1-6}アルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２２４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{22}は独立して各場合：

水素；

C_{1-4}アルキル(場合によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、ここで、各C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキルおよび－$C(O)N(R^{23})_2$から独立して選択される１以上の置換基で置換されている)；および

C_{3-6}炭素環および３～１２員ヘテロ環(何れも場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシおよび＝Ｏから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)

から選択され；そして

R^{23}は独立して各場合水素およびC_{1-4}アルキルから選択される。

【０２２５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{22}は独立して各場合水素、C_{1-4}アルキル、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環から選択され、ここで、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりC_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}アルコキシから独立して選択される１以上の置換基で置換されており；そしてR^{23}は独立して各場合水素およびC_{1-4}アルキルから選択される。

【０２２６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{18}は独立して各場合：水素、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環から選択され、ここで、R^{18}の各C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は場合により１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、R^{18}の各C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合水素；およびピロリジン、ピペリジン、フェニル、インドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドおよびシクロプロピルから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。

【０２２７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{18}の各C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合単環式C_{3-6}炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、R^{18}の各C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合ピロリジン、ピペリジン、フェニル、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジンおよびシクロプロピルから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、R^{18}は独立して各場合水素；およびピロリジン、ピペリジン、フェニル、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジンおよびシクロプロピルから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。

【０２２８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合二環式Ｃ$_{6-10}$炭素環および二環式６～１０員二環式ヘテロ環から選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合インドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダンおよびチエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。ある実施態様において、Ｒ^{18}は独立して各場合水素；およびインドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダンおよびチエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドから選択され、何れも場合により１以上の置換基で置換されている。

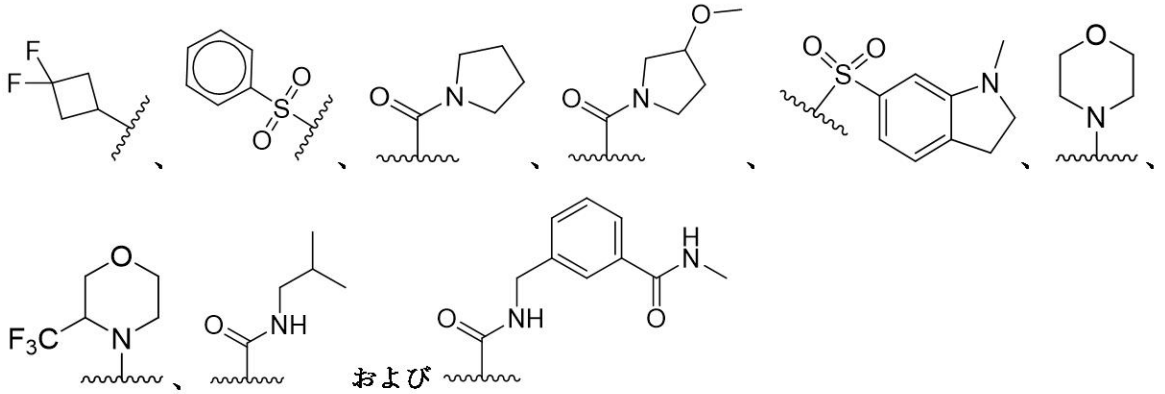
【０２２９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}のＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々各場合独立しハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から選択される１以上の置換基で場合により置換されている。ある実施態様において、Ｒ^{18}のＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々各場合独立しハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、＝Ｏ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環(ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲンおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている)から選択される１以上の置換基で場合により置換されている。

【０２３０】

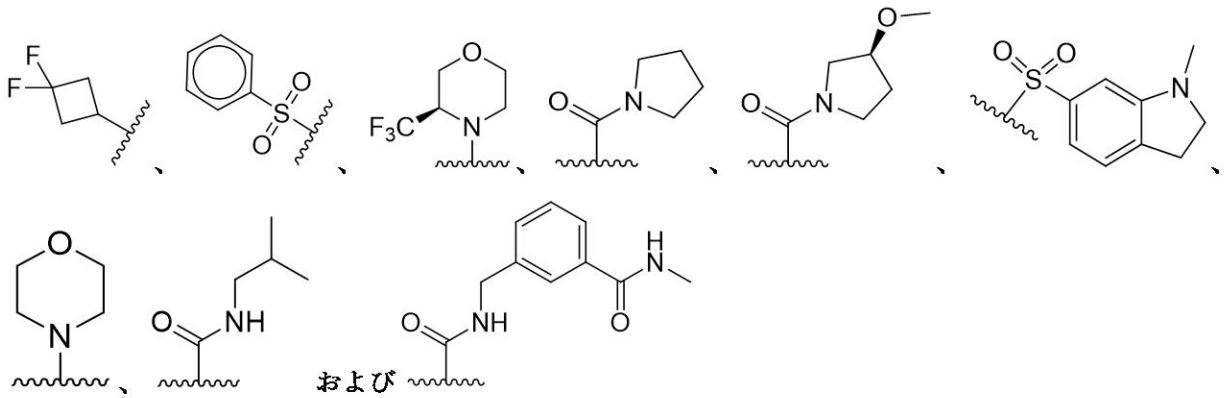
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}のＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々各場合独立しハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、－ＮＨ$_2$、＝Ｏ、

【化４２】



から選択される１以上の置換基で場合により置換されている。ある実施態様において、Ｒ^{18}のＣ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各々各場合独立しハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、－ＮＨ$_2$、＝Ｏ、

【化４３】



から選択される１以上の置換基で場合により置換されている。

【０２３１】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{18}は独立して各場合：

水素、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環

から選択され、ここで、R^{18}の各C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各場合：ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$-OR^{22}$、$-SR^{22}$、$-N(R^{22})_2$、$-C(O)R^{22}$、$-C(O)OR^{22}$、$-OC(O)R^{22}$、$-OC(O)N(R^{22})_2$、$-C(O)N(R^{22})_2$、$-N(R^{22})C(O)R^{22}$、$-N(R^{22})C(O)OR^{22}$、$-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$、$-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$、$-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$、$-S(O)R^{22}$、$-S(O)_2R^{22}$、$-S(O)_2N(R^{22})_2$、$-NO_2$、＝O、＝S、$=N(R^{22})$、$-N_3$、－CN、$C_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており；

ここで、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２３２】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{18}は独立して各場合：

水素、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環

から選択され、ここで、R^{18}の各C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各場合：ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$-OR^{22}$、$-N(R^{22})_2$、$-C(O)R^{22}$、$-C(O)OR^{22}$、$-OC(O)R^{22}$、$-OC(O)N(R^{22})_2$、$-C(O)N(R^{22})_2$、$-N(R^{22})C(O)R^{22}$、$-N(R^{22})C(O)OR^{22}$、$-S(O)_2R^{22}$、$-S(O)_2N(R^{22})_2$、＝O、－CN、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており；

ここで、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-4}アルキルおよびC_{1-4}ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２３３】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R^{18}は独立して各場合：水素、C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環から選択され、ここで、R^{18}の各C_{3-10}炭素環および３～１０員ヘテロ環は各場合：

ハロゲン、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$-N(R^{22})_2$、$-C(O)R^{22}$、$-C(O)N(R^{22})_2$、$-S(O)_2R^{22}$、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており；

ここで、C_{3-6}炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C_{1-4}ア

ルキルおよびC1－4ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２３４】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R18は独立して各場合：水素、C3－10炭素環および３～１０員ヘテロ環から選択され、ここで、R18の各C3－10炭素環および３～１０員ヘテロ環はピロリジン、ピペリジン、フェニル、インドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドおよびシクロプロピルから選択され、何れも場合により

ハロゲン、C1－6アルキル、C1－6ハロアルキル、－OR22、－SR22、－N(R22)2、－C(O)R22、－C(O)OR22、－OC(O)R22、－OC(O)N(R22)2、－C(O)N(R22)2、－N(R22)C(O)R22、－N(R22)C(O)OR22、－N(R22)C(O)N(R22)2、－N(R22)C(S)N(R22)2、－N(R22)S(O)2(R22)、－S(O)R22、－S(O)2R22、－S(O)2N(R22)2、－NO2、＝O、＝S、＝N(R22)、－N3、－CN、C3－6炭素環および３～６員ヘテロ環

から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；

ここで、C3－6炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C1－4アルキルおよびC1－4ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２３５】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R18の各C3－10炭素環および３～１０員ヘテロ環はピロリジン、ピペリジン、フェニル、インドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドおよびシクロプロピルから選択され、何れも場合により

ハロゲン、C1－6アルキル、C1－6ハロアルキル、－OR22、－N(R22)2、－C(O)R22、－C(O)OR22、－OC(O)R22、－OC(O)N(R22)2、－C(O)N(R22)2、－N(R22)C(O)R22、－N(R22)C(O)OR22、－S(O)2R22、－S(O)2N(R22)2、＝O、－CN、C3－6炭素環および３～６員ヘテロ環

から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；

ここで、C3－6炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C1－4アルキルおよびC1－4ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２３６】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、R18の各C3－10炭素環および３～１０員ヘテロ環はピロリジン、ピペリジン、フェニル、インドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドおよびシクロプロピルから選択され、何れも場合により

ハロゲン、C1－6アルキル、C1－6ハロアルキル、－N(R22)2、－C(O)R22、－C(O)N(R22)2、－S(O)2R22、C3－6炭素環および３～６員ヘテロ環

から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；

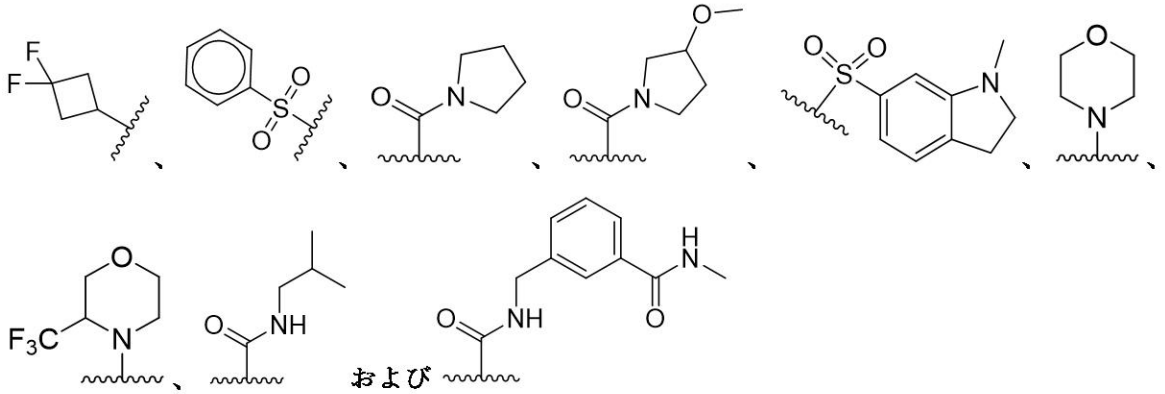
ここで、C3－6炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、C1－4アルキルおよびC1－4ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されて

いる。

【０２３７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環はピロリジン、ピペリジン、フェニル、インドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドおよびシクロプロピルから選択され、何れも場合によりハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、－ＮＨ$_2$、＝Ｏ、

【化４４】



から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２３８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合単環式Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも各場合
水素、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており、ここで、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各場合：
ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており；
ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

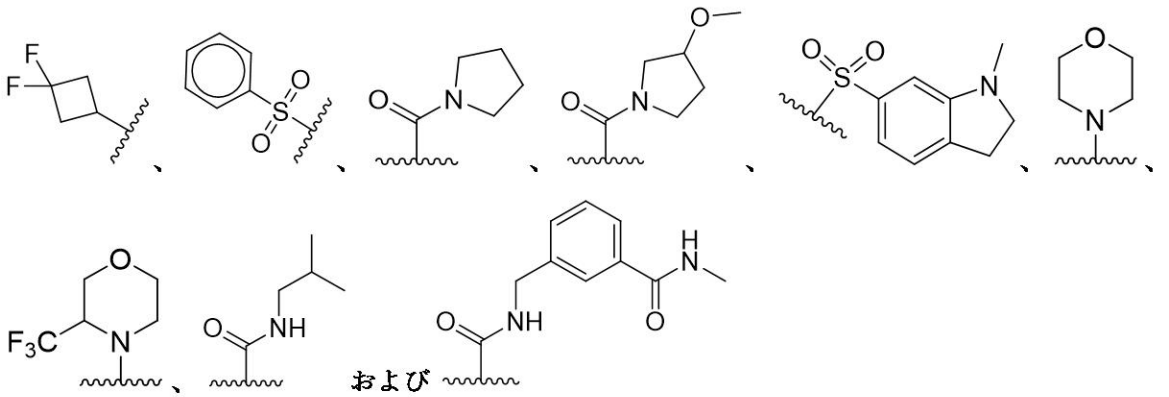
【０２３９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合単環式Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも各場合
ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており；
ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２４０】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合単環式Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～７員単環式ヘテロ環から選択され、何れも各場合ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、－ＮＨ$_2$、＝Ｏ、

【化４５】



から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されている。

【０２４１】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合ピロリジン、ピペリジン、フェニル、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジンおよびシクロプロピルから選択され、何れも各場合
水素、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており、ここで、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各場合：
ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており；
ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

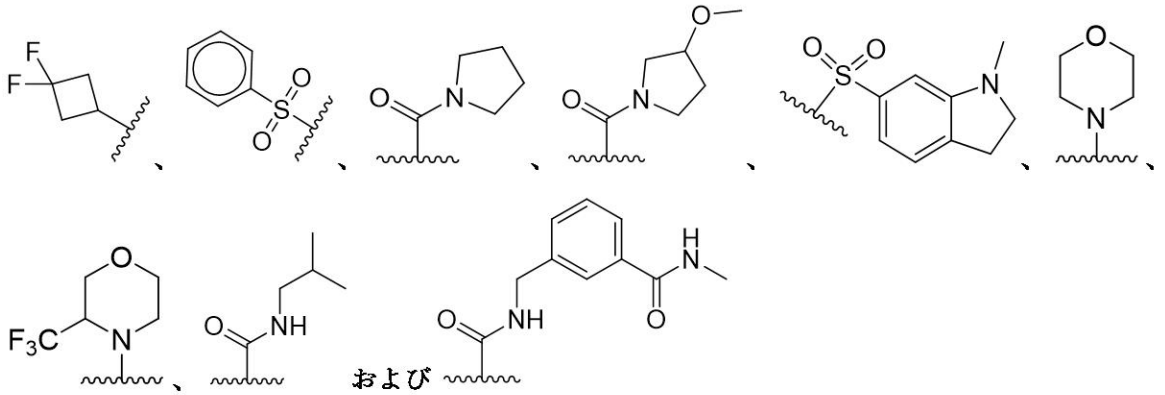
【０２４２】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合ピロリジン、ピペリジン、フェニル、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジンおよびシクロプロピルから選択され、何れも各場合
ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環
から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており；
ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２４３】

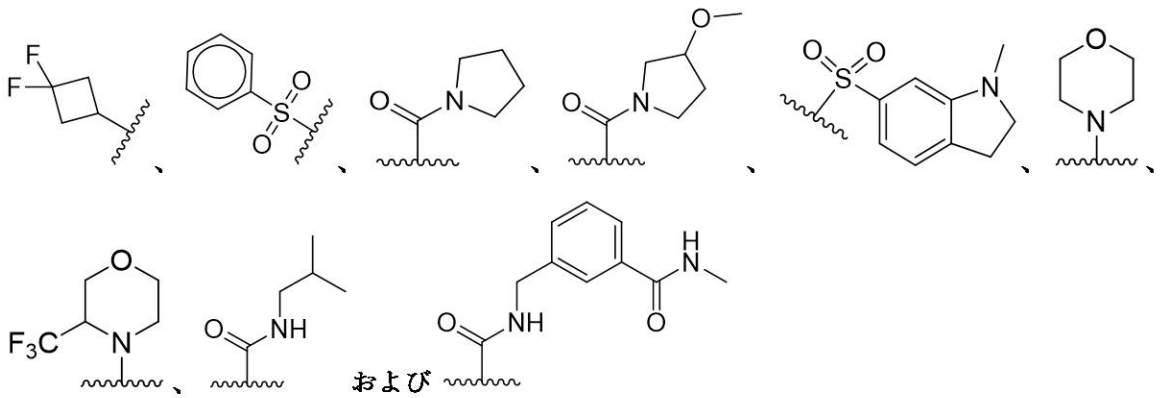
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(ＩＩａ)または(ＩＩＩａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合ピロリジン、ピペリジン、フェニル、シクロヘキサン、テトラヒドロピラン、ピリジン、オキサジアゾール、ピリミジンおよびシクロプロピルから選択され、何れも各場合ハロゲン、メチル、トリ

フルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、－ＮＨ$_2$、＝Ｏ、
【化４６】



から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されている。
【０２４４】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合二環式Ｃ$_{6-10}$炭素環および二環式６～１０員二環式ヘテロ環から選択され、何れも各場合水素、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており、ここで、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各場合：
ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており；
ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０２４５】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合二環式Ｃ$_{6-10}$炭素環および二環式６～１０員二環式ヘテロ環から選択され、何れも各場合ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており；
ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。
【０２４６】
ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合二環式Ｃ$_{6-10}$炭素環および二環式６～１０員二環式ヘテロ環から選択され、何れも各場合ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、－ＮＨ$_2$、＝Ｏ、

【化４７】



から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されている。

【０２４７】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合インドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダンおよびチエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドから選択され、何れも場合により：

水素、Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環から独立して選択される１以上の置換基で置換されており、ここで、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は各場合：

ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＲ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{22}、－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｎ(Ｒ^{22})Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、＝Ｏ、－ＣＮ、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環

から独立して選択される１以上の置換基で場合により置換されており；

ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２４８】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合インドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダンおよびチエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドから選択され、何れも場合により：

ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｃ(Ｏ)Ｒ^{22}、－Ｃ(Ｏ)Ｎ(Ｒ^{22})$_2$、－Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{22}、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環

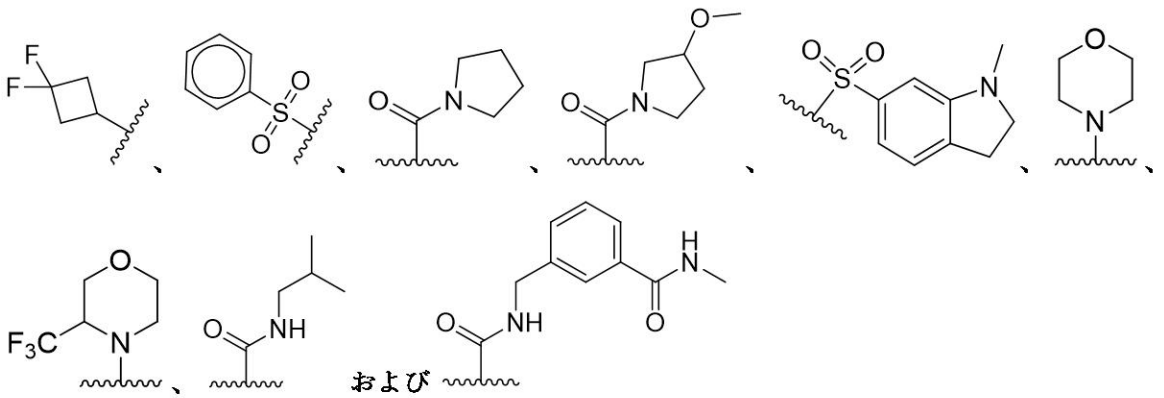
から独立して選択される１以上の置換基で置換されており；

ここで、Ｃ$_{3-6}$炭素環および３～６員ヘテロ環は各々場合によりハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{1-4}$ハロアルキルから独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

【０２４９】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｒ^{18}の各Ｃ$_{3-10}$炭素環および３～１０員ヘテロ環は独立して各場合インドリン、ビシクロ[２.２.２]オクタン、キナゾリン、ナフタレン、キノリン、チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン、チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン、ベンゾチアゾール、インダンおよびチエノ[２,３－ｄ]ピリミジンオキシドから選択され、何れも場合により：ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、フェニル、－ＮＨ$_2$、＝Ｏ、

【化４８】

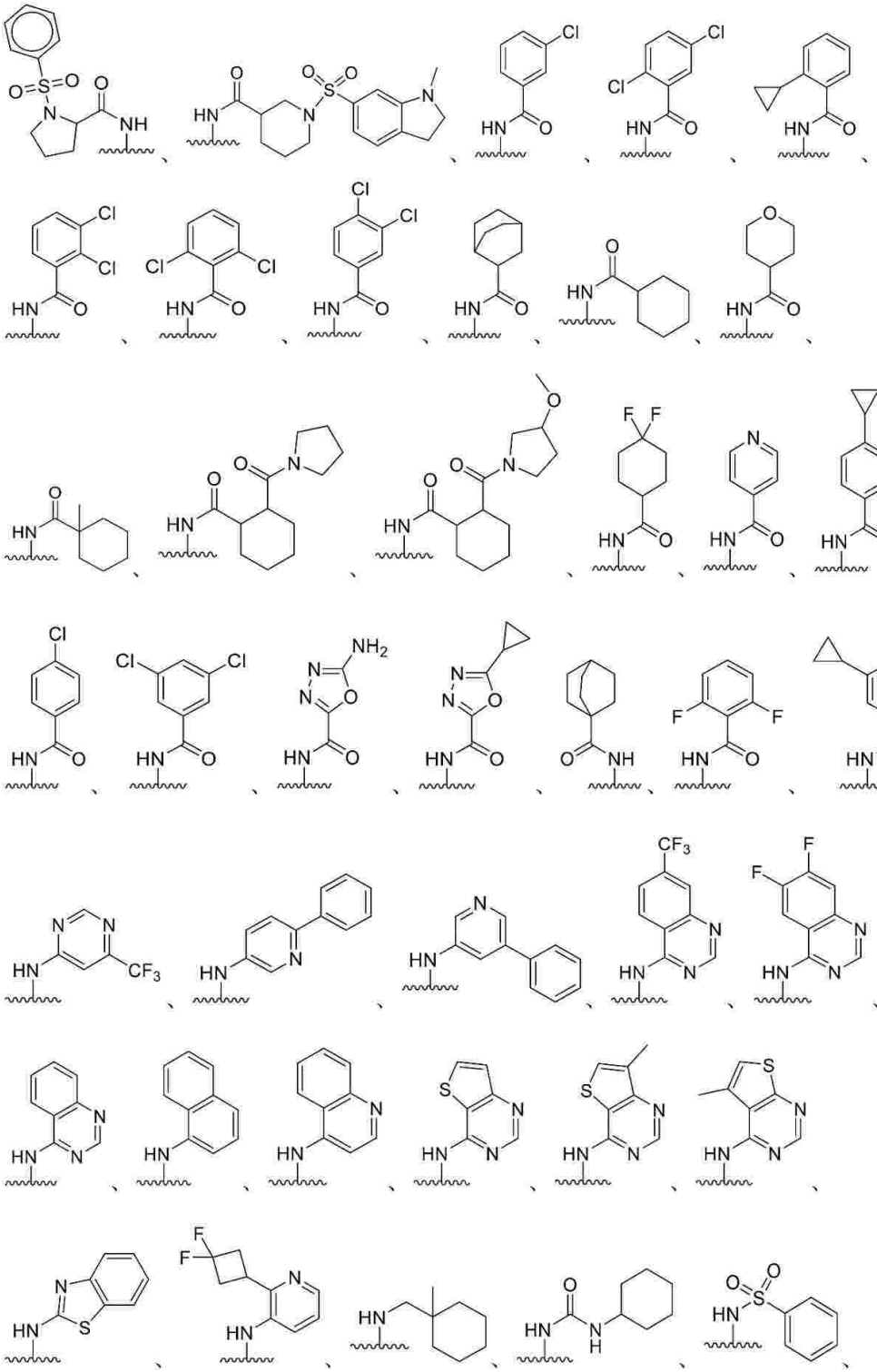


から独立して選択される１以上の置換基で置換されている。

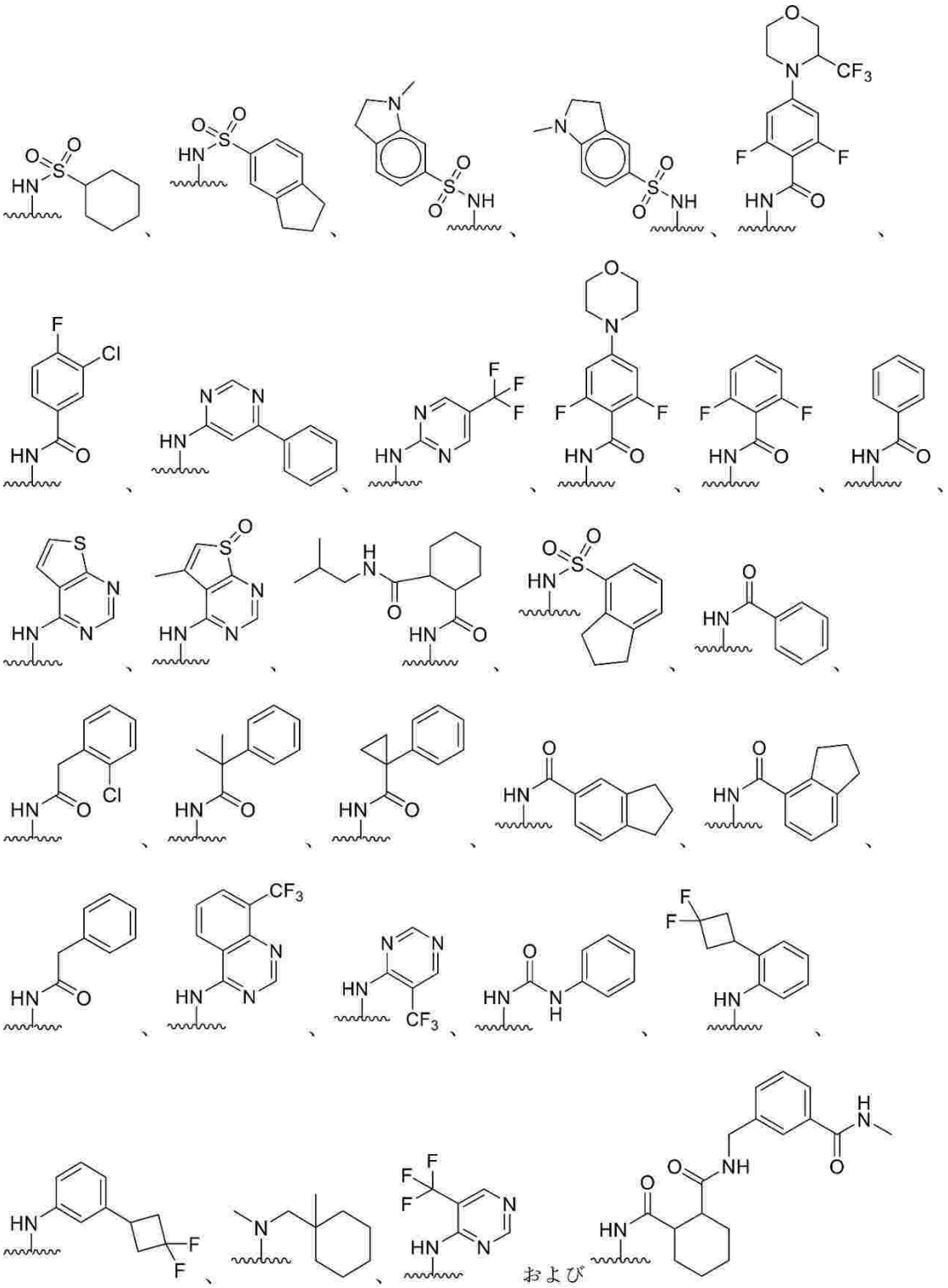
【０２５０】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは

【化４９】



【化５０】

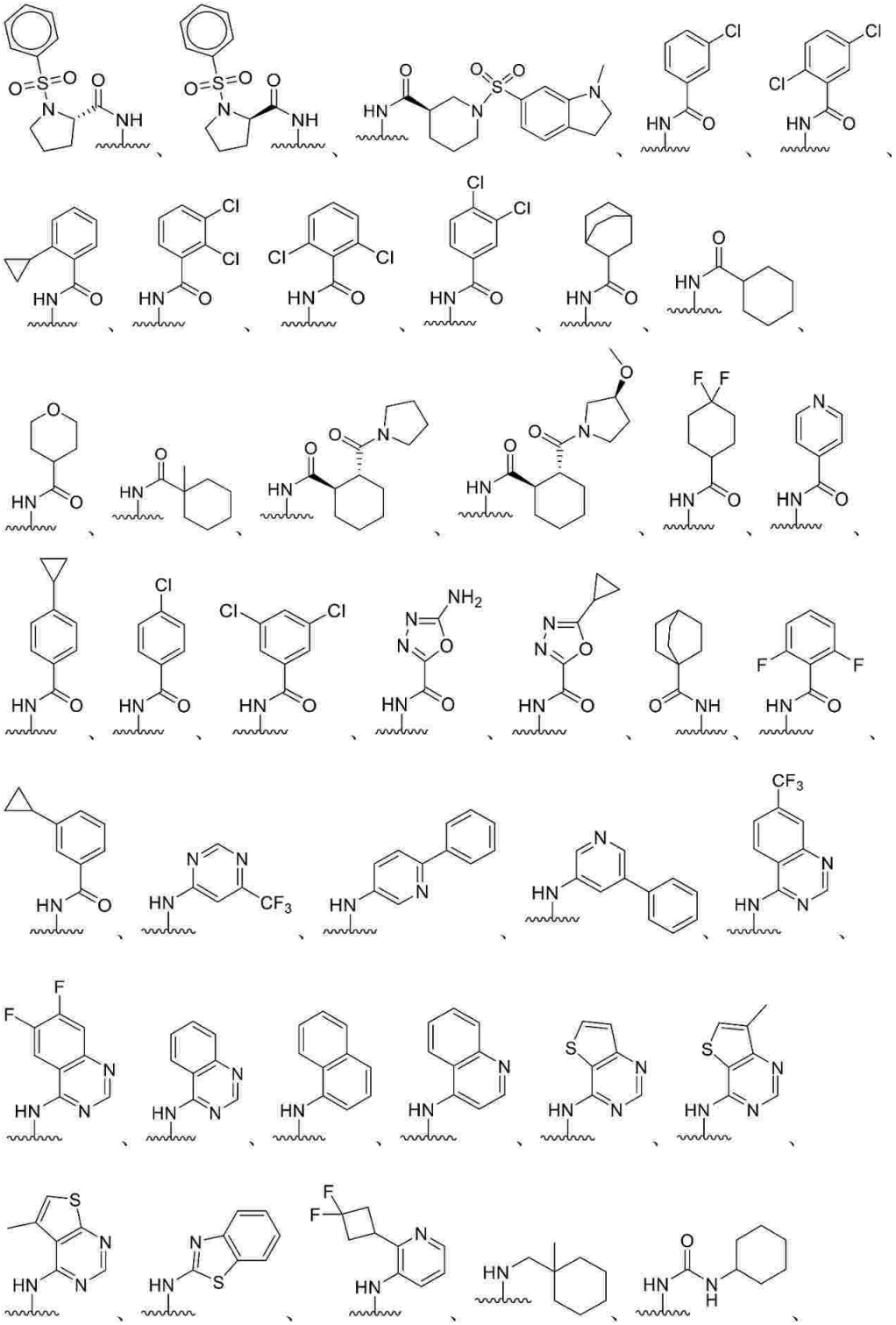


から選択される。

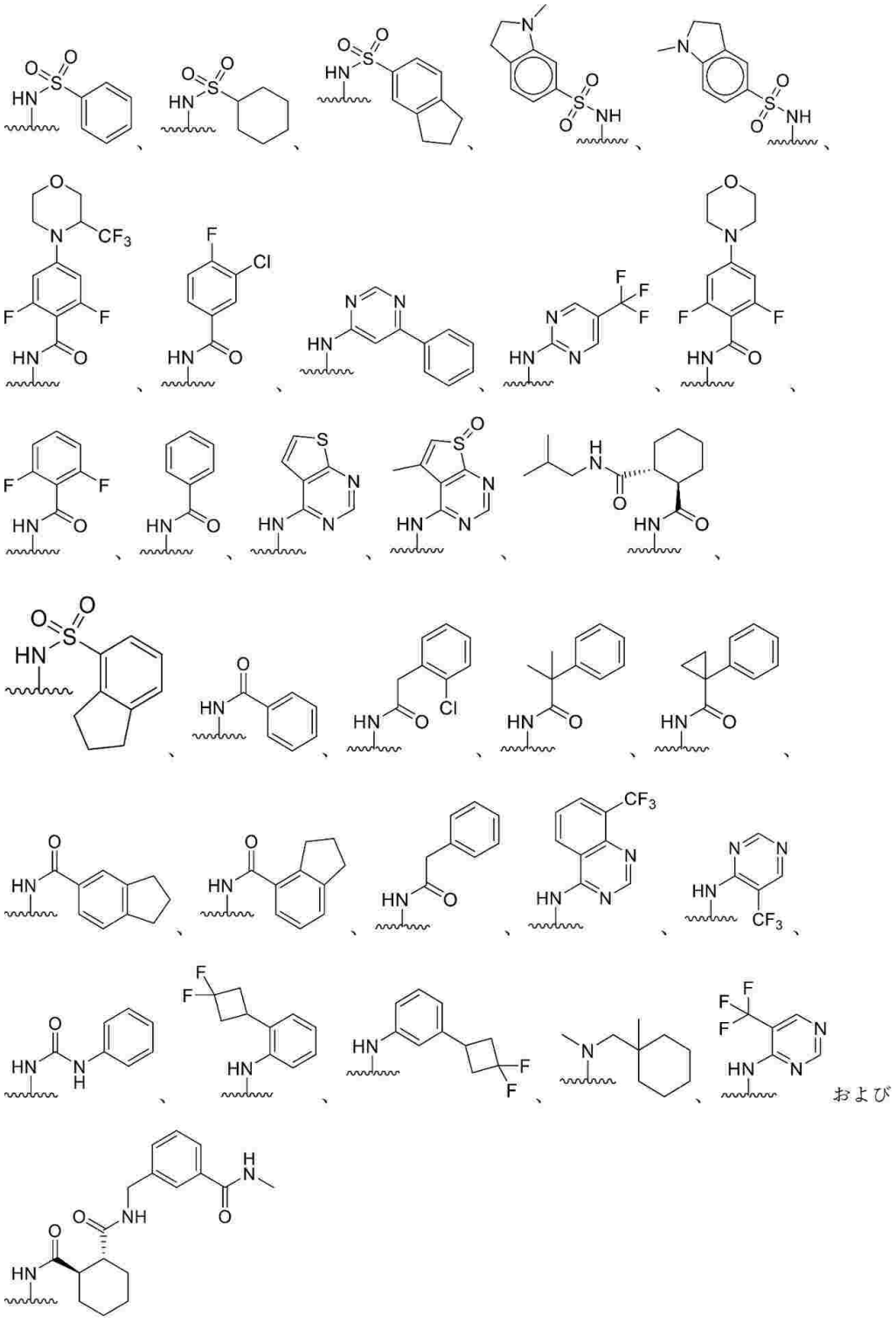
【０２５１】

ある実施態様において、式(Ｉａ)、(IIａ)または(IIIａ)の化合物または塩について、Ｂは

【化５１】



【化５２】



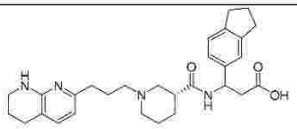
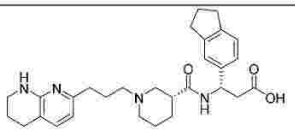
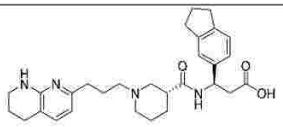
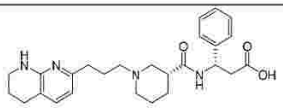
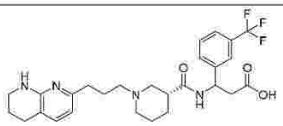
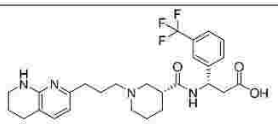
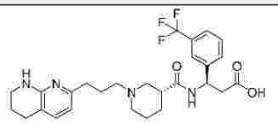
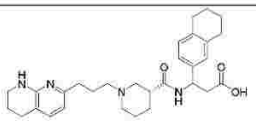
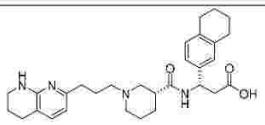
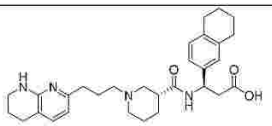
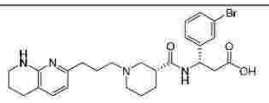
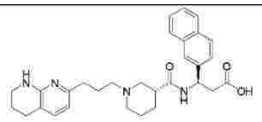
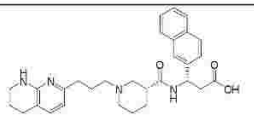
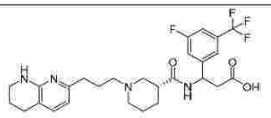
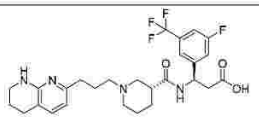
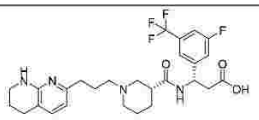
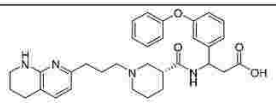
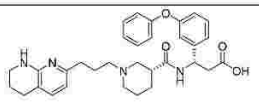
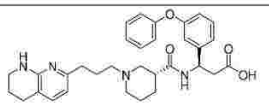
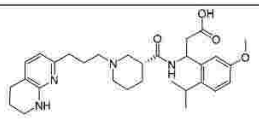
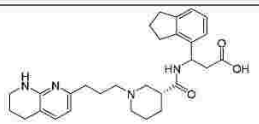
から選択される。

【０２５２】

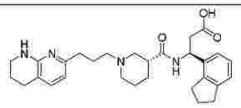
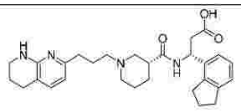
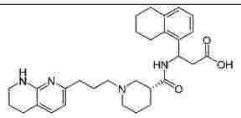
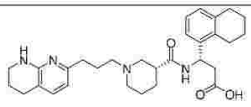
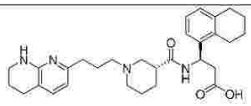
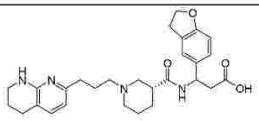
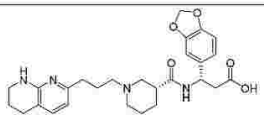
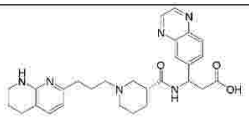
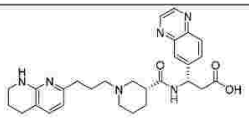
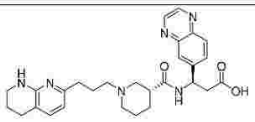
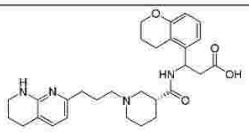
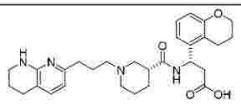
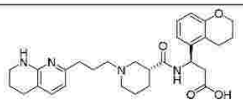
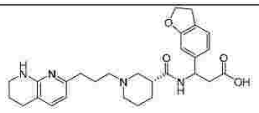
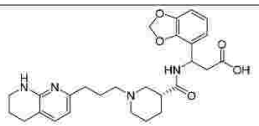
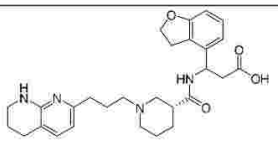
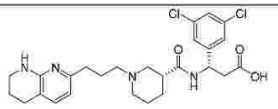
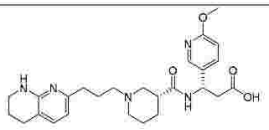
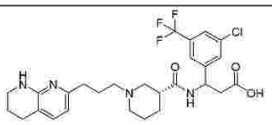
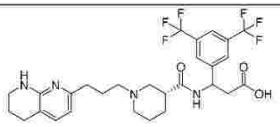
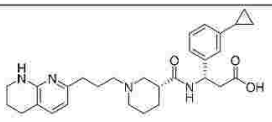
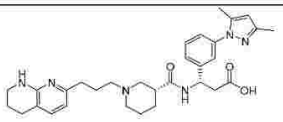
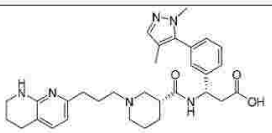
ある実施態様において、式(Ｉ)、(II)または(III)の化合物または塩は、下表１の化合物から選択される

【表１】

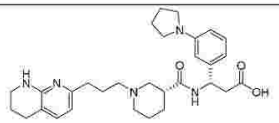
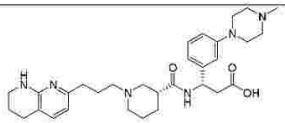
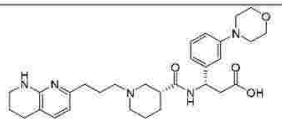
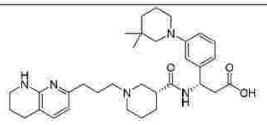
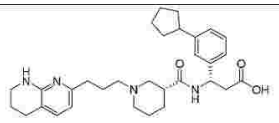
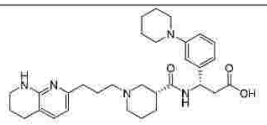
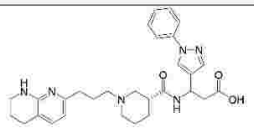
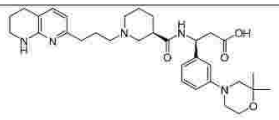
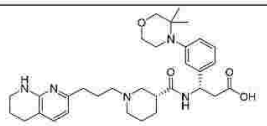
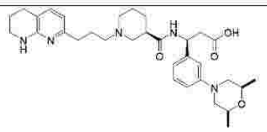
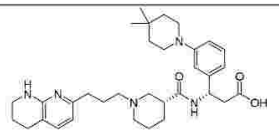
表1

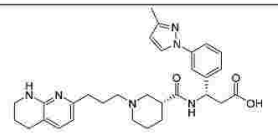
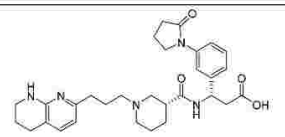
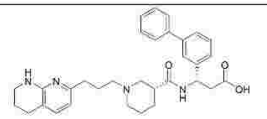
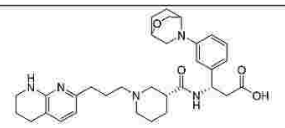
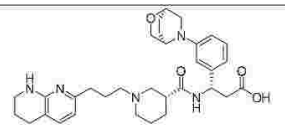
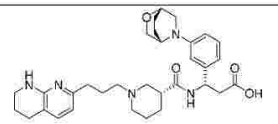
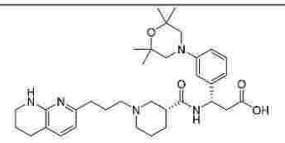
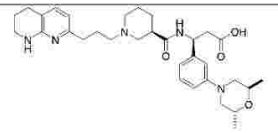
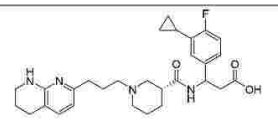
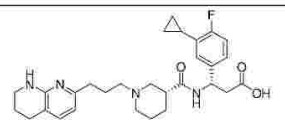
#	構造
201	
201-A	
201-B	
202	
203	
203-A	
203-B	
204	
204-A	
204-B	
205	
206	
207	
208	
208-A	
208-B	
209	
209-A	
209-B	
210	
211	

【表２】

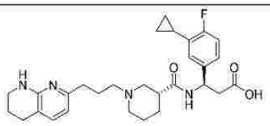
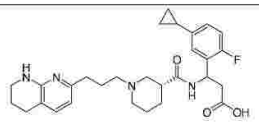
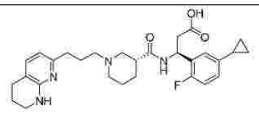
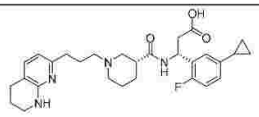
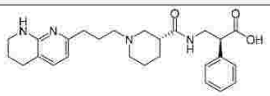
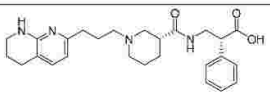
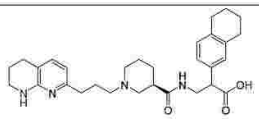
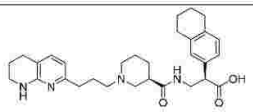
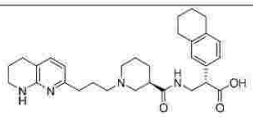
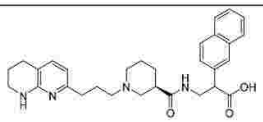
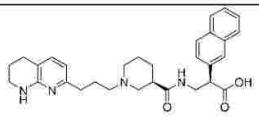
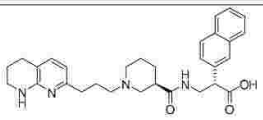
211-A	
211-B	
212	
212-A	
212-B	
213	
214	
215	
215-A	
215-B	
216	
216-A	
216-B	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	

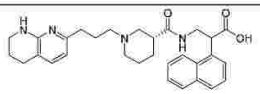
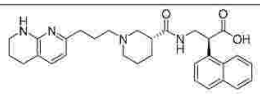
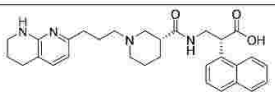
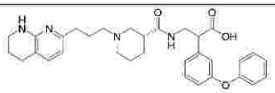
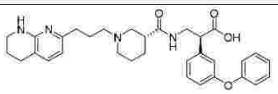
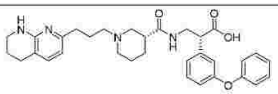
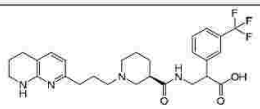
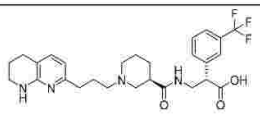
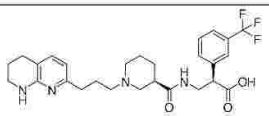
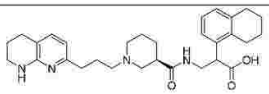
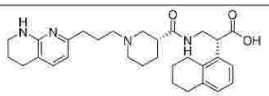
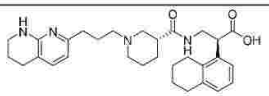
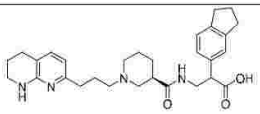
【表３】

227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	

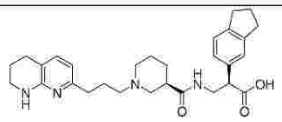
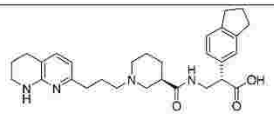
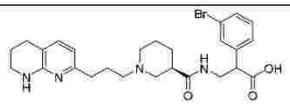
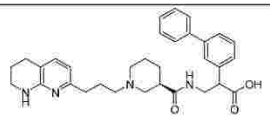
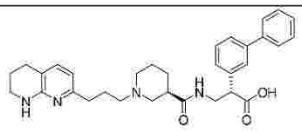
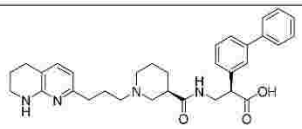
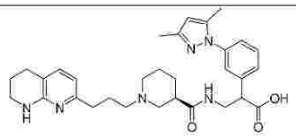
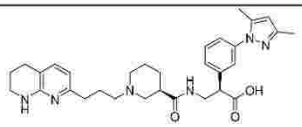
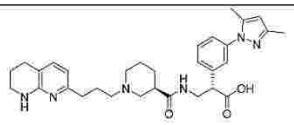
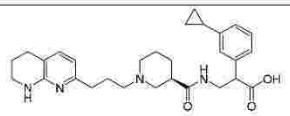
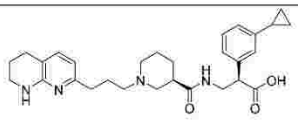
238	
239	
240	
241	
241-A	
241-B	
242	
243	
244	
244-A	

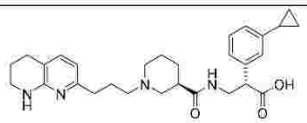
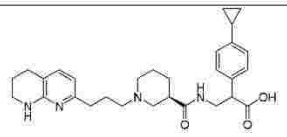
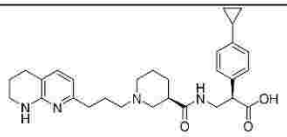
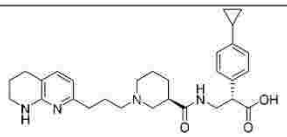
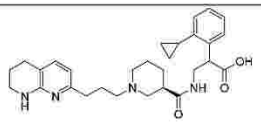
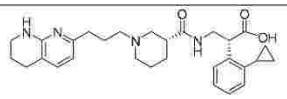
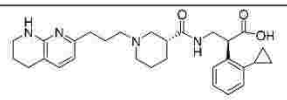
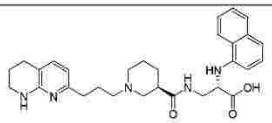
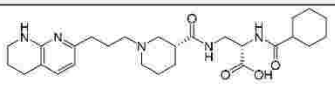
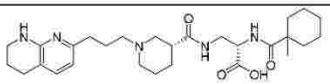
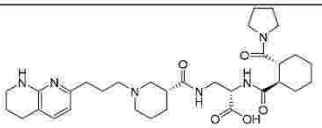
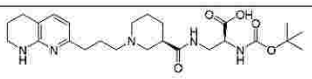
【表４】

244-B	
245	
245-A	
245-B	
246	
247	
248	
248-A	
248-B	
249	
249-A	
249-B	

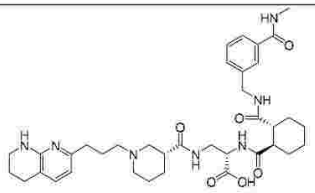
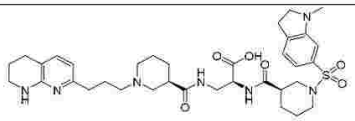
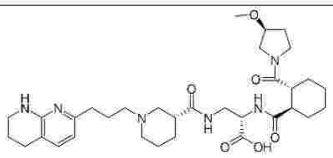
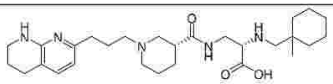
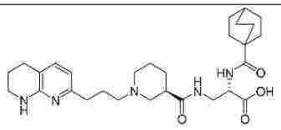
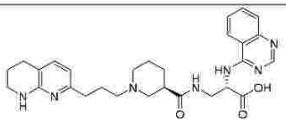
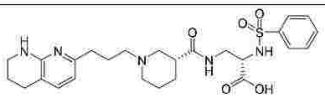
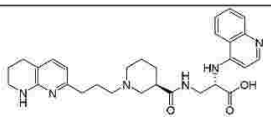
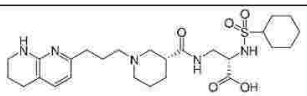
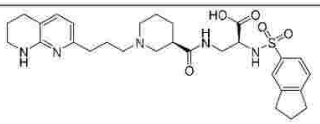
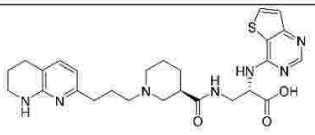
250	
250-A	
250-B	
251	
251-A	
251-B	
252	
252-A	
252-B	
253	
253-A	
253-B	
254	

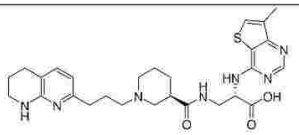
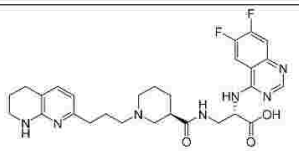
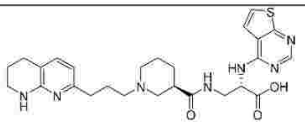
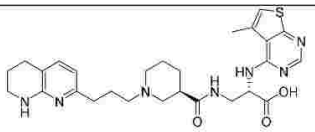
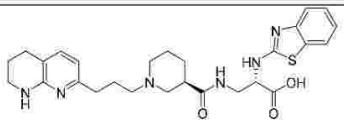
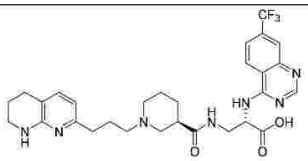
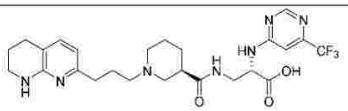
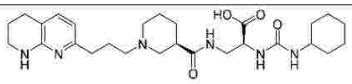
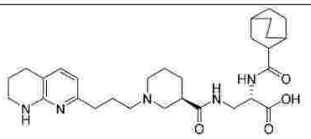
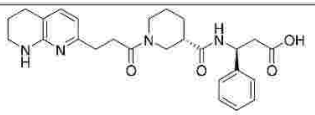
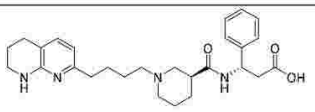
【表５】

254-A	
254-B	
255	
256	
256-A	
256-B	
257	
257-A	
257-B	
258	
258-A	

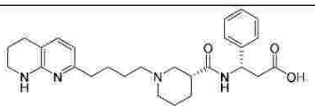
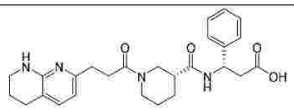
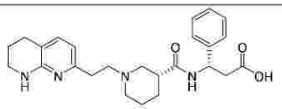
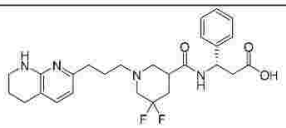
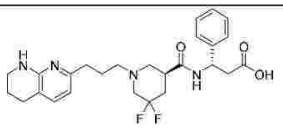
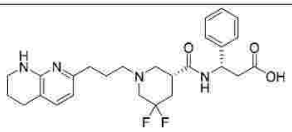
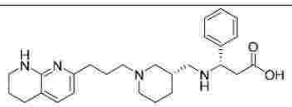
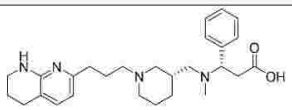
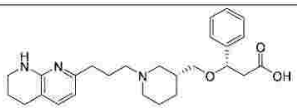
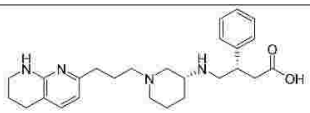
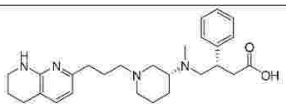
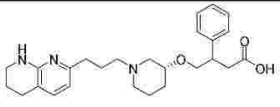
258-B	
259	
259-A	
259-B	
260	
260-A	
260-B	
261	
262	
263	
264	
265	

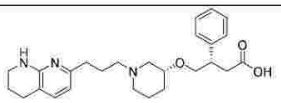
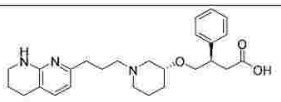
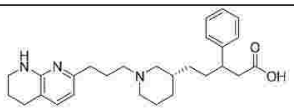
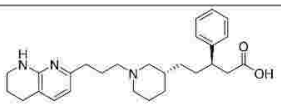
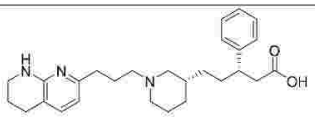
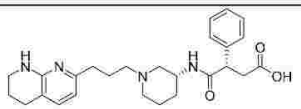
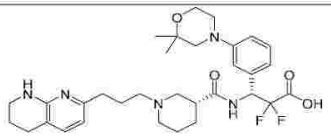
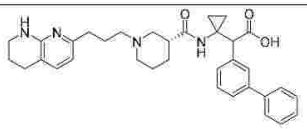
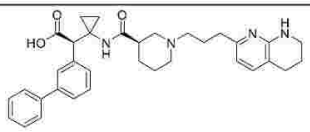
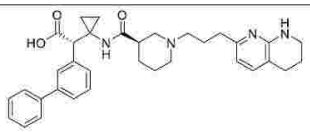
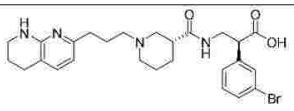
【表６】

266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	

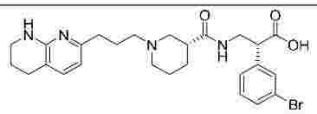
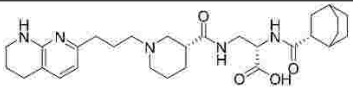
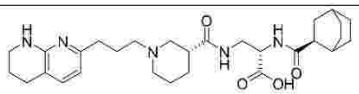
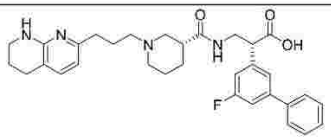
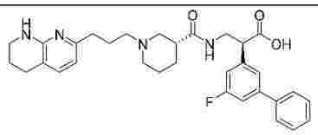
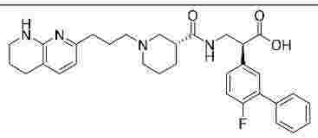
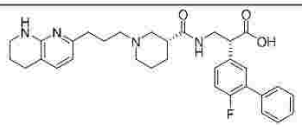
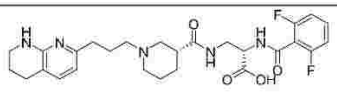
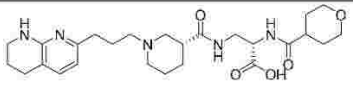
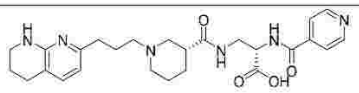
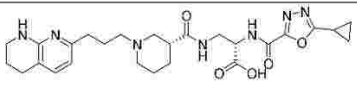
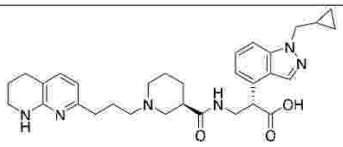
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	

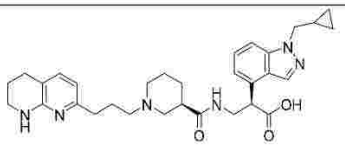
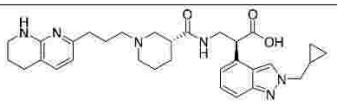
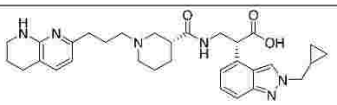
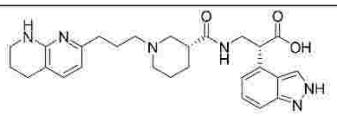
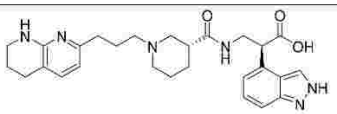
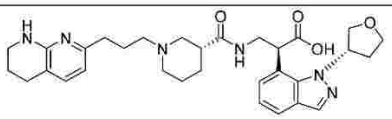
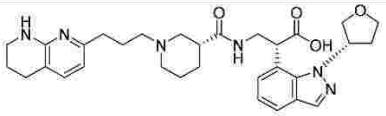
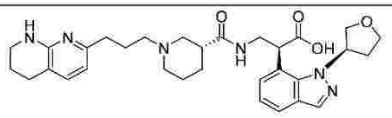
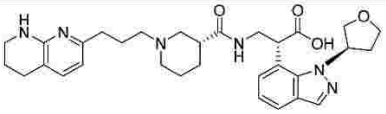
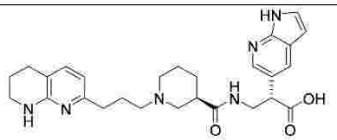
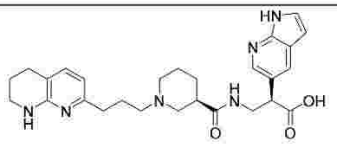
【表７】

288	
289	
290	
291	
291-A	
291-B	
292	
293	
294	
295	
296	
297	

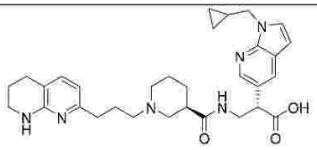
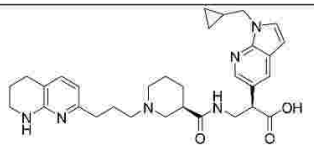
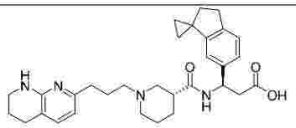
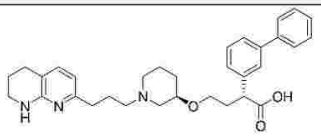
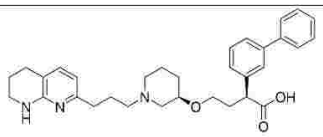
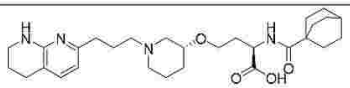
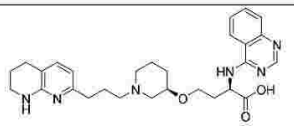
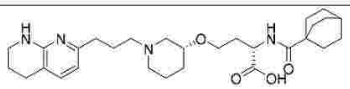
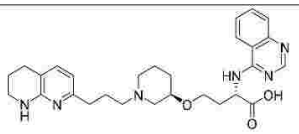
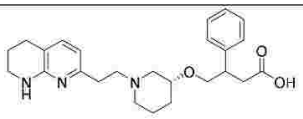
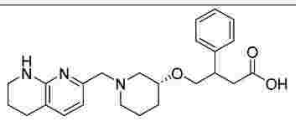
297-A	
297-B	
298	
298-A	
298-B	
299	
300	
301	
301-A	
301-B	
302	

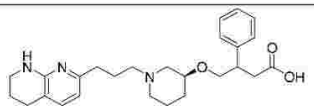
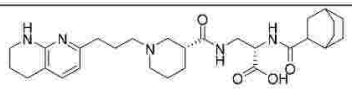
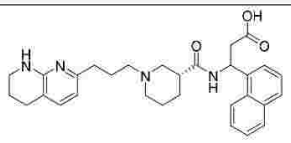
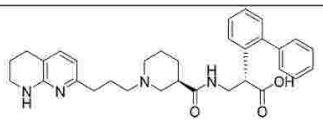
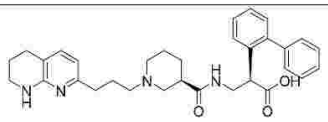
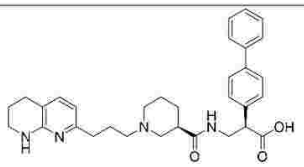
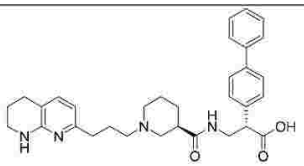
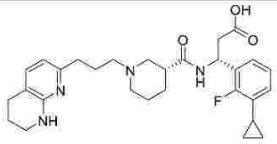
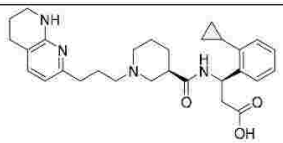
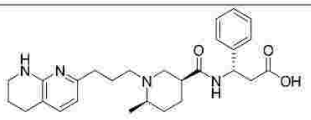
【表８】

