(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2020-143092
(P2020-143092A)
(43)公開日　令和2年9月10日(2020.9.10)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 401/14	(2006.01)	C07D	401/14		4C050
A61P 9/12	(2006.01)	A61P	9/12		4C063
A61P 9/10	(2006.01)	A61P	9/10	103	4C064
A61P 9/00	(2006.01)	A61P	9/00		4C065
A61P 11/00	(2006.01)	A61P	9/10		4C071

審査請求 有　請求項の数 2　ＯＬ　外国語出願　（全 473 頁）　最終頁に続く

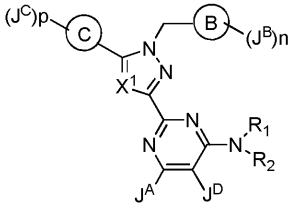
(21)出願番号　特願2020-81703(P2020-81703)
(22)出願日　令和2年5月7日(2020.5.7)
(62)分割の表示　特願2018-193191(P2018-193191)の分割
原出願日　平成26年3月14日(2014.3.14)
(31)優先権主張番号　61/790,637
(32)優先日　平成25年3月15日(2013.3.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/914,915
(32)優先日　平成25年12月11日(2013.12.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)

(71)出願人　519163876
サイクレリオン・セラピューティクス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー　ストリート　３０１
(74)代理人　100139594
弁理士　山口　健次郎
(74)代理人　100090251
弁理士　森田　憲一
(72)発明者　ナカイ，タカシ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２４５８，ニュートン，ガードナー　ストリート　７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ｓＧＣ刺激薬

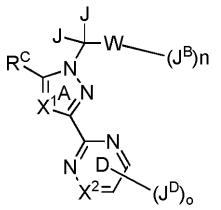
(57)【要約】　（修正有）
【課題】可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）を一酸化窒素（ＮＯ）非依存的に活性化する新規方法の提供。
【解決手段】下式Ｉで表わされる化合物。



式Ｉ

（（J^C）ｐ－環Ｃは置換可イソキサゾリル基等の置換可単環式５員ヘテロアリール基；（J^B）ｎ－環Ｂは置換可フェニル基、フェニル、、１若しくは２個の環構成窒素原子を含有する置換可６員ヘテロアリール基、又はチエニル基；X^1はＣＨ、Ｎ等；J^AはＨ、ハロゲン等；J^DはＨ、ハロゲン等；Ｎ（R_1）R_2は置換可アミノ基、置換可含窒素複素環基等。）
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ’、
【化１】



式I’

に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、X^1が、Ｎ、ＣＨ、Ｃ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（C_{1-4}ハロアルキル）、ＣＣｌ、及びＣＦから選択され、X^2が、独立して、ＮまたはＣから選択され、
Ｗが、
ｉ）不在であり、J^Bが、２つのＪ基を有する炭素原子に直接接続され、各Ｊが、独立して、水素またはメチルから選択され、ｎが、１であり、J^Bが、最大９つの事例のフッ素で任意に置換されるC_{1-7}アルキル鎖であり、任意に、前記C_{1-7}アルキル鎖の１つの－CH_2－単位が、－Ｏ－または－Ｓ－で置換され得るか、
ｉｉ）フェニル、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される１個もしくは２個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環である環Ｂであり、環Ｂがフェニルまたは５もしくは６員のヘテロアリール環である場合、各Ｊは、水素であり、ｎは、０～３から選択される整数であり、各J^Bは、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}脂肪族、－OR^B、またはC_{3-8}脂環式基から選択され、それぞれの前記C_{1-6}脂肪族及びそれぞれの前記C_{3-8}脂環式基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^3で置換され、各R^Bは、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、またはC_{3-8}脂環族から選択され、C_{1-6}脂肪族である前記R^Bのそれぞれ、及びC_{3-8}脂環式環である前記R^Bのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{3a}で置換されるか、のいずれかであり、
各R^3が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）から選択され、
各R^{3a}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）から選択され、
ｏが、１、２、及び３から選択される整数であり、
各J^Dが、独立して、J^A、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－OR^D、－SR^D、－Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）OR^D、－ＯＣ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）OR^D、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－SO_2R^D、－SO_2N（R^D）$_2$、－Ｎ（R^d）SO_2R^D、C_{1-6}脂肪族、－（C_{1-6}脂肪族）－R^D、C_{3-8}脂環式環、６～１０員のアリール環、４～８員の複素環式環、または５～１０員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの前記４～８員の複素環式環及びそれぞれの前記５～１０員のヘテロアリール環が、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、それぞれの前記C_{1-6}脂肪族、前記－（C_{1-6}脂肪族）－R^D部分のそれぞれの前記C_{1-6}脂肪族部分、それぞれの前記C_{3-8}脂環式環、それぞれの前記６～１０員のアリール環、それぞれの前記４～８員の複素環式環、及びそれぞれの前記５～１０員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5d}で置換され、少なくとも１つのJ^Dが、水素ではなく、
J^Aが、水素、ハロゲン、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリ

フルオロメトキシ、または－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}から選択され、Ｒ^{a}及びＲ^{b}が、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、もしくは３－６シクロアルキル環から選択されるか、または、Ｒ^{a}及びＲ^{b}が、それらが両方とも結合する窒素原子と一緒に、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有する４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、前記４～８員の複素環式環及び５員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフッ素で置換され、

各Ｒ^{D}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、４～１０員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの前記４～１０員の複素環式環及びそれぞれの前記５～６員のヘテロアリール環が、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$脂肪族、前記－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}部分のそれぞれの前記Ｃ$_{1-6}$脂肪族部分、それぞれの前記Ｃ$_{3-8}$脂環式環、それぞれの前記４～１０員の複素環式環、それぞれの前記フェニル、及びそれぞれの前記５～６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5a}で置換され、いずれかのＲ^{D}がＣ$_{1-6}$脂肪族または－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}基のうちの１つである場合、前記Ｃ$_{1-6}$脂肪族鎖を形成する１つもしくは２つの－ＣＨ$_{2}$－単位は、任意に、－Ｎ（Ｒ^{d}）－、－ＣＯ－、または－Ｏ－から独立して選択される基で置換され得るが、但し、Ｘ^{1}がＣＨ、Ｃ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、Ｃ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、ＣＣｌ、またはＣＦのうちの１つであり、Ｘ^{2}がＣであり、少なくとも１つのＪ^{D}が－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$であり、かつ前記環Ｄの２個の窒素原子に対してオルトであるピリミジン環Ｄ炭素のうちの１つに結合する場合、１つの事例のＲ^{D}は、ピリジンまたはピリミジンでないことを条件とし、

各Ｒ^{d}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの前記４～８員の複素環式環及びそれぞれの前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$脂肪族、前記－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}部分のそれぞれの前記Ｃ$_{1-6}$脂肪族部分、それぞれの前記Ｃ$_{3-8}$脂環式環、それぞれの前記４～８員の複素環式環、それぞれの前記フェニル、及びそれぞれの前記５～６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5b}で置換され、いずれかのＲ^{d}がＣ$_{1-6}$脂肪族または－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}基のうちの１つである場合、前記Ｃ$_{1-6}$脂肪族鎖を形成する１つもしくは２つの－ＣＨ$_{2}$－単位は、任意に、－Ｎ（Ｒ^{d}）－、－ＣＯ－、または－Ｏ－から独立して選択される基で置換され得、

各Ｒ^{f}が、独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、４～１０員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの前記４～１０員の複素環式環及びそれぞれの前記５～６員のヘテロアリール環が、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有し、それぞれの前記Ｃ$_{3-8}$脂環式環、それぞれの前記４～１０員の複素環式環、それぞれの前記フェニル、及びそれぞれの前記５～６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5c}で置換され、

Ｊ^{D}が－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$である場合、２つのＲ^{D}基は、２つのＲ^{D}基に結合した窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの前記４～８員の複素環式環及びそれぞれの前記５員のヘテロアリール環は、２つのＲ^{D}基が結合する窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、それぞれの前記４～８員の複素環式環及びそれぞれの前記５員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5}で置換され、

Ｊ^{D}が－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}である場合、Ｒ^{D}基は、Ｒ^{D}基に結合した炭素原子と一緒に、Ｒ^{d}基に結合した窒素原子と一緒に、そしてＲ^{d}基と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの前記４～８員の複素環式環及び

それぞれの前記５員のヘテロアリール環は、R^d基が結合する窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、それぞれの前記４～８員の複素環式環及びそれぞれの前記５員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^5で置換され、

J^Dが－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）OR^Dである場合、R^D基は、R^D基に結合した酸素原子と一緒に、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）OR^D基の－Ｃ（Ｏ）－部分の炭素原子と一緒に、R^d基に結合した窒素原子と一緒に、そして前記R^d基と一緒に、４～８員の複素環式環を形成し得、前記４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^5で置換され、

J^Dが－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$である場合、窒素原子に結合したR^D基のうちの１つは、前記窒素原子と一緒に、そしてR^d基及び前記R^d基に結合したＮ原子と一緒に、４～８員の複素環式環を形成し得、前記４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^5で置換され、

J^Dが－Ｎ（R^d）SO_2R^Dである場合、R^D基は、R^D基に結合した硫黄原子と一緒に、R^d基に結合した窒素原子と一緒に、そして前記R^d基と一緒に、組み合わさって４～８員の複素環式環を形成し得、前記４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^5で置換され、

各R^5が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-6}アルキル）－R^6、－OR^6、－SR^6、－COR^6、－$OC(O)R^6$、－$C(O)OR^6$、－$C(O)N(R^6)_2$、－$C(O)N(R^6)SO_2R^6$、－$N(R^6)C(O)R^6$、－$N(R^6)C(O)OR^6$、－$N(R^6)C(O)N(R^6)_2$、－$N(R^6)_2$、－SO_2R^6、－SO_2OH、－SO_2NHOH、－$SO_2N(R^6)_2$、－$SO_2N(R^6)COOR^6$、－$SO_2N(R^6)C(O)R^6$、－$N(R^6)SO_2R^6$、－（Ｃ＝Ｏ）$NHOR^6$、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキル、前記－（C_{1-6}アルキル）－R^6部分のC_{1-6}アルキル部分、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－NH（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記二環式基が、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、前記環１が、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、前記環２が、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、前記二環式基が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－NH（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

J^Dの同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例のR^5が、それらが結合する前記原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、前記二環系の２つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４

～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒが、水素またはＣ$_{1-2}$アルキルであり、

各Ｒ^{5a}及び各Ｒ^{5b}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）Ｒ^{6a}、－ＯＲ^{6a}、－ＳＲ^{6a}、－ＣＯＲ^{6a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6a}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－ＳＯ$_2$ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨＯＨ、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）ＣＯＯＲ^{6a}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{6a}、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）Ｒ^{6a}部分のＣ$_{1-6}$アルキル部分、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記二環式基が、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、前記環１が、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、前記環２が、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、前記二環式基が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

それぞれ、Ｒ^{D}またはＲ^{d}の同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例のＲ^{5a}または２つの事例のＲ^{5b}が、それらが結合する前記原子（単数または複数）と一緒に、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、前記二環系の２つの環が、互いに対してスピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒが、水素またはＣ$_{1-2}$アルキルであり、

各Ｒ^{5c}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{6b}、－ＯＲ^{6b}、－ＳＲ^{6b}、－ＣＯＲ^{6b}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－ＳＯ$_2$ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨＯＨ、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）ＣＯＯＲ^{6b}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{6b}、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベン

ジル、オキソ基、または二環式基から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、及び前記４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記$Ｃ_{1-6}$アルキルのそれぞれ、前記－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－$Ｒ^{6b}$部分の$Ｃ_{1-6}$アルキル部分、前記$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、前記ベンジルのそれぞれ、及び前記フェニル基のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－$ＣＯＮＨ_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記二環式基が、縮合関係または架橋関係にある第１の環及び第２の環を含有し、前記第１の環が、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、前記第２の環が、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、前記二環式基が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－$ＣＯＮＨ_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

$Ｒ^f$の同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例の$Ｒ^{5c}$が、それが結合する前記原子（単数または複数）と一緒に、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、前記二環系の２つの環が、互いに対してスピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例の$Ｃ_{1-4}$アルキル、$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル、$Ｃ_{1-4}$アルコキシ、$Ｃ_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、$－ＣＯＮＨ_2$、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒが、水素または$Ｃ_{1-2}$アルキルであり、

各$Ｒ^{5d}$が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－$Ｒ^6$、$－ＯＲ^6$、$－ＳＲ^6$、$－ＣＯＲ^6$、$－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6$、$－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^6$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｒ^6$）$_2$、－Ｎ（$Ｒ^6$）Ｃ（Ｏ）$Ｒ^6$、－Ｎ（$Ｒ^6$）Ｃ（Ｏ）$ＯＲ^6$、－Ｎ（$Ｒ^6$）Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｒ^6$）$_2$、－Ｎ（$Ｒ^6$）$_2$、$－ＳＯ_2Ｒ^6$、$－ＳＯ_2ＯＨ$、$－ＳＯ_2ＮＨＯＨ$、－$ＳＯ_2$Ｎ（$Ｒ^6$）$ＣＯＲ^6$、－$ＳＯ_2$Ｎ（$Ｒ^6$）$_2$、－Ｎ（$Ｒ^6$）$ＳＯ_2Ｒ^6$、$Ｃ_{7-12}$アラルキル、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記$Ｃ_{1-6}$アルキル、前記－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－$Ｒ^6$部分の$Ｃ_{1-6}$アルキル部分、$Ｃ_{7-12}$アラルキル、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、またはフェニル基のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、$Ｃ_{1-4}$（ハロアルキル）、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－$ＣＯＮＨ_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

$Ｊ^D$の同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例の$Ｒ^{5d}$が、それらが結合する$Ｊ^D$の前記原子（単数または複数）と一緒に、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、前記二環系の２つの環が、互いに対してスピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ

、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例の$Ｃ_{1-4}$アルキル、$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル、$Ｃ_{1-4}$アルコキシ、$Ｃ_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_2$、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒが、水素または$Ｃ_{1-2}$アルキルであり、各$Ｒ^6$が、独立して、水素、$Ｃ_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記$Ｃ_{1-6}$アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記ベンジルのそれぞれ、前記$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、

各$Ｒ^{6a}$が、独立して、水素、$Ｃ_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記$Ｃ_{1-6}$アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記ベンジルのそれぞれ、前記$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）（$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル）、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-6}$ハロアルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、

各$Ｒ^{6b}$が、独立して、水素、$Ｃ_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記$Ｃ_{1-6}$アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記ベンジルのそれぞれ、前記$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、

$Ｒ^5$または$Ｒ^{5d}$の同一の窒素原子に結合した２つの事例の$Ｒ^6$が、それぞれ、$Ｒ^5$または$Ｒ^{5d}$の前記窒素原子と一緒に、５～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの前記５～８員の複素環式環及びそれぞれの前記５員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、

$Ｒ^{5a}$または$Ｒ^{5b}$の窒素原子に結合した２つの事例の$Ｒ^{6a}$が、前記窒素と一緒に、５～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの前記５～８員の複素環式環及びそれぞれの前記５員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立

して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、
R^{5c}の窒素原子に結合した２つの事例のR^{6b}が、前記窒素と一緒に、５～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの前記５～８員の複素環式環及びそれぞれの前記５員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、
２個の隣位環Ｄ原子に結合した２つのJ^D基が、前記２個の隣位環Ｄ原子と一緒になって、環Ｄに縮合されている５～７員の複素環または５員のヘテロアリール環を形成し得、前記５～７員の複素環または前記５員の環ヘテロアリールが、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、前記５～７員の複素環または前記５員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のオキソまたは－（Ｙ）－R^9で置換され、
式中、Ｙが、不在であるか、または最大６つの事例のフルオロで任意に置換されるC_{1-6}アルキル鎖の形態の結合であるかのいずれかであり、Ｙが前記C_{1-6}アルキル鎖である場合、このアルキル鎖の最大３個のメチレン単位は、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｎ（（Ｙ）－R^{90}）－から選択される基で置換され得、
ｉ）　式中、Ｙが不在である場合、各R^{90}は、独立して、水素、－COR^{10}、－Ｃ（Ｏ）OR^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）SO_2R^{10}、－SO_2R^{10}、－$SO_2N(R^{10})_2$、－$SO_2N(R^{10})COOR^{10}$、－$SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$、－（Ｃ＝Ｏ）$NHOR^{10}$、C_{3-6}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-6}シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{11}で置換され、
ｉｉ）　Ｙが存在する場合、各R^{90}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－OR^{10}、－COR^{10}、－Ｏ Ｃ（Ｏ）R^{10}、－Ｃ（Ｏ）OR^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）SO_2R^{10}、－Ｎ（R^{10}）Ｃ（Ｏ）R^{10}、－Ｎ（R^{10}）Ｃ（Ｏ）OR^{10}、－Ｎ（R^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｎ（R^{10}）$_2$、－SO_2R^{10}、－$SO_2N(R^{10})_2$、－$SO_2N(R^{10})COOR^{10}$、－$SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$、－Ｎ（R^{10}）SO_2R^{10}、－（Ｃ＝Ｏ）$NHOR^{10}$、C_{3-6}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-6}シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{11}で置換され、
各R^9が、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－OR^{10}、－COR^{10}、－Ｏ Ｃ（Ｏ）R^{10}、－Ｃ（Ｏ）OR^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）SO_2R^{10}、－Ｎ（R^{10}）Ｃ（Ｏ）R^{10}、－Ｎ（R^{10}）Ｃ（Ｏ）OR^{10}、－Ｎ（R^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10}）$_2$、－Ｎ（R^{10}）$_2$、－SO_2R^{10}、－$SO_2N(R^{10})_2$、－$SO_2N(R^{10})COOR^{10}$、－$SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$、－Ｎ（R^{10}）SO_2R^{10}、－（Ｃ＝Ｏ）$NHOR^{10}$、C_{3-6}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-6}シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{11}で置換され、
各R^{10}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-6}アルキル）－R^{13}、フ

ェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、前記－（C_{1-6}アルキル）－R^{13}部分のC_{1-6}アルキル部分、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、それぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基、それぞれの前記４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{11a}で置換され、

各R^{13}が、独立して、フェニル、ベンジル、C_{3-6}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、それぞれの前記フェニル、前記ベンジルのそれぞれ、それぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基、それぞれの前記４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{11b}で置換され、

各R^{11}が、独立して、ハロゲン、オキソ、C_{1-6}アルキル、－ＣＮ、－OR^{12}、－COR^{12}、－Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）R^{12}，－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－SO_2R^{12}、－$SO_2N(R^{12})_2$、または－Ｎ（R^{12}）SO_2R^{12}から選択され、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれが、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または３つの事例のR^{12}で置換され、

各R^{11a}が、独立して、ハロゲン、オキソ、C_{1-6}アルキル、－ＣＮ、－OR^{12}、－COR^{12}、－Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）R^{12}，－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－SO_2R^{12}、－$SO_2N(R^{12})_2$、または－Ｎ（R^{12}）SO_2R^{12}から選択され、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれが、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または３つの事例のR^{12}で置換され、

各R^{11b}が、独立して、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、オキソ、－ＣＮ、－OR^{12}、－COR^{12}、－Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）R^{12}，－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－SO_2R^{12}、－$SO_2N(R^{12})_2$、または－Ｎ（R^{12}）SO_2R^{12}から選択され、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれが、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または３つの事例のR^{12}で置換され、

各R^{12}が、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、それぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基、それぞれの前記４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、

R^Cが、

ｉ）環Ｃであるか、

ｉｉ）ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-6}アルキル）－R^N、－COR^7、－Ｃ（Ｏ）OR^7、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）$_2$、－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）R^7、－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）OR^7、－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）$_2$、－Ｎ（R^7）$_2$、－SO_2R^7、－$SO_2N(R^7)_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）SO_2R^7、－$SO_2N(R^7)CO$

ＯＲ^{7}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7}、または－Ｎ（Ｒ^{7}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}から選択され、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{N}のそれぞれのＣ$_{1-6}$アルキル部分が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び最大２つの事例の－ＣＮ、－ＯＲ^{8}、オキソ、－Ｎ（Ｒ^{8}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{8}、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{8}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）$_{2}$、、－Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{8}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{8}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）$_{2}$、－ＮＨＯＲ^{8}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）ＣＯＯＲ^{8}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{8}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{8}、－Ｎ（Ｒ^{8}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{8}で置換されるか、のいずれかであり、

各Ｒ^{7}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、フェニル、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各Ｒ^{8}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各Ｒ^{N}が、独立して、フェニル環、単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環、単環式のＣ$_{3-6}$脂環式環、または単環式の４～６員の複素環から選択され、前記単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環または前記単環式の４～６員の複素環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含有し、前記単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環が、１，３，５－トリアジニル環ではなく、前記フェニル、前記単環式の５～６員のヘテロアリール環、前記単環式のＣ$_{3-6}$脂環式環、または前記単環式の４～６員の複素環が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または最大３つの事例のＪ^{M}で置換され、

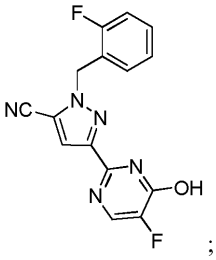
各Ｊ^{M}が、独立して、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ^{M}、－ＳＲ^{M}、－Ｎ（Ｒ^{M}）$_{2}$、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、前記４～８員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有し、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$脂肪族、それぞれの前記Ｃ$_{3-8}$脂環式環、及びそれぞれの前記４～８員の複素環式環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{7c}で置換され、

各Ｒ^{M}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、それぞれの前記４～８員の複素環式環が、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、

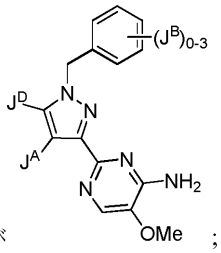
環Ｃが、フェニル環、単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環、二環式の８～１０員のヘテロアリール環、単環式の３～１０員の脂環式環、または単環式の４～１０員の複素環であり、前記単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環、前記二環式の８～１０員のヘテロアリール環、または前記単環式の４～１０員の複素環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含有し、前記単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環が、１，３，５－トリアジニル環ではなく、前記フェニル、単環式の５～６員のヘテロ

アリール環、二環式の８～１０員のヘテロアリール環、単環式の３～１０員の脂環式環、または単環式の４～１０員の複素環が、任意にかつ独立して、最大ｐの事例のＪ^{C}’で置換され、ｐが、０または１～３から選択される整数であり、
各Ｊ^{C}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ^{H}、－ＳＲ^{H}、－Ｎ（Ｒ^{H}）$_{2}$、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、前記４～８員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有し、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$脂肪族、それぞれの前記Ｃ$_{3-8}$脂環式環、及びそれぞれの前記４～８員の複素環式環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{7d}で置換されるか、または
代替として、２個の隣位環Ｃ原子に結合した２つのＪ^{C}’基が、前記２個の隣位環Ｃ原子と一緒になって、環Ｃに縮合された新たな環である５～７員の複素環を形成し、前記５～７員の複素環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有し、
各Ｒ^{H}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、それぞれの前記４～８員の複素環式環が、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有するか、あるいは、－Ｎ（Ｒ^{H}）$_{2}$の同じ窒素原子に結合した２つの事例のＲ^{H}が、－Ｎ（Ｒ^{H}）$_{2}$の前記窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、それぞれの前記４～８員の複素環式環及びそれぞれの前記５員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、
各Ｒ^{7c}が、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、－ＯＲ^{8b}、－ＳＲ^{8b}、－Ｎ（Ｒ^{8b}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）ＣＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各Ｒ^{7d}が、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、－ＯＲ^{8c}、－ＳＲ^{8c}、－Ｎ（Ｒ^{8c}）$_{2}$、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各Ｒ^{8b}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、
各Ｒ^{8c}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換されるが；及び
但し、前記化合物が、以下に表される化合物、

【化２】



；及び



；

（式中、J^Dが、エチレンまたは－Ｎ（Ｍｅ）$_2$のいずれかであり、J^Aが、水素またはメチルのいずれかであり、J^Bが、フルオロまたはC_{1-2}アルコキシのいずれかである）ではないことを条件とする、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

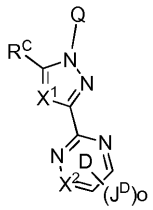
【請求項２】

Ｗが不在である、請求項１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

前記化合物が、式ＩＩ’ａ、

【化３】



式 II’a

によって表され、式中、Ｑが、最大９つの事例のフッ素で任意に置換されるC_{1-7}アルキル基を表す、請求項２に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

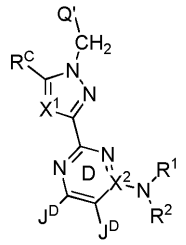
【請求項４】

Ｑが、最大５つの事例のフッ素で置換される、請求項３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

式ＩＩＩ’ａ、

【化４】



式 III’a

によって表され、式中、

Ｑ’が、最大６つの事例のフッ素で任意に置換されるC_{1-6}アルキル鎖であり、

X^2がＮである場合、－Ｎ（R^1）（R^2）部分は不在であり、

X^2がＣである場合、－Ｎ（R^1）（R^2）部分は存在し、

R^1及びR^2が、それらが結合する窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、前記４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環が、R^1及びR^2が結合する窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択され

る最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、最大５つの事例のR^{5e}で任意に置換され、
各R^{5e}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^{6}、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^{6}、－SR^{6}、－$OCOR^{6}$、－COR^{6}、－Ｃ（Ｏ）OR^{6}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6}）$_2$、－Ｎ（R^{6}）Ｃ（Ｏ）R^{6}、－Ｎ（R^{6}）$_2$、－SO_2R^{6}、－SO_2OH、－SO_2NHOH、－$SO_2N(R^{6})COR^{6}$、－$SO_2N(R^{6})_2$、－Ｎ（R^{6}）SO_2R^{6}、ベンジル、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル環及びそれぞれの前記ベンジル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、前記－（C_{1-4}アルキル）－R^{6}部分のそれぞれのC_{1-4}アルキル部分、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各R^{6}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-4}アルケニル、フェニル、ベンジル、またはC_{3-8}シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、それぞれの前記C_{2-4}アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
R^{1}、R^{2}、ならびにR^{1}及びR^{2}が結合する窒素によって形成された前記環の同一もしくは異なる原子に結合したR^{5e}の前記事例のうちの２つが、前記原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、前記二環系の２つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒが、水素またはC_{1-2}アルキルであるか、
あるいは、R^{1}及びR^{2}が、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール、フェニル、またはC_{1-6}アルキル－R^{Y}から選択され、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの前記C_{1-6}アルキル－R^{Y}部分のC_{1-6}アルキル部分、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環基、５もしくは６員のヘテロアリール、フェニル、及びC_{1-6}アルキル－R^{Y}が、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5f}で置換され、
R^{Y}が、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロアリール環のそれぞれが、最大５つの事例のR^{5g}で任意に置換され、
各R^{5f}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^{6a}、C_{7-12}アラルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^{6a}、－SR^{6a}、－$OCOR^{6a}$、－COR^{6a}、－Ｃ（Ｏ）OR^{6a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6a}）$_2$、－Ｎ（R^{6a}）Ｃ（Ｏ）R^{6a}、－Ｎ（R^{6a}）$_2$、－SO_2R^{6a}、－$SO_2N(R^{6a})_2$、－Ｎ（R^{6a}）SO_2R^{6a}、－SO_2OH、－SO_2

ＮＨＯＨ、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）ＣＯＲ^{6a}、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、または－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記Ｃ$_{7-12}$アラルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、それぞれの前記－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－Ｒ^{6a}のＣ$_{1-4}$アルキル部分、及びそれぞれの前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各Ｒ^{6a}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、フェニル、ベンジル、またはＣ$_{3-8}$シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、それぞれの前記Ｃ$_{2-4}$アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

Ｒ^{1}またはＲ^{2}のうちの１つが、最大５つの事例のＲ^{5f}で置換された前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリールである場合、前記Ｒ^{1}またはＲ^{2}の同一もしくは異なる環原子に結合したＲ^{5f}の前記事例のうちの２つは、前記原子（単数または複数）と一緒に、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環を形成して、二環系をもたらし、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環は、最大２つの事例のＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、オキソ、－（ＣＯ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－ＮＲ’（ＣＯ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、またはハロゲンで任意に置換され、Ｒ’は、水素またはＣ$_{1-2}$アルキルであり、

各Ｒ^{5g}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－Ｒ^{6b}、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、Ｃ$_{1-4}$シアノアルキル、－ＯＲ^{6b}、－ＳＲ^{6b}、－ＯＣＯＲ^{6b}、－ＣＯＲ^{6b}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6b}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－ＳＯ$_2$ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨＯＨ、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）ＣＯＲ^{6b}、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル及びそれぞれの前記ベンジル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、または－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、それぞれの前記（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－Ｒ^{6b}部分のＣ$_{1-4}$アルキル部分、及びそれぞれの前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各Ｒ^{6b}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、フェニル、ベンジル、またはＣ$_{3-8}$シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、それぞれの前記Ｃ$_{2-4}$アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換されるか、

あるいは、Ｒ^{Y}の同一もしくは異なる環原子に結合した２つの事例のＲ^{5g}が、前記環原子（単数または複数）と一緒に、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成して、二環系をもたらし、その２つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３

つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－C（O）O（C_{1-4}アルキル）、－C（O）OH、－C（O）NH_2、－NR”（CO）O（C_{1-4}アルキル）、－OH、またはハロゲンで置換され、R”が、水素またはC_{1-2}アルキルであり、
前記２個の隣位環D原子に結合した前記２つのJ^D基が、前記２個の隣位環D原子と一緒になって、環Dに縮合されている５～６員の複素環または５員のヘテロアリール環を任意に形成し得、前記５～６員の複素環または前記５員の環ヘテロアリールが、N、O、またはSから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、前記５～６員の複素環または前記５員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のオキソまたは－（Y）－R^9で置換される、請求項１～４のいずれか１項に記載の前記化合物。

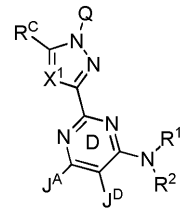
【請求項６】
X^1及びX^2の前記２つの事例のうちの少なくとも１つがNである、請求項５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】
X^1及びX^2の一方の事例のみがNであり、他方が置換基を有するCである、請求項６に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８】
X^2が、環D上のCであり、かつ、J^Dで任意に置換される、請求項６または請求項７に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９】
式ＩＶ’ａ、

【化５】



式 IV’a

によって表され、式中、J^Aが、水素、ハロゲン、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または－NR^aR^bから選択され、R^a及びR^bが、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、もしくは３－６シクロアルキル環から選択されるか、または、R^a及びR^bが、それらが両方とも結合する窒素原子と一緒に、N、O、及びSから選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有する４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、前記４～８員の複素環式環及び５員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフッ素で置換され、
J^Dが、水素またはフッ素から選択され、
R^1及びR^2が、それらが結合する窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、前記４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環が、R^1及びR^2が結合する窒素原子に加えて、N、O、またはSから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、最大５つの事例のR^{5e}で任意に置換され、
各R^{5e}が、独立して、ハロゲン、－CN、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^6、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^6、－SR^6、－$OCOR^6$、－COR^6、－C（O）OR^6、－C（O）N（R^6）$_2$、－N（R^6）C（O）R^6、－N（R^6）$_2$、－SO_2R^6、－SO_2OH、－SO_2NHOH、－SO_2N（R^6）COR^6、－SO_2N（R^6）$_2$、－N（R^6）SO_2R^6、ベンジル、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル環及びそれぞれの前記ベ

ンジル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、または－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－Ｒ^{6}部分のそれぞれのＣ$_{1-4}$アルキル部分、及びそれぞれの前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各Ｒ^{6}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、フェニル、ベンジル、またはＣ$_{3-8}$シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、それぞれの前記Ｃ$_{2-4}$アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

Ｒ^1、Ｒ^2、ならびにＲ^{1}及びＲ^{2}が結合する窒素によって形成された前記環の同一もしくは異なる原子に結合したＲ^{5e}の前記事例のうちの２つが、前記原子（単数または複数）と一緒に、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、前記二環系の２つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒが、水素またはＣ$_{1-2}$アルキルであるか、

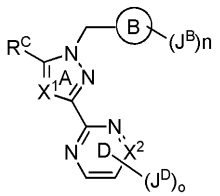
あるいは、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール、フェニル、またはＣ$_{1-6}$アルキル－Ｒ^{Y}から選択され、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、それぞれの前記Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｒ^{Y}部分のＣ$_{1-6}$アルキル部分、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環基、５もしくは６員のヘテロアリール、フェニル、及びＣ$_{1-6}$アルキル－Ｒ^{Y}が、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5f}で置換され、

Ｒ^{Y}が、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロアリール環のそれぞれが、最大５つの事例のＲ^{5g}で任意に置換され、

各Ｒ^{5f}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－Ｒ^{6a}、Ｃ$_{7-12}$アラルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、Ｃ$_{1-4}$シアノアルキル、－ＯＲ^{6a}、－ＳＲ^{6a}、－ＯＣＯＲ^{6a}、－ＣＯＲ^{6a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6a}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－ＳＯ$_2$ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨＯＨ、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）ＣＯＲ^{6a}、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、または－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記Ｃ$_{7-12}$アラルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、それぞれの前記－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－Ｒ^{6a}のＣ$_{1-4}$アルキル部分、及びそれぞれの前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各R^{6a}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-4}アルケニル、フェニル、ベンジル、またはC_{3-8}シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、それぞれの前記C_{2-4}アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
R^1またはR^2のうちの１つが、最大５つの事例のR^{5f}で置換された前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリールである場合、前記R^1またはR^2の同一もしくは異なる環原子に結合したR^{5f}の前記事例のうちの２つは、前記原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環を形成して、二環系をもたらし、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環は、最大２つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、オキソ、－（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＮＲ’（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、またはハロゲンで任意に置換され、Ｒ’は、水素またはC_{1-2}アルキルであり、
各R^{5g}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^{6b}、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^{6b}、－SR^{6b}、－$OCOR^{6b}$、－COR^{6b}、－Ｃ（Ｏ）OR^{6b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6b}）$_2$、－Ｎ（R^{6b}）Ｃ（Ｏ）R^{6b}、－Ｎ（R^{6b}）$_2$、－SO_2R^{6b}、－$SO_2N(R^{6b})_2$、－Ｎ（R^{6b}）SO_2R^{6b}、－SO_2OH、－SO_2NHOH、－$SO_2N(R^{6b})COR^{6b}$、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル及びそれぞれの前記ベンジル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－NO_2、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、それぞれの前記（C_{1-4}アルキル）－R^{6b}部分のC_{1-4}アルキル部分、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各R^{6b}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-4}アルケニル、フェニル、ベンジル、またはC_{3-8}シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、それぞれの前記C_{2-4}アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換されるか、
あるいは、R^Yの同一もしくは異なる環原子に結合した２つの事例のR^{5g}が、前記環原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成して、二環系をもたらし、その２つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－ＮＲ”（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、
Ｒ”が、水素またはC_{1-2}アルキルである、請求項１～４のいずれか１項に記載の前記化合物。
【請求項１０】
式ＩＩ’ｂ、

【化６】



式II’b

によって表され、式中、環Ｂが、フェニル、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される１個もしくは２個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環である、請求項１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

環Ｄ上のＸ^{2}が、Ｊ^{D}で任意に置換される炭素である、請求項１０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

環Ｄ上のＸ^{2}が、窒素である、請求項１０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

各Ｊ^{D}が、独立して、Ｊ^{A}、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{d}）ＣＯＲ^{D}、－Ｎ（Ｒ^{d}）ＣＯＯＲ^{D}、－ＯＲ^{D}、－Ｎ（Ｒ^{d}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}、または任意に置換されるＣ$_{3-8}$脂環式環から選択される、請求項１１または請求項１２に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

ｏが２であり、各Ｊ^{D}が、独立して、ハロゲン原子または－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{d}）ＣＯＲ^{D}、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{d}）ＣＯＯＲ^{D}、または－Ｎ（Ｒ^{d}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}から選択される、請求項１３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】

ｏが２であり、一方の事例のＪ^{D}がフルオロまたはクロロであり、他方の事例のＪ^{D}が－ＯＨである、請求項１３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１６】

ｏが２であり、一方の事例のＪ^{D}が－ＮＨ$_{2}$であり、他方が、独立して、－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－ＮＨＣＯＲ^{D}、－Ｎ（Ｒ^{d}）ＣＯＯＲ^{D}、または－Ｎ（Ｒ^{d}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}から選択され、式中、－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$における少なくとも１つの事例のＲ^{D}が、水素ではない、請求項１３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

ｏが２であり、一方の事例のＪ^{D}が、独立して、－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$または－ＮＨＣＯＲ^{D}から選択され、他方の事例のＪ^{D}が、フルオロまたはクロロから選択される、請求項１３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

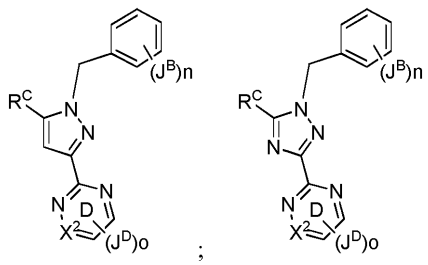
【請求項１８】

ｏが１であり、Ｊ^{D}がアミノである、請求項１３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

前記化合物が、式ＩＩＩ’ｂまたはＩＩＩ’ｃのうちの１つによって表される、請求項１及び１０～１８のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化７】

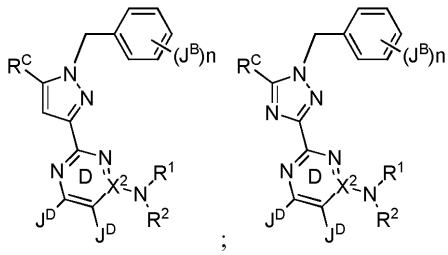


式III'b　　式III'c

【請求項２０】

式ＩＶ’ｂまたは式ＩＶ’ｃ、

【化８】



式IV'b　　式IV'c

によって表され、式中、X^2がＮである場合、－Ｎ（R^1）（R^2）部分は不在であり、X^2がＣである場合、－Ｎ（R^1）（R^2）部分は存在し、

R^1及びR^2が、それらが結合する窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、前記４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環が、R^1及びR^2が結合する窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、最大５つの事例のR^{5e}で任意に置換され、

各R^{5e}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^6、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^6、－SR^6、－$OCOR^6$、－COR^6、－Ｃ（Ｏ）OR^6、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）$_2$、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）R^6、－Ｎ（R^6）$_2$、－SO_2R^6、－SO_2OH、－SO_2NHOH、－SO_2N（R^6）COR^6、－SO_2N（R^6）$_2$、－Ｎ（R^6）SO_2R^6、ベンジル、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル環及びそれぞれの前記ベンジル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、前記－（C_{1-4}アルキル）－R^6部分のそれぞれのC_{1-4}アルキル部分、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各R^6が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-4}アルケニル、フェニル、ベンジル、またはC_{3-8}シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、それぞれの前記C_{2-4}アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

R^1、R^2、ならびにR^1及びR^2が結合する窒素によって形成された前記環の同一もしくは異なる原子に結合したR^{5e}の前記事例のうちの２つが、前記原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、前記二環系の２

つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒが、水素またはC_{1-2}アルキルであるか、

あるいは、R^1及びR^2が、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール、フェニル、またはC_{1-6}アルキル－R^Yから選択され、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの前記C_{1-6}アルキル－R^Y部分のC_{1-6}アルキル部分、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環基、５もしくは６員のヘテロアリール、フェニル、及びC_{1-6}アルキル－R^Yが、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5f}で置換されるが、但し、前記化合物が式ＩＶ’ｂのものである場合、X^2はＣであり、１つの事例のR^1またはR^2はピリジンまたはピリミジンではないことを条件とし、

R^Yが、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロアリール環のそれぞれが、最大５つの事例のR^{5g}で任意に置換され、

各R^{5f}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^{6a}、C_{7-12}アラルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^{6a}、－SR^{6a}、－$OCOR^{6a}$、－COR^{6a}、－Ｃ（Ｏ）OR^{6a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6a}）$_2$、－Ｎ（R^{6a}）Ｃ（Ｏ）R^{6a}、－Ｎ（R^{6a}）$_2$、－SO_2R^{6a}、－SO_2N（R^{6a}）$_2$、－Ｎ（R^{6a}）SO_2R^{6a}、－SO_2OH、－SO_2ＮＨＯＨ、－SO_2N（R^{6a}）COR^{6a}、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－NO_2、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記C_{7-12}アラルキル、C_{1-6}アルキル、それぞれの前記－（C_{1-4}アルキル）－R^{6a}のC_{1-4}アルキル部分、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各R^{6a}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-4}アルケニル、フェニル、ベンジル、またはC_{3-8}シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、それぞれの前記C_{2-4}アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

R^1またはR^2のうちの１つが、最大５つの事例のR^{5f}で置換された前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリールである場合、前記R^1またはR^2の同一もしくは異なる環原子に結合したR^{5f}の前記事例のうちの２つは、前記原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環を形成して、二環系をもたらし、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素

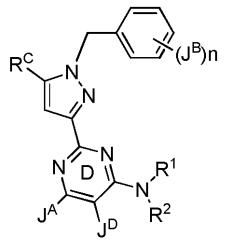
環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環は、最大２つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、オキソ、－（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＮＲ’（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、またはハロゲンで任意に置換され、Ｒ’は、水素またはC_{1-2}アルキルであり、
各R^{5g}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^{6b}、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^{6b}、－SR^{6b}、－$OCOR^{6b}$、－COR^{6b}、－Ｃ（Ｏ）OR^{6b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6b}）$_2$、－Ｎ（R^{6b}）Ｃ（Ｏ）R^{6b}、－Ｎ（R^{6b}）$_2$、－SO_2R^{6b}、－$SO_2N(R^{6b})_2$、－Ｎ（R^{6b}）SO_2R^{6b}、－SO_2OH、－SO_2NHOH、－$SO_2N(R^{6b})COR^{6b}$、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル及びそれぞれの前記ベンジル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－NO_2、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、それぞれの前記（C_{1-4}アルキル）－R^{6b}部分のC_{1-4}アルキル部分、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各R^{6b}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-4}アルケニル、フェニル、ベンジル、またはC_{3-8}シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、それぞれの前記C_{2-4}アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換されるか、
代替として、R^{Y}の同一もしくは異なる環原子に結合した２つの事例のR^{5g}が、前記環原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成して、二環系をもたらし、その２つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－ＮＲ”（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、
Ｒ”が、水素またはC_{1-2}アルキルであり、
前記２個の隣位環Ｄ原子に結合した前記２つのJ^{D}基が、前記２個の隣位環Ｄ原子と一緒になって、環Ｄに縮合されている５～６員の複素環または５員のヘテロアリール環を任意に形成し得、前記５～６員の複素環または前記５員の環ヘテロアリールが、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、前記５～６員の複素環または前記５員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のオキソまたは－（Ｙ）－R^{9}で置換される、請求項１または請求項１０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２１】
X^{2}が窒素であり、－NR_1R_2部分が不在である、請求項２０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２２】
X^{2}が炭素であり、－NR_1R_2部分が存在する、請求項２０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２３】
式Ｖ’ｂ、

【化９】



式 V'b

によって表され、式中、J^Aが、水素、ハロゲン、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または－NR^aR^bから選択され、R^a及びR^bが、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、もしくは３－６シクロアルキル環から選択されるか、またはR^a及びR^bが、それらが両方とも結合する窒素原子と一緒に、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有する４～８員の複素環式環、または５員のヘテロアリール環を形成し、前記４～８員の複素環式環及び５員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフッ素で置換され、

J^Dが、不在であるか、またはフッ素であるかのいずれかである、請求項１、１０～２０、及び２２のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２４】

環Ｂが、フェニルまたは６員のヘテロアリール環である、請求項１及び１０～１８のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

ｎが、１～３から選択される整数であり、各J^Bが、独立して、ハロゲン、C_{1-6}脂肪族、または－OR^Bから選択される、請求項２４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２６】

各J^Bが、独立して、ハロゲンから選択される、請求項２５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２７】

各J^Bが、独立して、フルオロまたはクロロから選択される、請求項２６に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２８】

各J^Bがフルオロである、請求項２７に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２９】

各J^Bが、メチルまたはエチルである、請求項２５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３０】

ｎが１である、請求項２５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３１】

J^Bが、ハロゲン原子から選択される、請求項３０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３２】

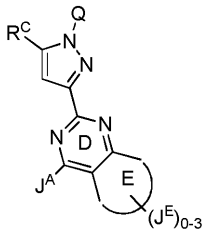
J^Bがフルオロまたはクロロである、請求項３１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３３】

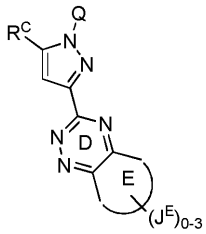
J^Bがフルオロである、請求項３２に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３４】
少なくとも１つのＪ^{B}が、環Ｂと環Ａとの間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトである、請求項２５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３５】
各Ｊ^{B}が、独立して、ハロゲンから選択される、請求項３４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３６】
各Ｊ^{B}が、独立して、フルオロまたはクロロから選択される、請求項３５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３７】
各Ｊ^{B}がフルオロである、請求項３６に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３８】
ｎが１であり、環Ｂとピラゾリル環との間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトであるＪ^{B}が、フルオロである、請求項３７に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３９】
環Ｂが、６員のヘテロアリール環である、請求項１、１０～１８、及び２４～３８のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４０】
環Ｂが、ピリジル環である、請求項３９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４１】
環Ｂが、ピリミジニル環である、請求項３９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４２】
ｏが、１、２、及び３から選択される整数である、請求項１～４、１０～１９、または２４～４１のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４３】
各Ｊ^{D}が、独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{d}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}、－ＯＲ^{D}、または任意に置換されるＣ$_{3-8}$脂環式環から選択される、請求項４２に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４４】
ｏが１または２であり、各Ｊ^{D}が、独立して、ハロゲン原子または－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{d}）ＣＯＲ^{D}、－ＯＨ、－Ｎ（Ｒ^{d}）ＣＯＯＲ^{D}、または－Ｎ（Ｒ^{d}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}から選択される、請求項４３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４５】
各Ｒ^{d}が、独立して、水素またはＣ$_{1-4}$アルキルから選択される、請求項４４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４６】
ｏが１または２であり、少なくとも１つの事例のＪ^{D}が、独立して、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、またはアミノから選択される、請求項４５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４７】
式ＶａまたはＶＩ’ａ、

【化１０】



式V'a



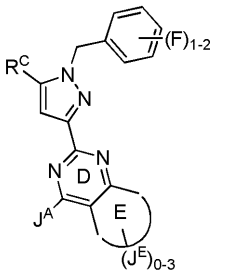
式VI'a

のうちの１つによって表され、式中、環Ｅが、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環式環であり、各Ｊ^{E}が、独立して、オキソまたは－（Ｙ）－Ｒ^{9}から選択され、
Ｊ^{A}が、水素、ハロゲン、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}から選択され、Ｒ^{a}及びＲ^{b}が、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、もしくは３－６シクロアルキル環から選択されるか、または、Ｒ^{a}及びＲ^{b}が、それらが両方とも結合する窒素原子と一緒に、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有する４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、前記４～８員の複素環式環及び５員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフッ素で置換される、請求項３または４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

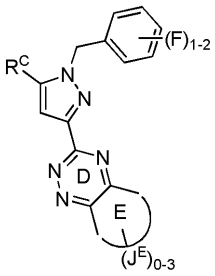
【請求項４８】

式ＶＩ'ｂまたはＶＩＩ'ｂ、

【化１１】



式VI'b;



式VII'b

のうちの１つによって表され、式中、環Ｅが、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環式環であり、各Ｊ^{E}が、独立して、オキソまたは－（Ｙ）－Ｒ^{9}から選択される、請求項１または１０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４９】

Ｊ^{A}が、ハロゲン、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＨ、または水素から選択される、請求項４７または請求項４８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５０】

環Ｅが、１個の窒素環原子を含有する複素環式環であり、少なくとも１つの事例のＪ^{E}が、オキソである、請求項４７～４９のいずれか１項に記載の前記化合物。

【請求項５１】

１つのＪ^{E}がオキソであり、２つの他の事例のＪ^{E}が、独立して、－（Ｙ）－Ｒ^{9}から選択される、請求項５０のいずれか１項に記載の前記化合物。

【請求項５２】

各－（Ｙ）－Ｒ^{9}が、独立して、Ｃ$_{1-6}$　アルキル、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、かつ１つ以上の事例のＣ$_{1-6}$アルキルまた

はハロゲンで任意に置換される５もしくは６員のヘテロアリール環、及び－（ＣＯ）ＮＨ－Ｒ^{10}から選択される、請求項４７～５１のいずれか１項に記載の前記化合物。

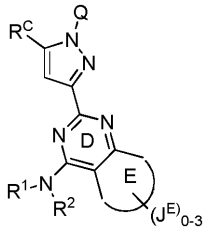
【請求項５３】

Ｒ^{10}が、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環である、請求項５２に記載の前記化合物。

【請求項５４】

式ＶＩＩ’ａ、

【化１２】



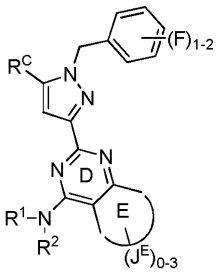
式 VII’a

によって表され、式中、各Ｊ^{E}が、独立して、オキソまたは－（Ｙ）－Ｒ^{9}から選択される、請求項３または４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５５】

式ＶＩＩＩ’ｂ、

【化１３】



式 VIII’b

によって表され、式中、環Ｅが、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環式環であり、各Ｊ^{E}が、独立して、オキソまたは－（Ｙ）－Ｒ^{9}から選択される、請求項１または１０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５６】

１つの事例のＪ^{E}がオキソであり、２つの他の事例のＪ^{E}が、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、かつ１つ以上の事例のＣ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲンで任意に置換される５もしくは６員のヘテロアリール環、及び－（ＣＯ）ＮＨ－Ｒ^{10}から選択される、請求項５４または請求項５５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

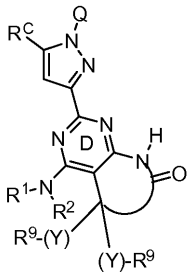
【請求項５７】

Ｒ^{10}が、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環である、請求項５６に記載の前記化合物。

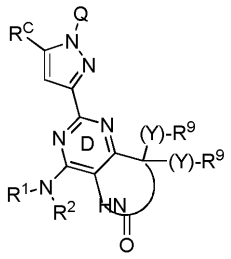
【請求項５８】

式ＶＩＩＩ’ａまたは式ＶＩＩＩ’ｄによって表される、請求項１及び５４の１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１４】



式VIII'a

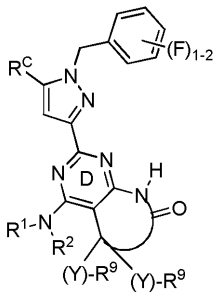


式VIII'd

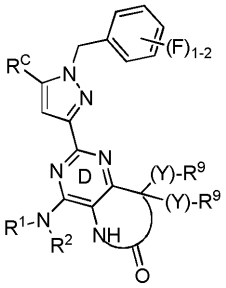
【請求項５９】

式ＸＩＸ'ｂまたは式ＸＩＸ'ｄによって表される、請求項１及び５５の１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１５】



式XIX'b

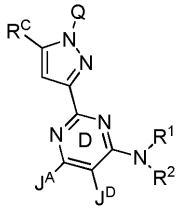


式XIX'd

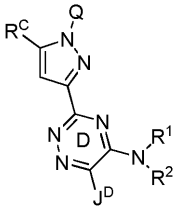
【請求項６０】

式ＸＩＸ'ａまたはＸ'ａ、

【化１６】



式XIX'a



式X'a

のうちの１つによって表され、式中、各J^Aが、独立して、－NH_2または水素から選択され、

各J^Dが、二者択一的に、

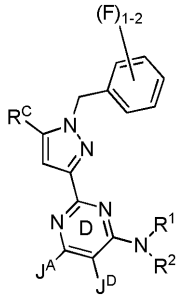
ｉ）R^1及びR^2が同時に水素ではない場合、各J^Dは、不在であるか、もしくは独立して、ハロゲンから選択されるかのいずれかであるか、または

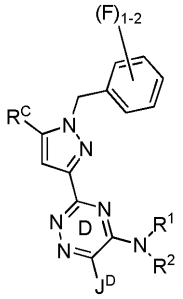
ｉｉ）R^1及びR^2が両方とも同時に水素である場合、各J^Dは、独立して、－Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）ＯR^D、－ＯＣ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）ＯR^D、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－SO_2R^D、－SO_2N（R^D）$_2$、または－Ｎ（R^d）SO_2R^Dから選択される、請求項１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６１】

式Ｘ'ｂまたはＸＩ'ｂ、

【化１７】

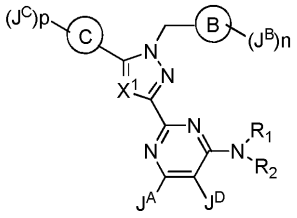




X’b, **XI’b**

のうちの１つによって表され、式中、各Ｊ^{A}が、独立して、－ＮＨ$_{2}$または水素から選択され、
各Ｊ^{D}が、二者択一的に、
ｉ）Ｒ^{1}及びＲ^{2}が同時に水素ではない場合、各Ｊ^{D}は、不在であるか、もしくは独立して、ハロゲンから選択されるかのいずれかであるか、または
ｉｉ）Ｒ^{1}及びＲ^{2}が両方とも同時に水素である場合、各Ｊ^{D}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、または－Ｎ（Ｒ^{d}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}から選択される、請求項１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６２】
Ｊ^{D}が、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＨ、または不在である、請求項１及び６０または６１の１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６３】
Ｒ^{C}が環ではない、請求項１～６２のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６４】
Ｒ^{C}が、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{N}、－ＣＯＯＲ^{7}、－ＣＯＲ^{7}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、または－Ｎ（Ｒ^{7}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}から選択され、前記Ｒ^{C}がＣ$_{1-6}$アルキルまたは－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{N}である場合、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは前記－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{N}部分の前記（Ｃ$_{1-6}$アルキル）部分は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または最大２つの事例のＲ^{7c}で置換される、請求項６３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６５】
Ｒ^{C}が、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＣＯＲ^{7}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$であり、前記Ｒ^{C}がＣ$_{1-6}$アルキルまたは－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{N}である場合、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは前記－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{N}部分の前記（Ｃ$_{1-6}$アルキル）部分は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または最大２つの事例のＲ^{7c}で置換される、請求項６４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６６】
Ｒ^{C}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＣＯＲ^{7}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}、または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$である、請求項６５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６７】

R^Cが環である、請求項１～６２のいずれか１項に記載の前記化合物。
【請求項６８】
式Ｉ、
【化１８】



式I

によって表され、式中、
X^1が、Ｎ、ＣＨ、Ｃ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（C_{1-4}ハロアルキル）、ＣＣｌ、及びＣＦから選択され、
環Ｂが、フェニル、または１個もしくは２個の環窒素原子を含有する６員のヘテロアリール環であるか、または環Ｂが、チオフェンであり、
ｎが、０または１～３から選択される整数であり、
各J^Bが、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}脂肪族、－OR^B、またはC_{3-8}脂環式環から選択され、前記C_{1-6}脂肪族のそれぞれ、及び前記C_{3-8}脂環式基のそれぞれが、最大３つの事例のハロゲンで任意に置換され、
各R^Bが、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、またはC_{3-8}脂環式環から選択され、C_{1-6}脂肪族である前記R^Bのそれぞれ、及びC_{3-8}脂環式環である前記R^Bのそれぞれが、最大３つの事例のハロゲンで任意に置換され、
J^Aが、水素、ハロゲン、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または－NR^aR^bから選択され、R^a及びR^bが、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、または３－６シクロアルキル環から選択され、
J^Dが、不在であるか、またはハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、またはメチルから選択され、
R^1及びR^2が、それらが結合する窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成し、前記４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環が、前記窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、最大５つの事例のR^5で任意に置換されるか、または
代替として、R^1及びR^2が、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール、またはC_{1-6}アルキル－R^Yから選択され、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環基、５もしくは６員のヘテロアリール、及び前記C_{1-6}アルキル－R^YのC_{1-6}アルキル部分のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5a}で置換されるが、但し、R^1及びR^2が決して同時に水素となることはないことを条件とするか、
あるいは、J^D、及びR^1またはR^2のうちの１つが、Ｏ、Ｎ、及びＳから選択される最大２個のヘテロ原子を含有し、かつ最大３つの事例のオキソまたは－（Ｙ）－R^9で任意に置換される５～６員の複素環式環を形成し得、
式中、Ｙが、不在であるか、または最大６つの事例のフルオロで任意に置換されるC_{1-6}アルキル鎖の形態の結合であるかのいずれかであり、
各R^9が、独立して、水素、フルオロ、－ＣＮ、－OR^{10}、－SR^{10}、－COR^{10}、－$OC(O)R^{10}$、－$C(O)OR^{10}$、－$C(O)N(R^{10})_2$、－Ｃ（Ｏ）

Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）ＣＯＯＲ^{10}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{10}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれが、最大３つの事例のＲ^{11}で任意に置換され、

各Ｒ^{11}が、独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＣＮ、－ＯＲ^{12}、－ＳＲ^{12}、－ＣＯＲ^{12}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{12}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）ＳＯ$_2$Ｒ^{12}、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12}、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{12}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{12}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{12}）ＣＯＯＲ^{12}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12}、－Ｎ（Ｒ^{12}）ＳＯ$_2$Ｒ^{12}、及び－Ｎ＝ＯＲ^{12}から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のフルオロ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、フェニル、及び－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル）で置換され、

各Ｒ^{10}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、それぞれの前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、それぞれの前記４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、

各Ｒ^{12}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、それぞれの前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、それぞれの前記４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、

Ｒ^{Y}が、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロ芳香族環から選択され、前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれが、最大５つの事例のＲ^{5c}で任意に置換され、

各Ｒ^{5c}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ^{6b}、－ＳＲ^{6b}、－ＣＯＲ^{6b}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－

SO_2R^{6b}、$-SO_2N(R^{6b})_2$、$-SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$、$-SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$、$-N(R^{6b})SO_2R^{6b}$、$-(C=O)NHOR^{6b}$、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、及び前記４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、前記C_{3-8}シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、前記ベンジルのそれぞれ、及び前記フェニル基のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、$-N(C_{1-4}アルキル)_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記二環式基が、縮合関係または架橋関係にある第１の環及び第２の環を含有し、前記第１の環が、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、前記第２の環が、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、前記二環式基が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、$-N(C_{1-4}アルキル)_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^{6b}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、それぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基、それぞれの前記４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、$-N(C_{1-4}アルキル)_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換されるか、または

R^Yの同一もしくは異なる環原子に結合した２つの事例のR^{5c}が、前記環原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成して、二環系をもたらし得、その２つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ”（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒ”が、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

各R^{5a}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、$-OR^{6a}$、$-SR^{6a}$、$-COR^{6a}$、$-OC(O)R^{6a}$、$-C(O)OR^{6a}$、$-C(O)N(R^{6a})_2$、$-C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$、$-N(R^{6a})C(O)R^{6a}$、$-N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$、$-N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$、$-N(R^{6a})_2$、$-SO_2R^{6a}$、$-SO_2N(R^{6a})_2$、$-SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$、$-SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$、$-N(R^{6a})SO_2R^{6a}$、$-(C=O)NHOR^{6a}$、$C_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して

選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記二環式基が、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、前記環１が、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、前記環２が、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、前記二環式基が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^{6a}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記ベンジルのそれぞれ、前記C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_{1-6}アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-6}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_{1-6}ハロアルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-6}ハロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_{1-6}アルキル）（C_{1-6}ハロアルキル）、－ＣＯＯ（C_{1-6}アルキル）、－ＣＯＯ（C_{1-6}ハロアルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有するか、または

R^1またはR^2のうちの１つが、最大５つの事例のR^{5a}で置換された前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリールである場合、前記R^1またはR^2の同一もしくは異なる環原子に結合したR^{5a}の前記事例のうちの２つは、前記原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環を任意に形成して、二環系をもたらし得、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環は、最大２つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、オキソ、－（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、－ＮＲ’（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、またはハロゲンで任意に置換され、Ｒ’は、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

各R^5が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－OR^6、－SR^6、－COR^6、－ＯＣ（Ｏ）R^6、－Ｃ（Ｏ）OR^6、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）SO_2R^6、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）R^6、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）OR^6、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）$_2$、－Ｎ（R^6）$_2$、－SO_2R^6、－SO_2N（R^6）$_2$、－SO_2N（R^6）ＣＯＯR^6、－SO_2N（R^6）Ｃ（Ｏ）R^6、－Ｎ（R^6）SO_2R^6、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯR^6、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員

のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記二環式基が、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、前記環１が、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、前記環２が、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、前記二環式基が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^6が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、または４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記ベンジルのそれぞれ、前記C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換されるか、または

窒素原子に結合したR^1及びR^2が、最大５つの事例のR^5で置換された該４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成する場合、該環の同一もしくは異なる原子に結合したR^5の該事例のうちの２つは、該原子または複数の原子と一緒になって、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

ｐが、０、１、または２から選択される整数であり、

環Ｃが、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有する単環式の５員のヘテロアリール環であり、前記単環式の５員のヘテロアリール環が、１，３，５－トリアジニル環ではなく、

各J^Cが、独立して、ハロゲン、または最大３つの事例のC_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、もしくはハロゲンで任意にかつ独立して置換されるC_{1-4}脂肪族から選択される、請求項１または請求項１０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６９】

ｎが、１または２から選択される整数であり、各J^Bが、独立して、ハロゲン、C_{1-4}アルキル、または－OR^Bから選択される、請求項６８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７０】

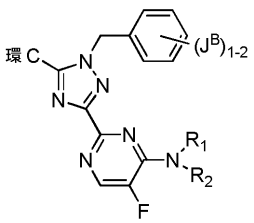
各J^Bが、独立して、ハロゲン原子から選択される、請求項６９に記載の前記化合物、

またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７１】
各J^Bが、独立して、フルオロまたはクロロから選択される、請求項７０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７２】
各J^Bがフルオロである、請求項７１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７３】
各J^Bが、C_{1-4}アルキルである、請求項７０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７４】
各J^Bが、メチルまたはエチルである、請求項７３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７５】
ｎが１である、請求項６９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７６】
J^Bが、ハロゲン原子から選択される、請求項７５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７７】
J^Bがフルオロまたはクロロである、請求項７６に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７８】
J^Bがフルオロである、請求項７７に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７９】
少なくとも１つのJ^Bが、環ＢとX^1を有する環との間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトである、請求項６９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８０】
各J^Bが、独立して、ハロゲン原子から選択される、請求項７９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８１】
各J^Bが、独立して、フルオロまたはクロロから選択される、請求項８０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８２】
各J^Bがフルオロである、請求項８１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８３】
ｎが１であり、環ＢとX^1を有する前記環との間の前記メチレンリンカーの前記結合部に対してオルトである前記J^Bが、フルオロである、請求項７９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８４】
ｎが２であり、各J^Bがハロゲン原子である、請求項７９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８５】
各J^Bがフルオロである、請求項８４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８６】
一方のJ^Bがフルオロであり、他方のJ^Bがクロロである、請求項８４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

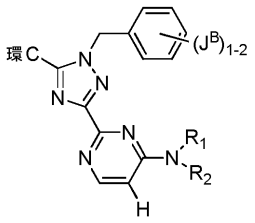
【請求項８７】
環Ｂがフェニルである、請求項１、１０、及び６８～８６のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８８】
環Ｂが、６員のヘテロアリール環またはチオフェン環である、請求項１、１０、及び６８～８６のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８９】
環Ｂがピリジル環である、請求項８８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９０】
環Ｂがピリミジニル環である、請求項８８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９１】
環Ｂがチオフェン環である、請求項８８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９２】
J^Dが、フルオロ、クロロ、または不在である、請求項８９～９１のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９３】
J^Dがフルオロである、請求項９２に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９４】
J^Aが水素である、請求項１、１０、及び６８～９３のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９５】
環Ｃが、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１個または２個の環ヘテロ原子を含有する単環式の５員のヘテロアリール環である、請求項１、１０、及び６８～９４のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９６】
環Ｃが、オキサゾール環またはイソオキサゾール環である、請求項９５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９７】
環Ｃが未置換である、請求項９６に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９８】
X^1がＮである、請求項１、１０、または６８～９７のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９９】
環Ｃが、オキサゾリルまたはイソオキサゾリル基である、請求項９８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１００】
ｐが０である、請求項９９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０１】
環Ｂがフェニルである、請求項１００に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０２】
J^Bがハロゲンである、請求項１０１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０３】
J^Bがフルオロである、請求項１０２に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容さ

れる塩。
【請求項１０４】
ｎが１である、請求項１０３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０５】
環Ｂが、X^1を有する前記環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトであるJ^Bで置換される、請求項１０４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０６】
J^Dがハロゲンである、請求項１０１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０７】
J^Dがフルオロである、請求項１０６に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０８】
環Ｃがイソオキサゾリル基である、請求項９９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０９】
環Ｂがフェニルであり、J^Bがハロゲンである、請求項１０８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１０】
J^Bがフルオロであり、ｎが１である、請求項１０９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１１】
環Ｂが、X^1を有する前記環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトであるJ^Bで置換される、請求項１１０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１２】
J^Dがハロゲンである、請求項１１１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１３】
J^Dがフルオロである、請求項１１２に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１４】
X^1が、ＣＨ、Ｃ（C_{1-4}アルキル）、またはＣＦである、請求項１、１０、及び６８～９７のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１５】
環Ｃが、オキサゾリルまたはイソオキサゾリル基である、請求項１１４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１６】
ｐが０である、請求項１１５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１７】
環Ｂがフェニルである、請求項１１６に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１８】
J^Bがハロゲンである、請求項１１７に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１９】
J^Bがフルオロである、請求項１１８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２０】
ｎが１である、請求項１１９に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２１】

環Ｂが、Ｘを有する環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトである$Ｊ^{B}$で置換される、請求項１２０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２２】
$Ｊ^{D}$がハロゲンである、請求項１２１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２３】
$Ｊ^{D}$がフルオロである、請求項１２２に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２４】
環Ｃがイソオキサゾリル基である、請求項１１５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２５】
環Ｂがフェニルであり、$Ｊ^{B}$がハロゲンである、請求項１２４に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２６】
$Ｊ^{B}$がフルオロであり、ｎが１である、請求項１２５に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２７】
環Ｂが、$Ｘ^{1}$を有する前記環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトである$Ｊ^{B}$で置換される、請求項１２６に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２８】
$Ｊ^{D}$がハロゲンである、請求項１２７に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２９】
$Ｊ^{D}$がフルオロである、請求項１２８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３０】
式ＩＩａまたはＩＩｂ
【化１９】



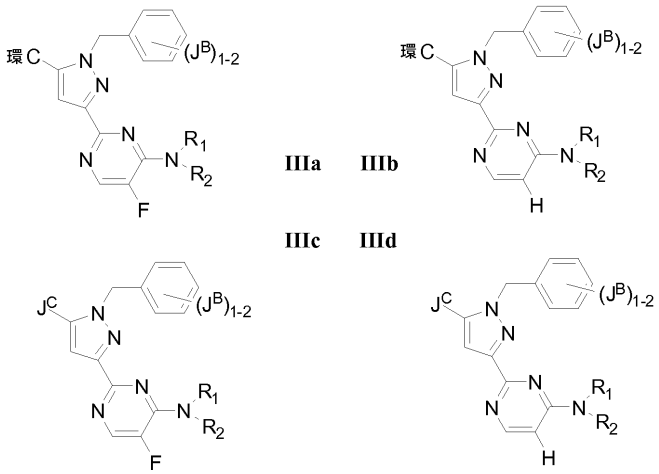
式IIa



式IIb

を有し、式中、$Ｊ^{B}$がハロゲンであり、環Ｃが未置換オキサゾール環またはイソオキサゾール環である、請求項１、１０、または６８のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３１】
式ＩＩＩａ～ＩＩＩｄ、

【化２０】



;

を有し、式中、J^Bがハロゲンであり、環Ｃが未置換オキサゾール環またはイソオキサゾール環であり、
J^Cが、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-6}アルキル）－R^N、－OR^7、－SR^7、－COR^7、－$OC(O)R^7$、－$C(O)OR^7$、－$C(O)N(R^7)_2$、－$N(R^7)C(O)R^7$、－$N(R^7)C(O)OR^7$、－$N(R^7)C(O)N(R^7)_2$、－$N(R^7)_2$、－SO_2R^7、－$SO_2N(R^7)_2$、－$C(O)N(R^7)SO_2R^7$、－$SO_2N(R^7)COOR^7$、－$SO_2N(R^7)C(O)R^7$、－$N(R^7)SO_2R^7$、または－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯR^7から選択され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、前記－（C_{1-6}アルキル）－R^NのそれぞれのC_{1-6}アルキル部分が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び最大２つの事例の－ＣＮ、－OR^8、オキソ、－$N(R^8)_2$、－$N(R^8)C(O)R^8$、－$N(R^8)C(O)OR^8$、－$N(R^8)C(O)N(R^8)_2$、－SO_2R^8、－$SO_2N(R^8)_2$、－ＮＨＯR^8、－$SO_2N(R^8)COOR^8$、－$SO_2N(R^8)C(O)R^8$、－$N(R^8)SO_2R^8$で置換され、R^1及びR^2が、それらが結合する窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、前記４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環が、R^1及びR^2が結合する窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、最大５つの事例のR^{5e}で任意に置換され、
各R^{5e}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^6、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^6、－SR^6、－$OCOR^6$、－COR^6、－$C(O)OR^6$、－$C(O)N(R^6)_2$、－$N(R^6)C(O)R^6$、－$N(R^6)_2$、－SO_2R^6、－SO_2OH、－SO_2NHOH、－$SO_2N(R^6)COR^6$、－$SO_2N(R^6)_2$、－$N(R^6)SO_2R^6$、ベンジル、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル環及びそれぞれの前記ベンジル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、前記－（C_{1-4}アルキル）－R^6部分のそれぞれのC_{1-4}アルキル部分、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各R^6が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-4}アルケニル、フェニル、ベンジル、またはC_{3-8}シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、それぞれの前記C_{2-4}アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事

例のハロゲンで置換され、
R^1、R^2、ならびにR^1及びR^2が結合する窒素によって形成された前記環の同一もしくは異なる原子に結合したR^{5e}の前記事例のうちの２つが、前記原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、前記二環系の２つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒが、水素またはC_{1-2}アルキルであるか、
代替として、R^1及びR^2が、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～１０員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール、フェニル、またはC_{1-6}アルキル－R^Yから選択され、前記４～１０員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの前記C_{1-6}アルキル－R^Y部分のC_{1-6}アルキル部分、C_{3-8}シクロアルキル環、４～１０員の複素環式環基、５もしくは６員のヘテロアリール、フェニル、及びC_{1-6}アルキル－R^Yが、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5f}で置換されるが、但し、R^1またはR^2のうちの１つが、ピリジンまたはピリミジンであり得ないことを条件とし、
R^Yが、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロアリール環のそれぞれが、最大５つの事例のR^{5g}で任意に置換され、各R^{5f}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^{6a}、C_{7-12}アラルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^{6a}、－SR^{6a}、－$OCOR^{6a}$、－COR^{6a}、－Ｃ（Ｏ）OR^{6a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6a}）$_2$、－Ｎ（R^{6a}）Ｃ（Ｏ）R^{6a}、－Ｎ（R^{6a}）$_2$、－SO_2R^{6a}、－SO_2N（R^{6a}）$_2$、－Ｎ（R^{6a}）SO_2R^{6a}、－SO_2OH、－SO_2NHOH、－SO_2N（R^{6a}）COR^{6a}、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－NO_2、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記C_{7-12}アラルキル、C_{1-6}アルキル、それぞれの前記－（C_{1-4}アルキル）－R^{6a}のC_{1-4}アルキル部分、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各R^{6a}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-4}アルケニル、フェニル、ベンジル、またはC_{3-8}シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記C_{1-6}アルキル、それぞれの前記C_{2-4}アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
R^1またはR^2のうちの１つが、最大５つの事例のR^{5f}で置換された前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリールである場合、前記R^1またはR^2の同一もしくは異なる環原子に結合したR^{5f}の前記事例のうちの２つは、前記原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員

の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環を形成して、二環系をもたらし、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の環ヘテロ原子を含有し、前記$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環は、最大２つの事例の$Ｃ_{1-4}$アルキル、$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル、オキソ、－（ＣＯ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－ＮＲ’（ＣＯ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、またはハロゲンで任意に置換され、Ｒ’は、水素または$Ｃ_{1-2}$アルキルであり、

各$Ｒ^{5g}$が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、－（$Ｃ_{1-4}$アルキル）－$Ｒ^{6b}$、ベンジル、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、$Ｃ_{1-4}$シアノアルキル、－$ＯＲ^{6b}$、－$ＳＲ^{6b}$、－$ＯＣＯＲ^{6b}$、－$ＣＯＲ^{6b}$、－Ｃ（Ｏ）$ＯＲ^{6b}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｒ^{6b}$）$_2$、－Ｎ（$Ｒ^{6b}$）Ｃ（Ｏ）$Ｒ^{6b}$、－Ｎ（$Ｒ^{6b}$）$_2$、－$ＳＯ_2Ｒ^{6b}$、－$ＳＯ_2$Ｎ（$Ｒ^{6b}$）$_2$、－Ｎ（$Ｒ^{6b}$）$ＳＯ_2Ｒ^{6b}$、－$ＳＯ_2ＯＨ$、－$ＳＯ_2ＮＨＯＨ$、－$ＳＯ_2$Ｎ（$Ｒ^{6b}$）$ＣＯＲ^{6b}$、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの前記フェニル及びそれぞれの前記ベンジル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、$－ＮＯ_2$、－ＣＮ、$Ｃ_{1-4}$アルキル、$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、または－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）で置換され、それぞれの前記$Ｃ_{1-6}$アルキル、それぞれの前記（$Ｃ_{1-4}$アルキル）－$Ｒ^{6b}$部分の$Ｃ_{1-4}$アルキル部分、及びそれぞれの前記$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各$Ｒ^{6b}$が、独立して、水素、$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{2-4}$アルケニル、フェニル、ベンジル、または$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環から選択され、それぞれの前記$Ｃ_{1-6}$アルキル、それぞれの前記$Ｃ_{2-4}$アルケニル、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、及びそれぞれの前記$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル基が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換されるか、

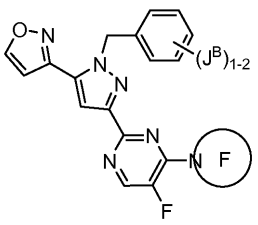
あるいは、$Ｒ^{Y}$の同一もしくは異なる環原子に結合した２つの事例の$Ｒ^{5g}$が、前記環原子（単数または複数）と一緒に、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成して、二環系をもたらし、その２つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を含有し、前記$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例の$Ｃ_{1-4}$アルキル、$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル、$Ｃ_{1-4}$アルコキシ、$Ｃ_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_2$、－ＮＲ”（ＣＯ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、

Ｒ”が、水素または$Ｃ_{1-2}$アルキルである、請求項１及び１０～２３のいずれか１項に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

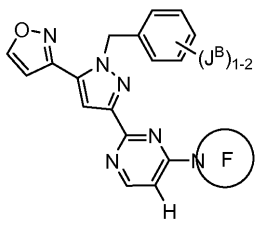
【請求項１３２】

式ＩＶａまたは式ＩＶｂ、

【化２１】

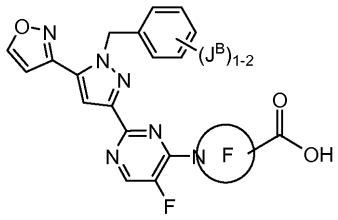


式IVa

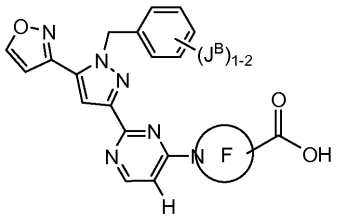


式IVb

を有し、式中、
J^Bがハロゲンであり、
環Ｆが、単環式もしくは二環式の４～１０員の複素環式環、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリール環であり、前記４～１０員の複素環式環または５～１０員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^5で置換される、請求項１３１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３３】
環Ｆが、
（ｉ）３つの事例のR^5であって、前記事例のうちの少なくとも２つが同一である、３つの事例のR^5か、または
（ｉｉ）０、１つ、または２つの事例のR^5であって、環Ｆが２つの事例のR^5で置換される場合、R^5の前記事例のそれぞれが独立して選択される、０、１、または２つの事例のR^5、で置換され、
各R^5が、フルオロ、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル、C_{1-6}（ヒドロキシ）アルキル、オキソ、－ＣＮ、－Ｏ（C_{1-6}アルキル）－ＣＯＯR^Z、－ＮＨ（C_{1-6}アルキル）－ＣＯＯR^Z、－（C_{1-6}アルキル）－ＣＯＯR^Z、－ＣＯＯR^Z、－ＣＯR^Z、－ＣＯＮ（R^Z）$_2$、－ＮＨＣＯＯR^Z、－ＮＨＣＯＮ（R^Z）$_2$、－ＣＯＮＨＳＯ$_2$$R^Z$、－ＮＨＣＯ$R^Z$、－ＮＨ（$C_{1-6}$アルキル）－ＣＯＮ（$R^Z$）$_2$、－Ｎ（$R^Z$）$_2$、－ＳＯ$_2$$R^Z$、－ＳＯ$_2$Ｎ（$R^Z$）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＯ$R^Z$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＯ$R^Z$、フェニル、ベンジル、または５もしくは６員の複素環式環もしくはヘテロアリール環から選択され、前記フェニル、ベンジル、または５～６員のヘテロアリール環もしくは複素環式環のそれぞれが、１つまたは２つの事例のR^{Za}で任意に置換され、
各R^Zが、独立して、水素、C_{3-6}シクロアルキル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}フルオロアルキルから選択され、
各R^{Za}が、独立して、水素、ハロゲン、C_{3-6}シクロアルキル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}フルオロアルキル、オキソ、及び－ＣＯＯＨから選択される、請求項１３０に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３４】
少なくとも１つの事例のR^5が－ＣＯＯＨ部分であるか、または少なくとも１つの事例のR^5が－ＣＯＯＨ部分で置換される、請求項１３３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３５】
式Ｖａまたは式Ｖｂ、
【化２２】



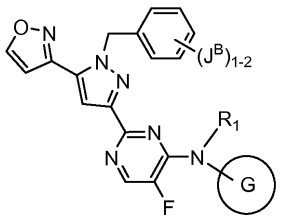
式Va



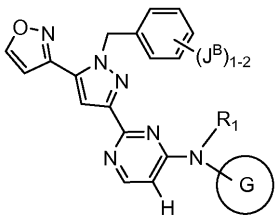
式Vb

を有し、環Ｆが、任意にかつ独立して、１つまたは２つの事例のR^5でさらに置換される、請求項１３３に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３６】
式ＶＩａまたは式ＶＩｂ、

【化２３】

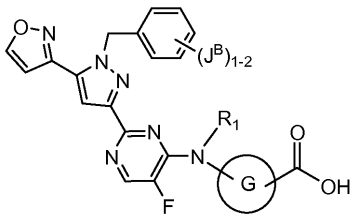


式VIa

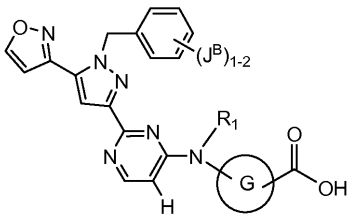


式VIb

を有し、式中、J^Bがハロゲンであり、
R^1が、水素またはC_{1-6}アルキルであり、
環Ｇが、単環式もしくは二環式の４～１０員の複素環式環、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリール環であり、前記４～１０員の複素環式環または５～１０員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{5a}で置換される、請求項１３１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３７】
少なくとも１つの事例のR^{5a}が－ＣＯＯＨ部分であるか、または少なくとも１つの事例のR^{5a}が－ＣＯＯＨ部分を含む、請求項１３６に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３８】
式ＶＩＩａまたは式ＶＩＩｂ、
【化２４】

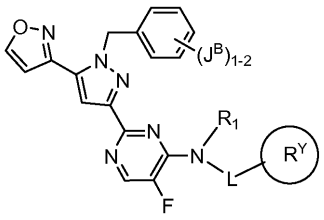


式VIIa

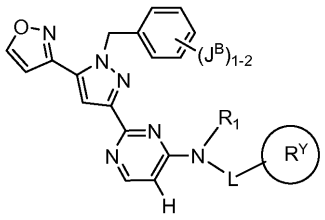


式VIIb

を有し、式中、環Ｇが、任意にかつ独立して、１つまたは２つの事例のR^{5a}でさらに置換される、請求項１３７に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３９】
式ＶＩＩＩａまたは式ＶＩＩＩｂ、
【化２５】



式VIIIa



式VIIIb

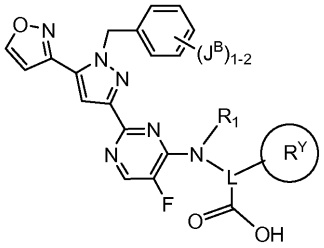
を有し、式中、J^Bがハロゲンであり、
R^1が、水素またはC_{1-6}アルキルであり、
Ｌが、最大３つの事例のR^{5a}で任意にかつ独立して置換されるC_{1-6}アルキル基であり、
環R^Yが、単環式もしくは二環式の４～１０員の複素環式環、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリール環であり、前記４～１０員の複素環式環または５～１０

員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{5b}で置換される、請求項１３１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

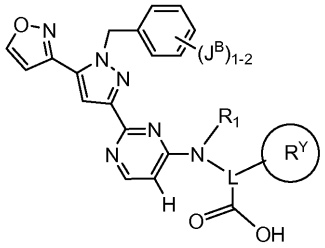
【請求項１４０】

式ＩＸａもしくは式ＩＸｂ、または式Ｘａもしくは式Ｘｂ、

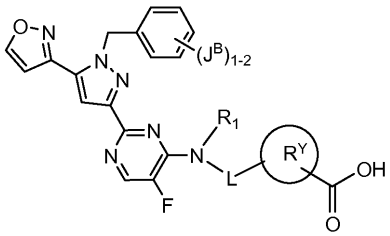
【化２６】



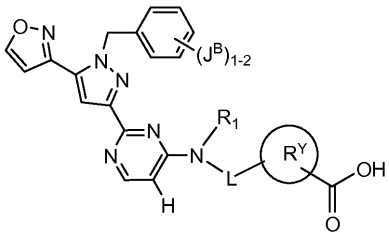
式IXa



式IXb



式Xa



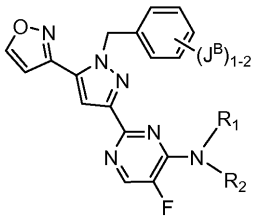
式Xb

のうちの１つを有し、式中、式ＩＸａ及び式ＩＸｂにおいて、リンカーＬが、さらに任意にかつ独立して、最大２つの事例のＲ^{5a}で置換され、式Ｘａ及び式Ｘｂにおいて、環Ｒ^{Y}が、さらに任意にかつ独立して、最大２つの事例のＲ^{5b}で置換される、請求項１３１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

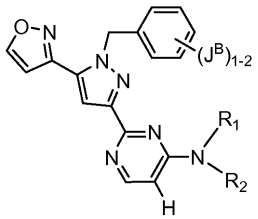
【請求項１４１】

式ＸＩａまたは式ＸＩｂ、

【化２７】



式XIa



式XIb

を有し、式中、Ｊ^{B}がハロゲンであり、

Ｒ^{1}が、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ^{2}が、最大３つの事例のＲ^{5a}で任意にかつ独立して置換されるＣ$_{1-6}$アルキル基である、請求項１３１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４２】

Ｒ^{2}が、最大３つの事例のＲ^{5a}で任意にかつ独立して置換されるＣ$_{1-3}$アルキル基であり、各事例のＲ^{5a}が、独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-2}$ハロアルキル、または－ＣＯＮＨ$_{2}$から選択される、請求項１４１に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４３】

表ＩＡまたは表１Ｂまたは表ＩＣまたは表ＩＤに表されるものから選択される、請求項１または請求項６８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４４】

請求項１～１４３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

及び１つ以上の賦形剤を含む、薬学的組成物。
【請求項１４５】
治療を必要とする対象において疾患、健康状態、または障害を治療する方法であって、治療上有効な量の請求項１または請求項６８に記載の前記化合物、またはその薬学的に許容される塩を、治療を必要とする前記対象に投与することを含み、前記疾患、健康状態、または障害が以下から選択される、前記方法：
（１）以下から選択される末梢性、肺性、肝性、腎臓、心臓性、もしくは大脳性の血管／内皮障害／病態、または別様に循環に関連する疾患、
・ 高血圧及び減少した冠血流に関連する障害；急性及び慢性の冠血圧の上昇；動脈性高血圧症；心臓性及び腎性合併症、心疾患、脳卒中、脳虚血、または腎不全に起因する血管障害；抵抗性高血圧症；糖尿病性高血圧症；うっ血性心不全；拡張または収縮機能障害；冠不全；不整脈；心室前負荷の低減；心肥大；心不全／心腎症候群；門脈圧亢進症；内皮機能障害または損傷、
・ 血栓塞栓性障害及び虚血；心筋梗塞；脳卒中；一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）；閉塞性血栓性血管炎；安定または不安定狭心症；冠攣縮；異型狭心症；プリンツメタル狭心症；血栓溶解療法に起因する再狭窄；血栓形成障害、
・ アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、血管性認知機能障害、脳血管攣縮、外傷性脳損傷、
・ 末梢動脈疾患；末梢閉塞性動脈疾患；末梢血管疾患；筋緊張亢進；レイノー病または現象；重症虚血肢；血管炎；末梢塞栓症；間欠性跛行；血管閉塞性急性発症；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；ベッカー型筋ジストロフィー；微小循環異常；血管漏出または透過性問題、
・ ショック；敗血症；心原性ショック；白血球活性化の制御；血小板凝集の阻害または調節、
・ 肺／呼吸状態；肺高血圧症；肺動脈高血圧症及び関連する肺血管再造形；限局性血栓症及び右心肥大；肺筋緊張亢進；原発性肺高血圧症；続発性肺高血圧症；家族性肺高血圧症；孤発性肺高血圧症、前毛細血管性肺高血圧症；特発性肺高血圧症；血栓性肺動脈症；多因性肺動脈症；嚢胞性線維症；気管支収縮または肺気管支収縮；急性呼吸促迫症候群；肺線維症；移植肺、
・ 左室機能不全、低酸素血症、ＷＨＯＩ群、ＩＩ群、ＩＩＩ群、ＩＶ群、及びＶ群高血圧症、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞性疾患、肺血管炎、膠原病性脈管疾患、先天性心疾患、肺静脈高血圧症、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、肺胞低換気障害、高高度への慢性曝露、新生児肺疾患、肺胞毛細血管異形成、鎌状赤血球症；血液凝固異常；慢性血栓塞栓症、腫瘍、寄生虫、または異物に起因する肺塞栓症、結合組織病、ループス、住血吸虫症、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺気腫、慢性気管支炎、肺毛細血管腫症；組織球症Ｘ、腺症、腫瘍、または線維化性縦隔炎に起因するリンパ管腫症、及び肺血管の圧迫に随伴もしくは関連する肺高血圧症、
・ 動脈硬化性疾患または病態；粥状動脈硬化；内皮損傷、血小板及び単球の接着及び凝集、平滑筋増殖及び遊走に関連する粥状動脈硬化；再狭窄；血栓溶解療法、経皮的血管形成術（ＰＴＡ）、経皮経管冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）、及びバイパス後に発症する再狭窄；炎症、
・ 代謝症候群、肥満、脂質異常症、糖尿病、高血圧に関連する循環器疾患；脂質異常症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、脂肪肝疾患、及び肝炎などの脂質関連障害；子癇前症；多発性嚢胞腎疾患の進行；皮下脂肪蓄積、
・ 肝硬変；慢性肝疾患に関連する肝硬変；肝線維症、肝星細胞活性化、肝線維性コラーゲン；総コラーゲン蓄積；壊死性炎症性及び／または免疫学的起源の肝疾患、
・ 泌尿生殖器系障害；腎線維症；慢性腎疾患または機能不全に起因する腎不全；蓄積／沈着及び組織損傷、進行性硬化症、ならびに糸球体腎炎に起因する腎不全；前立腺肥大、
・ 全身性硬化症、

・　心臓間質性線維症；心臓再造形及び線維症；心肥大、から選択される、末梢性、肺性、肝性、腎臓、心臓性、もしくは大脳性の血管／内皮障害／病態、または別様に循環に関連する疾患、

（２）虚血、再灌流損傷；臓器移植、移植肺、肺移植、または心臓移植に関連する虚血／再灌流；外傷患者における血液置換成分の保存、

（３）勃起機能不全；インポテンス；早漏；女性性機能不全；女性性的喚起機能不全；性的喚起低下障害；膣萎縮；性交疼痛症；萎縮性腟炎；良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）または肥大もしくは拡大；膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群（ＢＰＳ）；間質性膀胱炎（ＩＣ）；過活動膀胱、神経因性膀胱、及び失禁；糖尿病性腎症から選択される性的障害、婦人科障害、ならびに泌尿器系障害、

（４）緑内障、網膜症、糖尿病性網膜症、眼瞼炎、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群から選択される眼疾患または障害、

（５）聴覚機能障害；部分的もしくは完全な聴覚損失；部分的もしくは完全な聴覚消失；耳鳴；騒音誘発性聴覚損失から選択される聴覚疾患または障害、

（６）真皮線維症、強皮症、皮膚線維症から選択される局所的障害または皮膚障害もしくは病態、

（７）創傷治癒；糖尿病における創傷治癒；微小血管灌流改善；周術期医療における炎症応答に対抗するための、損傷後の微小血管灌流改善；裂肛；糖尿病性潰瘍、ならびに

（８）癌転移；骨粗鬆症、胃不全麻痺；機能性ディスペプシア；糖尿病合併症；内皮機能障害に関連する疾患；及び減少した一酸化窒素産生に関連する神経障害から選択される他の疾患または病態。

【請求項１４６】

前記疾患、健康状態、または障害が、急性及び慢性の冠血圧の上昇；動脈性高血圧症；心臓性及び腎性合併症、心疾患、脳卒中、脳虚血、腎不全に起因する血管障害；抵抗性高血圧症、糖尿病性高血圧症；うっ血性心不全；拡張または収縮機能障害；冠不全；不整脈；心室前負荷の低減；心肥大；心不全／心腎症候群；門脈圧亢進症；内皮機能障害または損傷；心筋梗塞；脳卒中；一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）；閉塞性血栓性血管炎；安定または不安定狭心症；冠攣縮、異型狭心症、プリンツメタル狭心症；血栓溶解療法の結果としての再狭窄、及び血栓形成性障害から選択される末梢性、肺性、肝性、腎臓、心臓性、もしくは大脳性の血管／内皮障害もしくは病態、または別様に循環に関連する疾患である、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１４７】

前記疾患、健康状態、または障害が、末梢動脈疾患、末梢閉塞性動脈疾患；末梢血管疾患；筋緊張亢進；レイノー病または現象；重症虚血肢；血管炎；末梢塞栓症；間欠性跛行；血管閉塞性急性発症；デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィー；微小循環異常；ならびに血管漏出または透過性問題から選択される末梢血管／内皮障害もしくは病態、または別様に循環に関連する疾患である、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１４８】

前記疾患、健康状態、または障害が、肺高血圧症；肺動脈高血圧症及び関連する肺血管再造形；限局性血栓症；右心肥大；肺筋緊張亢進；原発性肺高血圧症；続発性肺高血圧症；家族性肺高血圧症、孤発性肺高血圧症；前毛細血管性肺高血圧症；特発性肺高血圧症；血栓性肺動脈症；多因性肺動脈症；嚢胞性線維症；気管支収縮または肺気管支収縮；急性呼吸促迫症候群；肺線維症、及び移植肺から選択される肺障害もしくは病態、または別様に循環に関連する疾患である、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１４９】

前記肺高血圧症が、左室機能不全、低酸素血症、ＷＨＯ　Ｉ群、ＩＩ群、ＩＩＩ群、ＩＶ群、及びＶ群高血圧症、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞性疾患、肺血管炎、膠原病性脈管疾患、先天性心疾患、肺静脈高血圧症、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、肺胞低換気障害、高高度への慢性曝露、新生児肺疾患、肺胞毛細血管異形成、鎌状赤血球症、血液凝固

異常、慢性血栓塞栓症；腫瘍、寄生虫、または異物に起因する肺塞栓症；結合組織病、ループス、住血吸虫症、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺気腫、慢性気管支炎、肺毛細血管腫症；組織球症Ｘ；腺症、腫瘍、または線維化性縦隔炎に起因するリンパ管腫症及び肺血管の圧迫に随伴もしくは関連する肺高血圧症である、請求項１４８に記載の前記方法。

【請求項１５０】

前記疾患、健康状態、または障害が、動脈硬化性疾患；粥状動脈硬化、内皮損傷に関連する粥状動脈硬化、血小板及び単球の接着及び凝集に関連する粥状動脈硬化、平滑筋増殖及び遊走に関連する粥状動脈硬化；再狭窄、血栓溶解療法後に発症する再狭窄；経皮的血管形成術後に発症する再狭窄；経皮経管冠状動脈形成術及びバイパス後に発症する再狭窄；炎症；代謝症候群、肥満、脂質異常症、糖尿病、または高血圧に関連する循環器疾患；脂質関連障害、脂質異常症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、脂肪肝疾患、及び肝炎；子癇前症；多発性嚢胞腎疾患の進行；ならびに皮下脂肪から選択される血管障害または内皮障害もしくは病態、または別様に循環に関連する疾患である、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１５１】

肝硬変、慢性肝疾患に関連する肝硬変、肝線維症、肝星細胞活性化、肝線維性コラーゲン；総コラーゲン蓄積；壊死性炎症性または免疫学的起源の肝疾患から選択される前記疾患、健康状態、または障害である、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１５２】

前記疾患、健康状態、または障害が、腎線維症；慢性腎疾患または機能不全に起因する腎不全；蓄積もしくは沈着及び組織損傷、進行性硬化症、または糸球体腎炎に起因する腎不全；ならびに前立腺肥大から選択される泌尿生殖器系障害である、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１５３】

前記疾患、健康状態、または障害が、全身性硬化症である、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１５４】

前記疾患、健康状態、または障害が、心臓間質性線維症；心臓再造形及び線維症、ならびに心肥大から選択される心臓障害である、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１５５】

前記疾患、健康状態、または障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、血管性認知機能障害、脳血管攣縮、及び外傷性脳損傷から選択される、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１５６】

前記疾患、健康状態、または障害が、虚血、再灌流損傷；臓器移植、移植肺、肺移植、または心臓移植に関連する虚血／再灌流；及び外傷患者における血液置換成分の保存から選択される、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１５７】

前記疾患、健康状態、または障害が、勃起機能不全；インポテンス；早漏；女性性機能不全；女性性的喚起機能不全；性的喚起低下障害；膣萎縮、性交疼痛症、萎縮性膣炎；良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）または肥大もしくは拡大；膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群（ＢＰＳ）；間質性膀胱炎（ＩＣ）；過活動膀胱、神経因性膀胱、及び失禁；ならびに糖尿病性腎症から選択される病態の性的障害、婦人科障害、または泌尿器系障害である、請求項１４５に記載の前記方法。

【請求項１５８】

前記疾患、健康状態、または障害が、膣萎縮、性交疼痛症、及び萎縮性膣炎から選択される、請求項１５７に記載の前記方法。

【請求項１５９】

前記疾患、健康状態、または障害が、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）または肥大もしくは

拡大；膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群（ＢＰＳ）；間質性膀胱炎（ＩＣ）；過活動膀胱、神経因性膀胱、及び失禁から選択される、請求項１５７に記載の前記方法。
【請求項１６０】
前記疾患、健康状態、または障害が、勃起機能不全、インポテンス、早漏、女性性機能不全、女性性的喚起機能不全、及び性的喚起低下障害から選択される性的病態である、請求項１５７に記載の前記方法。
【請求項１６１】
前記疾患または障害が、糖尿病性腎症である、請求項１５７に記載の前記方法。
【請求項１６２】
前記疾患、健康状態、または障害が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー及びベッカー型筋ジストロフィーから選択される、請求項１４７に記載の前記方法。
【請求項１６３】
前記疾患が、緑内障、網膜症、糖尿病性網膜症、眼瞼炎、ドライアイ症候群、及びシェーグレン症候群から選択される眼疾患または障害である、請求項１４５に記載の前記方法。
【請求項１６４】
前記疾患が、聴覚機能障害、部分的もしくは完全な聴覚損失、部分的もしくは完全な聴覚消失、耳鳴、及び騒音誘発性聴覚損失から選択される聴覚疾患または障害である、請求項１４５に記載の前記方法。
【請求項１６５】
前記疾患が、真皮線維症、強皮症、及び皮膚線維症から選択される局所的障害または皮膚障害もしくは病態である、請求項１４５に記載の前記方法。
【請求項１６６】
前記治療が、創傷治癒、糖尿病における創傷治癒、微小血管灌流の改善、損傷後の微小血管灌流問題の改善、裂肛の治療、及び糖尿病性潰瘍の治療を含む、請求項１４５に記載の前記方法。
【請求項１６７】
前記疾患または病態が、癌転移；骨粗鬆症；胃不全麻痺；機能性ディスペプシア；糖尿病合併症；内皮機能障害に関連する疾患；及び減少した一酸化窒素産生に関連する神経障害から選択される、請求項１４５に記載の前記方法。
【請求項１６８】
有効な量の１つ以上の追加の治療剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項１４５～１６７の１項に記載の前記方法。
【請求項１６９】
前記１つ以上の追加の治療剤が、内皮由来弛緩因子、ＮＯドナー、ｃＧＭＰ濃度を向上させる物質、一酸化窒素シンターゼ基質、ｅＮＯＳ転写を向上させる化合物、ＮＯ非依存性ヘム非依存性ｓＧＣ活性化薬、ヘム依存性ｓＧＣ刺激薬、ｃＧＭＰ分解の阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリン受容体作動薬、プロスタサイクリン誘導体、抗高脂血症薬、抗凝固薬、抗血小板薬、ＡＣＥ阻害薬、補助的酸素、β遮断薬、抗不整脈剤、利尿薬、外来性血管拡張薬、気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド、栄養補助食品、ＰＧＤ２受容体拮抗薬、免疫抑制薬、非ステロイド性抗喘息薬、非ステロイド性抗炎症剤、シクロオキシゲナーゼ－２阻害薬、及び抗糖尿病剤から選択される、請求項１６８に記載の前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、一酸化窒素（ＮＯ）の濃度の上昇または環状グアノシン一リン酸（ｃＧＭＰ）の濃度の上昇が望ましい場合がある様々な疾患を治療及び／または予防するために、単独で、または１つ以上の追加の薬剤と組み合わせて用いられる、可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）の刺激薬、それらを含む薬学的製剤、及びそれらの使用に関する。

【背景技術】
【０００２】
可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）は、インビボの一酸化窒素（ＮＯ）の一次受容体である。ｓＧＣは、ＮＯ依存性及びＮＯ非依存性メカニズムの両方を介して活性化され得る。この活性化に応答して、ｓＧＣは、ＧＴＰを二次メッセンジャー環状ＧＭＰ（ｃＧＭＰ）に変換する。ｃＧＭＰレベルの上昇は、今度は、タンパク質キナーゼ、ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）、及びイオンチャネルを含む下流エフェクターの活性を調節する。
【０００３】
体内において、ＮＯは、様々な一酸化窒素シンターゼ（ＮＯＳ）酵素により、そして無機硝酸塩の逐次還元により、アルギニン及び酸素から合成される。ＮＯＳの３つの明確に異なるアイソフォーム、すなわち、活性化マクロファージ細胞内で見出される誘導型ＮＯＳ（ｉＮＯＳまたはＮＯＳＩＩ）、神経伝達及び長期増強作用に関与する構成的神経型ＮＯＳ（ｎＮＯＳまたはＮＯＳＩ）、ならびに平滑筋弛緩及び血圧を調節する構成的内皮型ＮＯＳ（ｅＮＯＳまたはＮＯＳＩＩＩ）が特定されている。
【０００４】
実験的及び臨床的証拠は、内因的に産生されるＮＯへの生物学的利用能及び／または応答性の低下が、循環器、内皮、腎臓及び肝臓疾患、ならびに勃起機能不全及び他の性障害（例えば、女性性障害または膣委縮）の発症に寄与することが示されている。特に、ＮＯシグナル伝達経路は、例えば、全身及び肺高血圧症、心不全、狭心症、脳卒中、血栓症、及び他の血栓塞栓疾患、末梢動脈疾患、肝臓、肺、または腎臓の線維症、及び粥状動脈硬化を含む循環器疾患において変化する。
【０００５】
ｓＧＣ刺激薬は、例えば、脂質異常症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、脂肪性肝疾患、及び肝炎などの脂質関連障害の治療においても有用である。
【０００６】
肺高血圧症（ＰＨ）は、肺の脈管構造（肺動脈、肺静脈、及び肺毛細管）における血圧の持続的上昇により、右心肥大を生じ、最終的に右心不全及び死亡に至らしめることを特徴とする疾患である。ＰＨにおいて、ＮＯ及びプロスタサイクリンなどの他の血管拡因子の生物活性が低減し、一方では、エンドセリンなどの内因性血管収縮物質の産生が増加して、過剰な肺血管収縮をもたらす。ｓＧＣ刺激薬は、平滑筋弛緩を促進して血管拡張をもたらすので、ＰＨの治療に使用されてきた。
【０００７】
ＮＯ非依存性ｓＧＣ刺激薬での治療はまた、健常なウサギ、ラット、及びヒトの海綿体においても平滑筋弛緩を促進して、陰茎勃起を誘発し、ｓＧＣ刺激薬が勃起機能不全を治療するのに有用であることを示す。
【０００８】
本明細書に開示されるものなどのＮＯ非依存性ヘム依存性ｓＧＣ刺激薬は、それらの活性のための還元ヘム補欠分子部分の存在への必須の依存性、ＮＯと組み合わせた場合の強い相乗的酵素活性化、及びＮＯと独立したｓＧＣの直接刺激によるｃＧＭＰ合成の刺激を含む、いくつかの重要な識別特性を有する。ベンジルインダゾール化合物のＹＣ－１は、特定された最初のｓＧＣ刺激薬であった。それ以来、ｓＧＣに対する改善された効能及び特異性を有するさらなるｓＧＣ刺激薬が開発されている。これらの化合物は、抗凝集、抗増殖、及び血管拡張作用をもたらすことが示されている。
【０００９】
ｓＧＣをＮＯ非依存的方式で刺激する化合物は、他の現行の代替的治療法を超える著しい利益を提示するので、新規のｓＧＣ刺激薬を開発することが必要である。それらは、肺高血圧症、動脈性高血圧症、心不全、粥状動脈硬化、炎症、血栓症、腎線維症及び不全、肝硬変、肺線維症、勃起機能不全、女性の性的興奮障害及び膣委縮、ならびに他の循環器障害などの障害の予防、管理、及び治療において有用である可能性があり、それらは、

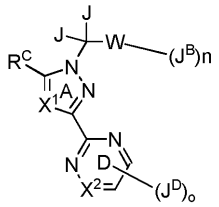
脂質関連障害の予防、管理、及び治療にも有用である可能性がある。

【発明の概要】

【００１０】

本発明は、式Ｉ’に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象とし、

【化１】



式Ｉ’

式中、X^1は、Ｎ、ＣＨ、Ｃ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（C_{1-4}ハロアルキル）、ＣＣｌ、及びＣＦから選択され、

X^2は、独立して、ＮまたはＣから選択され、

Ｗは、

ｉ）不在であり、J^Bは、２つのＪ基を有する炭素原子に直接接続され、各Ｊは、独立して、水素またはメチルから選択され、ｎは、１であり、J^Bは、最大９つの事例のフッ素で任意に置換されるC_{1-7}アルキル鎖であり、任意に、該C_{1-7}アルキル鎖の１つの－CH_2－単位は、－Ｏ－または－Ｓ－で置換され得るか、

ｉｉ）フェニル、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される１個もしくは２個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環である環Ｂであり、環Ｂがフェニルまたは５もしくは６員のヘテロアリール環である場合、各Ｊは、水素であり、ｎは、０～３から選択される整数であり、各J^Bは、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}脂肪族、－OR^B、またはC_{3-8}脂環式基から選択され、それぞれの該C_{1-6}脂肪族及びそれぞれの該C_{3-8}脂環式基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^3で置換され、各R^Bは、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、またはC_{3-8}脂環族から選択され、C_{1-6}脂肪族である該R^Bのそれぞれ、及びC_{3-8}脂環式環である該R^Bのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{3a}で置換されるか、のいずれかであり、

各R^3は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）から選択され、

各R^{3a}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）から選択され、

ｏは、１～３から選択される整数であり、

各J^Dは、独立して、J^A、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－OR^D、－SR^D、－Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）OR^D、－$OC(O)R^D$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）OR^D、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－$OC(O)N(R^D)_2$、－SO_2R^D、－$SO_2N(R^D)_2$、－Ｎ（R^d）SO_2R^D、C_{1-6}脂肪族、－（C_{1-6}脂肪族）－R^D、C_{3-8}脂環式環、６～１０員のアリール環、４～８員の複素環式環、または５～１０員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５～１０員のヘテロアリール環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該C_{1-6}脂肪族、該－（C_{1-6}脂肪族）－R^D部分のそれぞれの該C_{1-6}脂肪族部分、それぞれの該C_{3-8}脂環式環、それぞれの該６～１０員のアリール環、それぞれの該４～８員の複素環式環、及びそれぞれの該５～１０員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5d}で置換され、少なくとも１つのJ^Dは、水素ではなく、

J^Aは、水素、ハロゲン、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリ

フルオロメトキシ、または－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}から選択され、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、もしくは３－６シクロアルキル環から選択されるか、または、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、それらが両方とも結合する窒素原子と一緒に、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有する４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、該４～８員の複素環式環及び５員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフッ素で置換され、

各Ｒ^{D}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、４～１０員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの該４～１０員の複素環式環及びそれぞれの該５～６員のヘテロアリール環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該Ｃ$_{1-6}$脂肪族、該－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}部分のそれぞれの該Ｃ$_{1-6}$脂肪族部分、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$脂環式環、それぞれの該４～１０員の複素環式環、それぞれの該フェニル、及びそれぞれの該５～６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5a}で置換され、いずれかのＲ^{D}がＣ$_{1-6}$脂肪族または－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}基のうちの１つである場合、該Ｃ$_{1-6}$脂肪族鎖を形成する１つもしくは２つの－ＣＨ$_{2}$－単位は、任意に、－Ｎ（Ｒ^{d}）－、－ＣＯ－、または－Ｏ－から独立して選択される基で置換され得るが、但し、Ｘ^{1}が、ＣＨ、Ｃ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、Ｃ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、ＣＣｌ、またはＣＦのうちの１つであり、Ｘ^{2}がＣであり、少なくとも１つのＪ^{D}が－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$であり、かつ該環Ｄの２個の窒素原子に対してオルトであるピリミジン環Ｄ炭素のうちの１つに結合する場合、１つの事例のＲ^{D}は、ピリジンまたはピリミジンでないことを条件とし、

各Ｒ^{d}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該Ｃ$_{1-6}$脂肪族、該－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}部分のそれぞれの該Ｃ$_{1-6}$脂肪族部分、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$脂環式環、それぞれの該４～８員の複素環式環、それぞれの該フェニル、及びそれぞれの該５～６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5b}で置換され、いずれかのＲ^{d}がＣ$_{1-6}$脂肪族または－（Ｃ$_{1-6}$脂肪族）－Ｒ^{f}基のうちの１つである場合、該Ｃ$_{1-6}$脂肪族鎖を形成する１つもしくは２つの－ＣＨ$_{2}$－単位は、任意に、－Ｎ（Ｒ^{d}）－、－ＣＯ－、または－Ｏ－から独立して選択される基で置換され得、

各Ｒ^{f}は、独立して、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、４～１０員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの該４～１０員の複素環式環及びそれぞれの該５～６員のヘテロアリール環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$脂環式環、それぞれの該４～１０員の複素環式環、それぞれの該フェニル、及びそれぞれの該５～６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5c}で置換され、

Ｊ^{D}が－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$である場合、２つのＲ^{D}基は、２つのＲ^{D}基に結合した窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、２つのＲ^{D}基が結合する窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5}で置換され、

Ｊ^{D}が－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}である場合、Ｒ^{D}基は、Ｒ^{D}基に結合した炭素原子と一緒に、Ｒ^{d}基に結合した窒素原子と一緒に、そしてＲ^{d}基と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、Ｒ^{d}基が結合する窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、ま

たはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5}で置換され、
Ｊ^{D}が－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}である場合、Ｒ^{D}基は、Ｒ^{D}基に結合した酸素原子と一緒に、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}基の－Ｃ（Ｏ）－部分の炭素原子と一緒に、Ｒ^{d}基に結合した窒素原子と一緒に、そして該Ｒ^{d}基と一緒に、４～８員の複素環式環を形成し得、該４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5}で置換され、
Ｊ^{D}が－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$である場合、窒素原子に結合したＲ^{D}基のうちの１つは、該窒素原子と一緒に、そしてＲ^{d}基及び該Ｒ^{d}基に結合したＮ原子と一緒に、４～８員の複素環式環を形成し得、該４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5}で置換され、
Ｊ^{D}が－Ｎ（Ｒ^{d}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}である場合、Ｒ^{D}基は、Ｒ^{D}基に結合した硫黄原子と一緒に、Ｒ^{d}基に結合した窒素原子と一緒に、そして該Ｒ^{d}基と一緒に、組み合わさって４～８員の複素環式環を形成し得、該４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大５つの事例のＲ^{5}で置換され、
各Ｒ^{5}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{6}、－ＯＲ^{6}、－ＳＲ^{6}、－ＣＯＲ^{6}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6}、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{2}$ＯＨ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＯＨ、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）ＣＯＯＲ^{6}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{6}、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキル、該－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{6}部分のＣ$_{1-6}$アルキル部分、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、該環１は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、該環２は、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、
Ｊ^{D}の同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例のＲ^{5}は、それらが結合する該原子（単数または複数）と一緒に、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して

、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

各R^{5a}及び各R^{5b}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-6}アルキル）R^{6a}、－OR^{6a}、－SR^{6a}、－COR^{6a}、－$OC(O)R^{6a}$、－$C(O)OR^{6a}$、－$C(O)N(R^{6a})_2$、－$C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$、－$N(R^{6a})C(O)R^{6a}$、－$N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$、－$N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$、－$N(R^{6a})_2$、－SO_2R^{6a}、－SO_2OH、－SO_2NHOH、－$SO_2N(R^{6a})_2$、－$SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$、－$SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$、－$N(R^{6a})SO_2R^{6a}$、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯR^{6a}、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキル、該－（C_{1-6}アルキル）R^{6a}部分のC_{1-6}アルキル部分、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

それぞれ、R^DまたはR^dの同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例のR^{5a}または２つの事例のR^{5b}は、それらが結合する該原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、互いに対してスピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

各R^{5c}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-6}アルキル）－R^{6b}、－OR^{6b}、－SR^{6b}、－COR^{6b}、－$OC(O)R^{6b}$、－$C(O)OR^{6b}$、－$C(O)N(R^{6b})_2$、－$C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$、－$N(R^{6b})C(O)R^{6b}$、－$N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$、－$N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$、－$N(R^{6b})_2$、－SO_2R^{6b}、－SO_2OH、－SO_2NHOH、－$SO_2N(R^{6b})_2$、－$SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$、－$SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$、－$N(R^{6b})SO_2R^{6b}$、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯR^{6b}、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環の

それぞれ、及び該４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該$Ｃ_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－$Ｒ^{6b}$部分の$Ｃ_{1-6}$アルキル部分、該$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、及び該フェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、$－ＣＯＮＨ_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある第１の環及び第２の環を含有し、該第１の環は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、該第２の環は、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、$－ＣＯＮＨ_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

$Ｒ^f$の同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例の$Ｒ^{5c}$は、それが結合する該原子（単数または複数）と一緒に、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、互いに対してスピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例の$Ｃ_{1-4}$アルキル、$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル、$Ｃ_{1-4}$アルコキシ、$Ｃ_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、$－ＣＯＮＨ_2$、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素または$Ｃ_{1-2}$アルキルであり、

各$Ｒ^{5d}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、$Ｃ_{1-6}$アルキル、－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－$Ｒ^6$、$－ＯＲ^6$、$－ＳＲ^6$、$－ＣＯＲ^6$、$－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6$、$－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^6$、$－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）_2$、$－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）Ｒ^6$、$－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^6$、$－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）_2$、$－Ｎ（Ｒ^6）_2$、$－ＳＯ_2Ｒ^6$、$－ＳＯ_2ＯＨ$、$－ＳＯ_2ＮＨＯＨ$、$－ＳＯ_2Ｎ（Ｒ^6）ＣＯＲ^6$、$－ＳＯ_2Ｎ（Ｒ^6）_2$、$－Ｎ（Ｒ^6）ＳＯ_2Ｒ^6$、$Ｃ_{7-12}$アラルキル、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該$Ｃ_{1-6}$アルキル、該－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）－$Ｒ^6$部分の$Ｃ_{1-6}$アルキル部分、$Ｃ_{7-12}$アラルキル、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、またはフェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、$Ｃ_{1-4}$（ハロアルキル）、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、$－ＣＯＮＨ_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

$Ｊ^D$の同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例の$Ｒ^{5d}$は、それらが結合する$Ｊ^D$の該原子（単数または複数）と一緒に、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、互いに対してスピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は

、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素またはＣ$_{1-2}$アルキルであり、

各Ｒ^{6}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、

各Ｒ^{6a}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、

各Ｒ^{6b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、

Ｒ^{5}またはＲ^{5d}の同一の窒素原子に結合した２つの事例のＲ^{6}は、それぞれ、Ｒ^{5}またはＲ^{5d}の該窒素原子と一緒に、５～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの該５～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、

Ｒ^{5a}またはＲ^{5b}の窒素原子に結合した２つの事例のＲ^{6a}は、該窒素と一緒に、５～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの該５～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、

Ｒ^{5c}の窒素原子に結合した２つの事例のＲ^{6b}は、該窒素と一緒に、５～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの該５～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、

２個の隣位環Ｄ原子に結合した２つのＪ^{D}基は、該２個の隣位環Ｄ原子と一緒になって、環Ｄに縮合されている５～７員の複素環または５員のヘテロアリール環を形成し得、該５～７員の複素環または該５員の環ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、該５～７員の複素環または該５員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のオキソまたは－（Ｙ）－Ｒ^{9}で置換され、

式中、Ｙは、不在であるか、または最大６つの事例のフルオロで任意に置換されるＣ$_{1-6}$アルキル鎖の形態の結合であるかのいずれかであり、Ｙが該Ｃ$_{1-6}$アルキル鎖である場合、このアルキル鎖の最大３個のメチレン単位は、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｎ（（Ｙ）－Ｒ^{90}）－から選択される基で置換され得、

ｉ）式中、Ｙが不在である場合、各Ｒ^{90}は、独立して、水素、－ＣＯＲ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）ＣＯＯＲ^{10}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{10}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、及び該５～６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{11}で置換され、

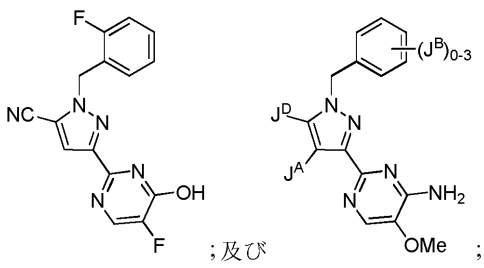
ｉｉ）Ｙが存在する場合、各Ｒ^{90}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{10}、－ＣＯＲ^{10}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）ＣＯＯＲ^{10}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{10}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、及び該５～６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{11}で置換され、

各Ｒ^{9}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{10}、－ＣＯＲ^{10}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）ＣＯＯＲ^{10}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{10}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、及び該５～６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{11}で置換され、各Ｒ^{10}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{13}、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{13}部分のＣ$_{1-6}$アルキル部分、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、

及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{11a}で置換され、
各R^{13}は、独立して、フェニル、ベンジル、C$_{3-6}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、それぞれの該フェニル、該ベンジルのそれぞれ、それぞれの該C$_{3-8}$シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{11b}で置換され、
各R^{11}は、独立して、ハロゲン、オキソ、C$_{1-6}$アルキル、－ＣＮ、－ＯR^{12}、－ＣＯR^{12}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）R^{12}，－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{12}、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－ＳＯ$_2$R^{12}、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^{12}）$_2$、または－Ｎ（R^{12}）ＳＯ$_2$R^{12}から選択され、該C$_{1-6}$アルキルのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または３つの事例のR^{12}で置換され、
各R^{11a}は、独立して、ハロゲン、オキソ、C$_{1-6}$アルキル、－ＣＮ、－ＯR^{12}、－ＣＯR^{12}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）R^{12}，－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{12}、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－ＳＯ$_2$R^{12}、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^{12}）$_2$、または－Ｎ（R^{12}）ＳＯ$_2$R^{12}から選択され、該C$_{1-6}$アルキルのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または３つの事例のR^{12}で置換され、
各R^{11b}は、独立して、ハロゲン、C$_{1-6}$アルキル、オキソ、－ＣＮ、－ＯR^{12}、－ＣＯR^{12}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）R^{12}，－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{12}、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－ＳＯ$_2$R^{12}、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^{12}）$_2$、または－Ｎ（R^{12}）ＳＯ$_2$R^{12}から選択され、該C$_{1-6}$アルキルのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または３つの事例のR^{12}で置換され、
各R^{12}は、水素、C$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、C$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、それぞれの該C$_{3-8}$シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（C$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（C$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（C$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（C$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（C$_{1-4}$フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、
R^{C}は、
ｉ）環Ｃであるか、
ｉｉ）ハロゲン、－ＣＮ、C$_{1-6}$アルキル、－（C$_{1-6}$アルキル）－R^{N}、－ＣＯR^{7}、－Ｃ（Ｏ）ＯR^{7}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{7}）$_2$、－Ｎ（R^{7}）Ｃ（Ｏ）R^{7}、－Ｎ（R^{7}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{7}、－Ｎ（R^{7}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{7}）$_2$、－Ｎ（R^{7}）$_2$、－ＳＯ$_2$R^{7}、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^{7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{7}）ＳＯ$_2$R^{7}、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^{7}）ＣＯＯR^{7}、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^{7}）Ｃ（Ｏ）R^{7}、または－Ｎ（R^{7}）ＳＯ$_2$R^{7}から選択され、それぞれの該C$_{1-6}$アルキル、該－（C$_{1-6}$アルキル）－R^{N}のそれぞれのC$_{1-6}$アルキル部分は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び最大２つの事例の－ＣＮ、－ＯR^{8}、オキソ、－Ｎ（R^{8}）$_2$、－Ｎ（R^{8}）Ｃ（Ｏ）R^{8}、－Ｎ（R^{8}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{8}、－Ｎ（R^{8}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{8}）$_2$、－ＳＯ$_2$R^{8}、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^{8}）$_2$、－ＮＨＯR^{8}、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^{8}）ＣＯＯR^{8}、－ＳＯ$_2$Ｎ（R^{8}）Ｃ（Ｏ）R

^{8}、－Ｎ（Ｒ^{8}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{8}で置換されるか、のいずれかであり、
各Ｒ^{7}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、フェニル、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、
各Ｒ^{8}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、
各Ｒ^{N}は、独立して、フェニル環、単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環、単環式のＣ$_{3-6}$脂環式環、または単環式の４～６員の複素環から選択され、該単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環または該単環式の４～６員の複素環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含有し、該単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環は、１，３，５－トリアジニル環ではなく、該フェニル、該単環式の５～６員のヘテロアリール環、該単環式のＣ$_{3-6}$脂環式環、または該単環式の４～６員の複素環は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または最大３つの事例のＪ^{M}で置換され、
各Ｊ^{M}は、独立して、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ^{M}、－ＳＲ^{M}、－Ｎ（Ｒ^{M}）$_{2}$、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、該４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該Ｃ$_{1-6}$脂肪族、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$脂環式環、及びそれぞれの該４～８員の複素環式環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{7c}で置換され、
各Ｒ^{M}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、
環Ｃは、フェニル環、単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環、二環式の８～１０員のヘテロアリール環、単環式の３～１０員の脂環式環、または単環式の４～１０員の複素環であり、該単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環、該二環式の８～１０員のヘテロアリール環、または該単環式の４～１０員の複素環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含有し、該単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環は、１，３，５－トリアジニル環ではなく、該フェニル、単環式の５～６員のヘテロアリール環、二環式の８～１０員のヘテロアリール環、単環式の３～１０員の脂環式環、または単環式の４～１０員の複素環が、任意にかつ独立して、最大ｐの事例のＪ^{C}’で置換され、ｐは、０または１～３から選択される整数であり、
各Ｊ^{C}’は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ^{H}、－ＳＲ^{H}、－Ｎ（Ｒ^{H}）$_{2}$、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、該４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該Ｃ$_{1-6}$脂肪族、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$脂環式環、