303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	

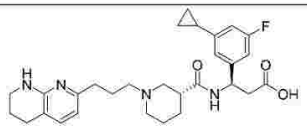
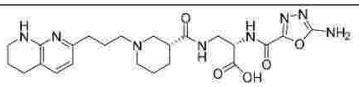
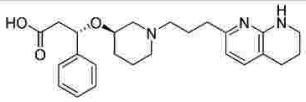
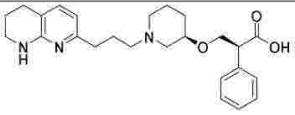
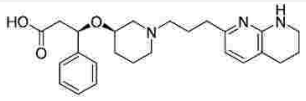
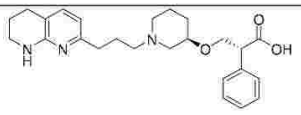
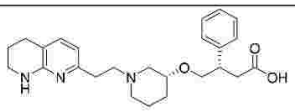
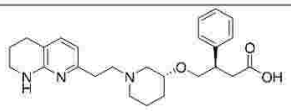
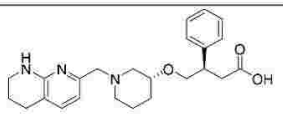
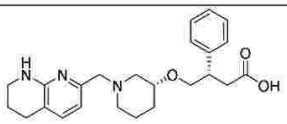
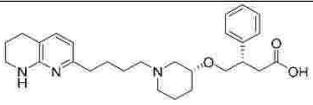
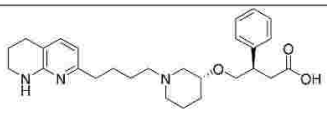
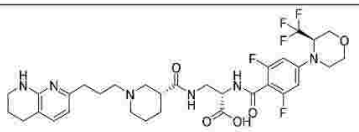
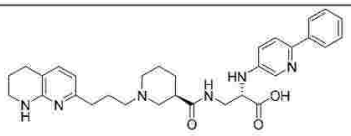
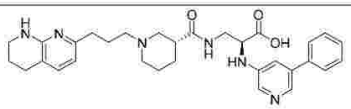
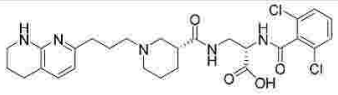
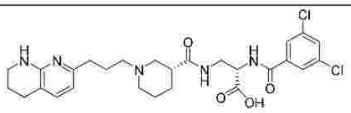
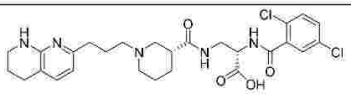
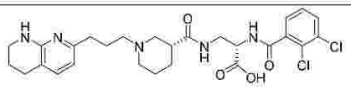
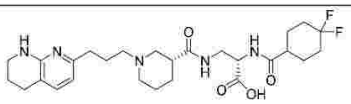
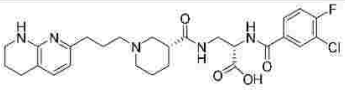
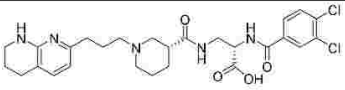
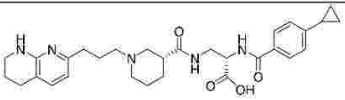
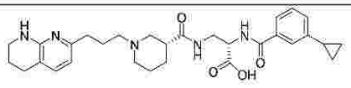
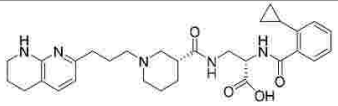
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	

【表９】

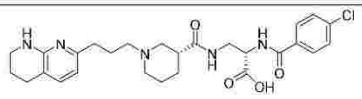
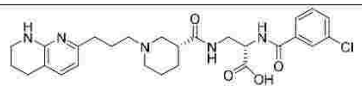
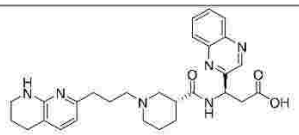
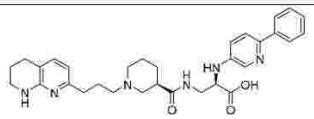
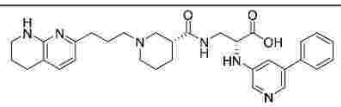
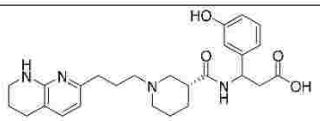
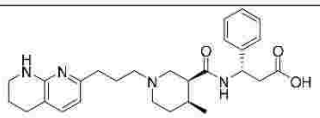
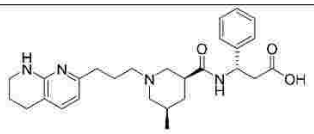
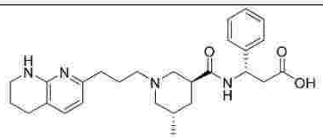
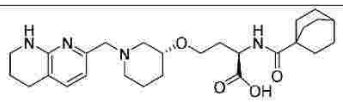
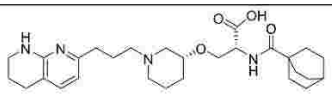
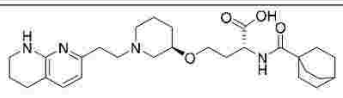
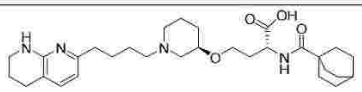
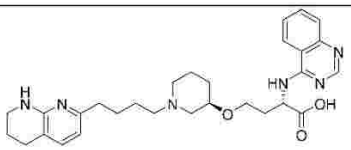
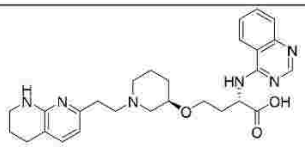
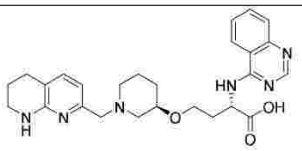
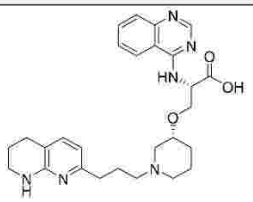
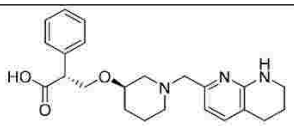
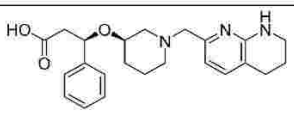
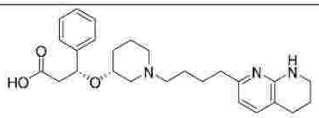
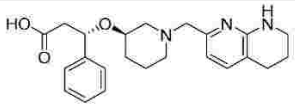
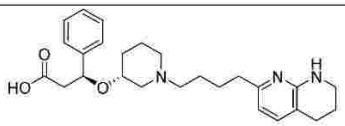
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	
334	
335	
336	

337	
338	
339	
340	
341	
342	
343	
344	
345	
346	

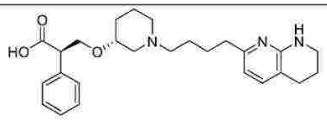
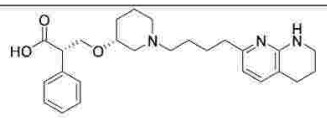
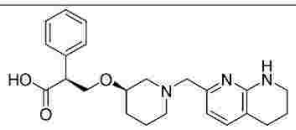
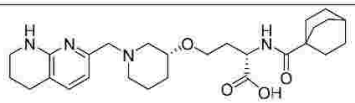
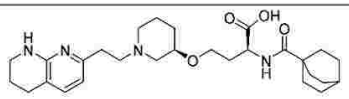
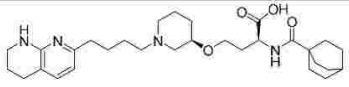
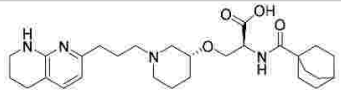
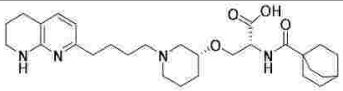
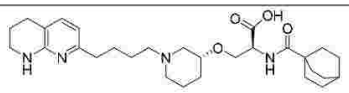
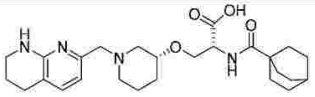
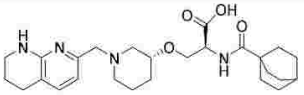
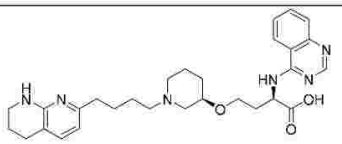
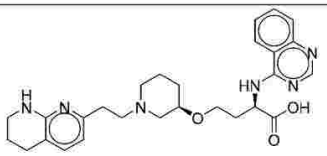
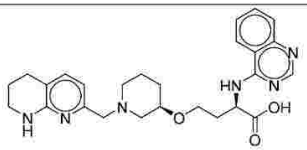
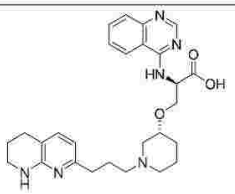
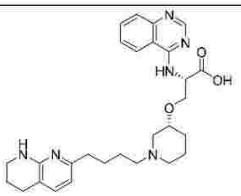
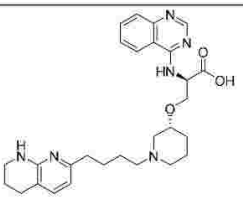
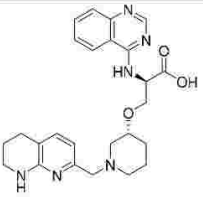
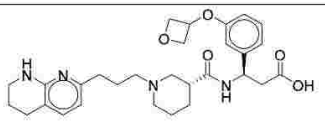
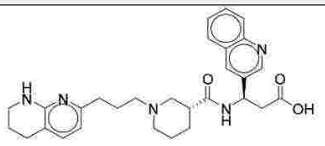
【表１０】

347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	
367	
368	
369	
370	
371	

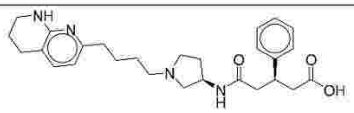
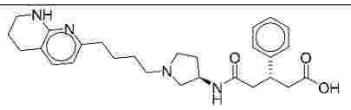
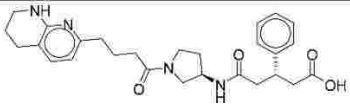
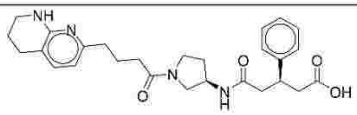
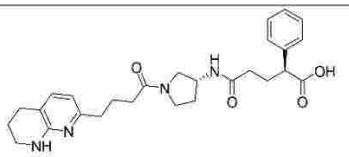
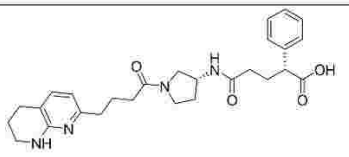
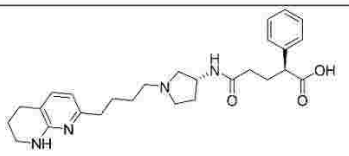
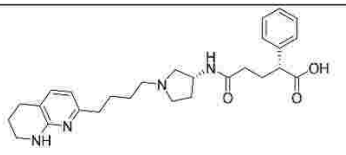
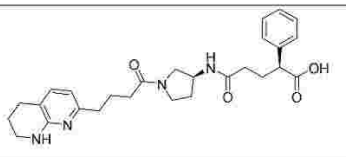
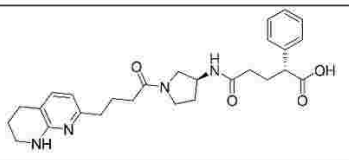
【表１１】

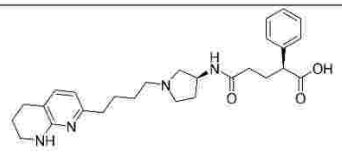
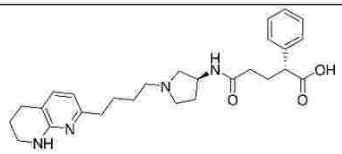
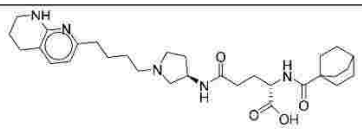
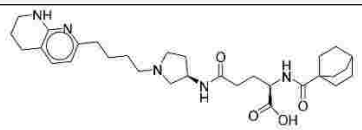
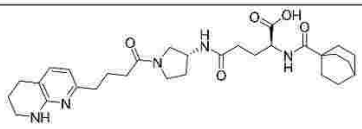
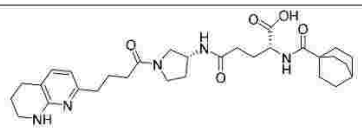
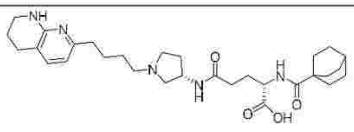
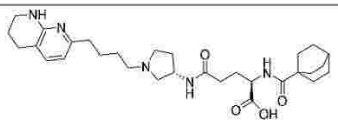
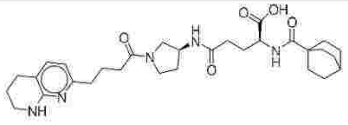
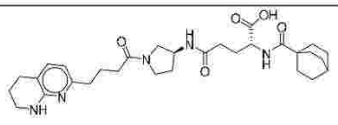
372	
373	
374	
375	
376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	
391	
392	
393	

【表１２】

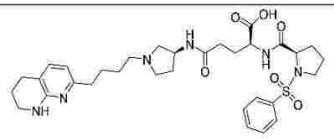
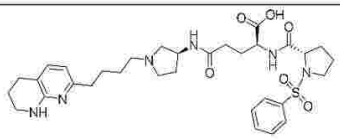
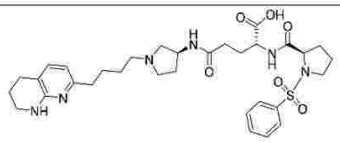
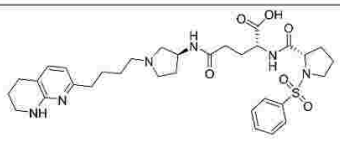
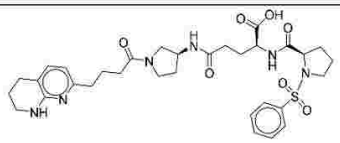
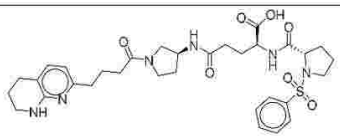
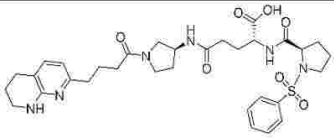
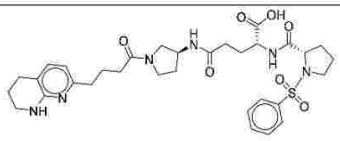
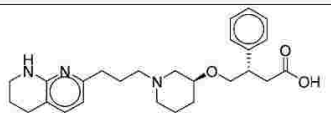
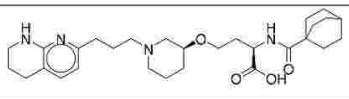
394	
395	
396	
397	
398	
399	
400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	
407	
408	
409	
410	
411	
412	
413	

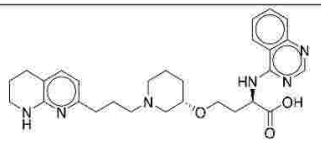
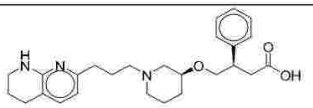
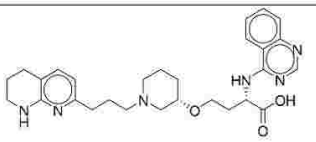
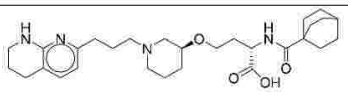
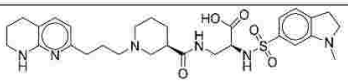
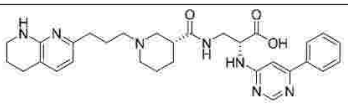
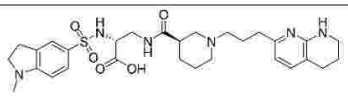
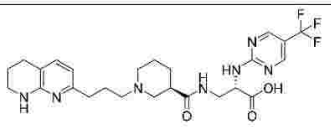
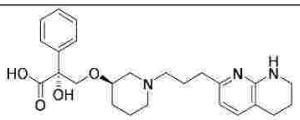
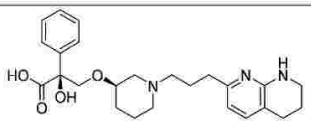
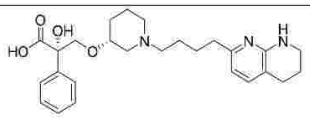
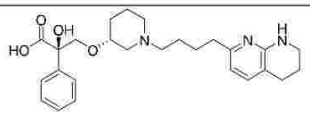
【表１３】

414	
415	
416	
417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	

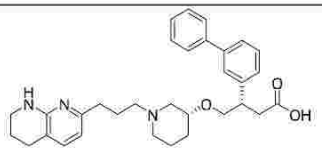
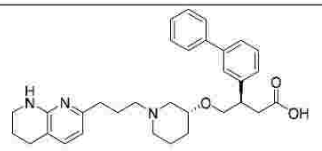
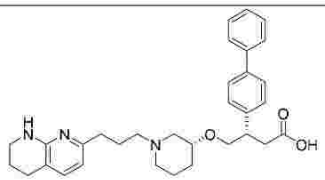
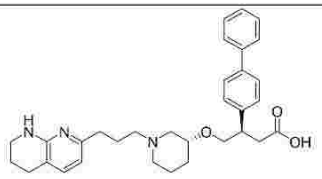
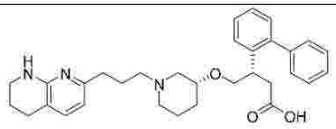
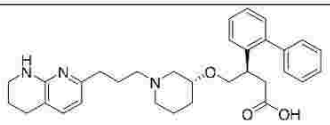
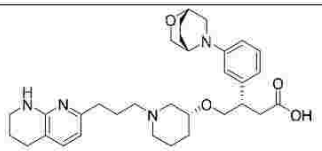
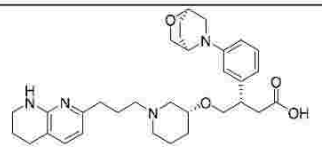
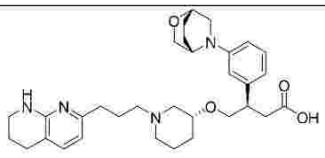
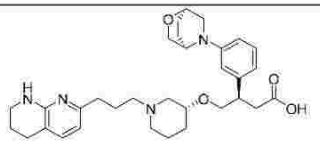
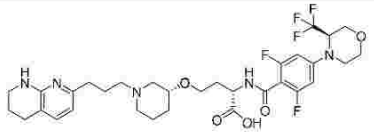
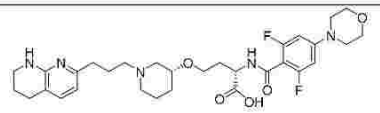
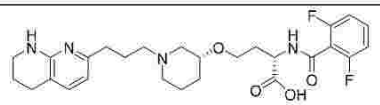
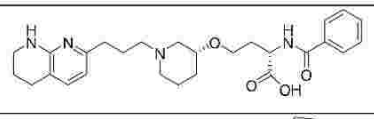
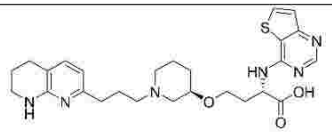
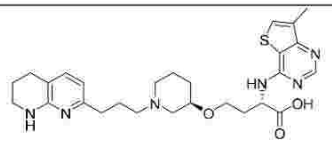
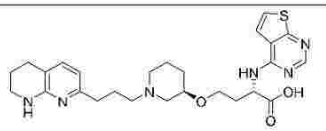
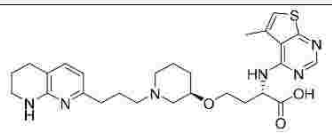
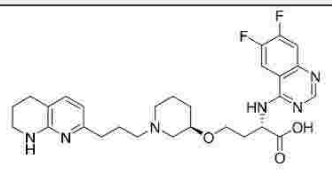
424	
425	
426	
427	
428	
429	
430	
431	
432	
433	

【表１４】

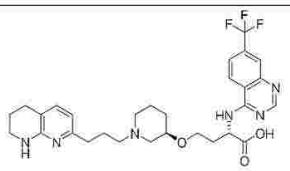
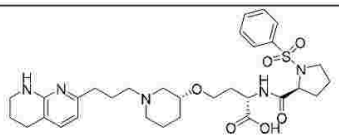
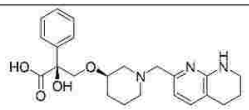
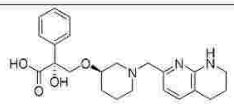
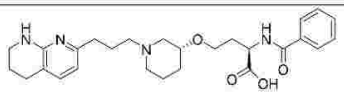
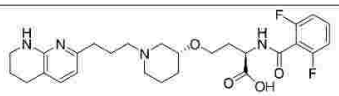
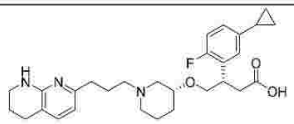
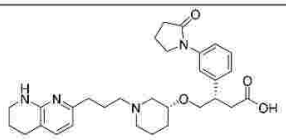
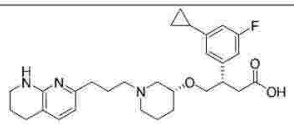
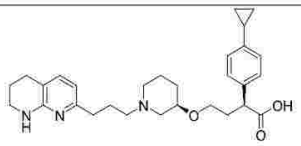
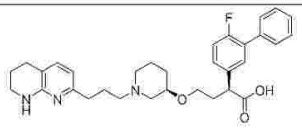
434	
435	
436	
437	
438	
439	
440	
441	
442	
443	

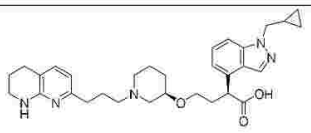
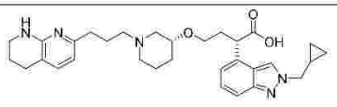
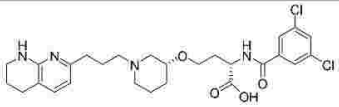
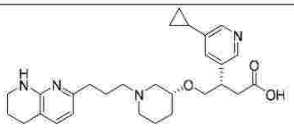
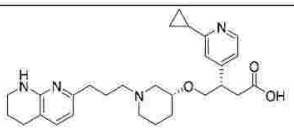
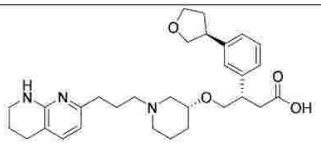
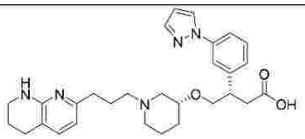
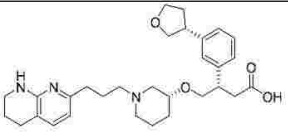
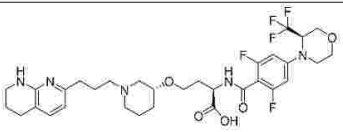
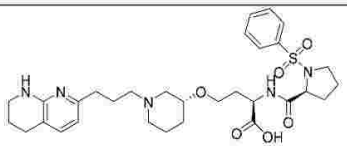
444	
445	
446	
447	
448	
449	
450	
451	
452	
453	
454	
455	

【表１５】

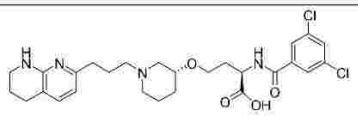
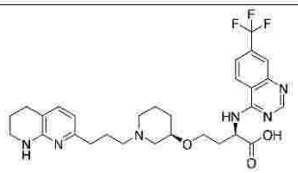
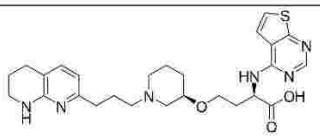
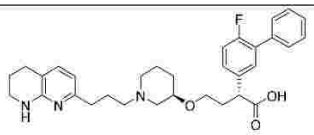
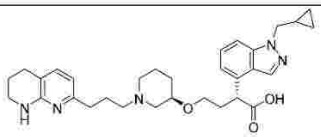
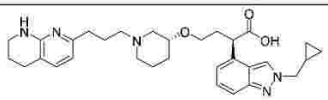
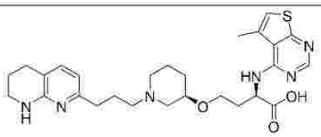
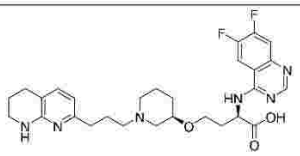
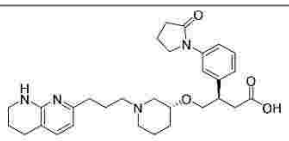
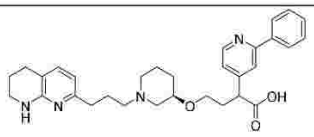
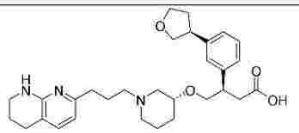
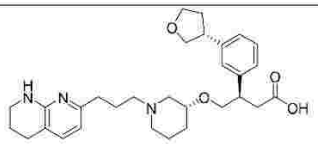
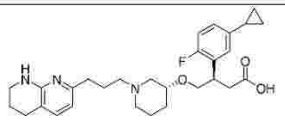
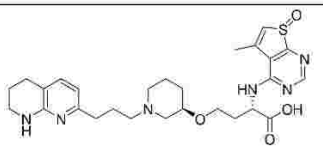
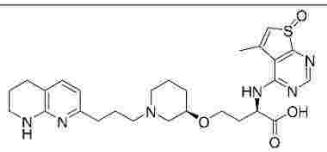
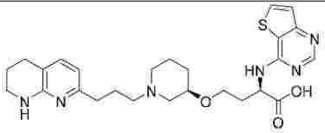
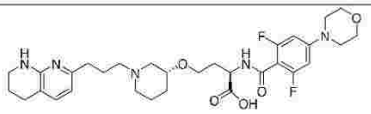
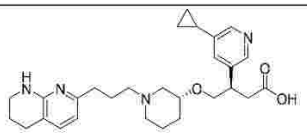
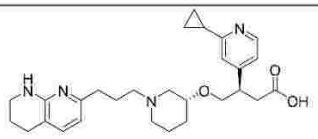
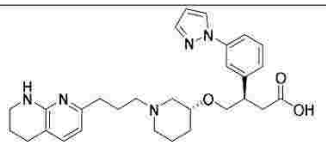
456	
457	
458	
459	
460	
461	
462	
463	
464	
465	
466	
467	
468	
469	
470	
471	
472	
473	
474	

【表１６】

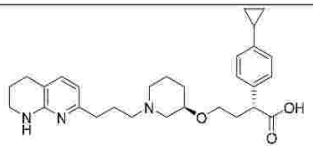
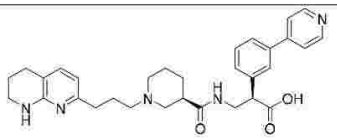
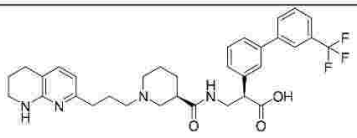
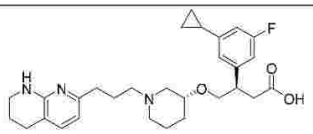
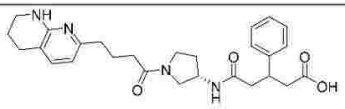
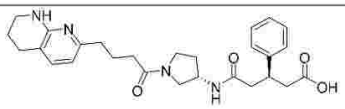
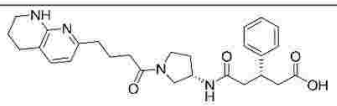
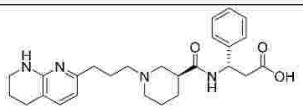
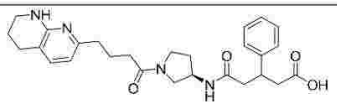
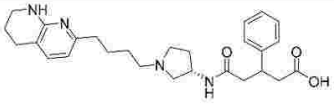
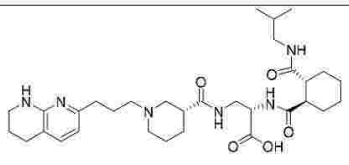
475	
476	
477	
478	
479	
480	
481	
482	
483	
484	
485	

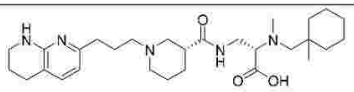
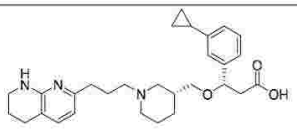
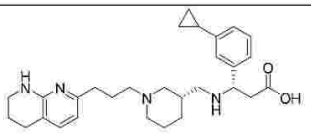
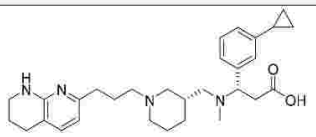
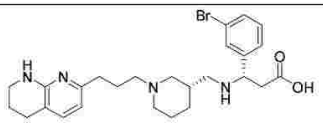
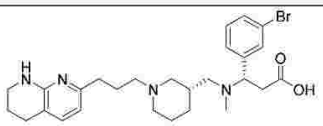
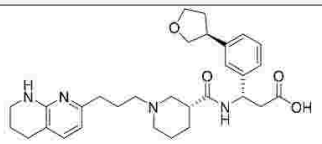
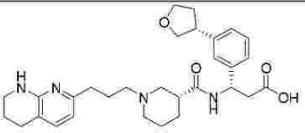
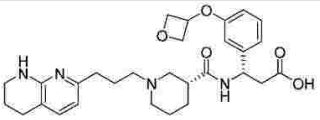
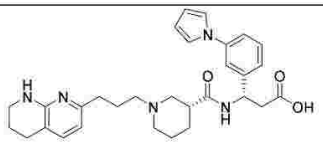
486	
487	
488	
489	
490	
491	
492	
493	
494	
495	

【表１７】

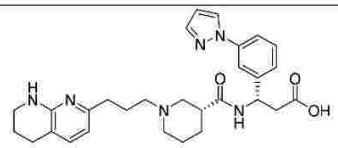
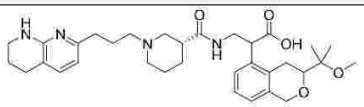
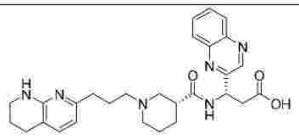
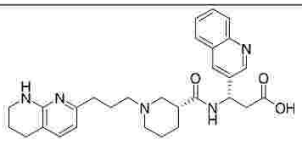
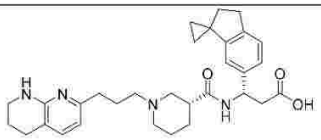
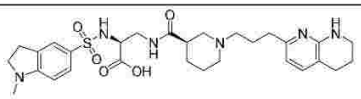
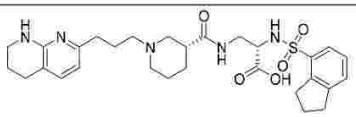
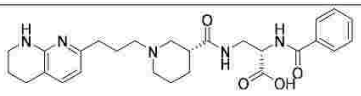
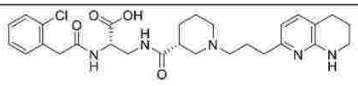
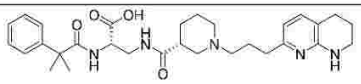
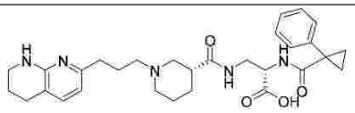
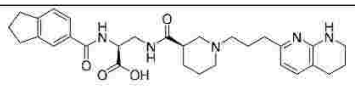
496	
497	
498	
499	
500	
501	
502	
503	
504	
505	
506	
507	
508	
509	
510	
511	
512	
513	
514	
515	

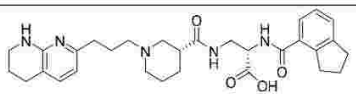
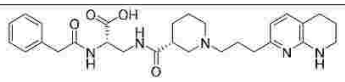
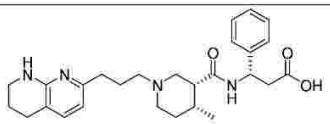
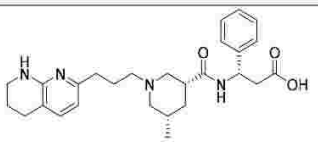
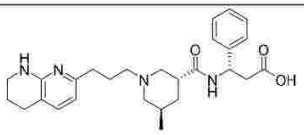
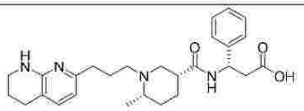
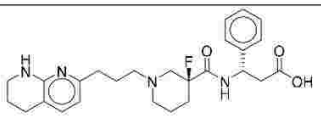
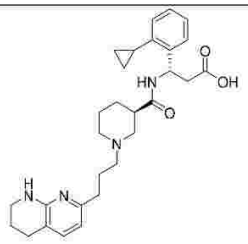
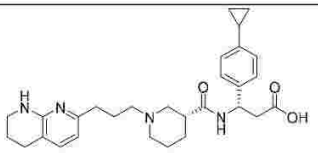
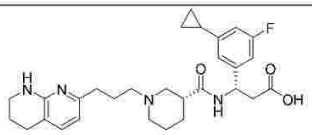
【表１８】

516	
517	
518	
519	
520	
521	
522	
523	
524	
525	
526	

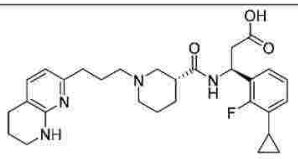
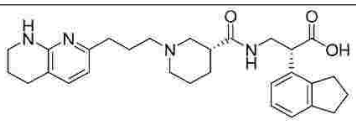
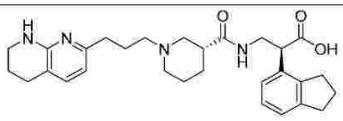
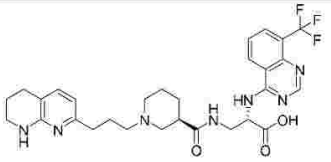
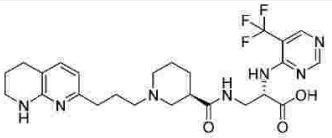
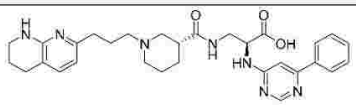
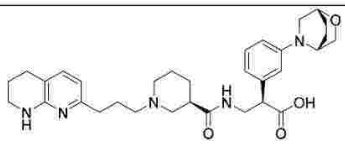
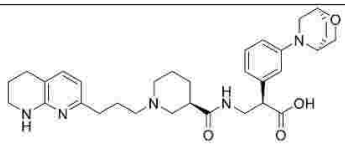
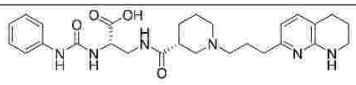
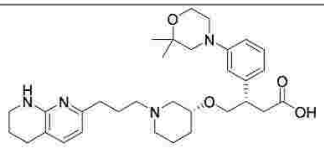
527	
528	
529	
530	
531	
532	
533	
534	
535	
536	

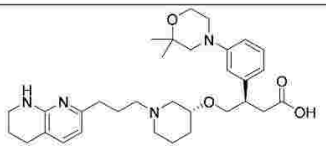
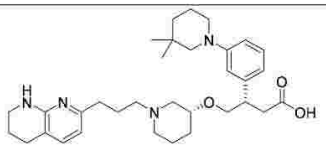
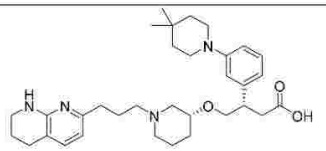
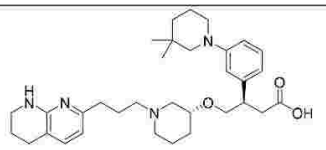
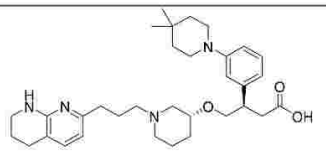
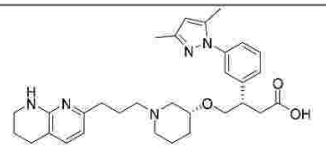
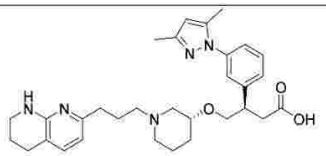
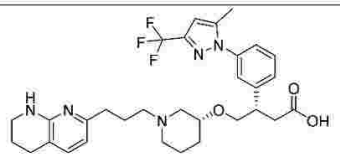
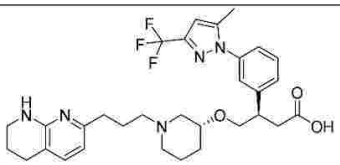
【表１９】

537	
538	
539	
540	
541	
542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	

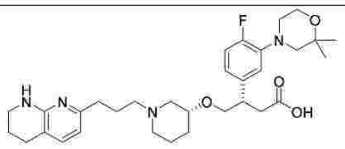
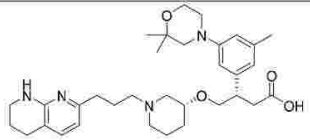
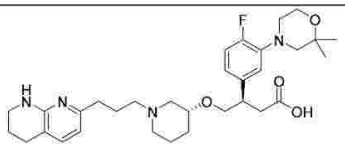
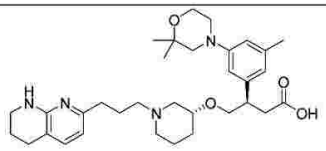
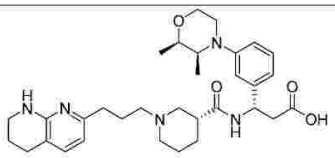
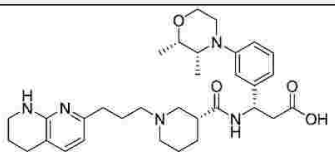
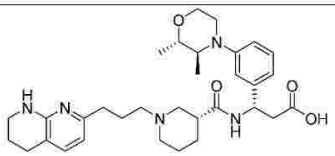
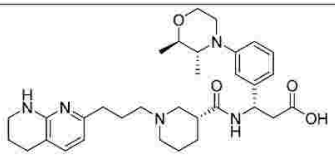
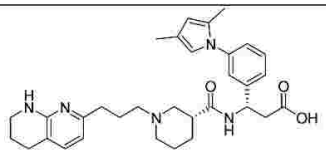
549	
550	
551	
552	
553	
554	
555	
556	
557	
558	

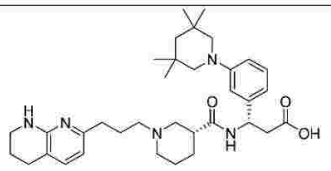
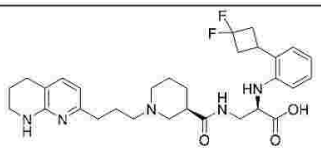
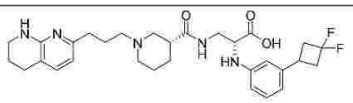
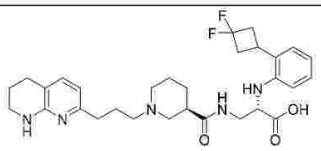
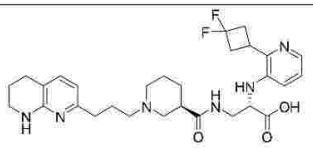
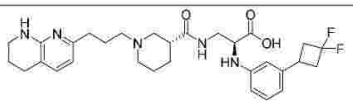
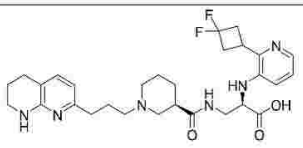
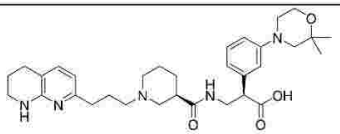
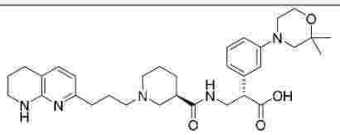
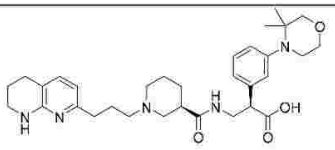
【表２０】

559	
560	
561	
562	
563	
564	
565	
566	
567	
568	

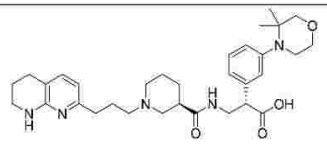
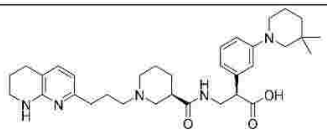
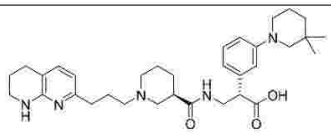
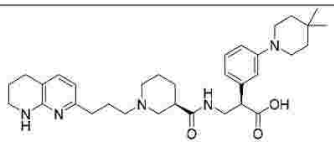
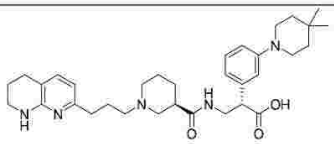
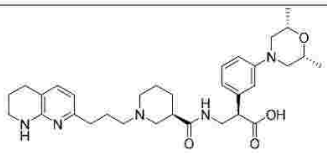
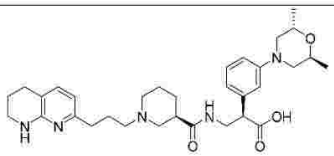
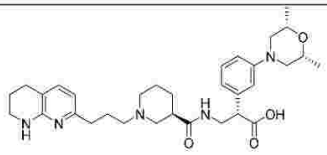
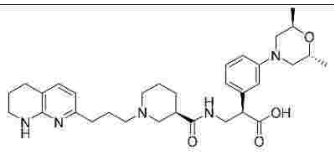
569	
570	
571	
572	
573	
574	
575	
576	
577	

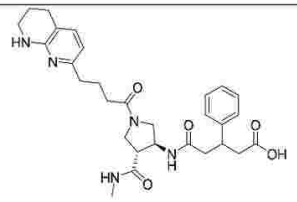
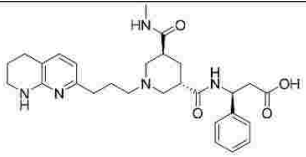
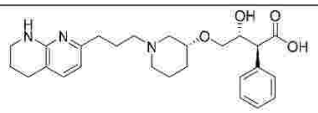
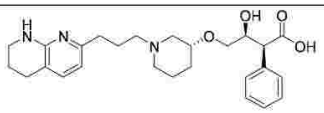
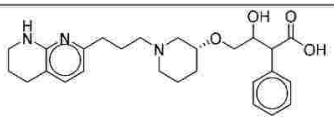
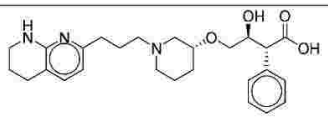
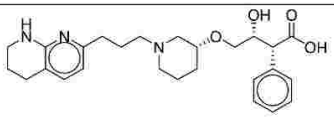
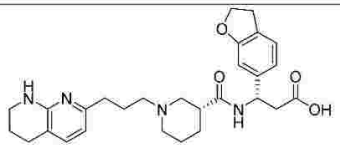
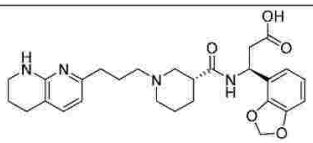
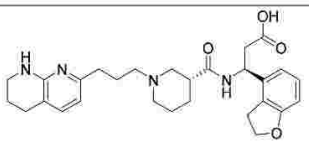
【表２１】

578	
579	
580	
581	
582	
583	
584	
585	
586	

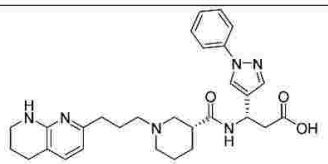
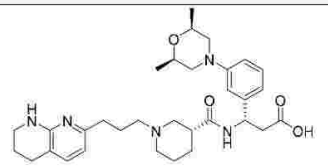
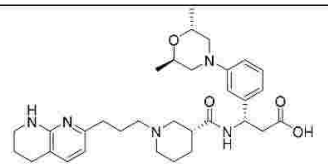
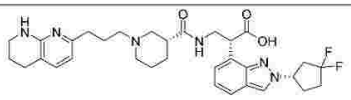
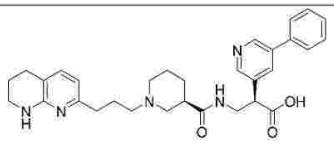
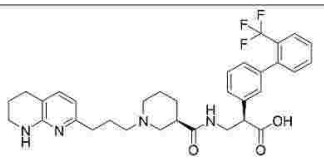
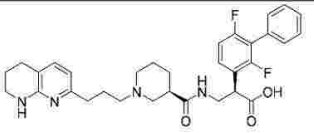
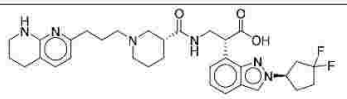
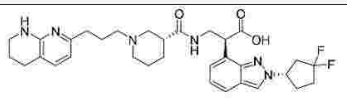
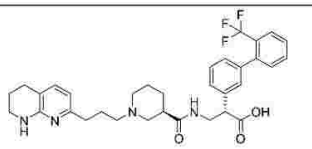
587	
588	
589	
590	
591	
592	
593	
594	
595	
596	

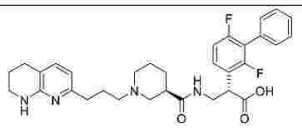
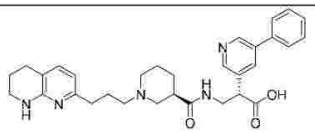
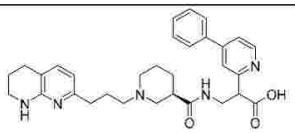
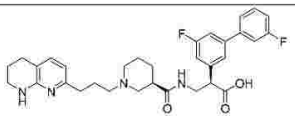
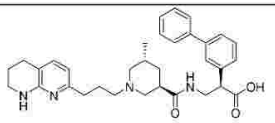
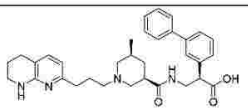
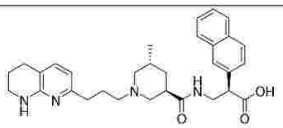
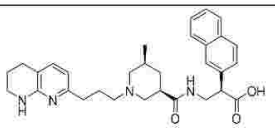
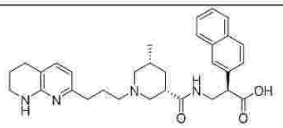
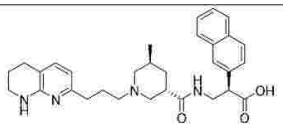
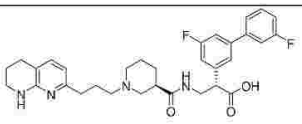
【表２２】

597	
598	
599	
600	
601	
602	
603	
604	
605	

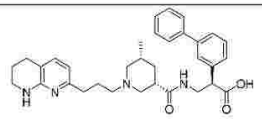
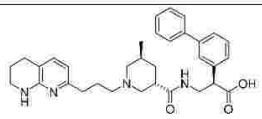
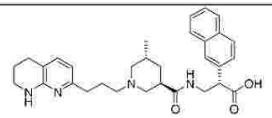
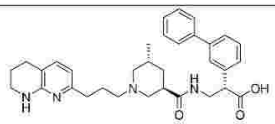
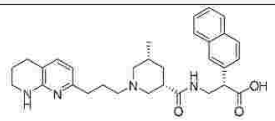
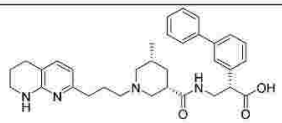
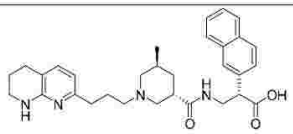
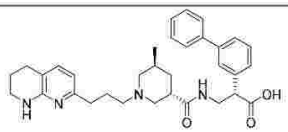
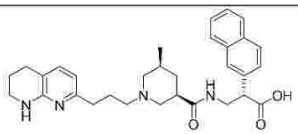
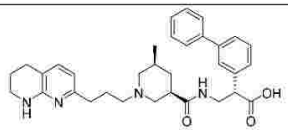
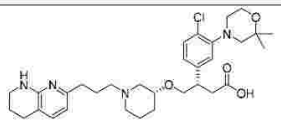
606	
607	
608	
609	
610	
611	
612	
613	
614	
615	

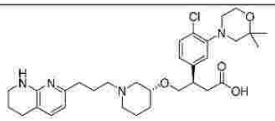
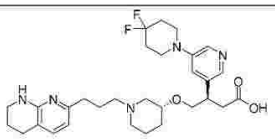
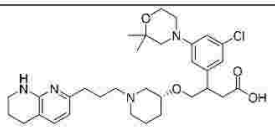
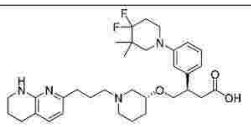
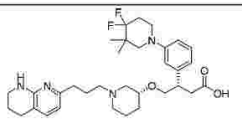
【表２３】

616	
617	
618	
619	
620	
621	
622	
623	
624	
625	

626	
627	
628	
629	
630	
631	
632	
633	
634	
635	
636	

【表２４】

637	
638	
639	
640	
641	
642	
643	
644	
645	
646	
647	

648	
649	
650	
651	
652	

【０２５３】

合成方法

図１は、中間体１０の合成を示しており、硫酸中ピロリジン存在下のピリジルアルデヒド１とケトエステル２の縮合により環状エステル３を得て、これを慣用条件下還元して、粗製ピリジルエステル４を得る。遊離アミンの保護によりＢｏｃ誘導体５を得て、これをリチウムボロハイドライドで還元して、アルコール６を得る。アルコール６のパリック・デーリング酸化により粗製アルデヒド７を得て、これを還元条件下アミン８と縮合させて、３－ピリジルエステル９を得る。エステル９の加水分解により粗製リチウム塩１０を得る。

【０２５４】
図２は、式(VII)の化合物の合成を示しており、アルデヒド１１をギ酸アンモニウム存在下マロン酸１２と縮合させてβ－アミノ酸１３を得て、次いで、これをエステル化して、β－アミノエステル１４を得る。β－アミノエステル１４と化合物１０の反応によりβ－アミノエステルアミド１５を得て、これを全体的に脱保護して、式(VII)の化合物を得る。
【０２５５】
図３は式(VII)の化合物の別途合成を示しており、アリールハライドと遷移金属化合物のクロスカップリングにより化合物２１を得て、酸脱保護後、これを化合物１０と反応させ、エステルアミド２２を得て、これを全体的に脱保護して、式(VII)の化合物を得る。
【０２５６】
図４式(VIII)の化合物の合成を示しており、ニトリル２８を炭酸ジメチル２９と反応させて、エステル３０を得る。ニトリルの還元およびアミンの保護によりβ－アミノエステル３１を得て、これを脱保護して、アミン塩３２を得る。アミン塩３２と化合物１０の反応によりエステルアミド３３を得て、これを全体的に脱保護して、式(VIII)の化合物を得る。
【０２５７】
図５は式(VIII)の化合物の別途合成を示しており、アリールハライド４２と遷移金属化合物のクロスカップリングにより化合物４３を得て、これを脱保護して、化合物４４を得る。化合物４４と化合物１０の反応によりエステルアミド４５を得て、これを全体的に脱保護して、式(VIII)の化合物を得る。
【０２５８】
図６は式(VIII)のアミドおよびスルホンアミドの合成を示しており、各種の条件下での遊離アミン５１の反応を使用して、アミン、アミド、尿素またはスルホンアミド５２を得ることができ、これを脱保護してアミン塩５３を得る。アミン塩５３と化合物１０の反応により、エステルアミド４５を得て、これを全体的に脱保護して、式(VIII)の化合物を得る。
【０２５９】
次に図７に示すように、化合物６２を、置換ピペリジニルエステル６３でアシル化または還元的アルキル化して、化合物６４を得る。化合物６４の加水分解によりリチウム塩６５を得て、次いで、これをエステル６６と反応させて、化合物６７を得て、これを全体的に脱保護して、化合物６８を得る。
【０２６０】
当業者は、多くの他の合成経路を実施して、式(Ｉ)～(VIII)および(Ｉａ)～(IIIａ)の化合物を提供し得ることを認識する。従って、図１～７に記載する方法は、包括的ではなく、代表的と考えるべきである。
【０２６１】
使用方法
処置を必要とする患者における、例えば、特発性肺線維症、全身性硬化症関連間質性肺疾患、筋炎関連間質性肺疾患、全身性エリテマトーデス関連間質性肺疾患、関節リウマチ、関連間質性肺疾患、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、固形腫瘍、血液腫瘍、臓器移植、アルポート症候群、間質性肺疾患、放射線誘導線維症、ブレオマイシン誘導線維症、アスベスト誘導線維症、インフルエンザ誘導線維症、凝固誘導線維症、血管傷害誘導線維症、大動脈狭窄および心線維症などの、医学的障害の処置、予防または症状軽減の方法が提供される。本方法の実施に際し、治療有効量の式(Ｉ)の化合物および／またはその医薬組成物が該障害または状態を有する患者に投与される。
【０２６２】
式(Ｉ)の化合物およびその医薬組成物で処置し得る固形腫瘍(例えば、肉腫、癌腫およびリンパ腫)の例は、例えば、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、骨髄肉腫、軟骨肉

腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、軟組織肉腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、気管支癌、前立腺癌、乳癌、膵臓癌、消化器癌、結腸癌、直腸癌、結腸癌腫、結腸直腸腺腫、甲状腺癌、肝臓癌、肝内胆管癌、肝細胞癌、副腎癌、胃癌、胃癌、神経膠腫(例えば、成人、小児脳幹、小児脳星状細胞腫、小児視経路および視床下部)、神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓癌、腎盂癌、膀胱癌、子宮体、子宮頸癌、膣癌、卵巣癌、多発性骨髄腫、食道癌、脳癌(例えば、脳幹神経膠腫、小脳星状細胞腫、脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、小脳テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視経路および視床下部神経膠腫)、口唇および口腔および咽頭、喉頭、小腸、黒色腫、絨毛結腸腺腫、新生物、上皮性新生物、リンパ腫(例えば、ＡＩＤＳ関連、バーキット、皮膚Ｔ細胞、ホジキン、非ホジキンおよび原発中枢神経系)、乳癌、基底細胞癌腫、扁平上皮細胞癌腫、光線性角化症、固形腫瘍を含む腫瘍疾患、頭頸部腫瘍、真性多血症、本態性血小板血症、骨髄化生を伴う骨髄線維症、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、副腎皮質癌腫、ＡＩＤＳ関連癌、小児小脳星状細胞腫、小児小脳星状細胞腫、基底細胞癌腫、肝外胆管癌、悪性線維性組織球腫　骨癌、気管支腺腫／カルチノイド、カルチノイド腫瘍、消化器カルチノイド腫瘍、原発中枢神経系、小脳星状細胞腫、小児癌、上衣腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼内黒色腫眼癌、網膜芽細胞腫眼癌、胆嚢癌、消化器カルチノイド腫瘍、胚細胞腫瘍(例えば、頭蓋外、性腺外および卵巣)、妊娠性栄養芽細胞腫瘍、肝細胞癌、下咽頭癌、視床下部および視経路神経膠腫、島細胞癌腫(内分泌膵臓)、喉頭癌、骨の悪性線維性組織球腫／骨肉腫、髄芽腫、中皮腫、原発不明転移扁平上皮頸部癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽腫、口腔癌、口腔咽頭癌、卵巣上皮性癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、島細胞膵臓癌、副甲状腺癌、褐色細胞腫、松果体芽細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、輸尿管移行細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、セザリー症候群、非黒色腫皮膚癌、メルケル細胞癌腫、扁平上皮細胞癌腫、精巣癌、胸腺腫、妊娠性栄養芽細胞腫瘍およびウィルムス腫瘍を含む。

【０２６３】

式(Ｉ)の化合物およびその医薬組成物で処置し得る血液腫瘍(例えば、肉腫、癌腫およびリンパ腫)の例は、例えば、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫を含む。

【０２６４】

またここに提供されるのは、患者におけるαＶβ６インテグリンを阻害する方法である。本方法の実施に際し、治療有効量の式(Ｉ)の化合物またはその医薬組成物が該障害または状態を有する患者に投与される。

【０２６５】

またここに提供されるのは、患者におけるαＶβ１インテグリンを阻害する方法である。本方法の実施に際し、治療有効量の式(Ｉ)の化合物またはその医薬組成物が該障害または状態を有する患者に投与される。

【０２６６】

またここに提供されるのは、細胞におけるＴＧＦβ活性化を阻害する方法である。本方法の実施に際し、有効量の化合物または式(Ｉ)またはその医薬組成物が該障害または状態を有する患者に投与される。

【０２６７】

組成物および投与方法

ここに提供する組成物は、ここに記載する疾患または障害の１以上の処置、予防または症状軽減に有用な治療有効量のここに提供する化合物の１以上および媒体を含む。ここに提供する化合物の投与に適する媒体は、特定の投与方法に適することが当業者に知られるあらゆる担体を含む。さらに、化合物は、組成物中の単独活性成分として製剤化してよくまたは他の活性成分と組み合わせてよい。

【０２６８】

組成物は、１以上のここに提供する化合物を含む。化合物は、ある実施態様において、経口投与用の溶液、懸濁液、錠剤、崩壊性錠剤、丸剤、カプセル、粉末、徐放性製剤またはエリキシルまたは非経腸投与用の無菌溶液または懸濁液およびならびに局所投与、経皮投与およびネブライザー、加圧定量吸入器および乾燥粉末吸入器を介する経口吸入のための適当な製剤に製剤化される。ある実施態様において、上記化合物は、当分野で周知の技術および方法を使用して、組成物に製剤化される(例えば、Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition (1999)参照)。

【０２６９】

組成物において、有効濃度の１以上の化合物またはその誘導体を、適当な媒体と混合する。化合物を、上記のとおり、製剤前に対応する塩、エステル、エノールエーテルまたはエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、溶媒和物、イオン対、水和物またはプロドラッグに誘導体化し得る。組成物中の化合物の濃度は、投与により、ここに記載する疾患または障害の１以上の症状を処置する、予防または軽減に至る量の送達に有効である。ある実施態様において、組成物は、１回服用投与のために製剤化される。組成物を製剤化するために、化合物の重量分率を処置状態が軽減、予防または１以上の症状が軽減するような有効濃度で、選択媒体に溶解、懸濁、分散またはその他混合する。

【０２７０】

活性化合物は、処置患者に望ましくない副作用が存在せず、治療上有用な効果を発揮するのに十分な量で媒体に含まれる。治療的有効濃度は、当業者に周知のインビトロおよびインビボ系で化合物を試験することにより経験的に予測でき、次いで、ヒトのための投与量をそこから外挿する。次いで、ヒト用量を典型的に臨床試験で微調整し、応答に対してタイトレーションする。

【０２７１】

組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、不活性化および排泄速度、化合物の物理化学的特徴、投与スケジュールおよび投与量ならびに当業者に知られる他の因子に依存する。例えば、送達される量は、ここに記載する疾患または障害の１以上の症状の軽減に十分である。

【０２７２】

化合物の溶解度が不十分であるとき、リポソーム、プロドラッグ、錯体形成／キレート化、ナノ粒子またはエマルジョンまたは３級テンプレート化の使用など、化合物を可溶化する方法を使用し得る。このような方法は当業者に既知であり、ジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)などの共溶媒の使用、トゥイーン(登録商標)などの界面活性剤または表面修飾剤の使用、シクロデキストリンなどの錯化剤またはイオン化増強による溶解(すなわち水性重炭酸ナトリウムに溶解)を含むが、これらに限定されない。化合物のプロドラッグなどの化合物の誘導体も有効な組成物の製剤化に使用し得る。

【０２７３】

化合物の混合または添加後、得られた混合物は溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得る。得られた混合物の形態は、意図する投与方法および選択媒体への化合物の溶解度を含む、いくつかの因子に依存する。有効濃度は、処置する疾患、障害または状態の症状の軽減に十分であり、経験的に決定され得る。

【０２７４】

組成物は、適当な量の化合物またはその誘導体を含む、乾燥粉末吸入器(ＤＰＩ)、加圧定量吸入器(ｐＭＤＩ)、ネブライザー、錠剤、カプセル剤、丸剤、舌下テープ／生分解可能ストリップ、錠剤またはカプセル剤、散剤、顆粒、ロゼンジ剤、ローション剤、軟膏剤、坐薬、ファストメルト剤、経皮パッチ剤または他の経皮適用デバイス／製剤、無菌非経腸溶液または懸濁液および経口溶液または懸濁液および油－水エマルジョンなどの、適応症に適切な剤形でヒトおよび動物への投与のために提供される。治療的活性化合物およびその誘導体は、ある実施態様において、単位剤形または複数剤形で製剤化および投与される。ここで使用する単位用量形態は、当分野で知られるとおり、ヒトおよび動物対象に適

するかつ個々に包装された物理的に分かれた単位をいう。各単位用量は、必要な媒体と共に、所望の治療効果を生ずるのに十分な予定量の治療活性化合物を含む。単位用量形態の例は、アンプルおよびシリンジおよび個別包装された錠剤またはカプセルを含む。単位用量形態は、その一部または複数で投与され得る。複数用量形態は、分離した単位用量形態で投与される、単一コンテナに包装された複数の同一単位剤形である。複数用量形態の例は、バイアル、錠剤またはカプセル剤のボトルまたはパイントまたはガロン瓶を含む。よって、複数の用量形態は、包装が分かれていない複数の単位用量である。

【０２７５】

液体組成物は、例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなどの媒体に上に規定した活性化合物および任意のアジュバントを、例えば、溶解、分散またはその他混和し、それにより、溶液または懸濁液、コロイド分散、エマルジョンまたはリポソーム製剤を形成することにより調製できる。所望により、投与する組成物は、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、ｐＨ緩衝剤など、例えば、アセテート、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレアートおよび他のそのような薬剤などの非毒性補助物質も微量含み得る。

【０２７６】

このような剤形の実際の調製方法は当業者に既知であるか明らかである；例えば、Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975またはそのその後の版参照。

【０２７７】

０.００５％～１００％範囲の活性成分を含み残りは媒体または担体である剤形または組成物が調製され得る。これらの組成物を調製する方法は当業者に知られる。意図する組成物は、活性成分を０.００１％～１００％、ある実施態様において、０.１～９５％、他の実施態様において０.４～１０％含み得る。

【０２７８】

ある実施態様において、組成物は、当分野で周知のかつ例えば、米国薬局方(ＵＳＰ)２５－ＮＦ２０(２００２)に記載の添加物を含む、ラクトース不含組成物である。一般に、ラクトース不含組成物は、活性成分、結合剤／増量剤および滑沢剤を同等量含む。特定のラクトース不含剤形は、活性成分、微結晶セルロース、アルファデンプンおよびステアリン酸マグネシウムを含む。

【０２７９】

さらに提供されるのは、水がある化合物の分解を促進し得るため、活性成分を含む無水組成物および剤形である。例えば、貯蔵寿命または製剤の経時的安定性などの特徴を決定するために長期保存を模倣する手段として、水(例えば、５％)の添加が広く許容される。例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80参照。効果において、水および熱は、ある化合物の分解を加速する。故に、製剤に対する水の効果は、湿気および／または湿度が製剤の製造、取り扱い、包装、保存、輸送および使用の間に一般に遭遇するため、大きく影響し得る。

【０２８０】

ここに提供する無水組成物および剤形は、無水または低湿気含有成分および低湿気または低湿度条件を使用して、製造し得る。

【０２８１】

無水組成物は、無水性質が維持されるように調製および保管する。従って、無水組成物は、一般に適当な製剤キットに含まれ得るように、水への暴露の阻止が知られる物質を使用して、包装される。適当な包装の例は、密封ホイル、プラスチック、単位用量コンテナ(例えば、バイアル)、ブリスターパックおよびストリップパックを含むが、それらに限定されない。

【０２８２】

経口剤形は固体、ゲルまたは液体である。固体剤形は錠剤、カプセル、顆粒および原末である。経口錠剤のタイプは、腸溶性コーティング、糖コーティングまたはフィルムコーティングされていてよい圧縮、チュアブルロゼンジおよび錠剤を含む。カプセルは硬または軟ゼラチンカプセルであってよく、一方顆粒および粉末は、非発泡性形態または当業者に知られる他の成分と組み合わせた発泡性形態であり得る。

【０２８３】

ある実施態様において、製剤は、例えば、カプセル剤または錠剤などの固体剤形である。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、次の成分または類似性質の化合物の１以上を含み得る：結合剤；滑沢剤；希釈剤；流動促進剤；崩壊剤；着色剤；甘味剤；風味剤；湿潤剤；腸溶性コーティング；フィルムコーティング剤および放出修飾剤。結合剤の例は、微結晶セルロース、メチルパラベン、ポリアルキレンオキシド、トラガカントガム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、糖液、ポリビニルピロリジン、ポビドン、クロスポビドン、スクロースおよびデンプンおよびデンプン誘導体を含む。滑沢剤は、タルク、デンプン、マグネシウム／ステアリン酸カルシウム、ヒカゲノカズラおよびステアリン酸を含む。希釈剤は、例えば、ラクトース、スクロース、トレハロース、リシン、ロイシン、レシチン、デンプン、カオリン、塩、マンニトールおよびリン酸二カルシウムを含む。流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素を含むが、これらに限定されない。崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天およびカルボキシメチルセルロースを含む。着色剤は、例えば、承認認定水可溶性ＦＤおよびＣ色素、それらの混合物；およびアルミナ水和物に懸濁した水不溶性ＦＤおよびＣ色素および当業者に知られる高機能着色または偽造防止色／乳白色添加物を含む。甘味剤は、スクロース、ラクトース、マンニトールおよびサッカリンなどの人工甘味剤および幾つかの噴霧乾燥風味剤を含む。風味剤は、果実などの植物から抽出した天然風味剤およびペパーミントおよびサリチル酸メチルなどであるが、これらに限定されない心地よい感覚をもたらすか不快な味をマスクする化合物の合成ブレンドを含む。湿潤剤は、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。腸溶性コーティングは、脂肪酸、脂肪、蝋、シェラック、アンモニア処理シェラックおよび酢酸フタル酸セルロースを含む。フィルムコーティングは、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール４０００および酢酸フタル酸セルロースを含む。放出修飾剤は、オイドラギット(登録商標)シリーズおよびセルロースエステルなどのポリマーを含む。