及びそれぞれの該４～８員の複素環式環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{7d}で置換されるか、または
代替として、２個の隣位環Ｃ原子に結合した２つのJ^{C}’基は、該２個の隣位環Ｃ原子と一緒になって、環Ｃに縮合された新たな環である５～７員の複素環を形成し、該５～７員の複素環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有し、
各R^{H}は、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、C_{3-8}脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有するか、あるいは、－Ｎ（R^{H}）$_2$の同じ窒素原子に結合した２つの事例のR^{H}は、－Ｎ（R^{H}）$_2$の該窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、
各R^{7c}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、－OR^{8b}、－SR^{8b}、－Ｎ（R^{8b}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、またはオキソ基から選択され、それぞれの該シクロアルキル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各R^{7d}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、－OR^{8c}、－SR^{8c}、－Ｎ（R^{8c}）$_2$、またはオキソ基から選択され、それぞれの該シクロアルキル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各R^{8b}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}フルオロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、
各R^{8c}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}フルオロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換されるが、
但し、該化合物が、以下に表される化合物、
【化２】



;及び

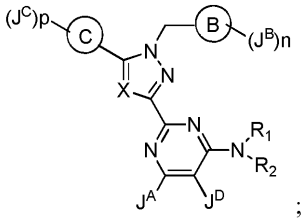
;

（式中、J^Dは、エチレンまたは－Ｎ（Ｍｅ）$_2$のいずれかであり、J^Aは、水素またはメチルのいずれかであり、J^Bは、フルオロまたはＣ$_{1-2}$アルコキシのいずれかである）ではないことを条件とする。

【００１１】

本発明は、式Ｉに従う化合物、またはその薬学的に許容される塩も対象とし、

【化３】



；

式Ｉ

式中、

Ｘは、Ｎ、ＣＨ、Ｃ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、Ｃ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、ＣＣｌ、及びＣＦから選択され、

環Ｂは、フェニル、または１個もしくは２個の環窒素原子を含有する６員のヘテロアリール環であるか、または環Ｂは、チオフェンであり、

ｎが、０または１～３から選択される整数であり、

各J^Bは、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＯR^B、またはＣ$_{3-8}$脂環式環から選択され、該Ｃ$_{1-6}$脂肪族のそれぞれ、及び該Ｃ$_{3-8}$脂環式基のそれぞれは、最大３つの事例のハロゲンで任意に置換され、

各R^Bは、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、またはＣ$_{3-8}$脂環式環から選択され、Ｃ$_{1-6}$脂肪族である該R^Bのそれぞれ、及びＣ$_{3-8}$脂環式環である該R^Bのそれぞれは、最大３つの事例のハロゲンで任意に置換され、

J^Aは、水素、ハロゲン、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または－Ｎ$R^a$$R^b$から選択され、$R^a$及び$R^b$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、または３－６シクロアルキル環から選択され、

J^Dは、不在であるか、またはハロゲン、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、またはメチルから選択され、

R^1及びR^2は、それらが結合する窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成し、該４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環は、該窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、最大５つの事例のR^5で任意に置換されるか、または

あるいは、R^1及びR^2は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール、またはＣ$_{1-6}$アルキル－R^Yから選択され、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環基、５もしくは６員のヘテロアリール、及び該Ｃ$_{1-6}$アルキル－R^YのＣ$_{1-6}$アルキル部分は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5a}で置換されるが、但し、R^1及びR^2が決して同時に水素でないことを条件とし、かつＸが、ＣＨ、Ｃ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、Ｃ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、ＣＣｌ、またはＣＦのうちの１つである場合、R^1及びR^2のうちの１つがピリジンまたはピリミジンでないことを条件とするか、または、

あるいは、J^D、及びR^1またはR^2のうちの１つは、Ｏ、Ｎ、及びＳから選択される最大２個のヘテロ原子を含有し、かつ最大３つの事例のオキソまたは－（Ｙ）－R^9で任

意に置換される５～６員の複素環式環を形成し得、
式中、Ｙは、不在であるか、または最大６つの事例のフルオロで任意に置換されるＣ$_{1-6}$アルキル鎖の形態の結合であるかのいずれかであり、
各Ｒ^{9}は、独立して、水素、フルオロ、－ＣＮ、－ＯＲ^{10}、－ＳＲ^{10}、－ＣＯＲ^{10}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）ＣＯＯＲ^{10}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{10}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び該５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれは、最大３つの事例のＲ^{11}で任意に置換され、
各Ｒ^{11}は、独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＣＮ、－ＯＲ^{12}、－ＳＲ^{12}、－ＣＯＲ^{12}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{12}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{12}、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12}、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{12}、－Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{12}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{12}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{12}）ＣＯＯＲ^{12}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12}、－Ｎ（Ｒ^{12}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{12}、及び－Ｎ＝ＯＲ^{12}から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のフルオロ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、フェニル、及び－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル）で置換され、
各Ｒ^{10}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、
各Ｒ^{12}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、
Ｒ^{Y}は、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロ芳香族環から選択され、該４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、及び該５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれは、最大５つの事例

のR^{5c}で任意に置換され、
各R^{5c}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ^{6b}、－ＳＲ^{6b}、－ＣＯＲ^{6b}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）ＣＯＯＲ^{6b}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{6b}、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、及び該４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、及び該フェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある第１の環及び第２の環を含有し、該第１の環は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、該第２の環は、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、
各R^{6b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換されるか、または
Ｒ^{Y}の同一もしくは異なる環原子に結合した２つの事例のR^{5c}は、該環原子（単数または複数）と一緒に、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成して、二環系をもたらし得、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ”（ＣＯ）ＣＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒ”は、水素またはＣ$_{1-2}$アルキルであり、
各R^{5a}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ^{6a}、－ＳＲ^{6a}、－ＣＯＲ^{6a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6a}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）ＣＯＯＲ^{6a}、－ＳＯ$_2$

Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{6a}、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、該環１は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、該環２は、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各Ｒ^{6a}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有するか、または

Ｒ^{1}またはＲ^{2}のうちの１つが、最大５つの事例のＲ^{5a}で置換された該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリールである場合、該Ｒ^{1}またはＲ^{2}の同一もしくは異なる環原子に結合したＲ^{5a}の該事例のうちの２つは、該原子（単数または複数）と一緒に、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環を任意に形成して、二環系をもたらし得、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環は、最大２つの事例のＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、オキソ、－（ＣＯ）ＣＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－ＮＲ’（ＣＯ）ＣＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、またはハロゲンで任意に置換され、Ｒ’は、水素またはＣ$_{1-2}$アルキルであり、　各Ｒ^{5}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ^6、－ＳＲ^6、－ＣＯＲ^6、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^6、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）ＳＯ$_2$Ｒ^6、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^6、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^6、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^6）ＣＯＯＲ^6、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｎ（Ｒ^6）ＳＯ$_2$Ｒ^6、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^6、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、

オキソ基、または二環式基から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該$Ｃ_{1-6}$アルキル、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、該環１は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、該環２は、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各$Ｒ^6$は、独立して、水素、$Ｃ_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、または４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該$Ｃ_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、該$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、$－ＮＨ_2$、－ＮＨ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換されるか、または

窒素原子に結合した$Ｒ^1$及び$Ｒ^2$が、最大５つの事例の$Ｒ^5$で置換された該４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成する場合、該環の同一もしくは異なる原子に結合した$Ｒ^5$の該事例のうちの２つは、該原子または複数の原子と一緒になって、$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、該$Ｃ_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例の$Ｃ_{1-4}$アルキル、$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル、$Ｃ_{1-4}$アルコキシ、$Ｃ_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）ＣＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素または$Ｃ_{1-2}$アルキルであり、

ｐは、０、１、または２から選択される整数であり、

環Ｃは、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有する単環式の５員のヘテロアリール環であり、該単環式の５員のヘテロアリール環は、１，３，５－トリアジニル環ではなく、

各$Ｊ^C$は、独立して、ハロゲン、または最大３つの事例の$Ｃ_{1-4}$アルコキシ、$Ｃ_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）ＣＯ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、－ＯＨ、もしくはハロゲンで任意にかつ独立して置換される$Ｃ_{1-4}$脂肪族から選択される。

【００１２】

本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤もしくは担体を含む薬学的組成物も対象とする。本発明は、本薬学的組成物を含む薬学的製剤または剤形も対象とする。

【００１３】
本発明は、治療上有効な量の式Ｉもしくは式Ｉ’の化合物またはその薬学的に許容される塩を、単独または併用療法で対象に投与することを含む、治療または予防を必要とする対象における疾患、健康状態、または障害を治療または予防する方法も提供し、該疾患、健康状態、もしくは障害は、末梢性、肺性、肝性、腎臓、心臓性、もしくは大脳性の血管／内皮障害もしくは病態、泌尿生殖器－婦人科もしくは性障害もしくは病態、血栓塞栓疾患、線維性障害、肺もしくは呼吸器障害、腎臓もしくは肝臓障害、眼の障害、聴覚障害、ＣＮＳ障害、循環障害、局所的障害もしくは皮膚障害、代謝障害、粥状動脈硬化、ｓＧＣ刺激またはＮＯもしくはｃＧＭＰの濃度の上昇から利益を得る創傷治癒または脂質関連障害である。

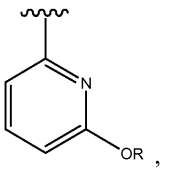
【発明を実施するための形態】
【００１４】
ここに、本発明の特定の実施形態をより詳細に参照し、その実施例を随伴する構造及び式に示す。本発明は列挙された実施形態と併せて記載されるが、それらが本発明をそれらの実施形態に限定する意図がないことは理解されよう。むしろ、本発明は、特許請求の範囲により定義される本発明の範囲内に含まれ得るすべての代替、修正、及び均等物を網羅するよう意図される。本発明は、本明細書に記載される方法及び材料に限定されず、本発明の実践において使用され得る本明細書に記載されるものと類似または均等の任意の方法及び材料を含む。定義された用語、用語の使用法、記載される技術などを含むがこれらに限定されない、組み込まれた参考文献、特許、または類似の材料のうちの１つ以上が、本出願と異なるか、または矛盾する場合には、本出願が優先する。
【００１５】
定義及び一般的用語
本開示の目的では、化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ及びＨａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５^{ｔｈ} Ｅｄ．１９９４に従って特定される。さらに、有機化学の一般原理は、全体が参照により本明細書に組み込まれる、“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９、及び“Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，５^{ｔｈ}Ｅｄ．，Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，ｅｄｓ．Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１に記載されている。
【００１６】
本明細書に記載される場合、式Ｉの化合物は、以下に概ね示される、または本発明の特定の分類、下位分類、及び種により例示されるような１つ以上の置換基で任意に置換され得る。「任意に置換される」という表現は、「置換または非置換の」という表現と互換的に使用される。一般に、「置換される」という用語は、所定の構造内の１つ以上の水素ラジカルを特定の置換基のラジカルで置換することを指す。別途示されない限り、任意に置換される基は、その基のそれぞれの置換可能な位置に置換基を有していてもよい。所定の構造内の２つ以上の位置が、特定の基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基は、別途特定されない限り、各位置で同一であるか、または異なっているかのいずれかであり得る。当業者には明白であろうが、－Ｈ、ハロゲン、－NO_2、－ＣＮ、－ＯＨ、－NH_2、または－OCF_3などの基は、置換可能な基ではない。
【００１７】
「最大」という表現は、本明細書で使用される場合、ゼロ、またはその表現の後の数値以下の任意の整数を指す。例えば、「最大３」は、０、１、２、または３のうちの任意の１つを意味する。本明細書に記載される場合、原子の特定の数値範囲は、その中の任意の整数を含む。例えば、１～４個の原子を有する基は、１、２、３、または４個の原子を有し得る。任意の変数が任意の位置で２回以上生じる場合には、各出現でのその定義は、他の各出現とは独立している。

【００１８】
本開示により想起される置換基の選択及び組み合わせは、安定した、または化学的に実行可能な化合物の形成をもたらすもののみである。かかる選択及び組み合わせは当業者に明白であり、過度の実験を行わずに決定され得る。「安定した」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に開示される目的の１つ以上のための生成、検出、そしていくつかの実施形態では回収、精製、及び使用を可能にする条件に従う時に、実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態では、安定した化合物は、水分または他の化学的反応条件の不在下で、少なくとも１週間、２５℃以下の温度に保持された時に、実質的に変化しないものである。化学的に実行可能な化合物は、補足された本明細書に開示されるもの、必要であれば、当該技術分野の関連のある知識に基づいて、当業者によって調製され得る化合物である。

【００１９】
式Ｉの化合物または本明細書に開示される他の化合物などの化合物は、その遊離形態（例えば、非晶質形態、または結晶形態もしくは多形）で存在し得る。特定の条件下で、化合物は共形態も形成し得る。本明細書で使用される場合、「共形態」という用語は、「多成分結晶形態」という用語と同義である。共形態の成分のうちの１つが明らかにプロトンを他の成分に移動させた場合、結果として生じる共形態は「塩」と称される。塩の形成は、混合物を形成するパートナー間のｐＫａの差の大きさによって決定される。本開示の目的では、化合物は、「薬学的に許容される塩」という用語が明確に言及されていない場合でも、薬学的に許容される塩を含む。

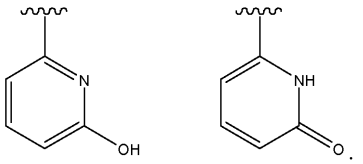
【００２０】
異性体のうちの１つだけが具体的に図示または命名されない限り、本明細書に表される構造は、その構造のすべての立体異性（例えば、鏡像異性、ジアステレオマー、アトロプ異性、及びシス－トランス異性）形態、例えば、各不斉中心に関してＲ及びＳ配置、各不斉軸に関してＲａ及びＳａ配置、（Ｚ）及び（Ｅ）二重結合配置、ならびにシス及びトランス配座異性体、を含むことも意味する。したがって、本化合物の単独の立体化学的異性体だけでなく、ラセミ体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、及びシス－トランス異性体（二重結合または配座）の混合物も本開示の範囲内である。別途述べられない限り、本開示の化合物のすべての互変異性形態も本発明の範囲内である。一例として、Ｒが水素であり得る以下に描かれる置換基、

【化４】



は、以下に示される両方の化合物、

【化５】



を含む。

【００２１】
本開示は、１個以上の原子が天然に通常見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されるという事柄以外は本明細書に引用されるものと同一である同位体標識化合物も包含する。明記されたいかなる特定の原子または

元素のすべての同位体も、本発明の化合物及びその使用の範囲内に企図される。本発明の化合物に組み込まれ得る例示的な同位体としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ、及び^{125}Ｉが挙げられる。本発明のある特定の同位体標識化合物（例えば、^{3}Ｈ及び^{14}Ｃで標識されたもの）は、化合物及び／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化（すなわち、^{3}Ｈ）及び炭素－１４（すなわち、^{14}Ｃ）同位体は、その調製の容易さ及び検出可能性のために有用である。さらに、重水素（すなわち、^{2}Ｈ）などのより重い同位体での置換は、より優れた代謝安定性に起因する特定の治療利益をもたらす場合があり（例えば、インビボ半減期の増加または必要薬用量の減少）、このため、いくつかの状況において好ましい場合がある。陽電子放出同位体、例えば、^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{11}Ｃ、及び^{18}Ｆは、基質受容体占有度を検査する陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）試験に有用である。同位体標識された本発明の化合物は、一般的に、同位体標識試薬を非同位体標識試薬と交換することにより、本明細書の以下のスキーム及び／または実施例に開示されるものと類似した手順に従うことによって調製され得る。

【００２２】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用される場合、完全に飽和されているか、または不飽和の１つ以上の単位を含有する直鎖状（すなわち、非分岐鎖状）もしくは分岐鎖状の置換もしくは非置換の炭化水素鎖を意味する。別途特定されない限り、脂肪族基は、１～２０個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、１～１０個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、１～８個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、１～６個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、１～４個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、１～３個の脂肪族炭素原子を含有する。好適な脂肪族基としては、直鎖状もしくは分岐鎖状の置換もしくは非置換アルキル、アルケニル、またはアルキニル基が挙げられるが、これらに限定されない。脂肪族基の特定の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、ビニル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ブテニル、プロパルギル、アセチレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。完全に明確に言うと、「脂肪族鎖」という用語は、「脂肪族」または「脂肪族基」という用語と互換的に使用され得る。

【００２３】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和された直鎖状または分岐鎖状の一価炭化水素ラジカルを指す。別途特定されない限り、アルキル基は、１～２０個の炭素原子（例えば、１～２０個の炭素原子、１～１０個の炭素原子、１～８個の炭素原子、１～６個の炭素原子、１～４個の炭素原子、または１～３個の炭素原子）を含有する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２４】

「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの不飽和部位、すなわち、炭素－炭素ｓｐ^{2}二重結合を有する直鎖状または分岐鎖状の一価炭化水素ラジカルを指し、アルケニルラジカルは、「シス」及び「トランス」配向、あるいは、「Ｅ」及び「Ｚ」配向を有するラジカルを含む。別途特定されない限り、アルケニル基は、２～２０個の炭素原子（例えば、２～２０個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～８個の炭素原子、２～６個の炭素原子、２～４個の炭素原子、または２～３個の炭素原子）を含有する。例としては、ビニル、アリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２５】

「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの不飽和部位、すなわち、炭素－炭素ｓｐ三重結合を有する直鎖状または分岐鎖状の一価炭化水素ラジカルを指す。別途特定され

ない限り、アルキニル基は、２～２０個の炭素原子（例えば、２～２０個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～８個の炭素原子、２～６個の炭素原子、２～４個の炭素原子、または２～３個の炭素原子）を含有する。例としては、エチニル、プロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２６】

「炭素環式」という用語は、炭素及び水素原子のみによって形成された環系を指す。別途特定されない限り、本開示全体を通して、炭素環は、「非芳香族炭素環」または「脂環式」の同義語として使用される。いくつかの例において、その用語は「芳香族炭素環」という表現において使用することができ、この場合、それは以下に定義される「アリール基」を指す。

【００２７】

「脂環式」（または「非芳香族炭素環」、「非芳香族カルボシクリル」、「非芳香族炭素環式」）という用語は、完全に飽和されているか、または不飽和の１つ以上の単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りへの単一の結合点を有する、環状炭化水素を指す。別途特定されない限り、脂環基は、単環式、二環式、三環式、縮合、スピロ、または架橋であってもよい。一実施形態では、「脂環式」という用語は、単環式C_3－C_{12}炭化水素または二環式C_7－C_{12}炭化水素を指す。いくつかの実施形態では、二環式または三環式環系の任意の個々の環は、３～７員を有する。好適な脂環基としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニルが挙げられるが、これらに限定されない。脂肪族基の例としては、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、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、ノルボルニル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシルなどが挙げられる。

【００２８】

「脂環式」という用語は、そのラジカルまたは結合点が非芳香族炭素環上にある限り、非芳香族炭素環が１つ以上の芳香族もしくは非芳香族の炭素環もしくは複素環式環、またはそれらの組み合わせに「縮合」され得る、多環式環系も含む。

【００２９】

「シクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、完全に飽和されており、分子の残りへの単一の結合点を有する環系を指す。別途特定されない限り、シクロアルキル基は、単環式、二環式、三環式、縮合、スピロ、または架橋であってもよい。一実施形態では、「シクロアルキル」という用語は、単環式C_3－C_{12}飽和炭化水素または二環式C_7－C_{12}飽和炭化水素を指す。いくつかの実施形態では、二環式または三環式環系の任意の個々の環は、３～７員を有する。好適な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、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、ノルボルニル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシルなどを含むが、これらに限定されない。

【００３０】

「複素環」（または「ヘテロシクリル」または「複素環式」）は、本明細書で使用される場合、１つ以上の環員が、完全に飽和されているか、または不飽和の１つ以上の単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りへの単一の結合点を有する、独立して選択されたヘテロ原子である環系を指す。別途特定されない限り、本開示全体を通して、複素環は、「非芳香族複素環」の同義語として使用される。いくつかの例において、その用語は、「芳香族複素環」という表現において使用することができ、この場合、それは、以下に定義される「ヘテロアリール基」を指す。「複素環」という用語は、縮合、スピロ、または架橋の複素環式環系も含む。別途特定されない限り、複素環は、単環式、二環式、または三環式であってもよい。いくつかの実施形態では、複素環は、１個以上の環員が酸素、硫黄、または窒素から独立して選択されるヘテロ原子である、３～１８個の環員を有し、その系の各環は、３～７個の環員を含有する。他の実施形態では、複素環は、３～７個の環員（２～６個の炭素原子及び１～４個のヘテロ原子）を有する単環または７～１０個の環

員（４～９個の炭素原子及び１～６個のヘテロ原子）を有する二環であってもよい。二環式複素環式環系の例としては、アダマンタニル、２－オキサ－ビシクロ［２．２．２］オクチル、１－アザ－ビシクロ［２．２．２］オクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３１】

本明細書で使用される場合、「複素環」という用語は、ラジカルまたは結合点が複素環式環上にある限り、複素環式環が１つ以上の芳香族もしくは非芳香族の炭素環もしくは複素環式環、またはそれらの組み合わせと縮合されている、多環式環系も含む。

【００３２】

複素環式環の例としては、以下の単環：２－テトラヒドロフラニル、３－テトラヒドロフラニル、２－テトラヒドロチオフェニル、３－テトラヒドロチオフェニル、２－モルホリノ、３－モルホリノ、４－モルホリノ、２－チオモルホリノ、３－チオモルホリノ、４－チオモルホリノ、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル、１－テトラヒドロピペラジニル、２－テトラヒドロピペラジニル、３－テトラヒドロピペラジニル、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、１－ピラゾリニル、３－ピラゾリニル、４－ピラゾリニル、５－ピラゾリニル、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル、２－チアゾリジニル、３－チアゾリジニル、４－チアゾリジニル、１－イミダゾリジニル、２－イミダゾリジニル、４－イミダゾリジニル、５－イミダゾリジニル；ならびに以下の二環：３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン、３－（１－アルキル）－ベンゾイミダゾール－２－オン、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、及び１，３－ジヒドロ－イミダゾール－２－オンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３３】

本明細書で使用される場合、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、「アリールオキシアルキル」のようにより大きな部分の一部として使用される「アリール」（「アリール環」または「アリール基」におけるような）という用語は、その系の少なくとも１つの環が芳香族であり、分子の残りへの単一の結合点を有する、炭素環系を指す。別途特定されない限り、アリール基は、単環式、二環式、または三環式であってもよく、６～１８個の環員を含有してもよい。この用語は、ラジカルまたは結合点がアリール環内にある限り、アリール環が１つ以上の芳香族もしくは非芳香族の炭素環もしくは複素環式環、またはそれらの組み合わせと縮合されている、多環式環系も含む。アリール環の例としては、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラリン、フルオレニル、及びアントラセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３４】

「アラルキル」という用語は、アルキレン基のオープンエンドがアラルキルラジカルを式Ｉの化合物の別の部分に結合させている、アルキレン基で置換されたアリール環を有するラジカルを指す。アルキレン基は、二価の直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素基である。本明細書で使用される場合、「C_{7-12}アラルキル」という用語は、組み合わされたアリール環及びアルキレン基内の炭素原子の総数が７～１２個である、アラルキルラジカルを意味する。「アラルキル」の例としては、C_{1-6}アルキレン基で置換されたフェニル環、例えば、ベンジル及びフェニルエチル、ならびにC_{1-2}アルキレン基で置換されたナフチル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３５】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるようにより大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」（または「ヘテロ芳香族の」または「ヘテロアリール基」または「芳香族複素環」）という用語は、その系の少なくとも１つの環が芳香族であり、１つ以上のヘテロ原子を含有し、その系の各環が３～７個の環員を含有し、分子の残りへの単一の結合点を有する、環系を指す。別途特定されない限り、ヘテロアリール環系は、単環式、二環式、または三環式であってもよく、総数５～１４個の環員を有していてもよい。一実施形態では、ヘテロアリール系におけるすべ

ての環は芳香族である。また、この定義に含まれるのは、ラジカルまたは結合点がヘテロアリール環内にある限り、ヘテロアリール環が１つ以上の芳香族もしくは非芳香族炭素環もしくは複素環式環、またはそれらの組み合わせと縮合されている、ヘテロアリールラジカルである。二環式６，５ヘテロ芳香族系は、本明細書で使用される場合、例えば、ラジカルまたは結合点が６員環上にある第２の５員環に縮合された６員ヘテロ芳香族環である。

【００３６】

ヘテロアリール環としては、以下の単環：２－フラニル、３－フラニル、Ｎ－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミダゾリル、３－イソオキサゾリル、４－イソオキサゾリル、５－イソオキサゾリル、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル、Ｎ－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、３－ピリダジニル）、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル、テトラゾリル（例えば、５－テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、２－トリアゾリル及び５－トリアゾリル）、２－チエニル、３－チエニル、ピラゾリル（例えば、２－ピラゾリル）、イソチアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、ピラジニル、１，３，５－トリアジニル、ならびに以下の二環：ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾピラジニル、ベンゾピラノニル、インドリル（例えば、２－インドリル）、プリニル、キノリニル（例えば、２－キノリニル、３－キノリニル、４－キノリニル）、及びイソキノリニル（例えば、１－イソキノリニル、３－イソキノリニル、または４－イソキノリニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「シクロ」（または「環状」または「環状部分」）は、そのそれぞれが以前に定義された脂環式、複素環式、アリール、またはヘテロアリールを含む単環、二環、及び三環系を包含する。

【００３８】

「縮合」二環式環系は、２個の隣接する環原子を共有する２つの環を含む。

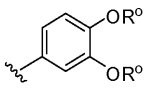
【００３９】

「架橋」二環式環系は、３または４個の隣接する環原子を共有する２つの環を含む。本明細書で使用される場合、「架橋」という用語は、分子の２つの異なる部分を接続させる原子または原子鎖を指す。架橋を通して接続された２個の原子（常にではないが通常は２個の三級炭素原子）は、「橋頭」と称される。架橋に加えて、その２つの橋頭は、少なくとも２個の個々の原子または原子鎖により接続されている。架橋二環式環系の例としては、アダマンタニル、ノルボルナニル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．３．１］ノニル、ビシクロ［３．２．３］ノニル、２－オキサ－ビシクロ［２．２．２］オクチル、１－アザ－ビシクロ［２．２．２］オクチル、３－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクチル、及び２，６－ジオキサ－トリシクロ［３．３．１．０３，７］ノニルが挙げられるが、これらに限定されない。「スピロ」二環系は、２つの環の間に唯一の環原子（通常は四級炭素原子）を共有する。

【００４０】

「環原子」という用語は、芳香族環、脂環式環、複素環式環、またはヘテロアリール環のうちの環の部分であるＣ、Ｎ、Ｏ、またはＳなどの原子を指す。「置換可能な環原子」は、少なくとも１個の水素原子に結合した環炭素または窒素原子である。水素は、好適な置換基で任意に置換され得る。したがって、「置換可能な環原子」という用語は、２つの環が縮合される場合に共有される環窒素または炭素原子を含まない。さらに、水素以外の１つ以上の部分に環炭素または窒素原子が既に結合していて、いかなる水素も置換に利用できないことをその構造が示す場合には、「置換可能な環原子」は、環炭素または窒素原子を含まない。

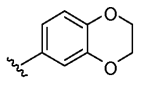
【００４１】
「ヘテロ原子」は、窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素の四級化形態、または複素環式環もしくはヘテロアリール環の置換可能な窒素、例えば、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルと同様）、ＮＨ（ピロリジニルと同様）またはＮＲ$^{+}$（Ｎ－置換されたピロリジニルと同様）を含む酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素のうちの１つ以上を指す。
【００４２】
いくつかの実施形態では、変数の２つの独立した出現は、各変数が結合している原子（複数可）と一緒になって、５～８員のヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリール環、または３～８員の脂環式環を形成し得る。置換基の２つの独立した出現が、各変数が結合している原子（複数可）と一緒になっている場合に形成される例示的な環としては、以下のもの：ａ）同じ原子に結合していてその原子と一緒になって環を形成している、置換基の２つの独立した出現であって、その置換基の両方の出現が、結合している原子と一緒になって、ヘテロシクリル環、ヘテロアリール環、脂環式環、またはアリール環を形成していて、その基が単一の結合点によって分子の残りに結合しているもの、及びｂ）異なる原子に結合していてそれらの原子の両方と一緒になってヘテロシクリル環、ヘテロアリール環、脂環式環、またはアリール環を形成している、置換基の２つの独立した出現であって、形成された環が分子の残りと２つの結合点を有するものが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、フェニル基が、式Ｄ１のように－ＯＲ^{o}の２つの出現で置換されている場合には
【化６】



D_1

，

【００４３】
－ＯＲ^{o}のこれらの２つの出現はその結合する炭素原子と一緒になって、式Ｄ２のように、縮合６員酸素含有環を形成している。
【化７】



D_2

．

【００４４】
置換基の２つの独立した出現が、各置換基が結合する原子（複数可）と一緒になっている場合には、様々な他の環が形成され得ること、及び上に詳述された例が限定を意図するものではないことは理解されよう。
【００４５】
いくつかの実施形態では、アルキルまたは脂肪族鎖が、別の原子または基で任意に中断され得る。これは、アルキルまたは脂肪族鎖のメチレン単位が、該他の原子または基で任意に置換され得ることを意味する。別途特定されない限り、任意の置換は、化学的に安定した化合物を形成する。任意の中断は、鎖内及び／または鎖のいずれかの末端の両方で、すなわち、分子の残りへの結合点（複数可）及び／または末端の両方で生じる場合がある。２つの任意の置換は、化学的に安定した化合物をもたらす限り、鎖内で互いに隣接していてもよい。別途特定されない限り、置換または中断が鎖の末端に生じる場合には、置換原子は、その末端でＨに結合する。例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$が、－Ｏ－で任意に中断される場合、結果として生じる化合物は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨであり得る。別の実施例では、二価リンカー－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－が、－Ｏ－で任意に中断される場合、結果として生じる化合物は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－

、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$－、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－であり得る。任意の置換は、鎖内の炭素原子すべてを完全に置換することもできる。例えば、Ｃ$_3$脂肪族は、－Ｎ（Ｒ’）－、－Ｃ（Ｏ）－、及び－Ｎ（Ｒ’）－に任意に置換されて、－Ｎ（Ｒ’）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）－（尿素）を形成し得る。

【００４６】

一般に、「隣位」という用語は、２個以上の炭素原子を含む基にあり、隣接する炭素原子に結合する置換基の置換を指す。

【００４７】

一般に、「ジェミナル」という用語は、２個以上の炭素原子を含む基にあり、同一炭素原子に結合する置換基の置換を指す。

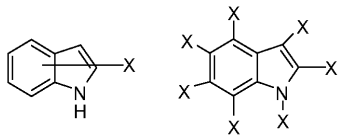
【００４８】

「末端で」及び「内部で」という用語は、置換基内の基の位置を指す。基が化学構造の残りにさらに結合していない置換基の末端に存在する場合に、その基は末端にある。カルボキシアルキル、すなわち、Ｒ^{X}Ｏ（Ｏ）Ｃ－アルキルは、末端で使用されるカルボキシ基の一例である。基が化学構造の残りに結合している置換基の末端の置換基の中央に存在する場合、その基は内部にある。アルキルカルボキシ（例えば、アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－またはアルキル－Ｏ（ＣＯ）－）及びアルキルカルボキシアリール（例えば、アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アリールまたはアルキル－Ｏ（ＣＯ）－アリール－）は、内部で使用されるカルボキシ基の例である。

【００４９】

本明細書に記載される場合、置換基から多環系内の１つの環の中心まで引かれた結合（以下に図示）は、多環系内の環のうちのいずれか中の任意の置換可能な位置にある置換基の置換を表す。例えば、式Ｄ３は、式Ｄ４に示された位置のうちのいずれかにおける可能な置換を表す。

【化８】

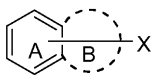


Ｄ$_3$　　Ｄ$_4$

【００５０】

これは、任意の環系（点線により表される）に縮合された多環系にも適用される。例えば、式Ｄ５において、Ｘは環Ａ及び環Ｂの両方の任意の置換基である。

【化９】

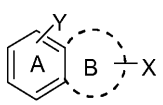


Ｄ$_5$

【００５１】

しかしながら、多環系内の２つの環がそれぞれ、各環の中心から引かれた異なる置換基を有する場合、別途特定されない限り、各置換基は、それが結合する環上の置換のみを表す。例えば、式Ｄ６において、Ｙは環Ａのみの任意の置換基であり、Ｘは環Ｂのみの任意の置換基である。

【化１０】



Ｄ$_6$

【００５２】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」または「アルキルチオ」という用語は、酸素（「アルコキシ」、すなわち、－Ｏ－アルキル）または硫黄（「アルキルチオ」、すな

わち、－Ｓ－アルキル）原子を通して分子または別の鎖もしくは環に結合する、前に定義されたようなアルキル基を指す。

【００５３】

C_{n-m}「アルコキシアルキル」、C_{n-m}「アルコキシアルケニル」、C_{n-m}「アルコキシ脂肪族」、及びC_{n-m}「アルコキシアルコキシ」という用語は、場合によって、１つ以上のアルコキシ基で置換されるアルキル、アルケニル、脂肪族、またはアルコキシを意味し、そのアルキル基とアルコキシ基、アルケニル基とアルコキシ基、脂肪族とアルコキシ基、またはアルコキシ基とアルコキシ基、の組み合わせの合計炭素数は、場合によって、ｎ～ｍの間の値である。例えば、C_{4-6}アルコキシアルキルは、アルキル部分とアルコキシ部分に分かれる合計４～６つの炭素を有し、例えば、それは、$-CH_2OCH_2CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_3$、または$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$であり得る。

【００５４】

上の段落において記載された部分が任意に置換される場合、それらは、酸素または硫黄のいずれかの側のその部分のいずれかまたは両方が置換されてよい。例えば、任意に置換されるC_4アルコキシアルキルは、例えば、$-CH_2CH_2OCH_2(Me)CH_3$または$-CH_2(OH)O\ CH_2CH_2CH_3$であり得、C_5アルコキシアルケニルは、例えば、$-CH=CHO\ CH_2CH_2CH_3$または$-CH=CHCH_2OCH_2CH_3$であり得る。

【００５５】

アリールオキシ、アリールチオ、ベンジルオキシ、またはベンジルチオという用語は、酸素原子を通して（「アリールオキシ」、「ベンジルオキシ」、例えば－Ｏ－Ｐｈ、$-OCH_2Ph$）または硫黄原子を通して（「アリールチオ」、例えば、－Ｓ－Ｐｈ、$-SCH_2Ph$）分子または別の鎖もしくは環に結合するアリールまたはベンジル基を指す。さらに、「アリールオキシアルキル」、「ベンジルオキシアルキル」、「アリールオキシアルケニル」、及び「アリールオキシ脂肪族」という用語は、場合によって１つ以上のアリールオキシまたはベンジルオキシ基で置換されるアルキル、アルケニルまたは脂肪族を、場合によって意味する。この場合、各アリール、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、または脂肪族の原子数は、別個に示される。したがって、５～６員のアリールオキシ（C_{1-4}アルキル）は、酸素原子を介してC_{1-4}アルキル鎖に結合する５～６員のアリール環であり、今度はそれが、C_{1-4}アルキル鎖の末端炭素を介して分子の残りに結合する。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。

【００５７】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロ脂肪族」、及び「ハロアルコキシ」という用語は、１個以上のハロゲン原子で置換される、場合によって、アルキル、アルケニル、脂肪族、またはアルコキシを意味する。例えば、C_{1-3}ハロアルキルは、$-CFHCH_2CHF_2$であり得、C_{1-2}ハロアルコキシは、$-OC(Br)HCHF_2$であり得る。この用語は、$-CF_3$及び$-CF_2CF_3$などの過フッ素化アルキル基を含む。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「シアノ」という用語は、－ＣＮまたは－Ｃ≡Ｎを指す。

【００５９】

「シアノアルキル」、「シアノアルケニル」、「シアノ脂肪族」、及び「シアノアルコキシ」という用語は、１つ以上のシアノ基で置換される、場合によって、アルキル、アルケニル、脂肪族、またはアルコキシを意味する。例えば、C_{1-3}シアノアルキルは、$-C(CN)_2CH_2CH_3$であり得、C_{1-2}シアノアルケニルは、$=CHC(CN)H_2$であり得る。

【００６０】

本明細書で使用される場合、「アミノ」基は－NH_2を指す。

【００６１】

「アミノアルキル」、「アミノアルケニル」、「アミノ脂肪族」、及び「アミノアルコキシ」という用語は、１つ以上のアミノ基で置換される、場合によって、アルキル、アルケニル、脂肪族、またはアルコキシを意味する。例えば、C_{1-3}アミノアルキルは、－$CH(NH_2)CH_2CH_2NH_2$であり得、C_{1-2}アミノアルコキシは、－$OCH_2CH_2NH_2$であり得る。

【００６２】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は－ＯＨを指す。

【００６３】

「ヒドロキシアルキル」、「ヒドロキシアルケニル」、「ヒドロキシ脂肪族」、及び「ヒドロキシアルコキシ」という用語は、１つ以上の－ＯＨ基で置換される、場合によって、アルキル、アルケニル、脂肪族、またはアルコキシを意味する。例えば、C_{1-3}ヒドロキシアルキルは、－$CH_2(CH_2OH)CH_3$であり得、C_4ヒドロキシアルコキシは、－$OCH_2C(CH_3)(OH)CH_3$であり得る。

【００６４】

本明細書で使用される場合、単独で、または別の基に関連して使用される「カルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）Ｈを指す。例えば、本明細書で使用される場合、「アルコキシカルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）などの基を指す。

【００６５】

本明細書で使用される場合、「オキソ」は＝Ｏを指し、オキソは常にではないが通常、炭素原子に結合する（例えば、それは硫黄原子に結合する場合もある）。脂肪族鎖は、カルボニル基によって任意に中断され得るか、またはオキソ基によって任意に置換される場合があり、両方の表現が、同一物、例えば－CH_2－Ｃ（Ｏ）－CH_3を指す。

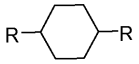
【００６６】

本明細書で使用される場合、樹脂化学に関連して（例えば、固体樹脂または可溶性樹脂もしくはビーズを使用して）、「リンカー」という用語は、化合物を固体支持体または可溶性支持体に結合させる二官能基性化学的部分を指す。

【００６７】

すべての他の状況において、「リンカー」は、本明細書で使用される場合、２つの自由原子価が異なる原子（例えば、炭素またはヘテロ原子）上にあるか、または同一原子上にあるが２つの異なる置換基で置換されている場合がある、二価基を指す。例えば、メチレン基は、自由原子価のそれぞれに１つずつある２つの異なる基で置換され得るC_1アルキルリンカー（－CH_2－）であり得る（例えば、Ｐｈ－CH_2－Ｐｈなどであり、その場合メチレンは２つのフェニル環の間のリンカーとして作用する）。エチレンは、２つの自由原子価が異なる原子上にあるC_2アルキルリンカー（－CH_2CH_2－）であり得る。例えば、アミド基は、鎖の内部位置に配置される場合、リンカーとして作用することができる（例えば－ＣＯＮＨ－）。リンカーは、ある特定の官能基によって脂肪族鎖を中断した結果であり得るか、または該鎖上のメチレン単位を該官能基で置換した結果であり得る。例えば、リンカーは、最大２つのメチレン単位が－Ｃ（Ｏ）－または－ＮＨ－で置換されたC_{1-6}脂肪族鎖であり得る（－CH_2－ＮＨ－CH_2－Ｃ（Ｏ）－CH_2－または－CH_2－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－CH_2－など）。同じ－CH_2－ＮＨ－CH_2－Ｃ（Ｏ）－CH_2－及び－CH_2－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－CH_2－基を定義する代替的手段は、最大２つの－Ｃ（Ｏ）－または－ＮＨ－部分によって任意に中断されたC_3アルキル鎖としてである。環状基がリンカーを形成することもでき、例えば、１，６－シクロヘキサンジイルが、

【化１１】



のように、２つのＲ基の間のリンカーであり得る。リンカーは、さらに、任意の部分または位置で任意に置換され得る。

【００６８】

両方の自由原子価が同一原子内にあり、同一置換基に結合するＲ－ＣＨ＝またはＲ$_2$Ｃ＝型の二価基も可能である。この場合、それらは、ＩＵＰＡＣに承認された名称によって称される。例えば、アルキリデン（例えば、メチリデン（＝ＣＨ$_2$）またはエチリデン（＝ＣＨ－ＣＨ$_3$）など）は、本開示におけるリンカーの定義に包含されない。

【００６９】

「保護基」という用語は、本明細書で使用される場合、多官能基化合物中の１つ以上の所望の反応部位を一時的に遮断するために使用される物質を指す。特定の実施形態では、保護基は、以下の特徴、すなわちａ）良好な収率で選択的に反応して保護された基質をもたらし、それが他の反応部位のうちの１つ以上で起こる反応に対して安定していること、及びｂ）再生された官能基を攻撃しない試薬によって良好な収率で選択的に除去可能であることのうちの１つ以上または好ましくはすべてを有する。例示的な保護基は、その全内容が参照により本明細書に組み込まれるＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．ｅｔ　ａｌ．，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，Ｔｈｉｒｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：１９９９に詳述されている。「窒素保護基」という用語は、本明細書で使用される場合、多官能基化合物中の１つ以上の所望の窒素反応部位を一時的に遮断するために使用される物質を指す。好ましい窒素保護基も、上に例示された特徴を有しており、特定の例示的な窒素保護基は、その全内容が参照により本明細書に組み込まれるＣｈａｐｔｅｒ　７　ｉｎ　Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ　ｉｎ“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，Ｔｈｉｒｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：１９９９に詳述されている。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「置換可能な部分」または「脱離基」という用語は、本明細書で定義された脂肪族または芳香族基と会合していて、求核試薬での求核攻撃により置換に供される基を指す。

【００７１】

本明細書で使用される場合、「アミドカップリング剤」または「アミドカップリング試薬」は、カルボキシ部分のヒドロキシル部分と反応し、それにより求核攻撃を受け易くさせる化合物を意味する。例示的なアミドカップリング剤としては、ＤＩＣ（ジイソプロピルカルボジイミド）、ＥＤＣＩ（１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）、ＤＣＣ（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、ＢＯＰ（ベンゾトリアゾル－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、ｐｙＢＯＰ（（ベンゾトリアゾル－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）などが挙げられる。

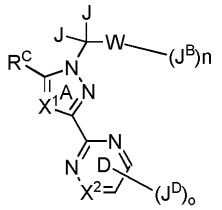
【００７２】

本発明の化合物は、その化学構造及び／または化学名により本明細書で定義される。化合物が化学構造及び化学名の両方により参照され、化学構造及び化学名が矛盾する場合、化学構造が化合物が何であるかを決定するものとする。

【００７３】

化合物の実施形態　第１の態様では、本発明は、式Ｉ’に従う化合物またはその薬学的に許容される塩に関し、

【化１２】



式 I’

式中、X^1のそれぞれは、Ｎ、ＣＨ、Ｃ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（C_{1-4}ハロアルキル）、ＣＣｌ、及びＣＦから選択され、
X^2は、ＮまたはＣから選択され、
Ｗは、
ｉ）不在であり、J^Bは、２つのＪ基を有する炭素原子に直接接続され、各Ｊは、独立して、水素またはメチルから選択され、ｎは、１であり、J^Bは、最大９つの事例のフッ素で任意に置換されるC_{1-7}アルキル鎖であり、任意に、該C_{1-7}アルキル鎖の１つの－ＣＨ$_2$－単位は、－Ｏ－または－Ｓ－で置換され得るか、
ｉｉ）フェニル、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される１個もしくは２個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環である環Ｂであり、環Ｂがフェニルまたは５もしくは６員のヘテロアリール環である場合、各Ｊは、水素であり、ｎは、０～３から選択される整数であり、各J^Bは、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}脂肪族、－ＯR^B、またはC_{3-8}脂環式基から選択され、それぞれの該C_{1-6}脂肪族及びそれぞれの該C_{3-8}脂環式基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^3で置換され、各R^Bは、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、またはC_{3-8}脂環族から選択され、C_{1-6}脂肪族である該R^Bのそれぞれ、及びC_{3-8}脂環式環である該R^Bのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{3a}で置換されるか、のいずれかであり、
各R^3は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）から選択され、
各R^{3a}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）から選択され、
ｏは、１～３から選択される整数であり、
各J^Dは、独立して、J^A、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯR^D、－ＳR^D、－Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）ＯR^D、－ＯＣ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）ＯR^D、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－ＳＯ$_2$$R^D$、－ＳＯ$_2$Ｎ（$R^D$）$_2$、－Ｎ（$R^d$）ＳＯ$_2$$R^D$、$C_{1-6}$脂肪族、－（$C_{1-6}$脂肪族）－$R^D$、$C_{3-8}$脂環式環、６～１０員のアリール環、４～８員の複素環式環、または５～１０員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５～１０員のヘテロアリール環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該C_{1-6}脂肪族、該－（C_{1-6}脂肪族）－R^D部分のそれぞれの該C_{1-6}脂肪族部分、それぞれの該C_{3-8}脂環式環、それぞれの該６～１０員のアリール環、それぞれの該４～８員の複素環式環、及びそれぞれの該５～１０員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5d}で置換され、
J^Aは、水素、ハロゲン、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または－Ｎ$R^a$$R^b$から選択され、$R^a$及び$R^b$は、それぞれ独立して、水素、$C_{1-6}$アルキル、もしくは３－６シクロアルキル環から選択されるか、または、R^a及びR^bは、それらが両方とも結合する窒素原子と一緒に、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有する４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、該４～８員の複素環式環及び５員のヘテロアリール環の

それぞれは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフッ素で置換され、
各R^Dは、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、－（C_{1-6}脂肪族）－R^f、C_{3-8}脂環式環、４～１０員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの該４～１０員の複素環式環及びそれぞれの該５～６員のヘテロアリール環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該C_{1-6}脂肪族、該－（C_{1-6}脂肪族）－R^f部分のそれぞれの該C_{1-6}脂肪族部分、それぞれの該C_{3-8}脂環式環、それぞれの該４～１０員の複素環式環、それぞれの該フェニル、及びそれぞれの該５～６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5a}で置換され、いずれかのR^DがC_{1-6}脂肪族または－（C_{1-6}脂肪族）－R^f基のうちの１つである場合、該C_{1-6}脂肪族鎖を形成する１つもしくは２つの－CH_2－単位は、任意に、－Ｎ（R^d）－、－ＣＯ－、または－Ｏ－から独立して選択される基で置換され得、
各R^dは、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、－（C_{1-6}脂肪族）－R^f、C_{3-8}脂環式環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該C_{1-6}脂肪族、該－（C_{1-6}脂肪族）－R^f部分のそれぞれの該C_{1-6}脂肪族部分、それぞれの該C_{3-8}脂環式環、それぞれの該４～８員の複素環式環、それぞれの該フェニル、及びそれぞれの該５～６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5b}で置換され、いずれかのR^dがC_{1-6}脂肪族または－（C_{1-6}脂肪族）－R^f基のうちの１つである場合、該C_{1-6}脂肪族鎖を形成する１つもしくは２つの－CH_2－単位は、任意に、－Ｎ（R^d）－、－ＣＯ－、または－Ｏ－から独立して選択される基で置換され得、
各R^fは、独立して、C_{1-3}アルキル、C_{3-8}脂環式環、４～１０員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの該４～１０員の複素環式環及びそれぞれの該５～６員のヘテロアリール環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該C_{3-8}脂環式環、それぞれの該４～１０員の複素環式環、それぞれの該フェニル、及びそれぞれの該５～６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5c}で置換され、
J^Dが－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、または－SO_2Ｎ（R^D）$_2$である場合、２つのR^D基は、２つのR^D基に結合した窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、２つのR^D基が結合する窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^5で置換され、
J^Dが－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）R^Dである場合、R^D基は、R^D基に結合した炭素原子と一緒に、R^d基に結合した窒素原子と一緒に、そしてR^d基と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、R^d基が結合する窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^5で置換され、
J^Dが－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）ＯR^Dである場合、R^D基は、R^D基に結合した酸素原子と一緒に、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）ＯR^D基の－Ｃ（Ｏ）－部分の炭素原子と一緒に、R^d基に結合した窒素原子と一緒に、そして該R^d基と一緒に、４～８員の複素環式環を形成し得、該４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^5で置換され、J^Dが－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$である場合、窒素原子に結合したR^D

基のうちの１つは、該窒素原子と一緒に、そしてR^{d}基及び該R^{d}基に結合したN原子と一緒に、４～８員の複素環式環を形成し得、該４～８員の複素環式環は、N、O、またはSから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5}で置換され、
J^{D}が－N（R^{d}）SO$_{2}$R^{D}である場合、R^{D}基は、R^{D}基に結合した硫黄原子と一緒に、R^{d}基に結合した窒素原子と一緒に、そして該R^{d}基と一緒に、組み合わさって４～８員の複素環式環を形成し得、該４～８員の複素環式環は、N、O、またはSから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5}で置換され、
各R^{5}は、独立して、ハロゲン、－CN、C$_{1-6}$アルキル、－（C$_{1-6}$アルキル）－R^{6}、－OR^{6}、－SR^{6}、－COR^{6}、－OC（O）R^{6}、－C（O）OR^{6}、－C（O）N（R^{6}）$_{2}$、－C（O）N（R^{6}）SO$_{2}$R^{6}、－N（R^{6}）C（O）R^{6}、－N（R^{6}）C（O）OR^{6}、－N（R^{6}）C（O）N（R^{6}）$_{2}$、－N（R^{6}）$_{2}$、－SO$_{2}$R^{6}、－SO$_{2}$OH、－SO$_{2}$NHOH、－SO$_{2}$N（R^{6}）$_{2}$、－SO$_{2}$N（R^{6}）COOR^{6}、－SO$_{2}$N（R^{6}）C（O）R^{6}、－N（R^{6}）SO$_{2}$R^{6}、－（C＝O）NHOR^{6}、C$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、N、O、及びSから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C$_{1-6}$アルキル、該－（C$_{1-6}$アルキル）－R^{6}部分のC$_{1-6}$アルキル部分、C$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C$_{1-4}$アルキル、－OH、－NH$_{2}$、－NH（C$_{1-4}$アルキル）、－N（C$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－CN、－COOH、－CONH$_{2}$、－COO（C$_{1-4}$アルキル）、－O（C$_{1-4}$アルキル）、－O（C$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、該環１は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、該環２は、フェニル環、またはN、O、もしくはSから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C$_{1-4}$アルキル、－OH、－NH$_{2}$、－NH（C$_{1-4}$アルキル）、－N（C$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－CN、－COOH、－CONH$_{2}$、－COO（C$_{1-4}$アルキル）、－O（C$_{1-4}$アルキル）、－O（C$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、
J^{D}の同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例のR^{5}は、それらが結合する該原子（単数または複数）と一緒に、C$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、N、O、またはSから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$ハロアルキル、C$_{1-4}$アルコキシ、C$_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－C（O）O（C$_{1-4}$アルキル）、－C（O）OH、－NR（CO）O（C$_{1-4}$アルキル）、－CONH$_{2}$、－OH、またはハロゲンで置換され、Rは、水素またはC$_{1-2}$アルキルであり、
各R^{5a}及び各R^{5b}は、独立して、ハロゲン、－CN、C$_{1-6}$アルキル、－（C$_{1-6}$アルキル）R^{6a}、－OR^{6a}、－SR^{6a}、－COR^{6a}、－OC（O）R^{6a}、－C（O）OR^{6a}、－C（O）N（R^{6a}）$_{2}$、－C（O）N（R^{6a}）SO$_{2}$R^{6a}、－N（R^{6a}）C（O）R^{6a}、－N（R^{6a}）C（O）OR^{6a}、－N（R^{6a}）C（O）N（R^{6a}）$_{2}$、－N（R^{6a}）$_{2}$、－SO$_{2}$R^{6a}、－SO$_{2}$OH、－SO$_{2}$NHOH、－SO$_{2}$N（R^{6a}）$_{2}$、－SO$_{2}$N（R^{6a}）COOR^{6a}、－SO$_{2}$N（R^{6}

^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{6a}、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキル、該－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）Ｒ^{6a}部分のＣ$_{1-6}$アルキル部分、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、該環１は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、該環２は、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

それぞれ、Ｒ^{D}またはＲ^{d}の同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例のＲ^{5a}または２つの事例のＲ^{5b}は、それらが結合する該原子（単数または複数）と一緒に、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、互いに対してスピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素またはＣ$_{1-2}$アルキルであり、

各Ｒ^{5c}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{6b}、－ＯＲ^{6b}、－ＳＲ^{6b}、－ＣＯＲ^{6b}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－ＳＯ$_2$ＯＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨＯＨ、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）ＣＯＯＲ^{6b}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6b}、－Ｎ（Ｒ^{6b}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6b}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{6b}、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、及び該４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{6b}部分のＣ$_{1-6}$アルキル部分、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、及び該フェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある第１の環及び第２の環を含有し、該第１の環は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環

、フェニル、またはベンジルであり、該第２の環は、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、$-CONH_2$、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

R^fの同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例のR^{5c}は、それが結合する該原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、互いに対してスピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、$-CONH_2$、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

各R^{5d}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-6}アルキル）－R^6、$-OR^6$、$-SR^6$、$-COR^6$、$-OC(O)R^6$、－Ｃ（Ｏ）ＯR^6、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）$_2$、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）R^6、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）ＯR^6、－Ｎ（R^6）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^6）$_2$、－Ｎ（R^6）$_2$、$-SO_2R^6$、$-SO_2OH$、$-SO_2NHOH$、－SO_2Ｎ（R^6）ＣＯR^6、－SO_2Ｎ（R^6）$_2$、－Ｎ（R^6）SO_2R^6、C_{7-12}アラルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキル、該－（C_{1-6}アルキル）－R^6部分のC_{1-6}アルキル部分、C_{7-12}アラルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、またはフェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}（ハロアルキル）、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、$-CONH_2$、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

J^Dの同一もしくは異なる原子に結合した２つの事例のR^{5d}は、それらが結合するJ^Dの該原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、互いに対してスピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

各R^6は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、該C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C

$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、

各Ｒ^{6a}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、

各Ｒ^{6b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、

Ｒ^{5}またはＲ^{5d}の同一の窒素原子に結合した２つの事例のＲ^{6}は、それぞれ、Ｒ^{5}またはＲ^{5d}の該窒素原子と一緒に、５～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの該５～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、

Ｒ^{5a}またはＲ^{5b}の窒素原子に結合した２つの事例のＲ^{6a}は、該窒素と一緒に、５～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの該５～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、

Ｒ^{5c}の窒素原子に結合した２つの事例のＲ^{6b}は、該窒素と一緒に、５～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、それぞれの該５～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、

２個の隣位環Ｄ原子に結合した２つのＪ^{D}基は、該２個の隣位環Ｄ原子と一緒になって、環Ｄに縮合されている５～７員の複素環または５員のヘテロアリール環を形成し得、該５～７員の複素環または該５員の環ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、該５～７員の複素環または該５員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のオキソまたは－（Ｙ）－Ｒ^{9}で置換され、

式中、Ｙは、不在であるか、または最大６つの事例のフルオロで任意に置換されるＣ$_{1-6}$アルキル鎖の形態の結合であるかのいずれかであり、Ｙが該Ｃ$_{1-6}$アルキル鎖である場合、このアルキル鎖の最大３個のメチレン単位は、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｎ（（Ｙ）－Ｒ^{90}）－から選択される基で置換され得、

ｉ）式中、Ｙが不在である場合、各Ｒ^{90}は、独立して、水素、－ＣＯＲ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）ＣＯＯＲ^{10}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{10}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、及び該５～６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{11}で置換され、

ｉｉ）Ｙが存在する場合、各Ｒ^{90}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{10}、－ＣＯＲ^{10}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）ＣＯＯＲ^{10}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{10}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、及び該５～６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{11}で置換され、

各Ｒ^{9}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＲ^{10}、－ＣＯＲ^{10}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）ＣＯＯＲ^{10}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{10}、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、及び該５～６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{11}で置換され、

各Ｒ^{10}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{13}、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－Ｒ^{13}部分のＣ$_{1-6}$アルキル部分、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{11a}で置換され、

各Ｒ^{13}は、独立して、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、それぞれの該フェニル、該ベンジルのそれぞれ、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{11b}で置換され、

各R^{11}は、独立して、ハロゲン、オキソ、C_{1-6}アルキル、－ＣＮ、－OR^{12}、－COR^{12}、－Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）R^{12}，－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－SO_2R^{12}、－SO_2N（R^{12}）$_2$、または－Ｎ（R^{12}）SO_2R^{12}から選択され、該C_{1-6}アルキルのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または３つの事例のR^{12}で置換され、

各R^{11a}は、独立して、ハロゲン、オキソ、C_{1-6}アルキル、－ＣＮ、－OR^{12}、－COR^{12}、－Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）R^{12}，－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－SO_2R^{12}、－SO_2N（R^{12}）$_2$、または－Ｎ（R^{12}）SO_2R^{12}から選択され、該C_{1-6}アルキルのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または３つの事例のR^{12}で置換され、

各R^{11b}は、独立して、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、オキソ、－ＣＮ、－OR^{12}、－COR^{12}、－Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）R^{12}，－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）OR^{12}、－Ｎ（R^{12}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12}）$_2$、－Ｎ（R^{12}）$_2$、－SO_2R^{12}、－SO_2N（R^{12}）$_2$、または－Ｎ（R^{12}）SO_2R^{12}から選択され、該C_{1-6}アルキルのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または３つの事例のR^{12}で置換され、

各R^{12}は、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、それぞれの該C_{3-8}シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、

R^Cは、

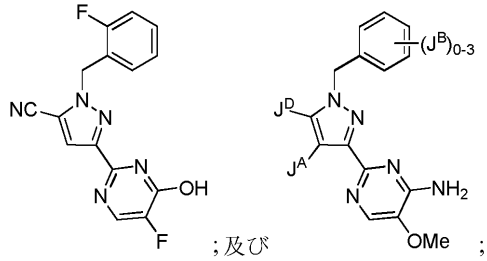
ｉ）環Ｃであるか、

ｉｉ）ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-6}アルキル）－R^N、－COR^7、－Ｃ（Ｏ）OR^7、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）$_2$、－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）R^7、－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）OR^7、－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）$_2$、－Ｎ（R^7）$_2$、－SO_2R^7、－SO_2N（R^7）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）SO_2R^7、－SO_2N（R^7）ＣＯOR^7、－SO_2N（R^7）Ｃ（Ｏ）R^7、または－Ｎ（R^7）SO_2R^7、または－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨOR^7から選択され、それぞれの該C_{1-6}アルキル、該－（C_{1-6}アルキル）－R^NのそれぞれのC_{1-6}アルキル部分は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び最大２つの事例の－ＣＮ、－OR^8、オキソ、－Ｎ（R^8）$_2$、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）R^8、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）OR^8、－Ｎ（R^8）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^8）$_2$、－SO_2R^8、－SO_2N（R^8）$_2$、－ＮＨOR^8、－SO_2N（R^8）ＣＯOR^8、－SO_2N（R^8）Ｃ（Ｏ）R^8、－Ｎ（R^8）SO_2R^8で置換されるか、のいずれかであり、

各R^7は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}フルオロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、フェニル、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル

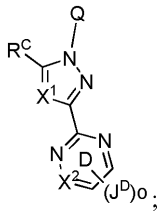
、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、
各Ｒ^{8}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、
各Ｒ^{N}は、独立して、フェニル環、単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環、単環式のＣ$_{3-6}$脂環式環、または単環式の４～６員の複素環から選択され、該単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環または該単環式の４～６員の複素環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含有し、該単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環は、１，３，５－トリアジニル環ではなく、該フェニル、該単環式の５～６員のヘテロアリール環、該単環式のＣ$_{3-6}$脂環式環、または該単環式の４～６員の複素環は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または最大３つの事例のＪ^{M}で置換され、
各Ｊ^{M}は、独立して、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ^M、－ＳＲ^M、－Ｎ（Ｒ^M）$_2$、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、該４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該Ｃ$_{1-6}$脂肪族、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$脂環式環、及びそれぞれの該４～８員の複素環式環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{7c}で置換され、
各Ｒ^{M}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、
環Ｃは、フェニル環、単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環、二環式の８～１０員のヘテロアリール環、単環式の３～１０員の脂環式環、または単環式の４～１０員の複素環であり、該単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環、該二環式の８～１０員のヘテロアリール環、または該単環式の４～１０員の複素環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含有し、該単環式の５もしくは６員のヘテロアリール環は、１，３，５－トリアジニル環ではなく、該フェニル、単環式の５～６員のヘテロアリール環、二環式の８～１０員のヘテロアリール環、単環式の３～１０員の脂環式環、または単環式の４～１０員の複素環は、任意にかつ独立して、最大ｐの事例のＪ$^{C'}$で置換され、ｐが、０または１～３から選択される整数であり、
各Ｊ$^{C'}$は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＯＲ^H、－ＳＲ^H、－Ｎ（Ｒ^H）$_2$、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、該４～８員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１個もしくは２個のヘテロ原子を含有し、それぞれの該Ｃ$_{1-6}$脂肪族、それぞれの該Ｃ$_{3-8}$脂環式環、及びそれぞれの該４～８員の複素環式環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{7d}で置換されるか、または
あるいは、２個の隣位環Ｃ原子に結合した２つのＪ$^{C'}$基は、該２個の隣位環Ｃ原子と一緒になって、環Ｃに縮合された新たな環である５～７員の複素環を形成し、該５～７員の複素環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を含有し、
各Ｒ^{H}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、Ｃ$_{3-8}$脂環式環、または４～８員の複素環式環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環式環は、Ｏ、Ｎ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有するか、あるいは、－Ｎ（Ｒ^H）$_2$の同じ窒

素原子に結合した２つの事例のR^Hは、－Ｎ（R^H）$_2$の該窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、それぞれの該４～８員の複素環式環及びそれぞれの該５員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、
各R^{7c}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、－ＯＲ^{8b}、－ＳＲ^{8b}、－Ｎ（R^{8b}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）ＣＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、またはオキソ基から選択され、それぞれの該シクロアルキル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各R^{7d}は、独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、－ＯＲ^{8c}、－ＳＲ^{8c}、－Ｎ（R^{8c}）$_2$、またはオキソ基から選択され、それぞれの該シクロアルキル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、
各R^{8b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、
各R^{8c}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換されるが、
但し、該化合物が、以下に表される化合物、
【化１３】



（式中、J^Dは、エチレンまたは－Ｎ（Ｍｅ）$_2$のいずれかであり、J^Aは、水素またはメチルのいずれかであり、J^Bは、フルオロまたはＣ$_{1-2}$アルコキシのいずれかである）ではないことを条件とする。
【００７４】
式Ｉ’の化合物のいくつかの実施形態では、Ｗは不在である。Ｗが不在であるこれらの実施形態のうちのいくつかでは、本化合物は、式ＩＩ’ａ、

【化１４】



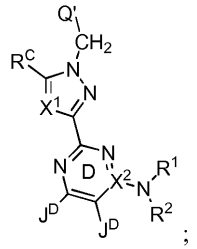
式 II’a

によって表され、式中、Ｑは、最大９つの事例のフッ素で任意に置換されるＣ$_{1-7}$アルキル基を表す。他の実施形態では、Ｑは最大５つの事例のフッ素で置換される。

【００７５】

Ｗが不在である式Ｉ’のさらなる他の実施形態では、本化合物は、式ＩＩＩ’ａ、

【化１５】



式 III’a

によって表され、式中、

Ｑ’は、最大６つの事例のフッ素で任意に置換されるＣ$_{1-5}$アルキル鎖である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、Ｘ^{2}はＮであり、－Ｎ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{2}）部分は不在である。他の実施形態では、Ｘ^{2}はＣであり、－Ｎ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{2}）部分は存在する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し、該４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環は、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が結合する窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、最大５つの事例のＲ^{5e}で任意に置換され、

各Ｒ^{5e}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－Ｒ^{6}、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、Ｃ$_{1-4}$シアノアルキル、－ＯＲ^{6}、－ＳＲ^{6}、－ＯＣＯＲ^{6}、－ＣＯＲ^{6}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{6}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{2}$ＯＨ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＯＨ、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）ＣＯＲ^{6}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{6}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、ベンジル、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの該フェニル環及びそれぞれの該ベンジル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、または－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）で置換され、それぞれの該Ｃ$_{1-6}$アルキル、該－（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－Ｒ^{6}部分のそれぞれのＣ$_{1-4}$アルキル部分、及びそれぞれの該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各Ｒ^{6}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、フェニル、ベンジル、またはＣ$_{3-8}$シクロアルキル環から選択され、それぞれの該Ｃ$_{1-6}$アルキル、それぞれの該Ｃ$_{2-4}$アルケニル、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、及びそれぞれの該Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

R^1、R^2、ならびにR^1及びR^2が結合する窒素によって形成された該環の同一もしくは異なる原子に結合したR^{5e}の該事例のうちの２つは、該原子または複数の原子と一緒になって、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－ＮＲ（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素またはC_{1-2}アルキルである。

これらの実施形態のうちのいくつかでは、代替として、R^1及びR^2は、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール、フェニル、またはC_{1-6}アルキル－R^Yから選択され、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの該C_{1-6}アルキル－R^Y部分のC_{1-6}アルキル部分、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環基、５もしくは６員のヘテロアリール、フェニル、及びC_{1-6}アルキル－R^Yは、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5f}で置換され、

R^Yは、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロアリール環から選択され、該４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、及び該５～６員のヘテロアリール環のそれぞれは、最大５つの事例のR^{5g}で任意に置換され、

各R^{5f}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^{6a}、C_{7-12}アラルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^{6a}、－SR^{6a}、－$OCOR^{6a}$、－COR^{6a}、－Ｃ（Ｏ）OR^{6a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6a}）$_2$、－Ｎ（R^{6a}）Ｃ（Ｏ）R^{6a}、－Ｎ（R^{6a}）$_2$、－SO_2R^{6a}、－SO_2N（R^{6a}）$_2$、－Ｎ（R^{6a}）SO_2R^{6a}、－SO_2OH、－SO_2ＮＨＯＨ、－SO_2N（R^{6a}）ＣＯR^{6a}、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの該フェニル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－NO_2、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）で置換され、それぞれの該C_{7-12}アラルキル、C_{1-6}アルキル、それぞれの該－（C_{1-4}アルキル）－R^{6a}のC_{1-4}アルキル部分、及びそれぞれの該C_{3-8}シクロアルキル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各R^{6a}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-4}アルケニル、フェニル、ベンジル、またはC_{3-8}シクロアルキル環から選択され、それぞれの該C_{1-6}アルキル、それぞれの該C_{2-4}アルケニル、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、及びそれぞれの該C_{3-8}シクロアルキル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各R^{5g}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-4}アルキル）－R^{6b}、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、C_{1-4}シアノアルキル、－OR^{6b}、－SR^{6b}、－$OCOR^{6b}$、－COR^{6b}、－Ｃ（Ｏ）OR^{6b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6b}）$_2$、－Ｎ（R^{6b}）Ｃ（Ｏ）R^{6b}、－Ｎ（R^{6b}）$_2$、－SO_2R^{6b}、－SO_2N（R^{6b}）$_2$、－Ｎ（R^{6b}）SO_2R^{6b}、－SO_2OH、－SO_2ＮＨＯＨ、－

$SO_2N(R^{6b})COR^{6b}$、フェニル、またはオキソ基から選択され、それぞれの該フェニル及びそれぞれの該ベンジル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－NO_2、－ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、または－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）で置換され、それぞれの該C_{1-6}アルキル、それぞれの該（C_{1-4}アルキル）－R^{6b}部分のC_{1-4}アルキル部分、及びそれぞれの該C_{3-8}シクロアルキル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換され、

各R^{6b}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-4}アルケニル、フェニル、ベンジル、またはC_{3-8}シクロアルキル環から選択され、それぞれの該C_{1-6}アルキル、それぞれの該C_{2-4}アルケニル、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、及びそれぞれの該C_{3-8}シクロアルキル基は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲンで置換される。

いくつかの実施形態では、代替として、R^Yの同一もしくは異なる環原子に結合した２つの事例のR^{5g}は、該環原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成して、二環系をもたらし、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－ＮＲ”（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒ”は、水素またはC_{1-2}アルキルである。

これらの実施形態では、R^1またはR^2のうちの１つが、最大５つの事例のR^{5f}で置換された該C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリールである場合、該R^1またはR^2の同一もしくは異なる環原子に結合したR^{5f}の該事例のうちの２つは、該原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環を形成して、二環系をもたらし、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環は、最大２つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、オキソ、－（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－ＮＲ’（ＣＯ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、またはハロゲンで任意に置換され、Ｒ’は、水素またはC_{1-2}アルキルである。

いくつかの実施形態では、該２個の隣位環Ｄ原子に結合した該２つのJ^D基は、該２個の隣位環Ｄ原子と一緒になって、環Ｄに縮合されている５～６員の複素環または５員のヘテロアリール環を任意に形成し得、該５～６員の複素環または該５員の環ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、該５～６員の複素環または該５員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のオキソまたは－（Ｙ）－R^9で置換され、R^Yは、上の通り定義される。

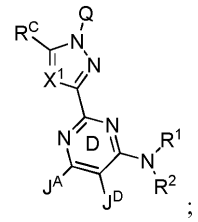
【００７６】

第１の態様のいくつかの実施形態では、X^1及びX^2の該２つの事例のうちの少なくとも１つはＮである。他の実施形態では、X^1及びX^2の一方の事例のみがＮであり、他方はＣである。さらに他の実施形態では、X^2は環Ｄ上のＣであり、かつ、J^Dで任意に置換される。

【００７７】

式Ｉ’の化合物のいくつかの実施形態では、本化合物は、式ＩＶ’ａ、

【化１６】



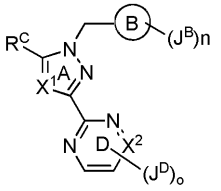
式IV’a

によって表され、J^Aは、水素、ハロゲン、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または－NR^aR^bから選択され、これらの実施形態のうちのいくつかでは、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、もしくは３－６シクロアルキル環から選択され、あるいは、R^a及びR^bは、それらが両方とも結合する窒素原子と一緒に、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有する４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、該４～８員の複素環式環及び５員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフッ素で置換され、J^Dは、水素またはフッ素から選択され、R^1及びR^2は上で定義された通りである。

【００７８】

式Ｉ’の化合物の他の実施形態では、本化合物は、式ＩＩ’ｂで表される。

【化１７】



式II’b

これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｂはフェニルである。他の実施形態では、環Ｂは、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環である。

【００７９】

式ＩＩ’ｂの化合物のいくつかの実施形態では、環Ｄ上のX^2は、J^Dで任意に置換される炭素である。他の実施形態では、環Ｄ上のX^2は窒素である。

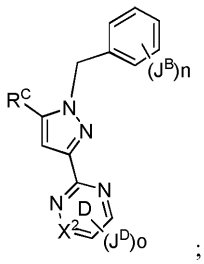
【００８０】

式ＩＩ’ｂの化合物のいくつかの実施形態では、各J^Dは、独立して、J^A、ハロゲン、C_{1-6}脂肪族、－$N(R^D)_2$、－$N(R^d)COR^D$、－$N(R^d)COOR^D$、－OR^D、－$N(R^d)SO_2R^D$、または任意に置換されるC_{3-8}脂環式環から選択される。他の実施形態では、ｏは２であり、各J^Dは、独立して、ハロゲン原子または－$N(R^D)_2$、－$N(R^d)COR^D$、－ＯＨ、－$N(R^d)COOR^D$、または－$N(R^d)SO_2R^D$から選択される。さらに他の実施形態では、ｏは２であり、一方の事例のJ^Dはフルオロまたはクロロであり、他方の事例のJ^Dは－ＯＨである。式ＩＩ’ｂのさらなる実施形態では、ｏは２であり、一方の事例のJ^Dは－NH_2であり、他方は、独立して、－$N(R^D)_2$から選択され、少なくとも１つの事例のR^Dは水素ではないか、または－ＮＨＣＯR^D、－$N(R^d)COOR^D$、もしくは－$N(R^d)SO_2R^D$である。さらに他の実施形態では、ｏは２であり、一方の事例のJ^Dは、独立して、－$N(R^D)_2$または－ＮＨＣＯR^Dから選択され、他方の事例のJ^Dはフルオロまたはクロロから選択される。さらに他の実施形態では、ｏは１であり、J^Dはアミノである。

【００８１】

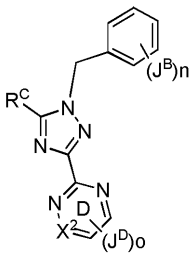
式Ｉ’または式ＩＩ’ｂの化合物のいくつかの実施形態では、本化合物は式ＩＩＩ’ｂまたはＩＩＩ’ｃのうちの１つによって表される。

【化１８】



式 III’b

;

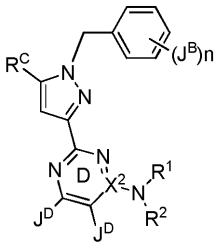


式 III’c

【００８２】

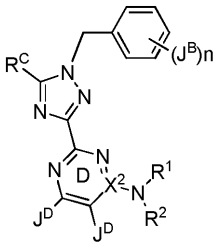
式Ｉ’または式ＩＩ’ｂの化合物の他の実施形態では、本化合物は式ＩＶ’ｂまたは式ＩＶ’ｃによって表される。

【化１９】



式 IV’b

;



式 IV’c

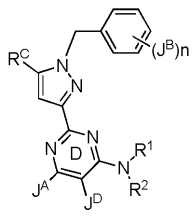
【００８３】

式ＩＶ’ｂまたは式ＩＶ’ｃの化合物のいくつかの実施形態では、X^2は窒素であり、$-NR_1R_2$部分は不在である。他の実施形態では、X^2は炭素であり、$-NR_1R_2$部分は存在する。

【００８４】

Ｗが環Ｂである上に表された式のうちのいずれか１つのいくつかの実施形態では、本化合物は式Ｖ’ｂ、

【化２０】



式 V’b

によって表され、式中、J^Aは、水素、ハロゲン、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または$-NR^aR^b$から選択され、これらの実施形態のうちのいくつかでは、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、もしくは３－６シクロアルキル環から選択され、あるいは、他の実施形態では、R^a及びR^bは、それらが両方とも結合する窒素原子と一緒に、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大２個の追加のヘテロ原子を任意に含有する４～８員の複素環式環または５員のヘテロアリール環を形成し得、該４～８員の複素環式環及び５員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフッ素で置換され、J^Dは、不在であるか、またはフッ素であるかのいずれかである。

【００８５】

式Ｉ’または式ＩＩ’ｂの化合物のいくつかの実施形態では、環Ｂはフェニルである。

式Ｉ’または式ＩＩ’ｂの化合物の他の実施形態では、環Ｂは６員のヘテロアリール環である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、ｎは１、２、または３から選択される整数であり、各$Ｊ^{B}$は、独立して、ハロゲン、$Ｃ_{1-6}$脂肪族、または－$ＯＲ^{B}$から選択される。他の実施形態では、各$Ｊ^{B}$は、独立して、ハロゲンから選択される。他の実施形態では、各$Ｊ^{B}$は、独立して、フルオロまたはクロロから選択される。さらに他の実施形態では、$Ｊ^{B}$はフルオロである。さらなる実施形態では、$Ｊ^{B}$はメチルまたはエチルである。さらに他の実施形態では、ｎは１である。ｎが１であるこれらの実施形態のうちのいくつかでは、$Ｊ^{B}$はハロゲンから選択される。他の実施形態では、$Ｊ^{B}$はフルオロまたはクロロである。さらに他の実施形態では、$Ｊ^{B}$はフルオロである。

【００８６】

式Ｉ’または式ＩＩ’ｂの他の実施形態では、少なくとも１つの$Ｊ^{B}$は、環Ｂと環Ａとの間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトである。少なくとも１つの$Ｊ^{B}$が環Ｂと環Ａとの間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトであるこれらの実施形態のうちのいくつかでは、オルトである該少なくとも１つの$Ｊ^{B}$は、独立して、ハロゲンから選択される。他の実施形態では、該少なくとも１つの$Ｊ^{B}$は、独立して、フルオロまたはクロロから選択される。さらに他の実施形態では、該少なくとも１つの$Ｊ^{B}$はフルオロである。さらに他の実施形態では、ｎは１であり、環Ｂと環Ａとの間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトである該少なくとも１つの$Ｊ^{B}$はフルオロである。

【００８７】

式Ｉ’または式ＩＩ’ｂの化合物の他の実施形態では、環Ｂは６員のヘテロアリール環である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｂはピリジル環である。他の実施形態では、環Ｂはピリミジニル環である。

【００８８】

式Ｉ’、または式ＩＩ’ａ、または式ＩＩ’ｂ、または式ＩＩＩ’ｂ、または式ＩＩＩ’ｃの化合物のいくつかの実施形態では、ｏは１、２、及び３から選択される整数である。ｏが１、２、及び３から選択されるこれらの実施形態のうちのいくつかでは、各$Ｊ^{D}$は、独立して、ハロゲン、$Ｃ_{1-6}$脂肪族、－$Ｎ（Ｒ^{D}）_{2}$、－$Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}$、－$Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}$、－$Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）_{2}$、－$ＳＯ_{2}Ｒ^{D}$、－$ＳＯ_{2}Ｎ（Ｒ^{D}）_{2}$、－$Ｎ（Ｒ^{d}）ＳＯ_{2}Ｒ^{D}$、－$ＯＲ^{D}$、または任意に置換される$Ｃ_{3-8}$脂環式環から選択される。

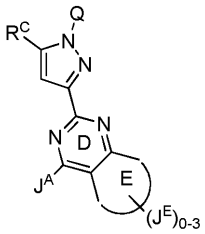
【００８９】

式Ｉ’もしくは式ＩＩ’ａ、または式ＩＩ’ｂ、または式ＩＩＩ’ｂもしくは式ＩＩＩ’ｃの化合物の他の実施形態では、ｏは１または２であり、各$Ｊ^{D}$は、独立して、ハロゲン原子または－$Ｎ（Ｒ^{D}）_{2}$、－$Ｎ（Ｒ^{d}）ＣＯＲ^{D}$、－ＯＨ、－$Ｎ（Ｒ^{d}）ＣＯＯＲ^{D}$、または－$Ｎ（Ｒ^{d}）ＳＯ_{2}Ｒ^{D}$から選択される。ｏが１または２であるこれらの実施形態のうちのいくつかでは、各$Ｒ^{d}$は、独立して、水素または$Ｃ_{1-4}$アルキルから選択される。他の実施形態では、ｏが１または２である場合、少なくとも１つの事例の$Ｊ^{D}$は、独立して、フルオロ、クロロ、オキソ、ヒドロキシル、またはアミノから選択される。

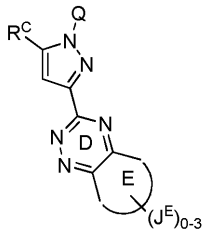
【００９０】

式Ｉ’または式ＩＩ’ａの化合物のいくつかの実施形態では、本化合物は式Ｖａまたは式ＶＩ’ａ、

【化２１】



式V’a



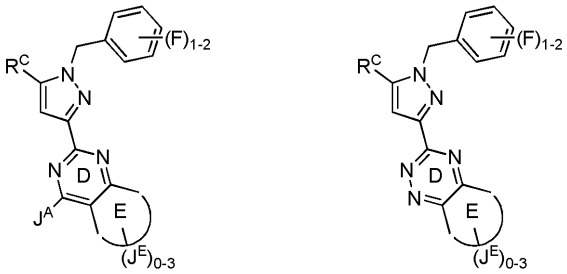
式VI’a

のうちの１つによって表され、式中、環Ｅは、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環式環であり、各$Ｊ^{E}$は、独立して、オキソまたは－（Ｙ）－$Ｒ^{9}$から選択される。

【００９１】

式Ｉ’または式ＩＩ’ｂの化合物の実施形態のうちのいくつかでは、本化合物は式ＶＩ’ｂまたは式ＶＩＩ’ｂ、

【化２２】



式 VI’b　　式 VII’b

のうちの１つによって表され、式中、環Ｅは、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環式環であり、各$Ｊ^{E}$は、独立して、オキソまたは－（Ｙ）－$Ｒ^{9}$から選択される。

【００９２】

式Ｖ’ａ、式ＶＩ’ａ、式ＶＩ’ｂ、または式ＶＩＩ’ｂの化合物の実施形態のうちのいくつかでは、$Ｊ^{A}$はハロゲン、－$ＮＨ_{2}$、－ＯＨ、または水素から選択される。

【００９３】

式Ｖ’ａ、式ＶＩ’ａ、式ＶＩ’ｂ、または式ＶＩＩ’ｂの化合物の実施形態のうちのいくつかでは、環Ｅは１個の窒素環原子を含有する複素環式環であり、少なくとも１つの事例の$Ｊ^{E}$はオキソである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、１つの$Ｊ^{E}$はオキソであり、２つの他の事例の$Ｊ^{E}$は、独立して、－（Ｙ）－$Ｒ^{9}$から選択される。

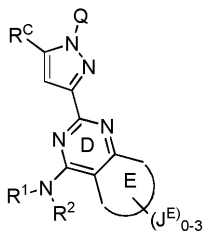
【００９４】

式Ｖ’ａ、式ＶＩ’ａ、式ＶＩ’ｂ、または式ＶＩＩ’ｂの化合物の他の実施形態では、各－（Ｙ）－$Ｒ^{9}$は、独立して、$Ｃ_{1-6}$アルキル、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、かつ１つ以上の事例の$Ｃ_{1-6}$アルキルまたはハロゲンで任意に置換される５もしくは６員のヘテロアリール環、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$Ｒ^{10}$から選択される。これらの実施形態のうちのいくつかでは、$Ｒ^{10}$は$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル環である。

【００９５】

式Ｉ’または式ＩＩ’ａの化合物のいくつかの実施形態では、本化合物は式ＶＩＩ’ａによって表される。

【化２３】



式 VII’a

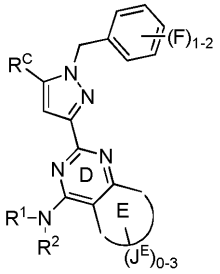
これらの実施形態では、環Ｅは、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大３個のヘテロ原子を

含有する５もしくは６員の複素環であり、各Ｊ^{E}は、独立して、オキソまたは－（Ｙ）－Ｒ^{9}から選択される。

【００９６】

式Ｉ’または式ＩＩ’ｂの化合物のうちのいくつかでは、本化合物は式ＶＩＩＩ’ｂ、

【化２４】



式 VIII’b

によって表され、式中、環Ｅは、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される最大３個のヘテロ原子を含有する５もしくは６員の複素環式環であり、各Ｊ^{E}は、独立して、オキソまたは－（Ｙ）－Ｒ^{9}から選択される。

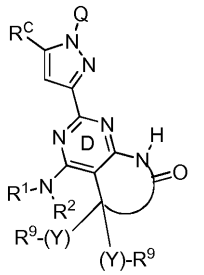
【００９７】

式ＶＩＩ’ａ及び式ＶＩＩＩ’ｂの化合物の実施形態のうちのいくつかでは、１つの事例のＪ^{E}はオキソであり、２つの他の事例のＪ^{E}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を含有し、かつ１つ以上の事例のＣ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲンで任意に置換される５もしくは６員のヘテロアリール環、及び－（ＣＯ）ＮＨ－Ｒ^{10}から選択される。これらの実施形態のうちのいくつかでは、Ｒ^{10}はＣ$_{3-6}$シクロアルキル環である。

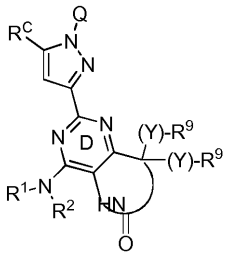
【００９８】

式Ｉ’または式ＶＩＩ’ａの化合物の実施形態のうちのいくつかでは、本化合物は式ＶＩＩＩ’ａまたは式ＶＩＩＩ’ｄによって表される。

【化２５】



式VIII’a



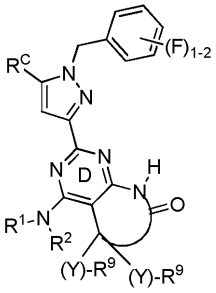
式VIII’d

完全に明白に言うと、両方の－（Ｙ）－Ｒ^{9}置換基は、利用可能な環炭素のうちのいずれにも結合し得るが、同一の炭素に結合している。

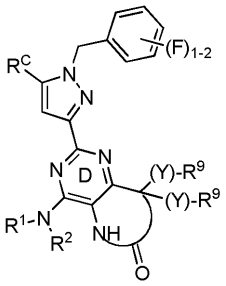
【００９９】

式Ｉ’または式ＶＩＩＩ’ｂの化合物のいくつかの実施形態では、本化合物は式ＸＩＸ’ｂまたは式ＸＩＸ’ｄによって表される。

【化２６】



式XIX’b



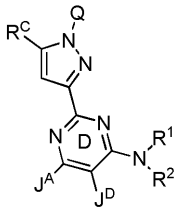
式XIX’d

上の通り、両方の－（Ｙ）－Ｒ^{9}置換基は、利用可能な環炭素のうちのいずれにも結合し得るが、同一の炭素に結合している。

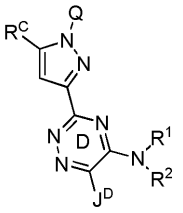
【０１００】

式Ｉ’の化合物のうちのいくつかでは、本化合物は式ＸＩＸ’ａまたはＸ’ａのうちの１つによって表される。

【化２７】



式XIX’a



式X’a

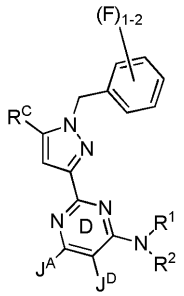
【０１０１】

これらの実施形態では、各Ｊ^{A}は、独立して、－ＮＨ$_{2}$または水素から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が両方とも水素とはならない場合、各Ｊ^{D}は不在であるか、またはハロゲンであるかのいずれかである。他の実施形態では、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が両方とも同時に水素である場合、各Ｊ^{D}は、独立して、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{D}、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{D}、－Ｎ（Ｒ^{d}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{D}）$_{2}$、または－Ｎ（Ｒ^{d}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{D}から選択される。

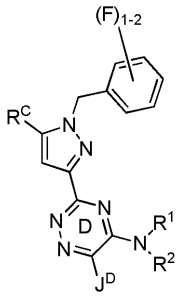
【０１０２】

式Ｉ’の化合物のうちのいくつかでは、本化合物は式Ｘ’ｂまたはＸＩ’ｂのうちの１つによって表される。

【化２８】



X’b,



XI’b

これらの実施形態では、各Ｊ^{A}は、独立して、－ＮＨ$_{2}$または水素から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が両方とも水素とはならない場合、各Ｊ^{D}は不在であるか、またはハロゲンであるかのいずれかである。他の実施形態では、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が両

方とも同時に水素である場合、各J^Dは、独立して、－Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）ＯR^D、－ＯＣ（Ｏ）R^D、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^D）$_2$、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）R^D、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）ＯR^D、－Ｎ（R^d）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^D）$_2$、－SO_2R^D、－SO_2N（R^D）$_2$、または－Ｎ（R^d）SO_2R^Dから選択される。

【０１０３】

式Ｉ’、式ＸＩＸ’ａ、式Ｘ’ａ、式Ｘ’ｂ、または式ＸＩ’ｂの化合物の実施形態のうちのいくつかでは、J^Dは－NH_2、－ＯＨ、及び水素から選択される。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、R^Cは環ではない。これらの実施形態のうちのいくつかでは、R^Cは、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－（C_{1-6}アルキル）－R^N、－ＣＯＯR^7、－ＣOR^7、－Ｃ（Ｏ）OR^7、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）$_2$、－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）R^7、－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）ＯR^7、－Ｎ（R^7）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）$_2$、－Ｎ（R^7）$_2$、－SO_2R^7、－SO_2N（R^7）$_2$、または－Ｎ（R^7）SO_2R^7である。いくつかの実施形態では、R^Cが、C_{1-6}アルキルまたは－（C_{1-6}アルキル）－R^Nである場合、該C_{1-6}アルキルまたは該－（C_{1-6}アルキル）－R^N部分の該（C_{1-6}アルキル）部分は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または最大２つの事例のR^{7c}で置換され得る。他の実施形態では、R^Cは、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－ＣOR^7、－Ｃ（Ｏ）OR^7、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）$_2$、－Ｎ（R^7）$_2$、－SO_2R^7、または－SO_2N（R^7）$_2$である。いくつかの実施形態では、R^Cが、C_{1-6}アルキルまたは－（C_{1-6}アルキル）－R^Nである場合、該C_{1-6}アルキルまたは該－（C_{1-6}アルキル）－R^N部分の該（C_{1-6}アルキル）部分は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び／または最大２つの事例のR^{7c}で置換され得る。さらに他の実施形態では、R^Cは、－ＣOR^7、－Ｃ（Ｏ）OR^7、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^7）$_2$、－Ｎ（R^7）$_2$、－SO_2R^7、または－SO_2N（R^7）$_2$である。

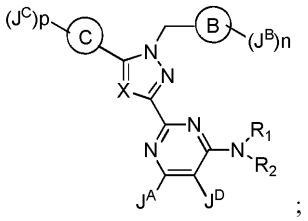
【０１０５】

いくつかの実施形態では、R^Cは環である。

【０１０６】

本発明は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩をさらに対象とし、

【化２９】



;

式Ｉ

式中、

Ｘは、Ｎ、ＣＨ、Ｃ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（C_{1-4}ハロアルキル）、ＣＣｌ、及びＣＦから選択され、

環Ｂは、フェニル、または１個もしくは２個の環窒素原子を含有する６員のヘテロアリール環であるか、または環Ｂは、チオフェンであり、

ｎは、０または１～３から選択される整数であり、

各J^Bは、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}脂肪族、－OR^B、またはC_{3-8}脂環式環から選択され、該C_{1-6}脂肪族のそれぞれ、及び該C_{3-8}脂環式基のそれぞれは、最大３つの事例のハロゲンで任意に置換され、

各R^Bは、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、またはC_{3-8}脂環式環から選択され、C_{1-6}脂肪族である該R^Bのそれぞれ、及びC_{3-8}脂環式環である該R^Bのそれぞれは、最大３つの事例のハロゲンで任意に置換され、

J^Aは、水素、ハロゲン、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または－NR^aR^bから選択され、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、または３－６シクロアルキル環から選択され、

J^Dは、不在であるか、またはハロゲン、－CN、－CF_3、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、またはメチルから選択され、

R^1及びR^2は、それらが結合する窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成し、該４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環は、該窒素原子に加えて、N、O、またはSから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、最大５つの事例のR^5で任意に置換されるか、または

代替として、R^1及びR^2は、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール、またはC_{1-6}アルキル－R^Yから選択され、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、N、O、及びSから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環基、５もしくは６員のヘテロアリール、及び該C_{1-6}アルキル－R^YのC_{1-6}アルキル部分のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5a}で置換されるが、但し、R^1及びR^2が決して同時に水素でないことを条件とするか、または、

代替として、J^D、及びR^1またはR^2のうちの１つは、O、N、及びSから選択される最大２個のヘテロ原子を含有し、かつ最大３つの事例のオキソまたは－（Y）－R^9で任意に置換される５～６員の複素環式環を形成し得、

式中、Yは、不在であるか、または最大６つの事例のフルオロで任意に置換されるC_{1-6}アルキル鎖の形態の結合であるかのいずれかであり、

各R^9は、独立して、水素、フルオロ、－CN、－OR^{10}、－SR^{10}、－COR^{10}、－$OC(O)R^{10}$、－$C(O)OR^{10}$、－$C(O)N(R^{10})_2$、－$C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$、－$N(R^{10})C(O)R^{10}$、－$N(R^{10})C(O)OR^{10}$、－$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、－$N(R^{10})_2$、－SO_2R^{10}、－$SO_2N(R^{10})_2$、－$SO_2N(R^{10})COOR^{10}$、－$SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$、－$N(R^{10})SO_2R^{10}$、－（C＝O）$NHOR^{10}$、C_{3-6}シクロアルキル環、４～８員の複素環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの該４～８員の複素環または５～６員のヘテロ芳香族環は、N、O、またはSから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-6}シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環のそれぞれ、及び該５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれは、最大３つの事例のR^{11}で任意に置換され、

各R^{11}は、独立して、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、－CN、－OR^{12}、－SR^{12}、－COR^{12}、－$OC(O)R^{12}$、－$C(O)OR^{12}$、－$C(O)N(R^{12})_2$、－$C(O)N(R^{12})SO_2R^{12}$、－$N(R^{12})C(O)R^{12}$、－$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、－$N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$、－$N(R^{12})_2$、－SO_2R^{12}、－$SO_2N(R^{12})_2$、－$SO_2N(R^{12})COOR^{12}$、－$SO_2N(R^{12})C(O)R^{12}$、－$N(R^{12})SO_2R^{12}$、及び－$N＝OR^{12}$から選択され、該C_{1-6}アルキルのそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のフルオロ、－OH、－O（C_{1-4}アルキル）、フェニル、及び－O（C_{1-4}フルオロアルキル）で置換され、

各R^{10}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、N、O、及びSから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、それぞれの該C_{3-8}シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６

員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^{12}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、それぞれの該C_{3-8}シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、

R^Yは、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロ芳香族環から選択され、該４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環のそれぞれ、該４～８員の複素環式環のそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、及び該５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれは、最大５つの事例のR^{5c}で任意に置換され、

各R^{5c}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－OR^{6b}、－SR^{6b}、－COR^{6b}、－ＯＣ（Ｏ）R^{6b}、－Ｃ（Ｏ）OR^{6b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6b}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6b}）SO_2R^{6b}、－Ｎ（R^{6b}）Ｃ（Ｏ）R^{6b}、－Ｎ（R^{6b}）Ｃ（Ｏ）OR^{6b}、－Ｎ（R^{6b}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{6b}）$_2$、－Ｎ（R^{6b}）$_2$、－SO_2R^{6b}、－$SO_2N(R^{6b})_2$、－$SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$、－$SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$、－Ｎ（R^{6b}）SO_2R^{6b}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯR^{6b}、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、及び該４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、該C_{3-8}シクロアルキル環のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、及び該フェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある第１の環及び第２の環を含有し、該第１の環は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、該第２の環は、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^{6b}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの該フェニル、それぞれの該ベンジル、それぞれの該C_{3-}

$_{8}$シクロアルキル基、それぞれの該４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換されるか、または

R^Yの同一もしくは異なる環原子に結合した２つの事例のR^{5c}は、該環原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成して、二環系をもたらし得、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ”（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒ”は、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

各R^{5a}は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－OR^{6a}、－SR^{6a}、－COR^{6a}、－$OC(O)R^{6a}$、－$C(O)OR^{6a}$、－$C(O)N(R^{6a})_2$、－$C(O)N(R^{6a})SO_2R^{6a}$、－$N(R^{6a})C(O)R^{6a}$、－$N(R^{6a})C(O)OR^{6a}$、－$N(R^{6a})C(O)N(R^{6a})_2$、－$N(R^{6a})_2$、－SO_2R^{6a}、－$SO_2N(R^{6a})_2$、－$SO_2N(R^{6a})COOR^{6a}$、－$SO_2N(R^{6a})C(O)R^{6a}$、－$N(R^{6a})SO_2R^{6a}$、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯR^{6a}、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、該環１は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、該環２は、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^{6a}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、該C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_{1-6}アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-6}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_{1-6}ハロアルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_{1-6}ハロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_{1-6}アルキル）（C_{1-6}ハロアルキル）、－ＣＯＯ（C_{1-6}アルキル）、－ＣＯＯ（C_{1-6}ハロアルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキ

ソで置換され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有するか、または

R^1またはR^2のうちの１つが、最大５つの事例のR^{5a}で置換された該C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリールである場合、該R^1またはR^2の同一もしくは異なる環原子に結合したR^{5a}の該事例のうちの２つは、該原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環を任意に形成して、二環系をもたらし得、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環は、最大２つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、オキソ、－（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、－ＮＲ’（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、またはハロゲンで任意に置換され、Ｒ’は、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

各R^5は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－ＯＲ^6、－ＳＲ^6、－ＣＯＲ^6、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^6、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）ＳＯ$_2$Ｒ^6、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^6、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^6、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^6）ＣＯＯＲ^6、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｎ（Ｒ^6）ＳＯ$_2$Ｒ^6、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^6、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、該二環式基は、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、該環１は、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、該環２は、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、該二環式基は、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^6は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、または４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該ベンジルのそれぞれ、該C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換されるか、または

窒素原子に結合したR^1及びR^2が、最大５つの事例のR^5で置換された該４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成する場合、該環の同一もしくは異なる原子に結合したR^5の該事例のうちの２つは、該原子または複数の原子と一緒に

なって、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒは、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

ｐは、０、１、または２から選択される整数であり、

環Ｃは、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有する単環式の５員のヘテロアリール環であり、該単環式の５員のヘテロアリール環は、１，３，５－トリアジニル環ではなく、

各J^Cは、独立して、ハロゲン、または最大３つの事例のC_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、もしくはハロゲンで任意にかつ独立して置換されるC_{1-4}脂肪族から選択されるか、または

あるいは、環Ｃは不在であり、ｐは１であり、J^Cは、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、$-OR^7$、$-SR^7$、$-COR^7$、$-OC(O)R^7$、$-C(O)OR^7$、$-C(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)R^7$、$-N(R^7)C(O)OR^7$、$-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)_2$、$-SO_2R^7$、$-SO_2N(R^7)_2$、$-C(O)N(R^7)SO_2R^7$、$-SO_2N(R^7)COOR^7$、$-SO_2N(R^7)C(O)R^7$、$-N(R^7)SO_2R^7$、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^7、またはオキソ基から選択され、C_{1-6}アルキルは、任意にかつ独立して、最大６つの事例のフルオロ及び最大２つの事例の－ＣＮ、$-OR^8$、オキソ、$-N(R^8)_2$、$-N(R^8)C(O)R^8$、$-N(R^8)C(O)OR^8$、$-N(R^8)C(O)N(R^8)_2$、$-SO_2R^8$、$-SO_2N(R^8)_2$、－ＮＨＯＲ^8、$-SO_2N(R^8)COOR^8$、$-SO_2N(R^8)C(O)R^8$、$-N(R^8)SO_2R^8$で置換され、

各R^7は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}フルオロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、フェニル、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、$-N(C_{1-4}アルキル)_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^8は、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}フルオロアルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、該５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{1-6}アルキルのそれぞれ、該フェニルのそれぞれ、該C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、該４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び該５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、$-N(C_{1-4}アルキル)_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換される。

【０１０７】

式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、ｎは１または２から選択される整数であり、各Ｊ^{B}は、独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、または－ＯＲ^{B}から選択される。他の実施形態では、各Ｊ^{B}は、独立して、ハロゲン原子から選択される。さらに他の実施形態では、各Ｊ^{B}は、独立して、フルオロまたはクロロから選択される。さらに他の実施形態では、各Ｊ^{B}はフルオロである。

【０１０８】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各Ｊ^{B}はＣ$_{1-4}$アルキルである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、Ｊ^{B}はエチルまたはメチルである。いくつかの実施形態では、Ｊ^{B}はメチルである。

【０１０９】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、ｎは１である。

【０１１０】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、ｎは１であり、各Ｊ^{B}は、独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、または－ＯＲ^{B}から選択される。これらの実施形態のうちのいくつかでは、Ｊ^{B}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｊ^{B}はクロロまたはフルオロである。他の実施形態では、Ｊ^{B}はフルオロである。あるいは、他の実施形態では、Ｊ^{B}はＣ$_{1-4}$アルキルである。さらに他の実施形態では、Ｊ^{B}はメチルまたはエチルである。

【０１１１】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、少なくとも１つのＪ^{B}は、環ＢとＸ^{1}を有する該環との間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、該少なくとも１つのＪ^{B}は、独立して、ハロゲン原子から選択される。さらに他の実施形態では、各少なくとも１つのＪ^{B}は、独立して、フルオロまたはクロロから選択される。さらに他の実施形態では、各少なくとも１つのＪ^{B}はフルオロである。他の実施形態では、ｎは１であり、環ＢとＸ^{1}を有する該環との間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトである該Ｊ^{B}はフルオロである。

【０１１２】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、ｎは１または２から選択される整数であり、各Ｊ^{B}は、独立して、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、または－ＯＲ^{B}から選択され、少なくとも１つのＪ^{B}は、環ＢとＸ^{1}を有する該環との間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、該ハロゲンは、クロロ、または好ましくは、フルオロであり得る。他の実施形態では、少なくとも１つのＪ^{B}はハロゲンである。あるいは、少なくとも１つのＪ^{B}はＣ$_{1-4}$アルキル、例えば、メチルまたはエチルである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、ｎは１である。いくつかの実施形態では、環ＢとＸ^{1}を有する該環との間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトである該Ｊ^{B}はフルオロである。

【０１１３】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、ｎは２であり、各Ｊ^{B}はハロゲン原子である。いくつかの実施形態では、各Ｊ^{B}は、独立して、クロロまたはフルオロから選択される。他の実施形態では、一方のＪ^{B}はフルオロであり、他方のＪ^{B}はクロロである。さらに他の実施形態では、各Ｊ^{B}はフルオロである。

【０１１４】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、環Ｂはフェニルである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、ｎは１または２である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、Ｊ^{B}は、環ＢとＸ^{1}を有する該環との間のメチレンリンカーの結合部に対してオルトであり、該Ｊ^{B}はハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくはフルオロである。

【０１１５】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、環Ｂは６員の　ヘテロアリール環またはチオフェン環である。他の実施形態では、環Ｂはピリジル環である。さらに他の実施形態では、環Ｂはピリミジニル環である。さらに他の実施形態では、環Ｂはチオフェン環である。

【０１１６】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、J^Dは、クロロ、フルオロであるか、または不在である。いくつかの実施形態では、J^Dはフルオロである。

【０１１７】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、J^Aは水素である。

【０１１８】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、環Ｃは、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される１個または２個の環ヘテロ原子を含有する単環式の５員のヘテロアリール環である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｃはオキサゾールまたはイソオキサゾール環である。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、環Ｃは非置換であり、さらに他の実施形態では、環Ｃは非置換オキサゾールまたはイソオキサゾール環である。

【０１１９】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、X^1はＮである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｃはオキサゾールまたはイソオキサゾール環である。他の実施形態では、環Ｃは非置換であり、さらなる実施形態では、環Ｃは非置換オキサゾールまたはイソオキサゾール環である。これらの実施形態のいくつかでは、環Ｂはフェニルである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、J^Bは、ハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくは、フルオロである。他の実施形態では、X^1を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトであるJ^Bが存在する。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、ｎは１である。ｎが１であるこれらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、J^Bは、X^1を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、J^Dは、ハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくは、フルオロである。

【０１２０】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、X^1はＮであり、ｐは０である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｃはオキサゾールまたはイソオキサゾール環である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｂはフェニルである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、J^Bは、ハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくは、フルオロである。他の実施形態では、X^1を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトであるJ^Bが存在する。これらの実施形態のうちのいくつかでは、ｎは１である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、ｎは１であり、J^Bは、X^1を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトであり、J^Dは、ハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくは、フルオロである。

【０１２１】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、X^1はＮであり、環Ｃはイソオキサゾリル環である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｂはフェニルである。環Ｂがフェニルであるこれらの実施形態のうちのいくつかでは、J^Bは、ハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくは、フルオロである。環Ｂがフェニルである他の実施形態では、ｎは１である。環Ｂがフェニルであるさらに他の実施形態では、ｎは１であり、J^Bは、ハロゲン、好ましくは、フルオロである。環Ｂがフェニルであるさらに他の実施形態では、X^1を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトであるJ^Bが存在する。環Ｂがフェニルであるさらに他の実施形態では、該J^Bは、X^1

を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトであり、$Ｊ^{D}$は、好ましくは、ハロゲン、例えば、クロロ、またはフルオロである。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、$Ｊ^{D}$はハロゲンである。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、$Ｊ^{D}$はフルオロである。

【０１２２】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、$Ｘ^{1}$は置換基を有するＣ（例えば、ＣＨ、Ｃ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、Ｃ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、ＣＣｌ、またはＣＦをもたらす）である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｃはオキサゾールまたはイソオキサゾール環である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｃは非置換であり、さらに他の実施形態では、環Ｃは非置換オキサゾールまたはイソオキサゾール環である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｂはフェニルである。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、$Ｊ^{B}$は、ハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくは、フルオロである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、$Ｘ^{1}$を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトである$Ｊ^{B}$が存在する。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、ｎは１である。ｎが１であるこれらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、$Ｊ^{B}$は、$Ｘ^{1}$を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトである。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、$Ｊ^{D}$は、ハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくは、フルオロである。

【０１２３】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、$Ｘ^{1}$は置換基を有するＣ（例えば、ＣＨ、Ｃ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、Ｃ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、ＣＣｌ、またはＣＦをもたらす）であり、ｐは０である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｃはオキサゾールまたはイソオキサゾール環である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｂはフェニルである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、$Ｊ^{B}$は、ハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくは、フルオロである。他の実施形態では、$Ｘ^{1}$を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトである$Ｊ^{B}$が存在する。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、ｎは１である。ｎが１であるこれらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、$Ｊ^{B}$は、$Ｘ^{1}$を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトである。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、$Ｊ^{D}$は、ハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくは、フルオロである。

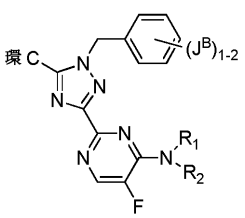
【０１２４】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、$Ｘ^{1}$は置換基を有するＣ（例えば、ＣＨ、Ｃ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、Ｃ（$Ｃ_{1-4}$ハロアルキル）、ＣＣｌ、またはＣＦをもたらす）であり、環Ｃはイソオキサゾリル基である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、環Ｂはフェニルである。環Ｂがフェニルであるこれらの実施形態のうちのいくつかでは、$Ｊ^{B}$は、ハロゲン、例えば、クロロ、または好ましくは、フルオロである。環Ｂがフェニルである他の実施形態では、ｎは１である。環Ｂがフェニルであり、かつｎが１であるさらに他の実施形態では、$Ｊ^{B}$はハロゲン、好ましくは、フルオロである。環Ｂがフェニルであるさらに他の実施形態では、$Ｘ^{1}$を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトである$Ｊ^{B}$が存在する。環Ｂがフェニルであるさらに他の実施形態では、該$Ｊ^{B}$は、$Ｘ^{1}$を有する該環と環Ｂとの間のメチレン架橋に対してオルトであり、$Ｊ^{D}$は、好ましくは、ハロゲン、例えば、クロロ、またはフルオロである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、$Ｊ^{D}$はハロゲンである。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、$Ｊ^{D}$はフルオロである。

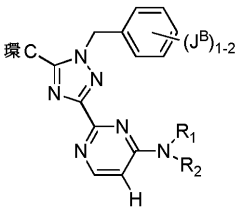
【０１２５】

本発明は、式ＩＩａもしくはＩＩｂに表される構造を有する式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態も対象とし、

【化３０】



式IIa



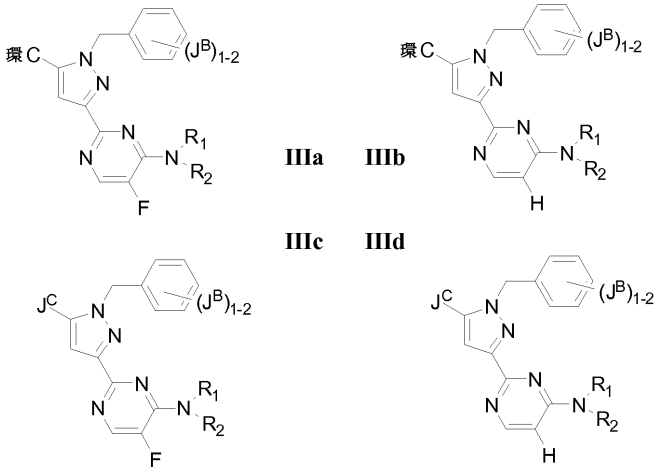
式IIb;

式中、各ＪＢはハロゲンであり、環Ｃは非置換オキサゾールまたはイソオキサゾール環である。

【０１２６】

本発明は、式ＩＩＩａ～ＩＩＩｄに表される構造を有する式ＩＩの化合物、またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態も対象とし、

【化３１】



IIIa IIIb

IIIc IIId

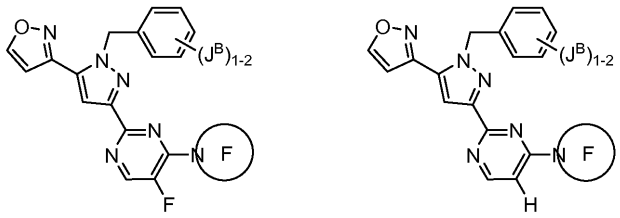
式IIIa-IIId,

式中、各ＪＢはハロゲンであり、環Ｃは非置換オキサゾールまたはイソオキサゾール環である。

【０１２７】

本発明は、式ＩＶａ及び式ＩＶｂに表される構造を有する式ＩＩＩａ及びＩＩＩｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態も対象とし、

【化３２】



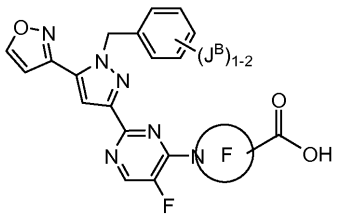
式IVa

式IVb,

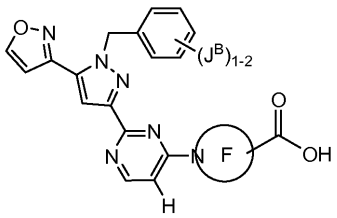
式中、各ＪＢはハロゲンであり、

環Ｆは、単環式もしくは二環式の４～１０員の複素環式環、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリール環であり、該４～１０員の複素環式環または５～１０員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ５で置換される。

【０１２８】
式ＩＶａもしくは式ＩＶｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩の実施形態のうちのいくつかでは、環Ｆは、
（ｉ）３つの事例のＲ^{5}であって、該事例のうちの少なくとも２つが同一である、３つの事例のＲ^{5}か、または
（ｉｉ）０、１つ、または２つの事例のＲ^{5}であって、環Ｆが２つの事例のＲ^{5}で置換される場合、Ｒ^{5}の該事例のそれぞれが独立して選択される、０、１、または２つの事例のＲ^{5}、で置換され、
各Ｒ^{5}は、フルオロ、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$（ヒドロキシ）アルキル、オキソ、－ＣＮ、－Ｏ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－ＣＯＯＲ^{Z}、－ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－ＣＯＯＲ^{Z}、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－ＣＯＯＲ^{Z}、－ＣＯＯＲ^{Z}、－ＣＯＲ^{Z}、－ＣＯＮ（Ｒ^{Z}）$_{2}$、－ＮＨＣＯＯＲ^{Z}、－ＮＨＣＯＮ（Ｒ^{Z}）$_{2}$、－ＣＯＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{Z}、－ＮＨＣＯＲ^{Z}、－ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－ＣＯＮ（Ｒ^{Z}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{Z}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{Z}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{Z}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{Z}、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＣＯＯＲ^{Z}、フェニル、ベンジル、または５もしくは６員の複素環式環もしくはヘテロアリール環から選択され、該フェニル、ベンジル、または５～６員のヘテロアリール環もしくは複素環式環のそれぞれは、１つまたは２つの事例のＲ$^{Z\ a}$で任意に置換され、
各Ｒ^{Z}は、独立して、水素、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキルから選択され、
各Ｒ$^{Z\ a}$は、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$フルオロアルキル、オキソ、及び－ＣＯＯＨから選択される。
【０１２９】
式ＩＶａもしくは式ＩＶｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩の実施形態のうちのいくつかでは、少なくとも１つの事例のＲ^{5}は－ＣＯＯＨ部分であるか、または少なくとも１つの事例のＲ^{5}は－ＣＯＯＨ部分で置換される。
【０１３０】
本発明は、式Ｖａもしくは式Ｖｂに表される構造を有する式ＩＶａもしくは式ＩＶｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態も対象とし、
【化３３】



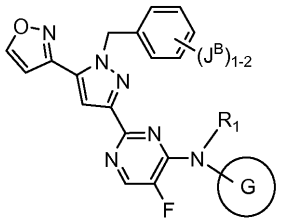
式Ｖａ



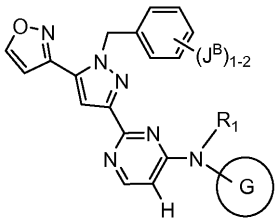
式Ｖｂ,

式中、Ｆはピリミジンに結合した窒素を含む環であり、環Ｆは、任意にかつ独立して、１つまたは２つの事例のＲ^{5}でさらに置換される。
【０１３１】
本発明は、式ＶＩａもしくは式ＶＩｂに表される構造を有する式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態も対象とし、

【化３４】



式VIa



式VIb,

式中、各Ｊ^{B}はハロゲンであり、

Ｒ^{1}は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり、

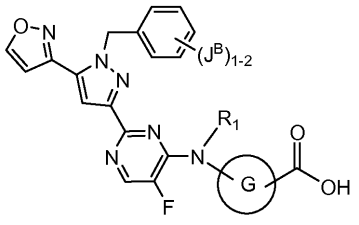
環Ｇは、単環式もしくは二環式の４～１０員の複素環式環、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリール環であり、該４～１０員の複素環式環または５～１０員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大３つの事例のＲ^{5a}で置換される。これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、各Ｒ^{5a}は、フルオロ、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$（ヒドロキシ）アルキル、オキソ、－ＣＮ、－Ｏ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－ＣＯＯＲ^{Zb}、－ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－ＣＯＯＲ^{Zb}、－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－ＣＯＯＲ^{Zb}、－ＣＯＯＲ^{Zb}、－ＣＯＲ^{Zb}、－ＣＯＮ（Ｒ^{Zb}）$_{2}$、－ＮＨＣＯＯＲ^{Zb}、－ＮＨＣＯＮ（Ｒ^{Zb}）$_{2}$、－ＣＯＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{Zb}、－ＮＨＣＯＲ^{Zb}、－ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）－ＣＯＮ（Ｒ^{Zb}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{Zb}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{Zb}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{Zb}）$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＣＯＲ^{Zb}、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＣＯＯＲ^{Zb}、フェニル、ベンジル、または５もしくは６員の複素環式環もしくはヘテロアリール環から選択され、該フェニル、ベンジル、または５～６員のヘテロアリール環もしくは複素環式環のそれぞれは、１つまたは２つの事例のＲ^{Zc}任意に置換され、各Ｒ^{Zb}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキルから選択され、各Ｒ^{Zc}は、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$フルオロアルキル、オキソ、及び－ＣＯＯＨから選択される。

これらの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩のうちのいくつかでは、少なくとも１つの事例のＲ^{5a}は－ＣＯＯＨ部分であるか、または少なくとも１つの事例のＲ^{5a}は－ＣＯＯＨ部分を含む。

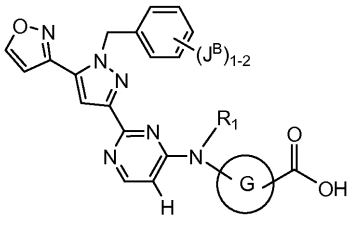
【０１３２】

本発明は、式ＶＩＩａもしくは式ＶＩＩｂに表される構造を有する式ＶＩａもしくは式ＶＩｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態も対象とし、

【化３５】



式VIIa



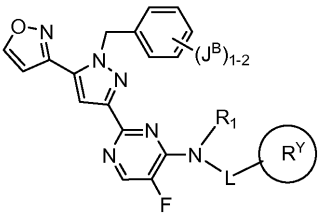
式VIIb

式中、環Ｇは、任意にかつ独立して、１つまたは２つの事例のＲ^{5a}でさらに置換される。

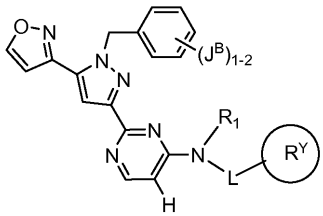
【０１３３】

本発明は、式ＶＩＩＩａもしくは式ＶＩＩＩｂに表される構造を有する式ＩＩＩａもしくは式ＩＩＩｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態も対象とし、

【化３６】



式VIIIa



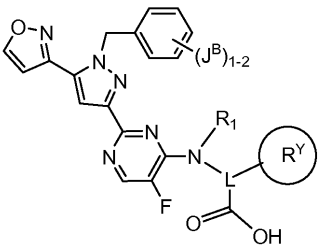
式VIIIb

式中、J^Bはハロゲンであり、R^1は水素またはC_{1-6}アルキルであり、Ｌは、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{5a}で置換されるC_{1-6}アルキル基であり、環R^Yは、単環式もしくは二環式の４～１０員の複素環式環、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリール環であり、該４～１０員の複素環式環または５～１０員のヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の追加のヘテロ原子を任意に含有し、かつ、任意にかつ独立して、最大３つの事例のR^{5b}で置換される。

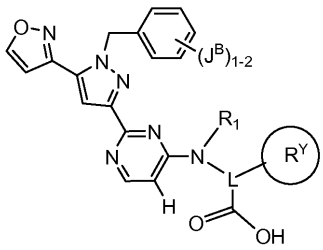
【０１３４】

本発明は、式ＩＸａもしくはＩＸｂまたは式Ｘａもしくは式Ｘｂのうちの１つに表される構造を有する式ＶＩＩＩａもしくは式ＶＩＩＩｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態も対象とし、

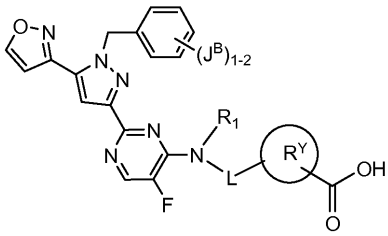
【化３７】



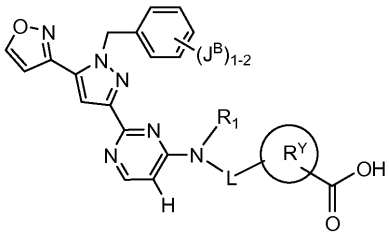
式IXa



式IXb



式Xa



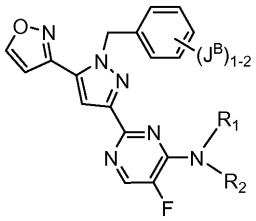
式Xb

式中、式ＩＸａもしくは式ＩＸｂにおいて、リンカーＬは、さらに任意にかつ独立して、最大２つの事例のR^{5a}で置換され、式Ｘａもしくは式Ｘｂにおいて、環R^Yは、さらに任意にかつ独立して、最大２つの事例のR^{5b}で置換される。

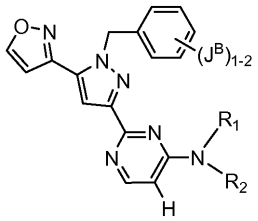
【０１３５】

本発明は、式ＸＩａもしくは式ＸＩｂに表される構造を有する式ＩＩＩａもしくは式ＩＩＩｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態も対象とし、

【化３８】



式XIa



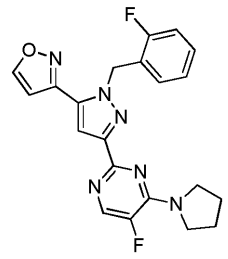
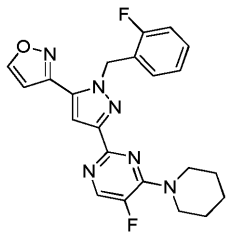
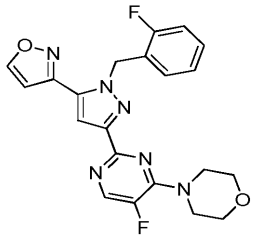
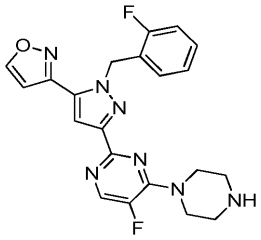
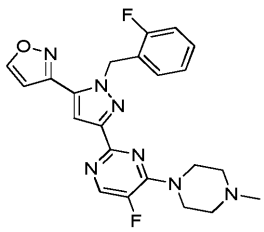
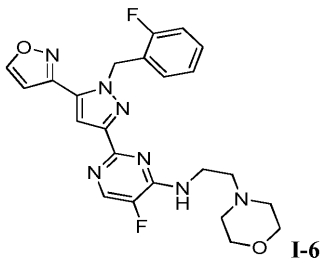
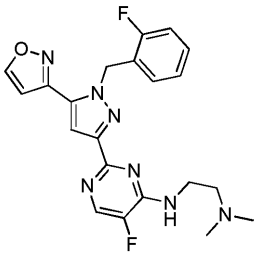
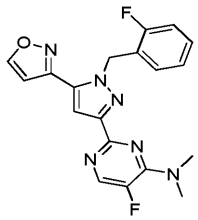
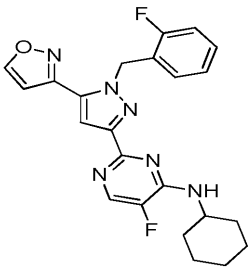
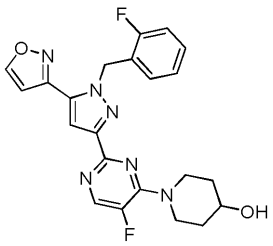
式XIb

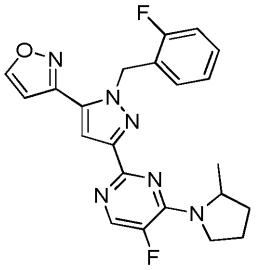
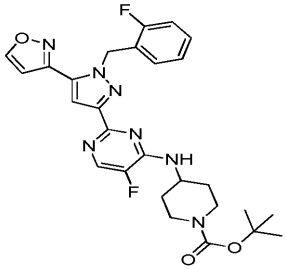
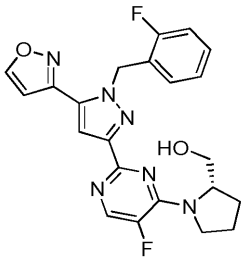
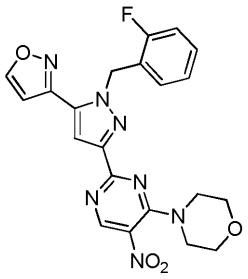
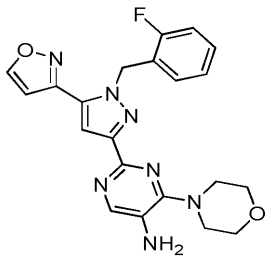
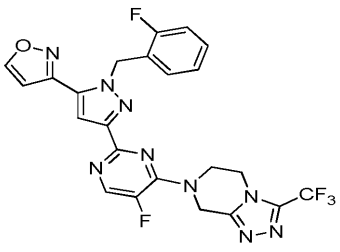
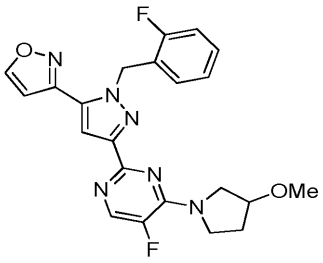
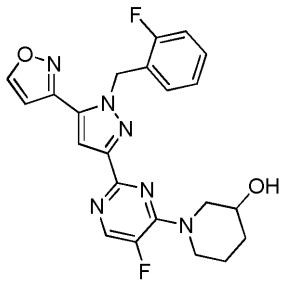
式中、J^Bはハロゲンであり、R^1は水素またはC_{1-6}アルキルであり、R^2は、最大３つの事例のR^{5a}で任意にかつ独立して置換されるC_{1-6}アルキル基である。

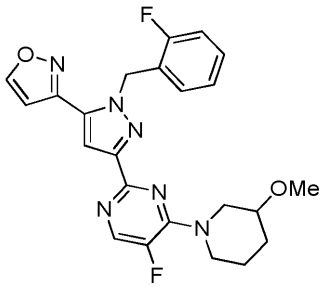
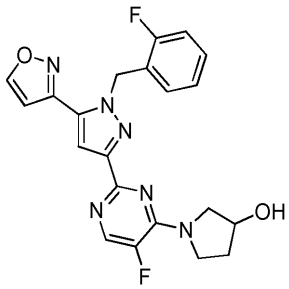
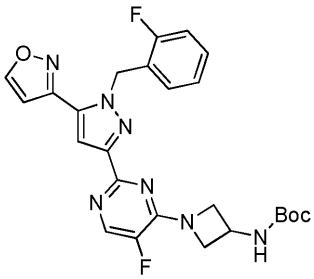
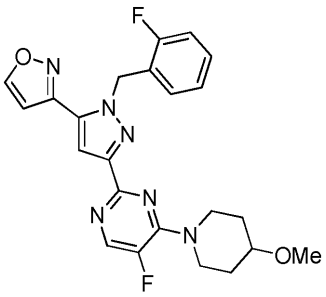
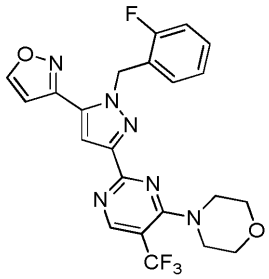
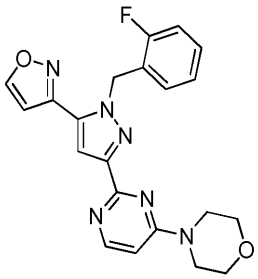
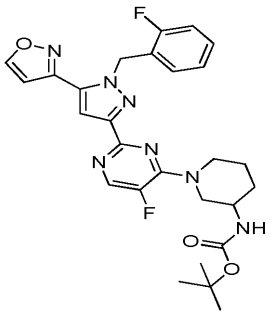
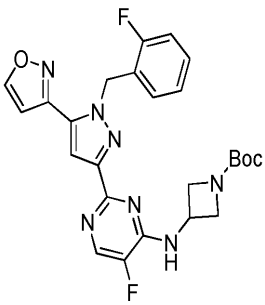
【０１３６】

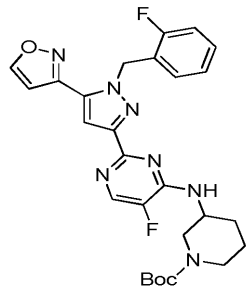
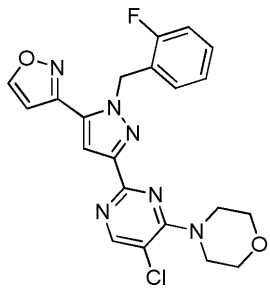
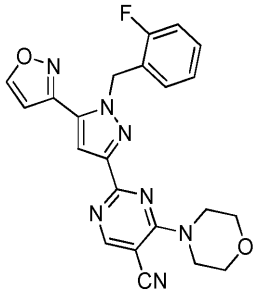
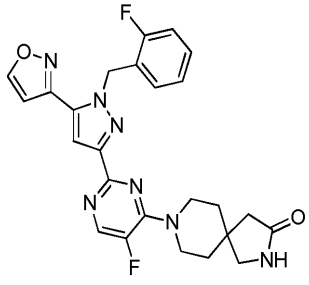
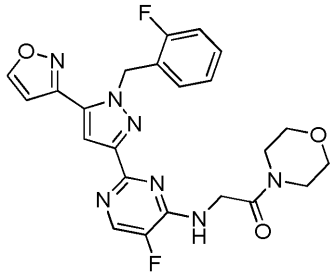
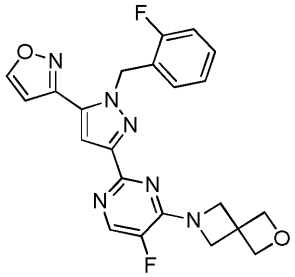
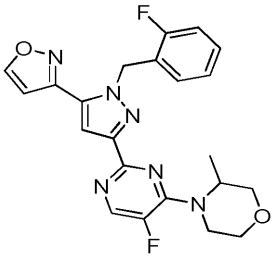
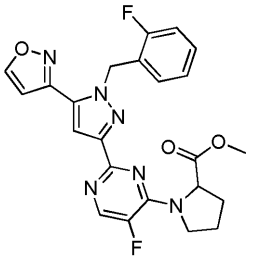
いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、及び表１Ｄに列挙されるものから選択される。

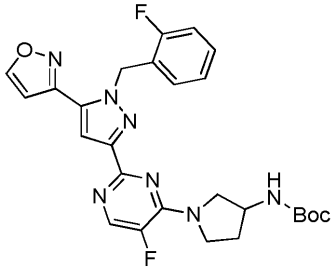
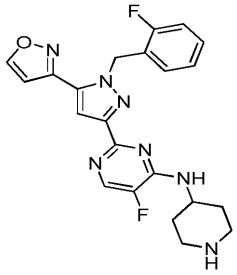
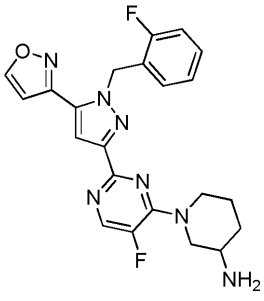
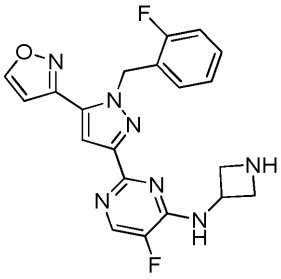
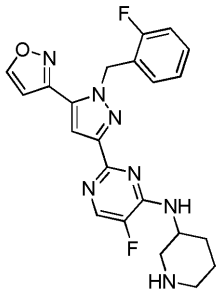
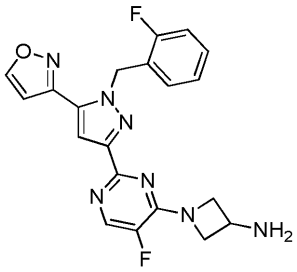
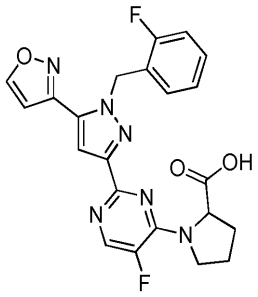
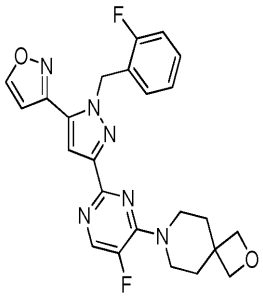
【表１Ａ】

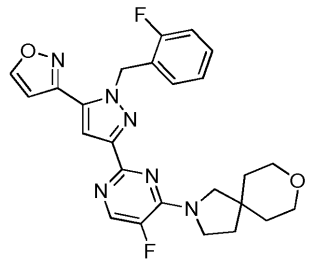
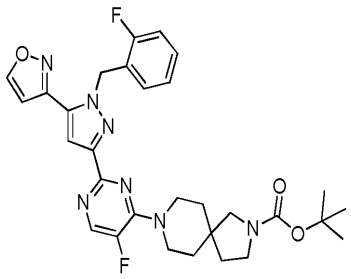
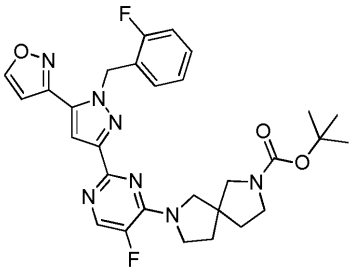
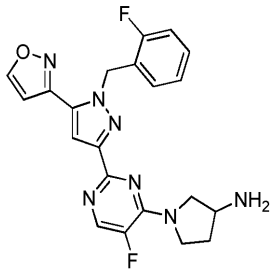
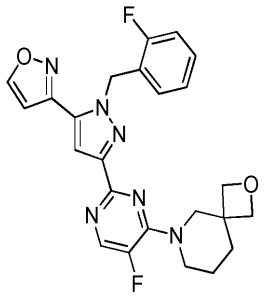
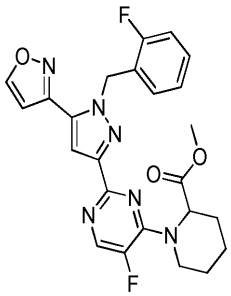
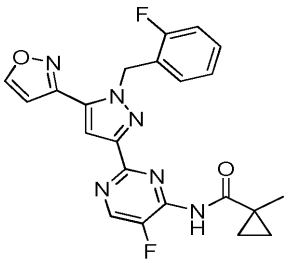
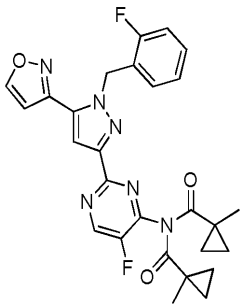
 I-1	 I-2
 I-3	 I-4
 I-5	 I-6
 I-7	 I-8
 I-9	 I-10

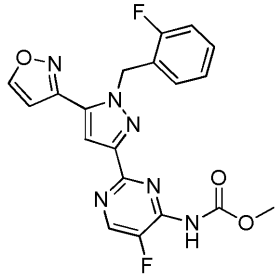
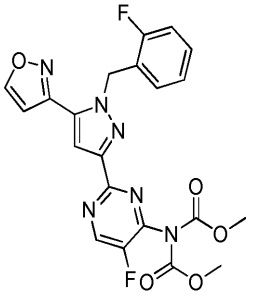
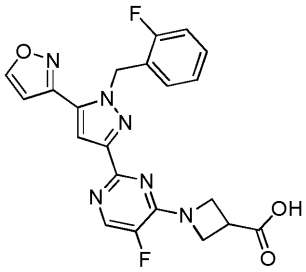
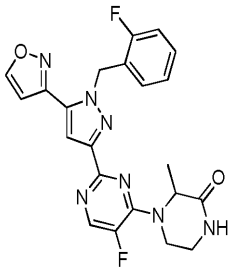
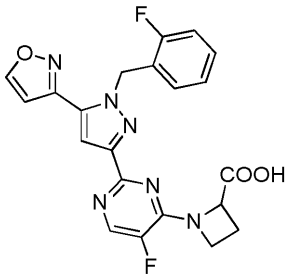
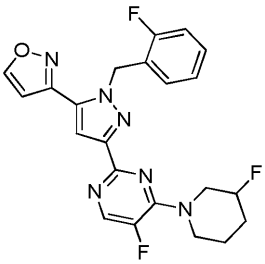
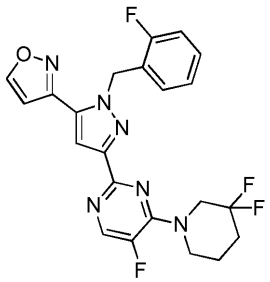
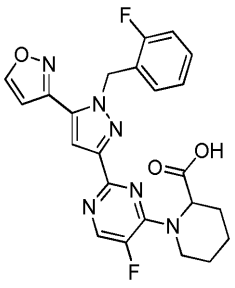
 I-11	 I-12
 I-13	 I-14
 I-15	 I-16
 I-17	 I-18

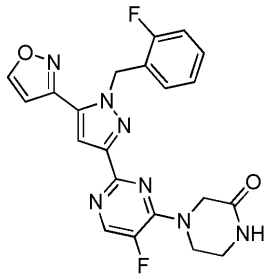
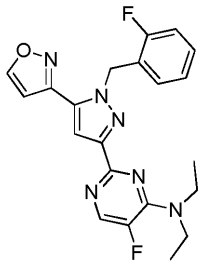
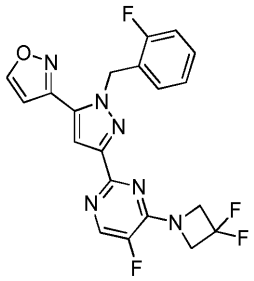
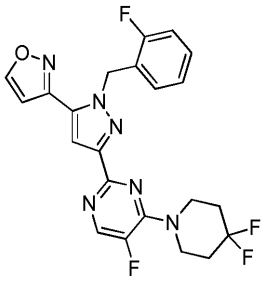
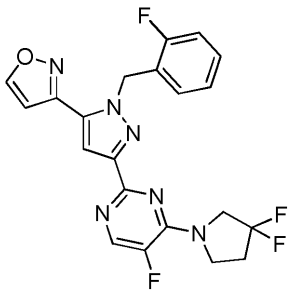
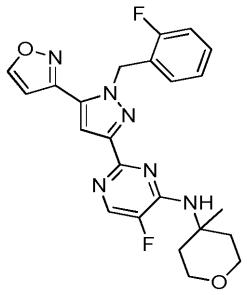
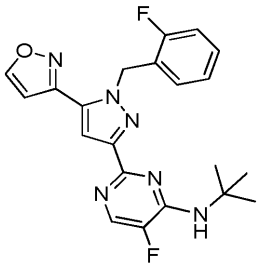
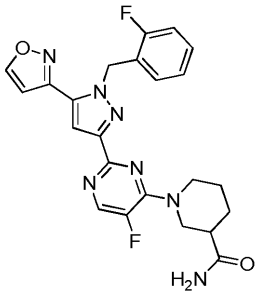
 I-19	 I-20
 I-21	 I-22
 I-23	 I-24
 I-25	 I-26

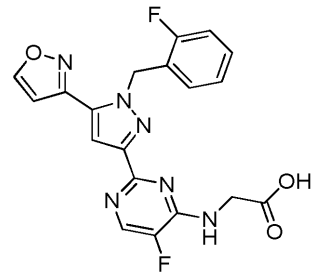
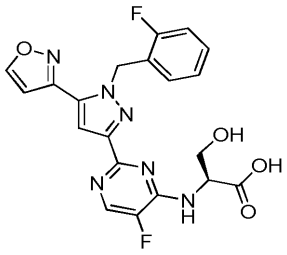
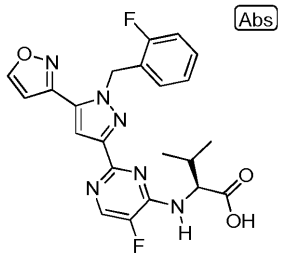
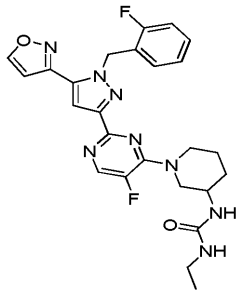
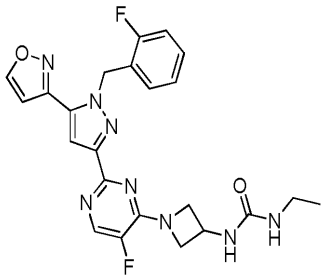
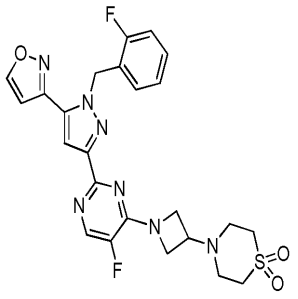
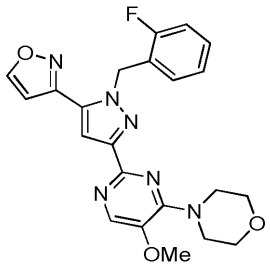
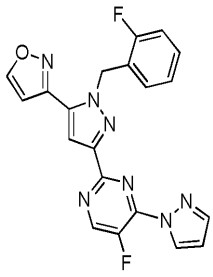
 I-27	 I-28
 I-29	 I-30
 I-31	 I-32
 I-33	 I-34

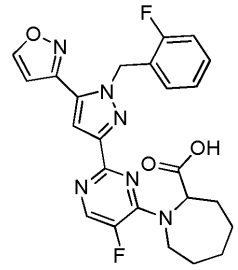
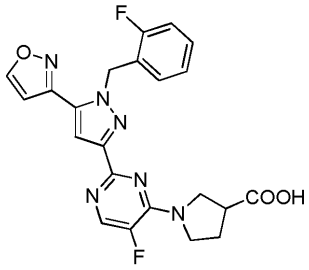
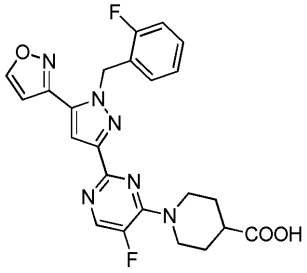
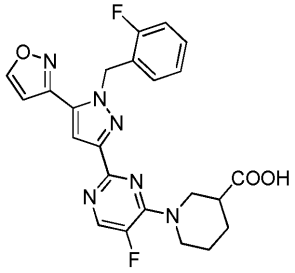
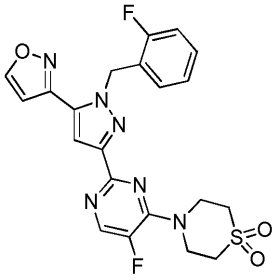
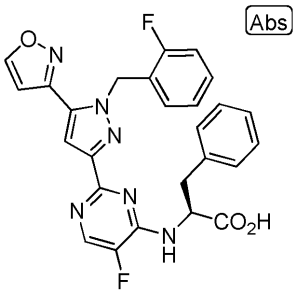
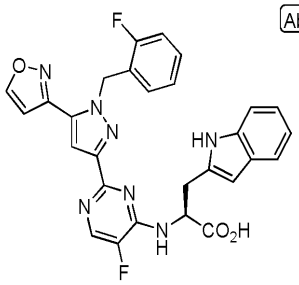
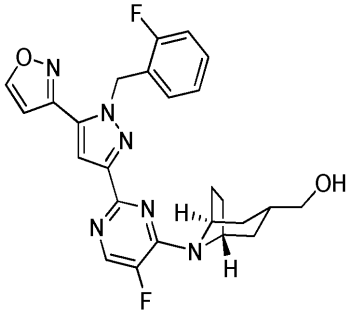
 I-35	 I-36
 I-37	 I-38
 I-39	 I-40
 I-41	 I-42

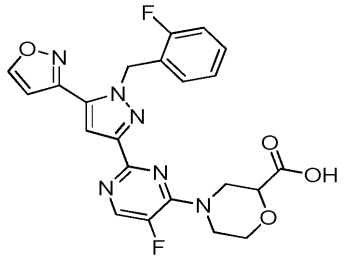
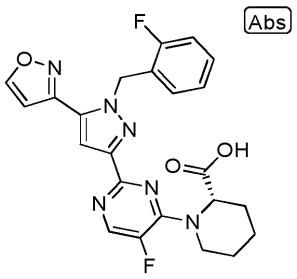
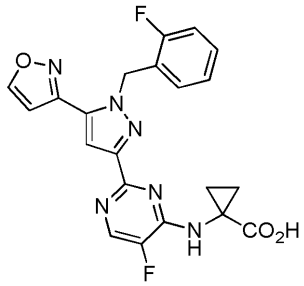
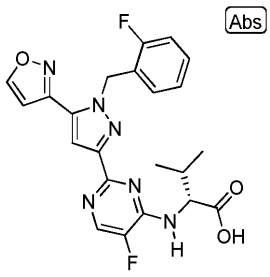
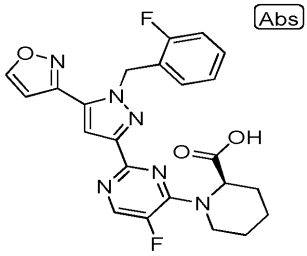
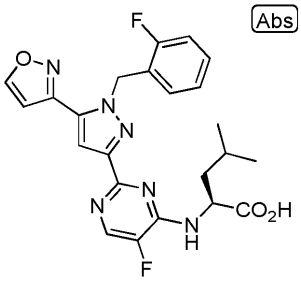
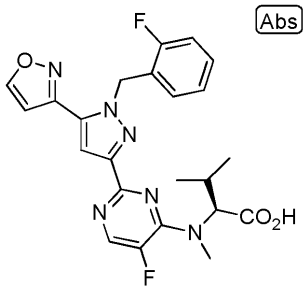
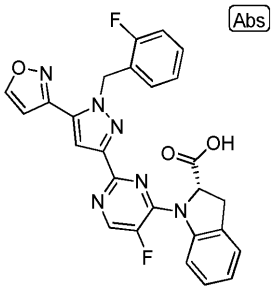
 I-43	 I-44
 I-45	 I-46
 I-47	 I-48
 I-49	 I-50

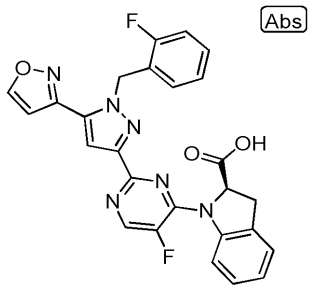
 I-51	 I-52
 I-53	 I-54
 I-55	 I-56
 I-57	 I-58

 I-59	 I-60
 I-61	 I-62
 I-63	 I-64
 I-65	 I-66

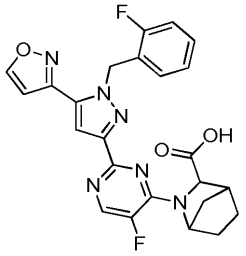
 I-67	 I-68
 I-69	 I-70
 I-71	 I-72
 I-73	 I-74

 I-75	 I-76
 I-77	 I-78
 I-79	 I-80
 I-81	 I-82

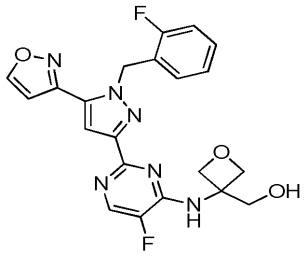
 I-83	 I-84
 I-85	 I-86
 I-87	 I-88
 I-89	 I-90



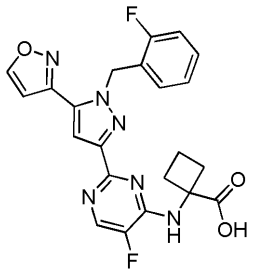
I-91



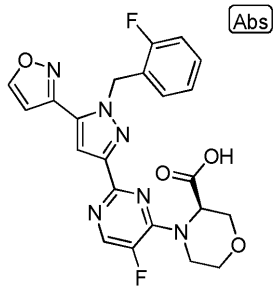
I-92



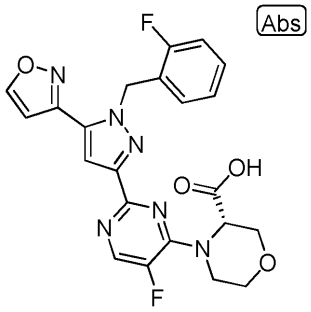
I-93



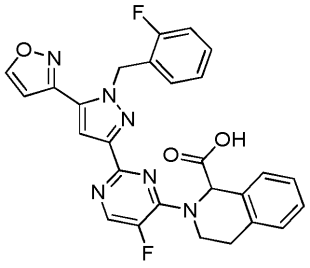
I-94



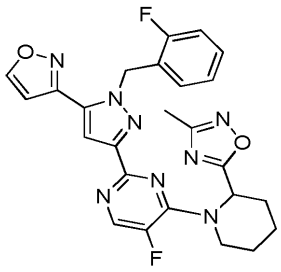
I-95



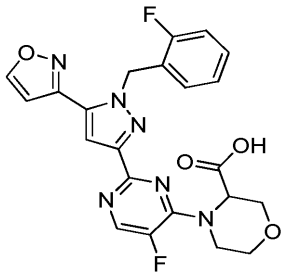
I-96

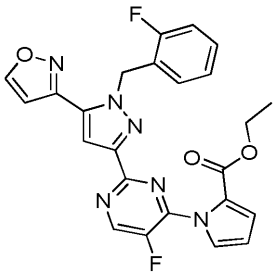


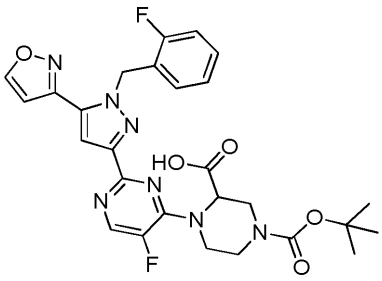
I-97

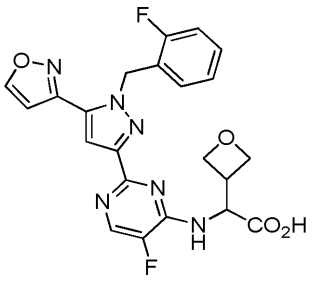


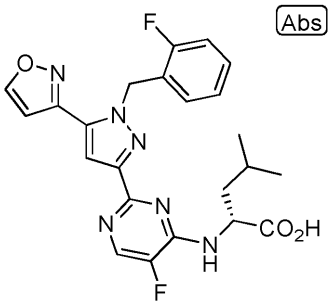
I-98

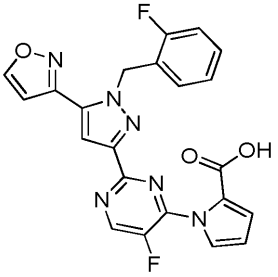

I-99

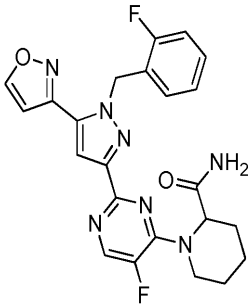

I-100

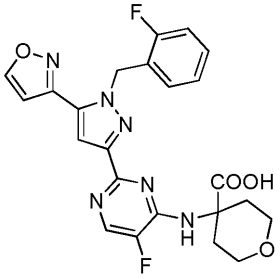

I-101

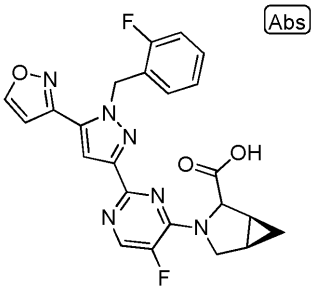

I-102


I-103

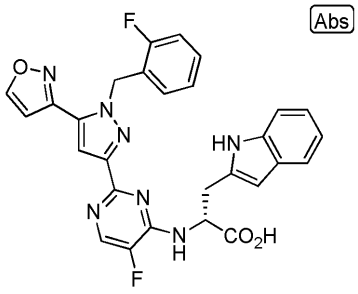

I-104


I-105

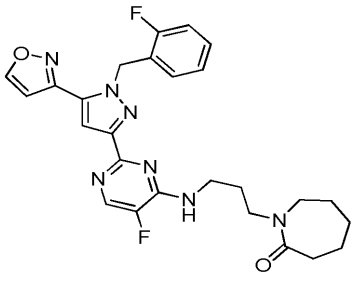

I-106



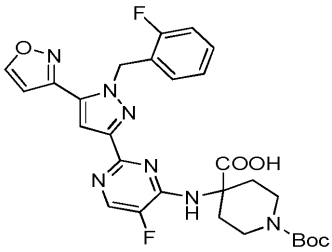
I-107



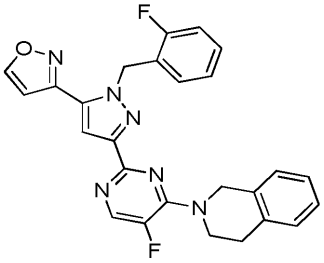
I-108



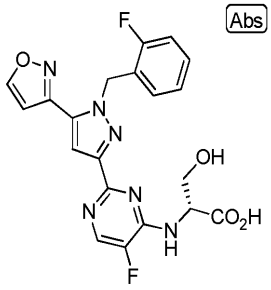
I-109



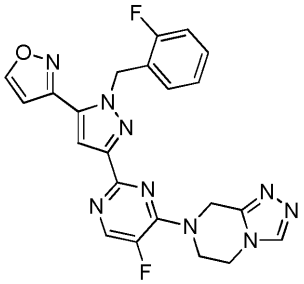
I-110



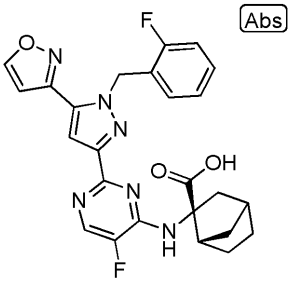
I-111



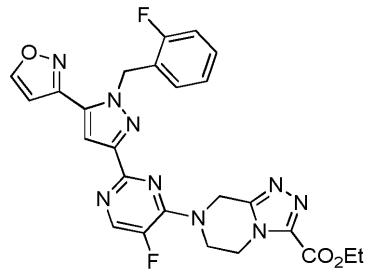
I-112

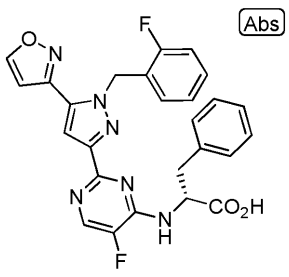


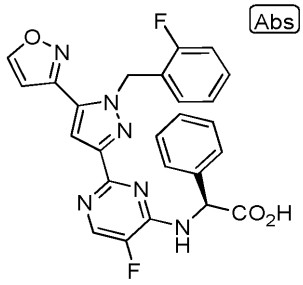
I-113

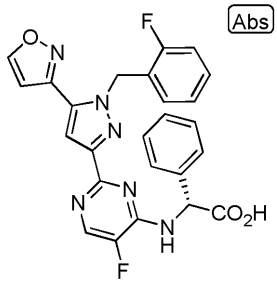


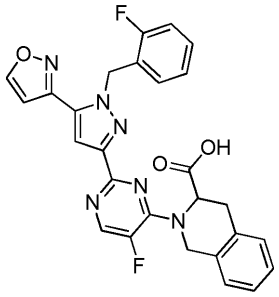
I-114

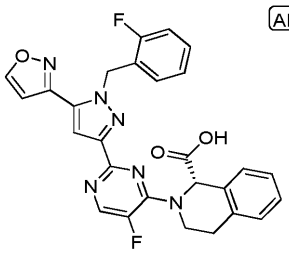

I-115

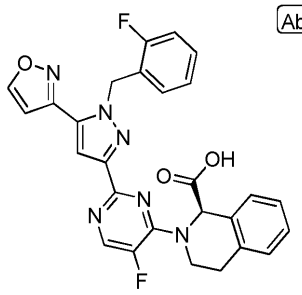
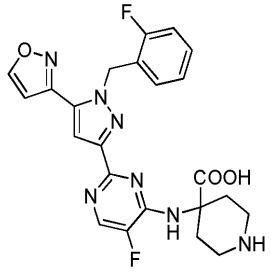
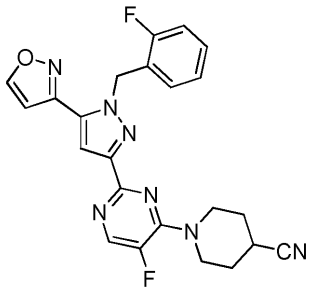
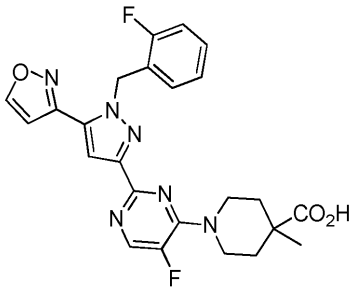
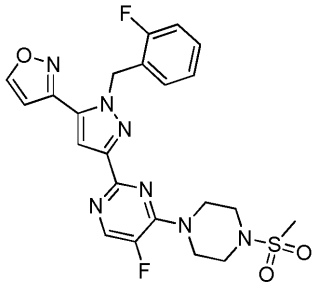
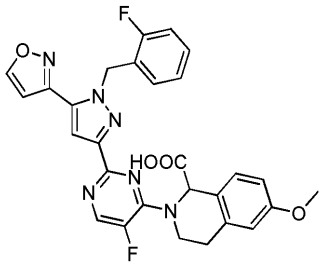
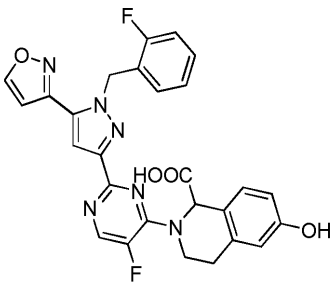
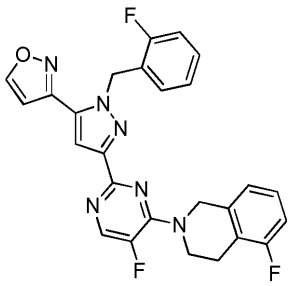

I-116

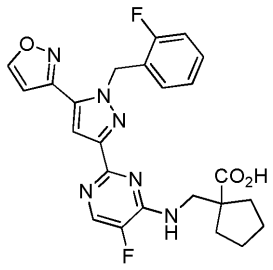
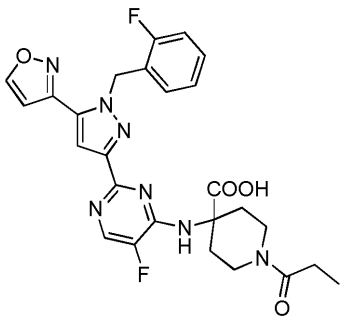
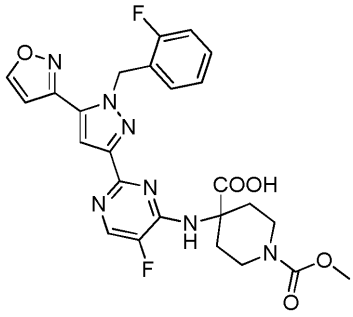
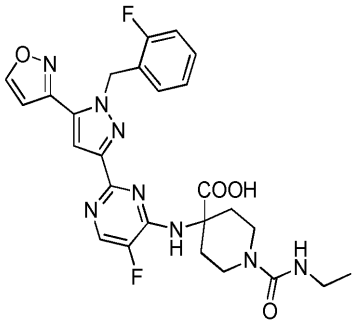
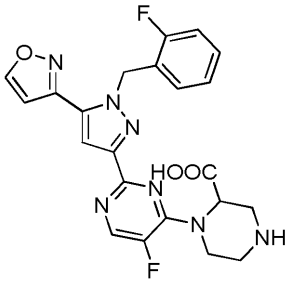
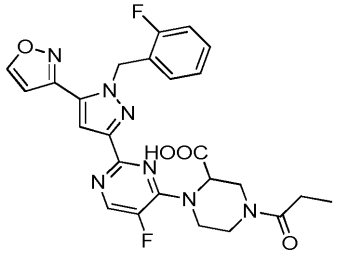
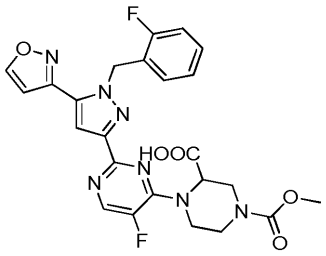
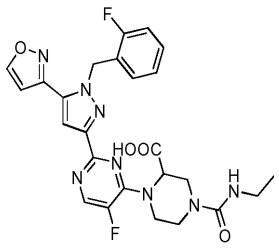

I-117

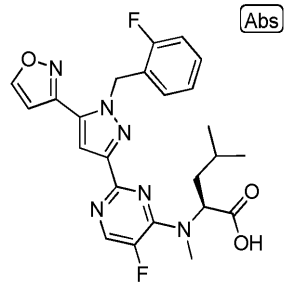
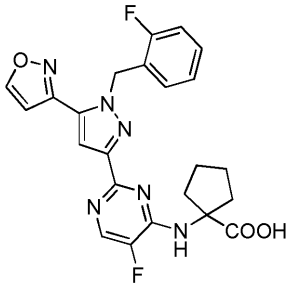
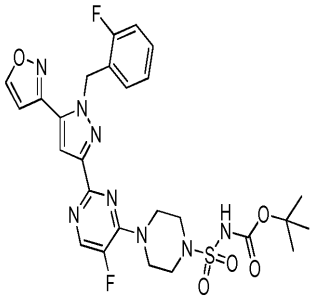
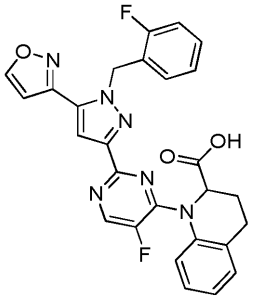
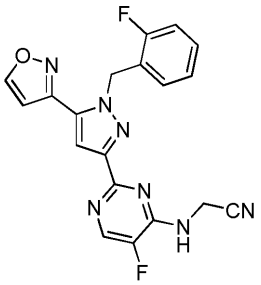
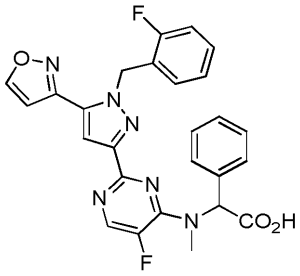
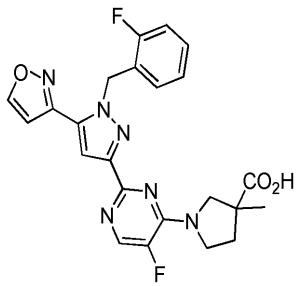
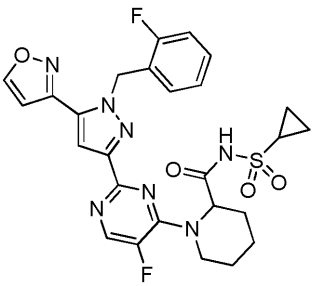

I-118

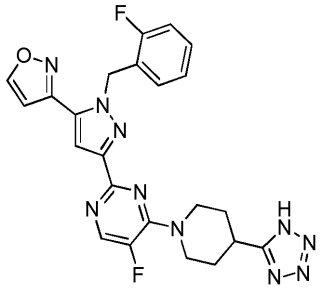
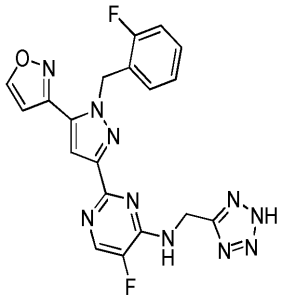
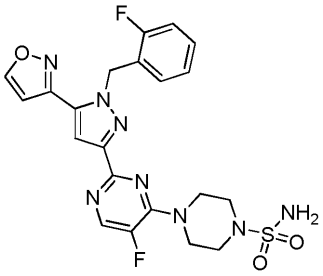
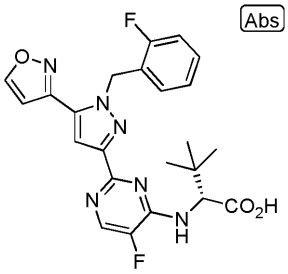
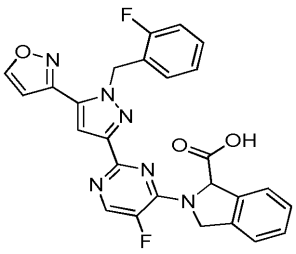
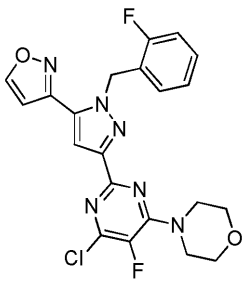
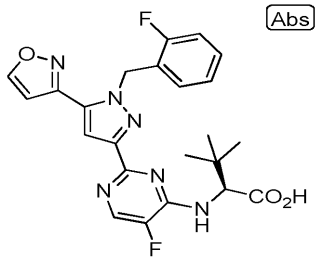
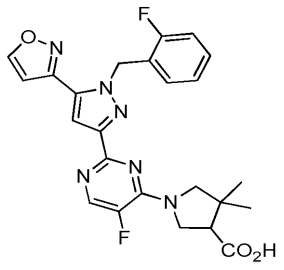

I-119

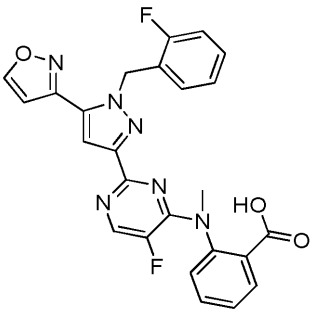

I-120

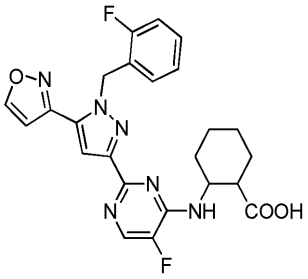
 I-121	 I-122
 I-123	 I-124
 I-125	 I-126
 I-127	 I-128

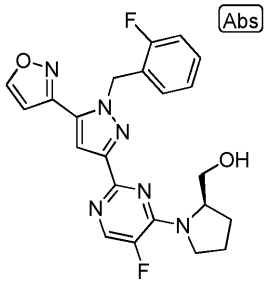
 I-129	 I-130
 I-131	 I-132
 I-133	 I-134
 I-135	 I-136

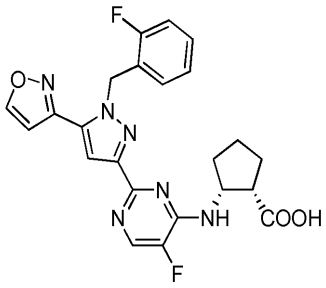
 I-137	 I-138
 I-139	 I-140
 I-141	 I-142
 I-143	 I-144

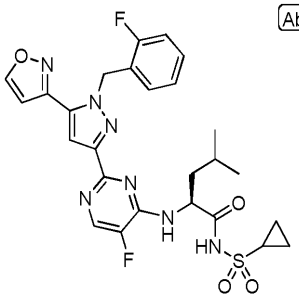
 I-145	 I-146
 I-147	 I-148
 I-149	 I-150
 I-151	 I-152

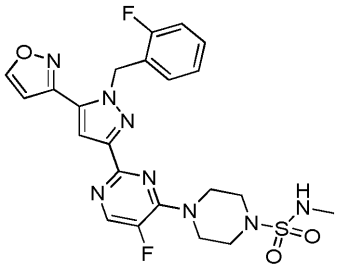

I-153

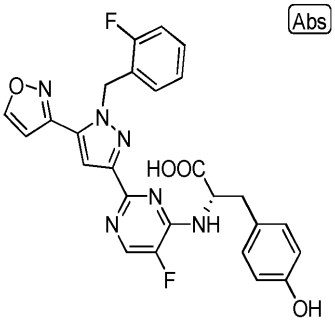

I-154

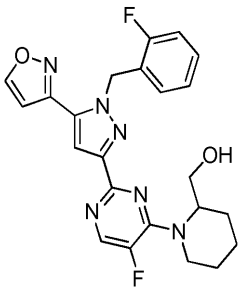

I-155

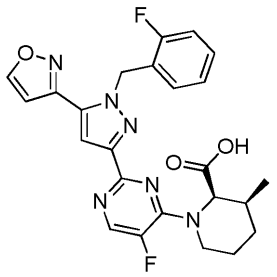

I-156


I-157

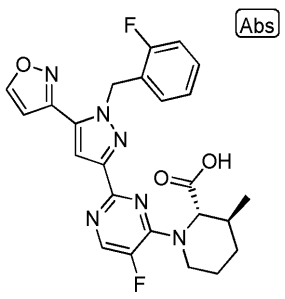

I-158


I-159

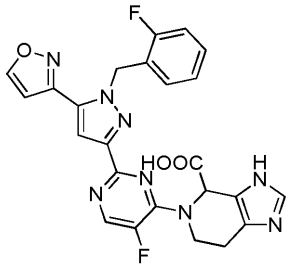

I-160



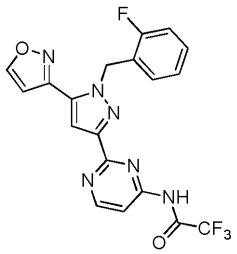
I-161



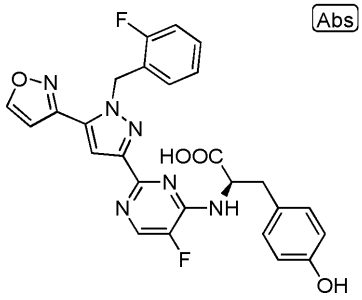
I-162



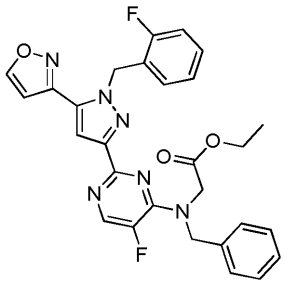
I-163



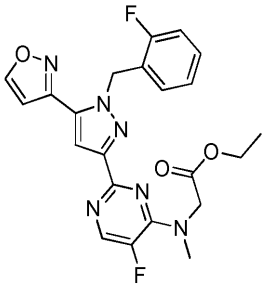
I-164

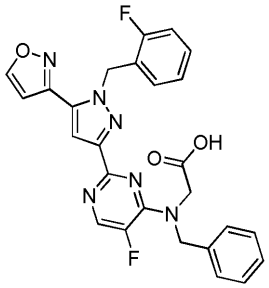


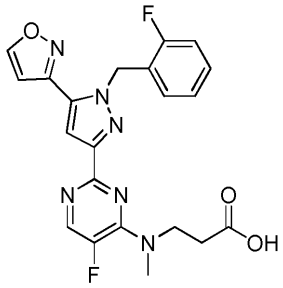
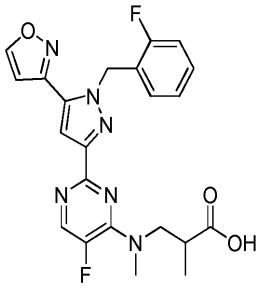
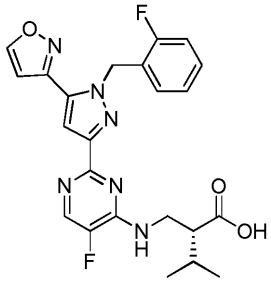
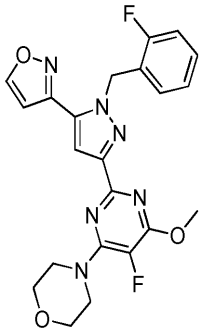
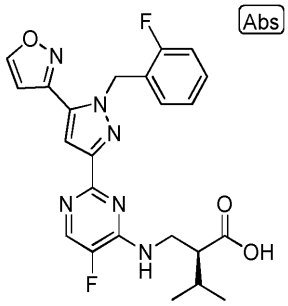
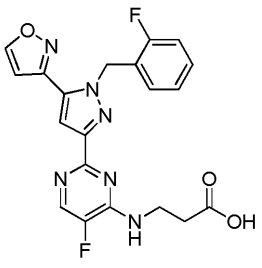
I-165

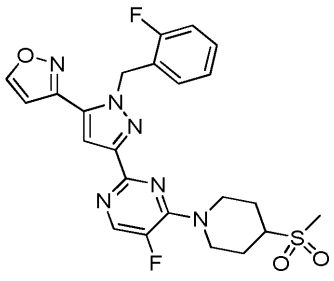


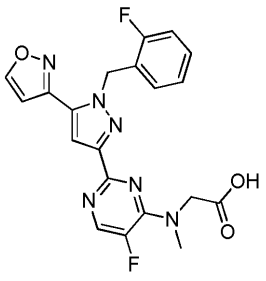
I-166

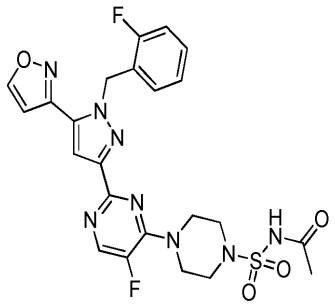


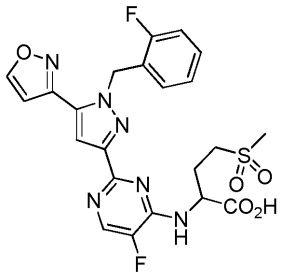


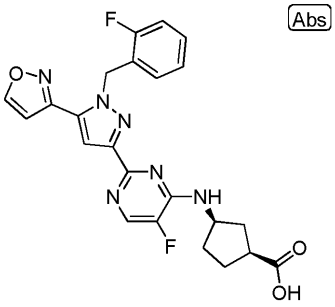
I-167	I-168
 I-169	 I-170
 I-171	 I-172
 I-173	 I-174

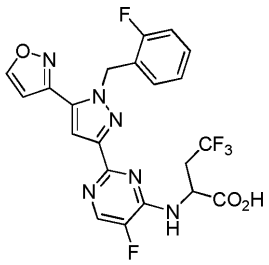

I-175

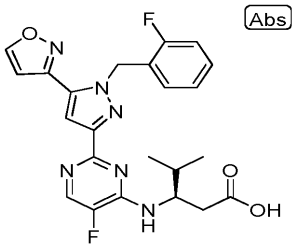

I-176

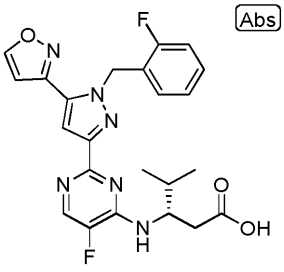

I-177

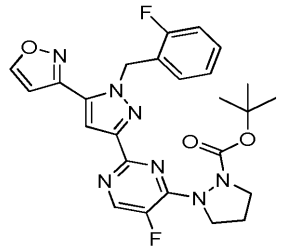

I-178

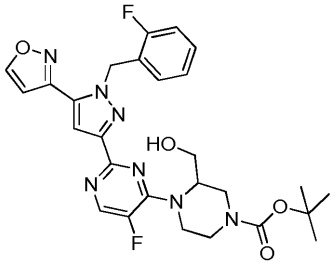

I-179

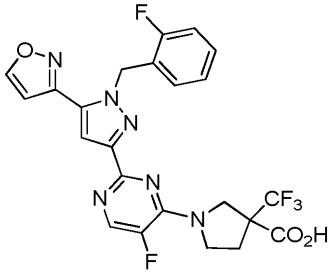

I-180

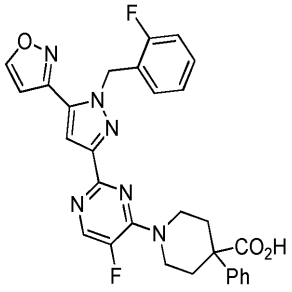

I-181

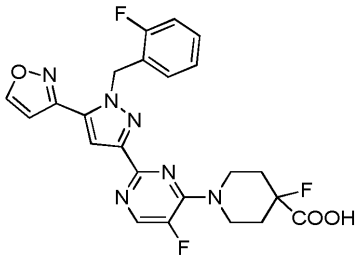

I-182

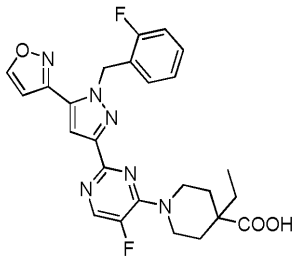

I-183

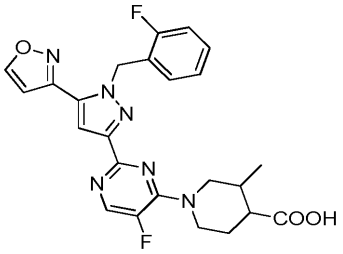

I-184

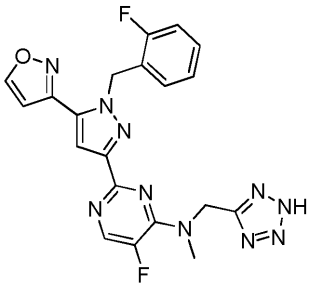

I-185

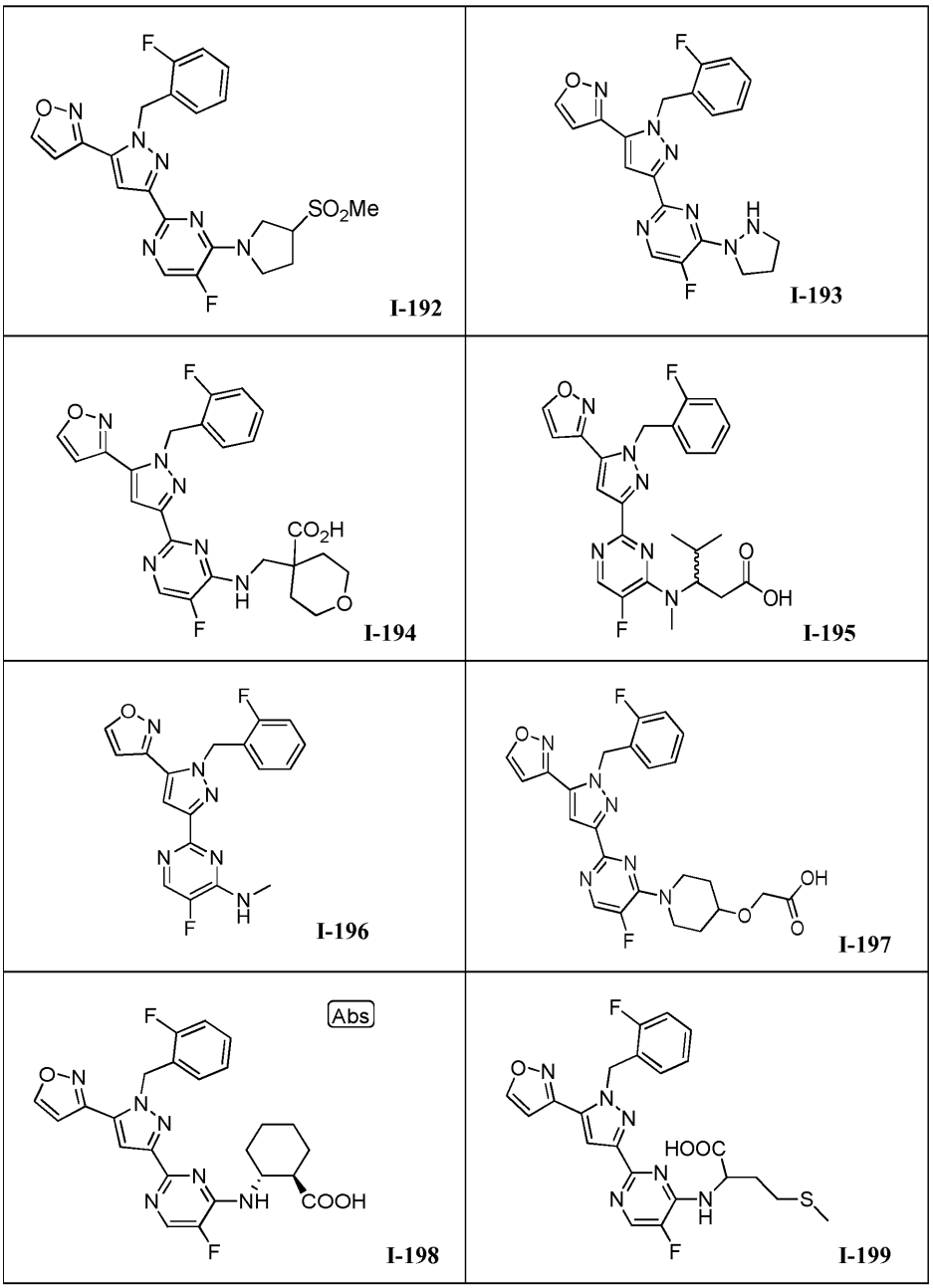

I-186

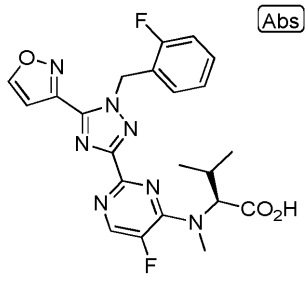
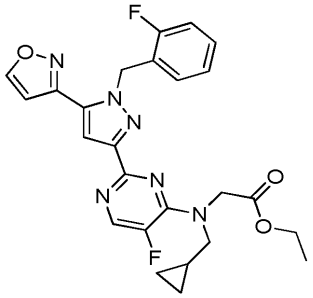
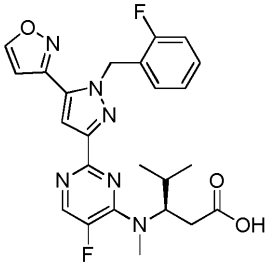
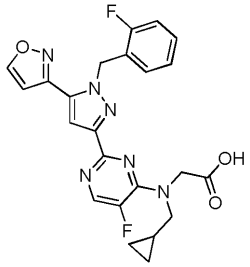
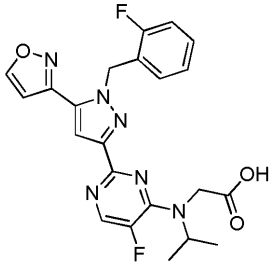
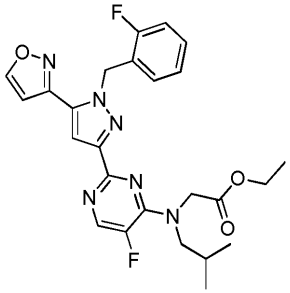
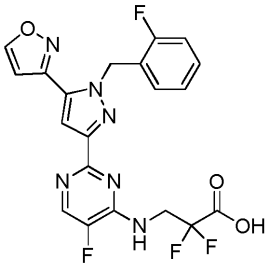
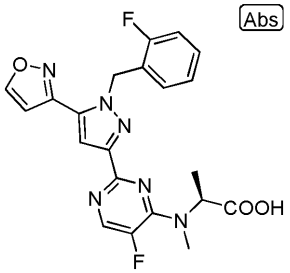