【０２８４】

化合物またはその誘導体は、胃の酸性環境から保護する組成物で提供され得る。例えば、組成物を、胃では全体を保持し、腸で活性化合物を放出する腸溶性コーティングに製剤化できる。組成物はまた抗酸性または他のそのような成分と組み合わせても製剤化し得る。

【０２８５】

単位剤形がカプセルであるとき、上記タイプの物質に加えて、脂肪油などの液体担体を含み得る。さらに、単位剤形は、投与単位の物理的形態を修飾する種々の他の物質、例えば、糖コーティングおよび他の腸溶性剤を含み得る。化合物はまたエリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、ウェーハ剤、スプリンクル剤、チューインガム剤などの成分としても投与し得る。シロップ剤は、活性化合物に加えて、甘味剤としてスクロースおよび防腐剤、色素および着色剤および風味剤を含み得る。

【０２８６】

活性物質を、抗酸剤、H_2ブロッカーおよび利尿剤などの所望の作用を妨害しない他の活性物質または所望の作用を補う物質とも混合し得る。活性成分は、ここに記載する化合物またはその誘導体である。約９８重量％までの高濃度の活性成分が含まれ得る。

【０２８７】

全実施態様において、錠剤およびカプセル製剤を、活性成分の溶解を修飾または持続させるために当業者に知られるとおりコーティングし得る。故に、例えば、サリチル酸フェニル、蝋および酢酸フタル酸セルロースなどの慣用の腸溶性の消化可能コーティングでコートし得る。

【０２８８】

液体経口剤形は、水溶液剤、エマルジョン剤、懸濁液剤、非発泡性顆粒から再構成した溶液剤および／または懸濁液剤および発泡性顆粒から再構成した発泡性製剤を含む。水溶液は、例えば、エリキシル剤およびシロップ剤を含む。エマルジョン剤は水中油型または油中水型である。

【０２８９】

エリキシル剤は、透明な、甘味がある、ヒドロアルコール製剤である。エリキシル剤に使用する媒体は溶媒を含む。シロップ剤は、糖、例えば、スクロースの濃縮水溶液であり、防腐剤を含み得る。エマルジョン剤は、一方の液体が小さな球状の形態で他方の液体をとおして分散している二相系である。エマルジョン剤に使用する担体は、非水性液体、乳化剤および防腐剤である。懸濁液剤は、懸濁化剤および防腐剤を使用する。液体経口剤形に再構成する非発泡性顆粒に使用する許容される物質は、希釈剤、甘味剤および湿潤剤を含む。液体経口剤形に再構成する発泡性顆粒に使用する許容される物質は、有機酸および二酸化炭素源を含む。着色および風味剤が上記剤形の全てで使用される。

【０２９０】

溶媒は、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップを含む。防腐剤の例は、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウムおよびアルコールを使用する。エマルジョンに利用する非水性液体の例は、鉱油および綿実油を含む。乳化剤の例は、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイトおよび界面活性剤、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートを含む。懸濁化剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ペクチン、トラガカント、Ｖｅｅｇｕｍおよびアカシアを含む。甘味剤は、スクロース、シロップ、グリセリンおよびサッカリンなどの人工甘味剤を含む。湿潤剤は、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。有機酸は、クエン酸および酒石酸を含む。二酸化炭素源は、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムを含む。着色剤は、承認された水可溶性ＦＤおよびＣ色素およびそれらの混合物の何れかを含む。風味剤は、果実などの植物から抽出した天然風味剤および心地よい味覚をもたらす化合物の合成ブレンドを含む。

【０２９１】

固体剤形について、例えば、炭酸プロピレン、植物油またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液はある実施態様においてゼラチンカプセルに封入される。このような溶液および製剤およびその封入は、米国特許４,３２８,２４５；４,４０９,２３９；および４,４１０,５４５に開示される。液体剤形について、例えば、ポリエチレングリコール中の、例えば溶液を、投与のための計量を容易にするために、十分量の液体媒体、例えば、水、で希釈し得る。

【０２９２】

あるいは、液体または半固体経口製剤を、活性化合物または塩を植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル(例えば、炭酸プロピレン)および他のそのような担体に溶解または分散し、こでらの溶液または懸濁液を硬または軟ゼラチンカプセル殻に封入することにより調製し得る。他の有用な製剤は、米国特許ＲＥ２８,８１９および４,３５８,６０３に示されるものを含む。簡潔には、このような製剤は、ここに提供する化合物、１,２－ジメトキシエタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール－３５０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－５５０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－７５０－ジメチルエーテル(ここで、３５０、５５０および７５０はポリエチレングリコールのおおよその平均分子量をいう)を含むが、これらに限定されない、ジアルキル化モノまたはポリアルキレングリコールならびに

ブチル化ヒドロキシトルエン(ＢＨＴ)、ブチル化ヒドロキシアニソール(ＢＨＡ)、没食子酸プロピル、ビタミン、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸およびそのエステルおよびジチオカルバメートなどの１以上の抗酸化剤を含むものを含むが、これらに限定されない。

【０２９３】

他の製剤は、アセタールを含む水性アルコール溶液を含むが、これらに限定されない。これらの製剤で使用されるアルコールは、プロピレングリコールおよびエタノールを含む、１以上のヒドロキシル基を有するあらゆる水混和性溶媒である。アセタールは、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタールを含むが、これらに限定されない。

【０２９４】

ある実施態様において皮下、筋肉内または静脈内注射により特徴づけられる非経腸投与もここで意図される。注射剤は、慣用の形態、液体溶液または懸濁液、注射前に液体に溶解または懸濁するのに適する固体形態またはエマルジョンとして調製され得る。注射剤、溶液およびエマルジョンは１以上の添加物も含む。適当な添加物は、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールである。さらに、所望により、投与する組成物は、例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレアートおよびシクロデキストリンなどの、湿潤または乳化剤、ｐＨ緩衝剤、安定化剤、溶解促進剤および他のそのような薬剤などの非毒性補助物質も微量含み得る。

【０２９５】

一定レベルの投与量が維持されるような徐放または持続放出系のインプラント(例えば、米国特許３,７１０,７９５参照)もここで意図される。簡潔には、ここに提供する化合物は、体液に不溶性である、固体内部マトリクス、例えば、ポリメチルメタクリル酸、ポリブチルメタクリル酸、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタル酸、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン－ビニル酢酸コポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、外部ポリマー膜で囲まれた架橋ポリビニルアルコールおよび架橋一部加水分解ポリビニル酢酸、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／エチルアクリル酸コポリマー、エチレン／ビニル酢酸コポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ビニル酢酸との塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタル酸、ブチルゴム　エピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／ビニル酢酸／ビニルアルコールターポリマーおよびエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーに分散される。化合物は、放出速度制御工程でポリマー膜を介して拡散する。このような非経腸組成物に含まれる活性化合物のパーセンテージは、その特定の性質ならびに化合物の活性および対象の必要性に高度に依存する。

【０２９６】

組成物の非経腸投与は、静脈内、皮下および筋肉内投与を含む。非経腸投与のための製剤は、注射用の無菌溶液、皮下錠剤を含む使用直前に溶媒と合わせる準備ができた凍結乾燥粉末などの無菌乾燥可溶性生成物、注射の準備ができた無菌懸濁液、使用直前に媒体と合わせる準備ができた無菌乾燥不溶性生成物および無菌エマルジョンを含む。溶液は、水性でも非水性でもよい。

【０２９７】

静脈内投与するならば、適当な担体は、生理学的食塩水またはリン酸緩衝化食塩水(ＰＢＳ)およびグルコース、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールおよびそれらの混合物などの濃化および可溶化剤を含む溶液を含む。

【０２９８】

非経腸製剤で使用する媒体は、水性媒体、非水性媒体、抗微生物剤、等張剤、緩衝液、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁および分散剤、乳化剤、封鎖剤またはキレート剤および他の物質を含む。

【０２９９】

水性媒体の例は、塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、等張デキストロース注射、無菌水注射、デキストロースおよび乳酸リンゲル注射を含む。非水性非経腸媒体は、植物起源固定油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油およびピーナツ油を含む。静細菌または静真菌濃度の抗微生物剤を、複数用量コンテナに包装された非経腸製剤に添加しなければならず、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピルｐ－ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサール、塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムを含む。等張剤は、塩化ナトリウムおよびデキストロースを含む。緩衝液は、リン酸およびクエン酸を含む。抗酸化剤は、重硫酸ナトリウムを含む。局所麻酔剤は、塩酸プロカインを含む。懸濁および分散剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンを含む。乳化剤は、ポリソルベート８０(トゥイーン(登録商標)８０)を含む。金属イオンの封鎖剤またはキレート剤は、ＥＤＴＡを含む。担体はまた水混和性媒体のためのエチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコール；およびｐＨ調節のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸も含む。

【０３００】

化合物濃度は、注射が所望の薬理学的効果を生ずるための有効量を提供するよう調節する。正確な用量は、当分野で知られるとおり、患者または動物の年齢、体重、体表面積および状態に依存する。

【０３０１】

単位用量非経腸製剤を、アンプル、バイアルまたは針付きシリンジに包装する。非経腸投与のための全製剤は、当分野で知られ、実際されているとおり、無菌でなければならない。

【０３０２】

説明として、活性化合物を含む無菌水溶液の静脈内または動脈内点滴は、有効な投与方法である。他の実施態様は、所望の薬理学的効果を生ずるために、必要に応じて注射される、活性物質を含む無菌水性または油性溶液または懸濁液である。

【０３０３】

注射剤は、局所および全身投与のために設計される。ある実施態様において、治療的有効投与量を、少なくとも約０.０１％ｗ／ｗから約９０％ｗ／ｗまたはそれ以上、ある実施態様において、処置組織に０.１％ｗ／ｗを超える活性化合物の濃度を含むよう、製剤化される。

【０３０４】

化合物を、微粒子化または他の適当な形態で懸濁できまたはより可溶性の活性生成物またはプロドラッグを産生するために誘導体化され得る。得られた混合物の形態は、意図する投与方法および選択担体または媒体における化合物の溶解度を含む、いくつかの因子に依存する。有効濃度は、状態の症状の改善に十分であり、経験的に決定され得る。

【０３０５】

ここに提供する活性成分は、当業者に周知の制御放出手段または送達デバイスにより投与され得る。例は、米国特許３,８４５,７７０；３,９１６,８９９；３,５３６,８０９；３,５９８,１２３；４,００８,７１９；５,６７４,５３３；５,０５９,５９５；５,５９１,７６７；５,１２０,５４８；５,０７３,５４３；５,６３９,４７６；５,３５４,５５６；５,６３９,４８０；５,７３３,５６６；５,７３９,１０８；５,８９１,４７４；５,９２２,３５６；５,９７２,８９１；５,９８０,９４５；５,９９３,８５５；６,０４５,８３０；６,０８７,３２４；６,１１３,９４３；６,１９７,３５０；６,２４８,３６３；６,２６４,９７０；６,２６７,９８１；６,３７６,４６１；６,４１９,９６１；６,５８９,５４８；６,６１３,３５８；６,６９９,５００および６,７４０,６３４に記載のものを含むが、こ

れらに限定されない。このような剤形を使用して、活性成分の１以上の徐放または制御放出を提供でき、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、浸透性膜、浸透系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、マイクロスフェアまたはこのような組み合わせを、種々の比率で所望の放出プロファイルを提供するために使用する。ここに記載のものを含む当業者に知られる適当な制御放出製剤を、ここに提供する活性成分と使用するために容易に選択できる。

【０３０６】

全制御放出生成物は、非制御カウンターパートにより達成されるものを超える薬物治療改善の共通の目的がある。理想的に、医学的処置における最適に設計された制御放出製剤の使用は、治癒で用いられる薬物物質が最小であるかまたは最小の時間で状態を制御することにより特徴づけられる。制御放出製剤の利点は、薬物の長期活性、投与量頻度低減および患者コンプライアンス増加を含む。さらに、制御放出製剤を使用して、作用または薬物血中レベルなどの他の特徴の発生時間に影響を与えることができ、故に、副(例えば、有害)作用の発生に影響を与え得る。

【０３０７】

大部分の制御放出製剤は、所望の治療効果を速やかに生ずる薬物(活性成分)の量を最初に放出し、長期にわたり治療または予防効果レベルを維持するために他の量の薬物を徐々にかつ持続的に放出するよう設計される。体内でこの薬物の一定レベルを維持するために、薬物は、代謝され体から排泄される薬物の量を置き換える速度で剤形から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、ｐＨ、温度、酵素、水または他の生理学的状態または化合物を含むが、これらに限定されない種々の状態により刺激され得る。

【０３０８】

ある実施態様において、薬剤を、静脈内点滴、インプラント可能浸透圧ポンプ、経皮パッチ、リポソームまたは他の投与方法を使用して、投与し得る。ある実施態様において、ポンプを使用し得る(Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)参照)。他の実施態様において、ポリマー物質を使用できる。他の実施態様において、制御放出系を治療標的近位に配置でき、すなわち、そうすれば、全身投与用量の一部しか必要としない(例えば、Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115138 (1984)参照)。ある実施態様において、制御放出デバイスを、不適切な免疫活性化または腫瘍部の近位に対象に導入する。他の制御放出系は、Langerによるデビューに記載される(Science 249:1527-1533 (1990))。活性成分を、体液に不溶性の固体内部マトリクス、例えば、ポリメチルメタクリル酸、ポリブチルメタクリル酸、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタル酸、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン－ビニル酢酸コポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、外部ポリマー膜で囲まれた架橋ポリビニルアルコールおよび架橋一部加水分解ポリビニル酢酸、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／エチルアクリル酸コポリマー、エチレン／ビニル酢酸コポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ビニル酢酸との塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタル酸、ブチルゴム　エピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／ビニル酢酸／ビニルアルコールターポリマーおよびエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーに分散し得る。次いで、活性成分は、放出速度制御工程でポリマー膜を介して拡散する。このような非経腸組成物に含まれる活性成分のパーセンテージは、その特定の性質および対象の必要性に高度に依存する。

【０３０９】

ここで興味深いのは、また溶液、エマルジョンおよび他の混合物として投与するために

再構成され得る凍結乾燥粉末でもある。固体またはゲルとしても再構成および製剤化され得る。

【０３１０】

無菌、凍結乾燥粉末を、適当な溶媒にここに提供する化合物またはその誘導体を溶解することにより調製する。溶媒は、安定性を改善する添加物または粉末もしくは粉末から調製された再構成溶液の他の薬理学的成分を含み得る。使用し得る添加物は、抗酸化剤、緩衝液および増量剤を含むが、それらに限定されない。ある実施態様において、添加物は、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、トウモロコシシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロースおよび他の適当な添加剤から選択される。溶媒は、ほぼ中性ｐＨの、クエン酸、リン酸ナトリウムまたはカリウムなどの緩衝液または他のそのような緩衝液を含む。当業者に知られる標準条件下のその後の溶液の無菌濾過と続く凍結乾燥により、所望の製剤を得る。ある実施態様において、得られた溶液を凍結乾燥用バイアルに分配する。各バイアルは、単回投与量または複数買い投与量の化合物を含む。凍結乾燥粉末を、約４℃～室温などの適切な条件下、保管し得る。

【０３１１】

この凍結乾燥粉末の注射用水での再構成により、非経腸投与に使用するための製剤を得る。再構成のために、凍結乾燥粉末を無菌水または他の適当な担体に添加する。厳密な量は選択化合物に依存する。このような量は経験的に決定され得る。

【０３１２】

局所混合物を、局所および全身投与について記載のとおり調製する。得られた混合物は溶液剤、懸濁液剤、エマルジョン剤などであり得て、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、エマルジョン剤、溶液剤、エリキシル剤、ローション剤、懸濁液剤、チンキ剤、ペースト剤、フォーム剤、エアロゾル剤、潅注剤、スプレー剤、坐薬、バンデージ剤、皮膚パッチ剤または局所投与に適する任意の他の製剤に製剤化する。

【０３１３】

化合物またはその誘導体を、吸入によるなどの局所適用のためのエアロゾルに製剤化し得る(例えば、炎症性疾患、特に喘息の処置に有用なステロイドの送達のためのエアロゾルを記載する米国特許４,０４４,１２６、４,４１４,２０９および４,３６４,９２３参照)。これらの呼吸管への投与のための製剤は、単独でまたはラクトースなどの不活性担体と組み合わせて、ネブライザーのためのエアロゾルまたは溶液または吹送法のための微粉末の形態であり得る。このような場合、製剤粒子は、ある実施態様において、５ミクロン未満、他の実施態様において１０ミクロン未満の質量中央幾何直径を有する。

【０３１４】

吸入に適する化合物または誘導体の経口吸入製剤は、定量吸入器、乾燥粉末吸入器およびネブライザーまたは定量液体分配系から投与される液体製剤を含む。定量吸入器および乾燥粉末吸入器両者について、化合物または誘導体の結晶形態が、長期生成物安定性を提供するための薬物の好ましい物理形態である。

【０３１５】

当業者に知られる粒子径減少方法に加えて、化合物または誘導体の結晶粒子は、単一工程で所望のサイズの呼吸域粒子を産生することにより吸入送達のためのこのような粒子の生成に顕著な利点をもたらす超臨界流体プロセシングを使用して、産生できる。(例えば、国際公開ＷＯ２００５／０２５５０６)。微結晶の制御された粒子径は、化合物または誘導体の相当割合が肺に沈着することを確実にするよう選択し得る。ある実施態様において、これらの粒子は、約０.１～約１０ミクロン、他の実施態様において、約１～約５ミクロンおよびさらに他の実施態様において、約１.２～約３ミクロンの質量中央空気動力学的直径を有する。

【０３１６】

不活性および非可燃性ＨＦＡ噴射剤は、ＨＦＡ１３４ａ(１,１,１,２－テトラフルオロエタン)およびＨＦＡ２２７ｅ(１,１,１,２,３,３,３－ヘプタフルオロプロパン)から選択され、単独でまたは化合物または誘導体の結晶粒子に適合するための比率で提供される。

比率はまた生成物懸濁液が有害な沈殿またはクリーム(不可逆性凝集体の沈殿であり得る)を回避し、むしろ、振盪時に容易に分散する緩い凝集系を促進するよう選択もする。緩い凝集系は、ｐＭＤＩキャニスターで最適安定性を提供することが十分に考えられている。製剤の性質の結果として、製剤はエタノールおよび界面活性剤／安定化剤を含まない。

【０３１７】

化合物は、皮膚および眼におけるなどの粘膜への局所適用のための局部または局所適用のためにゲル剤、クリーム剤およびローション剤の形でおよび眼への適用または嚢内または髄腔内適用のために製剤化され得る。局所投与は、経皮送達のため、また眼または粘膜への投与または吸入治療のために意図される。活性化合物単独または他の添加物との組み合わせの経鼻溶液も投与され得る。

【０３１８】

経鼻投与について、製剤は、エアロゾル適用のために液体担体、特に、水性担体に溶解または懸濁したエステル化ホスホン酸化合物を含む。担体は、プロピレングリコールなどの可溶化または懸濁化剤、界面活性剤、レシチンまたはシクロデキストリンなどの吸収増強剤または防腐剤を含み得る。

溶液剤、特に眼使用を意図するものは、適切な塩で０.０１％～１０％等張溶液、ｐＨ約５～７.４として製剤化され得る。

【０３１９】

イオン泳動(iontophoretic)および電気泳動デバイスを含む経皮パッチ剤および直腸投与などの他の投与経路もここで意図される。イオン泳動および電気泳動デバイスを含む経皮パッチは、当業者に周知である。例えば、そのようなパッチは、米国特許６,２６７,９８３、６,２６１,５９５、６,２５６,５３３、６,１６７,３０１、６,０２４,９７５、６,０１０７１５、５,９８５,３１７、５,９８３,１３４、５,９４８,４３３および５,８６０,９５７に開示される。

【０３２０】

例えば、直腸投与のための剤形は、全身的作用のための直腸坐薬、カプセル剤および錠剤である。直腸坐薬は、ここでは、体温で融解または軟化して、１以上の薬理学的または治療的活性成分を放出する、直腸に挿入するための固形物を意味するために使用する。直腸坐薬で使用する物質は、基剤または媒体および融点を上げる薬剤である。基剤の例は、カカオバター(テオブロマ油)、グリセリン－ゼラチン、カーボワックス(ポリオキシエチレングリコール)および脂肪酸のモノ、ジおよびトリグリセリドの適切な混合物を含む。種々の基剤の組み合わせを使用し得る。坐薬の融点を上げるための薬剤は、鯨蝋および蝋を含む。直腸坐薬は、圧縮方法または鋳造により製造し得る。直腸坐薬の重量は、ある実施態様において、約２～３ｇｍである。直腸投与のための錠剤およびカプセル剤は、経口投与のための製剤と同じ物質を使用し、同じ方法で製造される。

【０３２１】

ここに提供する化合物またはその誘導体はまた処置する対象の特定の組織、受容体または他の体の領域を標的とするようにも製剤化され得る。多くのこのようなターゲティング方法は当業者に周知である。全てのこのようなターゲティング方法は、本組成物における使用のためにここで意図される。ターゲティング方法の非限定的例について、例えば、米国特許６,３１６,６５２、６,２７４,５５２、６,２７１,３５９、６,２５３,８７２、６,１３９,８６５、６,１３１,５７０、６,１２０,７５１、６,０７１,４９５、６,０６０,０８２、６,０４８,７３６、６,０３９,９７５、６,００４,５３４、５,９８５,３０７、５,９７２,３６６、５,９００,２５２、５,８４０,６７４、５,７５９,５４２および５,７０９,８７４参照。

【０３２２】

ある実施態様において、腫瘍標的化リポソームなどの組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液も、担体として適し得る。これらは、当業者に知られる方法により調製され得る。例えば、リポソーム製剤は米国特許４,５２２,８１１に記載のとおり調製され得る。簡潔には、多層小胞(ＭＬＶ)などのリポソームは、フラスコ内部でホスファチジルコリ

ンおよびホスファチジルセリン(７：３モル比)を乾燥することにより形成し得る。二価カチオンを含まないリン酸緩衝化食塩水(ＰＢＳ)中のここに提供する化合物の溶液を添加し、フラスコを脂質フィルムが分散するまで振盪する。得られた小胞を洗浄して非封入化合物を除去し、遠心分離によりペレット化し、次いでＰＢＳに再懸濁する。

【０３２３】

化合物またはその誘導体を包装材、包装材内に、上記疾患または障害の症状の１以上の処置、予防または改善に有効なここに提供する化合物またはその誘導体および化合物または組成物またはその誘導体が上記疾患または障害の症状の１以上の処置、予防または改善に使用されることを示すラベルを含む製品として包装する。

【０３２４】

ここに提供する製品は、包装材を含む。生成物の包装に使用する包装材は当業者に周知である。例えば、米国特許５,３２３,９０７、５,０５２,５５８および５,０３３,２５２参照。包装材の例は、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、コンテナ、シリンジ、ボトルおよび選択した製剤および意図する投与方法および処置に適するあらゆる包装材を含むが、これらに限定されない。化合物およびここに提供する組成物の広範な製剤が、ここに記載する何れかの疾患または障害の多様な処置と同様意図される。

【０３２５】

投与量

疾患の処置または予防で使用するために、ここに記載する化合物またはその医薬組成物は治療有効量で投与または適用される。ヒト治療において、医師は、予防的または治癒的処置により、年齢、体重、疾患ステージおよび処置する対象に特異的な他の因子により、最も適切な投与量レジメンを決定する。感染性疾患の予防または処置に有効なここに提供する製剤における活性成分の量は、疾患または状態の性質および重症度および活性成分が投与される経路と共に変わる。頻度および投与量も投与する特定の治療(例えば、治療または予防剤)、感染の重症度、投与経路、ならびに対象の年齢、体、体重、応答および過去の病歴に依存し、各対象に特異的な因子により異なる。

【０３２６】

製剤の用量の例は、対象１キログラムあたり活性化合物ミリグラムまたはマイクログラム量(例えば、約１マイクログラム／キログラム～約５０ミリグラム／キログラム、約１０マイクログラム／キログラム～約３０ミリグラム／キログラム、約１００マイクログラム／キログラム～約１０ミリグラム／キログラムまたは約１００マイクログラム／キログラム～約５ミリグラム／キログラム)を含む。

【０３２７】

ある実施態様において、治療的有効投与量は、約０.００１ｎｇ／ｍｌ～約５０～２００μｇ／ｍｌの活性成分の血清濃度を生じなければならない。組成物は、他の実施態様において、約０.０００１ｍｇ～約７０ｍｇの化合物／体重キログラム／日の投与量を提供しなければならない。単位剤形は、単位剤形あたり約０.０１ｍｇ、０.１ｍｇまたは１ｍｇ～約５００ｍｇ、１０００ｍｇまたは５０００ｍｇ、ある実施態様において、約１０ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分または必須成分の組み合わせを提供するよう調製する。

【０３２８】

活性成分を１回投与してよくまたはある時間間隔で数回の小用量を投与してよい。厳密な投与量および処置期間は処置する疾患の関数であり、既知試験プロトコールを使用して経験的にまたはインビボまたはインビトロ試験データの外挿またはその後の臨床試験により決定し得ることは理解される。濃度および投与量値も、軽減すべき状態の重症度により変わり得ることは留意すべきである。あらゆる特定の対象について、特定の投与量レジメンは、個々の要求および組成物を投与するまたは投与を監督する人の専門的判断により経時的に調節すべきであり、ここに示す濃度範囲は単なる例であり、本願組成物の範囲または実施を制限する意図はないことはさらに理解されるべきである。

【０３２９】

当業者には明らかなとおり、ある場合、ここに開示する範囲外の活性成分の投与量を使用することが必要であり得る。さらに、臨床医または処置医は、対象の応答と関連して、どのようにおよびいつ治療を中断、調節または終了すべきか知っている。

【０３３０】

全身投与について、治療的有効用量は最初はインビトロアッセイから推定され得る。例えば、用量を、細胞培養で決定したＩＣ$_{50}$(すなわち、細胞培養の５０％に致死の試験化合物の濃度)または細胞培養で決定したＩＣ$_{100}$(すなわち、細胞培養の１００％に致死の化合物の濃度)を含む循環濃度範囲を達成するよう動物モデルで公式化され得る。このような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定し得る。

【０３３１】

初期投与量をまた当分野で周知の技術を使用して、インビボデータ(例えば、動物モデル)から推定できる。当業者は、動物データに基づきヒトへの投与を容易に最適化できる。

【０３３２】

あるいは、初期投与量を、特定のここに開示する化合物と既知化合物のＩＣ$_{50}$、ＭＩＣおよび／またはＩ$_{100}$を比較し、それに応じて初期投与量を調節することにより、既知薬剤の投与した投与量から決定できる。最適投与量は、慣用の最適化によりこれら初期値から得られ得る。

【０３３３】

局所投与または選択的取り込みの場合、使用する化合物の有効局所濃度は、血漿濃度と相関しないかもしれない。当業者は、過度の実験なく治療的有効局所投与量を最適化できる。

【０３３４】

理想的に、ここに記載する化合物の治療的有効用量は、実質的な毒性を引き起こすことなく、治療利益を提供する。化合物の毒性は、細胞培養または実験動物における標準訳部を使用して、例えば、ＬＤ$_{50}$(集団の５０％に致死の用量)またはＬＤ$_{100}$(集団の１００％に致死の用量)の決定により、決定できる。毒性および治療効果の用量比は治療指数である。高い治療指数を示す化合物が好ましい。これら細胞培養アッセイおよび動物試験から得たデータを、対象に使用するための毒性ではない投与量範囲の公式化に使用できる。ここに記載する化合物の投与量は、好ましくは毒性がほとんどまたは全くなく有効用量を含む循環濃度の範囲内である。投与量は、用いる剤形および利用する投与経路に依存して、この範囲内で変わり得る。正確な製剤、投与経路および投与量は、患者の状態の観点から、個々の医師により選択され得る(例えば、Fingl et al., 1975, in The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch.1, p.1)。

【０３３５】

治療を間欠的に繰り返し得る。ある実施態様において、ここに提供する同じ製剤の投与を繰り返してよく、投与は少なくとも１日、２日、３日、５日、１０日、１５日、３０日、４５日、２カ月、７５日、３カ月または６カ月離れていてよい。

【０３３６】

組み合わせ治療

ここに開示する式(Ｉ)の化合物およびその医薬組成物を、１以上の他の活性成分と組み合わせても使用し得る。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物およびその医薬組成物を、他の治療剤と組み合わせてまたは逐次的に投与し得る。このような他の治療剤は、特発性肺線維症、間質性肺疾患、全身性エリテマトーデス関連間質性肺疾患、関節リウマチ、糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、慢性腎疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、固形腫瘍、血液腫瘍、臓器移植、アルポート症候群、間質性肺疾患、放射線誘導線維症、ブレオマイシン誘導線維症、アスベスト誘導線維症、インフルエンザ誘導線維症、凝固誘導線維症、血管傷害誘導線維症、大動脈狭窄および心線維症と関連する１以上の症状の処置、予防または改善が知られるものを含む。

【０３３７】

式(Ｉ)の化合物およびその医薬組成物と使用し得る治療剤の例は、ハチ毒の成分およびフラグメント、花粉、牛乳、ピーナツ、ＣｐＧモチーフ、コラーゲン、細胞外マトリクスの他の成分、抗ヒスタミン(例えば、セチリジン、ロラタジン(loratidine)、アクリバスチン、フェキソフェナジン、クロルフェナミンなど)、コルチコステロイド(例えば、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンフロ酸エステル、ベクロメタゾン二プロピオン酸エステル、ブデソニド、シクレソニド、モメタゾンフロアート、トリアムシノロン、フルニソリド、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなど)、ＮＳＡＩＤ(例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセンなど)、ロイコトリエンモジュレーター(例えば、モンテルカスト、ザフィルカスト、プランルカストなど)、ｉＮＯＳ阻害剤、トリプターゼ阻害剤、ｐ３８阻害剤(例えば、ロスマピモド、dilmapimodなど)、エラスターゼ阻害剤、ベータ２アゴニスト、ＤＰ１アンタゴニスト、ＤＰ２アンタゴニスト、ｐｌ　３Ｋデルタ阻害剤、リゾホスファチジン酸阻害剤または５－リポキシゲナーゼ活性化タンパク質阻害剤(例えば、ナトリウム３－(３－(ｔｅｒｔ－ブチルチオ)－１－(４－(６－エトキシピリジン－３－イル)ベンジル)－５－((５－メチルピリジン－２－イル)メトキシ)－１Ｈ－インドール－２－イル)－２,２－ジメチルプロパノエートなど)、アデノシンアゴニスト(例えば、アデノシン、レガデノソンなど)、ケモカインアンタゴニスト(例えば、ＣＣＲ３アンタゴニスト、ＣＣＲ４アンタゴニストなど)、メディエーター放出阻害剤、ＤＭＡＲＤＳ(例えば、メトトレキサート、レフルノミド、アザチオプリンなど)、生物薬剤学治療(例えば、抗ｌｇＥ、抗ＴＮＦ、抗インターロイキン(例えば、抗ＩＬ－１、抗ＩＬ－６、抗ＩＬ－１２、抗ＩＬ－１７、抗ＩＬ－１８など)、受容体治療(例えば、エタネルセプト)、インターフェロン、サイトカイン、ケモカイン、サイトカインおよびケモカイン受容体モジュレーター、サイトカインアゴニストまたはアンタゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、ＴＧＦ合成阻害剤(例えば、ピルフェニドン)、血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)をターゲティングするチロシンキナーゼ阻害剤、血小板由来増殖因子(ＰＤＧＦ)、線維芽細胞増殖因子(ＦＧＦ)受容体キナーゼ、メシル酸イマチニブ(すなわち、グリベック)、エンドセリン受容体アンタゴニスト(例えば、アンブリセンタンまたはマシテンタン)、抗酸化剤(例えば、Ｎ－アセチルシステイン(ＮＡＣ)、広域抗生物質(例えば、コトリモキサゾール、テトラサイクリンなど)、ホスホジエステラーゼ５阻害剤(例えば、シルデナフィル)、抗αｖβχ抗体および抗αｖββモノクローナル抗体、気管支拡張剤(例えば、サルブタモール)、長時間作用型２－アゴニスト(例えば、サルメテロール、フォルモテロール、ビランテロールなど)、短時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(例えば、イプラトロピウムブロマイド)、長時間作用型ムスカリンアンタゴニスト(例えば、チオトロピウム、ウメクリジニウム)、ルセンティス(登録商標)およびアバスチン(登録商標)を含むが、これらに限定されない。

【０３３８】

ここに提供する化合物および組成物と上記治療剤の１以上および所望により１以上のさらに薬理学的に活性物質のあらゆる適当な組み合わせが本発明の範囲内とみなされることは理解されるべきである。ある実施態様において、ここに提供する化合物および組成物を、付加的活性成分の１以上の前または後に投与する。

【０３３９】

最後に、本発明を実施する別の方法があることに留意すべきである。従って、本実施態様は、説明的であり、限定定ではないと解釈すべきであり、本発明はここに示す詳細に制限されず、添付する特許請求の範囲の範囲および等価物の範囲内で修飾され得る。ここに引用する全ての刊行物および特許は、引用により全体として本明細書に包含させる。

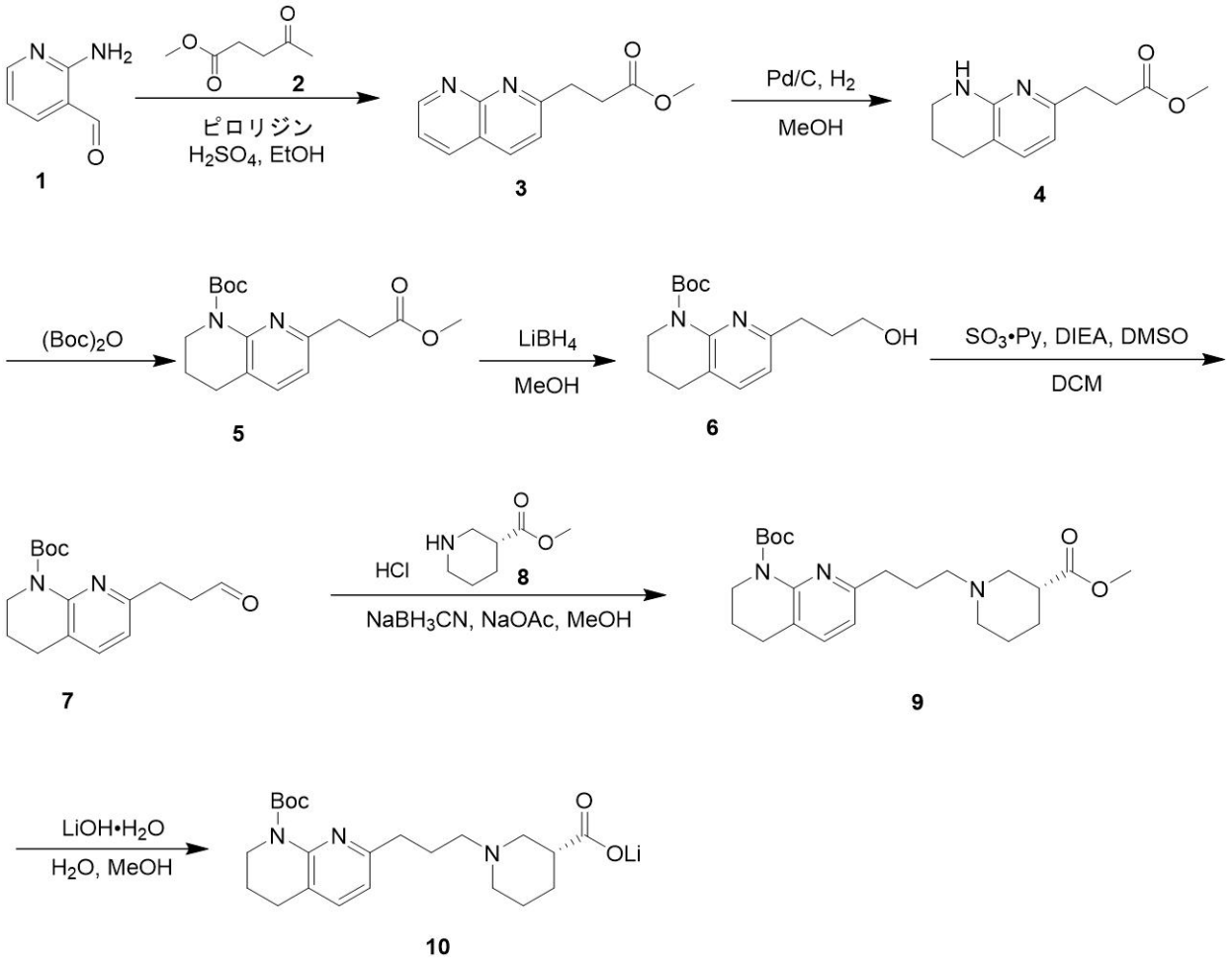
【０３４０】

次の実施例は説明の目的のためのみに提供し、本発明の範囲を限定することは意図しない。

【実施例】

【０３４１】

【化５３】



スキーム１
図１

図１、スキーム１は、重要中間体化合物１０の合成を示す。

【０３４２】

化合物３の製造

化合物１(６０.０ｇ、４９１ｍｍｏｌ、１.００当量)および化合物２(７０.３ｇ、５４０ｍｍｏｌ、６６.９ｍＬ、１.１０当量)のＥｔＯＨ(５００ｍＬ)溶液に、H_2SO_4(２.３６ｇ、２４.０ｍｍｏｌ、１.２８ｍＬ、０.０４９０当量)およびピロリジン(３８.４ｇ、５４０ｍｍｏｌ、４５.１ｍＬ、１.１０当量)を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の質量を検出した。反応混合物を濃縮して、残渣を得て、それをＥｔＯＡｃ(８０.０ｍＬ)で２５℃で３０分間磨砕した。化合物３(５２.０ｇ、２３１ｍｍｏｌ、４７.０％収率、９６.１％純度)を明黄色固体として得た。LC-MS $(M+H)^+$: 217.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (dd, J_1 = 4.0 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H)

【０３４３】

化合物４の製造

化合物３(５２.０ｇ、２４０ｍｍｏｌ、１.００当量)のＭｅＯＨ(５００ｍＬ)溶液に、Ｐｄ／Ｃ(７.６０ｇ、２.０３ｍＬ、１０.０％純度)をN_2雰囲気下に添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージし、H_2(５０Ｐｓｉ)下、２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の質量の１個の主ピークを検出した。反応混合物を濾過し、濃縮して、化合物４(５２.２ｇ、粗製)を黄色油状物として得た。LC-MS $(M+H)^+$: 221.3; ^{1}H NMR (400 M

Hz, $CDCl_3$): δ 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 1.95 - 1.70 (m, 2H)

【０３４４】

化合物５の製造

化合物４(４７.０ｇ、２１３ｍｍｏｌ、１.００当量)および$(Boc)_2O$(１３９ｇ、６４０ｍｍｏｌ、１４７ｍＬ、３.００当量)の混合物を７５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：０～０：１、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：１、R_f＝０.５０)で精製して、化合物５(３５.０ｇ、９２.９ｍｍｏｌ、４３.５％収率、８５.１％純度)を黄色固体として得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); LC-MS: $(M-55)^+$: 265.2

【０３４５】

化合物６の製造

化合物５(３０.０ｇ、９３.６ｍｍｏｌ、１.００当量)のＴＨＦ(３００ｍＬ)溶液に、$LiBH_4$(４.００Ｍ、３０.４ｍＬ、１.３０当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物５が完全に消費されたことを示し、所望の質量の１個の主ピークを検出した。反応混合物を０℃で飽和水性NH_4Cl(１００ｍＬ)を添加してクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ(３００ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(２００ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：０～１：２、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：１、R_f＝０.２５)で精製して、化合物６(２３.０ｇ、７８.６ｍｍｏｌ、８４.０％収率)を黄色油状物として得た。LC-MS $(M-55)^+$: 237.3; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 4H), 1.53 (s, 9H)

【０３４６】

化合物７の製造

化合物６(５.００ｇ、１７.１ｍｍｏｌ、１.００当量)のＤＣＭ(５０.０ｍＬ)溶液に、ＤＭＳＯ(４.０１ｇ、５１.３ｍｍｏｌ、４.０１ｍＬ、３.００当量)、SO_3・Py(８.１７ｇ、５１.３ｍｍｏｌ、３.００当量)およびＤＩＥＡ(６.６３ｇ、５１.３ｍｍｏｌ、８.９４ｍＬ、３.００当量)を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物６の完全な消費を示した。反応混合物を飽和クエン酸溶液(３０.０ｍＬ×３)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、化合物７(６.００ｇ、粗製)を褐色油状物として得た。LC-MS $(M-55)^+$: 235.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

【０３４７】

化合物９の製造

化合物７(４.００ｇ、１３.７ｍｍｏｌ、１.００当量)のＭｅＯＨ(４０.０ｍＬ)溶液に、ＡｃＯＮａ(１.４７ｇ、１７.９ｍｍｏｌ、１.３０当量)、$NaBH_3CN$(１.７３ｇ、２７.５ｍｍｏｌ、２.００当量)および化合物８(２.９７ｇ、１６.５ｍｍｏｌ、１.２０当量、ＨＣｌ)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の質量の約５０％を検出した。反応混合物を０℃で水(１５.０ｍＬ)を添加してクエンチし、ＥｔＯＡｃ(４０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(３０.０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。ＨＰＬＣは、所望の化合物の５０.５％の検出を示した。粗製生成物をさらに精製するために１.８０ｇスケールの類似の反

応物と合わせた。合わせた粗製生成物を分取ＨＰＬＣ(塩基性条件、カラム：Kromasil Eternity XT ２５０×８０mm×１０μm；移動相：[水(０.０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：４５％～７０％、１７分)で精製した。化合物９(２.３５ｇ、５.６３mmol、２０.４３％収率)を褐色油状物として得た。LC-MS (M+H)+: 418.3; HPLC純度: 50.5%(220 nm); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 5H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.48 - 1.44 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40 - 1.35 (m, 1H); SFCキラル純度: 95.6%

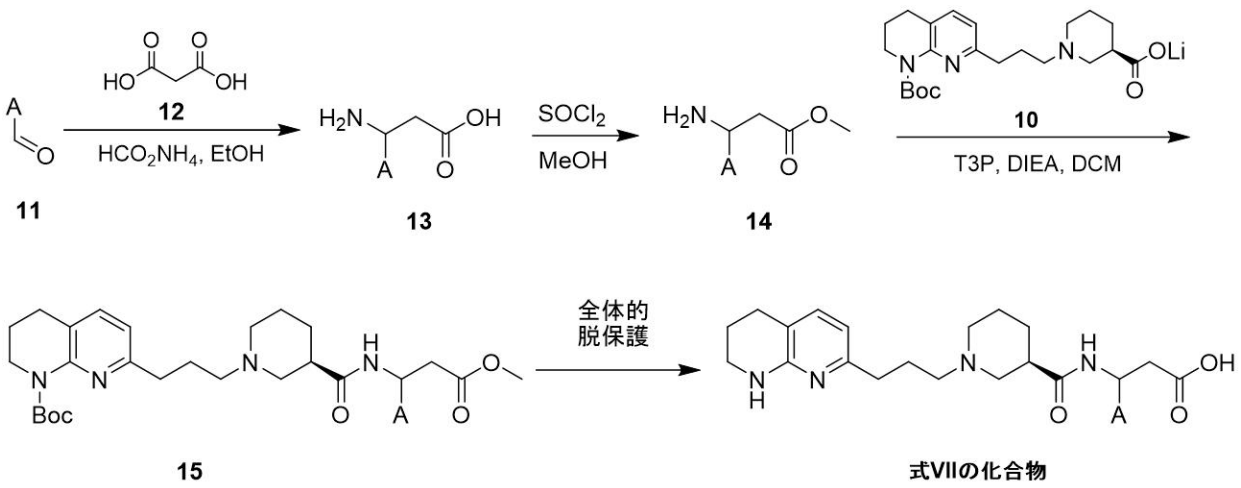
【０３４８】

化合物１０の製造

化合物９(２.３５ｇ、５.６３mmol、１.００当量)のＭｅＯＨ(２０.０mL)溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O(３５４mg、８.４４mmol、１.５０当量)のH_2O(５.００mL)溶液を添加し、混合物を２５℃で６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物９が完全に消費されたことを示し、所望の質量の１個の主ピークを検出した。反応混合物を減圧下濃縮して、化合物１０(２.３１ｇ、粗製)を褐色固体として得た。LC-MS (M+H)+: 404.1

【０３４９】

【化５４】



スキーム２
図２

上記図２、スキーム２は、ある式(VII)の化合物の一般的製造法を示す。

【０３５０】

アミノ酸１３の一般的製造法

アルデヒド１１(１.００当量)およびマロン酸１２(１.１０当量)のＥｔＯＨ(２.００mL)溶液に、アンモニアおよびギ酸(２.００当量)を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳでモニターし、混合物を減圧下濃縮して粗製生成物１３を得て、構造をＬＣ－ＭＳを使用して確認した。

【０３５１】

アミノエステル１４の一般的製造法

アミノ酸１３(１.００当量)のＭｅＯＨ(２.００mL)溶液に、$SOCl_2$(０.５０当量)を添加し、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応をＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳでモニターし、混合物を濃縮して、アミノエステル１４を得た。

【０３５２】

アミノエステル１５の一般的製造法

アミノエステル１４(１.００当量)および化合物１０(１.００当量)のＤＣＭ(２.００mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(１.００当量)およびＤＩＥＡ(１.００当量)を添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌し、ＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳを使用してモニターした。反応混合物をH_2O(１０.０mL)で希釈し、ＤＣＭ(１０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(２０.０mL)で洗浄し、乾燥Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ(カラム：Phenomenex Gemini-NX C18　７５×３０mm×３μm；移動相：水(１０mM　NH_4HCO_3)－アセトニトリル)で精製して、化合物１５を得た。

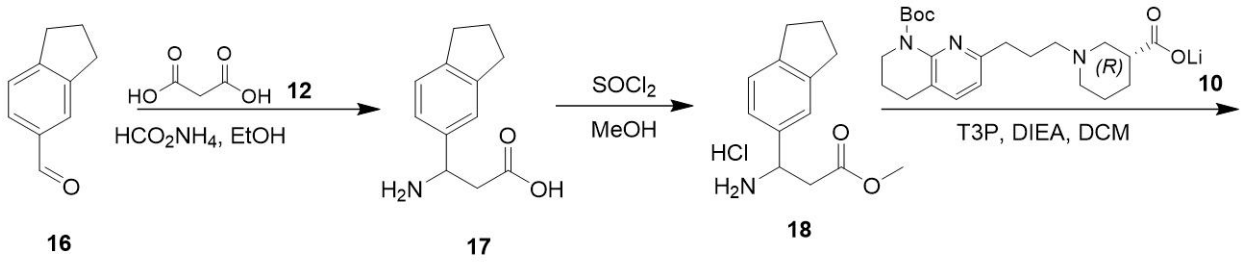
【０３５３】

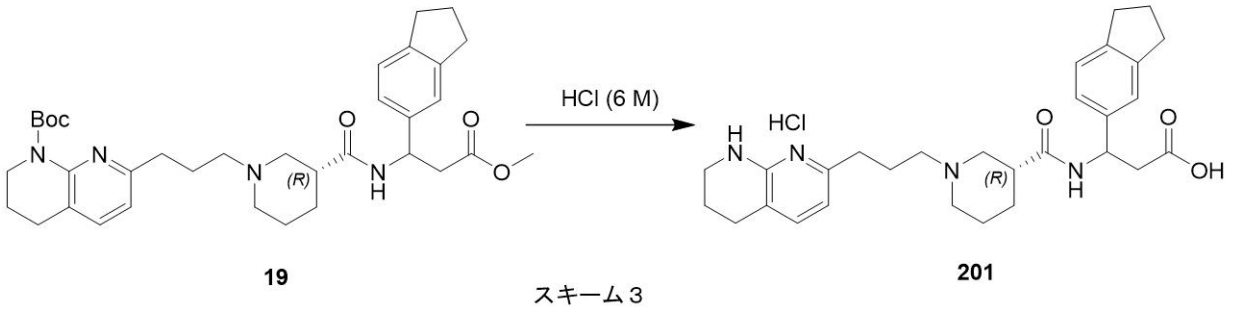
一部式(VII)の化合物の一般的製造法

化合物１５(１.００当量)をＨＣｌ(１２１当量)の溶液に溶解し、混合物をＴＬＣおよびＬＣ－ＭＳでモニターしながら、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(カラム：Phenomenex luna C18　８０×４０mm×３μm；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ])で精製して、式(VII)の化合物を得た。必要であれば、ＳＦＣを使用して異性体(エナンチオマーまたはジアステレオマーまたはエピマー)を分割した。

【０３５４】

【化５５】





スキーム３

スキーム３は化合物２０１の合成を示し、これは、図２、スキーム２に示す式(VII)の化合物の合成を例示する。

【０３５５】

３－アミノ－３－(２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル)プロパン酸(１７)の製造

２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－カルボアルデヒド１６、(３００mg、２.０５mmol、１.００当量)およびマロン酸１２、２３５mg、２.２６mmol、２３５μL、１.１０当量)のＥｔＯＨ(２.００mL)溶液に、アンモニア；ギ酸(２５９mg、４.１０mmol、２.００当量)を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌し、その時点でＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、R_f(Ｐ１)＝０.８０)は化合物１６の完全な消費を示した。混合物を濃縮して、粗製３－アミノ－３－(２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル)プロパン酸１７を白色固体(２００mg)として得て、構造をＬＣ－ＭＳにより確認した。

【０３５６】

メチル３－アミノ－３－(２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル)プロパノエート塩酸塩(１８)の製造

化合物１７(１００mg、４８７μmol、１.００当量)のＭｅＯＨ(２.００mL)溶液に、ＳＯＣｌ$_2$(２９.０mg、２４４μmol、１７.７μL、０.５００当量)を添加し、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の質量の存在を検出した。反応混合物を濃縮して、粗製メチル３－アミノ－３－(２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル)プロパノエート塩酸塩１８(７０.０mg、白色固体)を得た。LC-MS (M+H)$^+$: 220.2

【０３５７】

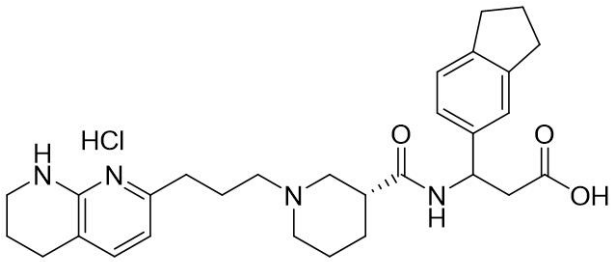
ｔｅｒｔ－ブチル７－(３－((３Ｒ)－３－((１－(２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル)－３－メトキシ－３－オキソプロピル)カルバモイル)ピペリジン－１－イル)プロピル)－３,４－ジヒドロ－１,８－ナフチリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(１９)の製造

化合物１８(７０.０mg、２７４μmol、１.００当量、ＨＣｌ)および化合物１０(１１７mg、２７４μmol、１.００当量、ＬｉＯＨ)のＤＣＭ(２.００mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(１７４mg、２７４μmol、１６３μL、５０.０％純度、１.００当量)、ＤＩＥＡ(３５.４mg、２７４μmol、４７.７μL、１.００当量)を添加し、混合物を２５℃で５時間撹拌し、その時点でＬＣ－ＭＳは、化合物１８の完全な消費を示した。正しい質量の新規主ピークが検出された。反応混合物をH_2O(１０.０mL)で希釈し、ＤＣＭ(１０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(２０.０mL)で洗浄し、乾燥Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：Phenomenex Gemini-NX C18　７５×３０mm×３μm；移動相：[水(１０mM　NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ％：１５％～８５％、１８分)で精製して、化合物１９(４０.０mg、６６.１μmol、２４.２％収率)を明黄色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 605.6

【０３５８】

実施例１：３－(２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２０１)

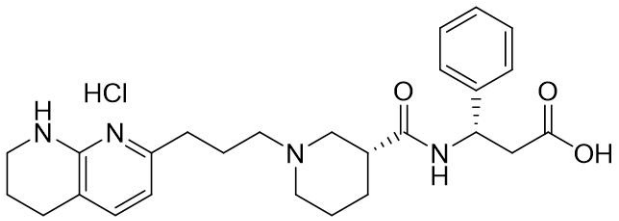
【化５６】



201

化合物１９(４０.０mg、６６.１μmol、１.００当量)をＨＣｌ(６.００Ｍ、１.３３mL、１２１当量)に溶解し、６０℃で２時間撹拌し、その時点でＬＣ－ＭＳは所望の生成物を検出した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(カラム：Phenomenex luna C18　８０×４０mm×３μm；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：０％～６０％、１０分)で精製して、化合物２０１(２４.０３mg、４４.８μmol、６７.７％収率、９８.３％純度、ＨＣｌ)を白色固体として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 491.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.1 - 14.0 (m, 1H), 10.7 - 10.6 (m, 1H), 8.83 - 8.65 (m, 1H), 8.25 - 7.84 (m, 1H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 5H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.96 - 2.69 (m, 12H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 4H). Prep-SFC (カラム: DAICEL Chiralpak AS (250 mm * 30 mm, 10 um); 移動相: [0.1%NH_3H_2O IPA]; B%: 65%- 65%, 4.0分; 20分, SFC (EW24694-70-P1A_A13), RT (ピーク1) = 0.541分, RT (ピーク2) = 1.521分)

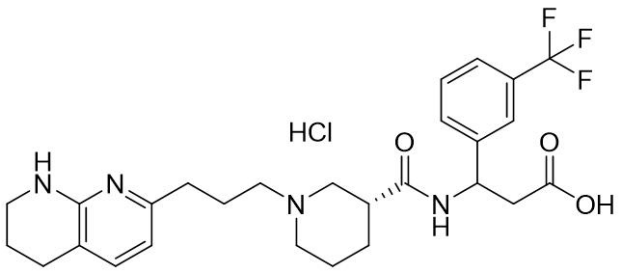
【０３５９】
化合物２０１の立体異性体を分取ＳＦＣ(分取ＳＦＣ(カラム：DAICEL Chiralpak AS(２５０mm×３０mm、１０μm)；移動相：[０.１％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ　ＩＰＡ]；Ｂ％：６５％～６５％、４.０分；２０分、ＳＦＣ、ＲＴ(ピーク１)＝０.５４１分、ＲＴ(ピーク２)＝１.５２１分)を使用して分割して、２個の異性体：化合物２０１－Ａおよび化合物２０１－Ｂを得た。
【０３６０】
化合物２０１－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.6 (br s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.45 - 5.43 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 3H), 2.91 - 2.75 (m, 7H), 2.70 - 2.64 (m, 3H), 2.55 - 2.39 (m, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 491.2; HPLC純度: 85.3%(220 nm); SFCキラル純度: 100%
【０３６１】
化合物２０１－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 - 5.33 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 8H), 2.75 - 2.71 (m, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 491.2; HPLC純度: 91.5%(215 nm); SFCキラル純度: 97.8%
【０３６２】
実施例２：(Ｓ)－３－フェニル－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２０２)
【化５７】



202

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２０２を得た。LC-MS (M+H)$^+$: 451.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.1 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 4H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 5H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 3H), 1.33 - 1.27 (m, 1H); HPLC純度: 99.5%(215 nm); SFCキラル純度: 100%
【０３６３】
実施例３：３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)－３－(３－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸塩酸塩(２０３)

【化５８】



203

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２０３を得て、それを実施例１の一般法を使用して分割して、２個の異性体化合物２０３－Ａおよび化合物２０３－Ｂを得た。

【０３６４】

化合物２０３－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 2.69 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 519.1

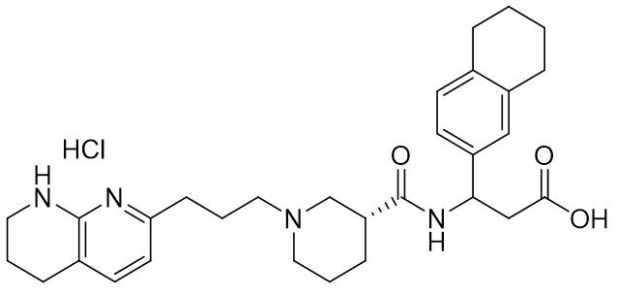
【０３６５】

化合物２０３－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 - 8.78 (m, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 4H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.73 (m, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.20 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.47 - 1.30 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 519.1

【０３６６】

実施例４：３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)－３－(５,６,７,８－テトラヒドロナフタレン－２－イル)プロパン酸(２０４)

【化５９】



204

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２０４を得て、それを実施例１の一般法を使用して分割して、２個の異性体化合物２０４－Ａおよび化合物２０４－Ｂを得た。

【０３６７】

化合物２０４－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 - 10.6 (m, 1H), 9.96 - 9.75 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 1H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 5H), 2.71 - 2.55 (m, 8H), 2.52 - 2.37 (m, 3H), 2.33 - 2.30 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m,

2H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (s, 6H); LC-MS (M+H)$^+$: 505.6

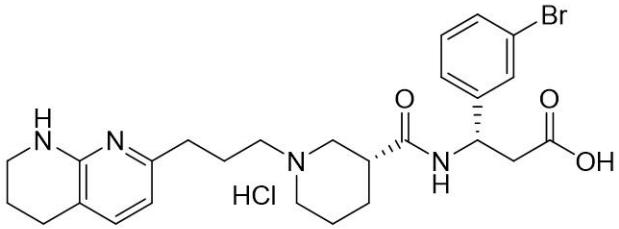
【０３６８】

化合物２０４－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.41 (m, 1H), 3.39 (br s, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 3H), 2.93 - 2.77 (m, 3H), 2.74 - 2.60 (m, 7H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 4H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.39 - 1.24 (m, 4H); LC-MS: (M+H)$^+$: 505.5

【０３６９】

実施例５：(Ｓ)－３－(３－ブロモフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２０５)

【化６０】



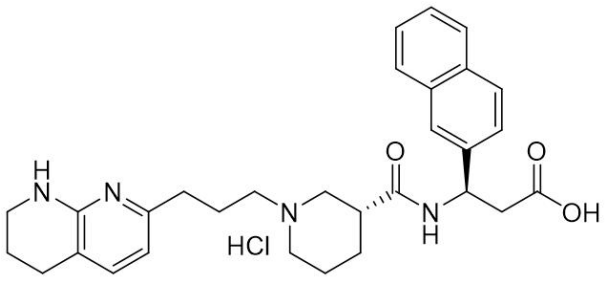
205

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２０５を得た。LC-MS (M+H)$^+$: 531.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (br s, 1H), 8.12 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 6.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 5H), 3.05 (t, 8.0 Hz, 3H), 2.92 - 2.91 (m, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 6H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.77 (m, 5H)

【０３７０】

実施例６：(Ｒ)－３－(ナフタレン－２－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２０６)

【化６１】



206

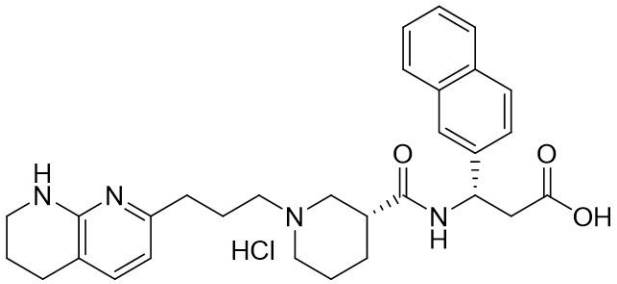
図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２０６を得た。LC-MS (M+H)$^+$: 501.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.1 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.31 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 3.13 - 2.87 (m, 5H), 2.88 - 2.81 (m, 7H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.75 (m, 5H), 1.41 - 1.20 (m, 2H); HPLC

純度: 93.9%(220 nm); SFCキラル純度: 100%

【0371】

実施例7：(S)－3－(ナフタレン－2－イル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(207)

【化62】



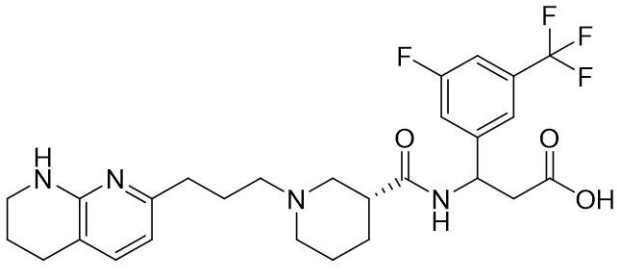
207

図2、スキーム2に示す方法に従い、化合物207を得た。LC-MS (M+H)+: 501.1; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14.3 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 3H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.86 - 2.69 (m, 8H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.03 - 2.88 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 4H), 1.51 - 1.45 (m, 1H); HPLC純度: 93.7%(220 nm); SFCキラル純度: 100%

【0372】

実施例8：3－(3－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)プロパン酸(208)

【化63】



208

図2、スキーム2に示す方法に従い、化合物208を得て、それを実施例1の一般法を使用して分割して、2個の異性体化合物208－Aおよび化合物208－Bを得た。

【0373】

化合物208－A：1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.6 (s, 1H), 10.04 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.55 - 5.52 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 3H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.01 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 6H); LC-MS: (M+H)+: 537.3; HPLC純度: 100%(220 nm); SFCキラル純度: 100%

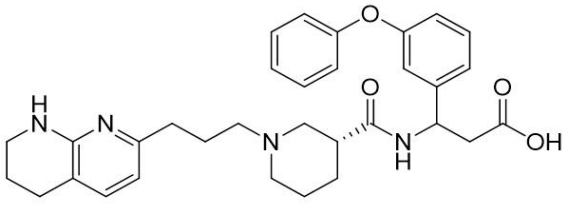
【0374】

化合物２０８－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 3.29 - 3.00 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 5H), 2.77 - 2.49 (m, 5H), 2.42 - 2.30 (br s, 1H), 2.20 - 1.65 (m, 3H), 1.86 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 1.75 (s, 2H); LC-MS: $(M+H)^+$: 537.7; SFCキラル純度: １００％

【０３７５】

実施例９：３－(３－フェノキシフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２０９)

【化６４】



209

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２０９を得て、それを実施例１の一般法を使用して分割して、２個の異性体化合物２０９－Ａおよび化合物２０９－Ｂを得た。

【０３７６】

化合物２０９－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 - 8.63 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.99 - 6.95 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 3H), 2.33 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.59 - 1.58 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 543.4

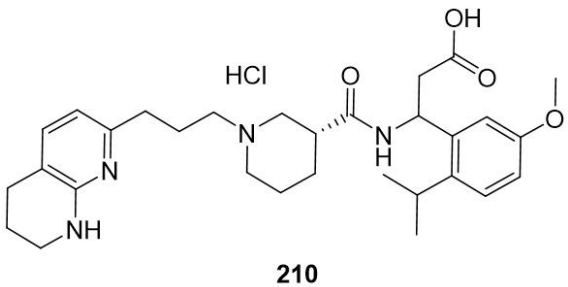
【０３７７】

化合物２０９－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (brs, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (brs, 1H), 5.15 - 5.13 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 4H), 3.06 - 2.96 (m, 3H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 4H), 2.57 - 2.54 (m, 2H), 2.01 (brs, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 5H), 1.52 - 1.49 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 543.4

【０３７８】

実施例１０：３－(２－イソプロピル－５－メトキシフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２１０)

【化６５】



210

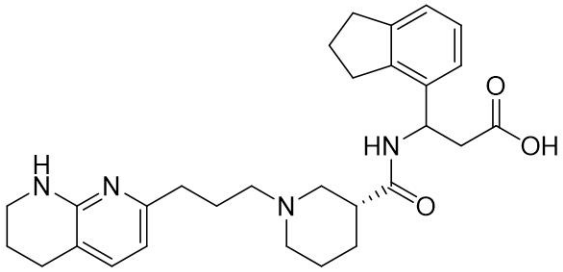
図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２１０を得た。^{1}H NMR (400 MHz, D

MSO-d_6) δ 14.1 (brs, 1H), 10.9 - 10.7 (m, 1H), 8.79 - 8.75 (m, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H,), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.69 - 6.60 (m, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 3.71 - 3.70 (m, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 6H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.93 - 2.2.86 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 4H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.18 (d, J = 8.0 Hz, 6H); LC-MS $(M+H)^+$: 523.2

【0379】

実施例11：3－(2,3－ジヒドロ－1H－インデン－4－イル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)プロパン酸(211)

【化66】



211

図2、スキーム2に示す方法に従い、化合物211を得て、それを実施例1の一般法を使用して分割して、2個の異性体化合物211－Aおよび化合物211－Bを得た。

【0380】

化合物211－A：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 - 8.42 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 4H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 6.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 3.24 - 3.22 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 5H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 5H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.26 - 1.24 (m, 3H): LC-MS $(M+H)^+$: 419.5

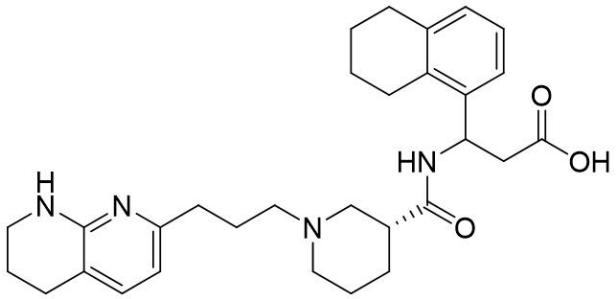
【0381】

化合物211－B：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 4H), 6.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 3.251 - 3.20 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 3H), 2.94 - 2.79 (m, 8H), 2.64 - 2.60 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 4H), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.26 - 1.24 (m, 3H); LC-MS $(M+H)^+$: 419.5

【0382】

実施例12：3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)－3－(5,6,7,8－テトラヒドロナフタレン－1－イル)プロパン酸(212)

【化６７】



212

図２、スキーム２に示す方法に従い得て、それを実施例１の一般法を使用して分割して、２個の異性体化合物２１２－Ａおよび化合物２１２－Ｂを得た。

【０３８３】

化合物２１２－Ａ：^{1}H NMR:(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 7H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 3H), 2.08 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 8H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.48 - 1.25 (m, 2H), 1.15 - 1.10 (m, 3H): LC-MS (M+H)$^{+}$: 505.5

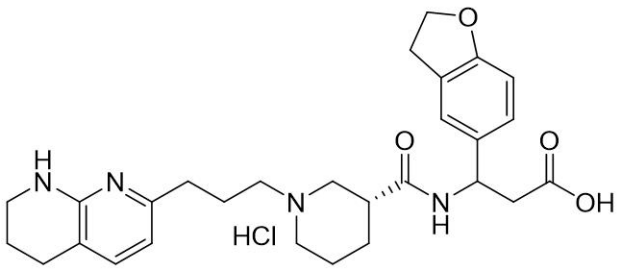
【０３８４】

化合物２１２－Ｂ：^{1}H NMR:(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 7H), 2.60 - 2.56 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 9H), 1.53 - 1.35 (m, 1H), 1.22 - 1.12 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 505.5

【０３８５】

実施例１３：３－(２,３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２１３)

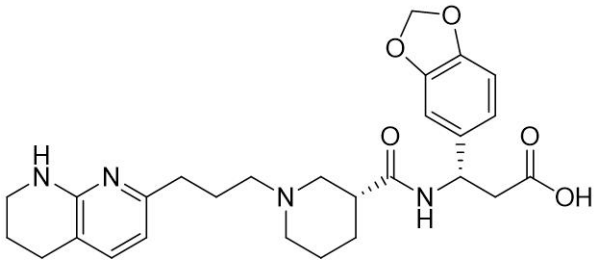
【化６８】



213

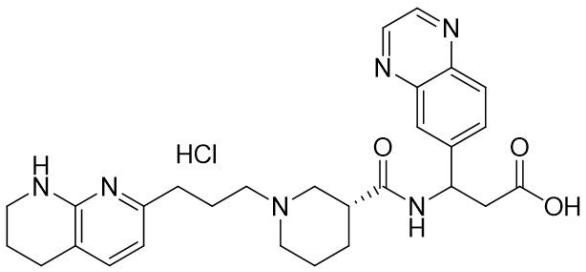
図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２１３を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 (br s, 1H), 10.9 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 2H), 5.15 - 5.00 (m, 1H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.18 - 2.98 (m, 5H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 5H), 2.68- 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 5H), 1.52 - 1.25 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 493.3

【０３８６】
実施例１４：(Ｓ)－３－(ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－５－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２１４)
【化６９】



214

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２１４を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.88 - 5.87 (m, 2H), 5.36 (br s, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 4H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.56 - 2.55 (m, 2H), 2.40 - 2.38 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 5H), 1.82 - 1.79 (m, 1H), 1.67 (br s, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 495.4
【０３８７】
実施例１５：３－(キノキサリン－６－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２１５)
【化７０】



215

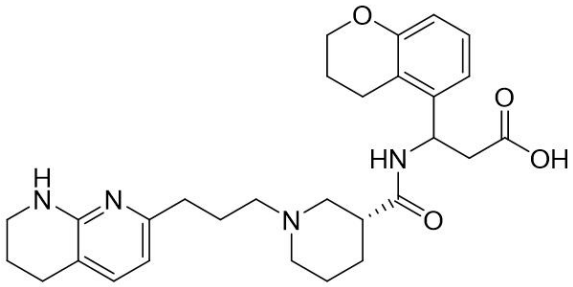
図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２１５を得て、それを実施例１の一般法を使用して分割して、２個の異性体化合物２１５－Ａおよび化合物２１５－Ｂを得た。
【０３８８】
化合物２１５－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.18 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.39 - 5.37 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 4H), 3.04 - 2.85 (m, 4H), 2.83 - 2.75 (m, 4H), 2.73 - 2.72 (m, 4H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 3H); LC-MS $(M+H)^+$: 503.4
【０３８９】
化合物２１５－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.12 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.01 - 8.99 (m, 1H), 8.94 - 8.93 (m, 2H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 H

z, 1H), 5.38 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 6H), 2.73 - 2.72 (m, 4H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.79 (m, 3H); LC-MS (M+H)$^+$: 503.4

【０３９０】

実施例１６：３－(クロマン－５－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２１６)

【化７１】



216

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２１６を得て、それを実施例１の方法を使用して分割して、化合物２１６－Ａおよび化合物２１６－Ｂを得た。

【０３９１】

化合物２１６－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.28 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 3H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 4H), 2.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 6H), 1.83 - 1.74 (m, 4H), 1.24 - 1.22 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 507.5

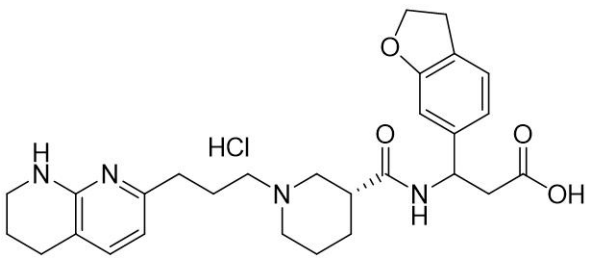
【０３９２】

化合物２１６－Ｂ：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 - 8.70 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 4H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 5H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 6H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.28 - 1.20 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 507.5

【０３９３】

実施例１７：３－(２,３－ジヒドロベンゾフラン－６－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２１７)

【化７２】



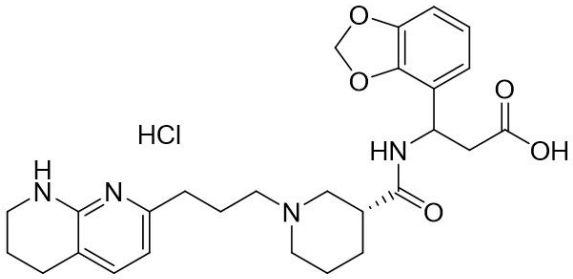
217

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２１７を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 - 14.1 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.82 - 6.58 (m, 3H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.49 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.18 - 2.97 (m, 5H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 4H), 2.66- 2.56 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.52 - 1.20 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 493.2

【０３９４】

実施例１８：３－(ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソール－４－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２１８)

【化７３】



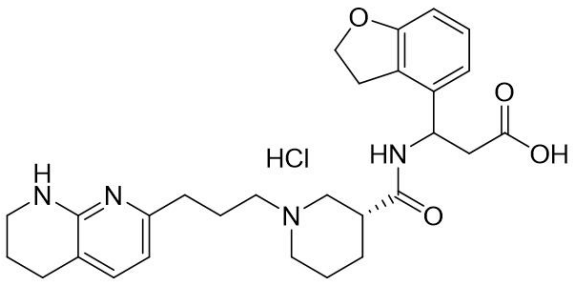
218

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２１８を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (br s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 3H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.28 - 5.22 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 4H), 3.05 (br s, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 5H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 495.2

【０３９５】

実施例１９：３－(２,３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２１９)

【化７４】



219

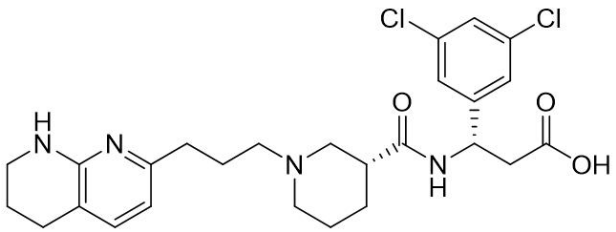
図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２１９を得た。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ 10.66 - 10.50 (m, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.60 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.78 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.60 (m ,2H), 5.09 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 4H), 3.23 - 3.16 (m, 3H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 6H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 5H),

1.47 - 1.25 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 493.2

【０３９６】

実施例２０：(Ｓ)－３－(３,５－ジクロロフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２２０)

【化７５】



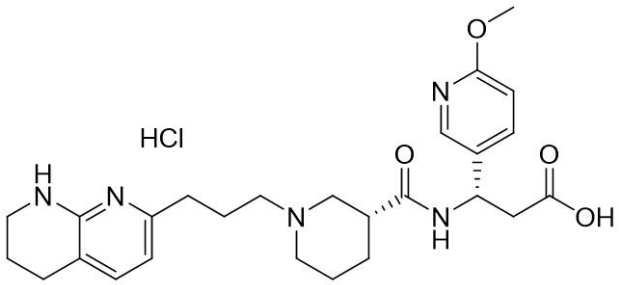
220

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２２０を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.60 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 3H), 2.83 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.63 - 2.32 (m, 5H), 1.97 - 1.84 (m, 8H); LC-MS (M+H)$^+$: 519.3

【０３９７】

実施例２１：(Ｓ)－３－(６－メトキシピリジン－３－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２２１)

【化７６】



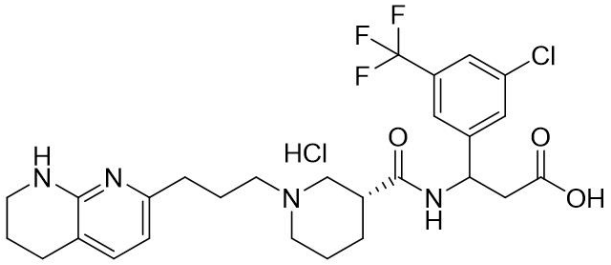
221

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２２１を得た。^{1}H NMR (400MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ 8.57 (br s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.07- 7.04 (m, 1H), 6.76 - 6.75 (m, 1H), 6.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (br s, 3H), 2.61 - 2.58 (m, 6H), 2.32 - 2.26 (m, 7H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.74 - 1.38 (m, 7H); LC-MS (M+H)$^+$: 481.2

【０３９８】

実施例２２：３－(３－クロロ－５－(トリフルオロメチル)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２２２)

【化７７】



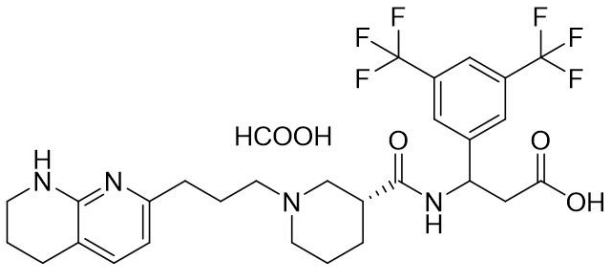
222

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２２２を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.11 (br s, 1H), 10.90 - 10.67 (m, 1H), 8.94 - 8.89 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 4H), 6.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 - 5.16 (m, 1H), 3.45 - 3.44 (m, 2H), 3.04 (br s, 3H), 2.90 - 2.89 (m, 2H), 2.75 - 2.73 (m, 7H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.12 - 2.11 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 5H), 1.46 - 1.34 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 553.3

【０３９９】

実施例２３：３－(３,５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸ギ酸(２２３)

【化７８】



223

図２、スキーム２に示す方法に従い、化合物２２３を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 - 8.89 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J_1 = 35.6 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, J_1 = 18.8 Hz, J_2= 7.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.59 (m, 7H), 2.47 - 2.42 (m, 4H), 1.74 - 1.37 (m, 8H); LC-MS (M+H)$^+$: 587.7

【０４００】

次の表２に示す化合物をスキーム２に示す一般法またはそれに類似する方法で製造した。

【表２５】

表２

化合物番号	^{1}H NMR データ
328	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.23 - 3.21 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 4H), 2.43 - 2.26 (m, 6H), 2.12 (s, 1H), 2.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 4H), 1.57 - 1.41 (m, 5H), 1.24 (s, 1H), 0.92 - 0.89 (m, 2H), 0.78 - 0.77 (m, 2H).
345	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 11.05 - 10.85 (m, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 1H), 8.10 - 7.94 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 2.87 (s, 5H), 2.74 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 4H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.81 - 0.69 (m, 1H), 0.64 - 0.53 (m, 1H).
374	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.77 (s, 1H), 9.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.11 - 7.91 (m, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.85 - 5.68 (m, 1H), 5.07 - 4.81 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 3H), 2.27 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, J_1 = 12.4 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 3H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 0.96 - 0.84 (m, 1H).
377	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (br s, 1H), 8.47 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.76 - 6.63 (m, 3H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 6.29 - 6.23 (m, 1H), 5.07 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.23 (br s, 3H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 4H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 6H), 1.46 - 1.30 (m, 2H).
412	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.60 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 5.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.74 (m, J = 10.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 4H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 2.09 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 1.99 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.47 - 1.31 (m, 2H).
413	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 6.68 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.80 (m, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.36 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.57 (m, 6H), 1.50 - 1.28 (m, 2H).

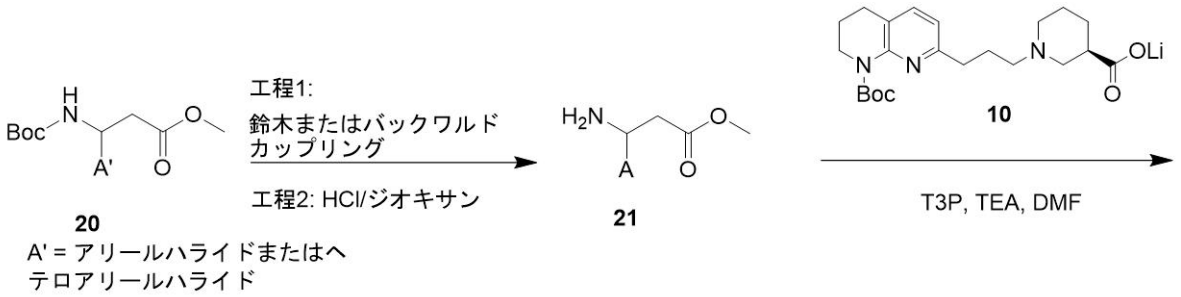
【表２６】

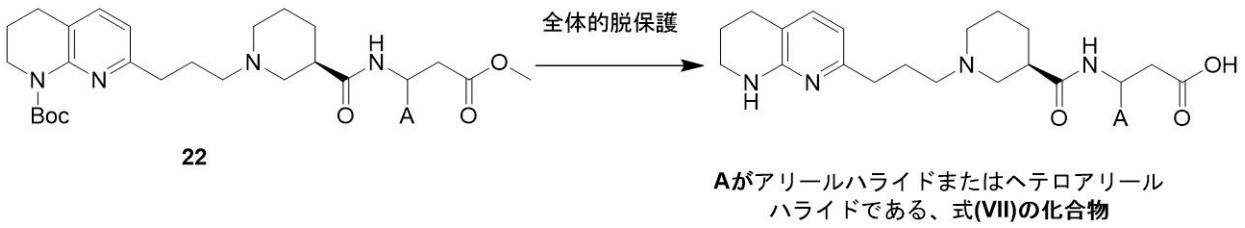
表２

化合物番号	^{1}H NMR データ
535	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 5.13 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 3.23 (br s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 3H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H)
539	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.63 - 10.36 (m, 1H), 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.01 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.74 - 7.58 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.80 - 5.78 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 3H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.37 (m, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 2H), 1.26 (s, 1H), 0.89 - 0.87 (m, 1H).
540	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 6.68 (m, 1H), 7.59 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.37 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.21 (br s, 2H), 2.82 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.40 (m, 4H).
541	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 5H), 2.44 - 2.42 (m, 2H), 2.34 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 2H), 2.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 4H), 1.64 - 1.59 (m, 2H), 1.46 - 1.20 (m, 4H), 0.93 - 0.90 (m, 2H), 0.81 - 0.79 (m, 2H).
556	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.27 - 14.10 (m, 1H), 10.91 - 10.78 (m, 1H), 8.84 - 8.73 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 3.07 - 2.84 (m, 5H), 2.77 - 2.52 (m, 8H), 2.21 - 1.89 (m, 6H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.77 - 0.70 (m, 1H), 0.62 - 0.54 (m, 1H).

【０４０１】

【化７９】





スキーム４
図３

図３、スキーム４は、Ａが置換アリールまたは置換ヘテロアリールである式(ＶＩＩ)の化合物の一般的製造法を示す。

【０４０２】

化合物２１の一般的製造法

工程１

化合物２０(１.００当量)、ボロン酸／エステル(１.５０当量)、K_2CO_3(３.００当量)のジオキサンおよびH_2O溶液に、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(０.１００当量)をN_2下添加した。混合物を８０℃で５時間撹拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィーで精製して、遷移金属介在クロスカップリングのＢｏｃ保護生成物を得た。

【０４０３】

工程２

工程１のクロスカップリング反応のＢｏｃ保護生成物(１.００当量)のＤＣＭ溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(５.００当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮して、粗製化合物２１を得た。

【０４０４】

化合物２２の一般的製造法

化合物２１(１.２０当量)および化合物１０(１.００当量)のＤＣＭ溶液に、Ｔ３Ｐ(２.００当量)およびＤＩＥＡ(２.００当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(塩基性条件、カラム：Waters Xbridge １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：[水(０.０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ)－ＡＣＮ])で精製して、化合物２２を得た。

【０４０５】

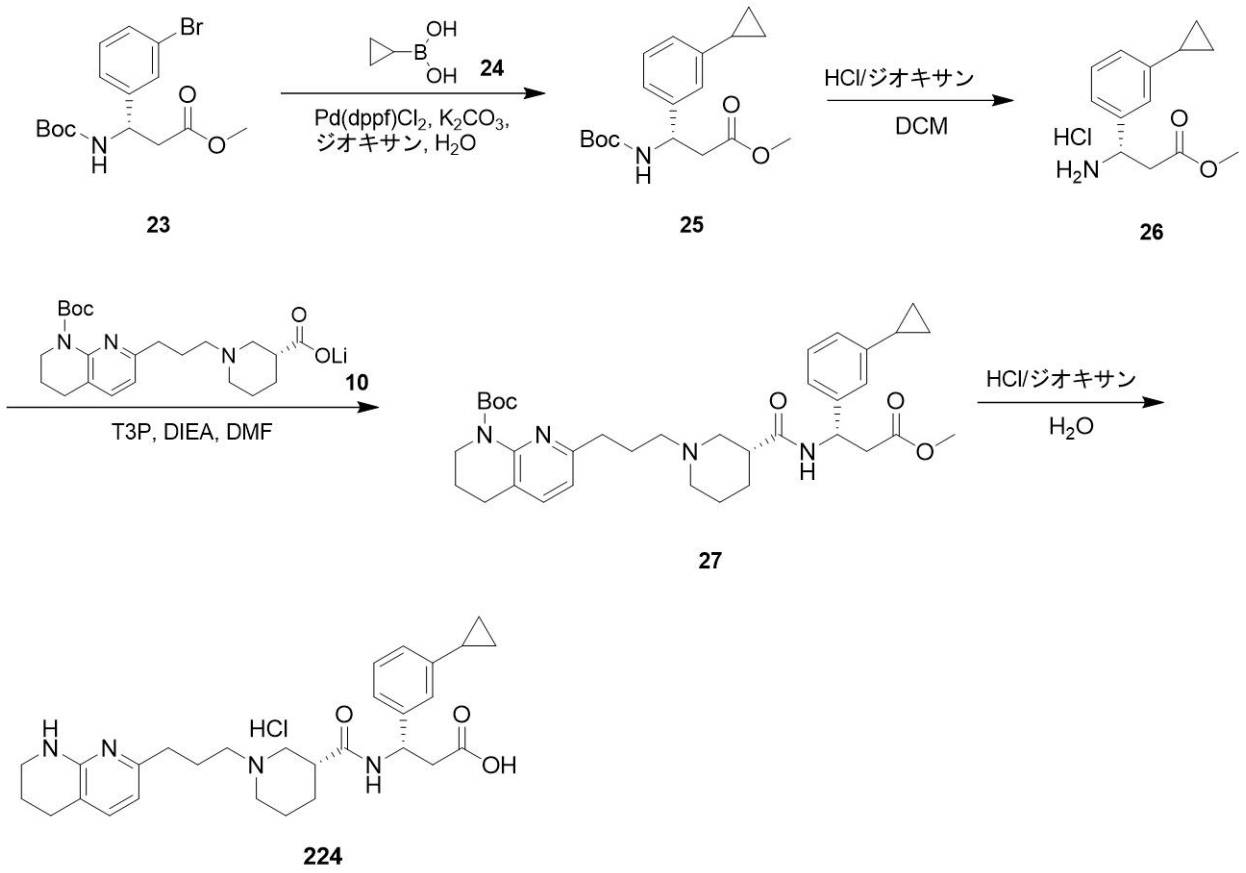
式(ＶＩＩ)の化合物の一般的製造法

化合物２２(１.００当量)のH_2O溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(１００当量)を添加した。混合物を６０℃で３時間撹拌し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(ＨＣｌ条件；カラム：Phenomenex luna C18 １５０×２５ｍｍ×１０μｍ；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ]で精製して、式(ＶＩＩ)の化合物を得た。必要に応じて、ＳＦ

Ｃを使用して、異性体を分割した。

【０４０６】

【化８０】



スキーム５

スキーム５は化合物２２４の合成を示し、図３、スキーム４に示す式(VII)の化合物の製造を例示する。

【０４０７】

メチル(Ｓ)－３－((Ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３－シクロプロピルフェニル)プロパノエート(２５)の製造

メチル(Ｓ)－３－(３－ブロモフェニル)－３－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート(２３)(０.５００ｇ、１.４０mmol、１.００当量)およびシクロプロピルボロン酸(２４)(１８０mg、２.０９mmol、１.５０当量)、K_2CO_3(５７９mg、４.１９mmol、３.００当量)のジオキサン(８.００mL)およびH_2O(２.００mL)溶液に、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Cl_2(１０２mg、１３９μmol、０.１００当量)をN_2下添加し、混合物をＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、R_f＝０.３８)が化合物２３の完全な消費を示し、極性の大きな数個の新スポットが検出されるまで、８０℃で５時間撹拌した。反応混合物を水(１５.０mL)でクエンチし、酢酸エチル３０.０mL(１０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～２０：１)で精製して、化合物２５(３２０mg、９５６μmol、６８.５％収率、９５.４％純度)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 1 H), 1.43 (s, 9H), 0.97 - 0.93 (m, 2H)), 0.70 - 0.67 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 320.2; SFCキラル純度: 99.4％

【０４０８】

メチル(Ｓ)－３－アミノ－３－(３－シクロプロピルフェニル)プロパノエート塩酸塩(２６)の製造

化合物２５(０.３００ｇ、９３９μmol、１.００当量)のＤＣＭ(３.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.１７mL、５.００当量)を０℃で添加した。混合物をＬＣ－ＭＳが化合物２５の完全な消費を示し、正しい質量の１個の主ピークが検出されるまで、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、化合物２６(２４０mg、９３８μmol、９９.９％収率、ＨＣｌ)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 4.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.73 - 0.69 (m, 2H)

【０４０９】

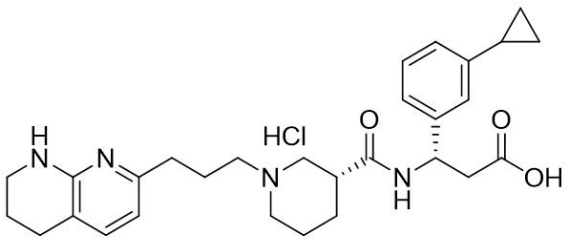
ｔｅｒｔ－ブチル７－(３－((Ｒ)－３－(((Ｓ)－１－(３－シクロプロピルフェニル)－３－メトキシ－３－オキソプロピル)カルバモイル)ピペリジン－１－イル)プロピル)－３,４－ジヒドロ－１,８－ナフチリジン－１(２Ｈ)－カルボキシラート(２７)の製造

化合物２６(５９.８mg、２３４μmol、１.２０当量、ＨＣｌ)および化合物１０(８０.０mg、１９５μmol、１.００当量、Ｌｉ)のＤＣＭ(１.００mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(１２４mg、３９０μmol、１１６μL、２.００当量)およびＤＩＥＡ(５０.４mg、３９０μmol、６７.９μL、２.００当量)を添加した。混合物をＬＣ－ＭＳが約５０％の所望の生成物を検出するまで２５℃で２時間撹拌し、水(２.００mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３.００mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(３.００mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。粗製生成物を１０.０mgスケールの類似の反応物と合わせ、合わせた残渣を分取ＨＰＬＣ(塩基性条件、カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm×５μm；移動相：[水(０.０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：４８％～７８％、１０分)で精製して、化合物２７(３８.０mg、５４.０μmol、１３.８％収率、８５.９％純度)を無色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 605.5; SFCキラル純度: 100％

【０４１０】

実施例２４：(Ｓ)－３－(３－シクロプロピルフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２２４)

【化８１】



224

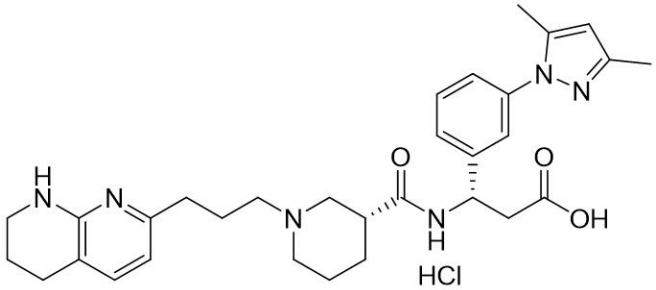
化合物２７(２８.０mg、４６.３μmol、１.００当量)のH_2O(１.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.０７mL、１００当量)を添加した。混合物をＬＣ－ＭＳが化合物２７の完全な消費を示し、正しい質量の１個の主ピークが検出されるまで、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(ＨＣｌ条件；カラム：Phenomenex luna C18 １５０×２５mm×１０μm；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：１１％～４１％、１０分)で精製して、化合物２２４(２３.７mg、４４.９μmol、９７.１％収率、９７.７％純度、ＨＣｌ)を白色固体として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 491.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (d,

J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 3H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.76 - 2.54 (m, 8H), 2.10 (s, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 6H), 1.41 - 1.28 (m, 1H), 0.97 - 0.90 (m, 2H), 0.64 - 0.60 (m, 2H); HPLC純度: 97.7%(215 nm); SFCキラル純度: 100%

【0411】

実施例25：(S)－3－(3－(3,5－ジメチル－1H－ピラゾール－1－イル)フェニル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(225)の製造

【化82】



225

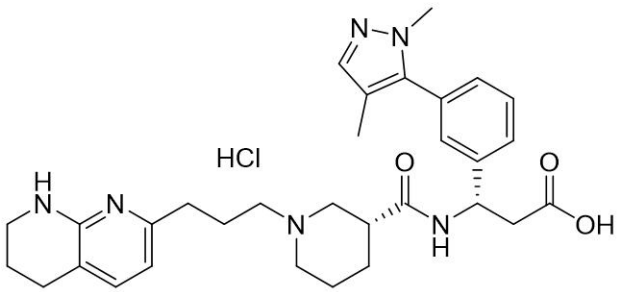
【0412】

図3、スキーム4に記載する方法に従い、化合物225を得た。LC-MS $(M+H)^+$: 545.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.44 (brs, 1H), 11.20 (brs, 1H), 8.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (brs, 1H), 7.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.23 - 5.17 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 4H), 3.04 - 2.89 (m, 4H), 2.83 - 2.67 (m, 7H), 2.54 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 5H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.77 (m, 3H); HPLC純度: 92.6%(254 nm); SFCキラル純度: 100%

【0412】

実施例26：(S)－3－(3－(1,4－ジメチル－1H－ピラゾール－5－イル)フェニル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(226)の製造

【化83】



226

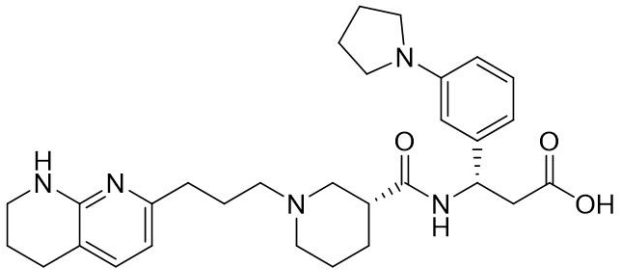
図3、スキーム4に記載する方法に従い、化合物226を得た。LC-MS $(M+H)^+$: 545.3; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.32 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.22 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.42 - 3.40 (m, 4H), 3.05 -3.04 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 7H), 2.19

- 2.12 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 5H), 1.34 - 1.31 (m, 1H); HPLC純度: 93.7%, (220nm); SFCキラル純度: 100%

【0413】

実施例27：(S)－3－(3－(ピロリジン－1－イル)フェニル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)プロパン酸(227)の製造

【化84】



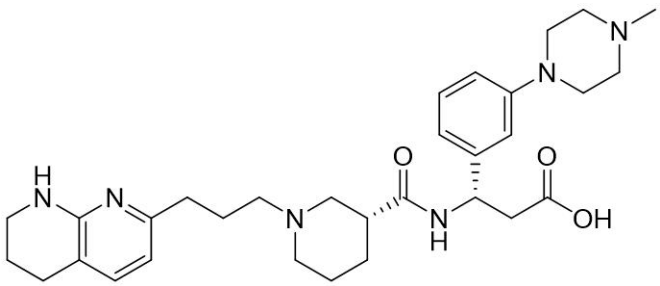
227

図3、スキーム4に記載する方法に従い、化合物227を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.37 (dd, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 3.23 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 4H), 2.52 - 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.45 (m, 4H), 1.94 - 1.92 (m, 6H), 1.76 - 1.70 (m, 4H), 1.44 - 1.14 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 520.4; HPLC純度: 97.5%(220 nm); SFCキラル純度: 100%

【0414】

実施例28：(S)－3－(3－(4－メチルピペラジン－1－イル)フェニル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)プロパン酸(228)の製造

【化85】



228

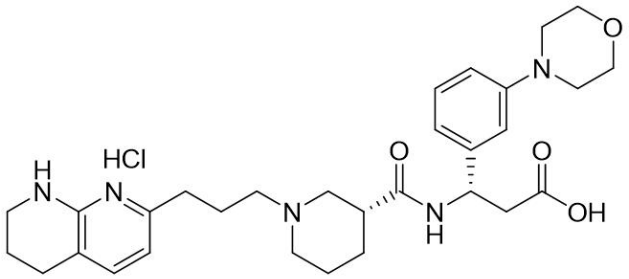
図3、スキーム4に記載する方法に従い、化合物228を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.66 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.47 - 5.45 (m, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 2H), 3.17 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.89 - 2.80 (m, 5H), 2.67 - 2.60 (m, 4H), 2.56 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.52 - 2.37 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 6H), 1.59 - 1.56 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 549.5; HPLC純度: 96.6%, (220nm); SFCキラル純度: 100%

【0415】

実施例29：(S)－3－(3－モルホリノフェニル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキ

サミド)プロパン酸塩酸塩(２２９)

【化８６】



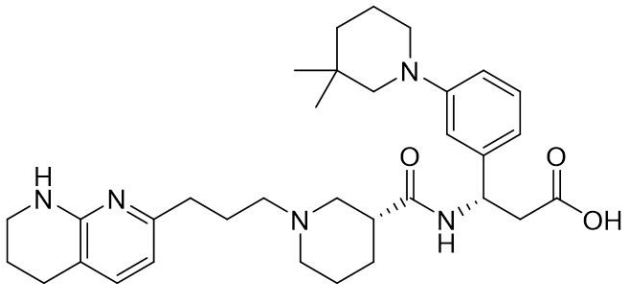
229

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２２９を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.22 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz ,4H), 3.12 (s, 4H), 3.04 - 2.91 (m, 6H), 2.79 - 2.63 (m, 9H), 2.16 - 2.14 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 6H); LC-MS $(M+H)^+$: 536.6

【０４１６】

実施例３０：(Ｓ)－３－(３－(３,３－ジメチルピペリジン－１－イル)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２３０)

【化８７】



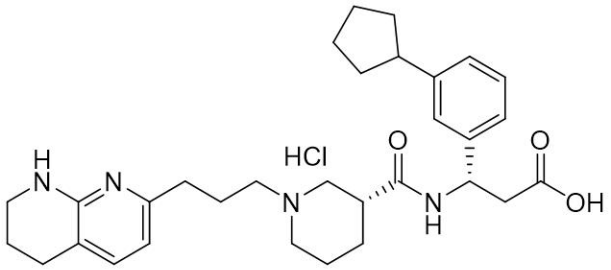
230

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２３０を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 2H), 3.02 - 2.99 (m, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 5H), 2.73 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.40 (m, 7H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 6H), 1.78 - 1.64 (m, 4H), 1.32 - 1.29 (m, 2H), 0.96 (s, 6H); LC-MS $(M+H)^+$: 562.2

【０４１７】

実施例３１：(Ｓ)－３－(３－シクロペンチルフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２３１)

【化８８】



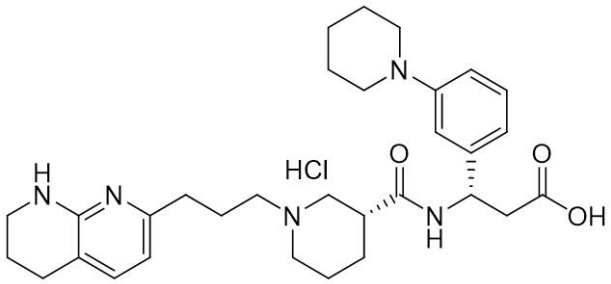
231

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２３１を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.4 - 14.1 (m, 1H), 11.2 - 10.9 (m, 1H), 8.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.07 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 3H), 3.13 - 2.84 (m, 6H), 2.83 - 2.60 (m, 7H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.70 (m, 5H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 519.4

【０４１８】

実施例３２：(Ｓ)－３－(３－(ピペリジン－１－イル)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２３２)

【化８９】



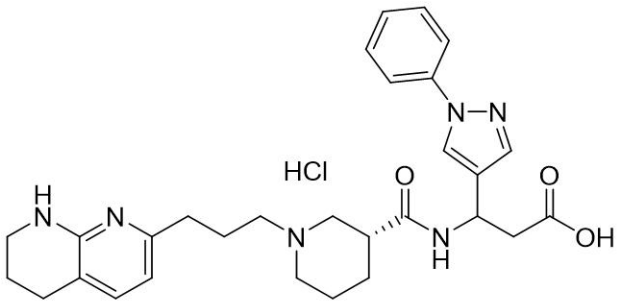
232

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２３２を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 - 14.1 (m, 1H), 11.1 - 10.8 (m, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 8H), 3.12 - 3.01 (m, 3H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.82 - 2.65 (m, 6H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.77 (m, 9H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.40 - 1.22 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 534.4

【０４１９】

実施例３３：３－(１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２３３)

【化９０】



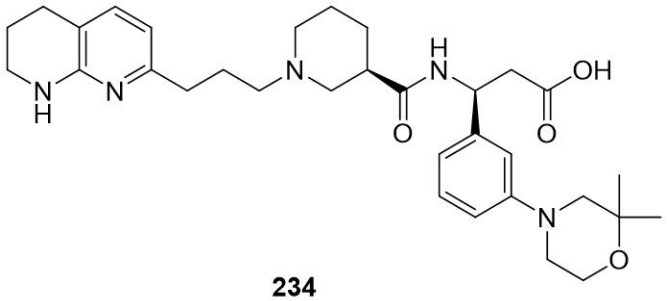
233

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２３３を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.24 (br s, 1H), 10.92 - 10.82 (m, 1H), 8.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.77 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.79 (m, 10H), 2.14 (s, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 5H), 1.44 - 1.41 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 517.3

【０４２０】

実施例３４：(Ｓ)－３－(３－(２,２－ジメチルモルホリノ)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２３４)

【化９１】



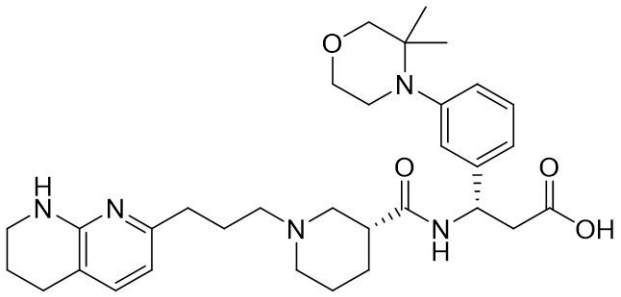
234

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２３４を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78 - 6.64 (m, 2H), 6.264 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.73 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m ,5H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 2H), 2.12 - 2.07 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.61 (m, 2H), 1.47 - 1.29 (m, 2H), 1.23 - 1.21 (m, 6H); LC-MS $(M+H)^+$: 564.5

【０４２１】

実施例３５：(Ｓ)－３－(３－(３,３－ジメチルモルホリノ)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２３５)

【化９２】



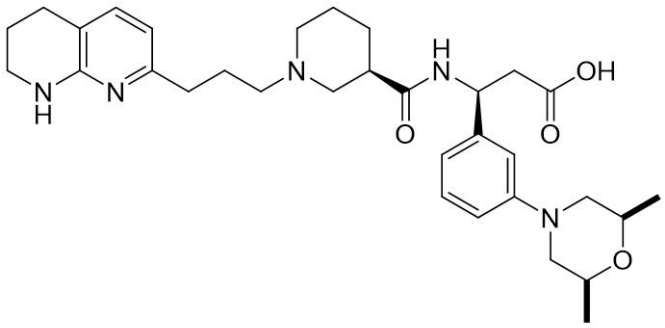
235

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２３５を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 4H), 6.71 (br s, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.99 (m, 2H), 2.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 5H), 2.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 6H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 0.92 (d, J = 2.0 Hz, 6H); LC-MS (M+H)$^+$: 564.1

【０４２２】

実施例３６：(Ｓ)－３－(３－((２Ｓ,６Ｒ)－２,６－ジメチルモルホリノ)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２３６)

【化９３】



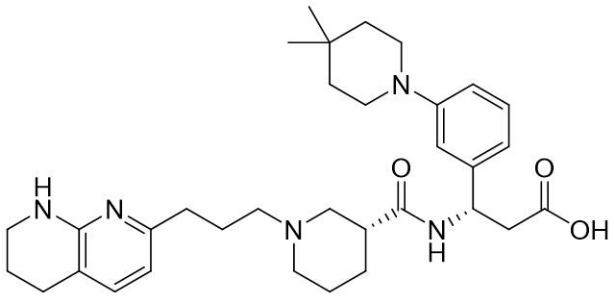
236

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２３６を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.71 (s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.98 - 6.95 (m, 2H), 6.70 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.46 (m, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 4H), 2.88 - 2.81 (m, 5H), 2.68 - 2.31 (m, 10H), 1.88 - 1.77 (m, 6H), 1.59 - 1.55 (m, 2H), 1.21 (dd, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 6H); LC-MS (M+H)$^+$: 564.1

【０４２３】

実施例３７：(Ｓ)－３－(３－(４,４－ジメチルピペリジン－１－イル)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２３７)

【化９４】



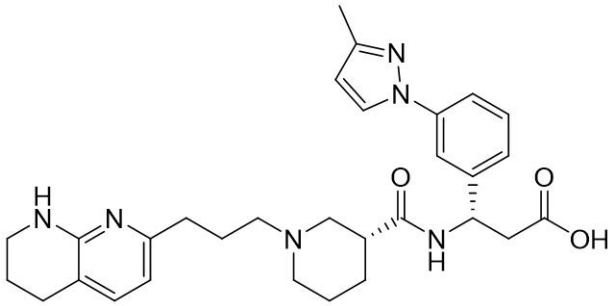
237

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２３７を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.69 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.47 (m, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 2H), 3.09 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.89 - 2.85 (m, 5H), 2.67 - 2.63 (m, 3H), 2.54 (br s, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 1.92 - 1.85 (m, 6H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 0.95 (s, 6H); LC-MS (M+H)$^+$: 562.5

【０４２４】

実施例３８：(Ｓ)－３－(３－(３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２３８)

【化９５】



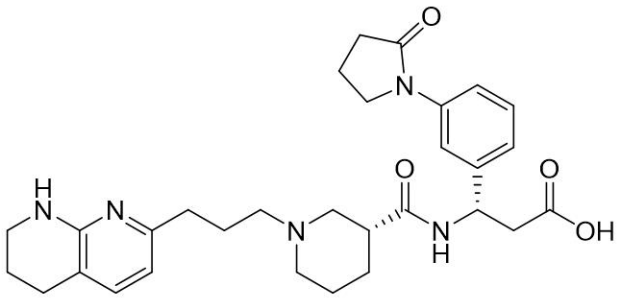
238

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２３８を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.58 (s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.30 - 7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.17 - 6.15 (m, 2H), 5.58 - 5.56 (m, 1H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 5H), 2.67 - 2.61 (m, 3H), 2.50 - 2.48 (m, 2H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.30 (m, 4H), 1.83 - 1.79 (m, 7H), 1.61-1.58 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 531.0

【０４２５】

実施例３９：(Ｓ)－３－(３－(２－オキソピロリジン－１－イル)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２３９)

【化９６】



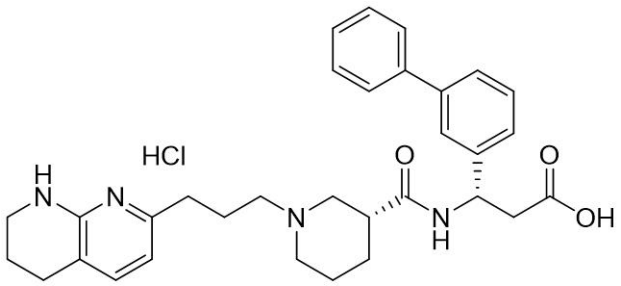
239

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２３９を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 - 3.37 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.61 - 2.58 (m, 4H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 1.47 - 1.31 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 534.1

【０４２６】

実施例４０：(Ｓ)－３－([１,１’－ビフェニル]－３－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２４０)

【化９７】



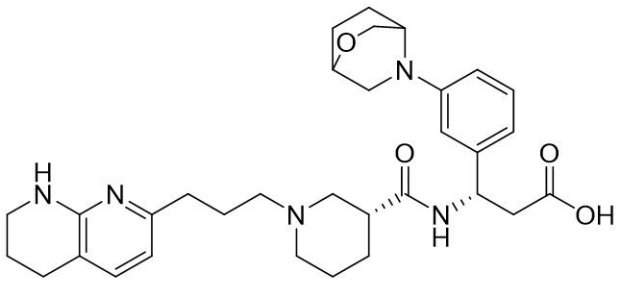
240

図３、スキーム４に記載する方法に従い、２４０を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.00 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 4H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.22 (m, 1H), 3.06 (br s, 3H), 2.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 10H), 2.14 - 2.12 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 6H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 527.3

【０４２７】

実施例４１：(３Ｓ)－３－(３－(２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.２]オクタｎ－５－イル)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２４１)

【化９８】



241

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２４１を得て、その異性体を分取ＳＦＣを使用して分割して、化合物２４１－Ａおよび化合物２４１－Ｂを得た。

【０４２８】

化合物２４１－Ａ：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.58 - 6.50 (m, 4H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 5H), 3.64 - 3.62 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 3H), 2.99 (br s, 2H), 2.63 - 2.61 (m, 6H), 2.46 - 2.44 (m, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.85 (m, 4H), 1.75 - 1.66 (m, 6H), 1.42 - 1.40 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 562.5

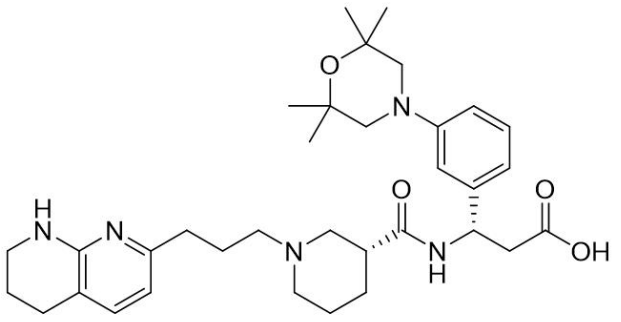
【０４２９】

化合物２４１－Ｂ：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.57 - 6.50 (m, 4H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 5H), 3.63- 3.61 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 4H), 2.92 (brs, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 5H), 2.47 - 2.43 (m, 4H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.91- 1.66 (m, 11H), 1.41 - 1.38 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 562.5

【０４３０】

実施例４２：(Ｓ)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)－３－(３－(２,２,６,６－テトラメチルモルホリノ)フェニル)プロパン酸(２４２)

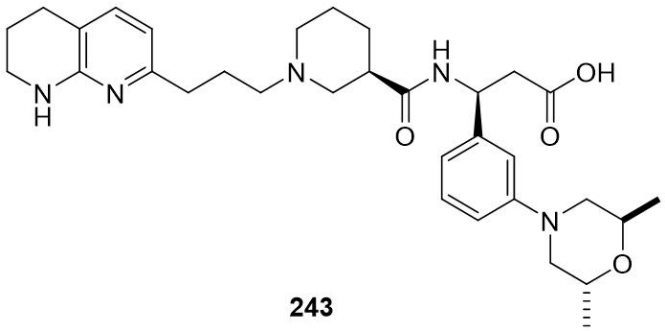
【化９９】



242

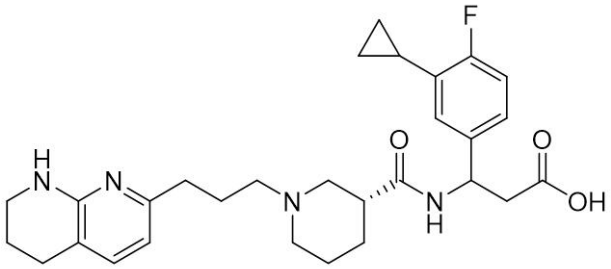
図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２４２を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 3.23 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.95 (s, 4H), 2.73 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 5H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.71 (m, 4H), 1.65 - 1.62 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 2H), 1.20 (s, 12H); LC-MS (M+H)$^+$: 592.2

【０４３１】
実施例４３：(Ｓ)－３－(３－((２Ｒ,６Ｒ)－２,６－ジメチルモルホリノ)フェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２４３)
【化１００】



243

図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２４３を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.72 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (dd,J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.46 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 7H), 2.68 - 2.31 (m, 8H), 1.92 - 1.84 (m, 6H), 1.59 (br s, 2H), 1.27 (dd, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 6H); LC-MS $(M+H)^+$: 564.1
【０４３２】
実施例４４：３－(３－シクロプロピル－４－フルオロフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２４４)
【化１０１】



244

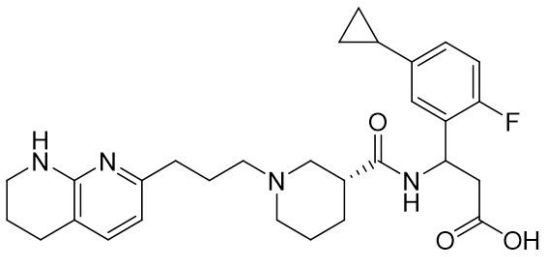
図３、スキーム４に記載する方法に従い、化合物２４４を得て、それをＳＦＣを使用して、異性体、化合物２４４－Ａおよび化合物２４４－Ｂに分割した。
【０４３３】
化合物２４４－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.82 (s, 1H), 9.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44 - 5.41 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.84 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.79 (m, 1H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 3H), 2.23 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 4H), 1.86 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 0.91 - 0.87 (m, 2H), 0.69 - 0.66 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 509.1
【０４３４】
化合物２４４－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (s, 1H), 9.84 (s, 1H

), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.95 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.41 (m, 1H), 3.40 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.94 (br s, 2H), 2.83 - 2.81 (m, 3H), 2.60 - 2.63 (m, 4H), 2.52 - 2.46 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 0.89 - 0.87 (m, 2H), 0.64 - 0.63 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 509.1

【0435】

実施例45：3－(5－シクロプロピル－2－フルオロフェニル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)プロパン酸(245)

【化102】



245

図3、スキーム4に記載する方法に従い、化合物245を得て、それを分取SFCを使用して異性体化合物245－Aおよび化合物245－Bに分割した。

【0436】

化合物245－A：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 2H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.73 - 5.69 (m, 1H), 3.38 - 3.37 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 3H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 5H), 2.51 - 2.45 (m, 2H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 6H), 1.62 - 1.58 (m, 2H), 0.82 - 0.79 (m, 2H), 0.53 - 0.52 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 509.1

【0437】

化合物245－B：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.61 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, ^{1}1H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.95 - 2.67 (m, 14H), 1.93 - 1.79 (m, 8H), 0.84 - 0.81 (m, 2H), 0.55-0.53 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 509.1

【0438】

表3に示す次の化合物を図3、スキーム4に示す一般法またはそれに類似する方法により製造した。

【表２７】

表３

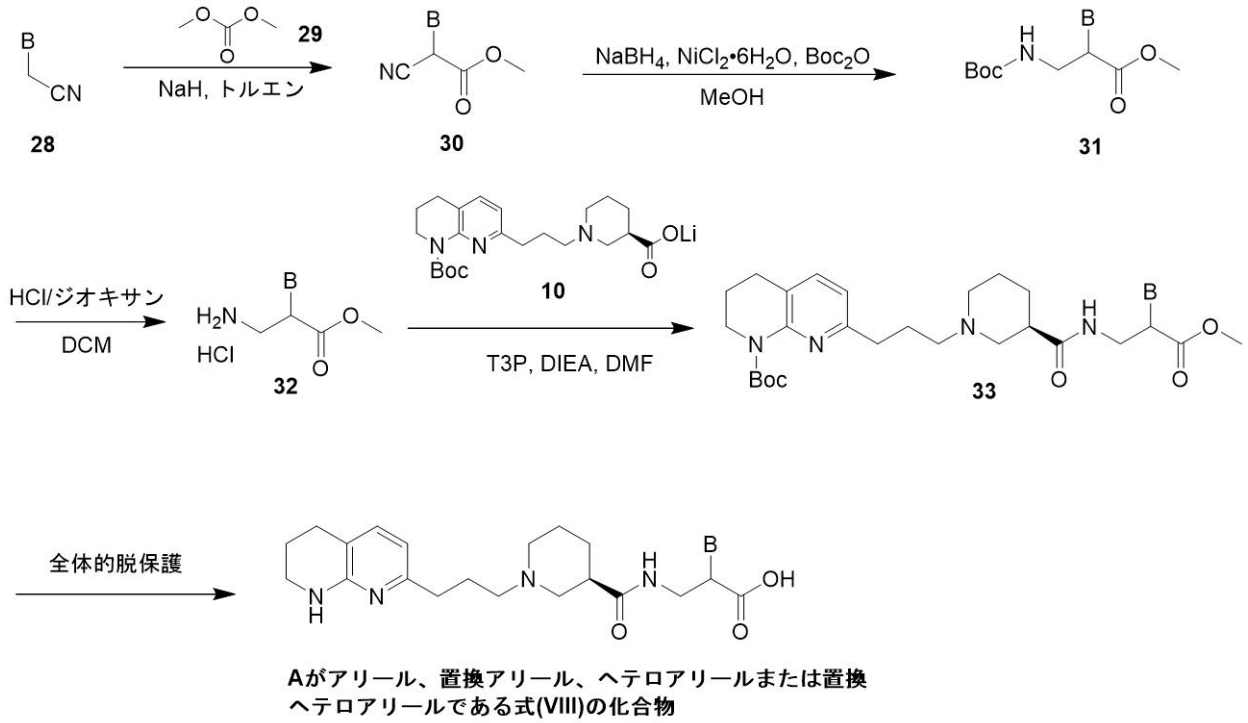
化合物番号	^{1}H NMR データ
344	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 3H), 6.86 - 6.70 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.41 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 4H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.73 - 0.64 (m, 2H).
347	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 2H), 6.75 - 6.73 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.24 - 3.23 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 5H), 2.45 - 2.12 (m, 8H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 4H), 1.58 - 1.42 (m, 4H), 0.94 (dd, J_1= 8.0 Hz, J_2 = 4.8 Hz, 2H), 0.68 - 0.64 (m, 2H).
533	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (br s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.03 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.49 - 5.47 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 3H), 2.99 - 2.76 (m, 5H), 2.73 - 2.54 (m, 4H), 2.53 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.69 - 1.54 (m, 2H).
534	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.73 - 10.66 (m, 1H), 9.87 - 9.78 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.88 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 3H), 3.03 - 2.79 (m, 5H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.57 - 2.22 (m, 5H), 2.11 - 1.89 (m, 4H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.68 - 1.54 (m, 2H).
536	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.27 - 6.25 (m, 3H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.41 (m, 2H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 3H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 4H), 1.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 2H).
537	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.53 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.23 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (br t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.75 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.69 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (br t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.15 (br s, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 4H), 1.63 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.49 - 1.30 (m, 2H).

【表２８】

化合物番号	^{1}H NMR データ
558	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 2H), 6.77 - 6.70 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 4H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 4H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 4H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.68 - 0.66 (m, 2H).
559	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 3H), 6.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 5H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.36 (m, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.74 - 0.64 (m, 2H).
582	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 6.64 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.48 - 5.46 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.85 - 3.84 (m, 1H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 3.40 - 3.38 (m, 2H), 3.06 - 3.04 (m, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 5H), 2.68 - 2.65 (m, 4H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 7H), 1.60 (br s, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
583	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.69 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.45 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 3.40 - 3.39 (m, 2H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 5H), 2.67 - 2.65 (m, 4H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 7H), 1.59 (br s, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
584	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.73 (s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 3H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50 - 5.48 (m, 1H), 3.81 - 3.80 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 8H), 2.67 - 2.65 (m, 3H), 2.54 - 2.30 (m, 4H), 1.91 - 1.84 (m, 7H), 1.59 (br s, 2H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
585	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.51 - 5.49 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 8H), 2.66 - 2.65 (m, 3H), 2.54 - 2.29 (m, 4H), 1.91 - 1.84 (m, 7H), 1.59 (br s, 2H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
586	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 6H), 2.67 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 6H), 1.73 (s, 1H), 1.61 (s, 1H).
587	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d,J = 7.2 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.78 (s, 4H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 4H), 2.46 - 2.42 (m, 3H), 2.34 - 2.28 (m, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.22 (s, 2H), 0.98 - 0.97 (m, 12H).