I-188

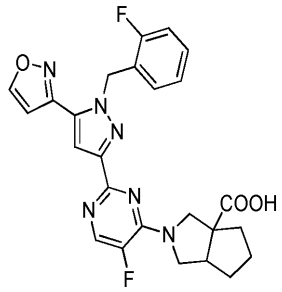

I-189

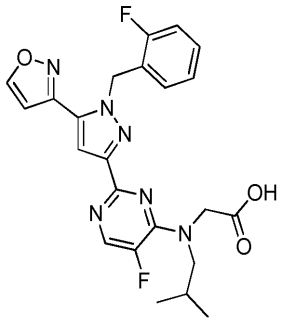

I-190

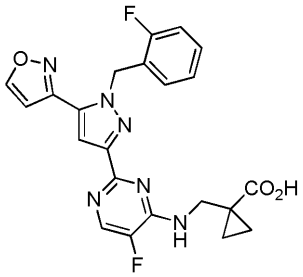

I-191

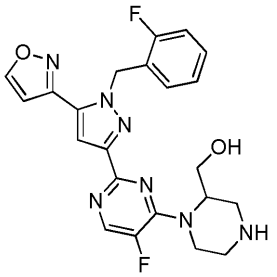

I-192
I-193
I-194
I-195
I-196
I-197
Abs
I-198
I-199

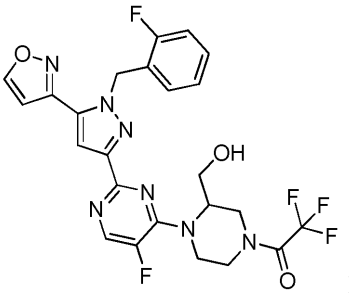
 I-200	 I-201
 I-202	 I-203
 I-204	 I-205
 I-206	 I-207

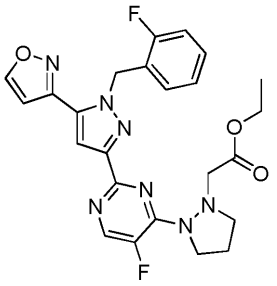

I-208

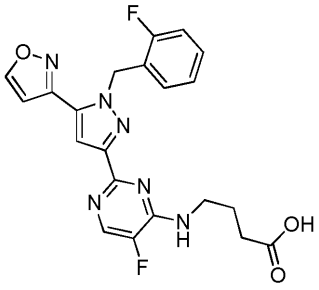

I-209

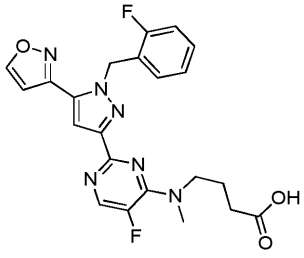

I-210

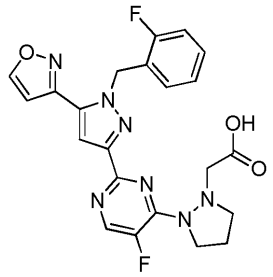
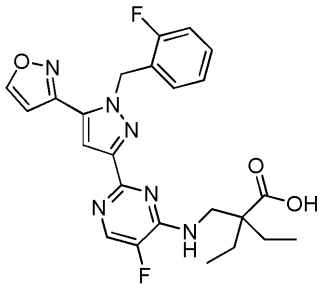
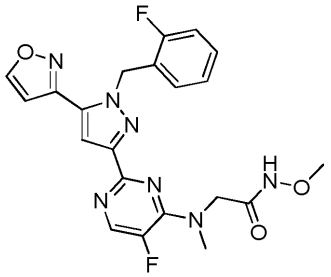
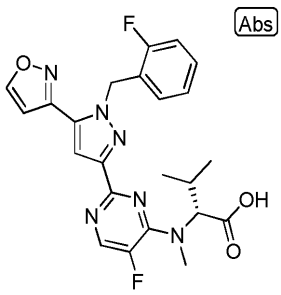
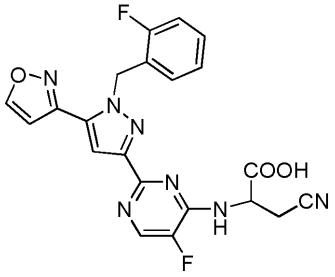
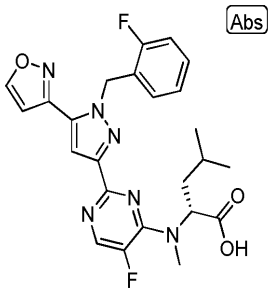
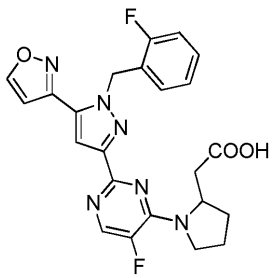
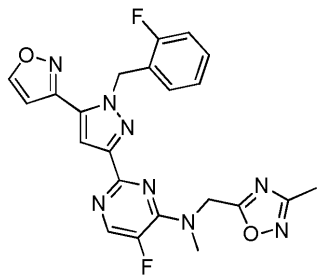

I-211

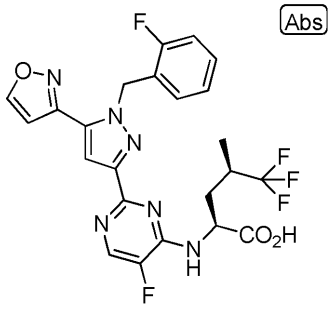

I-212


I-213

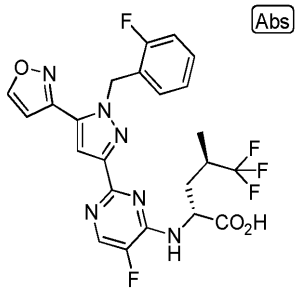

I-214


I-215

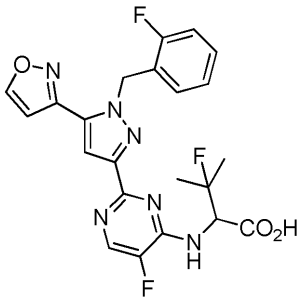
 I-216	 I-217
 I-218	 I-219
 I-220	 I-221
 I-222	 I-223



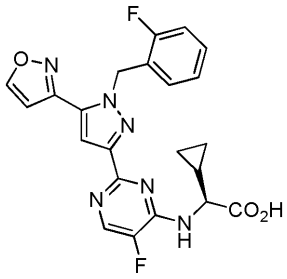
I-224



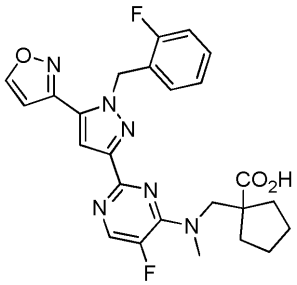
I-225



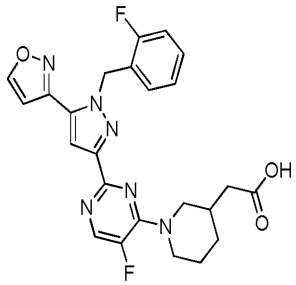
I-226



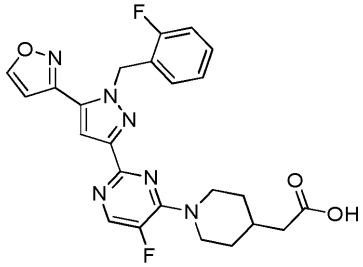
I-227



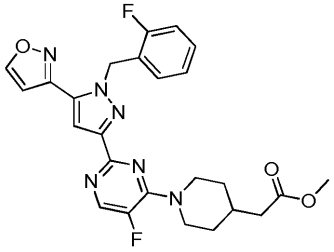
I-228



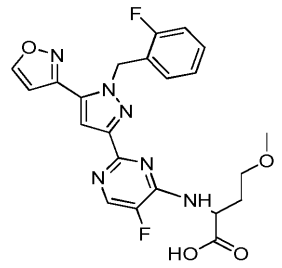
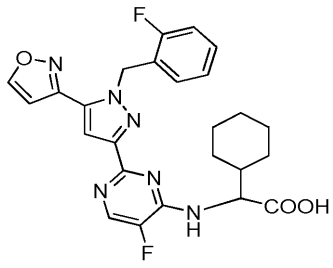
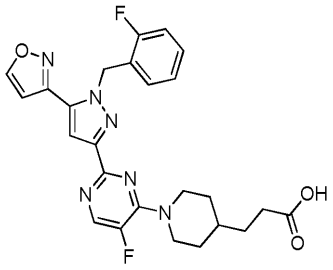
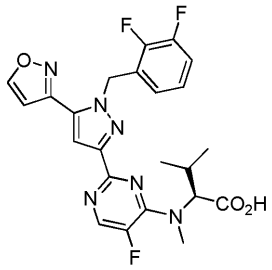
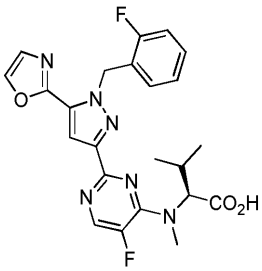
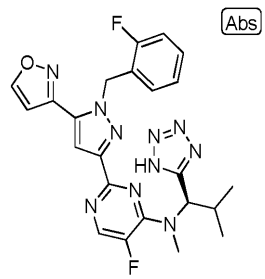
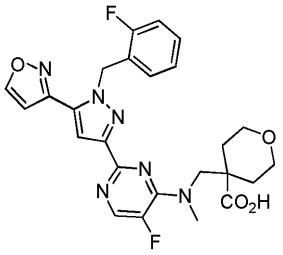
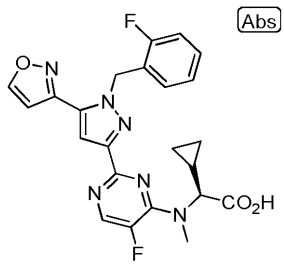
I-229

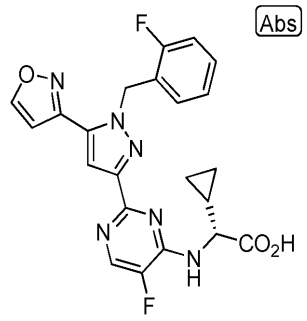
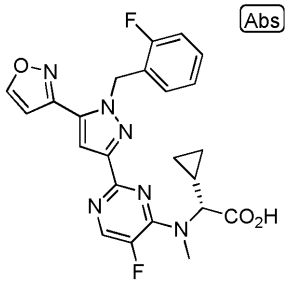
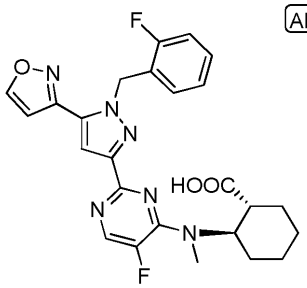
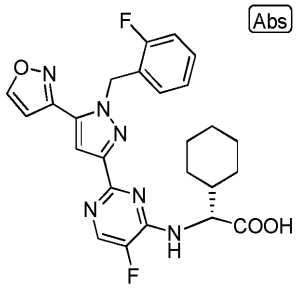
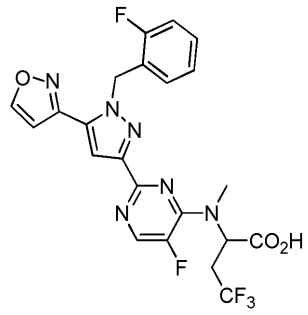
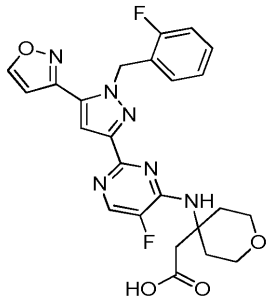
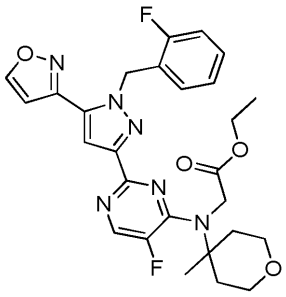
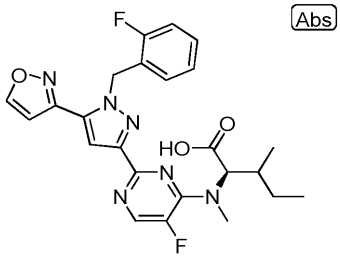


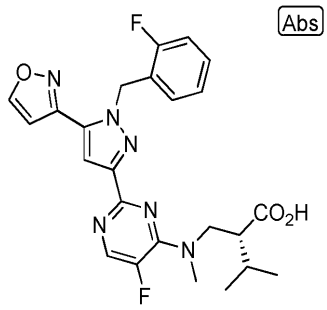
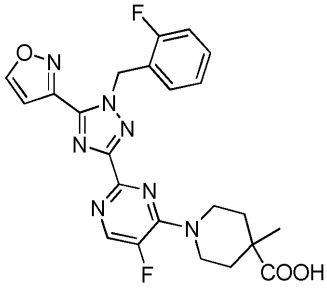
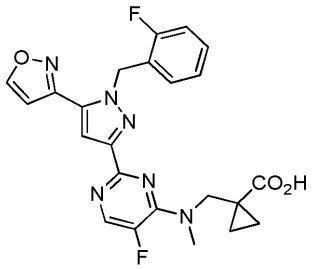
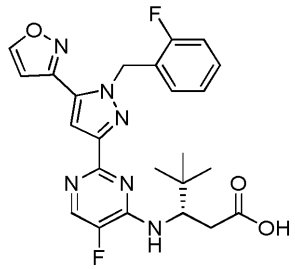
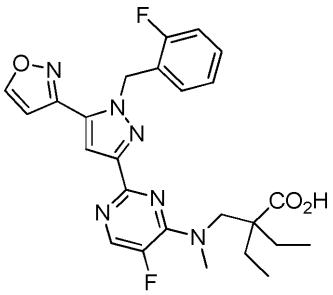
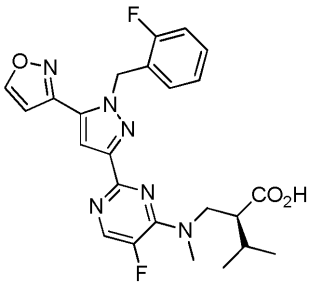
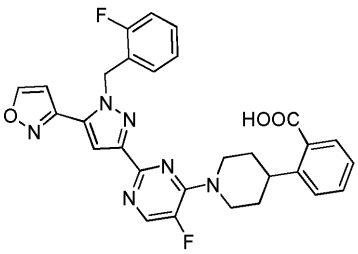
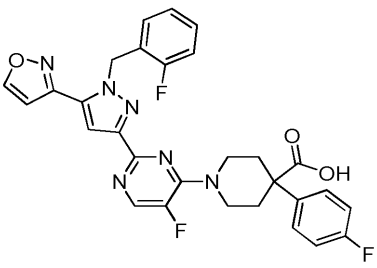
I-230

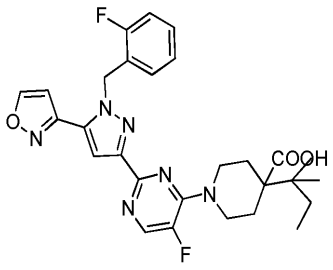


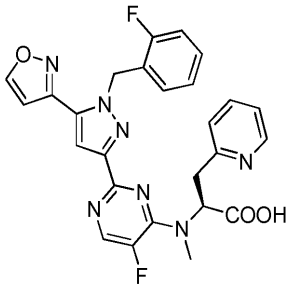
I-231

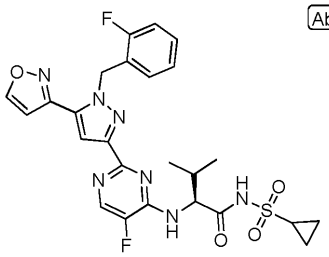
 I-232	 I-233
 I-234	 I-235
 I-236	 I-237
 I-238	 I-239

 I-240	 I-241
 I-242	 I-243
 I-244	 I-245
 I-246	 I-247

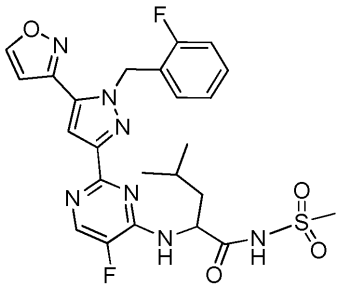
 I-248	 I-249
 I-250	 I-251
 I-252	 I-253
 I-254	 I-255

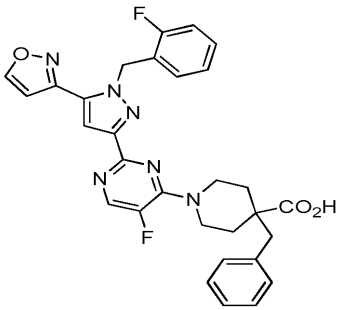

I-256

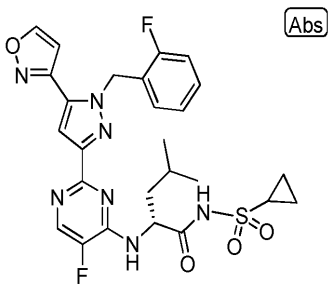

I-257



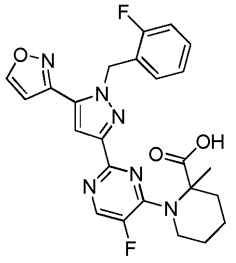
I-258

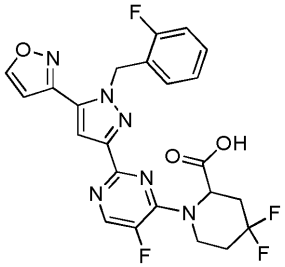

I-259

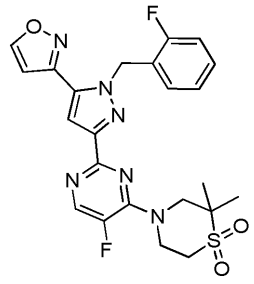

I-260

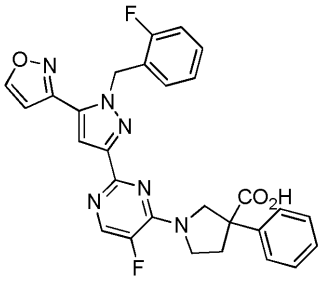


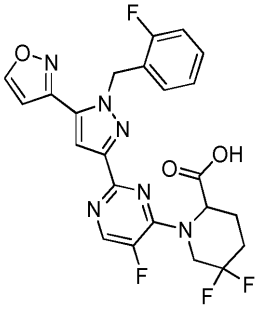
I-261

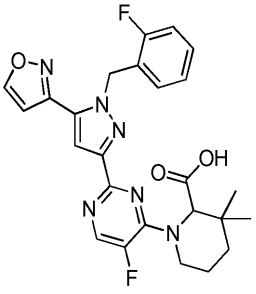

I-262

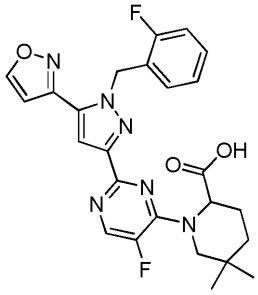

I-263

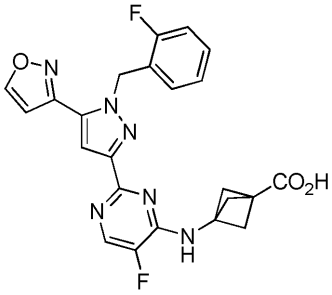

I-264

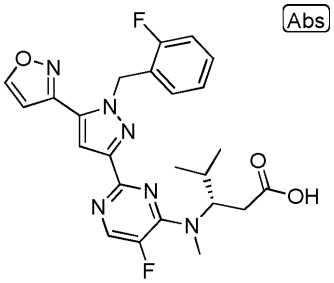

I-265

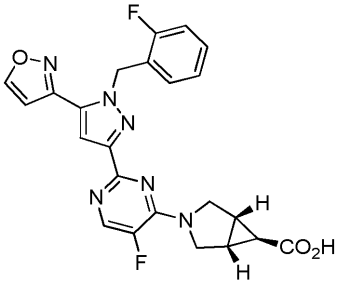

I-266


I-267

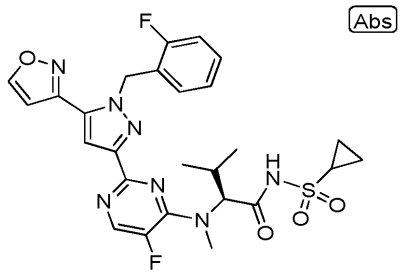
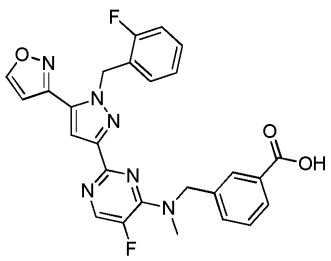
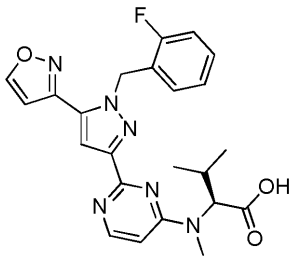
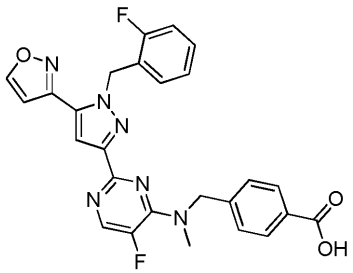
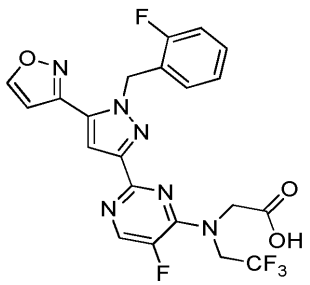
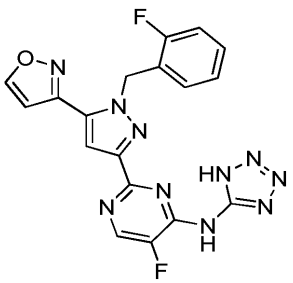

I-268

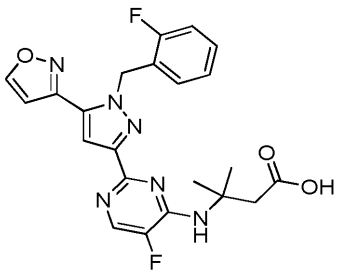
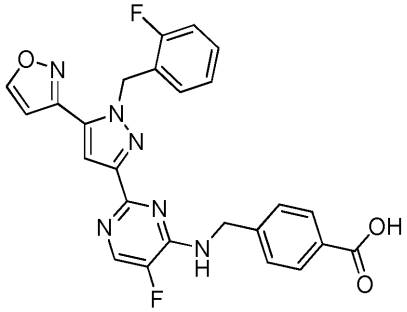
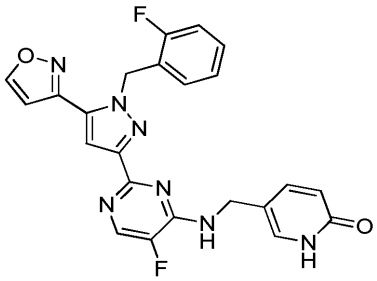
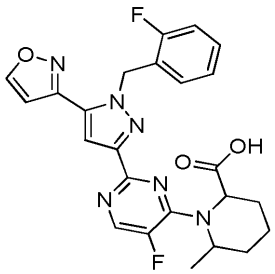
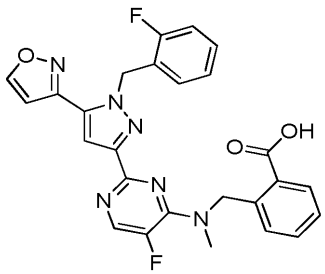
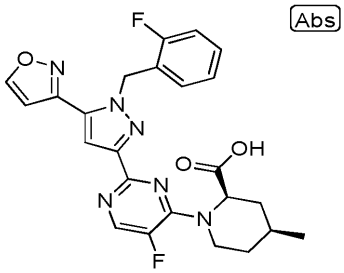
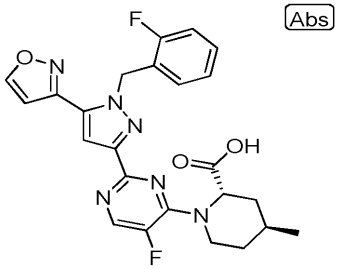
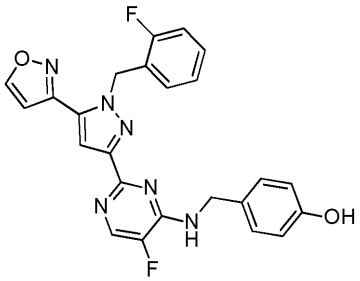

I-269

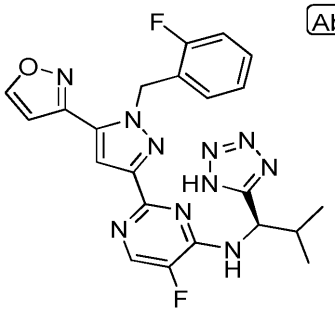
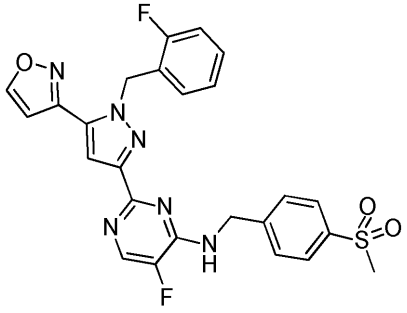
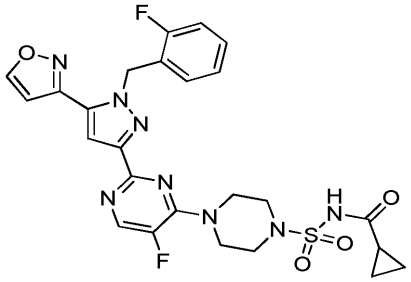
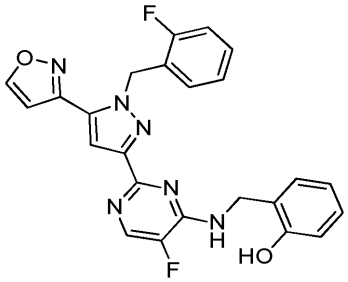
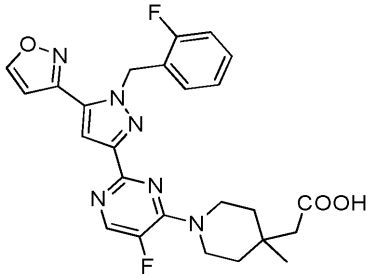
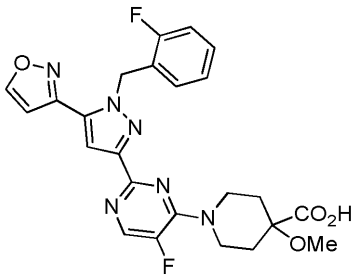
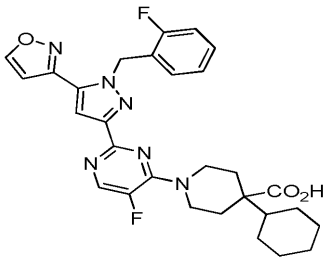
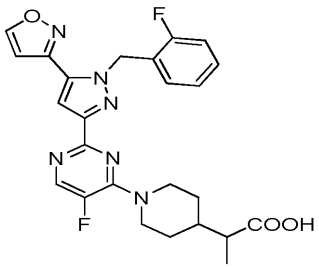

I-270

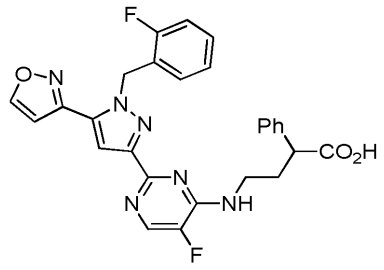
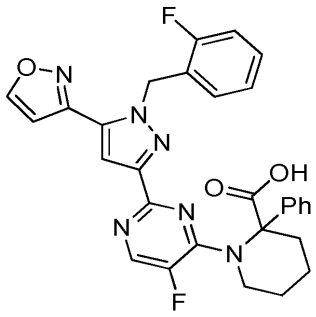
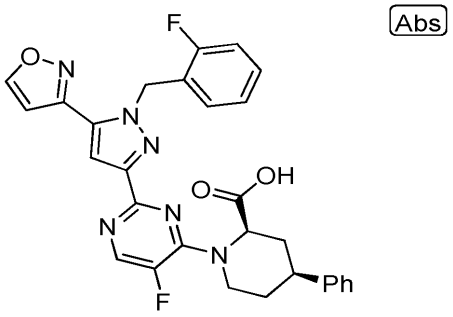
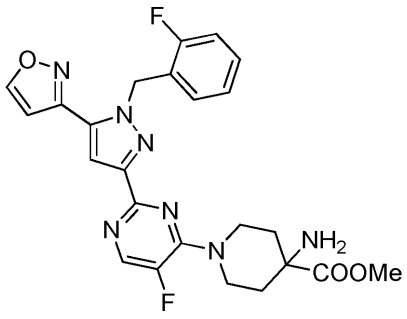
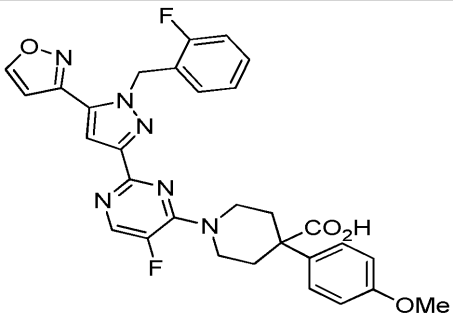
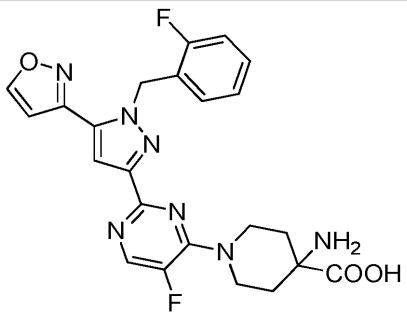
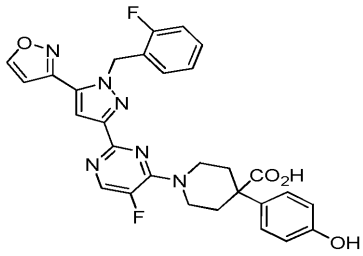
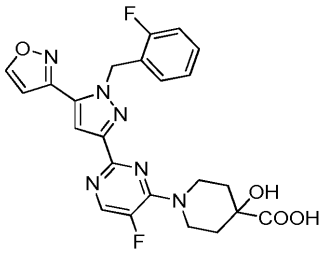

I-271

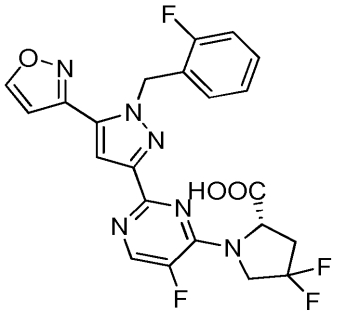
【表１Ｂ】

 I-187	 I-274
 I-272	 I-275
 I-273	 I-276

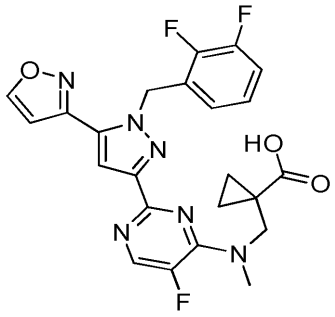
 I-277	 I-280
 I-278	 I-281
 I-279	 I-282
 I-283	 I-286

 I-284	 I-287
 I-285	 I-288
 I-289	 I-293
 I-290	 I-294

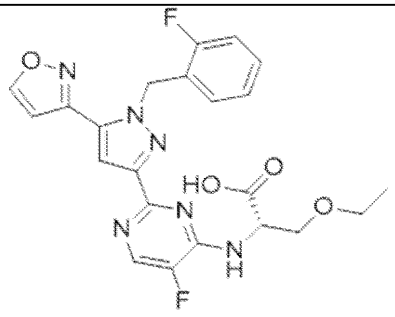
 I-292	 I-291
 I-295	 I-298
 I-296	 I-299
 I-297	 I-300



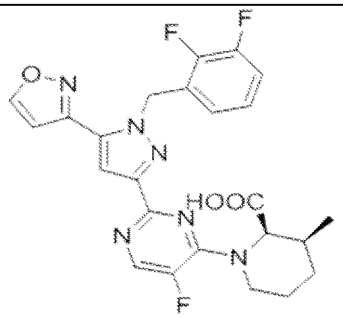
I-301



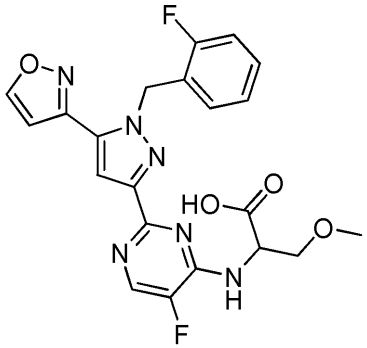
I-304



I-302

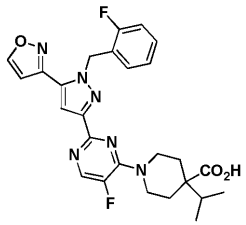
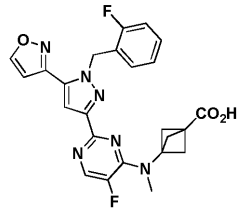
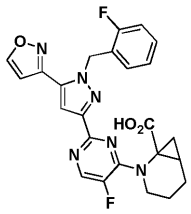
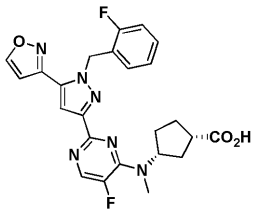
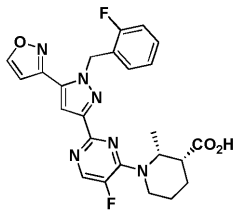
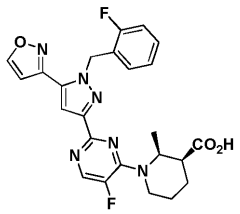
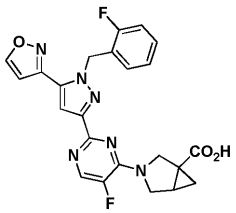
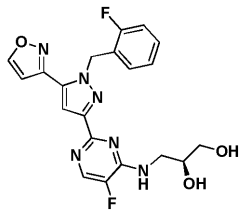


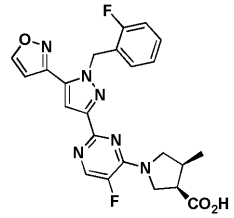
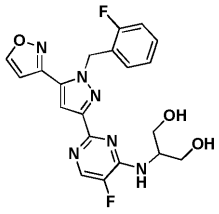
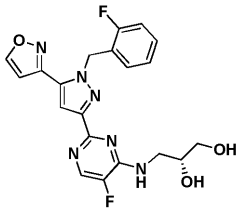
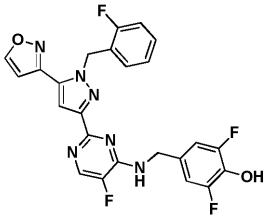
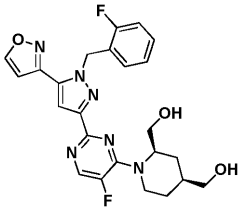
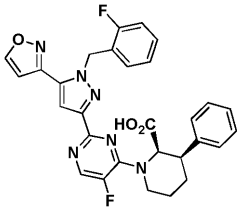
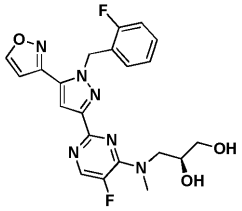
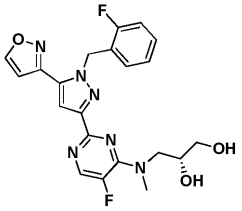
I-305

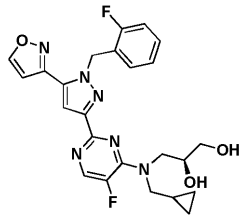
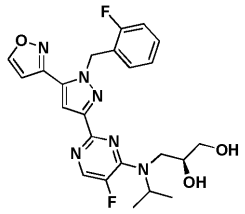
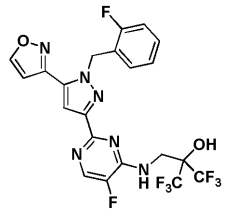
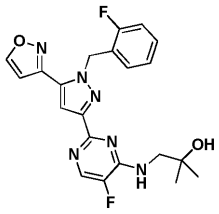
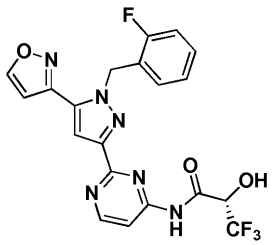
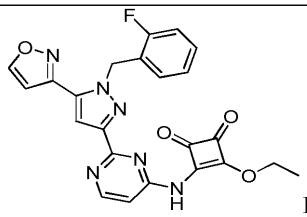
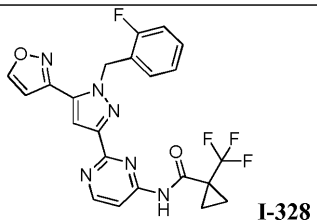
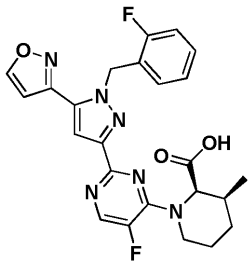


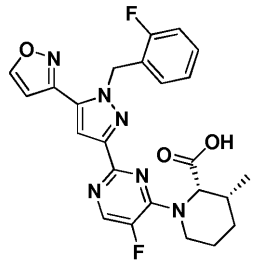
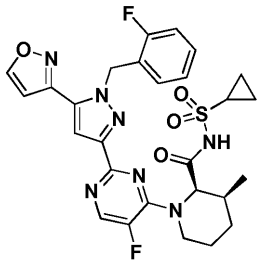
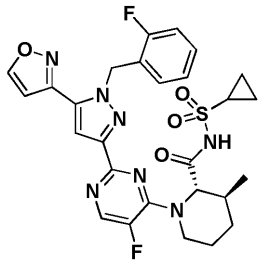
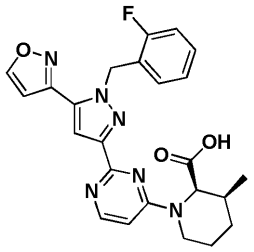
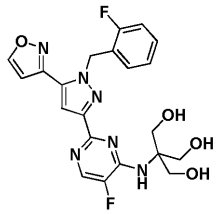
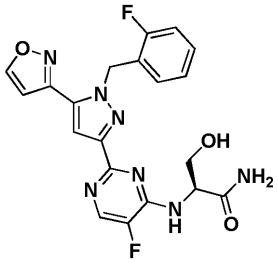
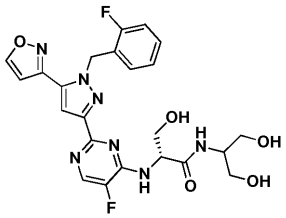
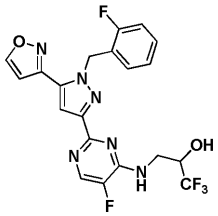
I-303

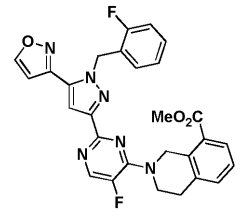
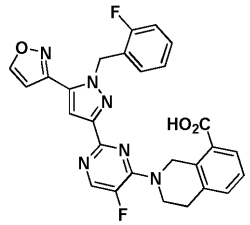
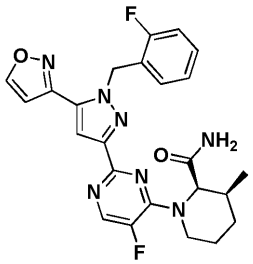
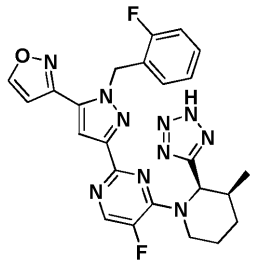
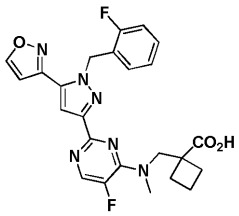
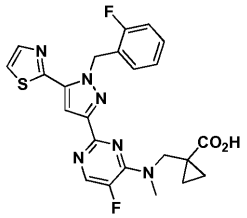
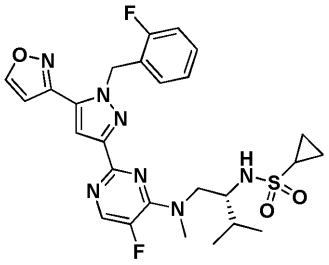
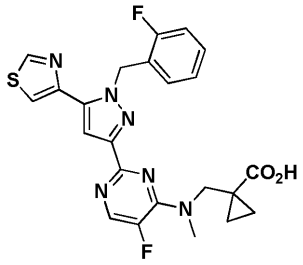
【表１Ｃ】

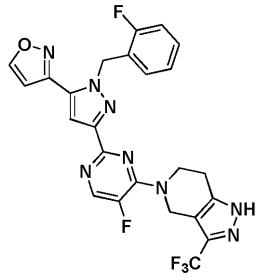
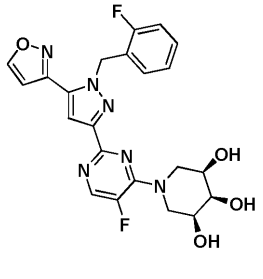
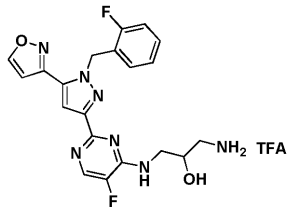
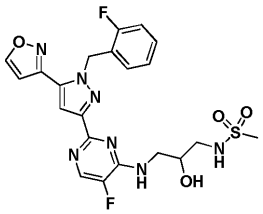
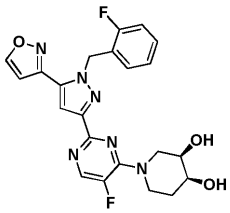
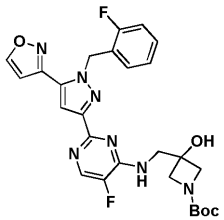
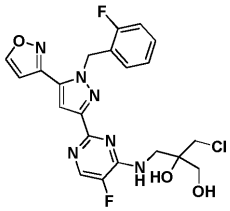
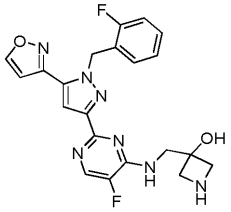
 I-306	 I-307
 I-308	 I-309
 I-310	 I-311
 I-312	 I-313

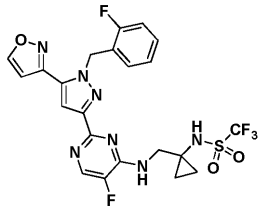
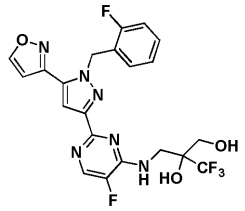
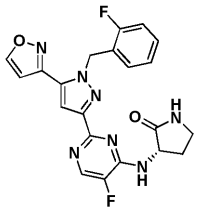
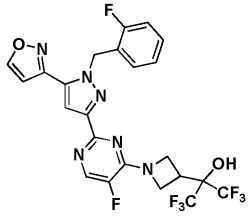
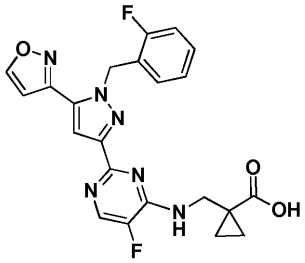
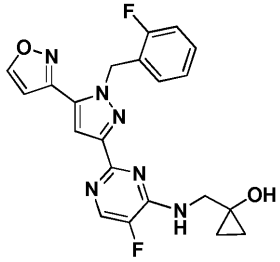
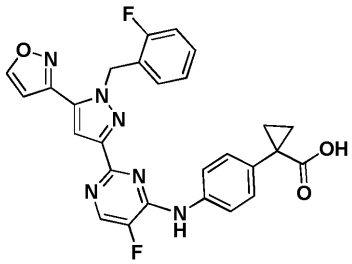
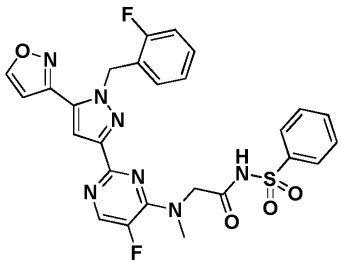
 I-314	 I-315
 I-316	 I-317
 I-318	 I-319
 I-320	 I-321

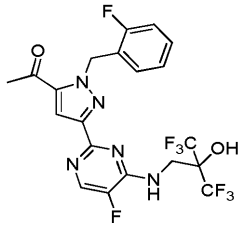
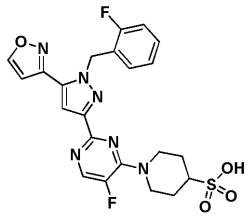
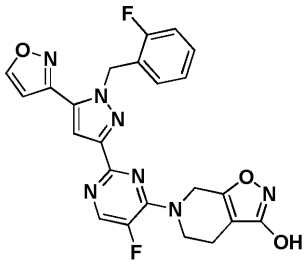
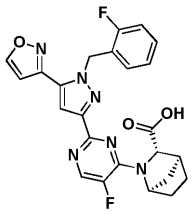
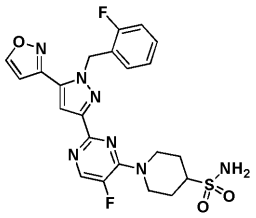
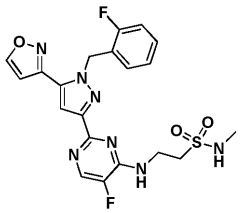
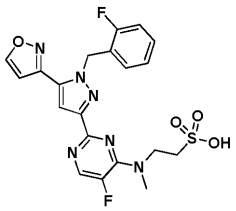
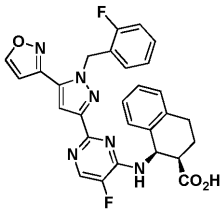
 I-322	 I-323
 I-324	 I-325
 I-326	 I-327
 I-328	 I-329

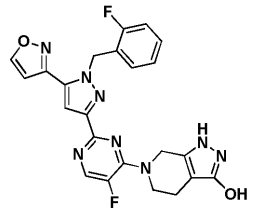
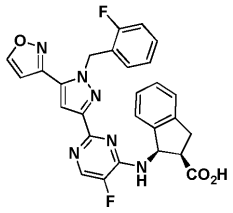
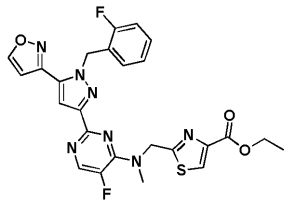
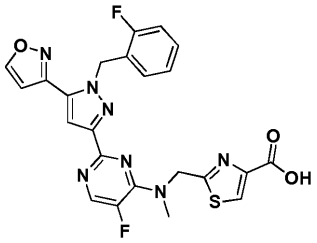
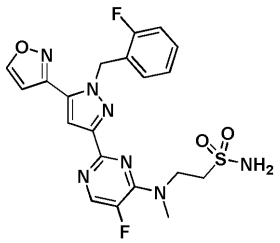
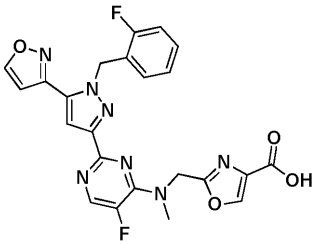
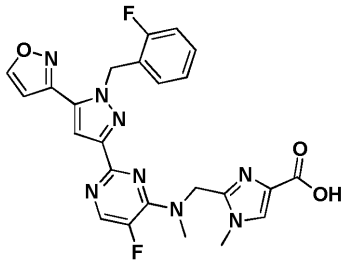
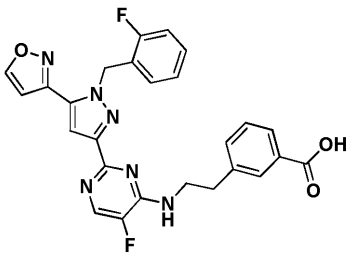
 I-330	 I-331
 I-332	 I-333
 I-334	 I-335
 I-336	 I-337

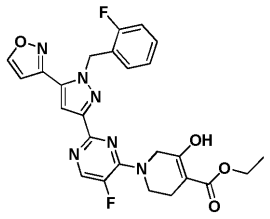
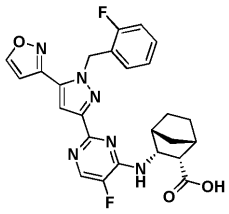
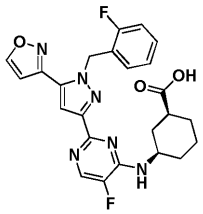
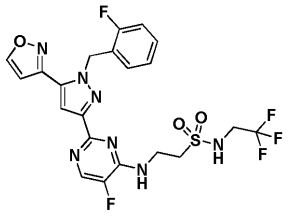
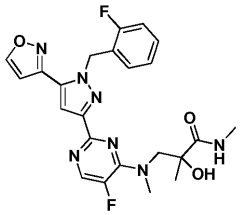
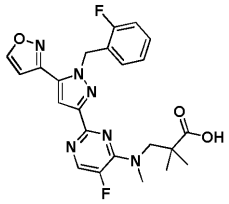
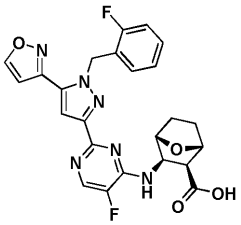
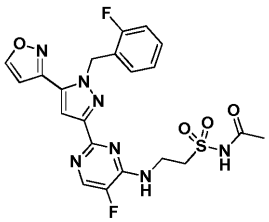
 I-338	 I-339
 I-340	 I-341
 I-342	 I-343
 I-344	 I-345

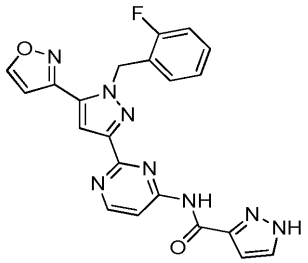
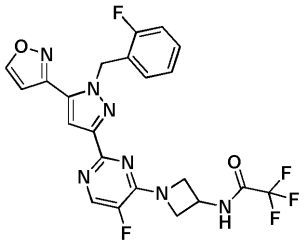
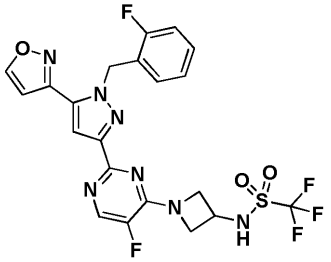
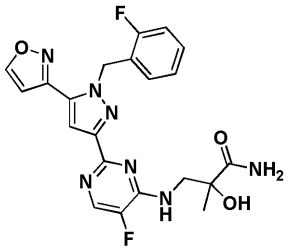
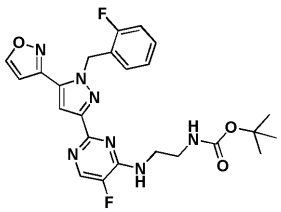
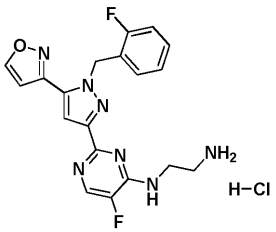
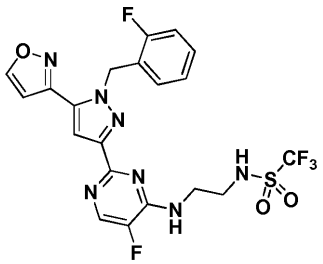
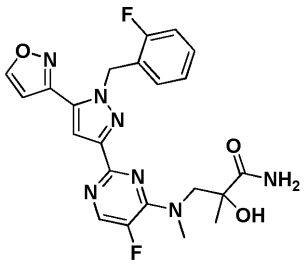
 I-346	 I-347
 I-348	 I-349
 I-350	 I-351
 I-352	 I-353

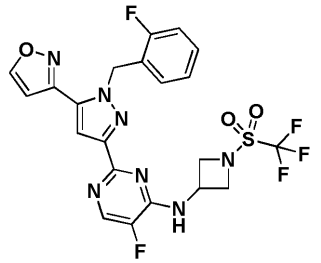
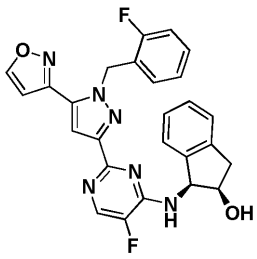
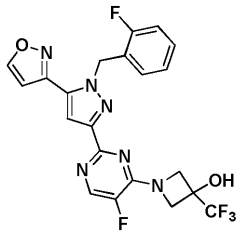
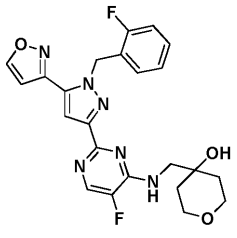
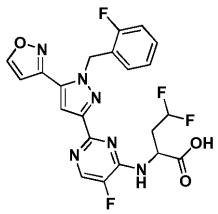
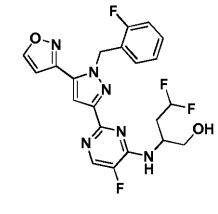
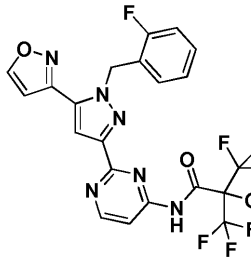
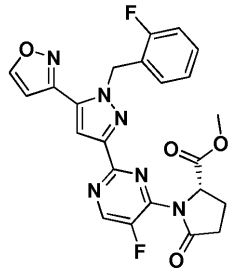
 I-354	 I-355
 I-356	 I-357
 I-358	 I-359
 I-360	 I-361

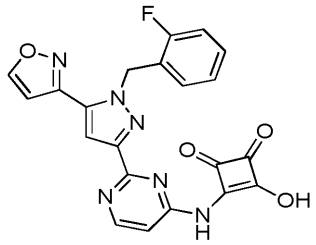
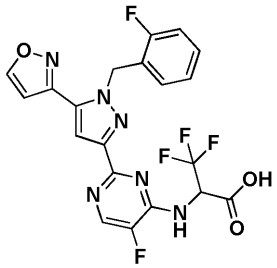
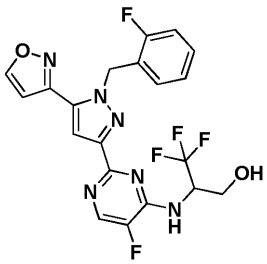
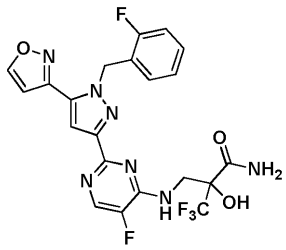
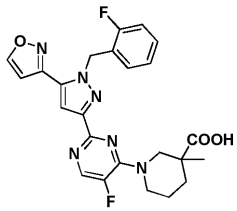
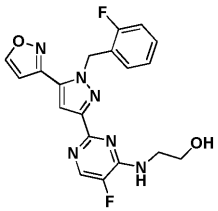
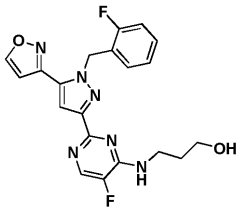
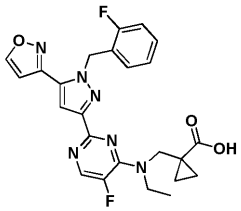
 I-362	 I-363
 I-364	 I-365
 I-366	 I-367
 I-368	 I-369

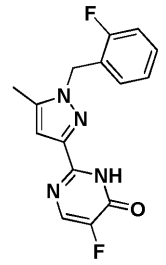
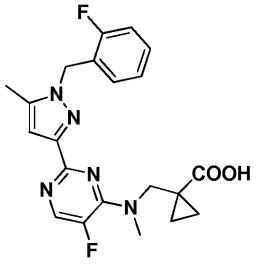
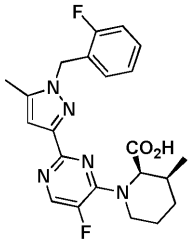
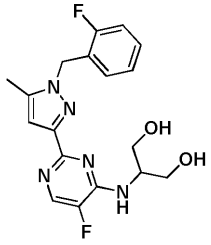
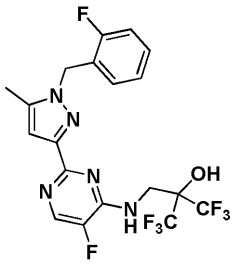
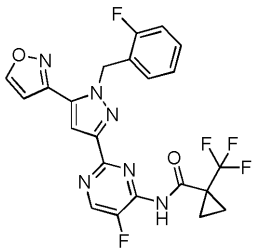
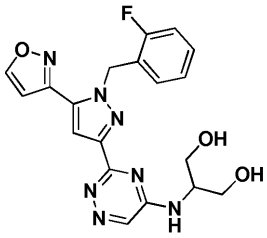
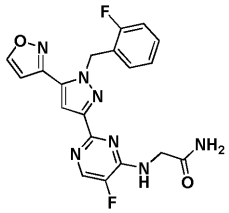
 I-370	 I-371
 I-372	 I-373
 I-374	 I-375
 I-376	 I-377

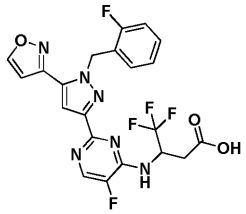
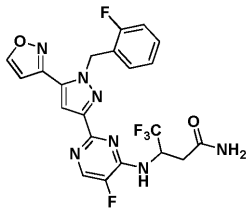
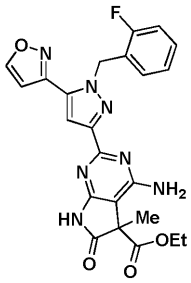
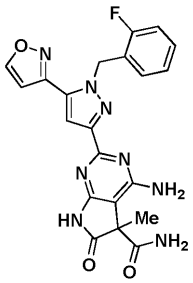
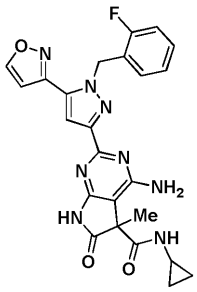
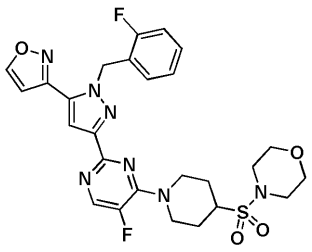
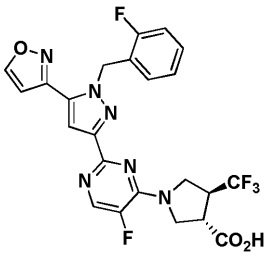
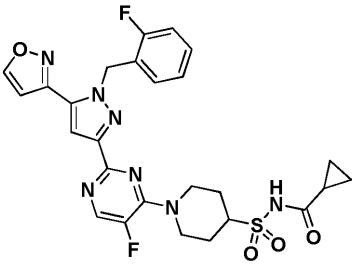
 I-378	 I-379
 I-380	 I-381
 I-382	 I-383
 I-384	 I-385

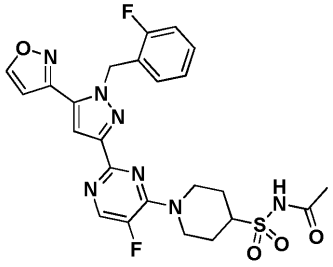
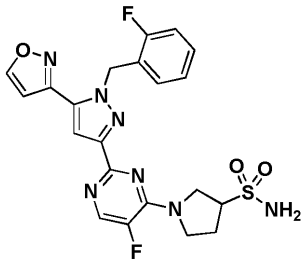
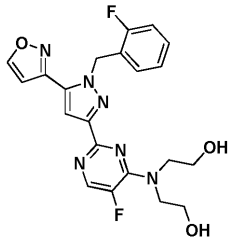
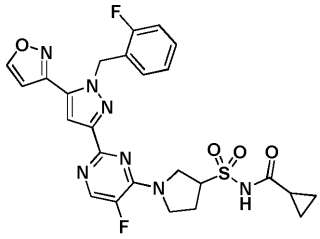
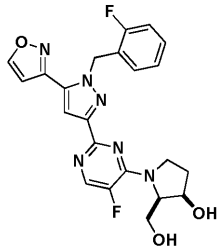
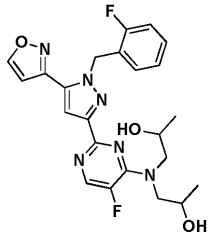
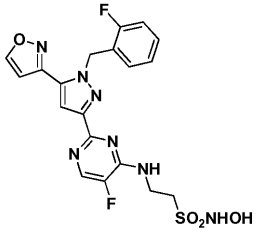
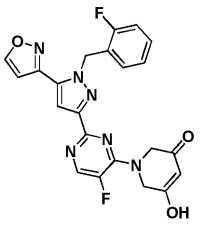
 I-386	 I-387
 I-388	 I-389
 I-390	 I-391
	