【０４３９】

【化１０３】



Aがアリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである式(VIII)の化合物

スキーム６
図４

図４、スキーム６は、一般式(VIII)の化合物の合成の合成を示す。

【０４４０】

化合物３０の一般的製造法

ニトリル２８(１.００当量)のトルエン溶液に、ＮａＨ(１.５０当量)を０℃で添加し、混合物を２０℃に温め、０.５時間撹拌し、炭酸ジメチル２９(１.２０当量)を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌し、飽和NH_4Cl溶液で０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗製化合物３０を得て、それをカラムクロマトグラフィーで精製するかまたは次工程に直接使用した。

【０４４１】

化合物３１の一般的製造法

撹拌中の化合物３０(１.００当量)のＭｅＯＨ溶液に、Boc_2O(２.００当量)、$NiCl_2・6H_2O$(０.１００当量)および$NaBH_4$(７.００当量)を０℃で添加した。混合物を２０℃に温め、６時間撹拌し、４０.０mLのＭｅＯＨの添加によりクエンチし、０.５時間撹拌し、セライトパッドで濾過した。濾液を濃縮して残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物３１を得て、その特性を^1H ＮＭＲおよびＬＣ－ＭＳで確認した。化合物３１の異性体を分取ＳＦＣ(カラム：Phenomenex-Cellulose-2(２５０mm×３０mm、１０μm)；移動相：[０.１％NH_3H_2O ＩＰＡ])により分割した(必要に応じて)。

【０４４２】

化合物３２の一般的製造法

化合物３１(ラセミ体または純粋立体異性体)(１.００当量)のＤＣＭ溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(５.０８当量)を０℃で添加し、次いで、それを２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗製化合物３２を得て、それをカラムクロマトグラフィーで精製するかまたは次工程に直接使用した。

【０４４３】

化合物３３の一般的製造法

化合物３２(１.２０当量)および化合物１０(１.００当量)のＤＭＦ溶液に、ＤＩＥＡ(３.００当量)およびＴ３Ｐ(１.５０当量)を添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：[水(１０ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$)－ＡＣＮ])で精製して、化合物３３を得た。

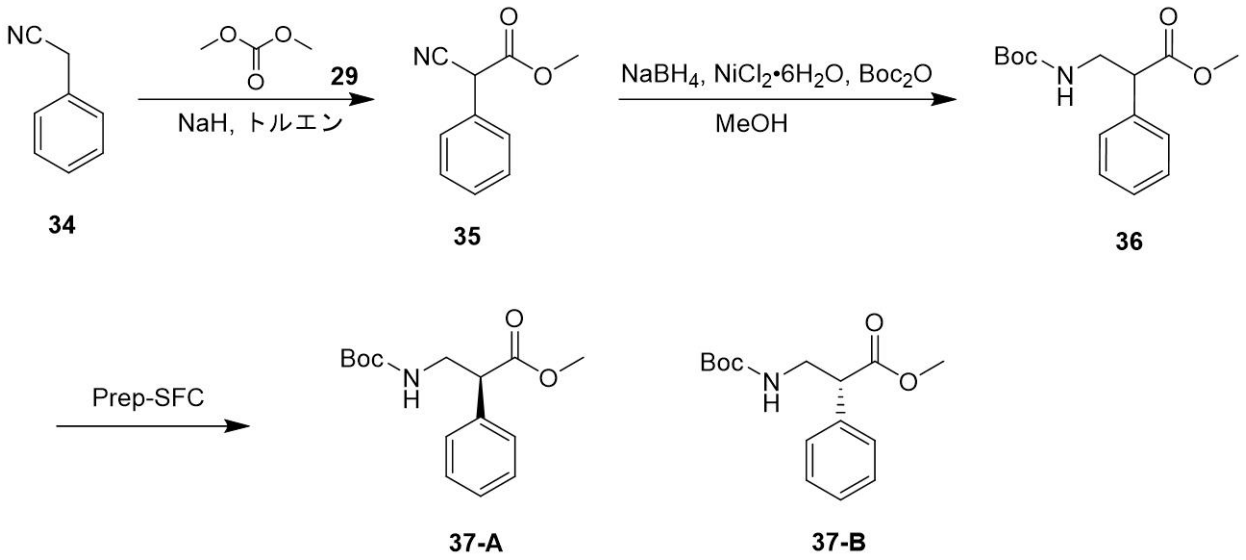
【０４４４】

式(VIII)の化合物の一般的製造法

化合物３３(１.００当量)のＨ$_2$Ｏ溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(９０.４当量)を添加した。混合物を６０℃で４時間撹拌し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ(カラム：3_Phenomenex Luna C18 ７５×３０ｍｍ×３μｍ；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ])で精製して、式(VIII)の化合物を得た。

【０４４５】

【化１０４】



スキーム７

上のスキーム７は、化合物２４６および２４７の合成のための中間体３７－Ａおよび３７－Ｂの製造を示し、図４、スキーム６の記載する式(VIII)の化合物の製造を例示する。

【０４４６】

化合物３５の製造

ニトリル３４(１.００当量)のトルエン溶液に、ＮａＨ(２.５６ｇ、６４.０ｍｍｏｌ、６０.０％純度、１.５０当量)を０℃で添加し、混合物を２０℃に温め、０.５時間撹拌し、化合物２９(４.６１ｇ、５１.２ｍｍｏｌ、４.３１ｍＬ、１.２０当量)を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、Ｒ$_f$＝０.２４)は、化合物３４が完全に消費され、１個の新規スポットが形成されたことを示した。反応混合物を０℃で飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液(１５０ｍＬ)でクエンチし、ＥｔＯＡｃ(８０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下濃縮して、粗製化合物３５(７.００ｇ)を橙色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.42 (m, 5H), 4.75 (s, 1H), 3.82 (s, 3H)

【０４４７】

化合物３６の製造

撹拌中の化合物３５(８００ｍｇ、４.５７ｍｍｏｌ、１.００当量)のＭｅＯＨ(４０.０ｍＬ)溶液に、Ｂｏｃ$_2$Ｏ(１.９９ｇ、９.１３ｍｍｏｌ、２.１０ｍＬ、２.００当量)、ＮｉＣｌ$_2$・６Ｈ$_2$Ｏ(１０９ｍｇ、４５７μｍｏｌ、０.１００当量)、ＮａＢＨ$_4$(１.２１ｇ、３２.０ｍｍｏｌ、７.００当量)を０℃で添加した。混合物を２０℃に温め、６時間撹拌した。ＴＬ

C(石油エーテル：酢酸エチル＝４：１、R_f＝０.４４)は化合物３５が完全に消費され、数個の新規スポットが形成されたことを示した。反応混合物を４０.０mLのＭｅＯＨの添加によりクエンチし、０.５時間撹拌し、セライトパッドで濾過した。濾液を減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝６０：１～２０：１)で精製して、化合物３６(４８０mg、１.７２mmol、３７.６％収率)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.25 (m, 5H), 4.89 (br s, 1H), 3.90 - 3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); LC-MS (M-99)$^+$: 180.3

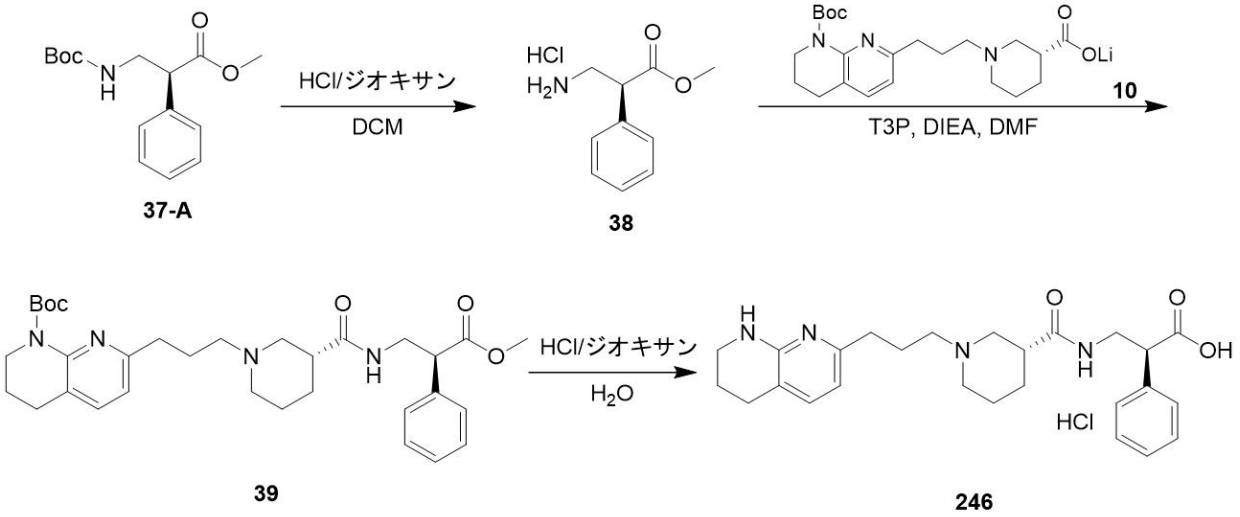
【０４４８】

化合物３７－Ａおよび３７－Ｂの製造

化合物３６の異性体を分取ＳＦＣ(カラム：Phenomenex-Cellulose-2(２５０mm×３０mm、１０μm)；移動相：[０.１％NH_3H_2O ＩＰＡ]；Ｂ％：１５％～１５％、５.０分；２８０分)で分割した。化合物３７－Ａ(２２０mg、７８７.６０μmol、３６.６７％収率)を無色油状物として得た。LC-MS (M-99)$^+$: 180.1; SFC (RT = 0.730)。化合物３７－Ｂ(２５０mg、８９５.００μmol、４１.６７％収率)を無色油状物として得た: LC-MS (M-99)$^+$: 180.1; SFC (RT = 0.848)

【０４４９】

【化１０５】



スキーム８

上記スキーム８は、化合物２４６の製造を示し、これは図４、スキーム６に記載する式(VIII)の化合物の製造を例示する。

【０４５０】

化合物３８の製造

化合物３７－Ａ(２２０mg、７８８μmol、１.００当量)のＤＣＭ(１０.０mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.００mL、５.０８当量)を０℃で添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、R_f＝０.０１)は、化合物３７－Ａが完全に消費され、大きな極性の１個の新規スポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得た。化合物３８(１７０mg、粗製、ＨＣｌ)を白色固体として得た。LC-MS (M-99)$^+$: 180.2

【０４５１】

化合物３９の製造

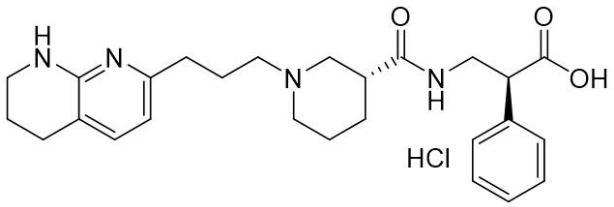
化合物３８(４４.１mg、２０５μmol、１.２０当量、ＨＣｌ)および化合物１０(７０.０mg、１７１μmol、１.００当量、Ｌｉ)のＤＭＦ(２.００mL)溶液に、ＤＩＥＡ(６６.１mg、５１２μmol、８９.１μL、３.００当量)およびＴ３Ｐ(１６３mg、２５６μmol、１５２μL、５０.０％純度、１.５０当量)を添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌

した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量の１個の主要ピークの検出を示した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm×５μm；移動相：[水(１０mM NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ%：５１%～８１%、１０分)で精製した。４５mgの化合物３９を無色ガム状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 565.6; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (br s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 5H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.85 (d, J = 7.6Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.6Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 6H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 12H)

【０４５２】

実施例４６：(Ｓ)－２－フェニル－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２４６)

【化１０６】

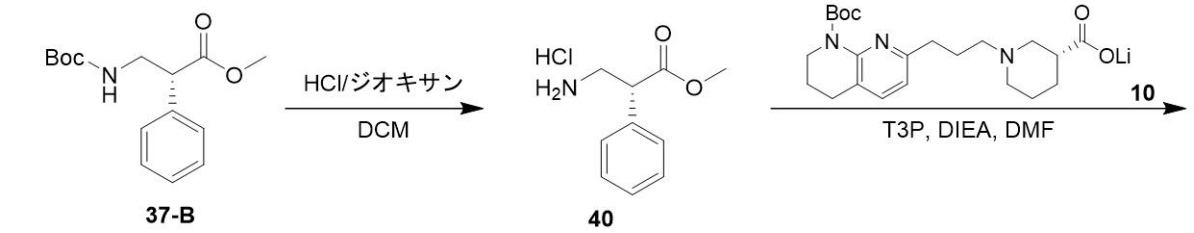


246

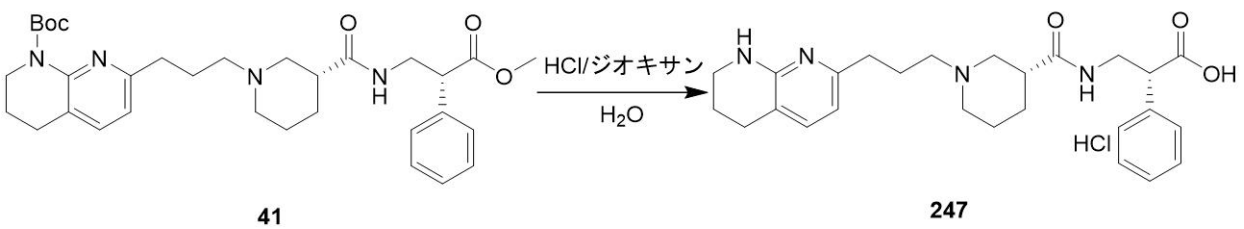
化合物３９(４０.０mg、７０.８μmol、１.００当量)のH_2O(０.２００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.６０mL、９０.４当量)を添加した。混合物を６０℃で４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳが化合物３９の完全な消費を示し、所望の質量の主要ピークを検出した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ(カラム：3_Phenomenex Luna C18 ７５×３０mm×３μm；移動相：[水(０.０５%ＨＣｌ)－ＡＣＮ]；Ｂ%：５%～２５%、７分)で精製した。２２.２８mgの２４６(９６.３%純度、ＨＣｌ)を無色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 451.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.38 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.28 (m, 7H), 3.03 (br s, 2H), 2.91 - 2.66 (m, 7H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 4H), 1.40 - 1.30 (m, 1H); HPLC純度: 96.3%(254 nm); SFCキラル純度: 100%

【０４５３】

【化１０７】



37-B　　40



41　　247

スキーム９

上記スキーム９は、化合物２４７の製造を示し、これは図４、スキーム６に記載する式(VIII)の化合物の製造を例示する。

【０４５４】

化合物４０の製造

化合物３７－Ｂ(２５０mg、８９５μmol、１.００当量)のＤＣＭ(１０.０mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.００mL、４.４７当量)を０℃で添加し、２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、R_f＝０.０１)は、化合物３７－Ｂが完全に消費され、大きな極性の１個の新規スポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得た。粗製化合物４０(１８０mg、ＨＣｌ)を白色固体として得た。LC-MS $(M+H)^+$: 180.1

【０４５５】

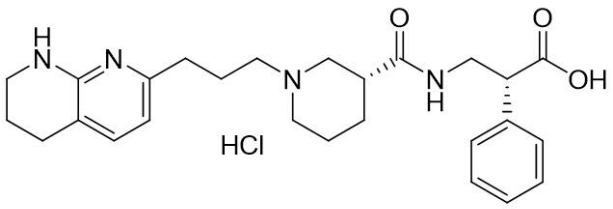
化合物４１の製造

化合物４０(３６.７mg、２０５μmol、１.２０当量、ＨＣｌ)および化合物１０(７０.０mg、１７１μmol、１.００当量、Ｌｉ)のＤＭＦ(２.００mL)溶液に、ＤＩＥＡ(６６.１mg、５１２μmol、８９.１μL、３.００当量)およびＴ３Ｐ(１６３mg、２５６μmol、１５２μL、５０.０％純度、１.５０当量)を添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量の１個の主要ピークの検出を示した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm×５μm；移動相：[水($10mM\ NH_4HCO_3$)－ＡＣＮ]；Ｂ％：５１％～８１％、１０分)で精製した。４５mgの化合物４１を明黄色ガム状物として得た。LC-MS $(M+H)^+$: 565.6; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (br s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 5H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.83 (d, J = 7.6Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 4H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 3H), 2.07 (br s, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.49 - 1.44 (m, 3H); SFCキラル純度: 100%

【０４５６】

実施例４７：(Ｒ)－２－フェニル－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２４７)

【化１０８】



247

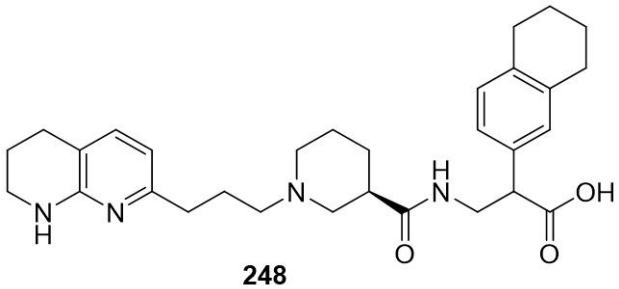
化合物４１(４０.０mg、７０.８μmol、１.００当量)のH_2O(０.２００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.６０mL、９０４当量)を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは化合物４１が完全に消費されたことを示し、所望の質量の主要ピークが検出された。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ(カラム：3_Phenomenex Luna C18 ７５×３０mm×３μm；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：５％～２５％、７分)で精製した。３３.７７mgの２４７(９７.１％純度、ＨＣｌ)を明黄色油状物として得た。LC-MS $(M+H)^+$: 451.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.42 (br s, 1H), 10.96 (br s, 1H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 5H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.32 (m, 6H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 7H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.89

- 1.71 (m, 5H), 1.33 - 1.26 (m, 1H); HPLC純度: 97.1%(254 nm); SFCキラル純度: 98.6%

【０４５７】

実施例４８：３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)－２－(５,６,７,８－テトラヒドロナフタレン－２－イル)プロパン酸(２４８)

【化１０９】



248

図４、スキーム６に示され、スキーム７、８および９に例示する方法に従い、化合物２４８を異性体２４８－Ａおよび２４８－Ｂとして得た。

【０４５８】

化合物２４８－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz,1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz,1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.59 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 6H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 7H), 1.56 - 1.45 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 505.3

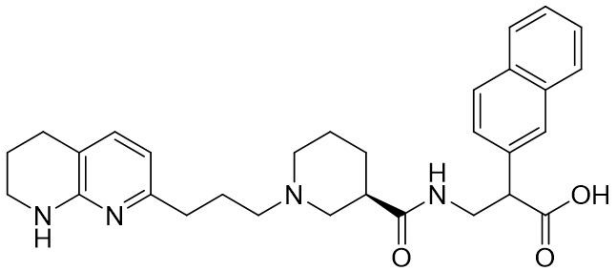
【０４５９】

化合物２４８－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.80 (s, 1H), 8.70 - 8.69 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.70 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 3H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 3.01 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.47 (m, 8H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 4H), 1.82 - 1.56 (m, 6H), 1.55 - 1.39 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 505.3

【０４６０】

実施例４９：２－(ナフタレン－２－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２４９)

【化１１０】



249

図４、スキーム６に示され、スキーム７、８および９に例示する方法に従い、化合物２４９を異性体２４９－Ａおよび２４９－Ｂとして得た。

【０４６１】

化合物２４９－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.52 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 3H), 7.54 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.85 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.61 - 1.40 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 501.3

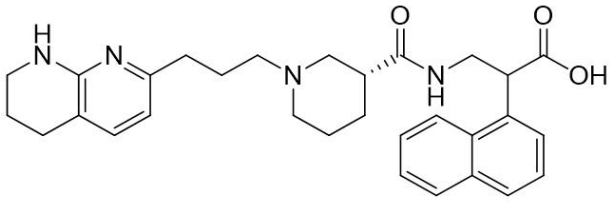
【０４６２】

化合物２４９－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 3H), 7.58 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.01 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 5H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 501.3

【０４６３】

実施例５０：２－(ナフタレン－１－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２５０)

【化１１１】



250

図４、スキーム６に示され、スキーム７、８および９に例示する方法に従い、化合物２５０を異性体２５０－Ａおよび２５０－Ｂとして得た。

【０４６４】

２５０－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.91 - 8.82 (m, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H),7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H),6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.03 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.31 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 5H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 501.5

【０４６５】

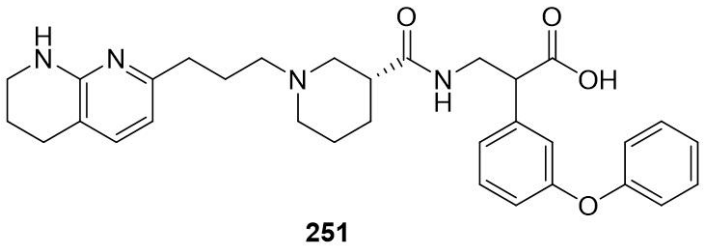
化合物２５０－Ｂ：^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ 10.37 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H),8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.08 (br s, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.64 - 2.43 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.

11 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 5H), 1.70 - 1.51 (m, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 501.4

【０４６６】

実施例５１：２－(３－フェノキシフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１、(８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２５１)

【化１１２】



251

図４、スキーム６に示され、スキーム７、８および９に例示する方法に従い、化合物２５１を異性体２５１－Ａおよび２５１－Ｂとして得た。

【０４６７】

化合物２５１－Ａ：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 10.55 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.10 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.03- 6.96 (m, 1H), 6.88 -6.82 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.42 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.65 (m, 5H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.61 (m, 3H), 1.56 - 1.41 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 543.3

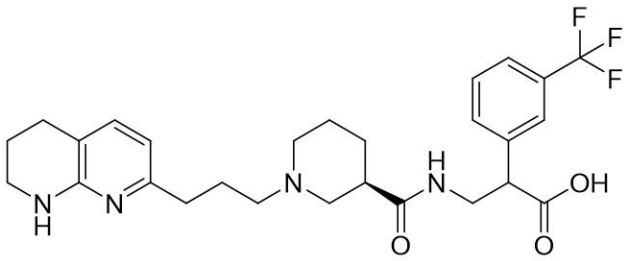
【０４６８】

化合物２５１－Ｂ：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 10.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H),7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.14 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 7.03- 6.96 (m, 2H), 6.86 -6.81 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.41 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.70 (t, J = 12.4 Hz, 2H),2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 5H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 543.4

【０４６９】

実施例５２：３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)－２－(３－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸(２５２)

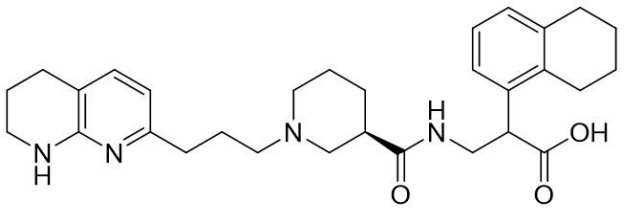
【化１１３】



252

図４、スキーム６に示され、スキーム７、８および９に例示する方法に従い、化合物２５２を異性体２５２－Ａおよび２５２－Ｂとして得た。

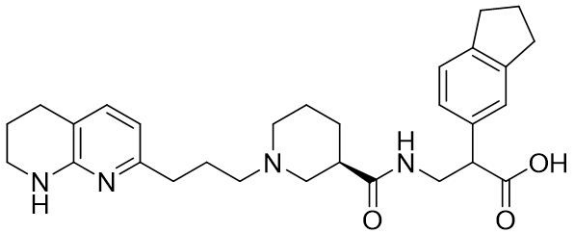
【０４７０】
化合物２５２－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 5H), 1.61 - 1.48 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 519.3
【０４７１】
化合物２５２－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.75 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 4H), 2.73 - 2.58 (m, 4H), 2.31 (br s, 2H), 2.10 - 1.79 (m, 6H), 1.73 - 1.43 (m, 3H); LC-MS $(M+H)^+$: 519.1
【０４７２】
実施例５３：３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)－２－(５,６,７,８－テトラヒドロナフタレン－１－イル)プロパン酸(２５３)
【化１１４】



253

図４、スキーム６に示され、スキーム７、８および９に例示する方法に従い、化合物２５３を異性体２５３－Ａおよび２５３－Ｂとして得た。
【０４７３】
化合物２５３－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 4H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.84 - 1.60 (m, 9H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 505.4
【０４７４】
化合物２５３－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 3H), 6.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.30 - 1.96 (m, 6H), 1.84 - 1.62 (m, 9H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 505.5
【０４７５】
実施例５４：２－(２,３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２５４)

【化１１５】



254

図４、スキーム６に示され、スキーム７、８および９に例示する方法に従い、化合物２５４を異性体２５４－Ａおよび２５４－Ｂとして得た。

【０４７６】

化合物２５４－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.64 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 6H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (br s, 1H), 2.47 - 2.15 (m, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 4H), 1.92 - 1.70 (m, 5H), 1.64 - 1.47 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 491.4

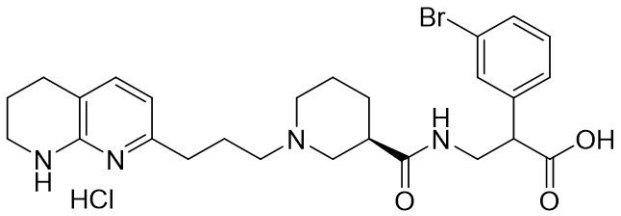
【０４７７】

化合物２５４－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.74 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.86 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 - 2.48 (m, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.16 - 1.78 (m, 8H), 1.77 - 1.46 (m, 3H); LC-MS $(M+H)^+$: 491.4

【０４７８】

実施例５５：２－(３－ブロモフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２５５)

【化１１６】

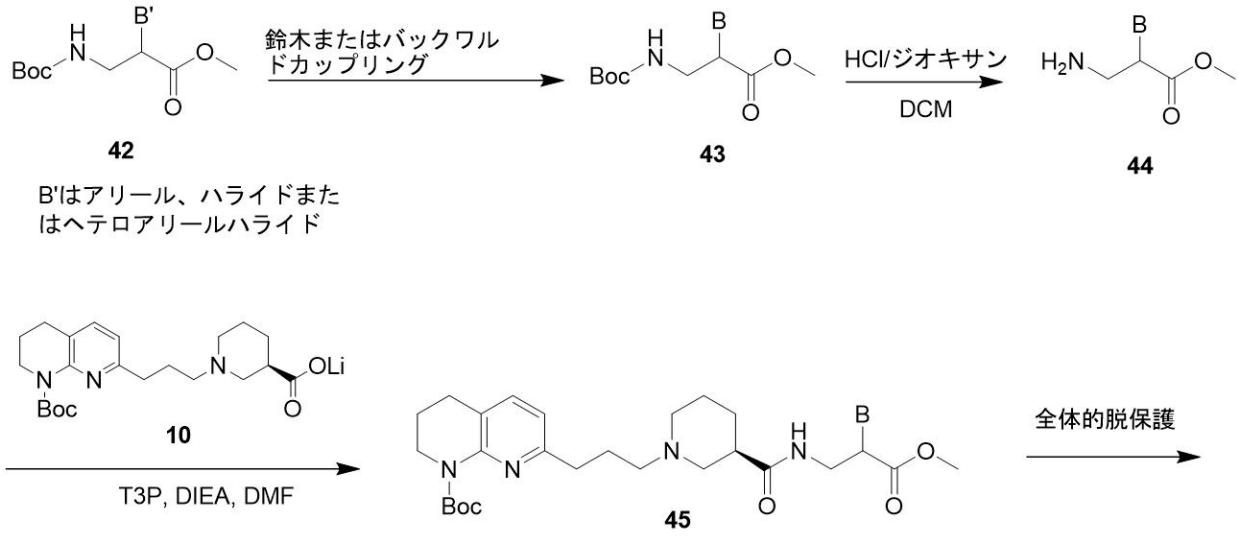


255

図４、スキーム６に示され、スキーム７、８および９に例示する方法に従い、化合物２５５を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.03 - 13.97 (m, 1H), 10.44 - 10.38 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 - 7.83 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 2H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.55 (m, 4H), 3.35 - 3.28 (m, 3H), 3.12 - 2.93 (m, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 5H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.92 - 1.56 (m, 6H); LC-MS $(M+H)^+$: 531.3

【０４７９】

【化１１７】



スキーム１０
図５

上記図５、スキーム１０は、一般式(VIII)の化合物の合成を示す。

【０４８０】

化合物４３の一般的製造法

化合物４２(１.００当量)およびボロン酸／エステル(１.２０当量)のジオキサンおよびH_2O溶液に、K_2CO_3(２.００当量)および$Pd(dppf)Cl_2$(０.１００当量)を添加した。混合物を９０℃で１２時間撹拌し、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それを精製して、化合物４３を得た。

【０４８１】

化合物４４の一般的製造法

化合物４３(１.００当量)のＤＣＭ溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(９.４８当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮して、粗製アミノエステル４４を得た。

【０４８２】

化合物４５の一般的製造法

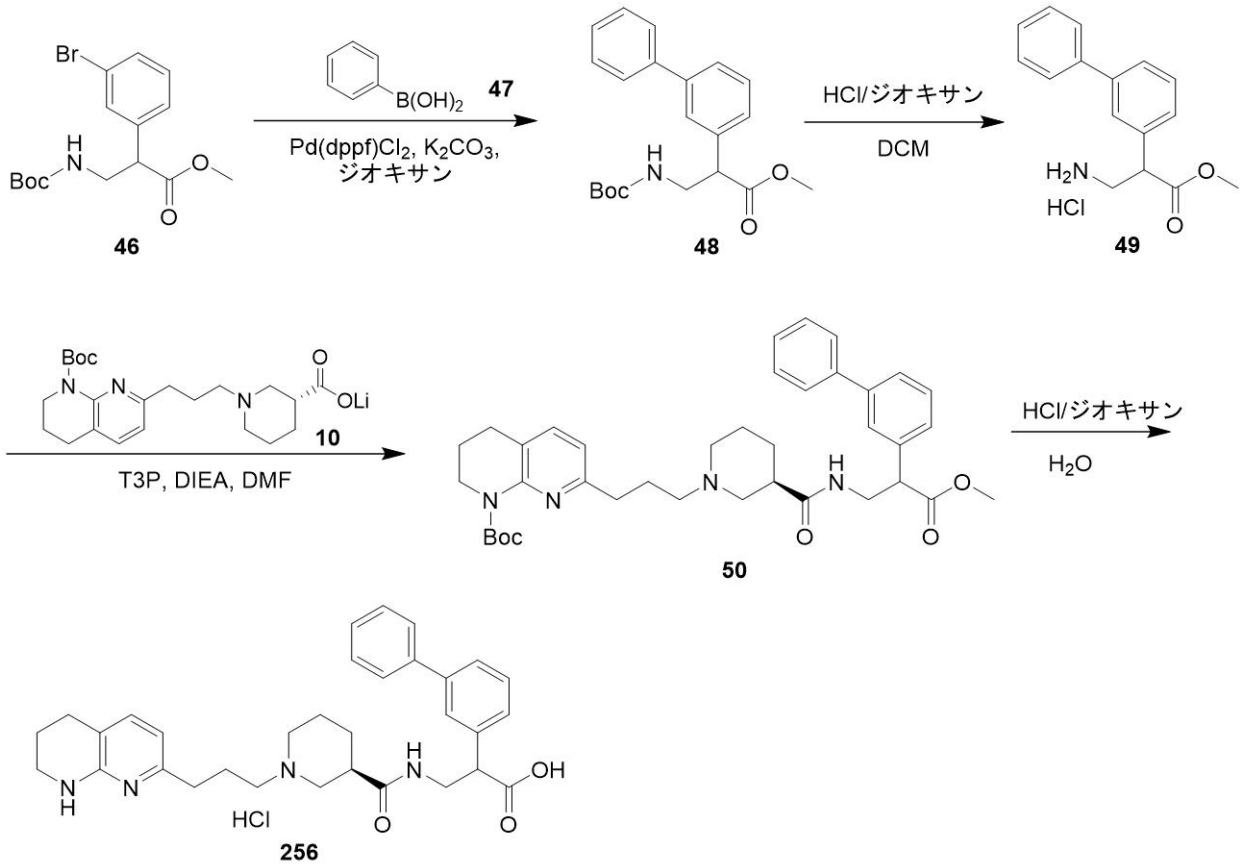
化合物４４(１.００当量)および化合物１０(１.０１当量)のＤＭＦ(２.００mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(２.００当量)およびＤＩＥＡ(３.００当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それを精製して、化合物４５を得た。

【０４８３】

式(VIII)の化合物の一般的製造法

化合物４５(１.００当量)のH_2O溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(２５当量)を添加した。混合物を６０℃で３時間撹拌し、濃縮して、残渣を得て、それを精製して、式(VIII)の化合物を得た。

【０４８４】
【化１１８】



スキーム１１

上記スキーム１１は、化合物２５６の合成を示し、これは図５、スキーム１０に示す式(VIII)の化合物の製造を例示する。

【０４８５】

化合物４８の製造

化合物４６(５００mg、１.４０mmol、１.００当量)および化合物４７(２０４mg、１.６７mmol、１.２０当量)のジオキサン(５.００mL)およびH_2O(０.５００mL)溶液に、K_2CO_3(３８６mg、２.７９mmol、２.００当量)および$Pd(dppf)Cl_2$(１０２mg、１３９μmol、０.１００当量)を添加した。混合物をＴＬＣが化合物４６の完全な消費を示し、多くの新規スポットが形成される(石油エーテル：酢酸エチル＝５：１)まで、９０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して残渣を得て、それを分取ＴＬＣで精製して、化合物４８(２５０mg、７０３μmol、５０.３％収率)を黄色油状物として得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 4.92 (brs, 1H), 3.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); LCMS $(M-99)^+$: 256.2

【０４８６】

化合物４９の製造

化合物４８(１５０mg、４２２μmol、１.００当量)のＤＣＭ(２.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４M、１.００mL、９.４８当量)を０℃で添加した。混合物をＬＣ－ＭＳは、化合物４８の完全な消費を示し、正しい質量の１個の主ピークを検出するまで、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗製化合物４９(１３０mg)を白色固体として得た。LCMS $(M+H)^+$: 256.2

【０４８７】

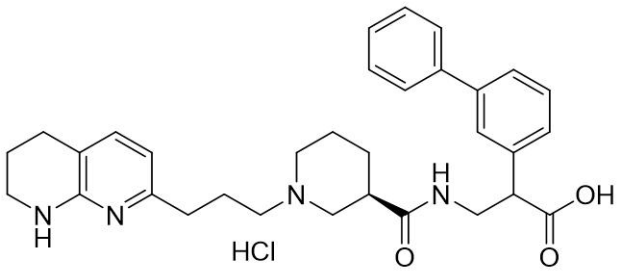
化合物５０の製造

化合物４９(１３０mg、４４５μmol、１.００当量、ＨＣｌ)および化合物１０(１８４mg、４５０μmol、１.０１当量、Ｌｉ)のＤＭＦ(２.００mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(５６７mg、８９１μmol、５２９μL、５０％純度、２.００当量)およびＤＩＥＡ(１７２mg、１.３４mmol、２３３μL、３.００当量)を０℃で添加した。混合物をＬＣ－ＭＳが正しい質量を検出するまで、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$(１０.０mL)で希釈し、酢酸エチル(１０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(１０.０mL×２)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝０：１)で精製して、化合物５０(１００mg、１５６μmol、３５.０％収率)を黄色油状物として得た。LCMS (M+H)$^+$: 641.3; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 - 7.35 (m, 9H), 7.24 (s, 2H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 4H), 2.72 - 2.43 (m, 8H), 2.27 - 2.25 (m, 4H), 1.92 - 1.81 (m, 6H), 1.51 - 1.48 (m, 9H)

【０４８８】

実施例５６：２－([１,１’－ビフェニル]－３－イル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２５６)

【化１１９】



256

化合物５０(１００mg、１５６μmol、１.００当量)のH_2O(２.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４M、１.００mL、２５.６当量)を添加した。混合物を６０℃で３時間、ＬＣ－ＭＳで所望の質量が検出されるまで撹拌し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：Phenomenex luna C18　１５０×２５mm×１０μm；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：１１％～４１％、１０分)で精製して、ラセミ体２５６(４０.０mg、７１.０μmol、４５.５％収率、ＨＣｌ)を黄色油状物として得た。立体異性体２５６－Ａおよび２５６－Ｂを分取ＳＦＣ(カラム：DAICEL Chiralpak AD(２５０mm×３０mm、１０μm)；移動相：[０.１％NH_3H_2O　ＩＰＡ]；Ｂ％：６０％～６０％、６；３０分)で精製した。

【０４８９】

化合物２５６－Ａ(１８.９１mg、３３.５０μmol、４７.１６％収率、９３.３％純度)を黄色ガム状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (brs, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 3H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 - 2.03 (m, 6H), 1.77 - 1.62 (m, 4H),1.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.23 (brs, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 527.4. SFCキラル純度: 100%

【０４９０】

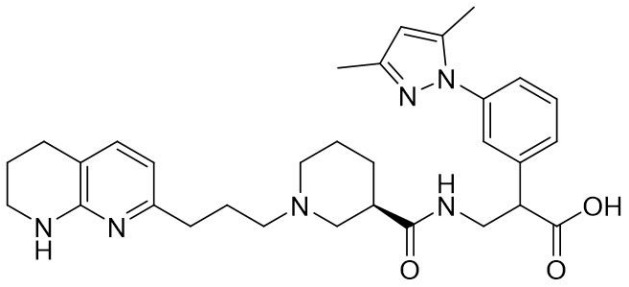
化合物２５６－Ｂ(１７.００mg、３１.７９μmol、４４.７６％収率、９８.５％純度)を黄色ガム状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (brs, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (

d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.48 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m,4H), 1.77 - 1.61 (m, 4H), 1.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.34 (brs, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 527.4; SFCキラル純度: 100%

【0491】

実施例57：2－(3－(3,5－ジメチル－1H－ピラゾール－1－イル)フェニル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)プロパン酸(257)

【化120】



257

図5、スキーム10に示され、スキーム11に例示する方法に従い、化合物257を異性体として得た。化合物257－Aおよび257－Bを実施例56の方法により分割した。

【0492】

化合物257－A：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.44 (m, 4H), 2.26 - 2.18 (m, 6H), 2.16 - 2.10 (m, 5H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 4H), 1.52 - 1.50 (m, 2H), 1.37 (s, 23.; LC-MS (M+H)$^+$: 545.5

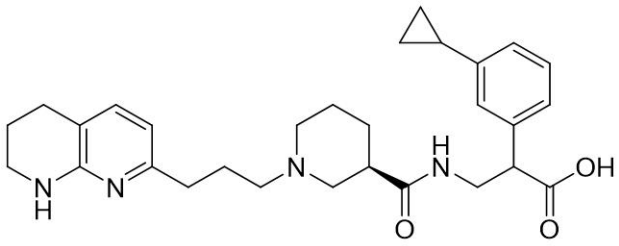
【0493】

化合物257－B：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.91 - 3.89 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.43 - 3.30 (m, 4H), 3.02 - 3.00 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.65 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 545.5

【0494】

実施例58：2－(3－シクロプロピルフェニル)－3－((R)－1－(3－(5,6,7,8－テトラヒドロ－1,8－ナフチリジン－2－イル)プロピル)ピペリジン－3－カルボキサミド)プロパン酸(258)

【化１２１】



258

図５、スキーム１０に示され、スキーム１１に例示する方法に従い、化合物２５８を異性体として得た。化合物２５８－Ａおよび化合物２５８－Ｂを実施例５６の方法により分割した。

【０４９５】

化合物２５８－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 6.58 (br s,1H), 6.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 4H), 2.98 - 2.82 (m ,6H), 2.70 - 7.61 (m, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 3H), 1.75 (s, 5H), 1.43 (br s, 1H), 0.94 - 0.92 (m, 2H), 0.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 491.3

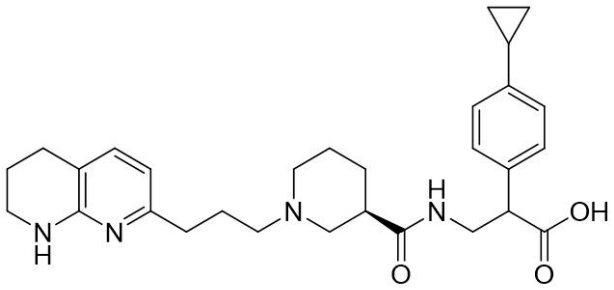
【０４９６】

化合物２５８－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2 H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 5H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.38 - 1.36 (m, 2H), 0.93 - 0.88 (m, 2H), 0.64 - 0.60 (m, 2H); LC-MS: (M+H)$^{+}$: 491.2

【０４９７】

実施例５９：２－(４－シクロプロピルフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２５９)

【化１２２】



259

図５、スキーム１０に示され、スキーム１１に例示する方法に従い、化合物２５９を異性体として得た。化合物２５９－Ａおよび化合物２５９－Ｂを実施例５６の方法により分割した。

【０４９８】

２５９－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (br s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.

40 (m, 3H), 2.35 - 1.97 (m, 7H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.65 - 0.57 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 491.4

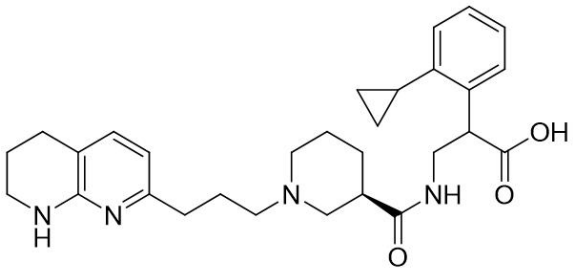
【０４９９】

２５９－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (br s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 4H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.77 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 2H), 0.65 - 0.57 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 491.6

【０５００】

実施例６０：２－(２－シクロプロピルフェニル)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２６０)

【化１２３】



260

図５、スキーム１０に示され、スキーム１１に例示する方法に従い、化合物２６０を異性体として得た。化合物２６０－Ａおよび化合物２６０－Ｂを実施例５６の方法により分割した。

【０５０１】

２６０－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (br s, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 4H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.35 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 1H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 4H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.90 - 1.70 (m, 5H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.70 - 0.54 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 491.5

【０５０２】

２６０－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (br s, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 4H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.95 - 6.70 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 3H), 2.36 - 2.15 (m, 5H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.70 - 0.54 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 491.5

【０５０３】

次の表４に示す化合物をスキーム６および１０に提供する一般法またはそれに類似する方法で製造した。

【表２９】

表４

化合物番号	^{1}H NMR データ
302	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 - 8.16 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 6H), 1.80 - 1.67 (m, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 2H).
303	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (br s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 3.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 - 2.10 (m, 6H), 1.79 - 1.67 (m, 4H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H).
306	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 3H), 3.24 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.27 - 2.07 (m, 5H), 1.77 - 1.62 (m, 4H), 1.52 - 1.49 (m, 2H), 1.40 - 1.36 (m, 2H).
307	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.43 (m, 3H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 3H), 2.30 - 2.05 (m, 5H), 1.79 - 1.60 (m, 4H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.36 - 1.33 (m, 2H).
308	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (br s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 3H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.33 - 2.07 (m, 5H), 1.77 - 1.68 (m, 4H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H).
309	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (br s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 377 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 3H), 2.31 - 2.08 (m, 5H), 1.78 - 1.62 (m, 4H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 2H).
314	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.36 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.95 - 2.93 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (br s, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 5H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.35 - 1.30 (m, 1H), 0.58 - 0.54 (m, 2H), 0.42 - 0.38 (m, 2H).

【表３０】

化合物番号	^{1}H NMR データ
315	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.17 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.36 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.42 - 0.38 (m, 2H).
316	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 6.8, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 6H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.30 - 2.09 (m, 5H), 1.78 - 1.64 (m, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 3H), 0.58 - 0.53 (m, 2H), 0.46 - 0.41 (m, 2H).
317	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 6H), 3.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.42 (m, 2H), 2.22 - 2.19 (m, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 3H), 0.58 - 0.52 (m, 2H), 0.45- 0.41 (m, 2H).
318	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 5H), 1.60 - 1.45 (m, 2H).
319	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.81 (s, 1H), 8.86 - 8.83 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 3.03 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.69 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 5H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 2H).
320	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.40 - 2.28 (m, 4H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.60 - 1.39 (m, 4H).

【表３１】

化合物番号	^{1}H NMR データ
321	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 4H), 3.94 - 3.85 (m, 3H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 4H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.62 - 1.37 (m, 4H).
322	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.98 - 3.89 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.63 (br s, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 5H), 2.25 (s, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 4H), 1.57 - 1.38 (m, 4H).
323	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.93 (br s, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 6H), 2.26 (s, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.57 - 1.37 (m, 4H).
324	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.40 (dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 5H), 2.26 - 2.11 (m, 4H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H).
325	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (s, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 5H), 2.25 - 2.14 (m, 4H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.64 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.36 - 1.30 (m, 2H).
326	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 3H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 4H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 1H), 0.50 - 0.43 (m, 2H), 0.42 - 0.35 (m, 2H).

【表３２】

化合物番号	^{1}H NMR データ
327	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (br s, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.23 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 4H), 2.30 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 1H), 0.50 - 0.42 (m, 2H), 0.41 - 0.36 (m, 2H).
340	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.26 - 2.25 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 5H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.52 - 1.36 (m, 2H).
341	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.48 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 4H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 2H).
342	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 4H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.70 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 4H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 4H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.41 (m, 2H).
343	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 4H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.32 - 2.07 (m, 5H), 1.80 - 1.63 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H).
538	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.32 (s, 1H), 11.05 - 10.73 (m, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.62 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 5H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.90 - 2.70 (m, 7H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.75 (m, 5H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 1.25 - 1.14 (m, 6H).

【表３３】

化合物番号	^{1}H NMR データ
560	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.51 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.76 (dd, J_1 = 9.6 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (br s, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 1.95 (m, 5H), 1.92 - 1.67 (m, 5H), 1.60 - 1.42 (m, 2H).
561	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.86 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37 - 3.28 (m, 1H), 3.27 - 2.96 (m, 5H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.29 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 4H), 1.92 - 1.65 (m, 6H), 1.57 - 1.41 (m, 2H).
565	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (br s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.89 (br s, 1H), 6.55 - 6.44 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.63 - 3.57 (m, 4H), 3.30 - 3.21 (m, 8H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H),1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 2H).
566	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (br s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.92 (br s, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 4H), 3.64 - 3.59 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 3.27 - 3.21 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 - 2.11 (m, 4H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 2H).
594	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d,J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.00 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.33 - 2.05 (m, 6H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.54 - 1.52 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).
595	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.80 - 6.78 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.23 (m, 2H), 3.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.61 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.28 - 2.07 (m, 6H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.53 - 1.51 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).
596	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 4H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.44 (m, 2H), 2.26 - 2.01 (m, 5H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.53 - 1.52 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).

【表３４】

化合物番号	^{1}H NMR データ
597	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 3H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 5H), 3.41 - 3.39 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.24 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.02 - 2.99 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 5H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.51 - 1.49 (m, 2H), 1.36 - 1.35 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).
598	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 - 4.00 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.08 - 3.06 (m, 4H), 2.90 - 2.89 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.67 (m, 7H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.00 (s, 6H).
599	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.74 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.94 (m, 1H), 3.71 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 3H), 3.09 - 3.06 (m, 5H), 2.81 (s, 2H), 2.70 - 2.67 (m, 4H), 2.28 - 2.27 (m, 2H), 2.02 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.87 - 1.85 (m, 5H), 1.69 - 1.68 (m, 3H), 1.50 - 1.45 (m, 2H), 1.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H).
600	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.14 (m, 4H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.74 (m, 5H), 1.54 - 1.46 (m, 6H), 0.97 (s, 6H).
601	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.72 (dd, J_1= 10.8 Hz, J_2= 3.2, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 6H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.29 - 2.27 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 5H), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 6H), 0.97 (s, 6H).
602	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47 (br s, 1H), 8.83 - 8.81 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.76 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.36 (m, 6H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.17 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 3H), 1.60 - 1.41 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

【表３５】

化合物番号	^{1}H NMR データ
603	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.78 - 6.76 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 3H), 3.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 (dd, J_1 = 11.6 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 2H), 2.79 (dd, J_1 = 11.6 Hz, J_2 = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 4H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 6H).
604	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.80 (br s, 1H), 8.73 - 8.70 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.76 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 5H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 3.00 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 5H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
605	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 6.67 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 3.14 (dd, J_1 = 11.6 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 2H), 2.80 (dd, J_1 = 12.0 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 4H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
619	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 6H), 1.77 - 1.64 (m, 4H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 2H)
620	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (br d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.50 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.13 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.24 (br s, 2H), 2.61 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 2.29 - 2.09 (m, 5H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.49 - 1.31 (m, 4H)

【表３６】

化合物番号	^{1}H NMR データ
621	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.74 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 4H), 1.81 (s, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 2H)
622	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (s, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 7H), 7.15 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 3H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 5H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.53 - 1.39 (m, 4H).
623	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 4.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 3H), 3.24 (br s, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 4H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.50 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.36 (br s, 2H), 1.23 (br s, 2H)
624	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.51 (br s 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.49 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.01 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.44 (dd, J1 = 8.0 Hz, J2 = 2.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 4H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 4H), 0.93 - 0.81 (m, 2H)
625	(400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.55 - 10.37 (m, 1H), 8.89 - 8.73 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.09 - 2.87 (m, 4H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H)
626	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 7H), 7.34 - 7.12 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 3H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.43 - 2.18 (m, 5H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 4H).

【表３７】

化合物番号	^{1}H NMR データ
627	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.13 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.25 -3.22 (m, 2H), 2.61 (br t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 2.31 - 2.05 (m, 5H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.54 - 1.32 (m, 4H)
628	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.83 - 10.44 (m, 1H), 9.01 - 8.84 (m, 1H), 8.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 3H), 7.50 - 7.38 (m, 3H), 7.35 (dd, J1 = 4.8 Hz, J2 = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J1 = 7.2 Hz, J2 = 3.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 - 3.90 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.40 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.69 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.61 - 1.42 (m, 2H)
629	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (s, 1H), 7.62 - 7.38 (m, 6H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.38 - 2.09 (m, 6H), 1.81 - 1.62 (m, 4H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H).
630	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.82 (s, 1H), 8.78 - 8.67 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.85 (dd, J1 = 10.4 Hz, J2 = 3.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.41 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 5H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.39 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.12 - 1.01 (m, 1H), 0.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
631	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 - 7.57 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 6H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 6H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 7H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 2H), 0.93 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

【表３８】

化合物番号	^{1}H NMR データ
632	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.57 (br s, 1H), 8.94 - 8.85 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 3H), 7.53 (dd, J1 = 8.4 Hz, J2 = 1.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.84 (dd, J1 = 9.6 Hz, J2 = 2.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.39 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.15 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.40 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.15 - 1.05 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
633	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 3H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.95 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.40 (m, 6H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 8H), 1.38 - 1.26 (m, 1H),0.91 (d, J = 5.6 Hz, 3H).
634	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 3H), 7.56 (dd, J1 = 8.4 Hz, J2 = 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.27 (s, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 3H).
635	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.50 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 3H), 7.52 (dd, J1 = 8.8 Hz, J2 = 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.40 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
636	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (s, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 6H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.36 - 2.12 (m, 6H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 2H)

【表３９】

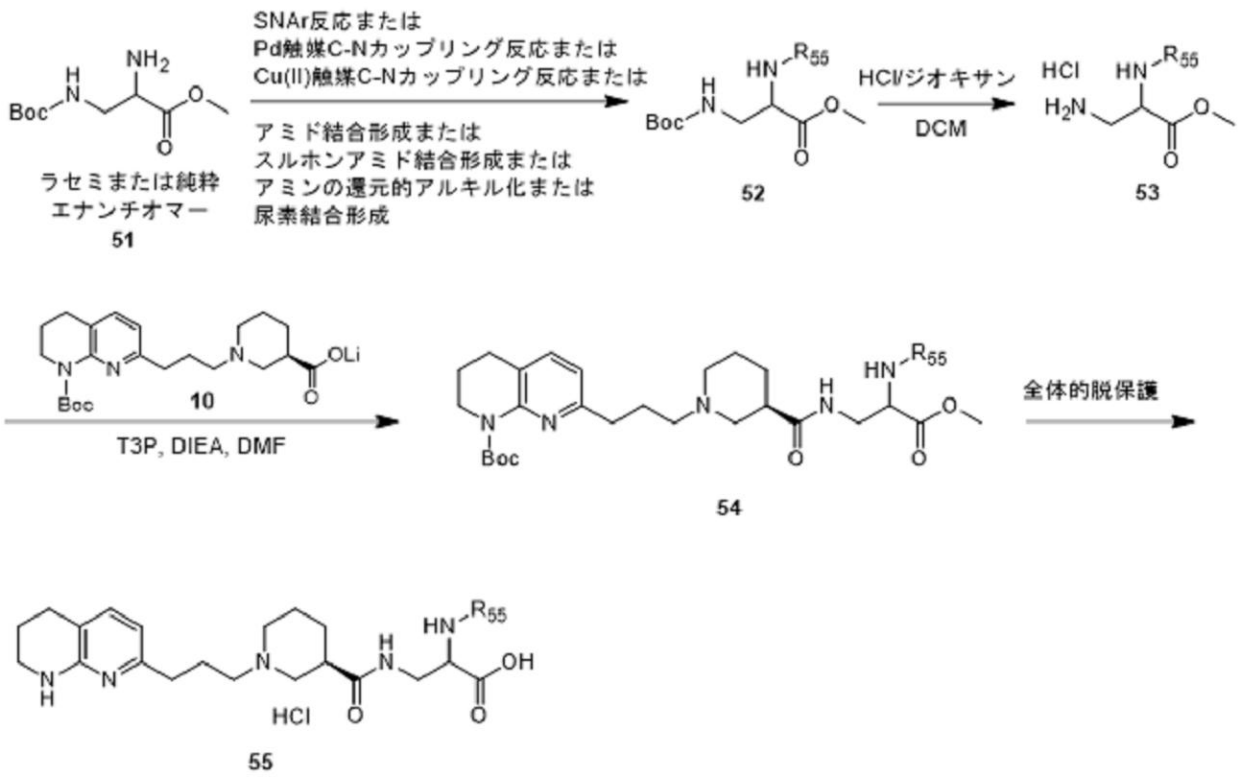
化合物番号	^{1}H NMR データ
637	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 5H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.72 - 2.66 (m, 3H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 6H), 1.42 - 1.23 (m, 3H), 0.96 (d, J = 5.6 Hz, 3H).
638	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.82 (br s, 1H), 8.75 - 8.72 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 3H), 7.48 - 7.35 (m, 5H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.41 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.53 (m, 4H), 2.36 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 5H), 1.80 - 1.64 (m, 1H), 1.39 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.11 - 1.03 (m, 1H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
639	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.83 (br s, 1H), 8.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.57 (dd, J1 = 8.4 Hz, J2 = 2.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 3H), 2.58 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.39 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.14 - 1.00 (m, 1H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H)
640	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56 (br s, 1H), 8.87 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.74 (dd, J1 = 9.6 Hz, J2 = 2.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.41 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.12 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.39 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.03 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
641	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 6.19 - 5.98 (m, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.48 (m, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 4H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.39 - 1.24 (m, 3H), 0.93 - 0.90 (m, 3H).

【表４０】

化合物番号	^{1}H NMR データ
642	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 - 7.57 (m, 3H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.24 - 6.17 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 6H), 1.80 - 1.57 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 4H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
643	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 - 8.74 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 3H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 3.41 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 6H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 1H), 0.73 (d, J = 3.6 Hz, 3H).
644	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.56 (br s, 1H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.74 (dd, J1 = 9.6 Hz, J2 = 2.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.41 (br t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.39 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
645	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 - 7.75 (m, 5H), 7.55 (dd, J1 = 8.8 Hz, J2 = 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.36 - 2.33 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 6H), 1.38 - 1.26 (m, 1H), 0.95 (d, J = 5.6 Hz, 3H).
646	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 3H), 7.47 - 7.36 (m, 5H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.89 (m, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 2H), 2.83 - 2.78 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.36 - 2.34 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 6H), 1.35 - 1.32 (m, 1H), 0.94 (d, J = 5.2 Hz, 3H).

【０５０４】

【化１２４】



Bが-NHR$_{55}$であり、R$_{55}$がアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、-C(O)R$_{58}$、-SO$_2$R$_{62}$または-CONHR$_{62}$である、式VIIIの化合物

スキーム１２
図６

上記図６、スキーム１２は、一般的式(VIII)の化合物の合成の合成を示す。

【０５０５】

化合物５２の一般的製造法

ＳＮＡｒ(求核性芳香族置換)

化合物５１(１.００当量)のプロパン－２－オール溶液に、ＤＩＥＡ(２.００当量)およびアリールまたはヘテロアリールハライド(１.２０当量)を添加した。混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣまたはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物５２を得た。

【０５０６】

Ｐｄ触媒Ｃ－Ｎカップリング

化合物５１のジオキサンおよびトルエン溶液に、K_3PO_4(３.００当量)、ＴＴＢＰ(０.２００当量)を添加し、反応混合物を脱気し、N_2(３×)でパージし、次いで$Pd_2(dba)_3$または他のＰｄ－触媒(０.１００当量)を添加した。混合物を１１０℃で１２時間、N_2雰囲気下に撹拌し、H_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を塩水１０.０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣまたはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣで精製して、化合物５２を得た。

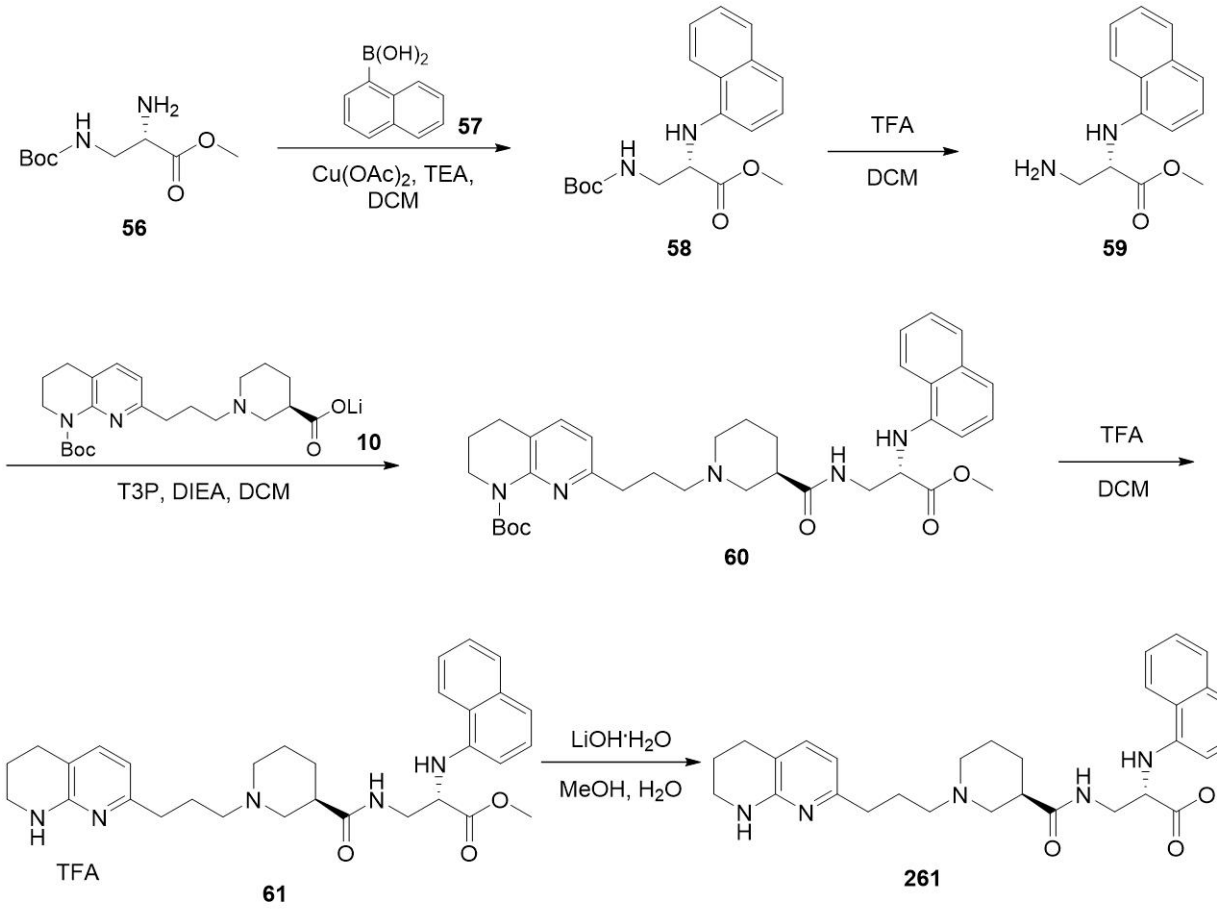
Ｃｕ(II)触媒Ｃ－Ｎカップリング

【０５０７】

化合物５１(１.００当量)および化合物アリール／ヘテロアリールボロン酸／エステル(１.２０当量)のＤＣＭ溶液に、ＴＥＡ(２.００当量)、$Cu(OAc)_2$または他のＣｕ－触媒(０.１００当量)を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、濃縮し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。次いで、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得て、それをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、

化合物５２を得た。
【０５０８】
アミド結合形成
化合物５１(１.１０当量)のＤＭＦ溶液に、ＤＩＥＡ(４.００当量)、ＨＡＴＵ(１.５０当量)を添加し、混合物を０.５時間撹拌した。次いで、カルボン酸(１.００当量)を添加し、混合物を反応が終わるまで撹拌し、H_2Oで希釈し、ＤＣＭで抽出し、合わせた有機抽出物を飽和$NaHCO_3$溶液および塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して残渣を得て、それを分取ＴＬＣまたはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣで精製して、化合物５２を得た。
【０５０９】
スルホンアミド結合形成
化合物５１(１.００当量)のＤＭＦ溶液に、スルホニルハライド(０.９０当量)およびＴＥＡ(２.００当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌し、H_2O(２０.０mL)で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣまたはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物５２を得た。
【０５１０】
アミンの還元的アルキル化
化合物５１(１.００当量)、アルデヒド(１.７０mmol)、ＮａＯＡｃ(１.５０当量)およびＡｃＯＨ(０.５００当量)のＭｅＯＨ中の混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで$NaBH_3CN$(２.００当量)を添加し、２５℃で２時間撹拌した。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下濃縮して残渣を得て、それを分取ＴＬＣまたはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物５２を得た。
【０５１１】
化合物５３の一般的製造法
化合物５２(１.００当量)のジクロロメタン(２.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(１４.５当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮して、残渣を得て、それを精製せず、次反応に直接使用した。必要に応じて、残渣を分取ＴＬＣまたはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣで精製して、化合物５３を得た。
【０５１２】
化合物５４の一般的製造法
化合物５３(ＨＣｌ)および化合物１０(１.００当量、Ｌｉ)のジクロロメタン(５.００mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(１.００当量)およびＤＩＥＡ(４.００当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣまたはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣで精製して、化合物５４を得た。
【０５１３】
化合物５７の一般的製造法
化合物５４(１.００当量)のＨＣｌ／ジオキサン(１０.００当量)溶液を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を得て、それをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣで精製して、Ｂが－NHR_{55}である式(VIII)の化合物である化合物５５を得た。
【０５１４】

【化１２５】



スキーム１３

上記スキーム１３は、化合物２６１の合成を示し、これは図６、スキーム１２に示す式(VIII)の化合物の製造を例示する。

【０５１５】

化合物５８の製造

化合物５６(２.００ｇ、９.１６ｍｍｏｌ、１.００当量)および化合物５７(１.８９ｇ、１１.０ｍｍｏｌ、１.２０当量)のＤＣＭ(２０.０ｍＬ)溶液に、ＴＥＡ(１.８５ｇ、１８.３ｍｍｏｌ、２.５５ｍＬ、２.００当量)、$Cu(OAc)_2$(１６６ｍｇ、９１６μｍｏｌ、０.１００当量)を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、R_f(Ｐ１)＝０.４、I_2)が化合物５６の完全な消費を示し、新規スポットが検出された。反応混合物を濃縮し、水３０.０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ(３０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)；８ｇ SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、０～５０％酢酸エチル：石油エーテル勾配、２０ｍＬ／分の溶離剤)で精製して、化合物５８(２００ｍｇ、５８１μｍｏｌ、６.３４％収率)を褐色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 1.47 (s, 9H); LC-MS $(M+H)^+$: 345.3

【０５１６】

化合物５９の製造

化合物５８(２００ｍｇ、５８１μｍｏｌ、１.００当量)のＤＣＭ(３.００ｍＬ)溶液に、ＴＦＡ(１.３２ｇ、１１.６ｍｍｏｌ、８６０μＬ、２０.０当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、ＤＣＭ(２０.０ｍＬ)で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液(３０.０ｍＬ×２)

および塩水(３０.０mL×１)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して化合物５９を含む残渣を得て、それを精製することなく次工程で使用した。LC-MS (M+H)$^+$: 245.3

【０５１７】

化合物６０の製造

化合物５９(１００mg、４０９μmol、１.００当量)および化合物１０(１９２mg、４５０μmol、１.１０当量、LiOH)のDCM(4.００mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(５２１mg、８１９μmol、４８７μL、５０.０％純度、２.００当量)およびＤＩＥＡ(２１２mg、１.６４mmol、２８５μL、４.００当量)を添加した。混合物を２５℃で４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは正しい質量を検出した。反応混合物をH_2O(２０.０mL)で希釈し、DCM(２０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和$NaHCO_3$溶液(３０.０mL×２)および塩水(３０.０mL×１)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(SiO_2、DCM：MeOH＝１０：１)で精製して、化合物６０(３８.８％収率)を黄色固体として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 630.3; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 3H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 3H), 2.42 - 2.19 (m, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.82 - 1.70 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

【０５１８】

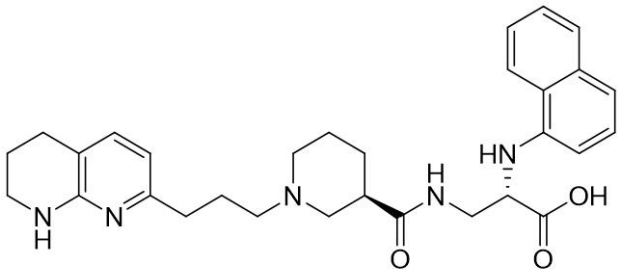
化合物６１の製造

化合物６０(３５.０mg、５５.６μmol、１.００当量)のDCM(１.００mL)溶液に、ＴＦＡ(１２７mg、１.１１mmol、８２.３μL、２０.０当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは正しい質量を検出した。反応混合物を濃縮して、化合物６１を含む残渣を得て、それを何ら精製することなく次工程で使用した。LC-MS (M+H)$^+$: 530.5

【０５１９】

実施例６１：(Ｓ)－２－(ナフタレン－１－イルアミノ)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２６１)

【化１２６】



261

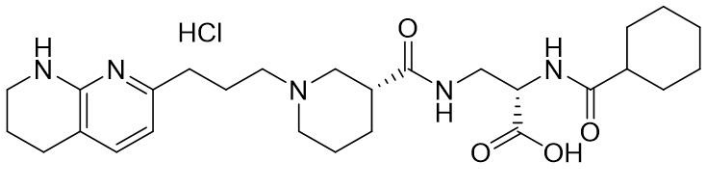
化合物６１(３０.０mg、４６.６μmol、１.００当量、ＴＦＡ)のMeOH(１.００mL)溶液に、LiOH・H_2O(3.９１mg、９３.２μmol、２.００当量)のH_2O(０.２００mL)溶液を添加し、混合物を２５℃で５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは正しい質量を検出した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm×５μm；移動相：[水(１０mM NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ％：１７％～４７％、１０分)で精製し、さらに分取ＳＦＣ(カラム：DAICEL CHIRALCELOD(２５０mm×３０mm、１０μm)；移動相：[０.１％NH_3H_2O ＥＴＯＨ]；Ｂ％：５０％～５０％)で精製して、２６１(１４.４９mg、２７.０μmol、５７.９％収率、９６.０％純度

)をａ　黄色固体として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 516.5; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.6 - 10.3 (m, 1H), 9.06 - 8.98 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.00 - 5.85 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.75 - 2.56 (m, 5H), 2.52 - 2.31 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 4H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 2H)

【０５２０】

実施例６２：(Ｓ)－２－(シクロヘキサンカルボキサミド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２６２)

【化１２７】



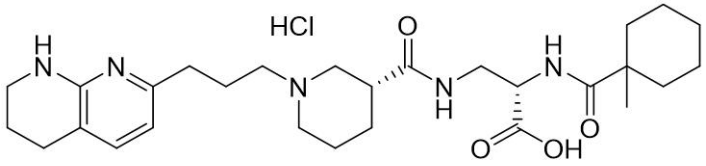
262

化合物２６２を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.2 (br s, 1H), 10.7 (br s, 1H), 8.34 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.43 (m, 4H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.77 - 2.72 (m, 4H), 2.21 - 2.07 (m, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 5H), 1.72 - 1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.40 - 1.16 (m, 6H); LC-MS (M+H)$^+$: 500.8

【０５２１】

実施例６３：(Ｓ)－２－(１－メチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２６３)

【化１２８】



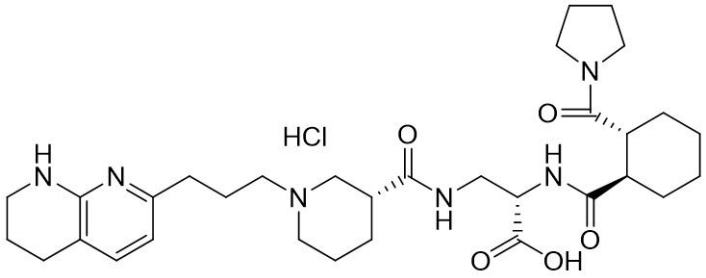
263

化合物２６３を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 (s, 1H), 10.9 (m, 1H), 8.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.04 (m, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.45 - 3.27 (m, 7H), 3.05 (br s, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 4H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 3H), 1.48 - 1.07 (m, 10H), 1.03 (s, 3H); LC-MS (M+H)$^+$: 514.3

【０５２２】

実施例６４：(Ｓ)－２－((１Ｒ,２Ｒ)－２－(ピロリジン－１－カルボニル)シクロヘキサン－１－カルボキサミド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２６４)

【化１２９】



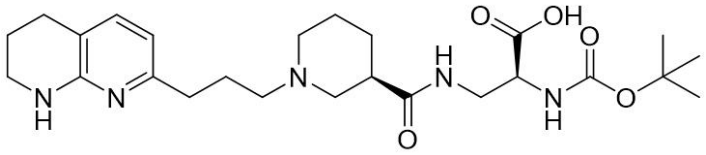
264

化合物２６４を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.2 (br s, 1H), 10.7 (br s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 4H), 3.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 4H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 8H), 1.75 - 1.68 (m, 6H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.28 - 1.14 (m, 5H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 597.5

【０５２３】

実施例６５：(Ｓ)－２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２６５)

【化１３０】



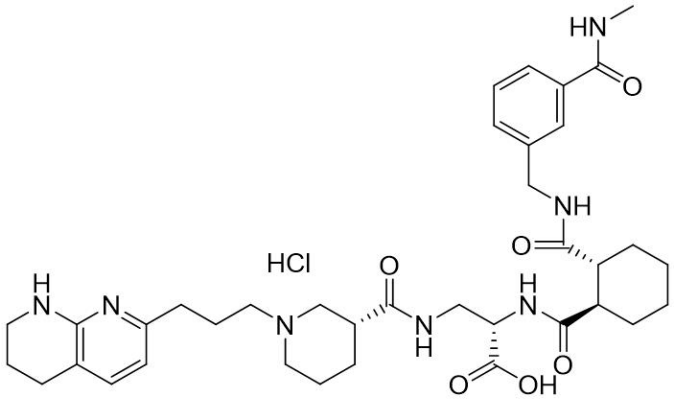
265

化合物２６５を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.4 (br s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.56 - 5.35 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.48 (m, J = 5.6 Hz, 3H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 4H), 2.55 (br s, 1H), 2.30 - 2.29 (m, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 7H), 1.52 - 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 490.4

【０５２４】

実施例６６：(Ｓ)－２－((１Ｒ,２Ｒ)－２－((３－(メチルカルバモイル)ベンジル)カルバモイル)シクロヘキサン－１－カルボキサミド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２６６)

【化１３１】



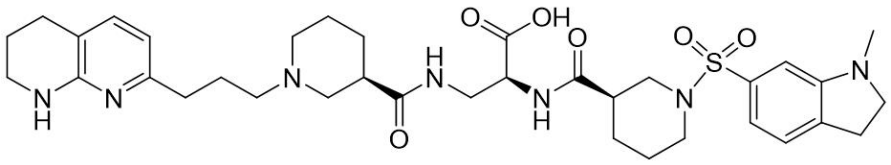
266

化合物２６６を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 4H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 3H), 3.55 - 3.32 (m, 5H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.85 - 2.65 (m, 6H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.67 (m, 10H), 1.35 - 1.29 (m, 5H); LC-MS $(M+H)^+$: 690.4

【０５２５】

実施例６７：(Ｓ)－２－((Ｒ)－１－((１－メチルインドリン－６－イル)スルホニル)ピペリジン－３－カルボキサミド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２６７)

【化１３２】



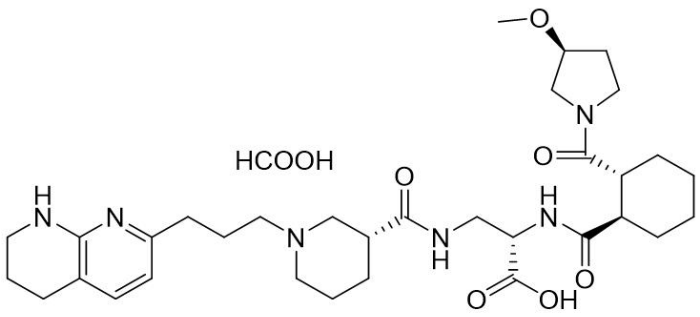
267

化合物２６７を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.96 - 13.95 (m, 1H), 10.52 - 10.49 (m, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 3.59 - 3.57 (m, 5H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 3H), 2.59 - 2.56 (m, 3H), 2.55 - 2.53 (m, 8H), 2.51 - 2.49 (m, 5H), 2.33 - 1.82 (m, 8H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.25 - 1.23 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 696.7

【０５２６】

実施例６８：(Ｓ)－２－((１Ｒ,２Ｒ)－２－((Ｓ)－３－メトキシピロリジン－１－カルボニル)シクロヘキサン－１－カルボキサミド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２６８)

【化１３３】



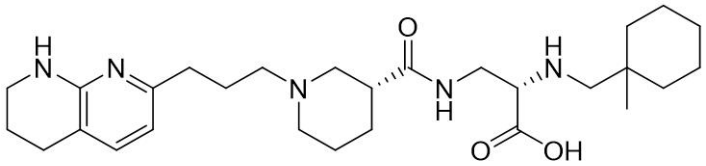
268

化合物２６８を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.31 (m, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 4H), 3.51 - 3.33 (m, 5H), 3.31 - 3.24 (m, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 4H), 2.39 - 2.23 (m, 4H), 1.99 - 1.59 (m, 12H), 1.46 - 1.44 (m, 2H), 1.34 - 1.17 (m, 4H); LC-MS $(M+H)^+$: 627.8

【０５２７】

実施例６９：(Ｓ)－２－(((１－メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２６９)

【化１３４】



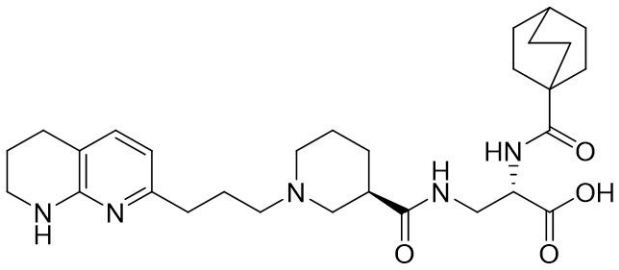
269

化合物２６９を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.2 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.09 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.77 (m, 3H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 3H), 2.01 -1.72 (m, 7H), 1.53 - 1.30 (m, 12H), 0.96 (s, 3H); LC-MS $(M+H)^+$: 500.6

【０５２８】

実施例７０：(Ｓ)－２－(ビシクロ[２.２.２]オクタン－１－カルボキサミド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２７０)

【化１３５】



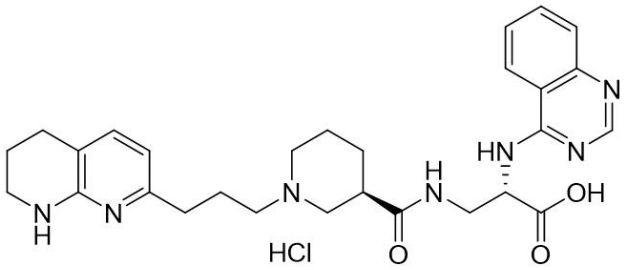
270

化合物２７０を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.48 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 4H), 1.80 - 1.75 (m, 6H), 1.62 - 1.45 (m, 10H); LC-MS $(M+H)^+$: 526.4

【０５２９】

実施例７１：(Ｓ)－２－(キナゾリン－４－イルアミノ)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２７１)

【化１３６】



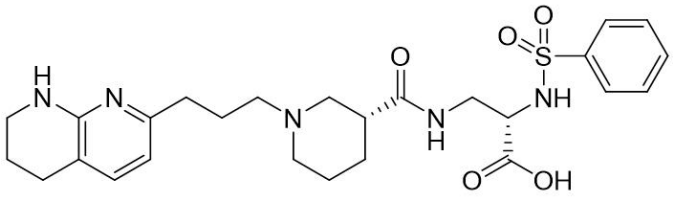
271

化合物２７１を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 3H), 3.07 - 3.02 (m, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 3H), 2.75 - 2.71 (m, 4H), 2.17 - 1.95 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 5H), 1.51 - 1.34 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 518.3

【０５３０】

実施例７２：(Ｓ)－２－(フェニルスルホンアミド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２７２)

【化１３７】



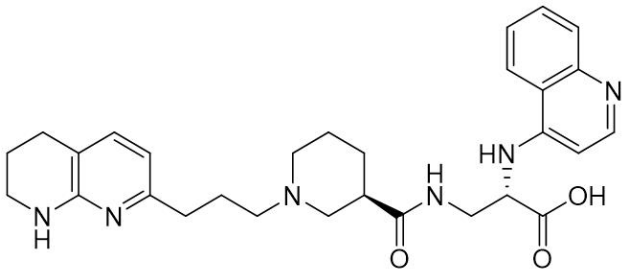
272

化合物２７２を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.13 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.04 - 7.89 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 6H), 2.53 (s, 1H), 2.44 - 2.19 (m, 4H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 530.4

【０５３１】

実施例７３：(Ｓ)－２－(キノリン－４－イルアミノ)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２７３)

【化１３８】



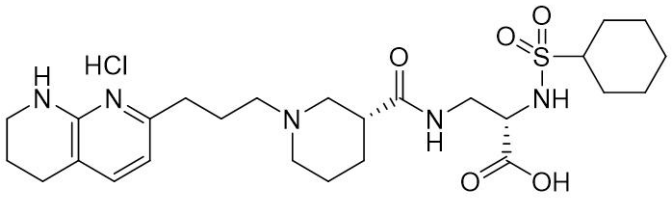
273

化合物２７３を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 6.94 (m, 1H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 2.81 - 2.67 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.09 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.76 (m, 7H), 1.63 - 1.60 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 517

【０５３２】

実施例７４：(Ｓ)－２－(シクロヘキサンスルホンアミド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２７４)

【化１３９】



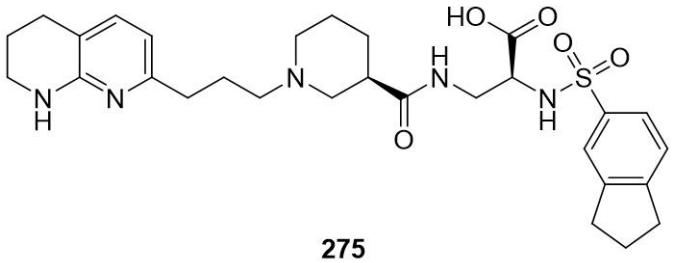
274

化合物２７４を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.19 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 8.41 - 8.27 (m, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 5H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.79 - 2.70 (m, 4H), 2.17 - 2.07 (m, 3H), 2.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.69 (m, 7H), 1.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.51 - 1.04 (m, 6H); LC-MS (M+H)$^+$: 536.3

【０５３３】

実施例７５：(２Ｓ)－２－(インダン－５－イルスルホニルアミノ)－３－[[(３Ｒ)－１－[３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル]ピペリジン－３－カルボニル]アミノ]プロパン酸(２７５)

【化１４０】



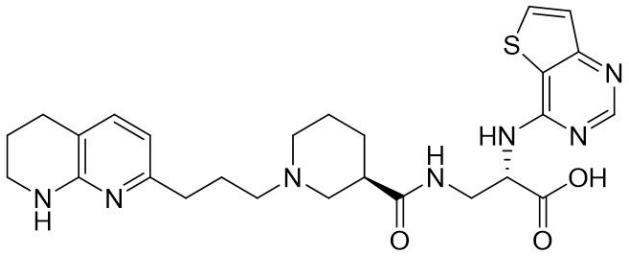
275

化合物２７５を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.29 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.94 (q, J = 7.6Hz, 5H), 2.85 -2.77 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 4H), 1.84 (br s, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 2H),1.53 - 1.47 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 570.3

【０５３４】

実施例７６：(２Ｓ)－３－[[(３Ｒ)－１－[３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル]ピペリジン－３－カルボニル]アミノ]－２－(チエノ[３,２－ｄ]ピリミジン－４－イルアミノ)プロパン酸(２７６)

【化１４１】



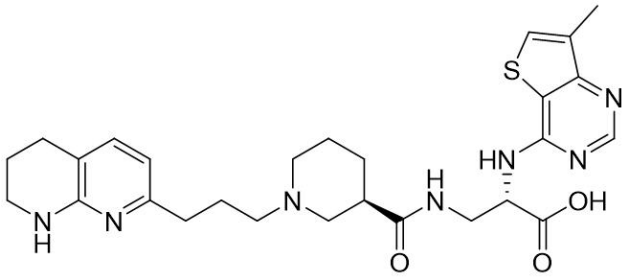
276

化合物２７６を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 6.58 - 6.67 (m, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.77 (m, 5H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 1.92 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.28 - 21.25 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 524.0

【０５３５】

実施例７７：(２Ｓ)－２－[(７－メチルチエノ[３,２－ｄ]ピリミジン－４－イル)アミノ]－３－[[(３Ｒ)－１－[３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル]ピペリジン－３－カルボニル]アミノ]プロパン酸(２７７)

【化１４２】



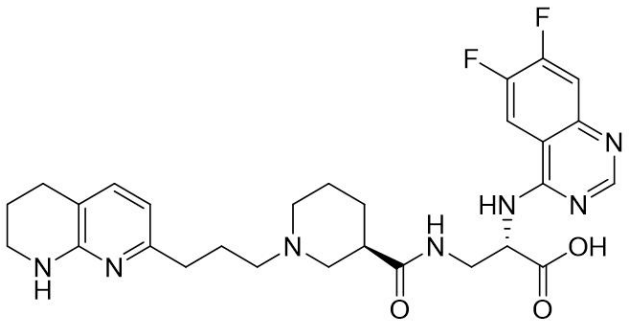
277

化合物２７７を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.25 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.53 - 6.39 (m, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 1H), 3.76 - 3.44 (m, 4H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 4H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.06 - 1.78 (m, 7H), 1.76 - 1.65 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 538.0

【０５３６】

実施例７８：(２Ｓ)－２－[(６,７－ジフルオロキナゾリン－４－イル)アミノ]－３－[[(３Ｒ)－１－[３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル]ピペリジン－３－カルボニル]アミノ]プロパン酸(２７８)

【化１４３】



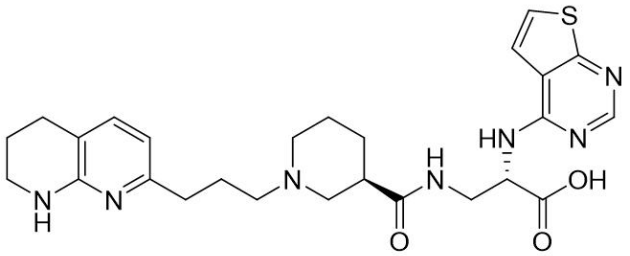
278

化合物２７８を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 - 8.41 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H),4.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H),3.73 - 3.65 (m,1H), 3.60 - 3.48 (m,4H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H),3.19 - 3.11 (m,1H), 3.04 - 2.95 (m,1H), 2.87 - 2.73 (m,3H), 2.68 - 2.64 (m,1H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.59 - 1.42 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 554.0

【０５３７】

実施例７９：(Ｓ)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)－２－(チエノ[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イルアミノ)プロパン酸(２７９)

【化１４４】



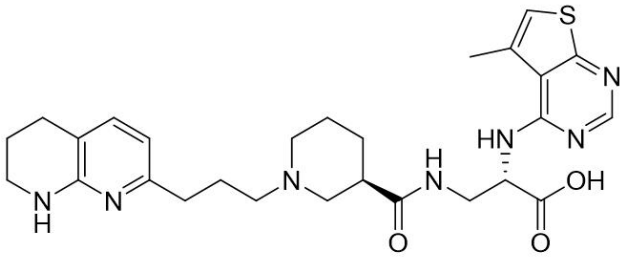
279

化合物２７９を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 14.33 - 14.20 (m, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.00 - 8.92 (m, 1H), 8.65 - 8.62 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.76, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.36, 1H), 6.66 (d, J = 7.24, 1H), 4.87 - 4.83 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 5H), 3.04 (s, 2H), 2.91 - 2.71 (m, 7H), 2.12 - 2.07 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 4H), 1.41 - 1.33 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 524.3

【０５３８】

実施例８０：(Ｓ)－２－((５－メチルチエノ[２,３－ｄ]ピリミジン－４－イル)アミノ)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２８０)

【化１４５】



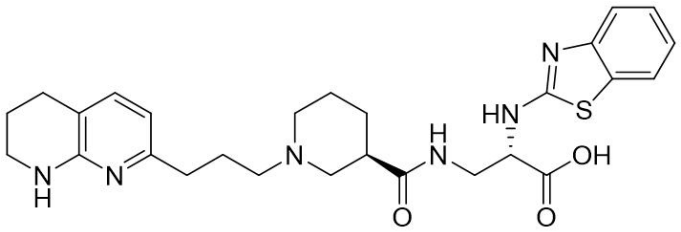
280

化合物２８０を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 - 10.12 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 - 4.78 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.58 (m, 2H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.08 - 2.84 (m, 3H), 2.81 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.61 - 2.33 (m, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 6H), 1.76 - 1.51 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 538.3

【０５３９】

実施例８１：(２Ｓ)－２－(１,３－ベンゾチアゾール－２－イルアミノ)－３－[[(３Ｒ)－１－[３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル]ピペリジン－３－カルボニル]アミノ]プロパン酸(２８１)

【化１４６】



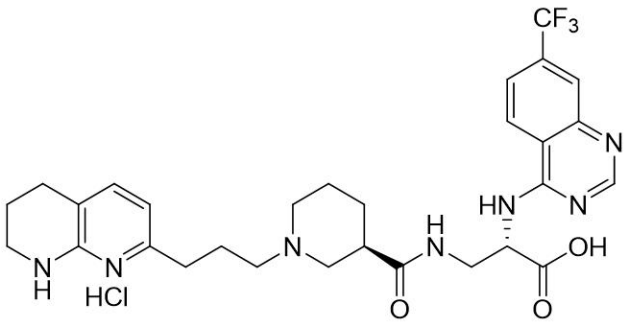
281

化合物２８１を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.48 - 2.19 (m, 7H), 1.80 - 1.68 (m, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 522.6

【０５４０】

実施例８２：(Ｓ)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)－２－((７－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４－イル)アミノ)プロパン酸塩酸塩(２８２)

【化１４７】



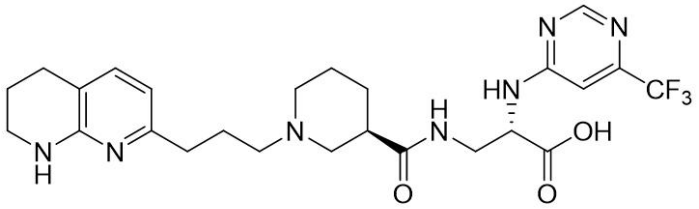
282

化合物２８２を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.22 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.76 - 8.57 (m, 1H), 8.31 - 7.99 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (br s, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 4H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 4H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 5H), 1.48 - 1.30 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 586.0

【０５４１】

実施例８３：(２Ｓ)－３－[[(３Ｒ)－１－[３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル]ピペリジン－３－カルボニル]アミノ]－２－[[６－(トリフルオロメチル)ピリミジン－４－イル]アミノ]プロパン酸(２８３)

【化１４８】



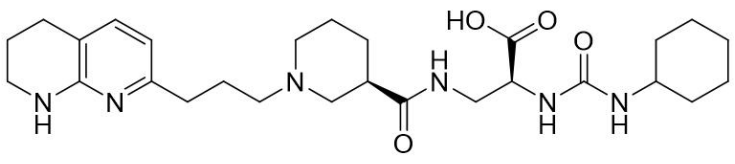
283

化合物２８３を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.22 (m, 4H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.24 (m, 4H), 1.84 - 1.70 (m, 4H), 1.65 -1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 536.3

【０５４２】

実施例８４：(Ｓ)－２－(３－シクロヘキシルウレイド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２８４)

【化１４９】



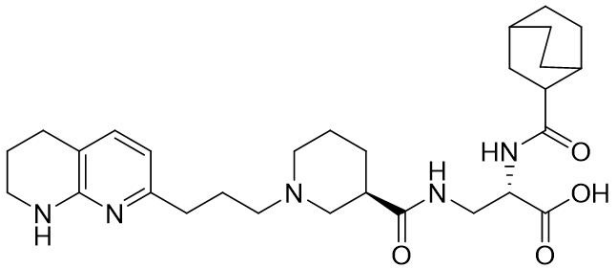
284

化合物２８４を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (br s, 1H), 7.94 - 7.70 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 4H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.12 (m, 6H), 1.78 - 1.68 (m, 6H), 1.66 - 1.57 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 3H), 1.27 - 1.18 (m, 3H), 1.14 - 1.01 (m, 3H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 515.5

【０５４３】

実施例８５：(２Ｓ)－２－(ビシクロ[２.２.２]オクタン－２－カルボキサミド)－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２８５)

【化１５０】



285

化合物２８５を図６に示すスキーム１２を使用して、製造した。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.70 (dd, J_1 = 7.2, J_2 = 4.8, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 6.32 (d, J = 7.2, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 5H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.2, 1H), 6.66 (d, J = 7.2, 1H), 4.87 - 4.83 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 5H), 2.84 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.44 - 2.25 (m, 7H), 1.89 (s, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 5H), 1.63 - 1.53 (m, 5H), 1.47 - 1.40 (m, 7H), 1.25 - 1.23 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^{+}$: 526.1

【０５４４】

次の表５に示す化合物をスキーム１２に提供する一般法またはそれに類似する方法で製造した。

【表４１】

表5

化合物番号	^{1}H NMR データ
310	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 8.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 4H), 2.89 (br s, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.39 - 2.23 (m, 4H), 1.81 - 1.72 (m, 4H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H).
311	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.17 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.45 - 3.25 (m, 8H), 2.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 6H), 1.77 - 1.44 (m, 12H).
312	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 - 8.70 (m, 2H), 8.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 2H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 4H), 2.59 (s, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 4H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H).
313	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.30 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 4H), 2.56 (br s, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 6H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.27 - 1.18 (m, 4H).
348	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.15 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 5H), 2.48 - 2.30 (m, 4H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.42 (m, 4H).
359	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.13 (br s, 2H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J_1 = 11.4 Hz, J_2 = 3.5 Hz, 1H), 3.75 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 5H), 3.30 - 3.20 (m, 5H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 4H), 1.61 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.48 - 1.44 (m, 2H).
360	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.32 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.38 - 3.23 (m, 4H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.45 (br s, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.63 - 1.43 (m, 4H).

【表４２】

化合物番号	^{1}H NMR データ
361	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 3H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 3H), 2.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 5H), 1.57 - 1.48 (m, 1H).
362	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.23 (m, 3H), 2.21 (br s, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 4H), 1.63 - 1.61 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H).
363	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.82 - 7.81 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.26 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.27 - 2.11 (m, 3H), 1.78 - 1.58 (m, 6H), 1.44 (br t, J = 8.0 Hz, 2H).
364	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.58 (s, 2H).
365	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 2H), 7.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.28 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (br s, 1H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 4H), 1.63 - 1.61 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H).
366	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.07 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.81 - 3.57 (m, 3H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 6H), 1.91 - 1.79 (m, 6H), 1.80 - 1.60 (m, 4H).
367	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.65 (m, 1H), 7.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 3H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 2H).

【表４３】

化合物番号	^{1}H NMR データ
368	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 4H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.63 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 3H), 1.79 - 1.57 (m, 6H), 1.49 - 1.38 (m, 2H).
369	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 - 7.40 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 6.34 - 6.28 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 3H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.25 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.62 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 4H), 1.61 (s, 2H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 2H). 1.00 (dd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H).
370	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 (m, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.67 - 7.39 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.85 - 3.57 (m, 2H), 3.48 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.06 - 2.81 (m, 3H), 2.79 - 2.67 (m, 3H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 2.32 (br s, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 7H), 1.68 - 1.49 (m, 2H), 1.08 - 0.85 (m, 2H), 0.81 - 0.67 (m, 2H).
371	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 - 8.14 (m, 3H), 7.66 (br s, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.26 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.63 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.22 (m, 7H), 1.83 - 1.70 (m, 4H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 1.53 - 1.35 (m, 2H), 0.94 - 0.83 (m, 2H), 0.73 - 0.60 (m, 2H).
372	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.82 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.11 (m, 3H), 1.82 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H).
373	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.48 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.82 (m, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.10 (m, 3H), 2.03 - 1.78 (m, 7H), 1.68 - 1.48 (m, 2H).
375	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 - 8.46 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.30 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 6H), 2.47 - 2.31 (m, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 5H), 1.59 - 1.50 (m, 2H).

【表４４】

化合物番号	^{1}H NMR データ
376	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (br s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 4H), 3.29 - 3.28 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.39 - 2.37 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 4H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.55 (br s, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 1H)
448	(400 MHz, CD3CN-d3) δ 10.4 - 9.94 (m, 1H), 8.61 - 8.07 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.04 - 5.81 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 5H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 4H), 1.89 - 1.82 (m, 3H), 1.79 - 1.72 (m 3H), 1.66 - 1.40 (m, 4H).
449	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 4H), 2.82 (br s, 1H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.38 (br s, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 1.77 - 1.59 (m, 6H), 1.47 - 1.45 (m, 2H).
450	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.42 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 2.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 4H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 1.76 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 2H).
451	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 2H), 8.18 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.80 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 5H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.19 (br s, 1H), 1.76 - 1.73 (m, 4H), 1.61 - 1.58 (m, 2H), 1.45 - 1.42 (m, 2H).
526	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.3 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 3H), 2.83 - 2.69 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 5H), 2.00 - 1.75 (m, 12H), 1.67 - 1.55 (m, 4H), 1.32 - 1.27 (m, 2H), 0.90 - 0.88 (m, 6H).
542	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.36 - 2.19 (m, 4H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 2H).

【表４５】

化合物番号	^{1}H NMR データ
543	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.14 (br s, 1H), 8.65 - 8.36 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.99 (br s, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 4H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.55 (br s, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H).
544	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.27 -2.16 (m, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 5H), 1.63 - 1.61 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 2H).
545	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.3 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.43 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 4H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.48 (s, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.82 (m, 2H),1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.50 (d, J = 12.8 Hz, 2H).
546	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (br s, 1H), 7.68 - 7.42 (br s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.45 - 3.21 (m, 7H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.62 (br t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 3H), 2.17 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 4H), 1.59 (br s, 2H), 1.43 (d, J = 2.8 Hz, 6H).
547	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.36 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 8H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.99 - 1.66 (m, 6H), 1.50 - 1.17 (m, 4H), 1.02 - 0.94 (m, 2H).
548	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.67- 3.61 (m, 1H), 3.48 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.71 (m, 10H), 2.58 (s, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 3H), 2.12 - 1.80 (m, 9H), 1.57 - 1.50 (m, 2H).
549	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.30 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 5H), 3.07 (t, J = 9.2 Hz, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.78 - 2.70 (m, 4H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.73 (m, 5H), 1.48 - 1.36 (m, 1H).

【表４６】

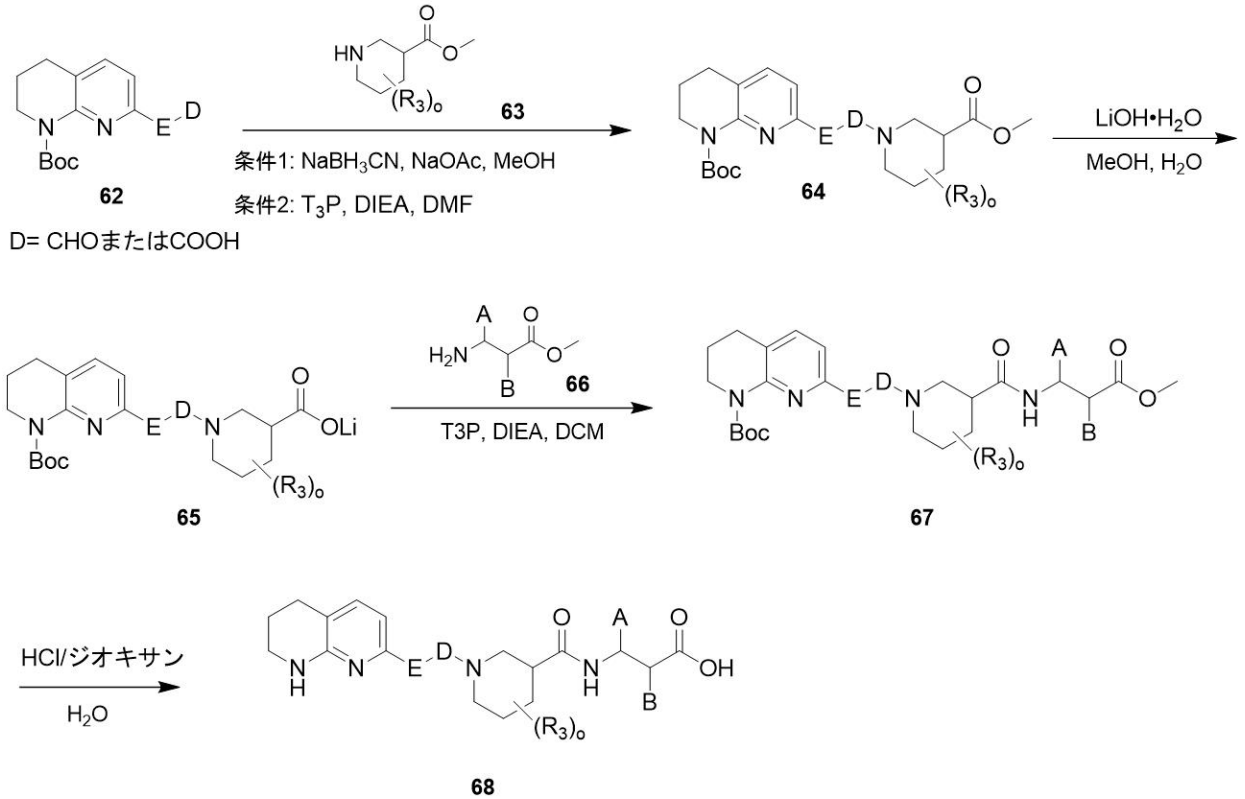
化合物番号	^{1}H NMR データ
550	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 - 8.33 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, J_1 = 12.8 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 5H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 4H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.80 (s, 4H).
562	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 - 8.06 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.11 - 3.70 (m, 3H), 3.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.09 - 2.64 (m, 8H), 2.45 (br s, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 6H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H).
563	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.36 - 6.33 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.59 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (br s, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 7H), 1.77 - 1.76 (m, 4H), 1.62 - 1.59 (m, 2H), 1.47 - 1.45 (m, 2H).
564	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 3H), 7.13 - 7.10 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.96 - 2.90 (m, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 5H), 1.48 - 1.44 (m, 1H).
567	(400 MHz, DMSO+D_2O) δ 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 3H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.35 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 1.81 - 1.52 (m, 8H).
588	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 4H), 3.13 - 2.97 (m, 3H), 2.67 - 2.69 (m, 4H), 2.45 - 2.40 (m, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 4H), 1.80 - 1.71 (m, 4H), 1.61 - 1.43 (m, 4H).
589	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 3H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.46 - 3.43 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 5H), 2.95 - 2.78 (m, 5H), 2.67 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.67 - 1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 2H).
590	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.71 - 6.58 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 5H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.58 (m, 3H), 1.55 - 1.41 (m, 2H).

【表４７】

化合物番号	^{1}H NMR データ
591	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.40 - 6.34 (m, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.30 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.33 - 2.13 (m, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 3H), 1.56 - 1.41 (m, 2H).
592	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.51 - 6.46 (m, 2H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.69 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 3.04 - 2.86 (m, 4H), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.45 - 2.33 (m, 5H), 1.83 - 1.49 (m, 8H).
593	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.50 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 3.43 - 3.41 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 4H), 2.64 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.41 (br s, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 4H), 1.64 - 1.50 (m, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 1H).

【０５４５】

【化１５１】



スキーム１４
図７

上記図７、スキーム１４は、一般式６８の化合物の一般的合成を示す。

【０５４６】

化合物６４の製造

条件１：化合物６２(１.００当量)および化合物６３(１.１当量)のＭｅＯＨ溶液に、ＮａＯＡｃ(２.００当量)およびＡｃＯＨ(０.２００当量)を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、$NaBH_3CN$(２.００当量)を添加し、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、H_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄した。有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣまたはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣで精製して、化合物６４を得た。

【０５４７】

条件２：カルボン酸６２(１.００当量)のＤＭＦ溶液に、化合物６３(１.０５当量)、Ｔ３Ｐ(１.５０当量)およびＤＩＥＡ(３.００当量)を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物６４を得た。

【０５４８】

化合物６５の製造

化合物６４(１.００当量)のＭｅＯＨ溶液に、$LiOH \cdot H_2O$(２.００当量)のH_2O(０.５００mL)溶液を添加し、次いで混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応完了後、混合物を濃縮して、化合物６５を含む残渣を得た。

【０５４９】

化合物６７の製造

化合物６５(１.００当量)のＤＭＦ溶液に、Ｔ３Ｐ(１.５０当量)、アミノエステル６６(１.２０当量)およびＤＩＥＡ(３.００当量)を添加し、次いで混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応完了後混合物を濾過し、残渣を分取ＴＬＣまたはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣで精製して、化合物６７を得た。

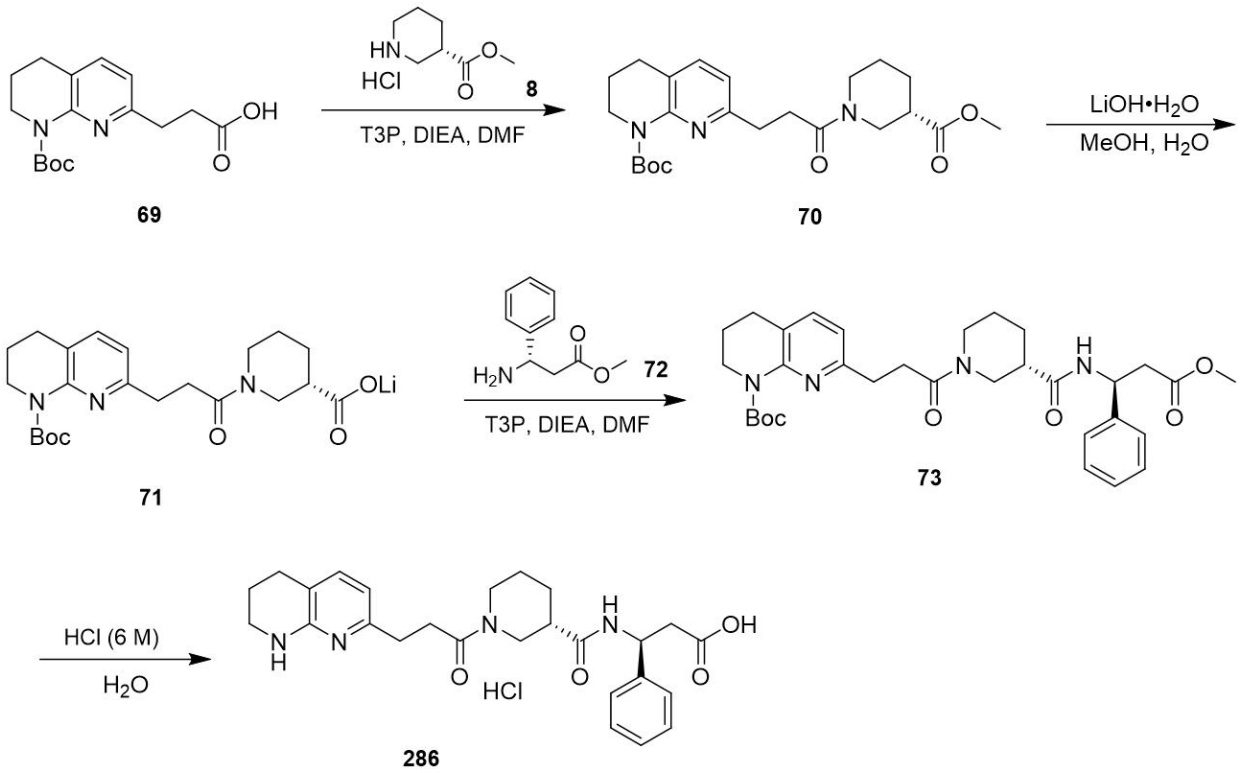
【０５５０】

化合物６８の製造

化合物６７(１.００当量)をＨＣｌ／ジオキサンの溶液に溶解し、次いで混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーまたは分取ＨＰＬＣで精製して、化合物６８を得た。

【０５５１】

【化１５２】



スキーム１５

上記スキーム１５は、化合物２８６の合成を示し、図７、スキーム１４に示す一般式６８の化合物の製造を例示する。

【０５５２】

化合物７０の製造

化合物６９(２００mg、６５３μmol、１.００当量)のＤＭＦ(２.００mL)溶液に、化合物８(１２３mg、６８５μmol、１.０５当量、ＨＣｌ)、Ｔ３Ｐ(６２３mg、９７９μmol、５８２.μL、５０.０％純度、１.５０当量)およびＤＩＥＡ(２５３mg、１.９６mmol、３４１μL、３.００当量)を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣカラム：Phenomenex Gemini NX-C18(７５×３０mm×３μm)；移動相：[水(１０mM NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ％：２８％～５８％、８分で精製して、化合物７０(８０.０mg、１８５μmol、２８.４％収率)を白色固体として得た。LC-MS $(M+H)^+$: 432.3

【０５５３】

化合物７１の製造

化合物７０(８０.０mg、１８５μmol、１.００当量)のＭｅＯＨ(１.００mL)溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O(１５.６mg、３７１μmol、２.００当量)のH_2O(０.５００mL)溶液を添加し、次いで、混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮して、化合物７１(７８.０mg、１８４μmol、９９.１％収率、Ｌｉ)を白色固体として得た。LC-MS $(M+H)^+$: 418.5

【０５５４】

化合物７３の製造

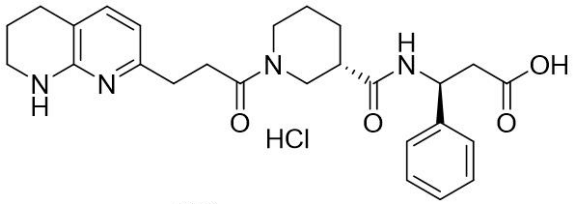
化合物７１(７８.０mg、１８４μmol、１.００当量、Ｌｉ)のＤＭＦ(１.５０mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(１７５mg、２７６μmol、１６４μL、５０.０％純度、１.５０当量)を化合物７２(４７.６mg、２２１μmol、１.２０当量、ＨＣｌ)およびＤＩＥＡ(７１.３mg、５５１μmol、９６.０μL、３.００当量)と共に添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm×５μm；移動相：[水(０.０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：３５％～６５

％、１０分)で精製して、化合物７３(４０.０mg、６９.１μmol、３７.６％収率)を灰白色固体として得た。LC-MS (M+H)+: 579.5

【０５５５】

実施例８６：(Ｓ)－３－フェニル－３－((Ｓ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロパノイル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２８６)

【化１５３】



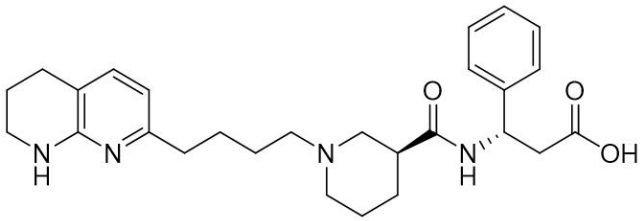
286

化合物７３(４０.０mg、６９.１μmol、１.００当量)をＨＣｌ(６.００Ｍ、２.００mL、１７４当量)の溶液に溶解し、混合物を６０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：3_Phenomenex Luna C18 ７５×３０mm×３μm；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：１４％～３４％、７分)で精製して、化合物２８６(２１.５２mg、４３.０μmol、６２.１％収率、９９.９％純度、ＨＣｌ)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, T = 80 ℃) δ 8.14 (br s, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m,4H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 1H), 3.89 - 3.87 (m, 1H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.90 - 2.88 (m, 3H), 2.82 - 2.81 (m,2H), 2.76 - 2.69 (m, 5H), 1.87 - 1.84 (m, 3H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.39 - 1.37 (m, 1H); LC-MS (M+H)+: 466.5

【０５５６】

実施例８７：(Ｓ)－３－フェニル－３－((Ｓ)－１－(４－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)ブチル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２９４)

【化１５４】



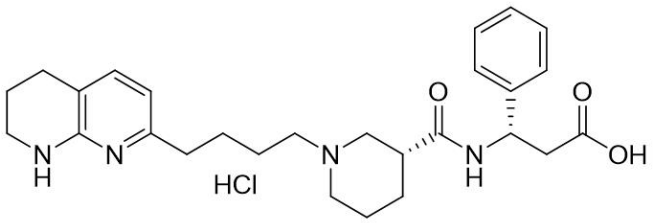
287

化合物２８７をスキーム１４、図７に示す方法を使用して製造した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.2 (br s, 1H), 12.3 (br s, 1H), 10.7 (br s, 1H), 8.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 3H), 3.03 (br s, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 3H), 2.73 - 2.66 (m, 6H), 2.82 - 1.68 (m, 10H), 1.44 (br s, 1H); LC-MS (M+H)+: 465.5

【０５５７】

実施例８８：(Ｓ)－３－フェニル－３－((Ｒ)－１－(４－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)ブチル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２８８)

【化１５５】



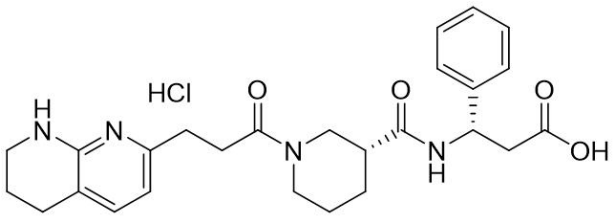
288

化合物２８８をスキーム１４、図７に示す方法を使用して製造した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.09 (s, 1H), 10.62 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.05 (brs, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 7H), 2.52 - 2.51 (m,. 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.34 - 1.30 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 465.3

【０５５８】

実施例８９：(Ｓ)－３－フェニル－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロパノイル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸塩酸塩(２８９)

【化１５６】



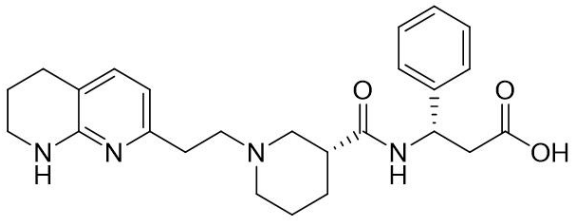
289

化合物２８９をスキーム１４、図７に示す方法を使用して製造した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.99 - 13.79 (m, 1H), 8.50 (dd, J_1 = 28.0 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.66 - 6.22 (m, 1H), 5.16 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 4.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 6H), 1.86 - 1.42 (m, 6H); LC-MS (M+H)$^+$: 465.3

【０５５９】

実施例９０：(Ｓ)－３－フェニル－３－((Ｒ)－１－(２－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)エチル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(２９０)

【化１５７】



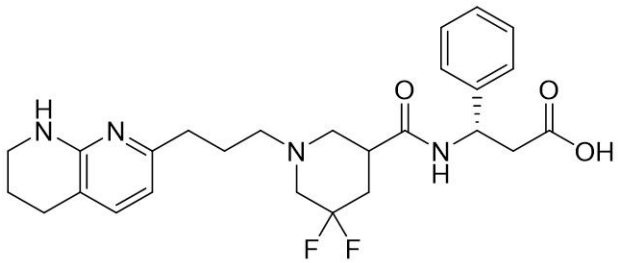
290

化合物２９０をスキーム１４、図７に示す方法を使用して製造した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (br s, 2H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.07 (br s, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 4H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.39 (m, 4H), 2.15 - 1.49 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 437.4

【０５６０】

実施例９１：(３Ｓ)－３－(５,５－ジフルオロ－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)－３－フェニルプロパン酸(２９１)

【化１５８】



291

化合物２９１をスキーム１４、図７に示す方法を使用して製造し、ラセミ体を慣用法を使用して分割した。

【０５６１】

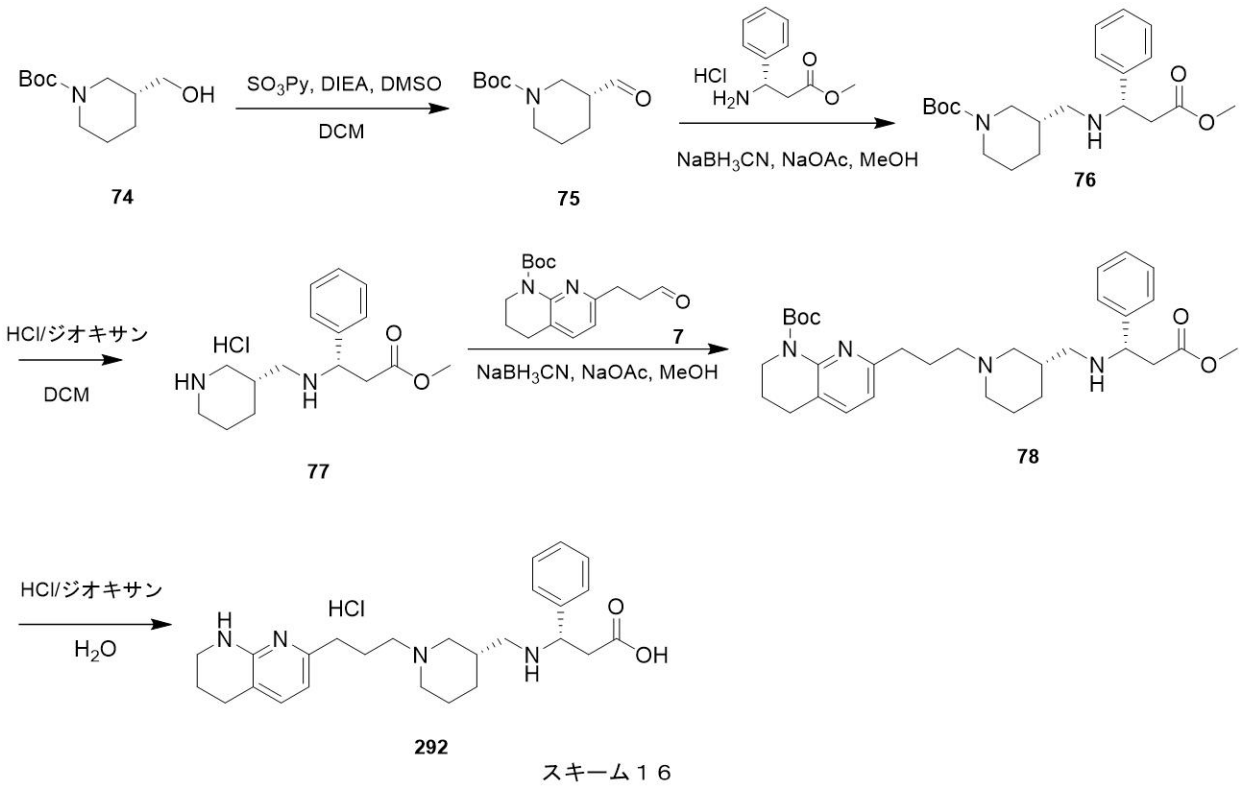
２９１－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.3 - 10.6 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.36 - 5.19 (m, 1H), 3.51 - 3.33 (m, 3H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 4H), 2.74 - 2.64 (m, 3H), 2.60 - 2.43 (m, 3H), 2.26 - 2.04 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 487.4

【０５６２】

２９１－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (s, 1H), 9.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.26 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.82 (m, 3H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.15 - 1.94 (m, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 3H); LC-MS $(M+H)^+$: 487.3

【０５６３】

【化１５９】



スキーム１６

スキーム１６は化合物２９２の合成を示す。

【０５６４】

化合物７５の製造

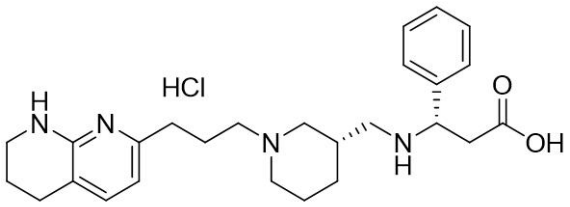
化合物７４(１.００ｇ、４.６４ｍｍｏｌ、１.００当量)のＤＣＭ(１０.０ｍＬ)溶液に、ＤＭＳＯ(１.０９ｇ、１３.９ｍｍｏｌ、１.０９ｍＬ、３.００当量)、ＤＩＥＡ(１.８０ｇ、１３.９ｍｍｏｌ、２.４３ｍＬ、３.００当量)およびSO_3･Ｐｙ(２.２２ｇ、１３.９ｍｍｏｌ、３.００当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和クエン酸溶液(２０.０ｍＬ×３)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物７５(１.５０ｇ、粗製、７２％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 3.85 - 3.04 (m, 4H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.70 - 1.46 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.30 - 1.25 (m, 1H)

【０５６５】

化合物７６の製造

化合物７５(１.２０ｇ、５.６３ｍｍｏｌ、１.００当量)およびメチル(Ｓ)－３－アミノ－３－フェニルプロパノエート(１.４６ｇ、６.７５ｍｍｏｌ、１.２０当量、ＨＣｌ)のＭｅＯＨ(１５.０ｍＬ)溶液に、ＡｃＯＮａ(６００ｍｇ、７.３１ｍｍｏｌ、１.３０当量)および$NaBH_3CN$(７０７ｍｇ、１１.２ｍｍｏｌ、２.００当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃で水(１０.０ｍＬ)の添加でクエンチし、次いで酢酸エチル(２０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(３０.０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、R_f＝０.４０)で精製した。化合物７６(０.３８０ｇ、１.０１ｍｍｏｌ)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.26 (m, 4H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 2H), 3.34 - 3.62 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.38 (s, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.10 - 0.94 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 377.3

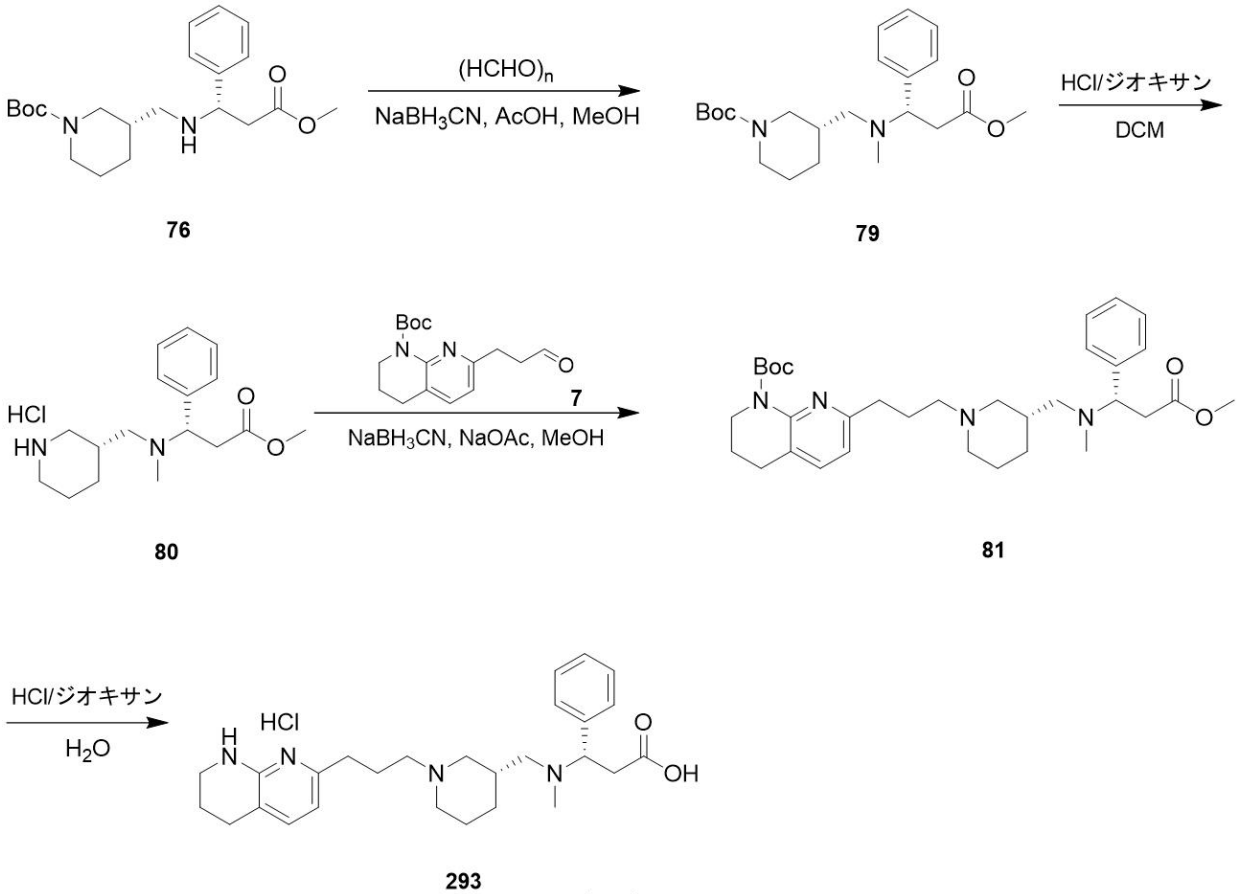
【０５６６】
化合物７７の製造
化合物７６(１５０mg、３９８μmol、１.００当量)のＤＣＭ(２.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、９９.６μL、１.００当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、化合物７７(１２４mg、粗製、９２.０％収率　ＨＣｌ)を白色固体として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 277.3
【０５６７】
化合物７８の製造
化合物７７(１００mg、３２０μmol、１.０６当量、ＨＣｌ)のＭｅＯＨ(２.００mL)溶液に、ＡｃＯＮａ(３２.２mg、３９２μmol、１.３０当量)、$NaBH_3CN$(１９.０mg、３０１μmol、１.００当量)および化合物７(８７.６mg、３０１μmol、１.００当量)を添加した。反応混合物を０℃で水(２.００mL)の添加でクエンチし、次いで酢酸エチル(５.００mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(５.００mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ(塩基性条件、カラム：Phenomenex Gemini-NX C18　７５×３０mm×３μm；移動相：[水(１０mM　NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ％：４０％～７０％、８分)で精製して、化合物７８(５０.０mg、９０.８μmol、３０.１％収率)を無色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 551.6
【０５６８】
実施例９２：(Ｓ)－３－フェニル－３－(Ｓ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－イル)メチル)アミノ)プロパン酸塩酸塩(２９２)
【化１６０】



292

化合物７８(４０.０mg、７２.６μmol、１.００当量)のH_2O(１.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.４５mL、８０.０当量)を添加した。混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２９２(２９.３６mg、６０.０μmol、８２.６％収率、９６.７％純度、ＨＣｌ)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.3 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.69 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 3.17 - 2.90 (m, 4H), 2.87 - 2.54 (m, 7H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.63 (m, 5H), 1.10 - 0.95 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 437.2
【０５６９】

【化１６１】



スキーム１７

スキーム１７は、化合物２９３の合成を示す。

【０５７０】

化合物７９の製造

化合物７６(０.２５０ｇ、６６４μmol、１.００当量)のＭｅＯＨ(４.００mL)溶液に、ＨＣＨＯ(２３.９mg、７９７μmol、２１.９μL、１.２０当量)、$NaBH_3CN$(８３.５mg、１.３３mmolおよびＡｃＯＨ(３９９μg、６.６４μmol、０.３８０μL、０.０１００当量)を添加した。反応混合物に０℃で水(４.００mL)を添加してクエンチし、次いで酢酸エチル(５.００mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(５.００mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ(SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、R_f＝０.６０)で精製して、化合物７９(１６０mg、粗製)を無色油状物として得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 - 7.22 (m, 5H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.99 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 2.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.33- 1.21 (m, 1H), 1.07- 0.92 (m, 1H)

【０５７１】

化合物８０の製造

化合物７９(１３０mg、３３３μmol、１.００当量)のＤＣＭ(１.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、５.８３mL、７０.０当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、減圧下濃縮して、化合物８０(１０９mg、粗製、９６.８％収率、ＨＣｌ)を白色固体として得た。LC-MS $(M+H)^+$: 291.1,

【０５７２】

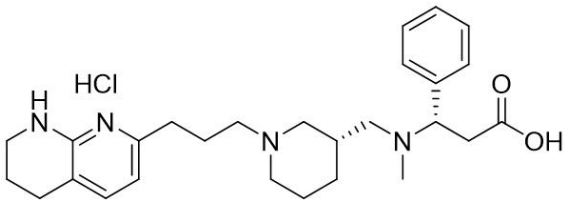
化合物８１の製造

化合物８０(１０８mg、３３０μmol、１.００当量、ＨＣｌ)のＭｅＯＨ(２.００mL)溶液に、ＡｃＯＮａ(３２.５mg、３９６μmol、１.２０当量)、$NaBH_3CN$(４１.５mg、６６１μmol、２.００当量)および化合物７(１０６mg、３６３μmol、１.１０当量)を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物に０℃で水(３.００mL)を添加してクエンチし、次いで酢酸エチル(４.００mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(４.００mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ(中性条件；カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm×５μm；移動相：[水(１０mM NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ％：５２％～８２％、１０分)で精製した。化合物８１(９１.０mg、９２.５μmol、２７.９％収率、５７.４％純度)を黄色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 565.6

【０５７３】

実施例９３：(Ｓ)－３－(メチル((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－イル)メチル)アミノ)－３－フェニルプロパン酸塩酸塩(２９３)の製造

【化１６２】

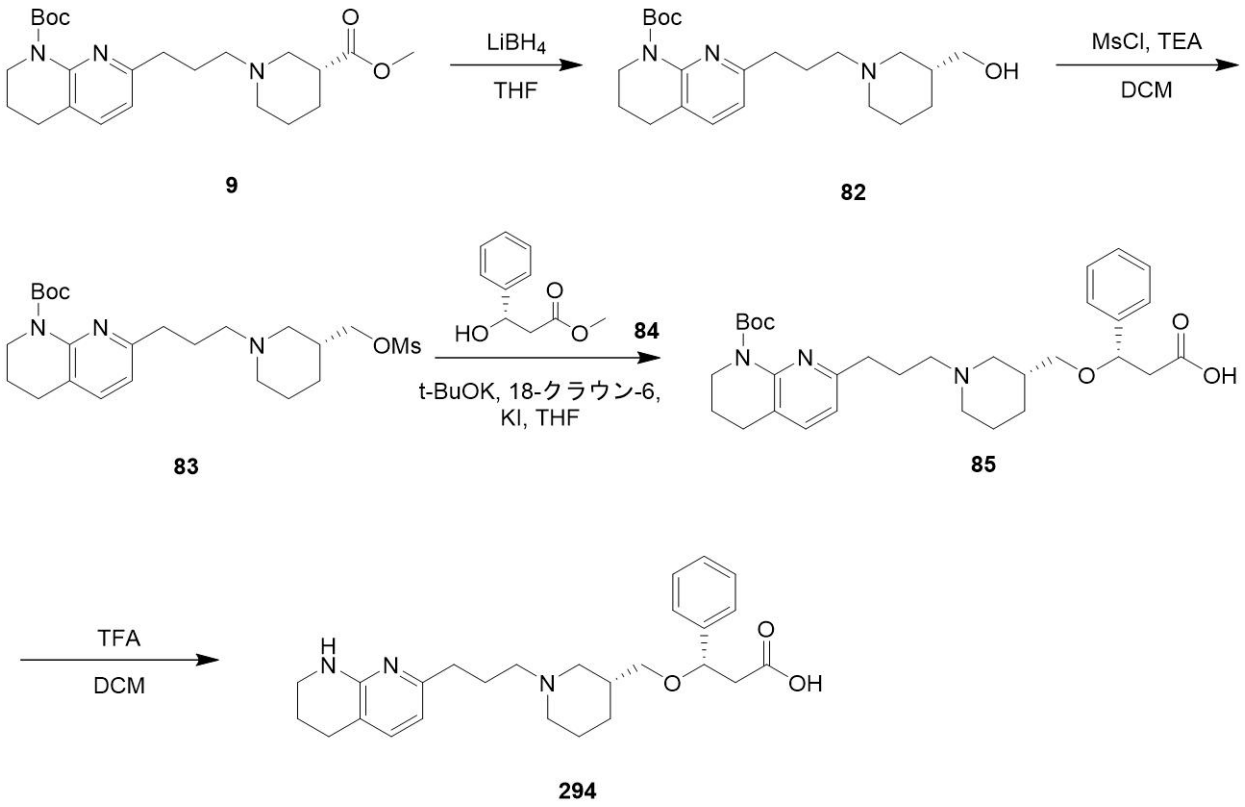


293

化合物８１(８１.０mg、１４３μmol、１.００当量)のH_2O(１.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００M、２.５１mL、７０.０当量)を添加した。混合物を６０℃で４時間撹拌し、減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ(ＨＣｌ条件；3_Phenomenex Luna C18 ７５×３０mm×３μm；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＣＡＮ]；Ｂ％：４％～２４％、７分)で精製して、化合物２９３(５６.５mg、１１０μmol)を明黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.6 - 14.2 (m, 1H), 11.3 - 11.0 (m, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 6.79 - 6.60 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 3.34 - 2.90 (m, 5H), 2.85 - 2.50 (m, 10H), 2.30 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.65 (m, 5H), 1.18 - 0.94 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 451.3

【０５７４】

【化１６３】



スキーム１８

スキーム１８は、化合物２９４の合成を示す。

【０５７５】

化合物８２の製造

化合物9(1.20g、2.87mmol、1.00当量)のＴＨＦ(１５.０mL)溶液に、ＬｉＢＨ$_4$(４Ｍ、９３４μL、1.30当量)を０℃でＮ$_2$下添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌し、１０℃で飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液を４０.０mLによりクエンチし、酢酸エチル(４０.０mL×３)で抽出し、合わせた有機層を塩水２０.０mLで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を精製せずに直接次工程で使用した。化合物８２(1.10g、粗製)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 - 7.38 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 4H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 2.94 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.44 - 2.21 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 4H), 1.69 - 1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); LC-MS (M+H)$^+$: 390.4

【０５７６】

化合物８３の製造

化合物８２(1.10g、2.82mmol、1.00当量)のＤＣＭ(２０.０mL)溶液に、ＭｓＣｌ(６４７mg、5.65mmol、４３７μL、2.00当量)およびＴＥＡ(８５７mg、8.47mmol、1.18mL、3.00当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液(３０.０mL)でクエンチし、ＤＣＭ(３０.０mL×３)で抽出した。次いで、合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を精製せずに直接次工程で使用した。化合物８３(1.20g、粗製)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 2H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 5

H), 2.51 - 2.19 (m, 4H), 1.98 - 1.84 (m, 4H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.56 - 1.52 (m, 9H); LC-MS (M+H)+: 468.5

【０５７７】

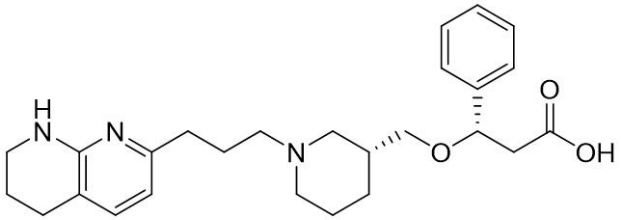
化合物８５の製造

化合物８３(１３０mg、７２１μmol、１.００当量)および化合物８４(３０４mg、６４９μmol、０.９００当量)のＴＨＦ(１０.０mL)溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ(８９.０mg、７９４μmol、１.１０当量)、１８－クラウン－６(１５３mg、５７７μmol、０.８００当量)、ＫＩ(３５.９mg、２１６μmol、０.３００当量)を添加した。混合物を９０℃で４時間撹拌し、H_2O(２０.０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm×５μm；移動相：[水(１０mM NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ%：４９%～７９%、９分)で精製して、化合物８５(１５.０mg、２７.９μmol、３.８７%収率)を黄色油状物として得た。LC-MS (M+H)+: 538.5

【０５７８】

実施例９４：(Ｓ)－３－フェニル－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－イル)メトキシ)プロパン酸(２９４)

【化１６４】

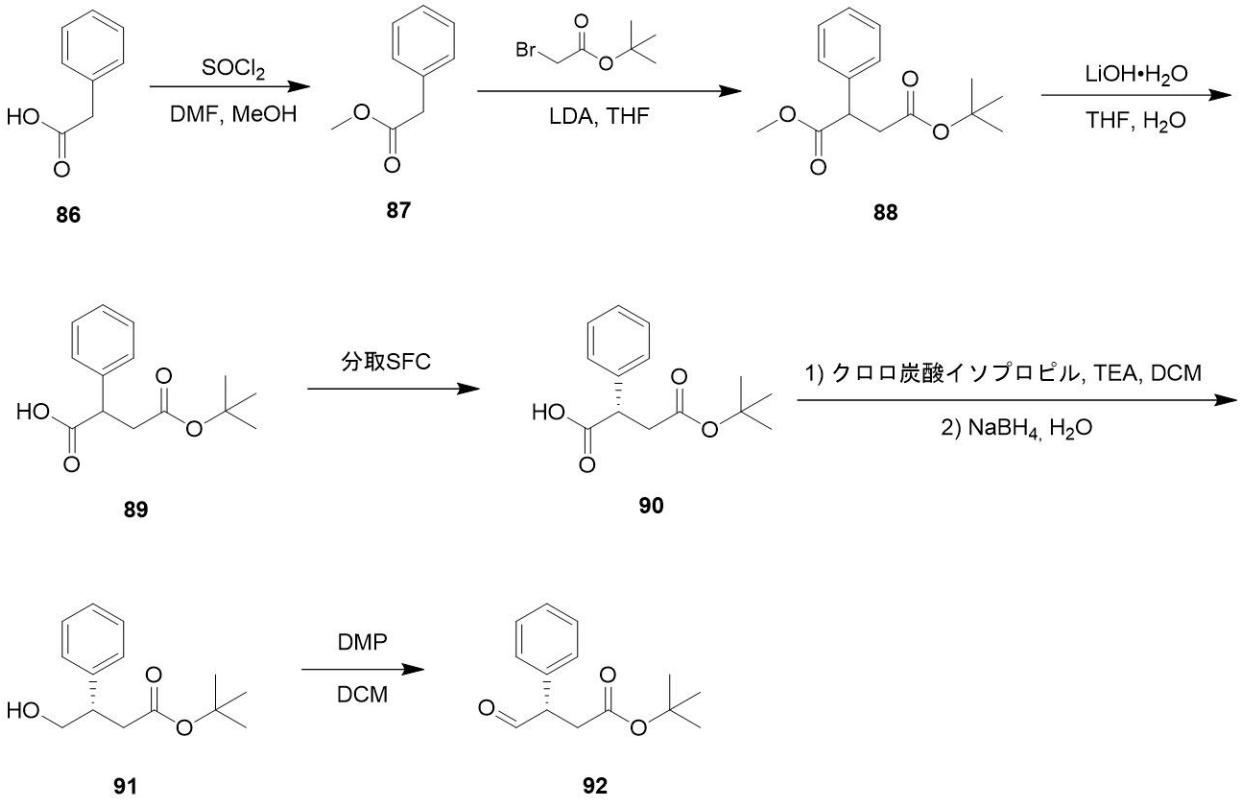


294

化合物８５(１０.０mg、１８.６μmol、１.００当量)のＤＣＭ(０.５００mL)溶液に、ＴＦＡ(１５４mg、１.３５mmol、０.１００mL、７２.６当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、０℃で飽和$NaHCO_3$溶液によりｐＨ約７に調節し、H_2O(１０.０mL)で希釈し、ＤＣＭ(１５.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm×５μm；移動相：[水(１０mM NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ%：３１%～６４%、９分)で精製して、化合物２９４(４.１０mg、８.７９μmol、４７.３%収率)を黄色ガム状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.55 - 5.47 (m, 1H), 4.93 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 2.79 (brs, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.42 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.84 (brs, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.06 - 0.88 (m, 1H); LC-MS (M+H)+: 438.4