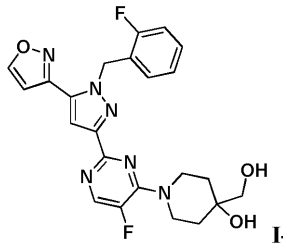
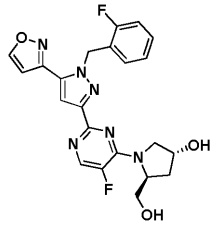
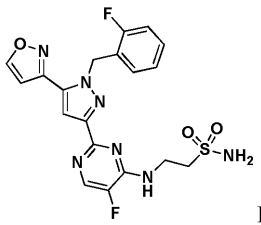
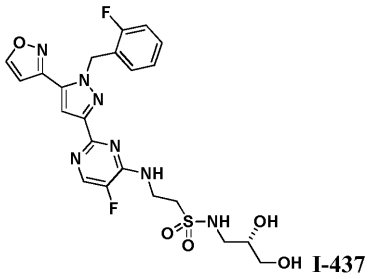
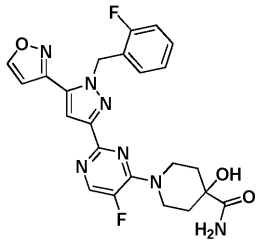
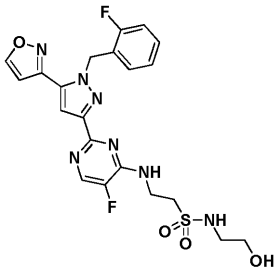
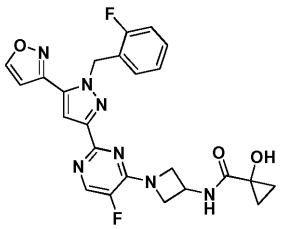
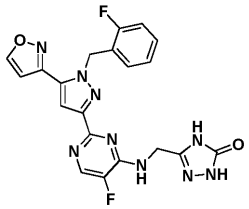
I-392	I-393
	
I-394	I-395
	
I-396	I-397
	
I-398	I-399
	

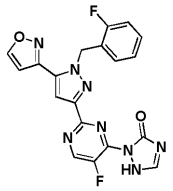
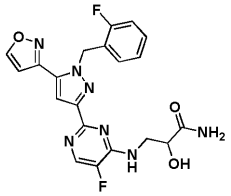
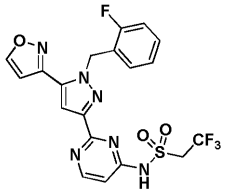
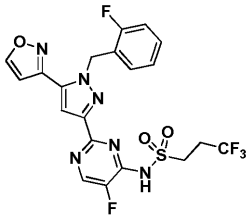
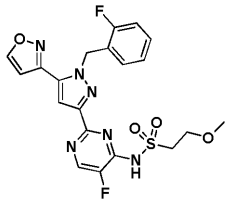
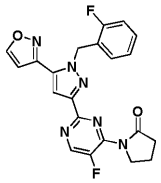
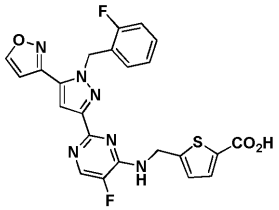
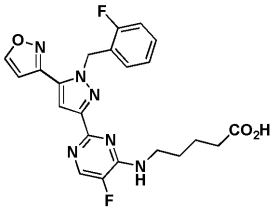
I-400	I-401
 I-402	 I-403
 I-404	 I-405
 I-406	 I-407
 I-408	 I-409

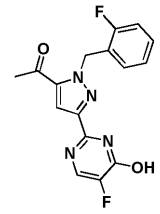
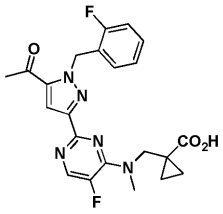
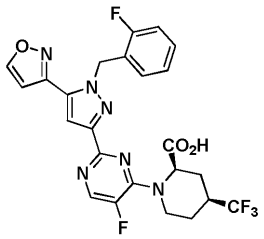
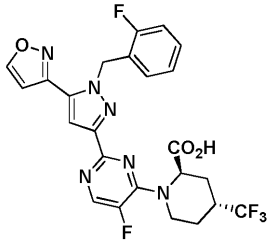
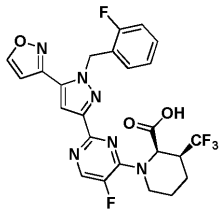
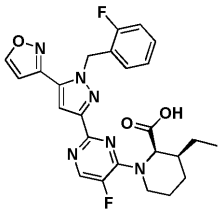
 I-410	 I-411
 I-412	 I-413
 I-414	 I-415
 I-416	 I-417

 I-418	 I-419
 I-420	 I-421
 I-422	 I-423
 I-424	 I-425

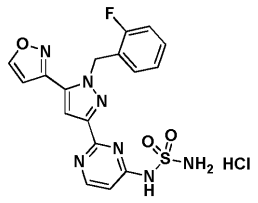
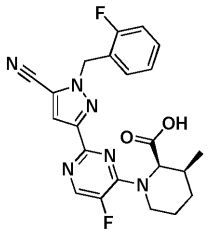
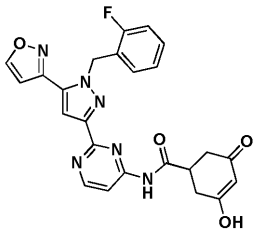
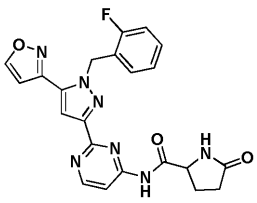
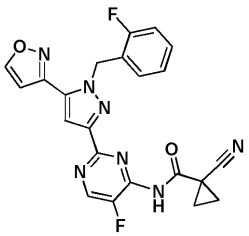
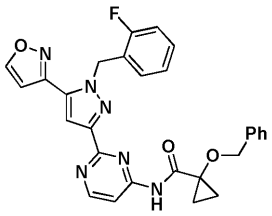
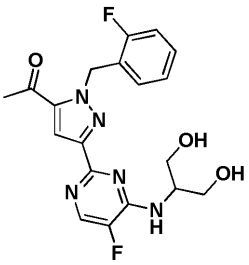
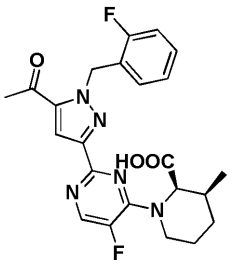
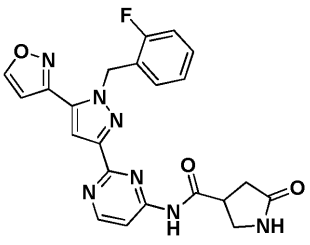
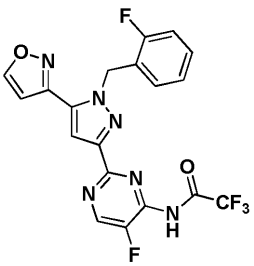
 I-426	 I-427
 I-428	 I-429
 I-430	 I-431
 I-432	 I-433

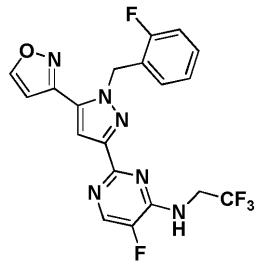
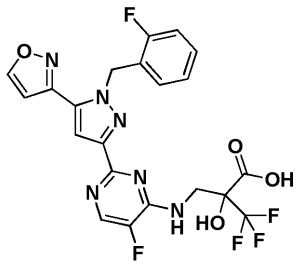
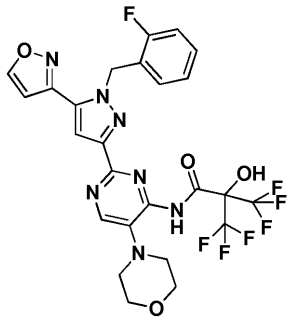
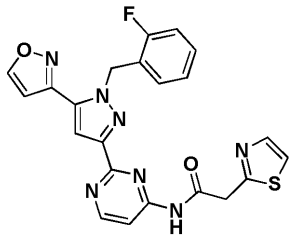
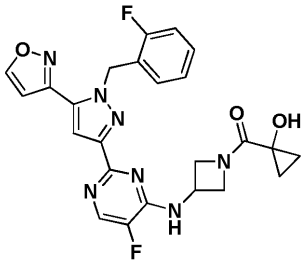
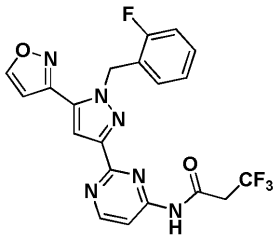
 I-434	 I-435
 I-436	 I-437
 I-438	 I-439
 I-440	 I-441

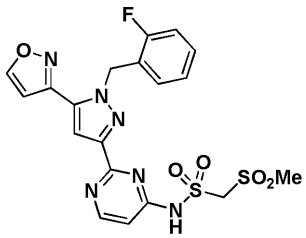
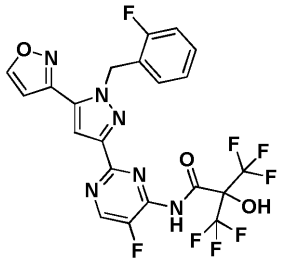
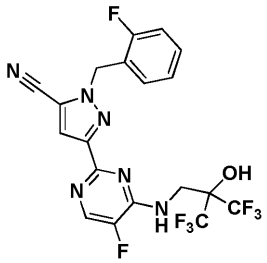
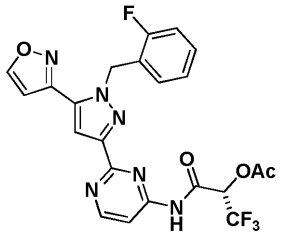
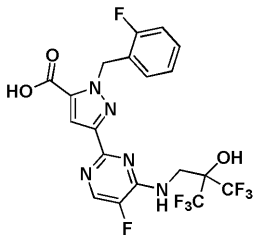
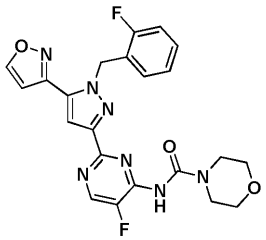
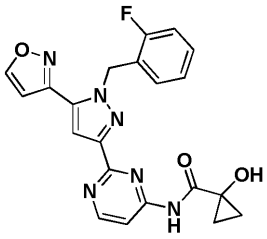
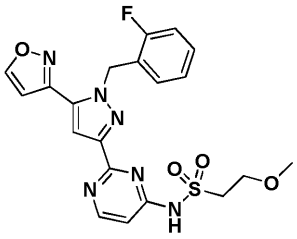
 I-442	 I-443
 I-444	 I-445
 I-446	 I-447
 I-448	 I-449

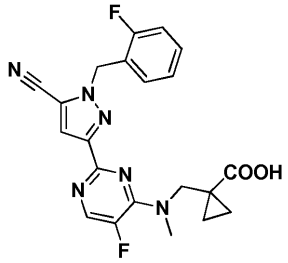
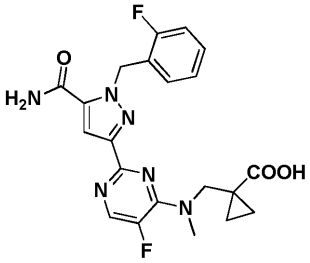
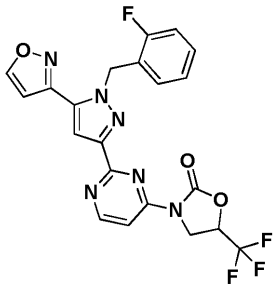
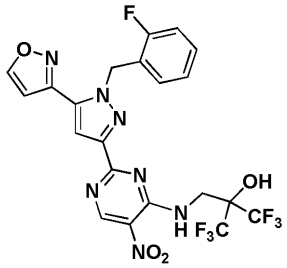
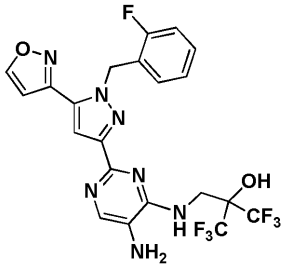
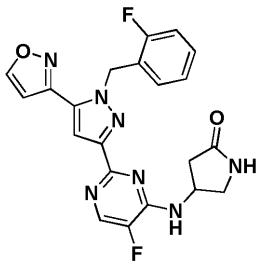
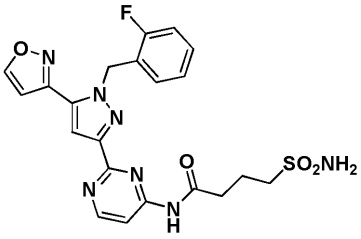
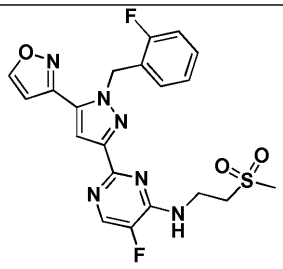
 I-450	 I-451
 I-452	 I-453
 I-454	 I-455

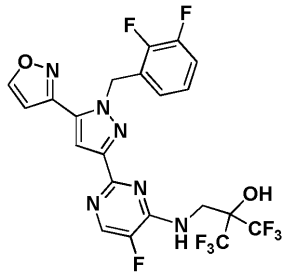
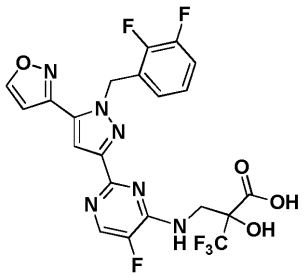
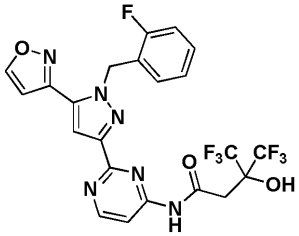
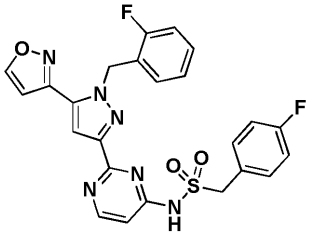
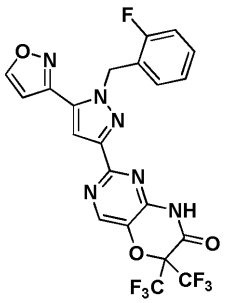
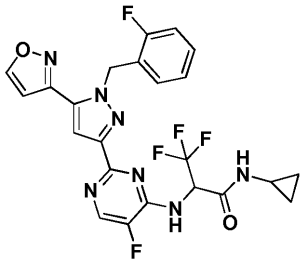
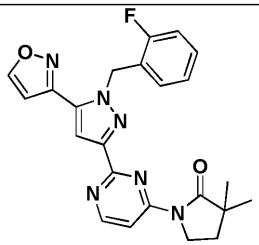
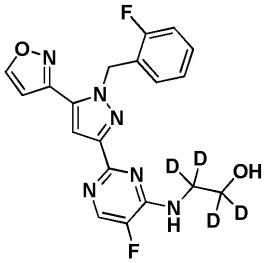
【表ＩＤ】

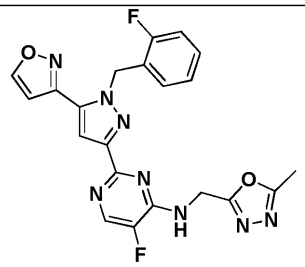
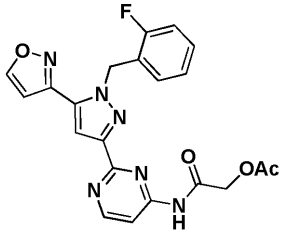
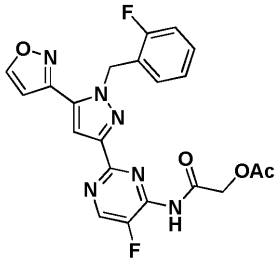
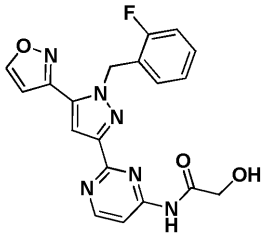
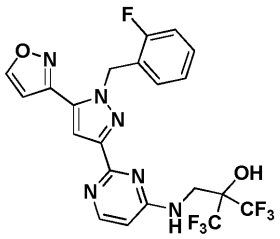
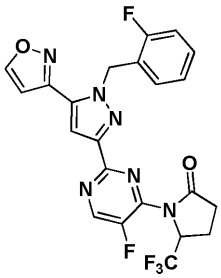
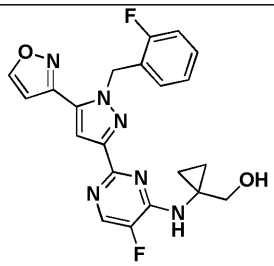
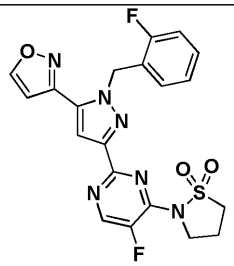
 I-456	 I-457
 I-458	 I-459
 I-460	 I-461
 I-462	 I-463
 I-464	 I-465

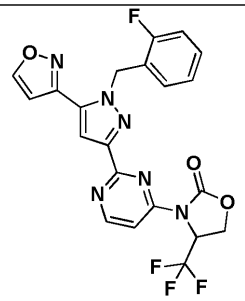
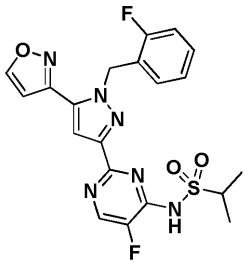
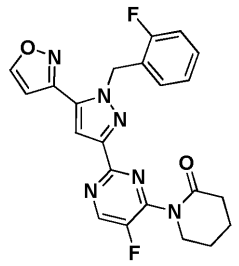
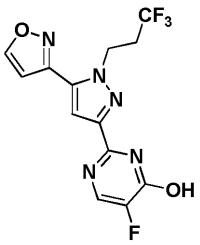
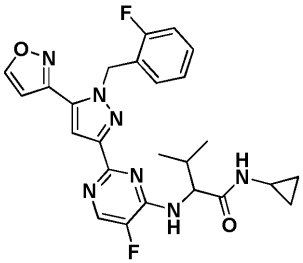
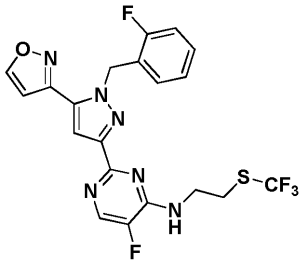
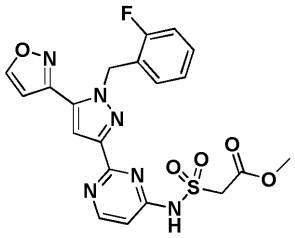
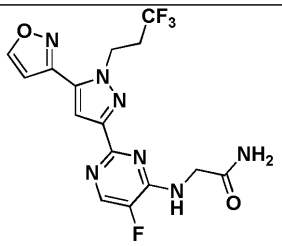
 I-466	 I-467
 I-468	 I-469
 I-470	 I-471

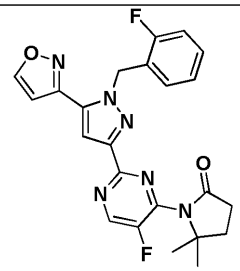
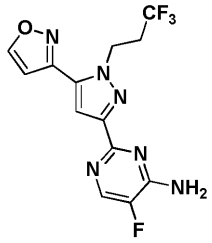
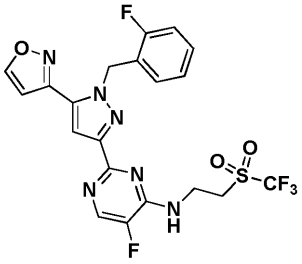
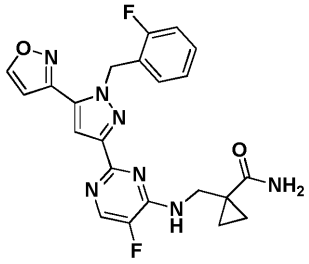
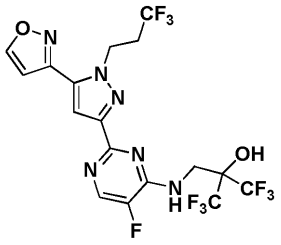
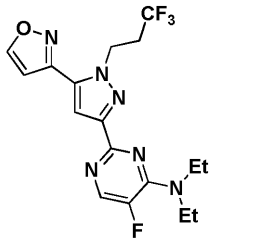
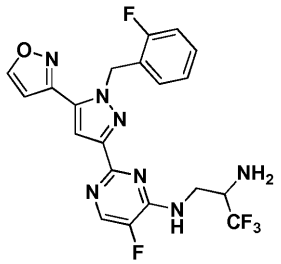
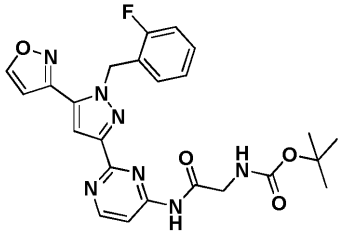
 I-472	 I-473
 I-474	 I-475
 I-476	 I-477
 I-478	 I-479

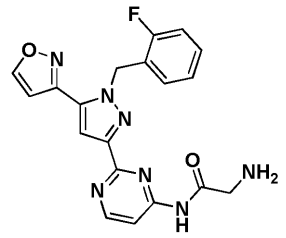
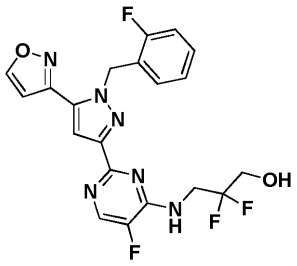
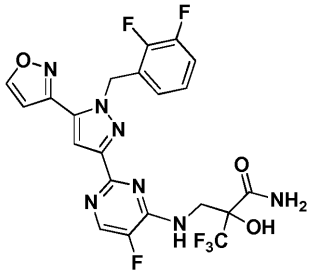
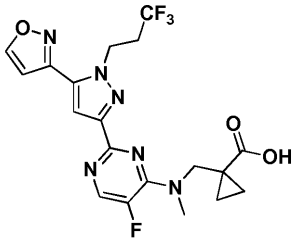
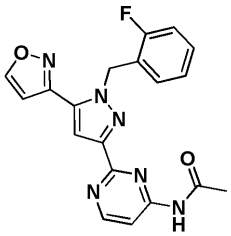
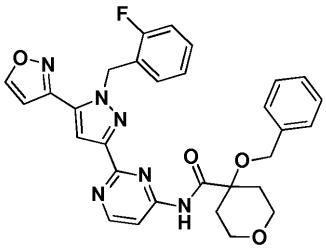
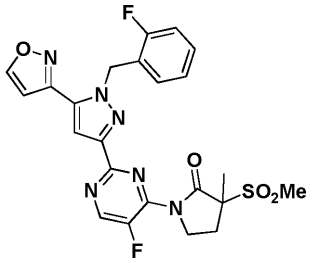
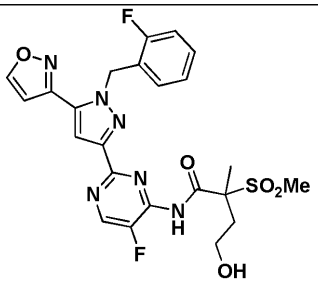
 I-480	 I-481
 I-482	 I-483
 I-484	 I-485
 I-486	 I-487

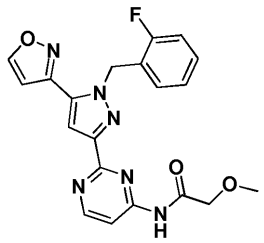
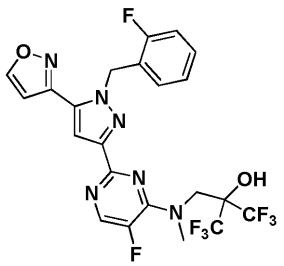
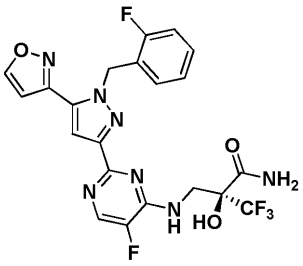
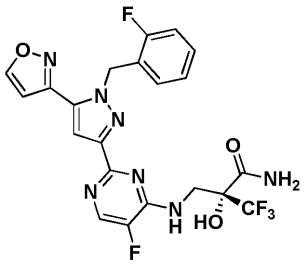
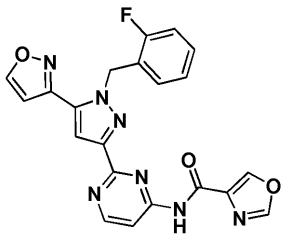
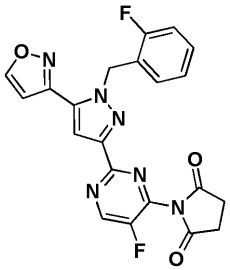
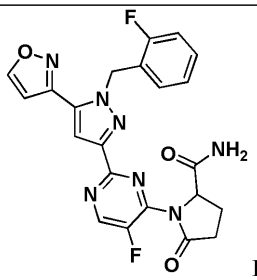
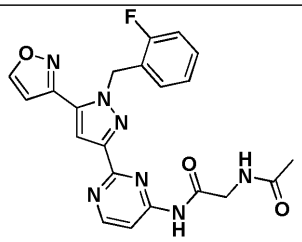
 I-488	 I-489
 I-490	 I-491
 I-492	 I-493
 I-494	 I-495

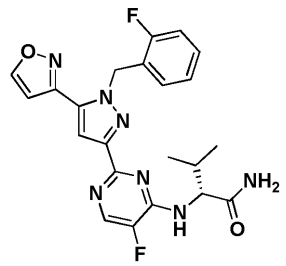
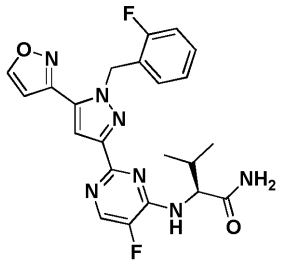
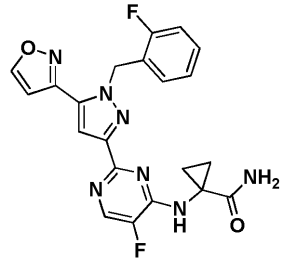
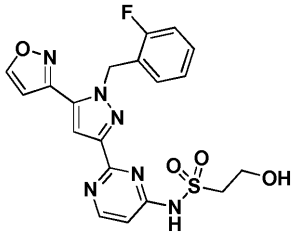
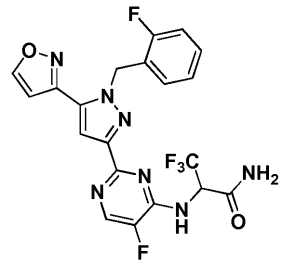
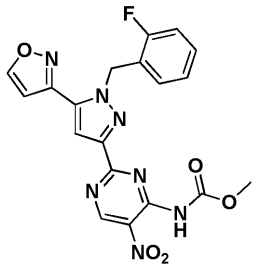
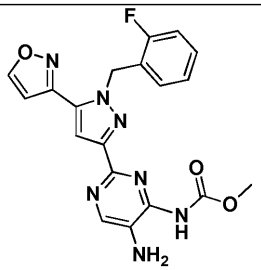
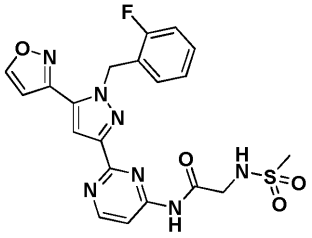
 I-496	 I-497
 I-498	 I-499
 I-500	 I-501
 I-502	 I-503

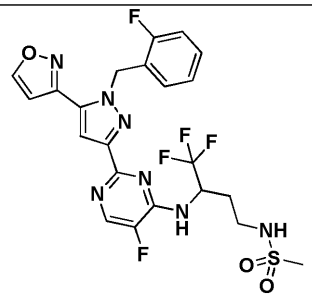
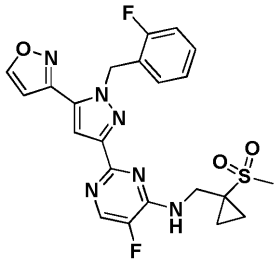
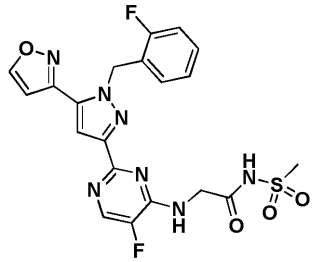
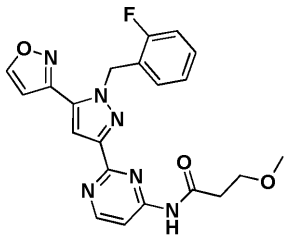
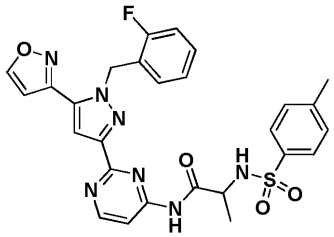
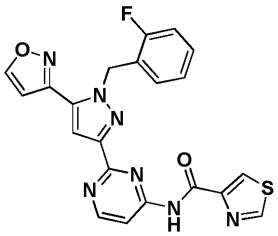
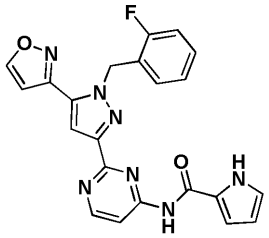
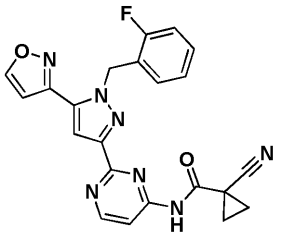
 I-504	 I-505
 I-506	 I-507
 I-508	 I-509
 I-510	 I-511

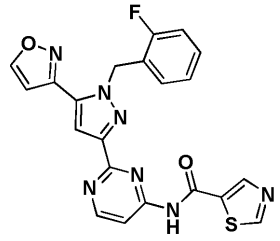
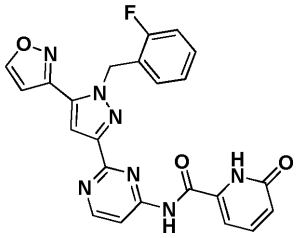
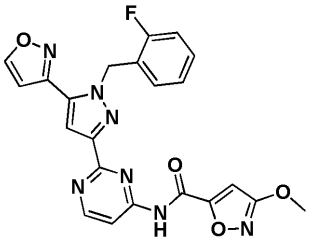
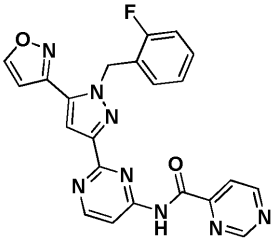
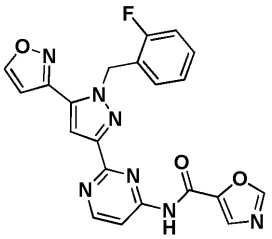
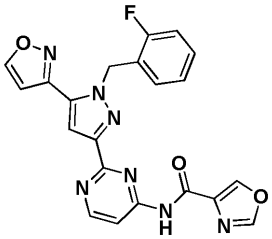
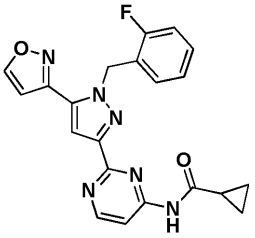
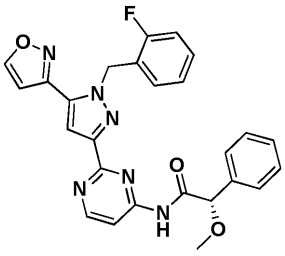
	
I-512	I-513
	
I-514	I-515
	
I-516	I-517
	
I-518	I-519

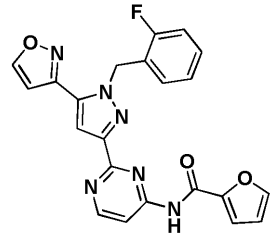
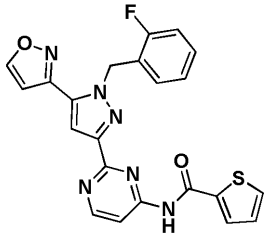
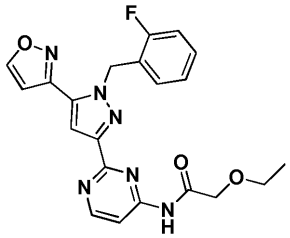
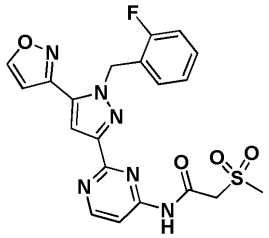
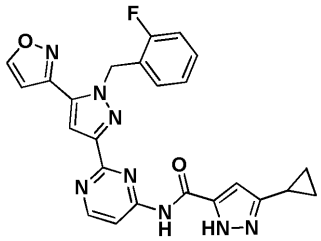
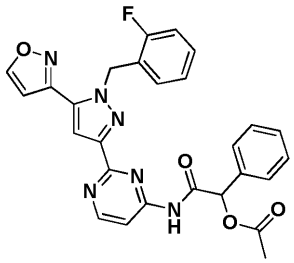
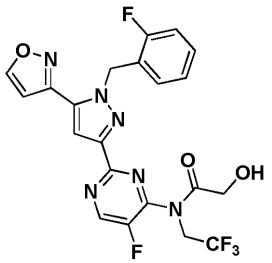
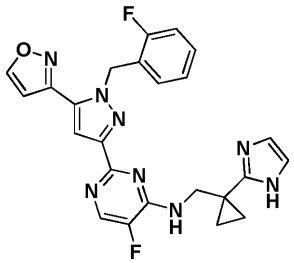
 I-520	 I-521
 I-522	 I-523
 I-524	 I-525
 I-526	 I-527

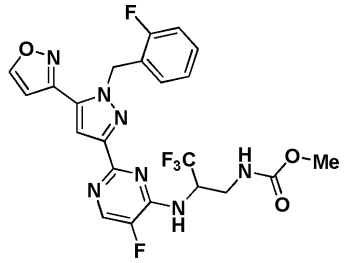
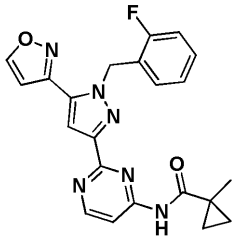
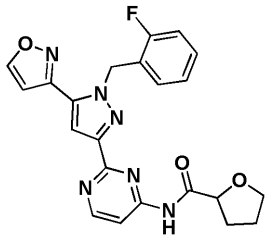
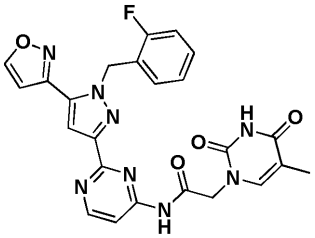
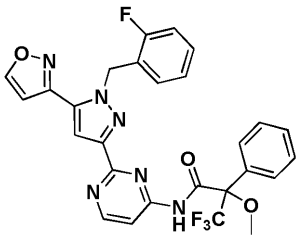
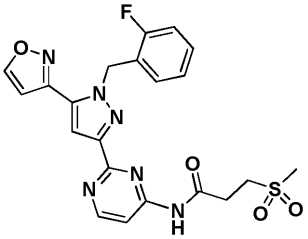
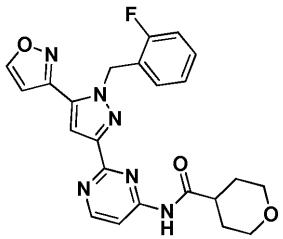
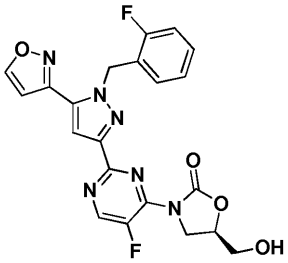
 I-528	 I-529
 I-530	 I-531
 I-532	 I-533
 I-534	 I-535

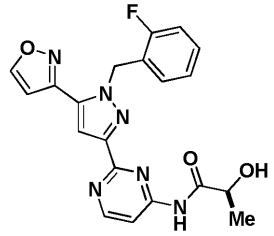
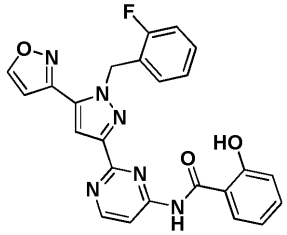
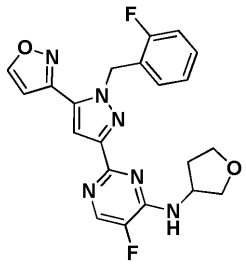
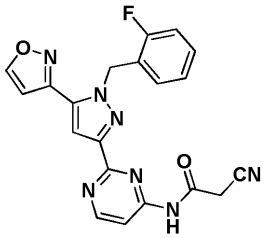
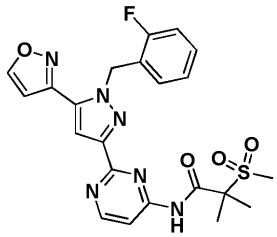
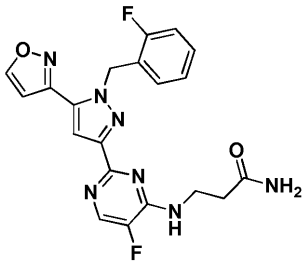
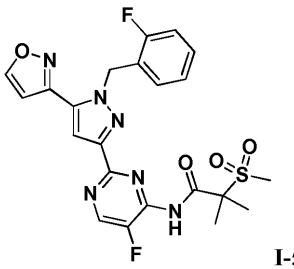
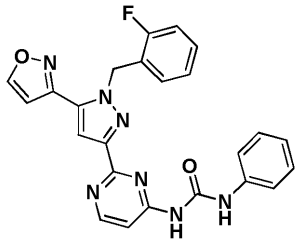
 I-536	 I-537
 I-538	 I-539
 I-540	 I-541
 I-542	 I-543

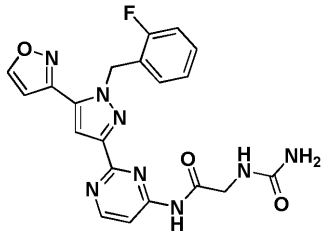
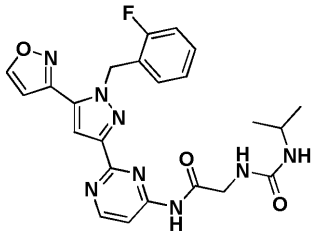
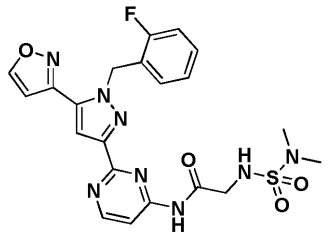
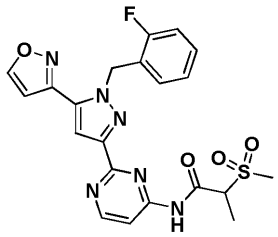
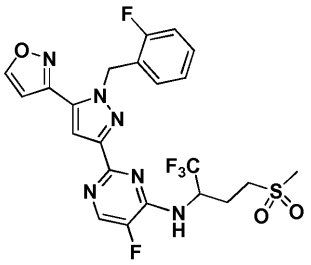
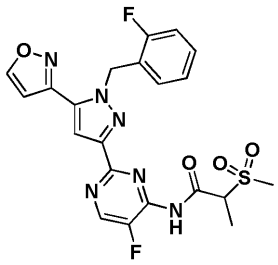
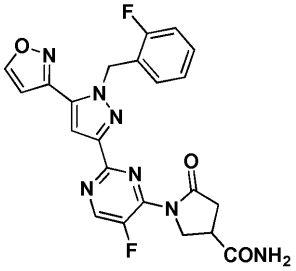
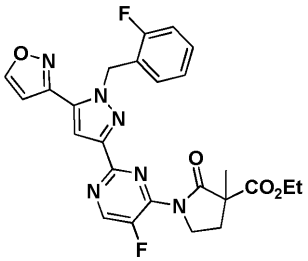
 I-544	 I-545
 I-546	 I-547
 I-548	 I-549
 I-550	 I-551

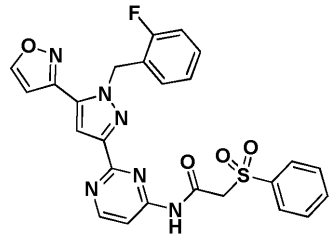
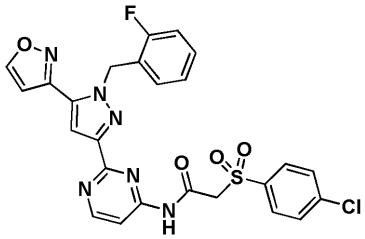
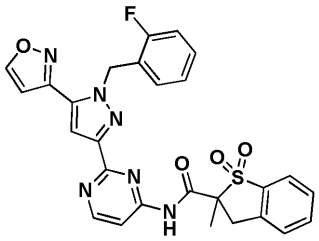
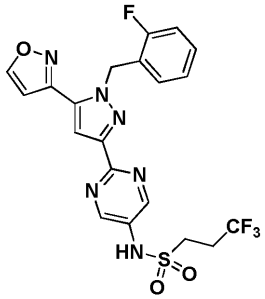
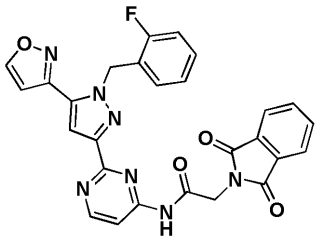
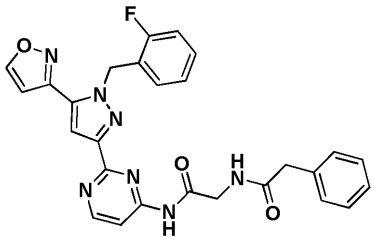
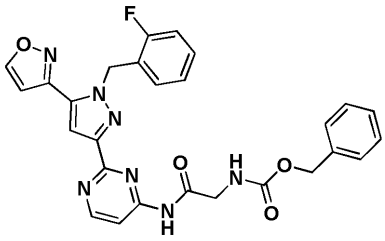
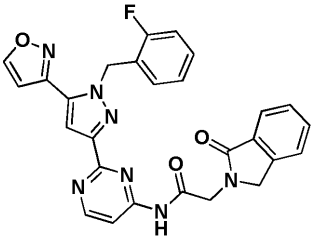
 I-552	 I-553
 I-554	 I-555
 I-556	 I-557
 I-558	 I-559

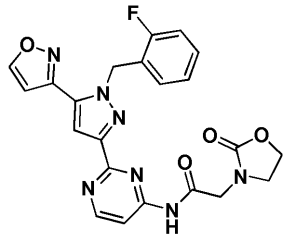
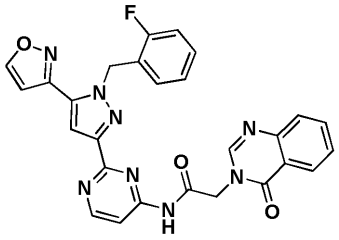
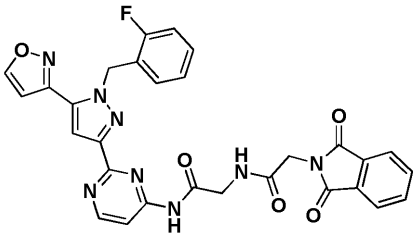
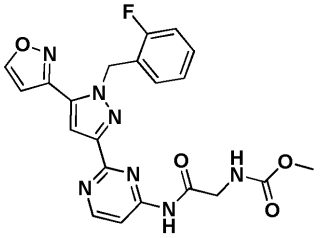
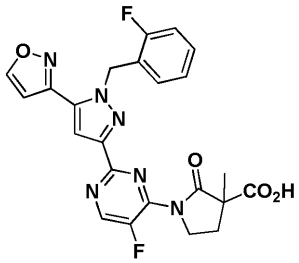
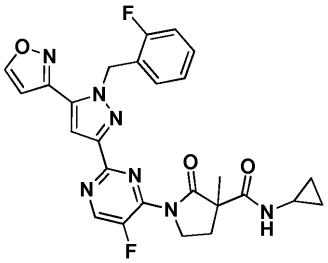
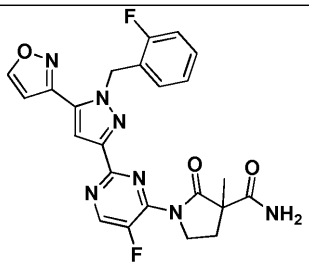
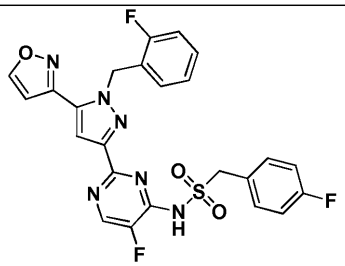
 I-560	 I-561
 I-562	 I-563
 I-564	 I-565
 I-566	 I-567

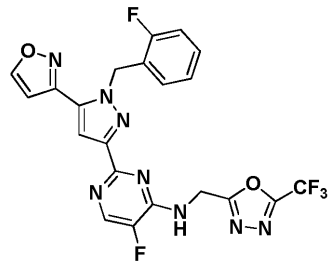
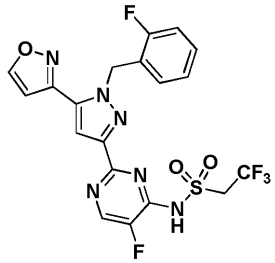
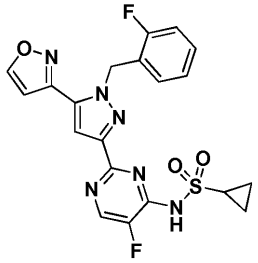
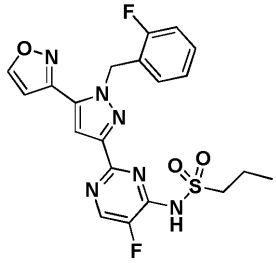
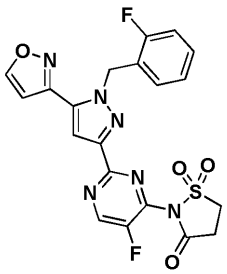
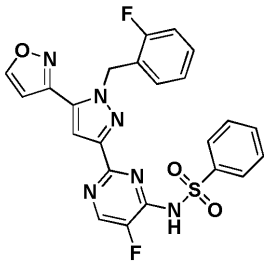
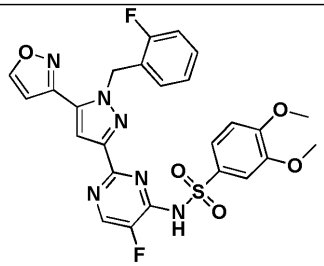
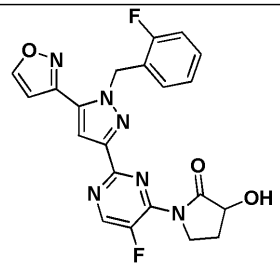
 I-568	 I-569
 I-570	 I-571
 I-572	 I-573
 I-574	 I-575

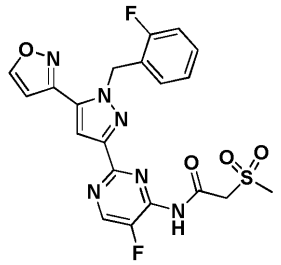
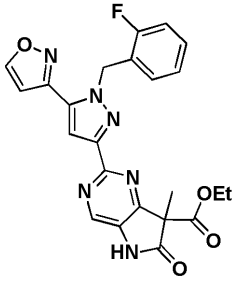
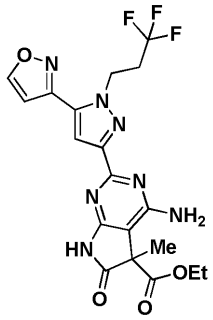
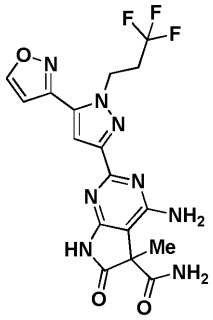
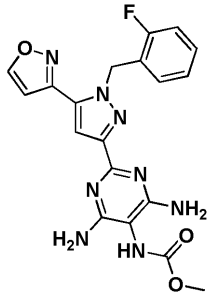
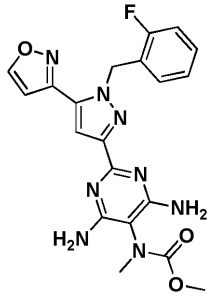
 I-576	 I-577
 I-578	 I-579
 I-580	 I-581
 I-582	 I-583

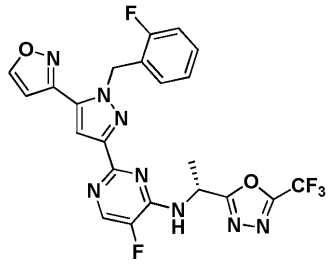
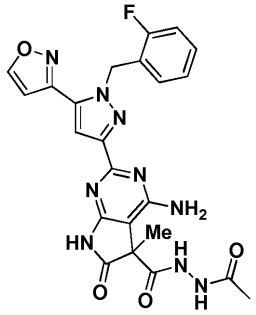
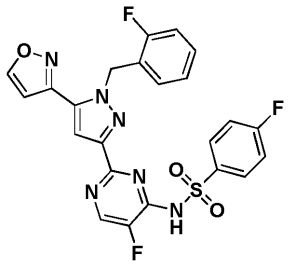
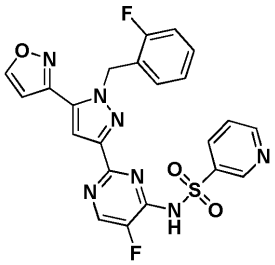
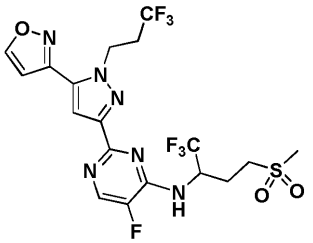
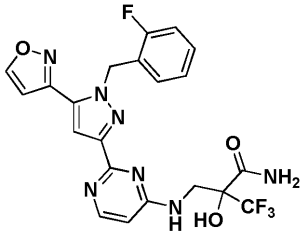
 I-584	 I-585
 I-586	 I-587
 I-588	 I-589
 I-590	 I-591

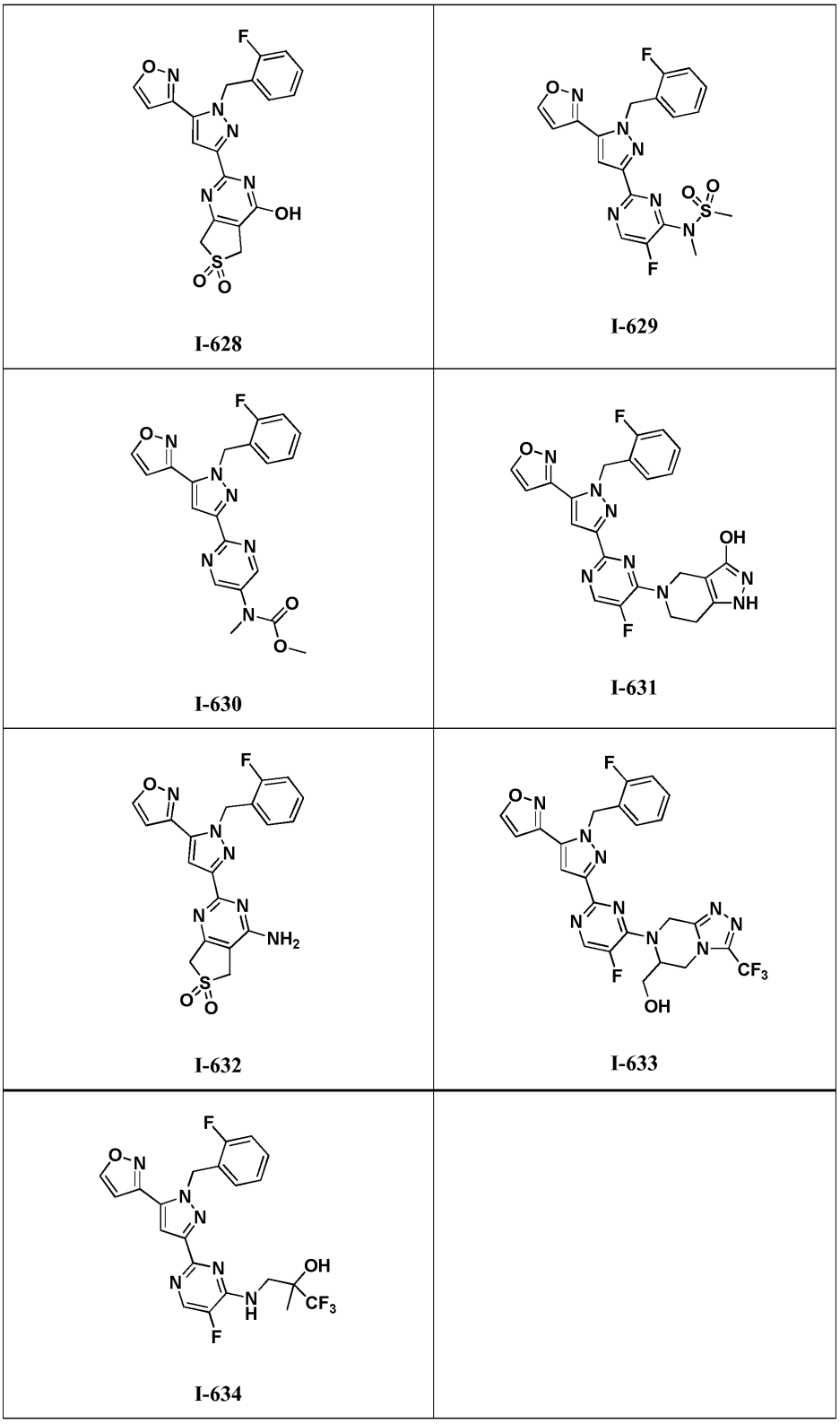
 I-592	 I-593
 I-594	 I-595
 I-596	 I-597
 I-598	 I-599

 I-600	 I-601
 I-602	 I-603
 I-604	 I-605
 I-606	 I-607

 I-608	 I-609
 I-610	 I-611
 I-612	 I-613
 I-614	 I-615

 I-616	 I-617
 I-618	 I-619
 I-620	 I-621

 I-622	 I-623
 I-624	 I-625
 I-626	 I-627



I-628

I-629

I-630

I-631

I-632

I-633

I-634

【０１３７】

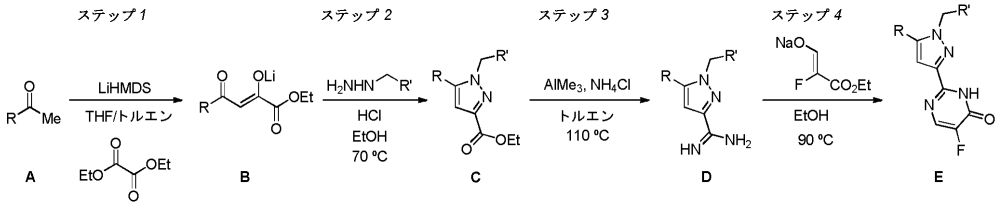
化合物を調製する方法

式Ｉ～ＸＩの化合物は、以下に図示及び記載されるスキームならびに実施例に従って調製され得る。別途特定されない限り、出発材料及び様々な中間体は、商業的供給業者から取得されるか、市販の化合物から調製されるか、または周知の合成方法を使用して調製されてもよい。本発明の別の態様は、本明細書に開示される式Ｉの化合物を調製するためのプロセスである。

本発明の化合物の一般的合成手順が、以下に記載される。合成スキームは例として提示さ

れており、本発明の範囲をいかようにも限定するものではない。一般的手順Ａ

【化３９】



ステップ１：

ジオンエノラートの形成：－７８℃に冷却されたＴＨＦ中のケトンＡの溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（例えば、０．９当量、トルエン中１．０Ｍ）を、シリンジによって滴下添加した。反応物を０℃に温め、次いでシュウ酸ジエチル（１．２当量）を投入した。この時、反応物を室温に温め、完了と判断されるまで（例えば、ＴＬＣまたはＬＣ／ＭＳ分析のいずれかを使用して）、その温度で撹拌した。反応が完了したら（反応時間は典型的には４５分であった）、生成物ジオンエノラートＢを、いかなるさらなる精製も伴わずに、ステップ２、すなわち環化ステップにおいて、「現状のままで」使用した。

ステップ２：

ピラゾールの形成：ジオンエノラートＢをエタノールで希釈し、ＨＣｌ（例えば、３当量、１．２５Ｍエタノール溶液）及びアリールヒドラジン水和物（例えば、１．１５当量）を連続的に投入した。反応混合物を７０℃に加熱し、環化が完了したと見なされるまで（例えば、ＬＣ／ＭＳ分析によって、典型的には３０分）、この温度で撹拌した。完了したら、反応混合物を固形炭酸水素ナトリウム（例えば、４当量）で慎重に処理し、ジクロロメタン及び水で希釈した。層を分離させ、ジクロロメタン（３×）を用いる抽出の前に、水層を水でさらに希釈した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、結果として生じたピラゾールＣを、ヘキサン中のＥｔＯＡｃの適切な勾配を使用するＳｉＯ２クロマトグラフィによって精製した。

ステップ３：

アミジンの形成：０℃に冷却されたトルエン中のNH_4Cl（例えば、５当量）の懸濁液に、$AlMe_3$（例えば、５当量、２．０Ｍトルエン溶液）を、シリンジによって滴下添加した。反応物を室温に温め、発泡が観察されなくなるまでこの温度で撹拌した。ピラゾールＣを反応混合物に一度に添加し、１１０℃に加熱し、完了と判断されるまで（例えば、ＴＬＣまたはＬＣ／ＭＳ分析のいずれかを使用して）、この温度で撹拌した。完了したら、反応物を冷却し、過剰のメタノールで処理し、室温で１時間にわたって激しく撹拌した。濃いスラリーを濾過し、結果として生じた固体ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、結果として生じた固体を酢酸エチル：イソプロピルアルコール（５：１）溶媒混合物中に再懸濁した。反応物を飽和炭酸ナトリウム溶液でさらに処理し、層が分離する前に１０分にわたって撹拌した。水層を酢酸エチル：イソプロピルアルコール（５：１）溶媒混合物（３×）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄した。有機物を$MgSO_4$でさらに乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。生成物アミジンＤを、さらなる精製を伴わずにその後のステップにおいて現状のままで使用した。

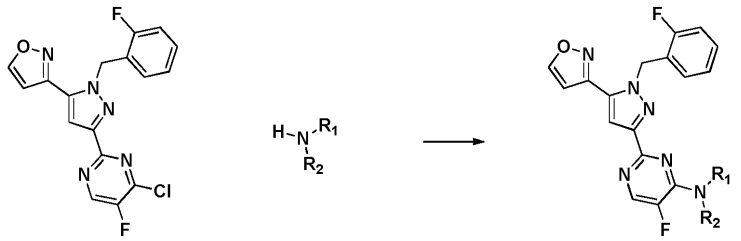
ステップ４：

ピリミドンの形成：アミジンＤをエタノール中に懸濁し、２３℃で激しく撹拌して完全な溶媒和を促進した。反応物をナトリウム３－エトキシ－２－フルオロ－３－オキソプロプ－１－エン－１－オレート（例えば、３当量）でさらに処理し、フラスコに還流冷却器を備え付けた。９０℃に維持された予熱済油浴内に反応物を配置し、ＬＣ／ＭＳ上で出発材料の完全な消費が観察されるまで撹拌した（反応時間は典型的には１時間であった）。内容物を２３℃に冷却し、反応混合物をＨＣｌ（例えば、３当量、１．２５Ｍ　ＥｔＯＨ溶液）で酸性化させた。混合物を３０分にわたって撹拌し、溶媒の過半量を真空中で除去した。内容物をエーテル及び水（１：１混合物）中に再懸濁し、結果として生じたスラリー

を２０分にわたって撹拌した。懸濁液を真空濾過し、固体ケーキを追加の水及びエーテルですすぎ、高真空で一晩乾燥させた。結果として生じたピリミドンＥを、さらなる精製を伴わずにその後のステップにおいて現状のままで使用した。

一般的手順Ｂ

【化４０】



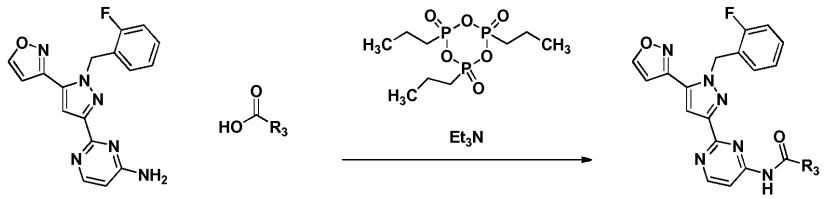
中間体１

【０１３８】

アミノ求核試薬（３当量）、トリエチルアミン（１０当量）、及び中間体１（１当量）の溶液を、ＬＣ／ＭＳによって出発材料の完全な消費が観察されるまで、９０℃でジオキサン及び水（２：１比率）中で撹拌した。水性１Ｎ塩化水素酸及びジクロロメタンでこの溶液を希釈した。次いで層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。精製により所望の生成物を得た。