【０５７９】

【化１６５】



スキーム１９

スキーム１９は、中間体９２の合成を示す。

【０５８０】

化合物８７の製造

化合物８６(１５.０ｇ、１１０mmol、１３.９mL、１.００当量)のＭｅＯＨ(５０.０mL)溶液に、ＳＯＣｌ$_2$(２６.２ｇ、２２０mmol、１６.０mL、２.００当量)を０℃で添加した。次いで、ＤＭＦ(８０５mg、１１.０mmol、８４８μL、０.１００当量)を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物８７(１２.０ｇ、７９.９mmol、７２.５％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.24 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.62 - 3.61 (m, 2H); LC-MS $(M+H)^+$: 151.1

【０５８１】

化合物８８の製造

化合物８７(５.００ｇ、３３.３mmol、４.６７mL、１.００当量)のＴＨＦ(５０.０mL)溶液に、ＬＤＡ(２.００Ｍ、１８.３mL、１.１０当量)を－７８℃でＮ$_2$雰囲気下に滴下し、混合物を－７８℃で２時間撹拌し、次いでｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート(７.１４ｇ、３６.６mmol、５.４１mL、１.１０当量)を滴下した。次いで、混合物を－７８℃でさらに２時間撹拌し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液(３０.０mL)を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ(３０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をＨ$_2$Ｏ(５０.０mL)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それを逆相ＨＰＬＣ(０.１％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ)で精製して、化合物８８(５.００ｇ、１８.９mmol、５６.８％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.28 (m, 5H), 4.03 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H)

【０５８２】

化合物８９の製造

化合物８８(５.００ｇ、１８.９ｍｍｏｌ、１.００当量)のＴＨＦ(５０.０ｍＬ)溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O(１.５９ｇ、３７.８ｍｍｏｌ、２.００当量)のH_2O(１０.０ｍＬ)溶液を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、H_2O(３０.０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０.０ｍＬ×２)で抽出した。水相のｐＨをＨＣｌ溶液(１.００Ｍ)の添加により約４に調節し、次いで再びＥｔＯＡｃ(５０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(５０.０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、化合物８９(４.００ｇ、１６.０ｍｍｏｌ、粗製)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.30 (m, 5H), 4.05 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 10.0 Hz, 1H), 2.63 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H); LC-MS $(M-H)^+$: 249.2

【０５８３】

化合物９０の製造

立体化合物８９の異性体を分取ＳＦＣ(カラム：DAICEL Chiralpak IG(２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０μｍ)；移動相：[０.１％NH_3H_2O　ＩＰＡ]；Ｂ％：３０％～３０％、２.０；４０分)で分割した。化合物９０(９００ｍｇ、３.６０ｍｍｏｌ、４５.０％収率)を黄色油状物として得た。LC-MS: $(M-H)^+$:249.1

【０５８４】

化合物９１の製造

化合物９０(９００ｍｇ、３.６０ｍｍｏｌ、１.００当量)およびクロロ炭酸イソプロピル(４８５ｍｇ、３.９６ｍｍｏｌ、５４９μＬ、１.１０当量)のＤＣＭ(１０.０ｍＬ)溶液に、ＴＥＡ(３６４ｍｇ、３.６０ｍｍｏｌ、５００μＬ、１.００当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、H_2O溶液(３０.０ｍＬ)を添加し、混合物をＤＣＭ(２０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をH_2O(３０.０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝５：１)で精製して、化合物９１(５００ｍｇ、２.１２ｍｍｏｌ、５９.３％収率)を明黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 3.79 - 3.76 (m, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.73 (dd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)

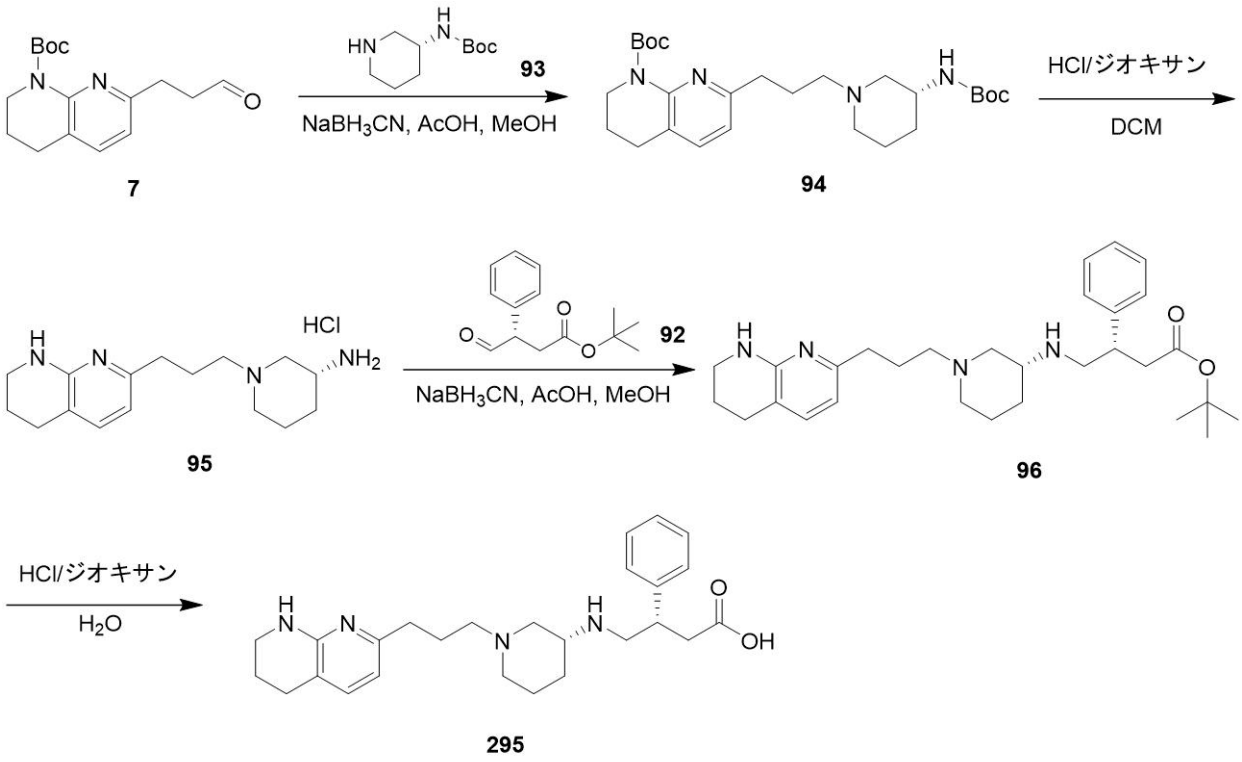
【０５８５】

化合物９２の製造

化合物９１(２００ｍｇ、８４６μｍｏｌ、１.００当量)のＤＣＭ(５.００ｍＬ)溶液に、ＤＭＰ(４６７ｍｇ、１.１０ｍｍｏｌ、３４１μＬ、１.３０当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、２０.０％Na_2SO_3溶液(２０.０ｍＬ)を添加し、混合物をＤＣＭ(２０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をH_2O(２０.０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、化合物９２(１８０ｍｇ、粗製)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 4.09 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 3.07 (dd, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 2.56 (dd, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 10.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)

【０５８６】

【化１６６】



スキーム２０

スキーム２０は、化合物２９５の合成を示す。

【０５８７】

化合物９４の製造

化合物7(３００mg、１.０３mmol、１.００当量)および化合物９３(２２８mg、１.１４mmol、１.１０当量)のＭｅＯＨ(３.００mL)溶液に、ＡｃＯＨ(６.２０mg、１０３μmol、５.９１μL、０.１００当量)を添加した。混合物を２５℃で０.５時間撹拌し、次いでＮａＢＨ$_3$ＣＮ(１３０mg、２.０７mmol、２.００当量)を添加し、混合物を２５℃でさらに２時間撹拌し、濃縮し、Ｈ$_2$Ｏ(２０.０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(３０.０mL)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm×５μm；移動相：[水(１０mM ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$)－ＡＣＮ]；Ｂ％：５１％～８１％、９分)で精製して、化合物９４(２５０mg、５２７μmol、５１.０％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 3.76 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.72 (q, J = 6.4 Hz, 4H), 2.47 (br s, 2H), 2.36 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.62 (s, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H); LC-MS (M+H)$^+$: 475.2

【０５８８】

化合物９５の製造

化合物９４(２５０mg、５２７μmol、１.００当量)のＤＣＭ(３.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.００mL、７.５９当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮して、化合物９５(１６０mg、５１５μmol、粗製)を黄色固体として得た。

【０５８９】

化合物９６の製造

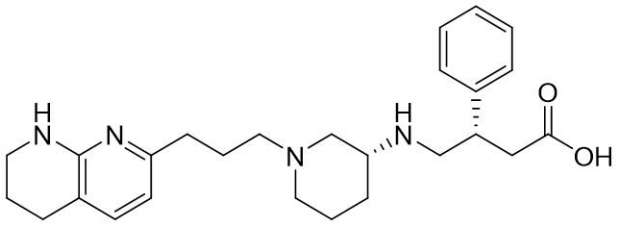
化合物９５(１５０mg、４８３μmol、１.００当量、ＨＣｌ)および化合物９２(１１３mg、４８３μmol、１.００当量)のＭｅＯＨ(５.００mL)溶液に、ＡｃＯＨ(２.９０m

g、４８.３μmol、２.７６μL、０.１００当量)を添加した。混合物を２５℃で０.５時間撹拌し、$NaBH_3CN$(４５.５mg、７２４μmol、１.５０当量)を添加し、混合物を２５℃でさらに１.５時間撹拌し、濃縮し、H_2O(２０.０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：3_Phenomenex Luna C18　７５×３０mm×３μm；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：１２％～３２％、６.５分)で精製して、化合物９６(１５０mg、３０４μmol、６３.１％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 4H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.51 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.43 - 3.41 (m, 4H), 3.18 - 2.94 (m, 6H), 2.81 - 2.72 (m, 6H), 2.19 - 2.07 (m, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.82 (m, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.19 (s, 9H); LC-MS: $(M+H)^+$: 493.2

【０５９０】

実施例９５：(Ｓ)－３－フェニル－４－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－イル)アミノ)ブタン酸(２９５)

【化１６７】

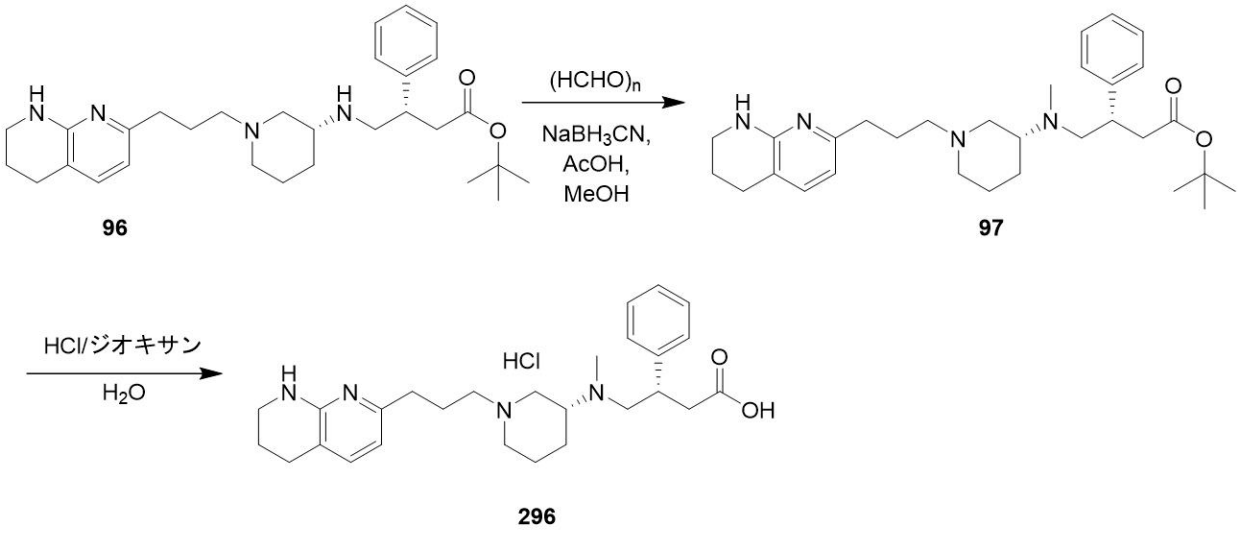


295

化合物９６(４０.０mg、８１.２μmol、１.００当量)のH_2O(１.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.００mL、４９.３当量)を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge　１５０×２５mm×５μm；移動相：[水(１０mM　NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ％：２５％～５５％、１０分)で精製して、化合物２９５(１０.１６mg、２３.０μmol、２８.３％収率、９８.８％純度)を明黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.26 - 6.23 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.75 - 2.74 (m, 3H), 2.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.41 - 2.39 (m, 3H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 5H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.18 - 1.16 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 437.4

【０５９１】

【化１６８】



96　97　296

スキーム２１

スキーム２１は、化合物２９６の合成を示す。

【０５９２】

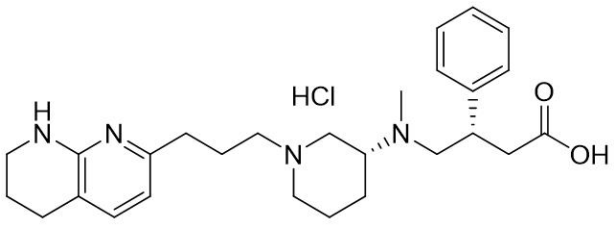
化合物９７の製造

化合物９６(４０.０mg、８１.２μmol、１.００当量)および(ＨＣＨＯ)n(２０.０mg)のＭｅＯＨ(１.００mL)溶液に、ＡｃＯＨ(４.８８mg、８１.２μmol、４.６４μL、１.００当量)を添加した。混合物を２５℃で０.５時間撹拌し、ＮａＢＨ３ＣＮ(７.６５mg、１２２μmol、１.５０当量)を添加し、混合物を２５℃でさらに１時間撹拌し、濃縮し、Ｈ２Ｏ(２０.０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０.０mL×５)で抽出した。合わせた有機抽出物をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(ジクロロメタン：メタノール＝１０：１、Ｒｆ＝０.４)で精製して、化合物９７(３５.０mg、６９.１μmol、８５.１％収率)を黄色油状物として得た。LC-MS (M+H)+: 507.5

【０５９３】

実施例９６：(Ｓ)－４－(メチル((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－イル)アミノ)－３－フェニルブタン酸(２９６)

【化１６９】



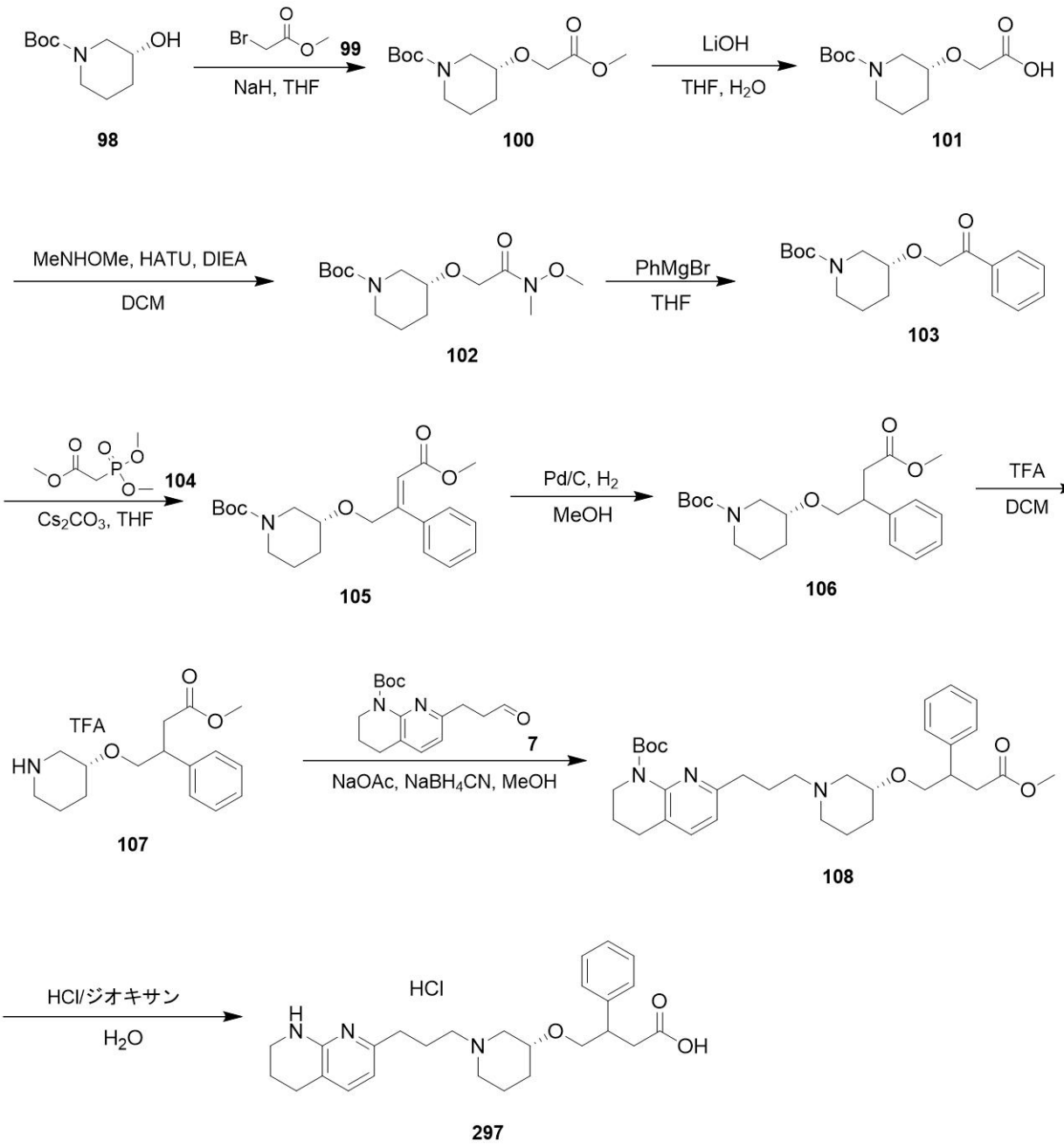
296

化合物９２(３５.０mg、６９.１μmol、１.００当量)のＨ２Ｏ(１.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.００mL、５７.９当量)を０℃で添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：3_Phenomenex Luna C18　７５×３０mm×３μm；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：１％～２１％、６.５分)で精製して、化合物２９６(６.８６mg、１３.９μmol、２０.１％収率、９１.４％純度)を明黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.4 (br s, 1H), 11.5 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.28 - 7.

27 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 3H), 2.79 - 2.74 (m, 5H), 2.70 - 2.66 (m, 4H), 2.27 - 2.14 (m, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.82 - 1.79 (m, 3H), 1.75 (s, 3H). LC-MS (M+H)$^+$: 451.4

【０５９４】

【化１７０】



スキーム２２

スキーム２２は、化合物２９７の合成を示す。

【０５９５】

化合物１００の製造

化合物９８(２.００ｇ、９.９４ｍｍｏｌ、１.００当量)および化合物９９(１.８２ｇ、１１.９ｍｍｏｌ、１.１３ｍＬ、１.２０当量)のＴＨＦ(２０.０ｍＬ)溶液に、ＮａＨ(５１７ｍｇ、１２.９ｍｍｏｌ、６０.０％純度、１.３０当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、水(２０.０ｍＬ)を添加し、ＥｔＯＡｃ　６０.０ｍＬ(２０.０ｍＬ×３)で抽

出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物１００(２.００ｇ、７.３２ｍｍｏｌ、７３.６％収率)を黄色油状物として得た。LC-MS: $(M+Na)^+$:296.1

【０５９６】

化合物１０１の製造

化合物１００(２.００ｇ、７.３２ｍｍｏｌ、１.００当量)のＴＨＦ(１０.０ｍＬ)溶液に、$LiOH \cdot H_2O$(３５０ｍｇ、８.２１ｍｍｏｌ、１.１２当量)のH_2O(１０.０ｍＬ)溶液を添加した。混合物を２５℃で４時間撹拌し、濃縮して、化合物１０１(１.９０ｇ、粗製)を灰白色液体として得た。LC-MS: $(M-55)^+$: 204.1

【０５９７】

化合物１０２の製造

化合物１０１(１.９０ｇ、７.３３ｍｍｏｌ、１.００当量)およびＭｅＮＨＯＭｅ(１.０７ｇ、１１.０ｍｍｏｌ、１.５０当量、ＨＣｌ)のＤＣＭ(３０.０ｍＬ)溶液に、ＨＡＴＵ(５.５７ｇ、１４.７ｍｍｏｌ、２.００当量)およびＤＩＥＡ(３.７９ｇ、２９.３ｍｍｏｌ、５.１１ｍＬ、４.００当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、H_2O(５０.０ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(５０.０ｍＬ×５)で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１００：０～９９：１)で精製して、化合物１０２(１.３０ｇ、４.３０ｍｍｏｌ、５８.７％収率)を灰白色液体として得た。LC-MS: $(M-99)^+$: 203.0

【０５９８】

化合物１０３の製造

化合物１０２(１.３０ｇ、４.３０ｍｍｏｌ、１.００当量)のＴＨＦ(１５.０ｍＬ)溶液に、ＰｈＭｇＢｒ(２.９０Ｍ、２.００ｍＬ、１.３５当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌し、水(２０.０ｍＬ)を添加し、ＥｔＯＡｃ　９０.０ｍＬ(３０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、化合物１０３(１.３５ｇ、４.２３ｍｍｏｌ、９８.３％収率)を黄色油状物として得た。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ7.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.46 (s, 9H); LC-MS $(M+Na)^+$: 342.0

【０５９９】

化合物１０５の製造

化合物１０３(１.３０ｇ、４.０７ｍｍｏｌ、１.００当量)および化合物１０４(７４１.２３ｍｇ、４.０７ｍｍｏｌ、５８８μＬ、１.００当量)のＴＨＦ(２.００ｍＬ)溶液に、Cs_2CO_3(１.９９ｇ、６.１１ｍｍｏｌ,１.５０当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮して、化合物１０５(６００ｍｇ、１.５０ｍｍｏｌ、３７.０％収率、９４.１％純度)を黄色油状物として得た。LC-MS $(M+Na)^+$: 398.3

【０６００】

化合物１０６の製造

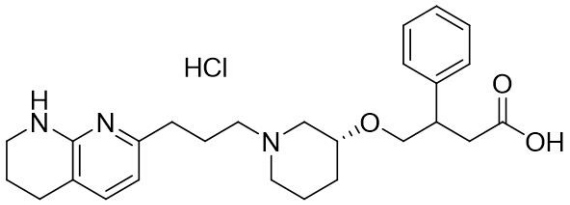
化合物１０５(６００ｍｇ、１.５０ｍｍｏｌ、９４.１％純度、１.００当量)のＭｅＯＨ(５.００ｍＬ)溶液に、Ｐｄ／Ｃ(１００ｍｇ、１０％純度)をN_2下に添加し、懸濁液を減圧下で脱気し、数回H_2でパージした。反応混合物をH_2(１５psi)下、２５℃で６時間撹拌し、さらにＰｄ／Ｃ(２００ｍｇ、１０％純度)を添加し、撹拌を２５℃で１２時間続け、濾過し、濃縮して、化合物１０６(４００ｍｇ、粗製)を黄色油状物として得た。LC-MS $(M+Na)^+$: 400.2

【０６０１】

化合物１０７の製造

化合物１０６(２００ｍｇ、５３０μｍｏｌ、１.００当量)のＤＣＭ(２.００ｍＬ)溶液に、ＴＦＡ(１.５４ｇ、１３.５ｍｍｏｌ、１.００ｍＬ、２５.５当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮して、化合物１０７(２００ｍｇ、粗製、ＴＦＡ)を黄色油

状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 277.9
【０６０２】
化合物１０８の製造
化合物１０７(５０.０mg、１２８μmol、１.００当量、ＴＦＡ)および化合物７(４２.０mg、１４５μmol、１.１３当量)のＭｅＯＨ(１.００mL)溶液に、ＮａＯＡｃ(１４.２mg、１７３μmol、１.３５当量)を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、$NaBH_3CN$(１３.６mg、２１７μmol、１.６９当量)を添加し、撹拌を２５℃でさらに１時間続け、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ(SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、化合物１０８を黄色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 552.2
【０６０３】
実施例９７：３－フェニル－４－(((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－イル)オキシ)ブタン酸塩酸塩(２９７)
【化１７１】



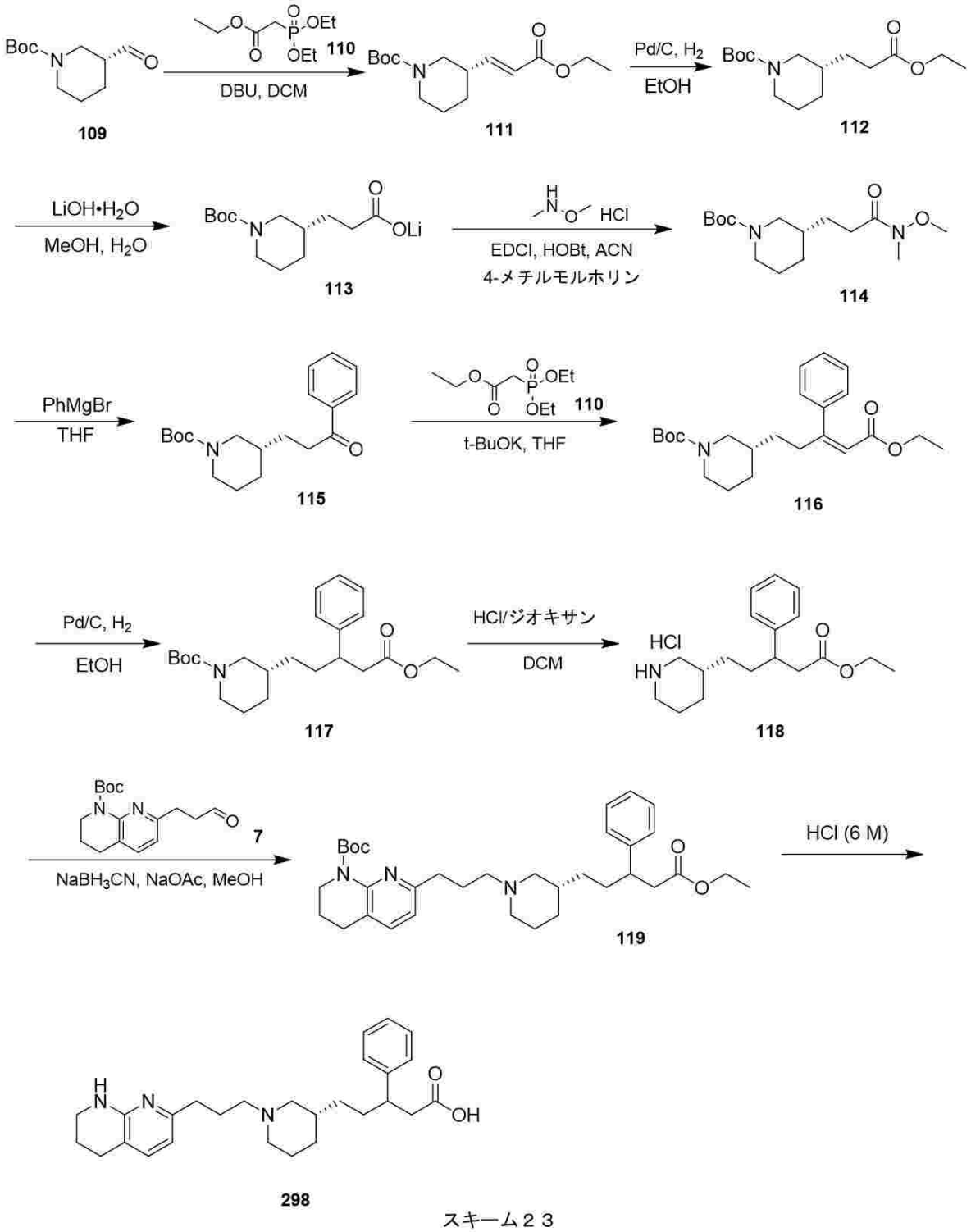
297

化合物１０８(４０.０mg、５６.７μmol、７８.２％純度、１.００当量)のH_2O(２.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４Ｍ、２.００mL、１４１当量)を添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌し、減圧下濃縮して残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：Phenomenex luna C18　１５０×２５mm×１０μm；移動相：[水(０.０５％ＨＣｌ)－ＡＣＮ]；Ｂ％：４％～３４％、１１分)で精製して、化合物２９７(９.９７mg、２２.０μmol、３８.８％収率、９６.６％純度、ＨＣｌ)を黄色ガム状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (br s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 5H), 6.68 - 6.65 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 3.05 - 3.04 (m, 2H), 3.03 (br s, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 5H), 2.12 (br s, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 4H), 1.66 - 1.43 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 438.4
【０６０４】
立体化合物２９７の異性体を分取ＳＦＣ(カラム：DAICEL Chiralpak IG(２５０mm×３０mm、１０μm)；移動相：[０.１％NH_3・H_2O　ＩＰＡ]；Ｂ％：４０％～４０％、８；６０分)で精製した。化合物２９７－Ａ(１４.４９mg、３２.８μmol、４７.８％収率、９８.９％純度)を黄色固体として得た。化合物２９７－Ｂ(２１.４７mg、４８.３μmol、７０.５％収率、９８.５％純度)を灰白色固体として得た。
【０６０５】
２９７－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.12 (br s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.26 (br s, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.90 - 3.88 (m, 1H), 3.72 - 3.71 (m, 2H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 4H), 2.61 - 2.58 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 7H), 1.30 - 1.26 (m, 1H): LC-MS (M+H)$^+$: 438.2
【０６０６】
２９７－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.30 (br s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.00 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J

= 10.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 4H), 2.55 - 2.43 (m, 5H), 2.08 (br s, 1H), 1.91 - 1.88 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 4H), 1.28 - 1.26 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 438.2

【0607】

【化172】



スキーム２３

スキーム２３は、化合物２９８の合成を示す。

【0608】

化合物１１１の製造

化合物１０９(6.31ｇ、28.1mmol、5.58mL、1.20当量)のＤＣＭ(40.0mL)溶液に、ＤＢＵ(7.14ｇ、46.9mmol、7.07mL、2.00当量)を0℃で添加

し、混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、化合物１１０(５.００ｇ、２３.４mmol、１.００当量)を添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌し、H_2O(２０.０mL)で希釈し、ＤＣＭ(２０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(３０.０mL×２)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、それをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)；２０ｇ SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、０～５０％ＥｔＯＡｃ：石油エーテル勾配、２０mL／分の溶離剤)で精製して、化合物１１１(４.００ｇ、１４.１mmol、６０.２％収率)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (dd, J_1 = 15.6 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 5.86 (dd, J_1 = 16.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.03 - 3.82 (m, 2H), 2.91 - 2.56 (m, 2H), 2.38 - 2.22 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

【０６０９】

化合物１１２の製造

化合物１１１(４.００ｇ、１４.１mmol、１.００当量)のＥｔＯＨ(４０.０mL)溶液に、Ｐｄ／Ｃ(４００mg、１０％純度)をN_2下に添加した。懸濁液を減圧下脱気し、３回H_2でパージし、H_2(４５psi)下、２５℃で１２時間撹拌し、濾過し、濃縮して、化合物１１２(３.００ｇ、１０.５mmol、７４.５％収率)を無色油状物として得て、それを精製せずに直接次工程で使用した。LC-MS (M-99)$^+$: 186.3; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 - 3.68 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.38 (m, 1H), 2.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.47 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.25 (t, J = 87.2 Hz, 3H), 1.17 - 1.01 (m, 1H)

【０６１０】

化合物１１３の製造

化合物１１２(２.００ｇ、７.０１mmol、１.００当量)のＭｅＯＨ(２０.０mL)溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O(３８２mg、９.１１mmol、１.３０当量)のH_2O(１.００mL)溶液を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌し、H_2O(２０.０mL)で希釈し、ＤＣＭ(３０.０mL×２)で抽出した。水層を減圧下濃縮して、残渣を得て、それを精製せずに直接次工程で使用した。化合物１１３(１.９０ｇ、６.７６mmol、９６.４％収率、ＬｉＯＨ)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.93 - 3.63 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 1.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.41 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.21 (m, 4H), 1.09 - 0.92 (m, 1H); LC-MS (M-55)$^+$: 202.1

【０６１１】

化合物１１４の製造

化合物１１３(１.９０ｇ、６.７６mmol、１.００当量、ＬｉＯＨ)、Ｎ,Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン(１.３２ｇ、１３.５mmol、２.００当量、ＨＣｌ)のアセトニトリル(２０.０mL)溶液に、ＥＤＣＩ(１.９４ｇ、１０.１mmol、１.５０当量)、ＨＯＢｔ(１.３７ｇ、１０.１mmol、１.５０当量)、４－メチルモルホリン(４.１０ｇ、４０.５mmol、４.４６mL、６.００当量)を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮し、H_2O(３０.０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(３０.０mL×２)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得て、それをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)；２０ｇ SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、０～５０％ＥｔＯＡｃ：石油エーテル勾配、２０mL／分の溶離剤)で精製した。溶離液をさらに分取ＨＰＬＣ(カラム：Phenomenex Gemini-NX C18　７５×３０mm×３μm；移動相：[水(１０mM　NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ％：３５％～５５％、８分)で精製して、化合物１１４(１.３０ｇ、４.３３mmol、６４.１％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 - 3.79 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.82 - 2.69 (m, 1H),

2.59 - 2.35 (m, 3H), 1.88 - 1.53 (m, 5H), 1.48 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.17 - 1.03 (m, 1H); LC-MS (M-99)$^+$: 201.2

【０６１２】

化合物１１５の製造

化合物１１４(１.００ｇ、３.３３ｍｍｏｌ、１.００当量)のＴＨＦ(３０.０ｍＬ)溶液に、ＰｈＭｇＢｒ(３.００Ｍ、４.４４ｍＬ、４.００当量)のジエチルエーテル溶液を０℃でN_2下に添加した。混合物を０℃で１時間、２５℃で６時間撹拌し、NH_4Cl(３０.０ｍＬ)でクエンチし、ＤＣＭ(３０.０ｍＬ×３)で抽出した。有機抽出物を塩水(３０.０ｍＬ×２)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、それをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)；２０ｇ SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、０～５０％ＥｔＯＡｃ：石油エーテル勾配、２０ｍＬ／分の溶離剤)で精製して、化合物１１５(７００ｍｇ、２.２１ｍｍｏｌ、６６.２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.14 - 3.85 (m, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.41 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.22 - 1.09 (m, 1H); LC-MS (M-99)$^+$: 218.2

【０６１３】

化合物１１６の製造

化合物１１５(７００ｍｇ、３.１５ｍｍｏｌ、６２５μＬ、２.００当量)のＴＨＦ(１０.０ｍＬ)溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ(４４２ｍｇ、３.９４ｍｍｏｌ、２.５０当量)を０℃で添加し、混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、化合物１１０(５００ｍｇ、１.５８ｍｍｏｌ、１.００当量)を添加した。混合物を９０℃で１２時間撹拌し、H_2O(２０.０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(３０.０ｍＬ×１)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(SiO_2、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝５：１)で精製して、化合物１１６(１８０ｍｇ、４６４μｍｏｌ、２９.５％収率)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.34 (m, 5H), 6.03 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.53 - 1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.44 - 1.41 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS (M-99)$^+$: 288.6

【０６１４】

化合物１１７の製造

化合物１１６(１８０ｍｇ、４６４μｍｏｌ、１.００当量)のＥｔＯＨ(２０.０ｍＬ)溶液に、Ｐｄ／Ｃ(３０.０ｍｇ、１０％純度)をN_2下に添加した。懸濁液を減圧下脱気し、３回H_2でパージし、H_2(４５psi)下、２５℃で４時間撹拌し、濾過し、濃縮して、化合物１１７(１００ｍｇ、２５７μｍｏｌ、５５.３％収率)を無色油状物として得た。それを精製することなく直接次工程で使用した。LC-MS (M-99)$^+$: 290.5

【０６１５】

化合物１１８の製造

化合物１１７(１００ｍｇ、２５７μｍｏｌ、１.００当量)のＤＣＭ(３.００ｍＬ)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、１.２８ｍＬ、２０.０当量)を添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌し、濃縮して、化合物１１８(８０.０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ)を明黄色油状物として得て、それを精製せずに直接次工程で使用した。LC-MS (M+H)$^+$: 290.7

【０６１６】

化合物１１９の製造

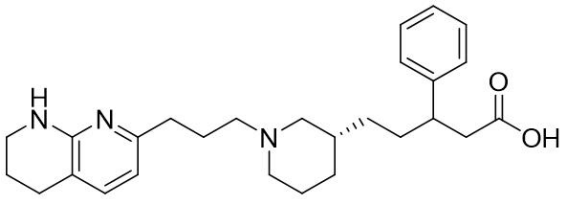
化合物１１８(８０.０ｍｇ、２４５μｍｏｌ、１.００当量、ＨＣｌ)のＭｅＯＨ(２.００ｍＬ)溶液に、ＮａＯＡｃ(４０.３ｍｇ、４９１μｍｏｌ、２.００当量)、化合物７(８５.５ｍｇ、２９５μｍｏｌ、１.２０当量)を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いでＮａ

ＢＨ$_3$ＣＮ(３０.８ｍｇ、４９１μｍｏｌ、２.００当量)を添加し、さらに２５℃で３時間撹拌し、濃縮し、Ｈ$_2$Ｏ(２０.０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０.０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機抽出物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$(３０.０ｍＬ×１)、塩水(３０.０ｍＬ×１)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、化合物１１９(５０.０ｍｇ、８８.７μｍｏｌ、３６.１％収率)を黄色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 564.5

【０６１７】

実施例９８：３－フェニル－５－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－イル)ペンタン酸(２９８)

【化１７３】



298

化合物１１９(５０.０ｍｇ、８８.７μｍｏｌ、１.００当量)のＨＣｌ(６.００Ｍ、２.００ｍＬ、１３５当量)溶液を６０℃で２時間撹拌し、ＤＣＭ(１０.０ｍＬ×３)で洗浄し、水相のｐＨをＮａＨＣＯ$_3$溶液で約７に調節し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＳＦＣで精製した。サンプル調製：ＩＰＡおよびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$　１００ｍＬをサンプル装置：Waters 150 SFCに添加　移動相：４０％ＩＰＡ(０.１％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ)を超臨界ＣＯ$_2$流速：９０ｇ／分サイクル時間：４.５分、総時間：４０分　単回注入体積：４.５ｍＬ　背圧：超臨界流ＣＯ$_2$を維持するために１００バールとした。

【０６１８】

化合物２９８－Ａ(１４.２４ｍｇ、３１.４μｍｏｌ、３５.５％収率、９６.２％純度)を黄色ガム状物として得た。化合物２９６－Ｂ(１６.８６ｍｇ、３８.６μｍｏｌ、４３.５％収率、９９.７％純度)を黄色ガム状物として得た。

【０６１９】

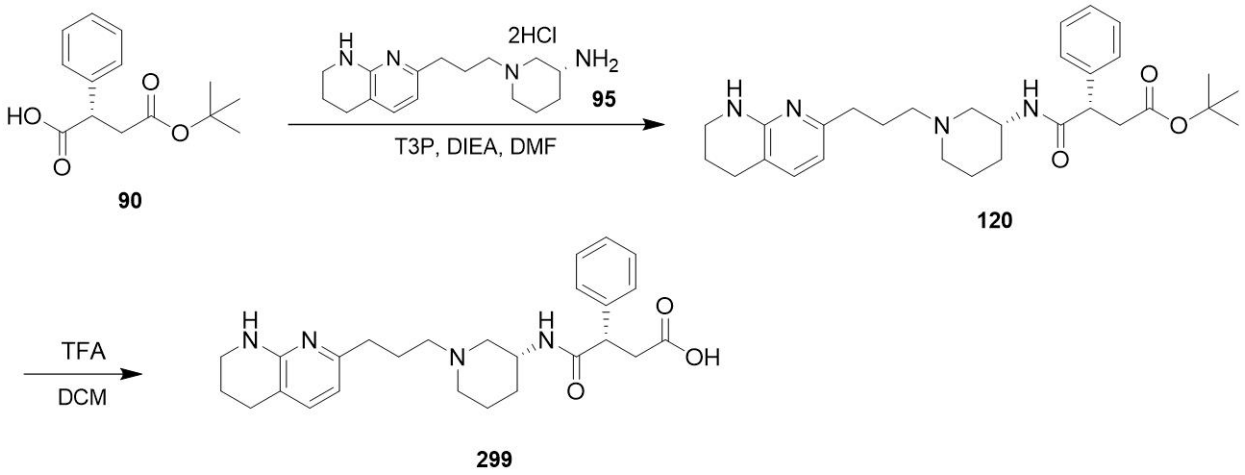
２９８－Ａ：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.13 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 4H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.37 (br s, 2H), 3.26 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.54 - 2.40 (m, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 1H), 1.07 - 0.91 (m, 2H), 0.82 - 0.69 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 436.4

【０６２０】

２９８－Ｂ：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.60 - 13.92 (m, 1H), 10.75 - 9.89 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 4H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.04 - 3.86 (m, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.69 - 1.51 (m, 2H), 1.35 - 1.18 (m, 3H), 1.16 - 1.02 (m, 1H), 0.97 - 0.80 (m, 2H); LC-MS (M+H)$^+$: 436.6

【０６２１】

【化１７４】



スキーム２４

スキーム２４は、化合物２９９の合成を示す。

【０６２２】

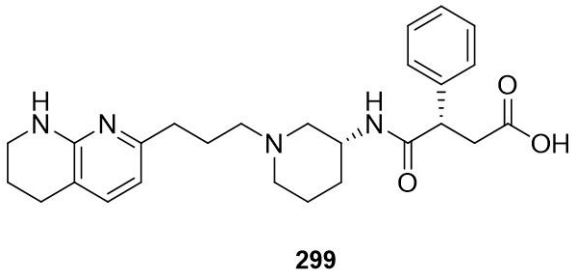
化合物１２０の製造

化合物９０(５０.０mg、１２９μmol、８９.９％純度、１.００当量、２ＨＣｌ)および化合物９５(２６.０mg、１０４μmol、０.８当量)のＤＣＭ(２.００mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(１６５mg、２５９μmol、１５４μL、５０.０％純度、２.００当量)およびＤＩＥＡ(８３.６mg、６４７μmol、１１３μL、５.００当量)を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製して、化合物１２０(４０.０mg、７９.０μmol、６１.０％収率)を黄色油状物として得た。LC-MS $(M+H)^+$: 507.5

【０６２３】

実施例９９：(Ｓ)－４－オキソ－３－フェニル－４－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－イル)アミノ)ブタン酸(２９９)

【化１７５】



299

化合物１２０(２０.０mg、３９.５μmol、１.００当量)のＤＣＭ(１.００mL)溶液に、ＴＦＡ(３.０８g、２７.０mmol、２.００mL、６８４当量)を０℃で添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm １０μm；移動相：[水(１０mM NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ％：１３％～４３％、１１分)で精製して、化合物２９９(３.０１mg、６.６８μmol、１６.９％収率、１００％純度)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J_1 = 10.0 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 4H), 2.94 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 10.0 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 5H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.48 - 1.31 (m,

2H), 1.17 - 1.12 (m, 1H); LC-MS (M+H)$^+$: 451.4

【0624】

次の表6に示す化合物をスキーム24に提供する一般法またはそれに類似する方法で製造した。

【表48】

表6

化合物番号	^{1}H NMR データ
414	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (br t, J = 6.8 Hz 1H), 3.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 8H), 2.40 (br s, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 2H).
415	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 4H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 3H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 5H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 2H).
416	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 - 10.53 (m, 1H), 8.37 - 7.92 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.39 - 6.26 (m, 1H), 4.71 - 4.49 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 3H), 2.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H).
417	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (dd, J_1 = 26.8 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 5H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.44 - 6.34 (m, 1H), 6.28 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.25 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 3H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 5H), 1.54 - 1.39 (m, 1H).
418	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.34 - 7.20 (m, 5H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 3H), 3.22 (br s, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 6H).
419	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (dd, J_1 = 17.6 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 5H), 7.03 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 6.24 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.57 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.23 (br s, 2H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 2.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.87 - 1.63 (m, 6H).
420	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 5H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 3H), 2.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 2H).

【表４９】

化合物番号	^{1}H NMR データ
421	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.22 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 3H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 3H), 1.45 - 1.36 (m, 2H).
422	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (dd, J_1 = 18.1 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 5H), 7.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45 - 6.28 (m, 1H), 6.25 - 6.23 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 2.60 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 6H).
423	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (dd, J_1 = 19.1 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.18 (m, 5H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.26 - 6.23 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.43 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.63 (m, 6H).
424	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 3H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 4H), 1.83 - 1.62 (m, 7H), 1.61 (s, 6H), 1.45 - 1.32 (m, 3H).
424	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.24 (br s, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.39 (m, 2H).
425	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.89 (br s, 1H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 3 H), 3.47 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 3.02 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 3H), 1.76 - 1.71 (m, 6H), 1.65 - 1.57 (m, 10H).
426	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.22 (br s, 2H), 2.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 3H), 1.63 - 1.55 (m, 11H), 1.54 - 1.44 (m, 9H).

【表５０】

化合物番号	^{1}H NMR データ
428	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (dd, J_1 = 25.6 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.26 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.58 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 4H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 4H), 1.64 - 1.59 (m, 5H), 1.58 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 5H).
429	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.02 (m, 1H), 7.35 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.26 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.58 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 4H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 4H), 1.64 - 1.59 (m, 5H), 1.58 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 5H).
430	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.30 - 14.15 (m, 1H), 10.99 - 10.79 (m, 1H), 8.50 - 8.28 (m, 1H), 8.07 (br d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 6.67 - 6.57 (m, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.47 - 3.46 (m, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 4H), 2.13 (br s, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.82 (br d, J = 4.8 Hz, 4H), 1.69 (br d, J = 1.6 Hz, 5H), 1.65 - 1.59 (m, 6H), 1.52 (br s, 7H), 1.32 - 1.22 (m, 2H).
431	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 4H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 8H), 1.56 - 1.46 (m, 11H).
432	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (dd, J_1 = 14.8 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J_1 = 3.6 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.58 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 4H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 6H), 1.64 - 1.48 (m, 13H).
433	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (dd, J_1 = 25.6 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.25 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.57 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 6.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.24 (br t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 6H), 1.65 - 1.47 (m, 13H).

【表５１】

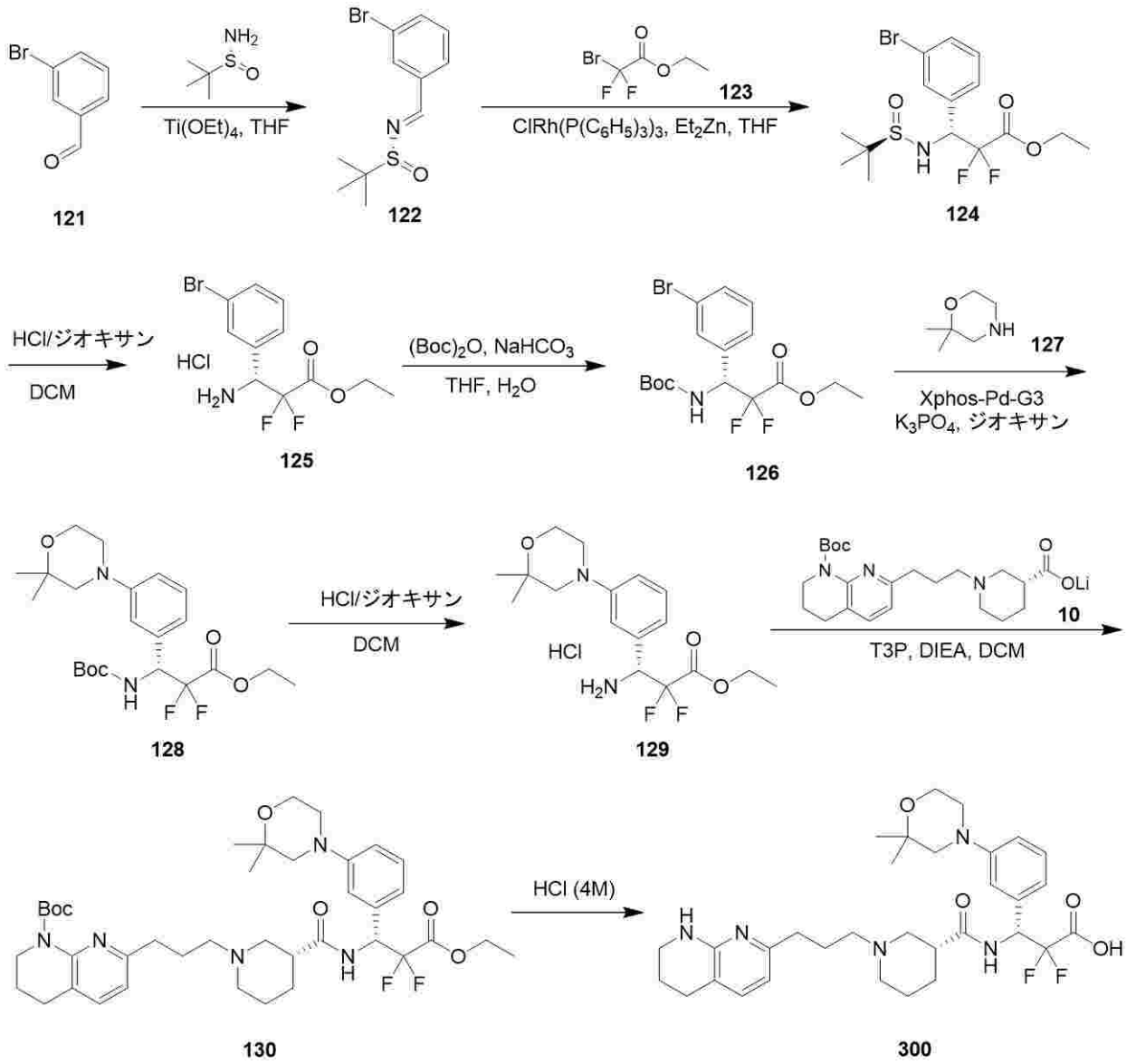
化合物番号	^{1}H NMR データ
434	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 3H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 4H), 1.83 - 1.62 (m, 7H), 1.61 (s, 6H), 1.45 - 1.32 (m, 3H).
435	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.27 - 6.20 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 3H), 2.59 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 4H), 1.59 - 1.43 (m, 6H), 1.43 - 1.37 (m, 2H).
436	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 4H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 2.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 3H), 1.56 - 1.40 (m, 4H).
437	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.96 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.07 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 4H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 3H), 2.93 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.58 (m, 6H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 3H), 1.56 (br s, 4H).
438	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 - 8.07 (m, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 3H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 3H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 4H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 8H), 1.63 - 1.46 (m, 2H).
439	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J_1 = 26.4 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.04 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 - 6.56 (m, 1H), 6.25 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.58 (dd, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 6.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 3H), 3.23 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.59 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 4H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 9H), 1.52 - 1.45 (m, 1H).
440	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 - 8.01 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (br d, J = 18.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 3H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 4H), 2.60 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 4H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.59 (m, 9H), 1.52 - 1.39 (m, 1H).

【表５２】

化合物番号	^{1}H NMR データ
441	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 - 8.01 (m, 2H), 7.86 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 2H), 7.76 - 7.59 (m, 3H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.70 (d, J = 35.2 Hz, 1H), 6.27 - 6.24 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 4H), 3.24 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.60 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 4H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 7H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H).
520	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.0 - 10.8 (m, 1H), 8.31 - 8.15 (m, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 6.33 - 6.30 (m, 1H), 4.72 - 4.52 (m, 2H), 3.78 - 3.43 (m, 7H), 2.89 - 2.49 (m, 9H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 4H), 1.94 - 2.88 (m, 2H).
521	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 5H), 6.31 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 3.73 - 3.38 (m, 7H), 2.82 - 2.55 (m, 9H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 4H), 1.91 - 1.88 (m, 2H).
522	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.8 (br s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 3.77 - 3.45 (m, 7H), 2.82 - 2.67 (m, 8H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.35 - 2.34 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 4H), 1.94 - 1.89 (m, 2H).

【０６２５】

【化１７６】



スキーム２５

スキーム２５は、化合物３００の合成を示す。

【０６２６】

化合物１２２の製造

化合物１２１(１２.０ｇ、６４.９ｍｍｏｌ、７.５５ｍＬ、１.００当量)および(Ｒ)－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド(１５.７ｇ、１３０ｍｍｏｌ、２.００当量)のＴＨＦ(５０.０ｍＬ)溶液に、Ｔｉ(ＯＥｔ)$_4$(１４.８ｇ、６４.９ｍｍｏｌ、１３.５ｍＬ、１.００当量)を添加した。混合物を６６℃で５時間撹拌し、H_2O(５０.０ｍｌ)で希釈し、濾過し、酢酸エチル(５０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(６０.０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝５０：１～５：１、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、R_f＝０.５０)で精製して、化合物１２２(１０.０ｇ、３４.７ｍｍｏｌ、５３.５％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.13 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.79 - 7.78 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H); LC-MS (M+H)$^+$: 288.1

【０６２７】

化合物１２４の製造

化合物１２２(5.００ｇ、１７.４ｍｍｏｌ、１.００当量)、ＣｌＲｈ(Ｐ(Ｃ$_6$Ｈ$_5$)$_3$)$_3$(

６４２mg、６９４μmol、０.０４００当量)および化合物１２３(７.０４ｇ、３４.７mmol、４.４６mL、２.００当量)のＴＨＦ(５０.０mL)溶液に、Et_2Zn(１.００Ｍ、３４.７mL、２.００当量)を、－７８℃でN_2下に滴下した。混合物を０℃で１時間、N_2下に攪拌し、NH_4Cl溶液(５０.０mL)を添加し、酢酸エチル(５０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(５０.０mL×２)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝３０：１～３：１、石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、R_f＝０.３０、I_2)で精製して、化合物１２４(３.００ｇ、７.２８mmol、４１.９％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 6.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 3H), 1.10 (s, 9H); LC-MS (M+H)$^+$: 413.9

【０６２８】

化合物１２５の製造

化合物１２４(３.００ｇ、７.２８mmol、１.００当量)のＤＣＭ(０.５００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、３０.００mL、１６.４９当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、濃縮して、化合物１２５(２.５０ｇ、粗製、ＨＣｌ)を黄色固体として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 309.4

【０６２９】

化合物１２６の製造

化合物１２５(２.５０ｇ、７.２６mmol、１.００当量、ＨＣｌ)のＴＨＦ(２０.０mL)およびH_2O(５.００mL)溶液に、$(Boc)_2O$(２.３８ｇ、１０.９mmol、２.５０mL、１.５０当量)および$NaHCO_3$(１.８３ｇ、２１.８mmol、８４７μL、３.００当量)を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、H_2O(３０.０mL)で希釈し、酢酸エチル(２０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(３０.０mL×２)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～５：１、R_f＝０.５０、I_2)で精製して、化合物１２６(２.００ｇ、４.９０mmol、６７.５％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS (M-55)$^+$: 351.9

【０６３０】

化合物１２８の製造

化合物１２６(３００mg、７３５μmol、１.００当量)および化合物１２７(１６９mg、１.４７mmol、２.００当量)のジオキサン(３.００mL)溶液に、K_3PO_4(４６８mg、２.２０mmol、３.００当量)およびXphos-Pd-G3(１８７mg、２２０μmol、０.３００当量)をN_2下添加した。混合物を９０℃で３時間撹拌し、H_2O(２０.０mL)で希釈し、酢酸エチル(２０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(３０.０mL×２)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、R_f＝０.４５)で精製して、化合物１２８(９０.０mg、２０３μmol、２７.７％収率)を黄色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 443.1

【０６３１】

化合物１２９の製造

化合物１２８(９０.０mg、２０３μmol、１.００当量)のＤＣＭ(１.００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、９００μL、１７.７当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、濃縮して、化合物１２９(７５.０mg、１９８μmol、９７.３％収率、ＨＣｌ)を黄色固体として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 343.1

【０６３２】

化合物１３０の製造

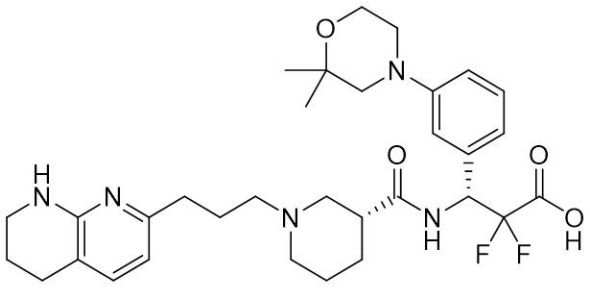
化合物１２９(８３.４mg、２０３μmol、１.１０当量、Ｌｉ)および化合物１０(７０

.０mg、１８５μmol、１.００当量、ＨＣｌ)のＤＣＭ(２.００mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(１７６mg、２７７μmol、１６５μL、５０.０％純度、１.５０当量)およびＤＩＥＡ(７１.６mg、５５４μmol、９６.６μL、３.００当量)を添加した。混合物を２５℃で１.５時間撹拌し、H_2O(２０.０mL)で希釈し、ジクロロメタンおよびメタノールの混合物(ジクロロメタン：メタノール＝１０：１、２０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(ジクロロメタン：メタノール＝１０：１、Ｒｆ＝０.５０)で精製して、化合物１３０(８０.０mg、１１０μmol、５９.５％収率)を黄色固体として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 728.1

【０６３３】

実施例１００：(Ｒ)－３－(３－(２,２－ジメチルモルホリノ)フェニル)－２,２－ジフルオロ－３－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)プロパン酸(３００)

【化１７７】

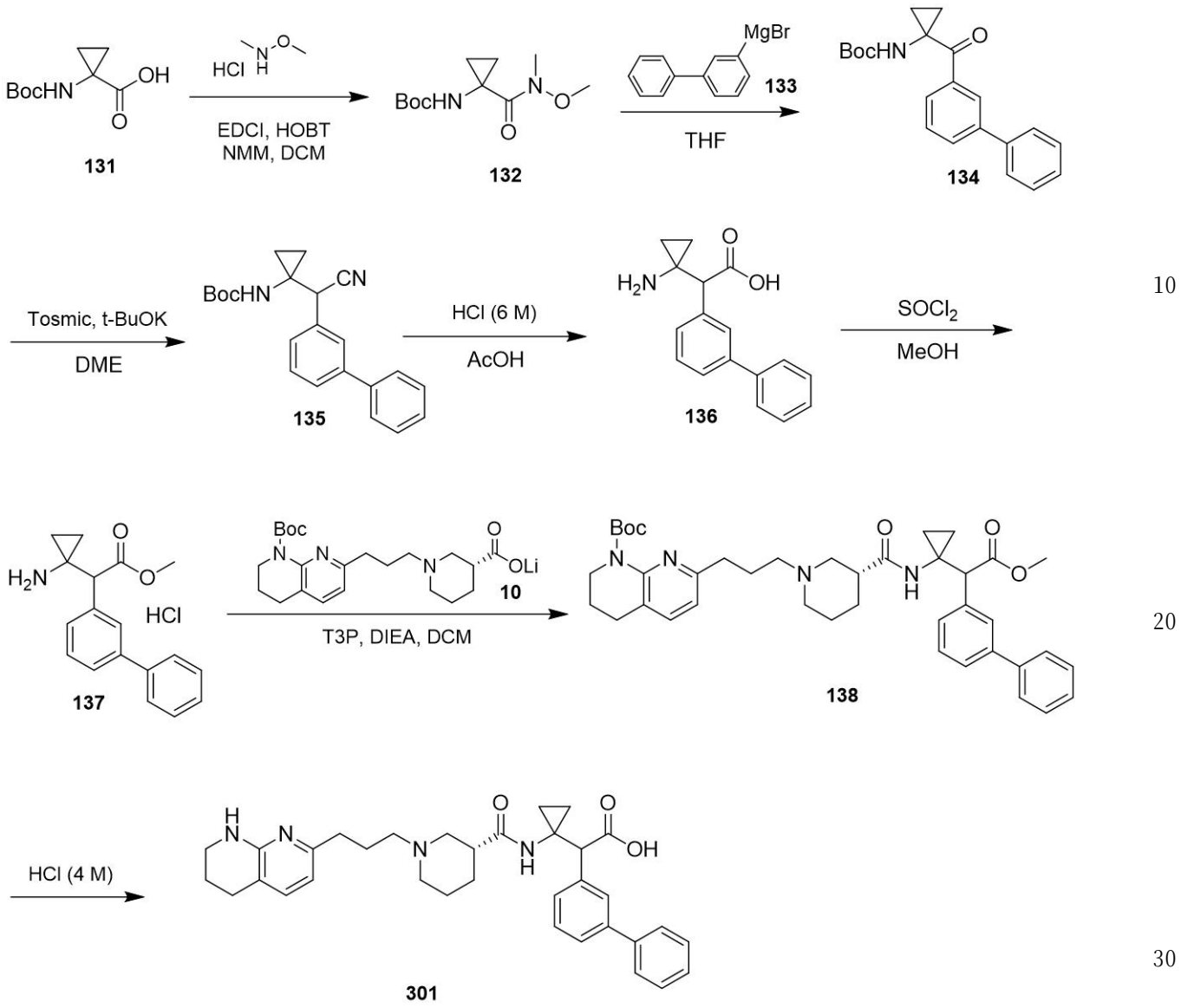


300

化合物１３０(７０.０mg、９６.２μmol、１.００当量)のＨＣｌ(４.００Ｍ、３.５０mL、１４６当量)溶液を６０℃で２時間撹拌し、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm １０μm；移動相：[水(１０mM NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ％：２４％～４４％、１１分)および分取ＳＦＣ(カラム：REGIS(S,S) WHELK-O1(２５０mm×２５mm,１０μm)；移動相：[０.１％NH_3H_2O ＩＰＡ]；Ｂ％：８０％～８０％、４；３０分)で精製して、化合物３００(１１.８８mg、１９.２μmol、１９.９％収率、９６.９％純度)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.5 (s, 1H), 9.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 2H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 3H), 3.04 - 2.88 (m, 6H), 2.71 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 2H), 2.01 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 3H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 6H); LC-MS (M+H)$^+$: 600.3

【０６３４】

【化１７８】



スキーム２６

スキーム２６は、化合物３０１の合成を示す。

【０６３５】

化合物１３２の製造

化合物１３１(５.００ｇ、２４.９ｍｍｏｌ、１.００当量)のジクロロメタン(３０.０ｍＬ)溶液に、Ｎ,Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(２.４２ｇ、２４.９ｍｍｏｌ、１.００当量)、ＥＤＣＩ(７.１５ｇ、３７.３ｍｍｏｌ、１.５０当量)、ＨＯＢＴ(５.０４ｇ、３７.３ｍｍｏｌ、１.５０当量)、ＮＭＭ(１２.６ｇ、１２４ｍｍｏｌ、１３.７ｍＬ、５.００当量)を添加した。混合物を２５℃で４時間撹拌し、H_2O(４０.０ｍＬ)で希釈し、ジクロロメタン(４０.０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和$NaHCO_3$溶液(５０.０ｍＬ×１)、塩水(５０.０ｍＬ×２)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それを精製せずに直接次工程で使用した。化合物１３２(５.２０ｇ、粗製)を白色固体として得た。LC-MS (M-99)$^+$: １４５.１

【０６３６】

化合物１３４の製造

化合物１３２(３.００ｇ、１２.３ｍｍｏｌ、１.００当量)のＴＨＦ(４０.０ｍＬ)溶液を脱気し、N_2で３回パージし、化合物１３３(０.５００Ｍ、４９.１ｍＬ、２.００当量)を－

４０℃で滴下した。混合物を－４０℃で３時間、N_2雰囲気下に撹拌し、０℃で飽和NH_4Cl溶液を２０.０mLを添加してクエンチし、次いで酢酸エチル６０.０mL(２０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(３０.０mL(１５.０mL×２))で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、それをカラムクロマトグラフィー(SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１)で精製して、化合物１３４(５５０mg、１.６３mmol、１３.３％収率)を白色固体として得た。LC-MS (M-99)$^+$: 238.3

【０６３７】

化合物１３５の製造

化合物１３４(５５０mg、１.６３mmol、１.００当量)のＤＭＥ(４.００mL)溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ(１８３mg、１.６３mmol、１.００当量)およびTosmic(６３７mg、３.２６mmol、２.００当量)を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌し、濾過して不溶性固体を除去し、次いで、ＤＭＥ(３０.０mL)で濯いだ。合わせた濾液を濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、R_f＝０.６０)で精製して、化合物１３５(８０.０mg、２３０μmol、１４.１％収率)を白色固体として得た。LC-MS (M-55)$^+$: 293.0

【０６３８】

化合物１３６の製造

化合物１３５(１２０mg、３４４μmol、１.００当量)のＡｃＯＨ(１.０５ｇ、１７.５mmol、１.００mL、５０.８当量)溶液に、ＨＣｌ(６Ｍ、６.００mL、１０５当量)を添加した。混合物を１２５℃で８時間撹拌し、濃縮して残渣を得て、化合物１３６(１００mg、粗製、ＨＣｌ)を黄色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 268.0

【０６３９】

化合物１３７の製造

化合物１３６(１００mg、３２９μmol、１.００当量、ＨＣｌ)のＭｅＯＨ(２.００mL)溶液に、$SOCl_2$(３.２８ｇ、２７.６mmol、２.００mL、８３.８当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌し、濃縮して、化合物１３７(９０.０mg、２８３μmol、８６.０％収率、ＨＣｌ)を黄色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 282.1

【０６４０】

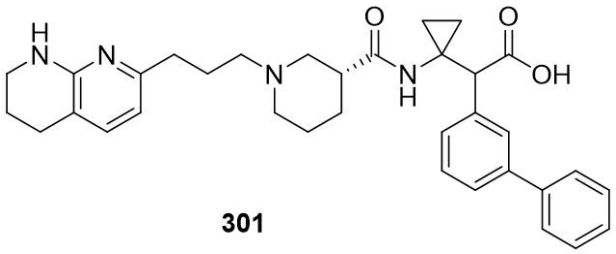
化合物１３８の製造

化合物１３７(１２０mg、２９２μmol、１.００当量、Ｌｉ)および化合物１０(８３.６mg、２６３μmol、０.９００当量、ＨＣｌ)のジクロロメタン(３.００mL)溶液に、Ｔ３Ｐ(３７２mg、５８５μmol、３４８μL、５０.０％純度、２.００当量)およびＤＩＥＡ(１５１mg、１.１７mmol、２０４μL、４.００当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$溶液(２０.０mL)で希釈し、ジクロロメタン３０.０mL(１０.０mL×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水２０.０mL(１０.０mL×２)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＴＬＣ(SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１、R_f＝０.６０)で精製して、化合物１３８(６０.０mg、９０.０μmol、３０.８％収率)を黄色油状物として得た。LC-MS (M+H)$^+$: 667.6

【０６４１】

実施例１０１：２－([１,１’－ビフェニル]－３－イル)－２－(１－((Ｒ)－１－(３－(５,６,７,８－テトラヒドロ－１,８－ナフチリジン－２－イル)プロピル)ピペリジン－３－カルボキサミド)シクロプロピル)酢酸(３０１)の合成

【化１７９】



301

化合物１３７(６０.０mg、９０.０μmol、１.００当量)のＨＣｌ(４Ｍ、２.００mL、８８.９当量)溶液を６０℃で２時間撹拌し、濃縮して、残渣を得て、それを分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm １０μm；移動相：[水(１０mM NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ%：２０%～５０%、１１分)で精製して、化合物３０１(４５.０mg、８１.４μmol、９０.５%収率)を黄色油状物として得た。LC-MS $(M+H)^+$: 553.3

【０６４２】

立体化合物３０１の異性体を分取ＳＦＣ(カラム：DAICEL Chiralpak AD(２５０mm×３０mm、１０μm)；移動相：[０.１%NH_3H_2O ＩＰＡ]；Ｂ%：４０%～４０%、５.３５分)で精製した。３０１－Ａ(１９.７４mg、３５.５μmol、４３.７%収率、９９.５%純度)を黄色ガム状物として得た。３０１－Ｂ(２２.４７mg、４０.７μmol、４９.９%収率、１００%純度)を黄色ガム状物として得た。

【０６４３】

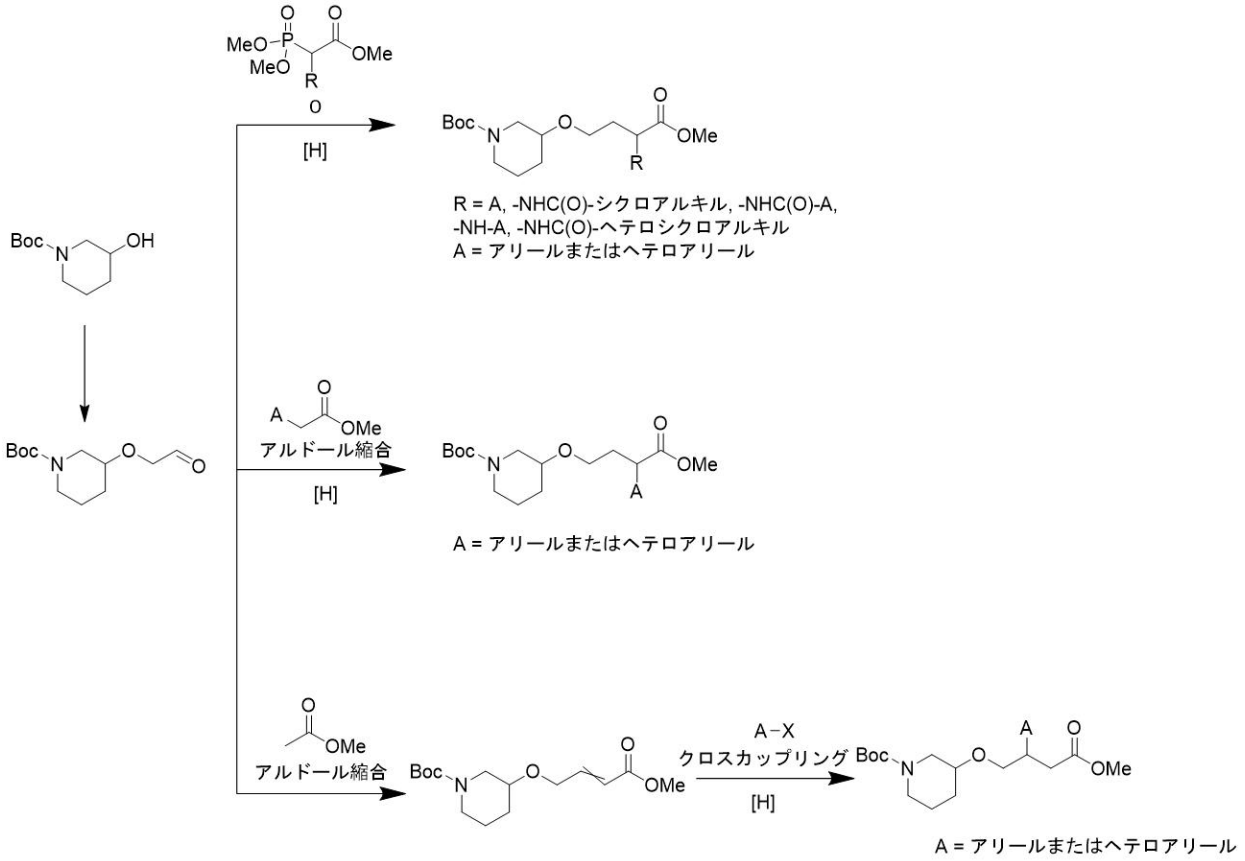
３０１－Ａ：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H),7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H),7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 4H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.35 - 1.31 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.84 - 0.68 (m, 3H), 0.62 - 0.54 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 553.3

【０６４４】

３０１－Ｂ：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H),7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.63 - 0.56 (m, 1H); LC-MS $(M+H)^+$: 553.3

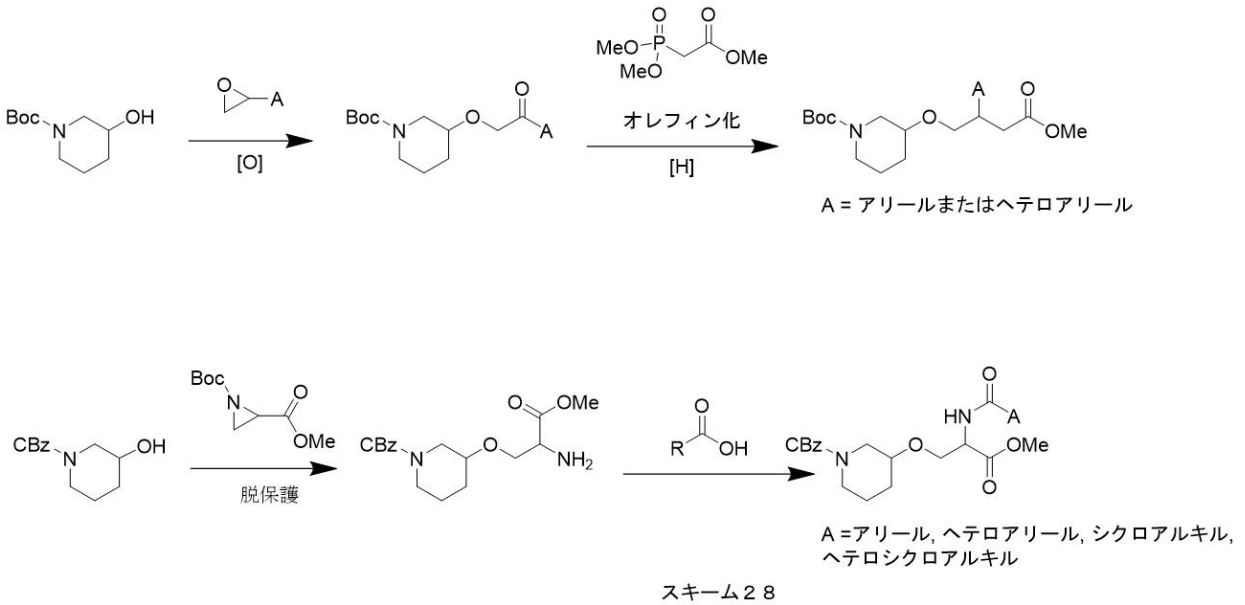
【０６４５】

【化１８０】



スキーム２７

【化１８１】



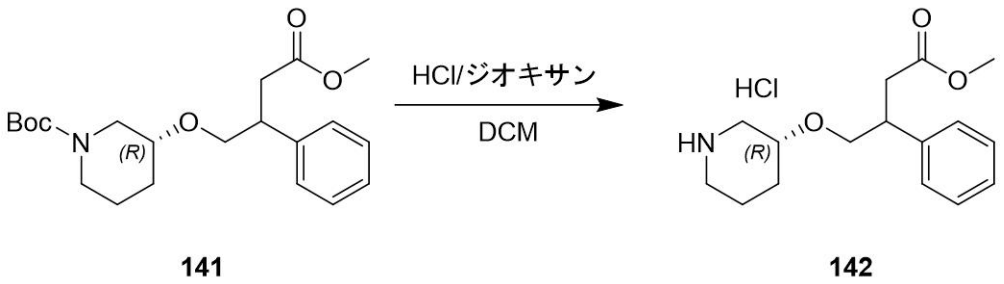
スキーム２８

【０６４６】

実施例１０２：化合物３３５の合成

１．中間体１４２の一般的製造法

【化１８２】



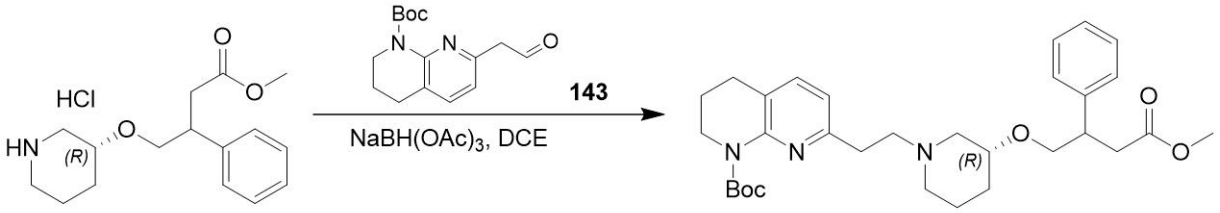
141 142

化合物１４１(５９０mg、１.５６mmol、１.００当量)のＤＣＭ(５.９０mL)溶液にＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、５.９０mL、１５.１当量)を０℃で添加し、反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは化合物１４１の消費を示し、所望の質量の１ピークが検出された。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得た。化合物１４２(４９０mg、１.５６mmol、９９.９％収率、ＨＣｌ)を黄色油状物として得た。LC-MS: $(M+H)^+$:278.2

【０６４７】

２．中間体１４４の一般的製造法

【化１８３】



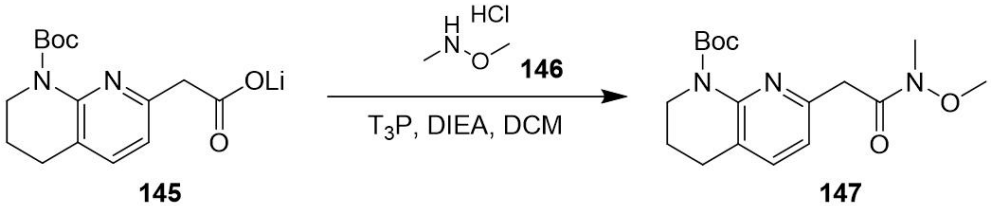
142 144

化合物１４２(５０.０mg、１５９μmol、１.００当量、ＨＣｌ)および化合物１４３(６６.０mg、２３９μmol、１.５０当量)のＤＣＥ(１.００mL)溶液にＮａＢＨ(ＯＡｃ)$_3$(６７.５mg、３１９μmol、２.００当量)を添加し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは化合物１４２の消費を示し、所望の質量の１ピークが検出された。反応混合物をH_2O　２０.０mLで希釈し、ＤＣＭおよびＭｅＯＨの混合物(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５：１,２０.０mL×３)で抽出し、合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。化合物１４４(７０.０mg、粗製)を黄色油状物として得た。LC-MS: $(M+H)^+$: 538.3

【０６４８】

３．中間体７の一般的製造法

【化１８４】



145 147

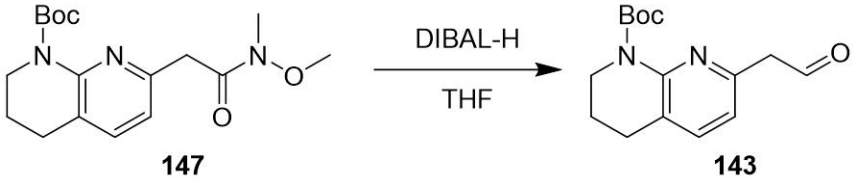
化合物１４５(３００mg、１.００mmol、１.００当量、Ｌｉ)のＤＣＭ(４.００mL)溶液に化合物１４６(１４７mg、１.５０mmol、１.５０当量)、T_3P(１.２８ｇ、２.００mmol、１.１９mL、５０.０％純度、２.００当量)およびＤＩＥＡ(３８９mg、３.０１mmol、５２４μL、３.００当量)を添加し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは化合物１４５の消費を示し、所望の質量の１ピークが検出された。反応混合

物をH$_2$O　２０.０mLで希釈し、ＤＣＭおよびＭｅＯＨの混合物(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１,２０.０mL×３)で抽出し、合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１、Ｒ$_f$＝０.７０)で精製した。化合物１４７(２５０mg、７４５μmol、７４.４％収率)を黄色油状物として得て、LC-MS: (M+H)$^+$: 336.2で確認した。

【０６４９】

４．中間体１４３。の一般的製造法

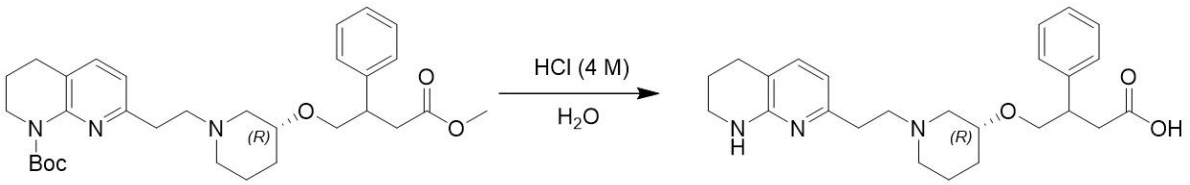
【化１８５】



化合物１４７(１００mg、２９８μmol、１.００当量)のＴＨＦ(５.００mL)溶液にＤＩＢＡＬ－Ｈ(１.００Ｍ、８９４μL、３.００当量)を－７８℃で添加し、反応混合物を－７８℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)は化合物１４７の完全な消費を示し、形成された主要な新規スポットが検出された。反応混合物をH$_2$O　５０.０μL、１５.０％ＮａＯＨ溶液を５０.０μLおよびH$_2$O　１５０μLで０℃でクエンチし、混合物を０℃で０.５００時間撹拌した。次いで、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$を添加し、濾過後、減圧下濃縮して、残渣を得た。化合物１４３(１００mg、粗製)を黄色油状物として得た。

５．化合物３３５の一般的製造法

【化１８６】



【０６５０】

化合物１４４(６０.０mg、１１２μmol、１.００当量)のＨＣｌ(４.００Ｍ、０.６００mL、２１.５当量)溶液を６０℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは化合物１４４の消費を示し、所望の質量の１ピークが検出された。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ(カラム：Waters Xbridge　１５０×２５mm　１０μm；移動相：[水(１０mM　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$)－ＡＣＮ]；Ｂ％：１２％～４２％、１１分)で精製した。化合物３３５(１４.９４mg、３５.３μmol、３１.６％収率)を黄色ガム状物として得て、H NMR(400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.27 - 7.19 (m, 5H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.29 - 6.25 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 3H), 3.22 - 3.21 (m, 5H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 6H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 1.93 - 1.70 (m, 5H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 1.39 - 1.34 (m, 1H), 1.15 - 1.01 (m, 1H). LC-MS: (M+H)$^+$: 424.2により確認した。

【０６５１】

次の表７に示す化合物をスキーム１、２２、２７および２８に提供する一般法またはそれに類似する方法で製造した。

【表５３】

表７

化合物番号	^{1}H NMR データ
336	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (br s, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.43 - 6.40 (m,1H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.35 (m, 6H), 2.87 - 2.67 (m, 4H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.27 (m, 3H), 1.89 - 1.87 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 2H).
337	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 - 10.15 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 5H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 3H), 3.24 - 2.91 (m, 4H), 2.79 - 2.59 (m, 6H), 2.43 - 2.27 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.98 - 1.58 (m, 2H), 1.25 (s, 1H).
353	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.30 - 6.27 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.63 (dd, J_1 = 10.8 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.31 (m, 5H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.72 - 2.48 (m, 6H), 2.19 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.35 - 1.18 (m, 1H).
354	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (br s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.25 (br s, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 4H), 2.98 - 2.67 (m, 8H), 2.58 (dd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 1H).
355	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (s, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.34 (m, 6H), 2.72 - 2.61 (m, 6H), 2.36 (br s, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 3H), 1.65 - 1.36 (m, 3H).
356	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 4H), 3.46 - 3.38 (m, 3H), 2.85 (dd, J_1 = 15.2 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 3H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 3H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 2H).
357	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 - 7.17 (m, 5H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.32 - 3.16 (m, 4H), 2.88 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.76 - 2.54 (m, 4H), 2.48 - 2.39 (m, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 3H), 1.66 - 1.48 (m, 3H), 1.48 - 1.27 (m, 3H), 1.15 - 0.99 (m, 1H).
358	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 - 7.16 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 4H), 2.82 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.59 (br t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.89 - 1.66 (m, 5H), 1.64 - 1.48 (m, 3H), 1.43 - 1.28 (m, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 1H).

【表５４】

化合物番号	^{1}H NMR データ
442	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.28 - 6.24 (m, 1H), 3.54 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 4H), 2.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.58 (m, 6H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 1.08 - 1.04 (m, 1H).
445	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.14 (m, 6H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 1.88 - 1.56 (m, 9H), 1.39 - 1.36 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 2H), 1.04 - 1.02 (m, 2H).
456	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 3H), 3.23 - 3.22 (m, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.13 - 0.99 (m, 1H).
457	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 3H), 3.23 - 3.22 (m, 3H), 2.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 1H).
458	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 3H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.16 - 1.05 (m, 1H).
459	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.23 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.10 - 1.03 (m, 1H).
460	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.21 (m, 9H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 4H), 3.24 (br s, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.89 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.95 - 0.84 (m, 1H).

【表５５】

化合物番号	^{1}H NMR データ
461	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 - 7.30 (m, 7H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.23 (br s, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.76 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 6H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 1.10 - 0.83 (m, 2H).
462	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.54 - 6.45 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 4H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 3H), 3.14 - 3.12 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 3H), 2.04 - 1.81 (m, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 6H).
463	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 3H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 4H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.52 - 3.50 (m, 2H), 3.24 - 3.23 (m, 3H), 3.16 - 3.13 (m, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.43 - 2.38 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 3H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 4H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 1H).
464	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 4H), 3.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.26 - 3.23 (m, 4H), 3.19 - 3.17 (m, 2H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 3H), 2.60 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 7H), 1.45 (s, 1H).
465	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.53 - 6.46 (m, 3H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 4H), 3.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 5H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.02 - 1.80 (m, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 6H).
481	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 2.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 2.48 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.71 (m, 3H), 1.70 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.64 - 0.55 (m, 2H).
489	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (dd, J_1 = 3.6 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.14 (m, 4H), 2.96 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 4H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 6H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 1H), 1.08 - 1.00 (m, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.74 - 0.67 (m, 2H).

【表５６】

化合物番号	^{1}H NMR データ
490	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 3H), 3.34 - 3.31 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 3H), 2.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 4H), 2.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 4H).
491	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.77 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 4H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 3H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 4H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 1H).
493	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.77 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 4H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 2.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 3H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.23 - 1.21 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 1H).
506	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 3H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J= 6.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.77 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.37 - 3.20 (m, 5H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 4H), 2.45 - 2.38 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 4H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 1H).
507	(400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 3H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.77 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 4H), 3.35 - 3.28 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 3H), 2.87 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 4H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 1H).
508	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 3H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 2.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.49 - 2.36 (m, 3H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 3H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 1H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.65 - 0.56 (m, 2H).

【表５７】

化合物番号	^{1}H NMR データ
513	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (br s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 3.24 - 3.23 (m, 3H), 2.88 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.67 (dd, J_1 = 16.0 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 2.60 (br t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 1.93 - 1.57 (m, 9H), 1.39 - 1.23 (m, 1H), 1.05 - 1.03 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.76 - 0.66 (m, 2H).
514	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.25 - 3.22 (m, 3H), 3.15 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 4H).
568	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (br s, 1H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 3H), 3.61 - 3.57 (m, 3H), 3.34 - 3.30 (m, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 3H), 3.03 - 3.00 (m, 4H), 2.94 - 2.91 (m, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 5H), 2.07 - 2.06 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 5H), 1.45 (br s, 1H), 1.22 (s, 6H).
569	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 1H), 3.23 - 3.22 (m, 3H), 3.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 3H), 2.60 - 2.58 (m, 4H), 2.42 - 2.40 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 8H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.10 - 1.01 (m, 1H).
570	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 3H), 3.15 - 3.11 (m, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.95 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 4H), 2.46 - 2.38 (m, 3H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 6H), 1.66 - 1.58 (m, 3H), 1.39 - 1.25 (m, 3H), 1.06 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 0.95 (s, 6H).
571	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 4H), 3.24 - 3.23 (m, 3H), 3.10 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 5H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.41 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 0.94 (s, 6H).

【表５８】

化合物番号	^{1}H NMR データ
572	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.52 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 3.23 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.90 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 4H), 2.48 - 2.33 (m, 4H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.59 (m, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.27 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 1H), 0.95 (s, 6H).
573	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.10 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.46 - 2.39 (m, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 5H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.41 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 0.94 (s, 6H).
574	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.61 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 6H), 2.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 3H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.11 - 1.00 (m, 1H).
575	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.09 (m, 1H), 6.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 3H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.82 (dd, J_1 = 16.0 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.52 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.35 - 1.07 (m, 2H).
576	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 - 7.37 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.43 - 1.28 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 1H).
577	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 - 7.37 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.19 - 1.03 (m, 1H) δ 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 3H), 3.23 - 3.22 (m, 3H), 2.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 1H).

【表５９】

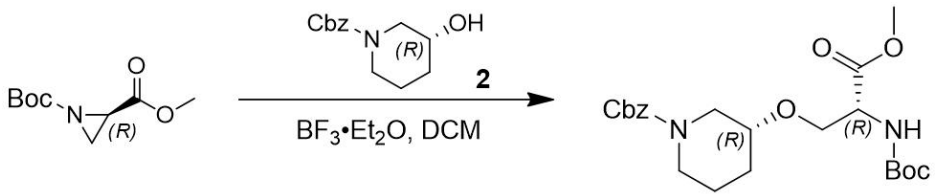
化合物番号	^{1}H NMR データ
579	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.23 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.59 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.33 - 2.29 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 6H), 1.22 (s, 6H).
581	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (d, J = 16 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (s, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.0 Hz, 3H), 3.50 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.13 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.88 (m, 3H), 2.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.60 (q, J = 4.0 Hz, 4H), 2.41 (q, J = 8.0 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 6H), 1.22 (s, 6H).
647	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (br s, 1H), 6.28 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (br s, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 3H), 3.46 (s, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 4H), 3.08 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 4H), 2.67 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.61 (br t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 3H), 1.93 - 1.63 (m, 7H), 1.48 (br s, 1H), 1.26 (s, 6H).
648	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.93 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (br s, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 3H), 2.88 (br s, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.47 - 2.37 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.77 - 1.56 (m, 6H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.12 - 0.99 (m, 1H).
649	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 3.25 - 3.21 (m, 3H), 2.93 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.60 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 4H), 2.11 - 1.95 (m, 5H), 1.86 - 1.57 (m, 6H), 1.51 - 1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 1H).
650	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.53 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 3H), 2.45 - 2.42 (m, 3H), 2.42 - 2.41 (m, 2H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 6H), 1.37 - 1.36 (m, 2H), 1.20 (s, 6H).
651	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.07 (s, 6H).

【０６５２】

実施例１０２：化合物３８２の合成

１．中間体１５３の一般的製造法

【化１８７】



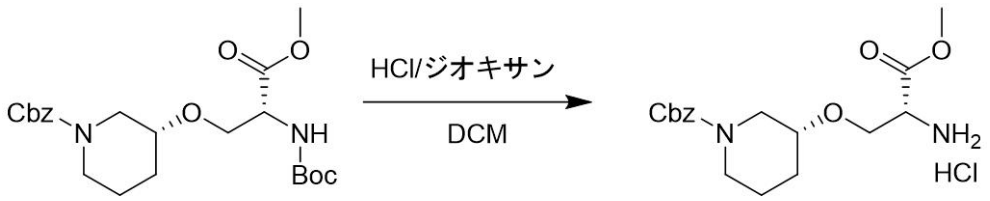
1 3

化合物１５１(０.５００ｇ、２.４８ｍｍｏｌ、１.００当量)のＤＣＭ(５.００ｍＬ)溶液に、化合物１５２(１.１７ｇ、４.９７ｍｍｏｌ、２.００当量)およびＢＦ３・Ｅｔ２Ｏ(３５.２ｍｇ、２４８μｍｏｌ、３０.６μＬ、０.１００当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の質量の約３５.９％を検出した。反応混合物をＤＣＭ(２０.０ｍＬ)で希釈し、飽和水性ＮａＨＣＯ３(１５.０ｍＬ×２)で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ(ＳｉＯ２、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：１)で精製した。化合物１５３(０.３００ｇ、６８７μｍｏｌ、２７.６％収率)を明黄色油状物として得て、^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.26 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.19 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 10H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)により確認した。

【０６５３】

２．中間体１５４の一般的製造法

【化１８８】



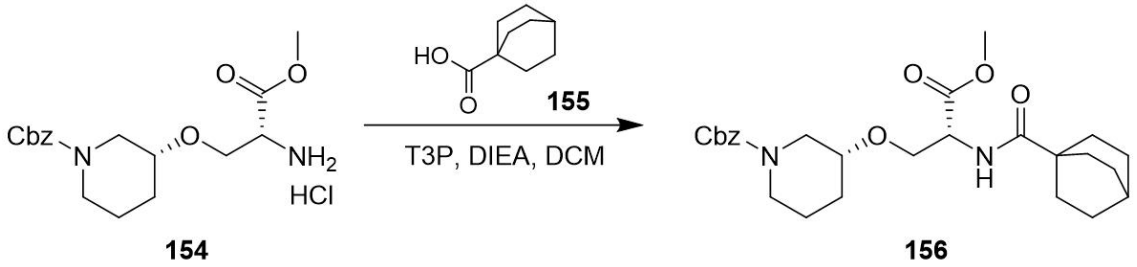
153 154

化合物１５３(０.２５０ｇ、５７２μｍｏｌ、１.００当量)のＤＣＭ(２.００ｍＬ)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、２.８６ｍＬ、２０.０当量)を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは化合物１５３の完全な消費を示し、所望の質量の１個の主要ピークを検出した。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得た。化合物１５４(０.２００ｇ、粗製、ＨＣｌ)を黄色油状物として得た。LC-MS: $(M+H)^+$:337.2

【０６５４】

３．中間体１５６の一般的製造法

【化１８９】



154 156

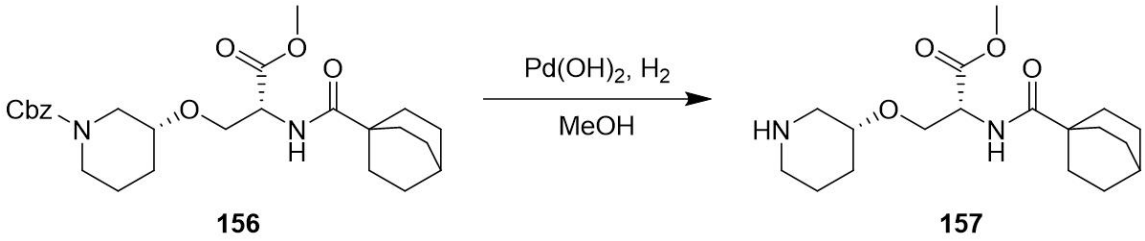
化合物１５４(０.２００ｇ、５３６μｍｏｌ、１.００当量、ＨＣｌ)、化合物５(９９.２ｍｇ、６４３μｍｏｌ、１.２０当量)、Ｔ３Ｐ(６８２ｍｇ、１.０７ｍｍｏｌ、６３８μＬ、５０.０％純度、２.００当量)、ＤＩＥＡ(１３８ｍｇ、１.０７ｍｍｏｌ、１８６μＬ、２.００当量)のＤＣＭ(２.００ｍＬ)中の混合物を脱気し、Ｎ２で３回パージし、次いで混合物を

２５℃で８時間、N_2雰囲気下に撹拌した。ＬＣ－ＭＳは化合物１５４の完全な消費を示し、所望の質量の１個の主要ピークを検出した。反応混合物を水(１０.０mL)で希釈し、ＤＣＭ(８.００mL×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１５.０mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ(SiO_2、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１：１)で精製した。化合物１５６(１５０mg、粗製)を明黄色油状物として得て、LC-MS $(M+H)^+$: 473.2により確認した。

【０６５５】

４．中間体１５７の一般的製造法

【化１９０】



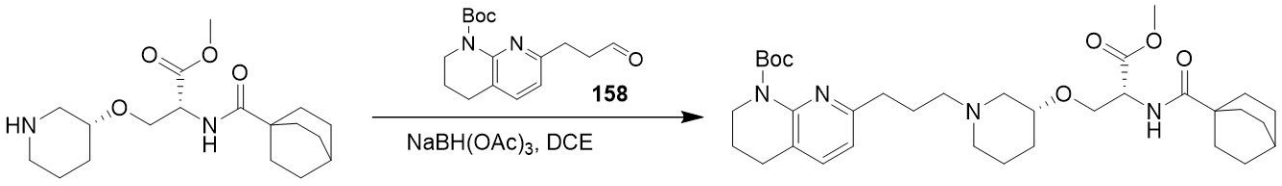
156 157

化合物１５６(０.１３０g、２７５μmol、１.００当量)のＭｅＯＨ(２.００mL)溶液に、$Pd(OH)_2$(２０%、１０mg)をN_2雰囲気下に添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2(１５Psi)下、２５℃で４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは化合物１５６の完全な消費を示し、所望の質量の１個の主要ピークを検出した。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得た。化合物１５７(８０.０mg、粗製)を明黄色油状物として得て、H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 3.90 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 8H), 1.66 - 1.58 (m, 7H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.27 - 1.16 (m, 1H)により確認した

【０６５６】

５．中間体１５９の一般的製造法

【化１９１】



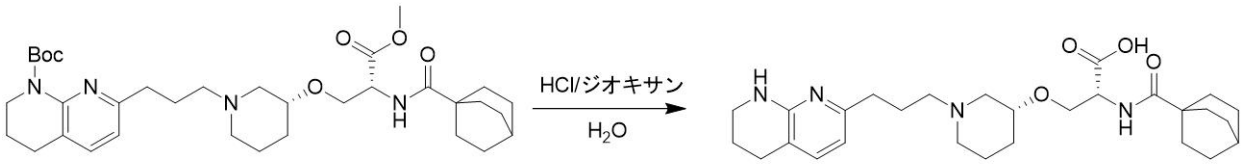
157 159

化合物１５７(７０.０mg、２０６μmol、１.００当量)、化合物１５８(１２０mg、４１３μmol、２.００当量)、$NaBH(OAc)_3$(６５.７mg、３１０μmol、１.５０当量)のＤＣＥ(１.００mL)中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物を２５℃で２時間、N_2雰囲気下に撹拌した。ＬＣ－ＭＳは所望の質量の２１.９%を検出した。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ(SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１)で精製した。化合物１５９(３０.０mg、４８.９μmol、２３.６%収率)を黄色油状物として得て、LC-MS $(M+H)^+$: 613.5により確認した。

【０６５７】

６．化合物３８２の一般的製造法

【化１９２】



159 382

化合物１５９(２５.０mg、４０.８μmol、１.００当量)のＨ$_2$Ｏ(０.５００mL)溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン(４.００Ｍ、５０９μL、５０.０当量)を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは化合物１５９の完全な消費を示し、所望の質量の１個の主要ピークを検出した。反応混合物を減圧下濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ(中性条件；カラム：Waters Xbridge １５０×２５mm １０μm；移動相：[水(NH_4HCO_3)－ＡＣＮ]；Ｂ%：１５%～４５%、１１分)で精製した。化合物３８２(１１.３８mg、２２.２μmol、５４.４%収率、９７.３%純度)を灰白色固体として得て、^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04 (dd, J_1 = 22.0 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 2H), 6.64 (br s, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.41 (br s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 4H), 2.48 - 2.38 (m, 5H), 2.24 (br s, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 6H), 1.64 - 1.47 (m, 13H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 1H)で確認した。

【０６５８】

次の表８に示す化合物をスキーム１、２２、２７および２８に提供する一般法またはそれに類似する方法で製造した。

【表６０】

表８

化合物番号	^{1}H NMR データ
331	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.14 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.72 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.61 - 2.43 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 4H), 1.93 - 1.90 (m, 4H), 1.77 - 1.73 (m, 8H), 1.61 - 1.57 (m, 8H), 1.42 - 1.30 (m, 1H).
332	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 3.95 - 3.93 (m, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 3H), 3.08 (br s, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 6H), 2.39 - 2.34 (m, 5H), 1.91 - 1.88 (m, 4H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.58 (m, 2H).
333	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.34 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 3H), 3.21 - 3.19 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 5H), 2.58 (br s, 1H), 2.35 (br s, 2H), 2.19 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 3H), 1.79 - 1.75 (m, 8H), 1.61 - 1.58 (m, 8H), 1.49 - 1.43 (m, 1H).
334	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.90 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 5H), 2.54 (br s, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 1.91 - 1.88 (m, 3H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.45 - 1.42 (m, 2H).
381	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 7.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 3.76 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 4H), 3.35 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 3H), 1.77 - 1.73 (m, 8H), 1.62 - 1.58 (m, 8H), 1.42 - 1.39 (m, 2H).
383	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 3.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 8H), 1.64 - 1.57 (m, 10H), 0.88 - 0.83 (m, 1H).
384	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 4H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 3H), 2.52 - 2.46 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 3H), 1.84 - 1.65 (m, 12H), 1.64 - 1.57 (m, 8H), 1.54 - 1.52 (m, 1H).

【表６１】

化合物番号	^{1}H NMR データ
385	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.83 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.17 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 2.69 (br t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.57 - 2.32 (m, 8H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 3H), 1.57 - 1.45 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 1H).
386	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.58 - 2.30 (m, 5H), 1.92 - 1.65 (m, 4H), 1.55 - 1.37 (m, 2H).
387	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.23 - 1.06 (m, 1H).
388	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 - 8.20 (m, 2H), 7.54 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.21 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 3H), 2.11 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 1H).
397	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 3.58 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 3H), 1.91 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 8H), 1.61 - 1.55 (m, 8H), 1.50 - 1.43 (m, 2H).
398	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 8H), 1.65 - 1.55 (m, 10H), 0.89 - 0.82 (m, 1H).
399	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.57 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 3H), 2.66 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 12H), 1.62 - 1.57 (m, 8H), 1.51 - 1.45 (m, 1H).

【表６２】

化合物番号	^{1}H NMR データ
405	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.43 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 - 6.23 (m, 1H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (br s, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 3H), 2.62 - 2.49 (m, 3H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.10 (m, 2H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.41 (m, 4H).
406	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 3H), 3.05 - 2.83 (m, 5H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.46 (m, 4H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.70 - 1.45 (m, 3H).
407	(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 - 6.26 (m, 2H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 5H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 1H), 1.23 - 1.22 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 1H).
443	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 3H), 3.27 - 3.23 (m, 3H), 3.00 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.61 (m, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 7H), 1.64 - 1.58 (m, 6H), 1.56 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 6H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 1H).
444	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 -4.78 (m, 1H), 3.64 -3.60 (m, 1H), 3.57 -3.51 (m, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.43 - 2.41 (m, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.20 -2.17 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 6H), 1.67 - 1.62 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.17 - 1.10 (m, 1H).
446	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 3.58 -3.53 (m, 1H), 3.31 -3.29 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 3H), 2.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 5H), 1.68 - 1.60 (m, 3H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 1H).

【表６３】

化合物番号	^{1}H NMR データ
447	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 6H), 1.63 - 1.58 (m, 6H), 1.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 6H), 1.42 (d, J = 3.6 1H), 1.20 (s, 1H).
466	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 5H), 3.35 - 3.20 (m, 5H), 3.06 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 3H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 5H), 1.70 - 1.66 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 1H).
467	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (t, J =4.0 Hz, 4H), 3.53 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 3.20 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 2.45 - 2.41 (m, 4H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.82 - 1.66 (m, 6H).
468	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 5H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 5H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 1H).
469	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.46 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.12 (m, 1H).
470	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 2.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 1H).

【表６４】

化合物番号	^{1}H NMR データ
472	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 3.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.16 - 3.14 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.34 - 2.32 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.38 - 1.33 (m, 1H), 1.15 (s, 1H).
473	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 3.58 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 2.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 6H), 2.53 - 2.51 (m, 4H), 2.25 - 2.05 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.63 (m, 7H), 1.50 - 1.37 (m, 2H).
474	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 - 8.40 (m, 2H), 8.39 - 8.24 (m, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.23 - 3.21 (m, 2H), 3.13 - 3.10 (m, 1H), 2.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.64 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 1H).
475	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 - 8.53 (m, 2H), 8.01 - 7.88 (m, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 4H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 1H).
479	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 4H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 1H).
480	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.20 - 1.17 (m, 1H).
494	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 - 6.68 (m, 3H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.36 (m, 6H), 3.28 - 3.22 (m, 3H), 2.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 6H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.26 - 1.21 (m, 1H).

【表６５】

化合物番号	^{1}H NMR データ
497	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 - 8.53 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.56 - 7.25 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.15 - 3.12 (m, 1H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 3H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.03 (m, 4H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 1H).
498	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 3H), 2.57 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 3H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.14 - 1.07 (m, 1H).
502	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.87 (m, 1H), 6.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.25 (t, J = 4.0 Hz, 3H), 2.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.97 - 1.65 (m, 7H), 1.52 - 1.25 (m, 3H).
503	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 - 8.20 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.14 - 3.11 (m, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.20 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.37 - 1.32 (m, 1H), 1.14 (s, 1H).
511	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 3.61 - 3.58 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 3H), 3.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.46 - 2.27 (m, 4H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 4H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.15 - 1.08 (m, 1H).
512	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.64 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (q, J =8.0 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.35 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H),2.60 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 4H), 2.11 - 1.83 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 6H).

【０６５９】

次の表９に示す化合物をスキーム１、２２、２７および２８に提供する一般法またはそれに類似する方法で製造した。

【表６６】
表９

化合物番号	^{1}H NMR データ
329	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.22 - 3.20 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 4H), 1.77 - 1.63 (m, 6H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 1H).
330	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 4H), 3.24 - 3.14 (m, 4H), 2.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 - 2.18 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 8H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 1H).
652	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 2H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 4H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 3H), 2.31 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.07 (s, 6H).

【０６６０】
生物学的評価
本明細書に例示する化合物を、下記固相インテグリンアッセイでαｖβ１およびαｖβ６を阻害する能力について試験した。例示化合物のアッセイ結果を表１に挙げる。
【０６６１】
固相インテグリンαｖβ１アッセイ
９６ウェルマイクロタイタープレート(4 HBX Immulon; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)を１００μＬ／ウェルの１μｇ／mL組み換えＴＧＦｂ１－ＬＡＰのＴＢＳ溶液で４℃で、一夜コーティングした。コーティング溶液を除去し、プレートを２００μＬ／ウェルの遮断および結合緩衝液(２％ＢＳＡ／ＴＢＳＴ、１mM $MnCl_2$)で、室温で１時間遮断した。遮断緩衝液を除去し、５０μＬの結合緩衝液および試験化合物を添加した。５０μＬの希釈αｖβ１(結合緩衝液中０.２μｇ／mL)をウェルに添加し(計１００μＬ／ウェル)、プレートを９０分間、室温でインキュベートした。ウェルを洗浄緩衝液(ＴＢＳ、０.０５％トゥイーン、１mM $MnCl_2$)で３回洗浄し、プレートを、１００μＬ／ウェルのストレプトアビジン－ホースラディッシュペルオキシダーゼコンジュゲート(Thermo Fisher Scientific)の結合緩衝液中１：１２５００希釈と２０分間、室温でインキュベートした。結合タンパク質を基質ＴＭＢを使用して検出した。試験化合物のIC_{50}値を４パラメータフィッティングロジスティックにより計算した。
【０６６２】
固相インテグリンαｖβ６アッセイ
９６ウェルマイクロタイタープレート(4 HBX Immulon; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)を、１００μＬ／ウェルの１μｇ／mL組み換えＴＧＦｂ１－ＬＡＰのＴＢＳ溶液で４℃で、一夜コーティングした。コーティング溶液を除去し、プレートを

２００μＬ／ウェルの遮断および結合緩衝液(２％ＢＳＡ／ＴＢＳＴ、１ｍＭ　$MnCl_2$)で、室温で１時間遮断した。遮断緩衝液を除去し、５０μＬの結合緩衝液および試験化合物を添加した。５０μＬの希釈αｖβ６(結合緩衝液中０.２μｇ／ｍＬ)をウェルに添加し(計１００μＬ／ウェル)およびプレートを１時間、室温でインキュベートした。ウェルを洗浄緩衝液(ＴＢＳ、０.０５％トゥイーン、１ｍＭ　$MnCl_2$)で３回洗浄し、プレートを、１００μＬ／ウェルのストレプトアビジン－ホースラディッシュペルオキシダーゼコンジュゲート(Thermo Fisher Scientific)の結合緩衝液中１：１２５００希釈と２０分間、室温でインキュベートした。結合タンパク質を基質ＴＭＢを使用して検出した。試験化合物のIC_{50}値を４パラメータフィッティングロジスティックにより計算した。

【０６６３】

下表１０は、上記固相インテグリンαｖβ１アッセイおよび固相インテグリンαｖβ６アッセイで測定した化合物２０１～２９９の生物学的活性を示す。

【表６７】

表 10

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
201-A	B	A
201-B	A	A
202	A	A
203-A	C	B
203-B	A	A
204-A	A	A
204-B	A	A
205	A	A
206	A	A
207	B	B
208-A	A	A
208-B	C	B
209-A	A	A
209-B	C	B
210	B	B
211-A	A	A
211-B	C	B
212-A	C	C
212-B	B	A
213	A	A
214	A	A
215-A	A	A
215-B	A	A
216-A	B	A
216-B	C	C
217	A	A
218	A	A
219	A	A

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226	A	A
227	A	A
228	A	A
229	A	A
230	A	A
231	A	A
232	A	A
233	A	A
234	A	A
235	A	A
236	A	A
237	A	A
238	A	A
239	A	A
240	A	A
241-A	A	A
241-B	A	A
242	A	A
243	A	A
244-A	A	A
244-B	A	A
245-A	B	A

【表６８】

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
245-B	A	A
246	A	A
247	A	A
248-A	B	B
248-B	A	A
249-A	A	A
249-B	A	A
250-A	A	A
250-B	B	C
251-A	B	B
251-B	A	A
252-A	A	B
252-B	C	A
253-A	A	A
253-B	B	C
254-A	A	B
254-B	A	A
255	A	A
256-A	B	B
256-B	A	A
257-A	A	A
257-B	A	A
258-A	B	B
258-B	A	A
259-A	A	A
259-B	A	B
260-A	A	A
260-B	B	C
261	A	A
262	A	A

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
263	A	A
264	A	A
265	A	A
266	A	A
267	A	A
268	A	A
269	C	B
270	A	A
271	A	A
272	A	A
273	A	A
274	A	A
275	B	A
276	A	A
277	A	A
278	A	A
279	A	A
280	A	A
281	A	A
282	A	A
283	A	A
284	A	A
285	A	A
286	C	C
287	C	C
288	B	A
289	B	B
290	C	B
291-A	B	A
291-B	B	B

【表６９】

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
292	C	C
293	C	C
294	C	C
295	A	A
296	B	C
297	A	A
297-A	B	B
297-B	A	A
298-A	A	B
298-B	A	A
299	C	C
300	A	
301-A	C	C
301-B	C	C
302	A	A
303	A	A
304	A	A
305	A	A
306	B	B]
307	A	A
308	B	B
309	A	A
310		B
311	A	A
312	A	A
313	A	A
314	B	B
315	A	A
316	B	C
317	A	A

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
318	B	C
319	A	A
320	C	C
321	A	B
322	B	C
323	A	A
324	A	C
325	A	A
326	A	A
327	A	A
328	B	B
329	C	C
330	C	A
331	A	A
332	C	B
333	B	B
334	A	A
335	B	B
336	C	B
337	B	B
338	A	A
339	A	A
340	B	B
341	C	C
342	A	A
343		A
344	A	A
345	C	C
346	A	A
347	A	A

【表７０】

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
348	A	A
349	C	C
350	C	C
351	C	C
352	C	C
353	C	B
354	C	C
355	B	C
356	B	C
357	B	B
358	A	C
359	A	A
360	A	A
361	A	A
362	A	A
363	A	A
364	A	A
365	A	A
366	A	A
367	A	A
368	A	A
369	A	A
370		A
371	A	A
372	A	A
373	A	A
374	B	A
375	A	A
376	A	A
377	A	A

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
378	C	B
379	A	A
380	B	A
381	A	A
382	C	C
383	A	B
384	C	C
385	C	B
386	C	C
387	A	B
388	B	A
389	C	C
390	C	C
391	C	C
392	C	C
393	C	C
394	C	C
395	C	C
396	C	C
397	B	C
398	A	A
399	A	A
400	A	A
401	C	C
402	B	A
403	C	C
404	C	C
405	B	A
406	B	B
407	C	C

【表７１】

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
408	C	C
409	C	A
410	C	C
411	C	C
412	A	A
413	A	A
414	A	C
415	B	B
416	C	C
417	A	B
418	C	C
419	C	C
420	C	C
421	C	C
422	C	C
423	C	C
424	C	C
425	C	C
426	A	A
427	C	C
428	A	A
429	C	C
430	A	A
431	C	C
432	A	A
433	C	C
434	A	A
435	A	B
436	B	C
437	A	C

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
438	A	A
439	A	B
440	B	C
441	A	C
442	B	B
443	B	B
444	C	C
445	B	B
446	B	A
447	A	A
448	A	A
449	A	A
450	C	B
451	A	A
452	C	C
453	C	C
454	C	C
455	C	C
456	A	A
457	C	B
458	A	A
459	C	B
460	C	C
461	C	C
462	A	A
463	B	B
464	B	B
465	A	A
466	A	B
467	A	A

【表７２】

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
468	A	A
469	A	A
470	B	B
471	B	B
472	C	A
473	C	C
474	B	A
475	C	C
476	A	A
477	C	C
478	C	C
479	B	B
480	B	B
481	A	A
482	A	A
483	A	A
484	C	C
485	C	C
486	B	A
487	A	A
488	A	A
489	A	A
490	A	A
491	A	A
492	A	A
493	B	B
494	C	C
495	A	C
496	C	B
497	B	A

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
498	A	A
499	C	A
500	C	B
501	C	B
502	A	A
503	C	B
504	A	A
505	C	C
506	A	A
507	A	A
508	A	A
509	A	A
510	C	C
511	A	A
512	C	C
513	A	A
514	A	A
515	B	A
516	A	A
517	A	A
518	A	A
519	A	A
520	A	B
521	A	B
522	A	B
523	B	A
524	A	B
525	A	B
526	A	
527	B	B

【表７３】

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
528	C	C
529	B	B
530	C	C
531	C	C
532	C	C
533	A	A
534	A	A
535	A	A
536	A	A
537	A	
538	A	A
539	A	A
540	B	B
541	A	A
542	B	A
543	A	A
544	A	A
545		A
546	A	A
547	A	A
548		A
549	A	A
550		A
551	B	A
552	B	B
553	B	B
554	C	B
555	B	B
556	B	B
557	C	B

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
558	A	
559	C	B
560	B	B
561	A	A
562	A	A
563	A	A
564		A
565	A	A
566	A	A
567	A	A
568	A	A
569	B	B
570	A	A
571	A	A
572	A	A
573	B	B
574	A	A
575	B	A
576	A	A
577	A	A
578	A	A
579	A	A
580	A	A
581	B	B
582	A	A
583	A	A
584	A	A
585	A	A
586	A	A
587	A	A

【表７４】

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
588	A	A
589	A	A
590		A
591		A
592		A
593	A	A
594		B
595	A	A
596		A
597	A	A
598		C
599	A	A
600		B
601	A	A
602		B
603	A	A
604	A	A
605	A	A
606	A	B
607	A	A
608	C	C
609	C	C
610	C	C
611	C	C
612	C	C
613	A	A
614	A	A
615	A	A
616	A	A
617	A	A

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
618	A	A
619	A	A
620	A	A
621	A	A
622	B	B
623	A	A
624	B	C
625	C	B
626	A	A
627	A	A
628	A	A
629	C	B
630	C	C
631	A	A
632	B	B
633	A	A
634	B	B
635	B	B
636	A	A
637	B	A
638	A	A
639	B	B
640	B	B
641	B	B
642	C	C
643	A	A
644	B	B
645	B	C
646	C	B
647	A	A

【表７５】

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
648	B	B
649	A	A
650	A	A

化合物番号	αVβ1 IC_{50}	αVβ6 IC_{50}
651	A	A
652	A	A

A：IC_{50} ＜１００ｎＭ；
B：IC_{50} １００～１０００ｎＭ；
C：IC_{50} ＞１０００ｎＭ

【図面】

【図１】

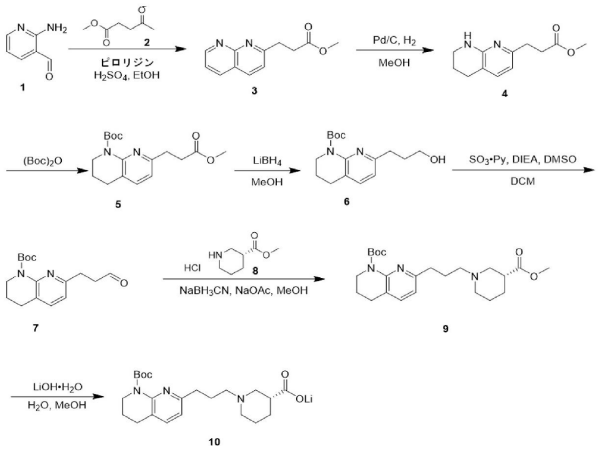


FIG. 1

【図２】

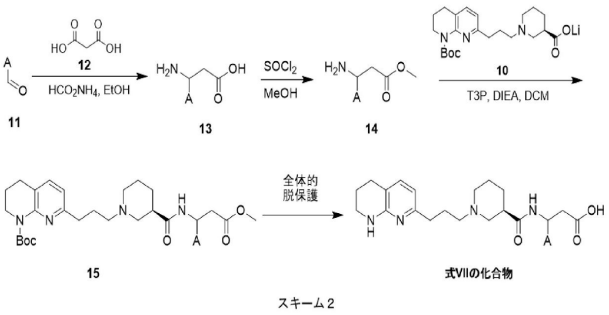
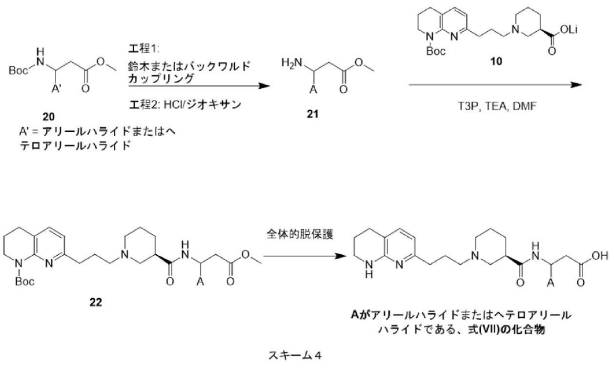


FIG. 2

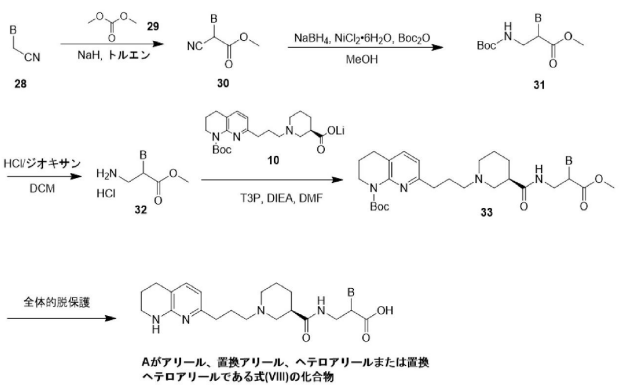
【図３】



スキーム４

FIG. 3

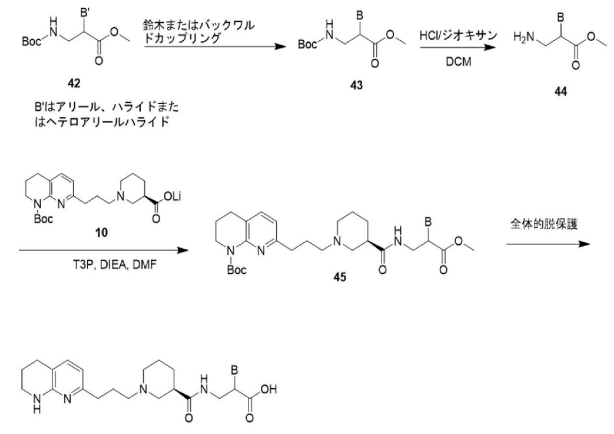
【図４】



スキーム６

FIG. 4

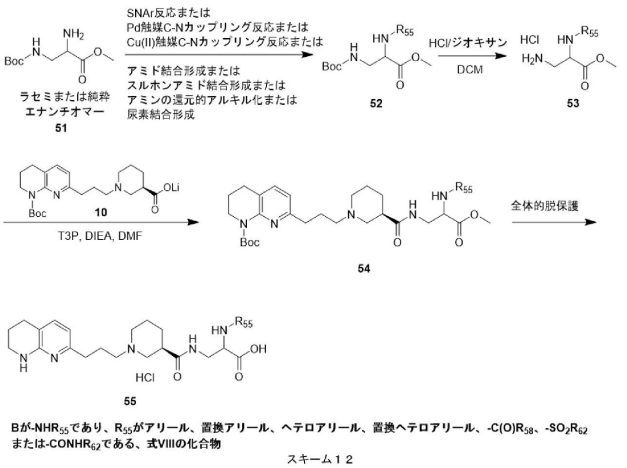
【図５】



スキーム１０

FIG. 5

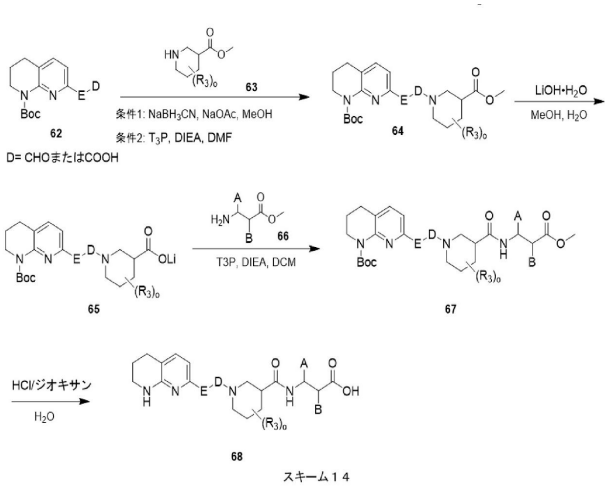
【図６】



スキーム１２

FIG. 6

【図７】



スキーム１４

FIG. 7

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019759

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P11/00 A61P13/12 A61P35/00 C07D471/04 C07D491/18
C07D495/04
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)
A61P 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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/089355 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 17 May 2018 (2018-05-17) examples 80-81; page 1, lines 9-12; claim 1; examples 13,14,36-38,40,42-46,80,81 -----	1-31, 81-86
Y	WO 00/09503 A1 (MERCK & CO INC [US]; HUTCHINSON JOHN H [US]) 24 February 2000 (2000-02-24) scheme 2, p.75; scheme 3, p.82;; claims 3,5 -----	1-86
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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
9 May 2022	23/05/2022

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	Schuemacher, Anne

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019759

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/082889 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; DE CORTE BART [US] ET AL.) 9 September 2005 (2005-09-09) examples; claims 1,5; example 8 -----	1,2,5, 7-12, 15-25, 39-63, 81-86
Y	WO 2018/160522 A1 (LAZULI INC [US]) 7 September 2018 (2018-09-07) claims 1,6,19,26 -----	1-86

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/019759

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018089355 A1	17-05-2018	AR 110139 A1	27-02-2019
		AU 2017359025 A1	20-06-2019
		BR 112019009129 A2	16-07-2019
		CA 3042710 A1	17-05-2018
		CN 110167934 A	23-08-2019
		EA 201991127 A1	31-10-2019
		EP 3538526 A1	18-09-2019
		JP 2019537605 A	26-12-2019
		KR 20190076032 A	01-07-2019
		MA 46744 A	18-09-2019
		TW 201819378 A	01-06-2018
		US 2019270741 A1	05-09-2019
		US 2021246136 A1	12-08-2021
		WO 2018089355 A1	17-05-2018
WO 0009503 A1	24-02-2000	AU 748621 B2	06-06-2002
		CA 2338878 A1	24-02-2000
		EP 1105389 A1	13-06-2001
		JP 2002522540 A	23-07-2002
		US 6090944 A	18-07-2000
		WO 0009503 A1	24-02-2000
WO 2005082889 A1	09-09-2005	AU 2004316476 A1	09-09-2005
		BR PI0418552 A	22-05-2007
		CA 2556768 A1	09-09-2005
		CN 101023072 A	22-08-2007
		EA 200601517 A1	29-06-2007
		EC SP066778 A	16-11-2006
		EP 1718635 A1	08-11-2006
		HR P20060298 A2	31-03-2007
		IS 8532 A	15-09-2006
		JP 2007523907 A	23-08-2007
		KR 20070010125 A	22-01-2007
		ME P48908 A	10-02-2011
		RS 20060470 A	28-11-2008
		US 2004224986 A1	11-11-2004
		US 2008058359 A1	06-03-2008
		US 2011092528 A1	21-04-2011
		WO 2005082889 A1	09-09-2005
		ZA 200607756 B	25-06-2008
WO 2018160522 A1	07-09-2018	AU 2018227417 A1	19-09-2019
		AU 2022201929 A1	14-04-2022
		CA 3054792 A1	07-09-2018
		EP 3589285 A1	08-01-2020
		EP 3760202 A1	06-01-2021
		MA 47692 A	08-01-2020
		MA 52117 A	06-01-2021
		US 2020002334 A1	02-01-2020
		US 2021284640 A1	16-09-2021
		WO 2018160522 A1	07-09-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (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）
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１	
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*9/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｋ	*31/4375(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4375		
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496		
Ａ６１Ｋ	*31/517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｋ	*31/4709(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/517		
Ｃ０７Ｄ	*519/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4709		
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３０１	
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		
		Ａ６１Ｋ	31/506		

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,IT,JM,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(72)発明者　シャルマ，ラリット クマール
アメリカ合衆国９４０８０カルフォルニア州サウス・サンフランシスコ、イースト・ジェイミー・コート４００、スウィート３００
(72)発明者　ファザリー，ポール ロス
アメリカ合衆国９４０８０カルフォルニア州サウス・サンフランシスコ、イースト・ジェイミー・コート４００、スウィート３００
(72)発明者　ジェイコブセン，ジョン アール
アメリカ合衆国９４０８０カルフォルニア州サウス・サンフランシスコ、イースト・ジェイミー・コート４００、スウィート３００

Ｆターム（参考）　4C065　AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK06 LL01 PP07
PP12 QQ05
4C072　MM06 UU01
4C086　AA01 AA02 AA03 CB09 CB29 GA13 GA16 MA02 MA05 NA14
ZA36 ZA59 ZA75 ZA81 ZA96 ZB08 ZB15 ZB26 ZB27 ZC35 ZC41