一般的手順Ｃ

【化４１】



中間体２

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中の中間体２（この中間体は、以前に公開された特許出願、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載された；１当量）及びカルボン酸（１．１当量）の混合物を、トリエチルアミン（４当量）で、続いて酢酸エチル溶液中５０％のプロピルホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ、１．４当量）で処理した。２４時間にわたって８０℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水及び１Ｎ塩化水素酸溶液で希釈した。内容物をジクロロメタンで、次いで酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。精製により所望の生成物を得た。

【０１３９】

本発明の薬学的に許容される塩。

「薬学的に許容される塩」という表現は、本明細書で使用される場合、式Ｉまたは式Ｉ’の化合物の薬学的に許容される有機塩または無機塩を指す。式Ｉまたは式Ｉ’の化合物の薬学的に許容される塩は、医薬品において使用される。しかしながら、薬学的に許容されない塩は、式Ｉもしくは式Ｉ’の化合物、またはその薬学的に許容される塩の調製に有用であり得る。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン、または他の対イオンなどの別の分子の包含を伴ってもよい。対イオンは、親化合物上の電荷を安定させる任意の有機または無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に２個以上の帯電した原子を有していてもよい。複数の帯電した原子が薬学的に許容される塩の一部である事例は、複数の対イオンを有し得る。従って、薬学的に許容される塩は、１個以上の帯電した原子及び／または１個以上の対イオンを有し得る。

【０１４０】

本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩は、無機酸、有機酸、または塩基とともに本化合物に由来するものを含む。いくつかの実施形態では、塩は、化合物の最終的な単離及び精製の間に原位置で調製され得る。他の実施形態では、塩は、別個の合成ステップにおいて化合物の遊離形態から調製され得る。

【０１４１】

式Ｉまたは式Ｉ’の化合物が酸性であるか、または十分に酸性の生物学的等価体を含有する場合、好適な「薬学的に許容される塩」は、無機塩基及び有機塩基を含む薬学的に許容される非毒性塩基から調製された塩を指す。無機塩基に由来する塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。特定の実施形態は、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、及びナトリウム塩を含む。薬学的に許容される有機非毒性塩基に由来する塩は、一級、二級、及び三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ．ｓｕｐ．１－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩を含む。

【０１４２】

式Ｉまたは式Ｉ’の化合物が塩基性であるか、または十分に塩基性の生物学的等価体を含有する場合、塩は、無機酸及び有機酸を含む薬学的に許容される非毒性酸から調製され得る。かかる酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸塩、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸などが挙げられる。特定の実施形態は、クエン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、及び酒石酸を含む。他の例示的な塩は、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、リン酸、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グロクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩（すなわち、１，１’－メチレン－ビス（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））塩を含むが、これらに限定されない。

【０１４３】

上記の薬学的に許容される塩及び他の典型的な薬学的に許容される塩の調製は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるＢｅｒｇ　ｅｔ　ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ，”Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，１９７７：６６：１－１９により十分に説明される。

【０１４４】

本明細書に記載される化合物に加えて、その薬学的に許容される塩は、本明細書において特定された障害を治療または予防するために、組成物中で用いられ得る。

【０１４５】

薬学的組成物及び投与方法

本明細書に開示される化合物、及びその薬学的に許容される塩は、薬学的組成物または「製剤」として製剤化され得る。

【０１４６】

典型的な製剤は、式Ｉまたは式Ｉ’の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び担

体、希釈剤、または賦形剤を混合することによって調製される。好適な担体、希釈剤、及び賦形剤は、当業者に周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性及び／または膨潤性ポリマー、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などの材料を含む。使用される特定の担体、希釈剤、または賦形剤は、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物が製剤化されている手段及び目的に依存する。溶媒は、一般的に、当業者により哺乳動物への投与が安全であると認識される（ＧＲＡＳ－一般的に安全と認められた）溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水などの非毒性水性溶媒、及び水に可溶性または混和性である他の非毒性溶媒である。好適な水性溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ３００）など、及びそれらの混合物が挙げられる。製剤はまた、薬物（すなわち、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物またはその薬学的組成物）の巧妙な発現を提供するためか、または薬学的生成物（すなわち、薬品）の製造を補助するために、他の種類の賦形剤、例えば、１つ以上の緩衝液、安定剤、付着防止剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、収着剤、コーティング（例えば、腸溶性または徐放性）防腐剤、酸化防止剤、不透明化剤、滑剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、着香剤、及び他の既知の添加剤を含み得る。

【０１４７】

製剤は、従来の溶解及び混合手順を使用して調製され得る。例えば、原薬（すなわち、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物、その薬学的に許容される塩、または化合物の安定化形態、例えば、シクロデキストリン誘導体または別の既知の複合体化剤との複合体）を、上記の賦形剤のうちの１つ以上の存在下で、好適な溶媒に溶解させる。所望の純度を有する化合物を、凍結乾燥製剤、摩砕粉末、または水溶液の形態の薬学的に許容される希釈剤、担体、賦形剤、または安定剤と任意に混合する。製剤化は、生理学的に許容される担体と、適切なｐＨ及び所望の純度で、周囲温度で混合することにより実行され得る。製剤のｐＨは、主に特定の使用及び化合物の濃度に依存するが、約３～約８の範囲内であり得る。本明細書に記載される薬剤が、溶媒プロセスにより形成された固体非晶質分散物である場合、後に噴霧乾燥させることができるスラリーとして添加剤を溶液に溶解または懸濁させるなどのように、混合物を形成する際に添加剤を噴霧乾燥溶液に直接添加してもよい。あるいは、最終的な製剤化された生成物の形成を補助するために、添加剤を噴霧乾燥プロセスの後に添加してもよい。

【０１４８】

式Ｉ及び式Ｉ’の化合物またはその薬学的に許容される塩は、典型的に、容易に制御可能な薬用量の薬物を提供し、患者が処方レジメンを遵守することを可能にするように、薬学的剤形に製剤化される。式Ｉ及び式Ｉ’の化合物の薬学的製剤またはその薬学的に許容される塩は、様々な投与の経路及び種類のために調製され得る。異なる医療条件が投与の異なる経路を是認する場合があるため、様々な剤形が同一の化合物に対して存在し得る。

【０１４９】

単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせられ得る有効成分の量は、治療される対象及び特定の投与様式によって変動する。例えば、ヒトへの経口投与向けの長期放出製剤は、合計組成物の約５～約９５％（重量：重量）で変動し得る適切で簡便な量の担体材料と調合されたおよそ１～１０００ｍｇの活性材料を含有し得る。薬学的組成物は、投与のために容易に計量可能な量を提供するように調製され得る。例えば、静脈輸注向けの水溶液は、約３０ｍＬ／時間の速度での好適な体積の輸注が実行され得るように、溶液のミリリットル当たり約３～５００μｇの有効成分を含有し得る。一般的提案として、投与される阻害薬の初回の薬学的に有効な量は、投与当たり約０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ、つまり、１日当たり患者体重の約０．１～２０ｍｇ／ｋｇの範囲内であり、使用される化合物の典型的な初回範囲は、０．３～１５ｍｇ／ｋｇ／日である。

【０１５０】

「治療上有効な量」という用語は、本明細書で使用される場合、研究者、獣医師、医師、またはその他の臨床医によって求められる、組織、系、動物、またはヒトの生物学的もしくは医学的反応を誘発する活性化合物または薬学的薬剤の量を意味する。投与されるべ

き化合物の治療上または薬学的に有効な量は、かかる考慮により決定され、疾患もしくは障害、またはその症状のうちの１つ以上を寛解、治癒、または治療するための必要最小量である。

【０１５１】

式Ｉ及び式Ｉ’の薬学的組成物は、良質の医療実践と一致する様式、すなわち、投与の量、濃度、スケジュール、過程、ビヒクル、及び経路で、製剤化、投薬、ならびに投与される。この文脈で考慮される要因としては、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与法、投与のスケジュール、及び医療実施者に既知の他の要因、例えば、個々の患者の年齢、体重、及び反応が挙げられる。

【０１５２】

「予防的に有効な量」という用語は、疾患もしくは障害を得る機会を予防もしくは実質的に減少させること、または疾患もしくは障害を得る前にそれらの重症度を低減すること、または症状が進展する前にその症状のうちの１つ以上の重症度を低減することに対して有効な量を指す。大体、予防的方法は、一次予防（疾患の発症を予防すること）及び二次予防（疾患が既に発症して、患者がこのプロセスの悪化から保護されること）に分類される。

【０１５３】

許容される希釈剤、担体、賦形剤、及び安定剤は、用いられる薬用量及び濃度で受容者にとって非毒性のものであり、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル、またはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾールなど）；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリシンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート化剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；ならびに／またはＴＷＥＥＮ（商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標）、もしくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤を含む。活性薬学的成分は、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、及びナノカプセル）またはマクロエマルジョンにおいて、例えば、それぞれコアセルベーション技法または界面重合により調製されたマイクロカプセル、例えば、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン－マイクロカプセル、及びポリ－（メタクリル酸メチル）マイクロカプセルに封入されていてもよい。かかる技法は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ｉｎ Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｅｄｓ．，２００５（以降「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ」）に開示される。

【０１５４】

「制御薬物送達系」は、薬物及び治療される病態に適合するように正確に制御された方式で、薬物を身体に供給する。主な目的は、所望の持続期間に作用部位で治療的薬物濃度を達成することである。「制御放出」という用語は、しばしば、剤形からの薬物の放出を修正する様々な方法を指すのに使用される。この用語は、「長期放出」、「遅延放出」、「調整放出」、または「持続放出」と分類された調製物を含む。一般に、浸蝕性及び非浸蝕性マトリックス、浸透制御デバイス、様々な貯蔵デバイス、腸溶性コーティング、ならびに多粒子制御デバイスを含む幅広い種類のポリマー担体及び制御放出系の使用により、本明細書に記載される薬剤の制御放出を提供することができる。

【０１５５】
「持続放出調製物」は、制御放出の最も一般的な用途である。持続放出調製物の好適な例としては、マトリックスが成型品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態である化合物を含有する固形疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが挙げられる。持続放出マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸及びガンマ－エチル－Ｌ－グルタマートのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

【０１５６】
「即時放出調製物」も調製され得る。これらの製剤の目的は、薬物を血流及び作用部位に可能な限り急速に取り込ませることである。例えば、急速な溶解については、ほとんどの錠剤が、細粒への急速な崩壊と、その後の微粒子への脱凝集とを受けるように設計されている。これは、溶解媒体へ曝露されるより大きな表面積を提供し、より急速な溶解速度をもたらす。

【０１５７】
本明細書に記載される薬剤は、浸蝕性または非浸蝕性ポリマーマトリクスの制御放出デバイスに組み込まれ得る。浸蝕性マトリックスは、純水に浸蝕性もしくは膨潤性もしくは溶解性のいずれかであるか、またはポリマーマトリックスを浸蝕もしくは溶解させるのに十分にイオン化させるために酸もしくは塩基の存在が必要となるという意味の、水浸蝕性または水膨潤性または水溶性を意味する。水性の使用環境と接触する場合、浸蝕性ポリマーマトリックスは、水を吸収し、本明細書に記載される薬剤を封入する水で膨潤したゲルまたはマトリックスを形成する。水で膨潤したマトリックスは、使用環境において徐々に浸蝕、膨潤、崩壊、または溶解し、それにより本明細書に記載される化合物の使用環境への放出を制御する。この水で膨潤したマトリックスの一成分は、一般的にオスモポリマー、ヒドロゲル、または水膨潤性ポリマーとして説明され得る水膨潤性、浸蝕性、または溶解性ポリマーである。かかるポリマーは、直鎖状、分岐鎖状、または架橋であり得る。ポリマーは、ホモポリマーまたはコポリマーであってもよい。ある特定の実施形態では、それらは、ビニル、アクリレート、メタクリレート、ウレタン、エステル、及びオキシドモノマーに由来する合成ポリマーであり得る。他の実施形態では、それらは、天然に存在するポリマーの誘導体、例えば、多糖（例えば、キチン、キトサン、デキストラン、及びプルラン、アガーガム、アラビアガム、カラヤガム、ローカストビーンガム、トラガカントガム、カラギーナン、ガティガム、グアーガム、キサンタンガム、及びスクレオグルカン）、デンプン（例えば、デキストリン及びマルトデキストリン）、親水性コロイド（例えば、ペクチン）、ホスファチド（例えば、レシチン）、アルギナート（例えば、アルギン酸アンモニウム、ナトリウム、カリウム、またはアルギン酸カルシウム、アルギン酸プロピレングリコール）、ゼラチン、コラーゲン、及びセルロシックであり得る。セルロシックは、糖反復単位上のヒドロキシル基の少なくとも一部を化合物と反応させて、エステル結合置換基またはエーテル結合置換基を形成することにより修飾されたセルロースポリマーである。例えば、セルロシックエチルセルロースは、糖反復単位に結合したエーテル結合エチル置換基を有するが、一方で、セルロシックセルロースアセテートは、エステル結合アセテート置換基を有する。特定の実施形態では、浸蝕性マトリックスのためのセルロシックは、水溶性及び水浸蝕性のセルロシックを含み、それは、例えば、エチルセルロース（ＥＣ）、メチルエチルセルロース（ＭＥＣ）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、ＣＭＥＣ、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、セルロースアセテート（ＣＡ）、セルロースプロピオナート（ＣＰ）、セルロースブチラート（ＣＢ）、セルロースアセテートブチラート（ＣＡＢ）、ＣＡＰ、ＣＡＴ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ＨＰＭＣＰ、ＨＰＭＣＡＳ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート（ＨＰＭＣＡＴ）、及びエチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）を含み得る。ある特定の実施形態では、セ

ルロシックは、様々な等級の低粘度（分子量が５０，０００ダルトン以下、例えば、Ｄｏｗ　Ｍｅｔｈｏｃｅｌ（商標）シリーズＥ５、Ｅ１５ＬＶ、Ｅ５０ＬＶ、及びＫ１００ＬＹ）ならびに高粘度（分子量が５０，０００ダルトンを超える、例えば、Ｅ４ＭＣＲ、Ｅ１０ＭＣＲ、Ｋ４Ｍ、Ｋ１５Ｍ、及びＫ１００Ｍ、ならびにＭｅｔｈｏｃｅｌ（商標）Ｋシリーズ）のＨＰＭＣを含む。他の市販の種類のＨＰＭＣとしては、Ｓｈｉｎ　Ｅｔｓｕ　Ｍｅｔｏｌｏｓｅ　９０ＳＨシリーズが挙げられる。

【０１５８】

浸蝕性マトリックス材料として有用な他の材料としては、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ポリビニル、グリセロール脂肪酸エステル、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、エタクリル酸またはメタクリル酸のコポリマー（ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）、Ｒｏｈｍ　Ａｍｅｒｉｃａ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ）、及び他のアクリル酸誘導体、例えばブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、（２－ジメチルアミノエチル）メタクリレート、及び（トリメチルアミノエチル）メタクリレートクロリドのホモポリマー及びコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５９】

代替として、本発明の薬剤は、非浸蝕性マトリックスデバイスにより投与され得るか、またはそのデバイスに組み込まれ得る。かかるデバイスにおいて、本明細書に記載される薬剤は、不活性マトリックス中に分布される。該薬剤は、不活性マトリックスを通した拡散により放出される。不活性マトリックスに好適な材料の例としては、不溶性プラスチック（例えば、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチルコポリマー、ポリ塩化ビニル、及びポリエチレン）、親水性ポリマー（例えば、エチルセルロース、セルロースアセテート及び架橋ポリビニルピロリドン（クロスポビドンとしても知られる））、ならびに脂肪化合物（例えば、カルナウバワックス、微結晶ワックス、及びトリグリセリド）が挙げられる。かかるデバイスは、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ（２０００）にさらに記載されている。

【０１６０】

上に言及された通り、本明細書に記載される薬剤は、浸透制御デバイスに組み込まれ得る。かかるデバイスは一般的に、本明細書に記載される１つ以上の薬剤を含有するコアと、コアの一部または全部を使用環境へ押し出すことにより薬物を放出させるために、水性使用環境からコアへの水の流入を制御するコアを取り囲む透水性、非溶解性、及び非浸蝕性のコーティングと、を含む。ある特定の実施形態では、コーティングは、ポリマー性で透水性であり、少なくとも１つの送達口を有する。浸透デバイスのコアは、かかる半透過性膜により周囲環境から水を吸収する働きをする浸透剤を任意に含む。このデバイスのコアに含まれる浸透剤は、水膨潤性親水性ポリマーであり得、またはそれはオスマゲントとしても知られるオスモゲンであり得る。（静水圧頭部の蓄積を防止しながら、溶質の拡散を最小限に抑えるよう設計されたサイズの）開口部を通して薬剤（複数可）をデバイスから押し出す圧力がデバイス内で発生する。浸透制御デバイスの非限定的例は、米国特許出願第０９／４９５，０６１号に開示される。

【０１６１】

コア中に存在する水膨潤性親水性ポリマーの量は、約５～約８０重量％（例えば、１０～５０重量％を含む）の範囲内であり得る。コア材料の非限定的例としては、親水性ビニル及びアクリル系ポリマー、多糖、例えばアルギン酸カルシウム、ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール（ＰＰＧ）、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（アクリル）酸、ポリ（メタクリル）酸、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）及び架橋ＰＶＰ、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ＰＶＡ／ＰＶＰコポリマー、及び疎水性モノマー、例えば、メチルメタクリレート、酢酸ビニルなどを有するＰＶＡ／ＰＶＰコポリマー、大型ＰＥＯブロックを含有する親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラギーナン、ヒドロキシエチルセ

ルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）及びカルボキシエチルセルロース（ＣＥＣ）、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンガム、及びデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられる。他の材料は、添加または縮合重合により形成され得るポリマーの相互貫通網目を含むヒドロゲルを含み、その成分は、直前に述べたものなどの親水性及び疎水性モノマーを含み得る。水膨潤性親水性ポリマーは、ＰＥＯ、ＰＥＧ、ＰＶＰ、クロスカルメロースナトリウム、ＨＰＭＣ、デンプングリコール酸ナトリウム、ポリアクリル酸、及びその架橋体または混合物を含むが、これらに限定されない。

【０１６２】

コアは、オスモゲン（またはオスマゲント）も含み得る。コア中に存在するオスモゲンの量は、約２～約７０重量％（例えば、１０～５０重量％を含む）の範囲内であり得る。好適なオスモゲンの典型的な分類は、水を吸収して、それにより周囲コーティングのバリアを通る浸透圧勾配をもたらす水溶性有機酸、塩、及び糖である。典型的で有用なオスモゲンは、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、マンニトール、キシリトール、尿素、ソルビトール、イノシトール、ラフィノース、スクロース、グルコース、フルクトース、ラクトース、クエン酸、コハク酸、酒石酸、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、オスモゲンは、グルコース、ラクトース、スクロース、マンニトール、キシリトール、塩化ナトリウムであり、それらの組み合わせを含む。

【０１６３】

薬物送達の速度は、コーティングの透過性及び厚さ、薬物含有層の浸透圧、ヒドロゲル層の親水性の度合、ならびにデバイスの表面積などの要因により制御される。当業者は、コーティングの厚さが増加すれば放出速度が低下するが、以下の事柄：コーティングの透過性増加、ヒドロゲル層の親水性増加、薬物含有層の浸透圧増加、またはデバイスの表面積増加のうちのいずれによっても放出速度が上昇することを理解するであろう。

【０１６４】

ある特定の実施形態では、かかる浸透デバイスの操作の間の流体押し出しにおいて、本明細書に記載される薬剤の粒子を飛沫同伴することが望ましい。粒子が十分に飛沫同伴されるためには、粒子が錠剤コア中に沈積する機会を持つ前に、薬剤薬物形態を流体中に分散させる。これを達成する一手段は、圧縮コアをその粒子状成分へと破壊する働きのある崩壊剤を添加することによるものである。標準的な崩壊剤の非限定例としては、デンプングリコール酸ナトリウム（例えば、Ｅｘｐｌｏｔａｂ（商標）ＣＬＶ）、微結晶セルロース（例えば、Ａｖｉｃｅｌ（商標））、微結晶ケイ化セルロース（例えば、ＰｒｏＳｏＩｖ（商標））、及びクロスカルメロースナトリウム（例えば、Ａｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ（商標））、ならびに当業者に既知の他の崩壊剤などの材料が挙げられる。特定の製剤に依存して、いくつかの崩壊剤は他のものよりも良好に働く。いくつかの崩壊剤は、水で膨潤するとゲルを形成し、ひいてはデバイスからの薬物送達を妨害する傾向がある。非ゲル化非膨潤化崩壊剤は、水がコアに浸入すると、コア中で薬物粒子のより急速な分散を提供する。ある特定の実施形態では、非ゲル化非膨潤化崩壊剤は、樹脂、例えば、イオン交換樹脂である。一実施形態では、樹脂は、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ（商標）ＩＲＰ８８（Ｒｏｈｍ ａｎｄ Ｈａａｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡから入手可能）である。使用される場合、崩壊剤はコア剤の約１～２５％の範囲の量で存在する。

【０１６５】

浸透デバイスの別の例は、浸透カプセルである。カプセル殻またはカプセル殻の一部は、半透過性であり得る。カプセルは、本明細書に記載される薬剤、水を吸収して浸透能を提供する賦形剤、及び／もしくは水膨潤性ポリマー、または任意に可溶性賦形剤からなる粉末または液体のいずれかによって充填され得る。カプセルコアは、上記の二重層、三重層、または同心円形状に類似した二重層もしくは多層剤を有するように作製されてもよい

。

【０１６６】

本発明に有用な浸透デバイスの別の分類は、例えば、欧州特許第３７８４０４号に記載されるコーティングされた膨潤性錠剤を含む。コーティングされた膨潤性錠剤は、本明細書に記載される薬剤及び膨潤材料、好ましくは親水性ポリマーを含む錠剤コアを含み、穴または孔を含有する膜でコーティングされ、水性使用環境において、その穴または孔を通して、親水性ポリマーが薬剤を押し出し、運搬することができる。あるいは、膜は、ポリマー性または低分子量の水溶性ポロシゲンを含有し得る。ポロシゲンは、水性使用環境中に溶解し、親水性ポリマー及び薬剤が押し出され得る孔を提供する。ポロシゲンの例は、ＨＰＭＣ、ＰＥＧなどの水溶性ポリマー、ならびにグリセロール、スクロース、グルコース、及び塩化ナトリウムなどの低分子量化合物である。さらに、孔は、レーザーまたは他の機械的手段を使用して、コーティング中に穴を開けることによって、コーティング中に形成され得る。この分類の浸透デバイスにおいて、膜材料は、透水性または不透性であるポリマーを含む任意のフィルム形成ポリマーを含み得るが、但し、錠剤コア上に沈着された膜は、多孔性であるか、または水溶性ポロシゲンを含有するか、または水進入及び薬剤放出のための肉眼的穴を有することを条件とする。この分類の持続放出デバイスの実施形態は、例えば、欧州特許第３７８４０４号に記載される通り、多層化されていてもよい。

【０１６７】

本明細書に記載される薬剤が、例えば、国際公開第０５／０１１６３４号に記載される通り、脂質ビヒクル製剤などの液体または油である場合、浸透性制御放出デバイスは、複合壁と形成され、かつ液体製剤を含むソフトゲルまたはゼラチンカプセルを含み得、ここで、この壁はカプセルの外表面の上に形成されるバリア層と、バリア層の上に形成される膨張性層と、膨張性層の上に形成される半透過性層とを含む。送達口は液体製剤を水性使用環境と連結させる。かかるデバイスは、米国第６４１９９５２号、米国第６３４２２４９号、米国第５３２４２８０号、米国第４６７２８５０号、米国第４６２７８５０号、米国第４２０３４４０号、及び米国第３９９５６３１号に記載されている。

【０１６８】

さらに上に言及された通り、本明細書に記載される薬剤は、一般的に、サイズが約１０μｍ～約２ｍｍの（例えば、直径約１００μｍ～１ｍｍを含む）範囲の微粒子の形態で提供され得る。かかる多粒子は、例えば、ゼラチンカプセル、またはＨＰＭＣＡＳ、ＨＰＭＣ、もしくはデンプンなどの水溶性ポリマーから形成されたカプセルなどのカプセル中に詰められ得、懸濁液または液体中のスラリーとして投薬され得るか、またはそれらは、圧縮もしくは当該技術分野で既知の他のプロセスにより錠剤、カプレット、または丸薬に形成され得る。かかる多粒子は、例えば、湿式及び乾式造粒プロセス、押し出し／球状化、ローラー圧縮、溶融凝固、またはシードコアの噴霧コーティングなどの任意の既知のプロセスによって作製され得る。例えば、湿式及び乾式造粒プロセスにおいて、本明細書に記載される薬剤及び任意の賦形剤を造粒して、所望サイズの多粒子を形成し得る。

【０１６９】

薬剤は、マイクロエマルジョンに組み込むことができ、これは、一般的に界面活性剤分子の界面膜によって安定化された、油及び水などの２つの非混和性液体の、熱力学的に安定した等方的に透明な分散液である（Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，１９９２，ｖｏｌｕｍｅ９）。マイクロエマルジョン、界面活性剤（乳化剤）、共界面活性剤（共乳化剤）の調製には、油相及び水相が必要である。好適な界面活性剤としては、エマルジョン、例えば、クリームの調製に典型的に使用される乳化剤の調製に有用である任意の界面活性剤が挙げられる。共界面活性剤（または「共乳化剤」）は、一般的に、ポリグリセロール誘導体、グリセロール誘導体、及び脂肪アルコールの群から選択される。好ましい乳化剤／共乳化剤の組み合わせは、必ずではないが、一般的にモノステアリン酸グリセリル及びステアリン酸ポリオキシエチレン；ポリエチレングリコール及びパルミトステアリン酸エチレングリコール；ならびにカプリル酸トリグリセリド及びカプリン

酸トリグリセリド及びオレイルマクロゴールグリセリドからなる群から選択される。水相は、水だけでなく、典型的には、緩衝液、グルコース、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、好ましくは、低分子量ポリエチレングリコール（例えば、ＰＥＧ３００及びＰＥＧ４００）、及び／またはグリセロールなども含み、一方で、油相は、一般的に、例えば、脂肪酸エステル、変性植物油、シリコーン油、モノグリセリドとジグリセリドとトリグリセリドとの混合物、ＰＥＧのモノ－及びジ－エステル（例えば、オレイルマクロゴールグリセリド）などを含む。

【０１７０】

本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容されるナノ粒子、ナノスフェア、及びナノカプセル製剤に組み込むことができる（Ｄｅｌｉｅ ａｎｄ Ｂｌａｎｃｏ－Ｐｒｉｅｔｏ，２００５，Ｍｏｌｅｃｕｌｅ１０：６５－８０）。ナノカプセルは、一般的に、安定した再生可能な方法で化合物を封入することができる。細胞内のポリマー過剰添加による副作用を回避するために、超微粒子（約０．１μｍのサイズ）は、インビボで分解可能なポリマーを使用して設計され得る（例えば、生分解性ポリアルキル－シアノアクリレートナノ粒子）。かかる粒子は、先行技術に記載されている。

【０１７１】

本発明の化合物でコーティングされた埋め込み式デバイスは、本発明の別の実施形態である。本化合物はまた、「薬物デポ」を提供し、ひいては薬物の水溶液の投与よりも長期にわたり薬物を放出するように、ビーズなどの埋め込み式医療デバイス上にコーティングされるか、またはポリマーもしくは他の分子と共製剤化（ｃｏ－ｆｏｒｍｕｌａｔｅｄ）されてもよい。好適なコーティング及びコーティングされた埋め込み式デバイスの一般的な調製は、米国特許第６，０９９，５６２号、同第５，８８６，０２６号、及び同第５，３０４，１２１号に記載されている。コーティングは、典型的には、生体適合性ポリマー材料、例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、及びこれらの混合物である。コーティングは、組成物における制御放出特性を付与するために、任意に、フルオロシリコーン、多糖、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはこれらの組み合わせの好適なトップコートによりさらに被覆され得る。

【０１７２】

製剤は、本明細書に詳述される投与経路に好適なものを含む。製剤は、簡便に単位剤形で提示され得、調剤の技術分野で周知の方法のうちのいずれかにより調製され得る。技法及び製剤は、一般的に、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓにおいて見出される。かかる方法は、有効成分を、１つ以上の補助的成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般に、製剤は、有効成分を液体担体もしくは微細固体担体またはそれらの両方と均一かつ細密に会合させ、次いで、必要に応じて生成物を成形することにより調製される。

【０１７３】

本発明の化合物、組成物、または製剤に関連する「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、処置を必要とする動物の系に化合物を導入することを意味する。本発明の化合物が、１つ以上の他の活性剤と組み合わせて提供される場合、「投与」及びその変形は、それぞれ、化合物ならびに他の活性剤の同時及び／または順次導入を含むよう理解される。

【０１７４】

本明細書に記載される組成物は、治療される疾患の重症度及び種類に応じて、全身または局所に、例えば、経口的に（例えば、カプセル、粉末、溶液、懸濁液、錠剤、舌下錠などを使用して）、吸入によって（例えば、エアロゾル、ガス、吸入器、ネブライザーなどを用いて）、耳に（例えば、点耳液を使用して）、局所的に（例えば、クリーム、ゲル、糊膏、ローション、軟膏、ペースト、経皮貼付薬などを使用して）、眼科的に（例えば、点眼薬、眼科用ゲル、眼科用軟膏を用いて）、経直腸的に（例えば、浣腸または坐剤を使用して）、経鼻的、口腔的、経膣的に（例えば、灌水器、子宮内デバイス、膣用坐剤、膣用リングまたは錠剤などを使用して）、埋め込みリザーバーなどにより、または非経口的

に投与され得る。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内、及び頭蓋内の注射、または輸注技法を含むが、これらに限定されない。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内、または静脈内投与される。

【０１７５】

本明細書に記載される薬学的組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液、または溶液を含むがこれらに限定されない任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルを含むが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は、当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（具体的には、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤以外に、経口組成物は、湿潤剤、乳化及び懸濁剤、甘味剤、着香剤、ならびに芳香剤などの補助剤も含み得る。

【０１７６】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、及び細粒が挙げられる。かかる固体剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも１つの不活性で薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、ならびに／またはａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの保湿剤、ｄ）寒天－－寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶解遅延剤、ｆ）四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、ｈ）カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、ならびにｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物などの滑沢剤と混合される。錠剤は、コーティングされていなくても、好ましくない風味を覆い隠すか、もしくは胃腸管内での崩壊及び吸収を遅延させ、それによってより長期にわたり持続的作用を提供するようにマイクロカプセル化を含む既知の技術によりコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が、単独で、またはワックスとともに用いられ得る。ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性矯味材料が、用いられ得る。

【０１７７】

経口投与に好適な式Ｉ及び式Ｉ’の化合物の製剤は、例えば、錠剤、丸薬、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは細粒、エマルジョン、ハードもしくはソフトカプセル、例えば、ゼラチンカプセル、シロップ、またはエリキシルなどの別個の単位として調製され得る。経口使用向けの化合物の製剤は、薬学的組成物の製造のための当該技術分野で既知の任意の方法に従って調製され得る。

【０１７８】

圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤、または分散剤と任意に混合される粉末または細粒などの自由流動形態の有効成分を好適な機械で圧縮することにより調製され得る。成形された錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤された粉末有効成分の混合物を好適な機械で成形することにより作製され得る。

【０１７９】

経口使用のための製剤は、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシ

ウム、もしくはカオリンと有効成分が混合されているハードゼラチンカプセルとして、または、ポリエチレングリコールまたは油性媒体、例えば、ピーナッツ油、液状パラフィン、もしくはオリーブ油などの水溶性担体と有効成分が混合されているソフトゼラチンカプセルとして提示され得る。

【０１８０】

活性化合物は、上に言及された１つ以上の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態であってもよい。

【０１８１】

水性懸濁液が経口使用に必要である場合、有効成分は、乳化剤及び懸濁剤と組み合わされる。所望される場合、特定の甘味剤及び／または着香剤を添加してもよい。シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、またはスクロースと製剤化され得る。かかる製剤は、粘滑剤、防腐剤、着香剤、着色剤、及び酸化防止剤を含有していてもよい。

【０１８２】

本明細書に記載される組成物の滅菌注射用形態（例えば、非経口投与用）は、水性または油性の懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当該技術分野で既知の技法により製剤化され得る。滅菌注射用調製物は、非毒性で非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射液または懸濁液、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液としてであってもよい。中でも、用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒は、水、リンガー液、及び等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として従来通り用いられる。この目的で、合成のモノ－またはジ－グリセリドを含む刺激の少ない任意の不揮発性油を用いてもよい。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用であり、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油、特にそれらのポリオキシエチル化された型のものも、同じく有用である。これらの油性溶液または懸濁液は、エマルジョン及び懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の製剤化において一般に使用されるカルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤などの長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤を含有していてもよい。薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造において一般に使用される、Ｔｗｅｅｎ、Ｓｐａｎ、及び他の乳化剤などの一般に使用される他の界面活性剤、または生物学的利用能増強剤も、注射用製剤の目的で使用され得る。

【０１８３】

油性懸濁液は、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物を植物油、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはココナッツ油、または液状パラフィンなどの鉱物油に懸濁させることにより製剤化され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、ビーズワックス、固形パラフィン、またはセチルアルコールを含有し得る。味の良い経口調製物を提供するために、上述されたものなどの甘味剤、及び着香剤が添加され得る。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはα－トコフェロールなどの酸化防止剤の添加により保存され得る。

【０１８４】

式Ｉ及び式Ｉ’の化合物の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤と混和された活性材料を含有する。かかる賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ポビドン、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、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアカシアガム、ならびに分散剤または湿潤剤、例えば、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）を含む。水性懸濁液は、エチルまたはｎ－プロピルｐ－ヒドロキシ－安息香酸などの１つ以上の防腐剤、１つ以上の着色剤、１つ以上の着香剤、及びスクロースまたはサッカリンなどの１つ以上の甘味剤を含有していてもよい。

【０１８５】
注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターでの濾過により、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解もしくは分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより、滅菌され得る。
【０１８６】
本明細書に記載される化合物の効果を持続させるためには、しばしば、皮下または筋肉内注射による化合物の吸収を緩徐にすることが望ましい。これは、難水溶性の結晶質または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。その場合、化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、溶解速度は次いで結晶のサイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の吸収遅延は、油性ビヒクルに化合物を溶解または懸濁することによって達成される。注射用デポ形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより作製される。化合物とポリマーとの比率及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出の速度は制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（酸無水物）が挙げられる。デポ注射用製剤はまた、化合物を、身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に封入することによって調製される。
【０１８７】
注射液またはマイクロエマルジョンは、局所ボーラス注射により、患者の血流へ導入され得る。あるいは、本化合物の一定循環濃度を維持するような方法で、溶液またはマイクロエマルジョンを投与することが有利となる場合がある。かかる一定濃度を維持するため、連続静脈内送達デバイスを用いてもよい。かかるデバイスの一例は、Ｄｅｌｔｅｃ　ＣＡＤＤ－ＰＬＵＳ（商標）モデル５４００静脈内ポンプである。
【０１８８】
経直腸または経膣投与用組成物は、好ましくは、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、それゆえ直腸または膣腔内で溶融し、活性化合物を放出する好適な非刺激性賦形剤または担体、例えば、カカオバター、ビーズワックス、ポリエチレングリコール、または坐剤ワックスと、本明細書に記載される化合物を混合することにより調製され得る坐剤である。経膣投与に好適な他の製剤が、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体、または噴霧剤として提示され得る。
【０１８９】
本明細書に記載される薬学的組成物は、特に、目、耳、皮膚、または下部腸管の疾患を含む治療の標的が、局所適用によって容易に接近可能な領域または臓器を含む場合、局所的に投与されてもよい。好適な局所製剤は、これらの領域または臓器のそれぞれに向けて容易に調製される。
【０１９０】
本明細書に記載される化合物の局所もしくは経皮投与用の剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧剤、吸入剤、または貼付薬が挙げられる。活性成分は、薬学的に許容される担体、及び必要に応じて任意の必要な防腐剤または緩衝液と、滅菌状態で混和される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬も、本発明の範囲内であることが企図される。さらに、本発明は、身体へ化合物の制御送達を提供するという追加の利点を有する経皮貼付薬の使用を企図する。かかる剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または懸濁させることにより作製され得る。化合物の皮膚の至る所への流入を増加させるために、吸収促進剤も使用され得る。その速度は、速度を制御する膜を提供することか、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることのいずれかにより制御され得る。下部腸管への局所適用は、経直腸坐剤製剤（上記参照）または好適な浣腸製剤中で達成され得る。局所的経皮貼付薬も使用され得る。
【０１９１】
局所適用では、薬学的組成物は、１つ以上の担体に懸濁または溶解された活性成分を含有する好適な軟膏中に製剤化され得る。本発明の化合物の局所投与用の担体としては、鉱

物油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、薬学的組成物は、１つ以上の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解された活性成分を含有する好適なローションまたはクリーム中に製剤化され得る。好適な担体としては、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９２】

眼科使用では、薬学的組成物は、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤を含むかもしくは含まない、等張性ｐＨ調整滅菌生理食塩水中の微粒子化懸濁液として、または好ましくは、等張性ｐＨ調整滅菌生理食塩水中の溶液として、製剤化され得る。あるいは、眼科使用では、薬学的組成物は、ワセリンなどの軟膏中に製剤化され得る。目または他の外部組織、例えば、口及び皮膚の治療では、製剤は、例えば、０．０７５～２０ｗ／ｗ％の量の有効成分（複数可）を含有する局所軟膏またはクリームとして適用され得る。軟膏中に製剤化される場合、有効成分は、油性、パラフィン性、または水混和性軟膏基剤のいずれかとともに用いられ得る。

【０１９３】

代替として、有効成分は、水中油クリーム基剤とともにクリーム中に製剤化され得る。所望される場合、クリーム基剤の水相は、多価アルコール、すなわち、２個以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン１，３－ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、及びポリエチレングリコール（ＰＥＧ４００を含む）、ならびにそれらの混合物を含み得る。局所製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部を通して有効成分の吸収もしくは浸透を向上させる化合物を含み得る。かかる皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシド及び関連する類似体が挙げられる。

【０１９４】

式Ｉ及び式Ｉ’の化合物を使用して調製されたエマルジョンの油相は、既知の方式で既知の成分から構成され得る。その相は単に乳化剤（別途、エマルジェントとしても既知）を含んでいてもよいが、望ましくは、少なくとも１つの乳化剤及び脂肪もしくは油の混合物、または脂肪及び油の両方の混合物を含む。親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤とともに含まれ得る。いくつかの実施形態では、乳化剤は、油及び脂肪の両方を含む。まとめて、安定剤（複数可）を含むかまたは含まない乳化剤（複数可）は、いわゆる乳化ワックスを生成し、そのワックスは油及び脂肪と一緒になって、いわゆる乳化軟膏基剤を生成し、それがクリーム製剤の油性分散相を形成する。式Ｉ及び式Ｉ’の化合物の製剤中での使用に好適なエマルジェント及びエマルジョン安定剤としては、Ｔｗｅｅｎ（商標）－６０、Ｓｐａｎ（商標）－８０、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、及びラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【０１９５】

薬学的組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入により投与されてもよい。かかる組成物は、薬学的製剤の技術分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、生物学的利用能を向上させる吸収促進剤、フッ化炭素、及び／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製され得る。肺内または経鼻投与に好適な製剤は、例えば、０．１～５００ミクロの範囲内の粒径（０．５、１、３０、３５ミクロンなどの増分で０．１～５００ミクロンの範囲内の粒子を含む）を有し、肺胞嚢に到達するように、鼻腔を通る急速な吸入または口を通る吸入により投与される。

【０１９６】

使用のための薬学的組成物（または製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に応じて、様々な方法で包装され得る。一般的に、流通用の物品は、中に適切な形態の薬学的製剤が保存された容器を含む。好適な容器は当業者に周知であり、瓶（プラスチック及

びガラス）、サシェ、アンプル、プラスチック袋、金属シリンダーなどの材料を含む。その容器は、包装の内容物への無分別な接近を防止するために、不正開封防止アセンブリッジも含み得る。さらに、その容器は、容器の内容物を記載するラベルがその上に付着している。このラベルは、適切な注意事項を含んでいてもよい。

【０１９７】

製剤は、単位用量または複数用量の容器、例えば、密封されたアンプル及びバイアル中に包装されていてもよく、使用の直前に注射用の滅菌液体担体、例えば、水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管され得る。即時注射溶液及び懸濁液は、以前に記載された種類の滅菌粉末、細粒、及び錠剤から調製される。好ましい単位投与製剤は、有効成分の、本明細書の上に列挙された日用量もしくは単位分割日用量、またはその適切な画分を含有するものである。

【０１９８】

別の態様では、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物またはその薬学的に許容される塩は、獣医学的担体を含む獣医学的組成物中に製剤化され得る。獣医学的担体は、組成物を投与する目的に有用な材料であり、別途、不活性またはａｃｃｅｐ式Ｉ及び式Ｉ’ｎ獣医学的技術分野であり、有効成分と適合性のある固体、液体、または気体材料であり得る。これらの獣医学的組成物は、非経口、経口、または任意の他の所望の経路により投与され得る。

【０１９９】

治療法

第３の態様では、本発明は、治療を必要とする患者において、単独もしくは組み合わせのいずれかで、ｓＧＣ刺激薬、またはその薬学的に許容される塩、またはそれらを含む薬学的組成物を使用することによる特定の障害の治療に関する。

【０２００】

本開示は、ＮＯの濃度の上昇またはｃＧＭＰの濃度の上昇が望ましい場合がある様々な疾患を治療及び／または予防するために、単独で、または１つ以上の追加の薬剤と組み合わせて用いられる、可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）の刺激薬、その薬学的製剤、及びその使用に関する。治療され得る疾患としては、肺高血圧症、動脈性高血圧症、心不全、粥状動脈硬化、炎症、血栓症、腎線維症及び不全、肝硬変、勃起機能不全、女性性障害、糖尿病に関連する障害、眼の障害、及び他の関連する循環器障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０１】

ｃＧＭＰの濃度上昇は、血管拡張、血小板凝集及び接着の阻害、抗高血圧症効果、抗再造形効果、抗アポトーシス効果、抗炎症効果、ならびに神経シグナル伝達効果を引き起こす。したがって、ｓＧＣ刺激薬を使用して、末梢性、肺性、肝性、肝臓、心臓性、もしくは大脳性の血管／内皮障害もしくは病態、泌尿生殖器－婦人科もしくは性障害もしくは病態、血栓塞栓疾患、虚血性疾患、線維性障害、局所的障害もしくは皮膚障害、肺もしくは呼吸器障害、腎臓もしくは肝臓障害、代謝障害、粥状動脈硬化、または脂質関連障害を含むがこれらに限定されない、ある範囲の疾患及び障害を治療及び／もしくは予防し得る。

【０２０２】

他の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、酸化ストレスまたはニトロソ化ストレスの状態に関連するものなどのＮＯへの感受性及び／またはＮＯの生物学的利用能の望ましくない低下を特徴とする疾患及び障害の予防及び／または治療に有用であり得るｓＧＣ刺激薬である。

【０２０３】

本明細書全体を通して、「高血圧症」、「動脈性高血圧症」、または「高血圧（ＨＢＰ）」という用語は互換的に使用され、動脈の血圧（ＢＰ）が通常より高い、非常に一般的で大いに予防可能な慢性的病態を指す。適切に制御されない場合、それはいくつかの重篤な循環器及び腎病態の重大な危険因子を表す。高血圧症は、「本態性高血圧症」または「特発性高血圧症」と称される原因疾患であり得るか、または他の疾患によって引き起こされ得、その場合、「二次性高血圧症」と分類される。本態性高血圧症は全症例の９０～９

５％を占める。
【０２０４】
本明細書で使用される場合、「抵抗性高血圧症」という用語は、異なる降圧薬分類に属する３つの降圧剤の同時使用にも関わらず、目標血圧（１３０／８０ｍｍＨｇ未満のより低い目標が併存症糖尿病または腎臓疾患を有する患者に対して推奨されるが、通常１４０／９０ｍｍＨｇ未満である）を上回ったままである高血圧症を指す。血圧を制御するために４つ以上の薬物を必要とする人々は、抵抗性高血圧症を有するとも考えられる。高血圧症は、糖尿病における非常に一般的な併存症病態であり、糖尿病を有する患者の約２０～６０％に影響を及ぼし、肥満、民族性、及び年齢に依存する。この種類の高血圧症は、本明細書において、「糖尿病性高血圧症」と称される。２型糖尿病において、高血圧症は、しばしば、中心性肥満及び脂質異常症も含むインスリン抵抗性の代謝症候群の一部として現れる。１型糖尿病において、高血圧症は糖尿病性腎症の発病を反映し得る。
【０２０５】
「肺高血圧症（ＰＨ）」は、本明細書で使用される場合、肺の脈管構造（肺動脈、肺静脈、及び肺毛細管）における血圧の持続的上昇により、右心肥大を生じ、最終的に右心不全及び死亡に至らしめることを特徴とする疾患である。ＰＨの一般的症状としては、息切れ、めまい、及び失神が挙げられ、それらはすべて身体運動により増悪する。治療なしでは、診断後の余命中央値は２．８年である。ＰＨは、多くの異なる形態で存在し、それらは病因に従って分類される。分類は、肺動脈高血圧症（ＰＡＨ）、左心疾患を伴うＰＨ、肺疾患及び／または低酸素血症に随伴するＰＨ、慢性血栓及び／または塞栓性疾患によるＰＨ、ならびに種々のＰＨを含む。ＰＡＨは一般集団においては稀であるが、罹患率は、特定の共通する病態、例えばＨＩＶ感染、強皮症、及び鎌状赤血球症に関連して増加する。ＰＨの他の形態は、ＰＡＨよりも概ね一般的であり、例えばＰＨと慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）との関連性が特に懸念される。肺高血圧症の現行の治療は、疾患の段階及びメカニズムに依存する。
【０２０６】
本明細書で使用される場合、「心不全」は、心臓機能障害及び循環うっ血が決定的な特徴である複合臨床症候群に至り、かつ身体組織への血液及び栄養分の不十分な送達をもたらす左室（ＬＶ）心筋再造形の進行性障害である。病態は、心臓が損傷を受けるか、または過度に働くと発症し、体循環から心臓に戻るすべての血液を送り出すことを不可能にする。より少ない血液が送り出されるので、心臓に戻る血液が停滞し、体液が身体の他の部位に蓄積される。心不全はまた、ナトリウム及び水を排出する腎臓の機能を損ない、体液貯留をさらに悪化させる。心不全は、進行性循環不全の一因となる自律神経機能障害、神経ホルモン活性化、及びサイトカインの過剰産生を特徴とする。心不全の症状は、両方共肺水腫を示す運動または休憩中、及び突然の無呼吸による夜の覚醒中の呼吸困難（息切れ）、全身疲労または衰弱、足、足首、及び下肢の水腫、急速な体重増加、粘液または血液を生成することを含む慢性咳を含む。その臨床症状に応じて、心不全は、新規、一過性、または慢性と分類される。急性心不全、すなわち、緊急な療法を必要とする症状の急速または漸進的な発症は、新規に、または非代償性になる慢性心不全の結果として発症し得る。糖尿病は、心不全を有する患者において一般的な併存症であり、より不良な結果ならびに治療の有効性を損なう可能性と関連する。他の重要な併存症は、全身性高血圧症、慢性気流閉塞、睡眠時無呼吸、認知機能障害、貧血、慢性腎疾患、及び関節炎を含む。慢性左心不全は、頻繁に、肺高血圧症の発症に随伴する。特定の併存症の頻度は性別によって異なり、女性の間では、高血圧症及び甲状腺疾患がより一般的であるが、男性は、より一般的には慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、末梢血管疾患、冠動脈疾患、及び腎機能不全を患う。鬱は、心不全の頻繁な併存症であり、２つの病態が互いを悪化させることがあり得、しばしばそれが起こる。悪液質は、長い間、すべての心不全患者の最大１５％に影響を及ぼし、予後不良に関連する心不全の重篤で頻繁な合併症として認知されている。心臓悪液質は、６ヶ月の期間にわたる、体重の少なくとも６％の非浮腫性の随意的でない喪失として定義される。

【０２０７】
「睡眠時無呼吸」という用語は、最も一般的な睡眠呼吸障害の障害を指す。気流の間欠性周期的減少または完全停止を特徴とする病態であり、上気道の閉塞を伴う場合も伴わない場合もある。最も一般的な形態である閉塞型睡眠時無呼吸、中枢型睡眠時無呼吸、及び混合型睡眠時無呼吸という３つの種類の睡眠時無呼吸が存在する。
【０２０８】
「中枢型睡眠時無呼吸（ＣＳＡ）」は、気道の物理的遮断ではなく、呼吸をするための脳の正常シグナルの機能不全によって引き起こされる。呼吸労力の不足は、血液中の二酸化炭素の増加をもたらし、それは患者を覚醒させ得る。ＣＳＡは、一般集団においては稀であるが、収縮性心不全を有する患者において比較的一般的に発症する。
【０２０９】
本明細書で使用される場合、「代謝症候群」、「インスリン抵抗性症候群」、または「症候群Ｘ」という用語は、偶然に単独で起こるよりもより頻繁にともに起こり、２型糖尿病及び循環器疾患の発症をともに促進する代謝病態（腹部肥満、上昇した空腹時グルコース、「脂質異常症」（すなわち、上昇した脂質レベル）及び上昇した血圧（ＨＢＰ））の群または群化を指す。代謝症候群は、増加したトリグリセリドの特異的脂質特性、減少した高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－コレステロール）、そしていくつかの場合においては適度に上昇した低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－コレステロール）レベル、ならびに成分危険因子の圧力に起因する「動脈硬化性疾患」の加速した進行を特徴とする。いくつかの種類の脂質異常症が存在し、「高コレステロール血症」は、コレステロールレベルの上昇を指す。家族性高コレステロール血症は、染色体１９（１９ｐ１３．１－１３．３）上の欠損に起因する高コレステロール血症の特異的な形態である。「高グリセリド血症」は、グリセリドレベルの上昇を指す（例えば、「高トリグリセリド血症」はトリグリセリドレベルの上昇を伴う）。「高リポタンパク血症」は、リポタンパク質レベルの上昇を指す（別途特定されない限り、通常、ＬＤＬ）。
【０２１０】
本明細書で使用される場合、一般に「末梢動脈疾患（ＰＡＤ）」または「末梢動脈閉塞性疾患（ＰＡＯＤ）」とも称される「末梢血管疾患（ＰＶＤ）」という用語は、冠状動脈、大動脈弓脈管構造、または脳内にない大動脈の閉塞を指す。ＰＶＤは、粥状動脈硬化、狭窄、塞栓症、または血栓形成を引き起こす炎症プロセスに起因し得る。それは、急性または慢性「虚血（血液供給の不足）」のいずれかを引き起こす。しばしば、ＰＶＤは、下肢において見出される粥状硬化阻害を指す。ＰＶＤは、動脈の偶発性狭小化（例えば、「レイノー現象」）、またはその拡張化（紅痛症）、すなわち、血管攣縮に起因する微小血管疾患と分類される疾患の部分集合も含む。
【０２１１】
「血栓症」という用語は、循環系を通る血液の流れを封鎖する血管内部の血餅（「血栓」）の形成を指す。血管が損傷すると、身体は、血小板（栓球）及び線維素を使用して、血餅を形成して、血液の損失を防止する。あるいは、血管が損傷していないときでさえ、適切な病態が現れると、身体中で血餅が形成され得る。凝固が重症過ぎて血餅が遊離する場合、移動する血餅は、今度は「塞栓」として知られる。「血栓塞栓症」という用語は、血栓症とその主要な合併症である「塞栓症」との組み合わせを指す。血栓が動脈の内腔の表面積の７５％超を占めるとき、供給される組織への血流は、減少した酸素（低酸素症）及び乳酸などの代謝産物の蓄積（「痛風」）のために、症状を引き起こすのに十分なほど低減される。９０％を超える閉塞は、酸素の完全な欠乏である無酸素症、及び細胞死の一様式である「梗塞」をもたらし得る。
【０２１２】
「塞栓症」（複数の塞栓症）は、身体の遠隔の部分における遮断（血管閉塞）を引き起こす動脈床の狭い毛細血管内への塞栓（その起源から離れた部位の動脈性毛細血管床を詰まらせることができる剥離した血管内腫瘤）の定着の事象である。これは、起源の部位で遮断する血栓と混同されるべきではない。

【０２１３】
「脳卒中」または脳血管発作（ＣＶＡ）は、脳への血液供給の妨害に起因する脳機能（複数可）の急速な損失である。これは、遮断（血栓症、動脈塞栓症）によって引き起こされる「虚血」（血流の不足）、または出血（血液の漏出）に起因し得る。結果として、脳の患部が機能することができず、それは、身体の片側面上の１つ以上の肢の動作の不能、会話の理解もしくは形成の不能、または視野の片側面の認知の不能をもたらし得る。脳卒中の危険因子は、加齢、高血圧症、以前の脳卒中または一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）、糖尿病、高コレステロール、タバコ喫煙、及び心房細動を含む。高血圧は、脳卒中の最も重要な変更可能危険因子である。「虚血性脳卒中」は、時折、病院において血栓溶解（「クロットバスター」としても既知）で治療され、一部の出血性脳卒中は、神経系外科手術から利益を得る。再発の予防は、アスピリン及びジピリダモールなどの抗血小板薬の投与、高血圧症の制御及び低減、ならびにスタチンの使用を伴い得る。選ばれた患者は、頸動脈内膜剥離術及び抗凝固薬の使用から利益を得る場合がある。
【０２１４】
「虚血」は、組織への血液供給の制限であり、細胞代謝（組織を生存し続けさせるため）に必要な酸素及びグルコースの不足を引き起こす。虚血は、一般的には血管の問題によって引き起こされ、結果として生じる組織への損傷または組織の機能障害を伴う。それは、身体の所定の部分の局所貧血が、時には、うっ血（血管収縮、血栓症、または塞栓症など）に起因することも意味する。
【０２１５】
精神障害のアメリカ精神医学会の診断及び統計マニュアル、第４版（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ’ｓ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ａｎｄ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｍｅｎｔａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（ＤＳＭ－ＩＶ））によると、「性機能不全」という用語は、「性反応周期に関連する性欲及び精神心理学的変化における障害を特徴とする」一連の病態を包含し、この種類の問題は一般的であるが、性機能不全は、その問題が患者に苦悩をもたらすときにのみ存在すると考えられる。性機能不全の原因は、身体的または心理的のいずれかであり得る。それは、主要な病態、一般的には、本来ホルモンのものとして存在し得るが、他の医学的病態に続発するか、または該病態に対する薬物療法に続発することが最も多い。すべての種類の性機能不全は、生涯性、後天性、状況的、または汎発性（またはそれらの組み合わせ）にさらに分類され得る。
【０２１６】
ＤＳＭ－ＩＶ－ＴＲは、「女性性機能不全」の５つの主要な分類、性欲／関心障害、「性的喚起障害（性器、主観的、及び混合型を含む）」、オーガズム障害、性交疼痛症及び膣痙、ならびに持続性性的喚起障害を特定する。
【０２１７】
「女性の性的興奮障害（ＦＳＡＤ）」は、性的興奮の十分なレベルを達成または維持することの持続的または定期的な不能と定義され、個人的な苦悩をもたらす。ＦＳＡＤは、興奮の主観的感覚の欠如（すなわち、主観的性的喚起障害）ならびに潤滑及び膨張などの身体反応の欠如（すなわち、性器／身体的性的喚起障害）の両方を包含する。ＦＳＡＤは、厳密には心理的原因であり得るが、一般的には、医学的または心理的要因によって引き起こされるか、または悪化する。低エストロゲン症は、泌尿生殖器萎縮を引き起こし膣潤滑を減少させる、ＦＳＡＤに随伴する最も一般的な生理的病態である。
【０２１８】
本明細書で使用される場合、「勃起機能不全（ＥＤ）」は、性行為中の陰茎の勃起を発生させることができないか、または維持することができないことを特徴とする男性性機能不全である。陰茎勃起は、陰茎内のスポンジ様体中に血液が進入し保持される液圧作用である。脳から陰茎中の神経にシグナルが伝達されると、そのプロセスが、しばしば、性的喚起の結果として開始される。勃起を生じさせることが困難なときに、勃起機能不全が示唆される。最も重大な器質性原因は、循環器疾患及び糖尿病、神経学的問題（例えば、前

立腺切除手術からの外傷）、ホルモンの不足（性腺機能低下症）、ならびに薬物の副作用である。

【０２１９】

本明細書で使用される場合、「気管支収縮」という用語は、結果的な咳、喘鳴、及び息切れを伴う周囲平滑筋の締め付けに起因する肺の気道の収縮を定義するために使用される。この病態はいくつかの原因を有し、最も一般的なものは喘息でもある。運動及びアレルギーが、さもなければ無症状の個人に症状をもたらし得る。慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）などの他の病態は、気管支収縮とともに現れる場合もある。

【０２２０】

本発明のｓＧＣ刺激薬を投与することによって治療及び／または予防され得る障害の特定の疾患としては、高血圧症（例えば、糖尿病性高血圧症、動脈性高血圧症、肺高血圧症、抵抗性高血圧症、末梢動脈疾患など）、心不全（例えば、左室拡張機能障害（ＬＶＤＤ）及び左室収縮機能障害（ＬＶＳＤ）、心不全に随伴する睡眠時無呼吸）、動脈硬化性疾患（例えば、粥状動脈硬化）、血栓塞栓性障害（例えば、慢性血栓塞栓肺高血圧症、血栓症、脳卒中、塞栓症、肺塞栓症）、アルツハイマー病、腎疾患（例えば、腎線維症、虚血性腎疾患、腎不全、腎機能不全、慢性腎臓疾患）、肝疾患（例えば、肝臓線維症または硬変）、呼吸器疾患（例えば、肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患）、性障害（例えば、勃起機能不全、男性及び女性性機能不全、膣委縮）、鎌状赤血球貧血、神経炎症性疾患または障害、ならびに代謝障害（例えば、脂質関連障害）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２１】

ｓＧＣの刺激薬としての式Ｉ及び式Ｉ’の化合物ならびにその薬学的に許容される塩は、ｓＧＣ刺激から利益を得ることができる以下の種類の疾患、病態、及び障害の予防及び／または治療に有用である：

（１）末梢性、肺性、肝性、腎臓、心臓性、もしくは大脳性の血管／内皮障害／病態、または別様に循環に関連する疾患：

・　急性及び慢性の冠血圧の上昇、動脈性高血圧症、ならびに心臓性及び腎性合併症に起因する血管障害（例えば、心疾患、脳卒中、脳虚血、腎不全）などの高血圧及び減少した冠血流に関連する障害；抵抗性高血圧症、糖尿病性高血圧症、うっ血性心不全；拡張または収縮機能障害；冠不全；不整脈；心室前負荷の低減；心肥大；心不全／心腎症候群；門脈圧亢進症；内皮機能障害または損傷、

・　心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）などの血栓塞栓性障害及び虚血；閉塞性血栓性血管炎；安定または不安定狭心症；冠攣縮、異型狭心症、プリンツメタル狭心症；血栓溶解療法後の再狭窄の予防；血栓形成障害、

・　アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、血管性認知機能障害、脳血管攣縮、外傷性脳傷害、

・　末梢動脈疾患；末梢閉塞性動脈疾患；末梢血管疾患；筋緊張亢進；レイノー病または現象、重症虚血肢、血管炎；末梢塞栓症；間欠性跛行；血管閉塞性急性発症；デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィー；微小循環異常；血管漏出または透過性の制御、

・　ショック；敗血症；心原性ショック；白血球活性化の制御；血小板凝集の阻害または調節、

・　肺高血圧症、肺動脈高血圧症、及び関連する肺血管再造形（例えば、限局性血栓症及び右心肥大）などの肺／呼吸器状態；肺筋緊張亢進；原発性肺高血圧症、続発性肺高血圧症、家族性肺高血圧症、孤発性肺高血圧症、前毛細血管性肺高血圧症、特発性肺高血圧症、血栓性肺動脈症、多因性肺動脈症；嚢胞性線維症；気管支収縮または肺気管支収縮；急性呼吸促迫症候群；肺線維症、移植肺、

・　左室機能不全、低酸素血症、ＷＨＯＩ群、ＩＩ群、ＩＩＩ群、ＩＶ群、及びＶ群高血圧症、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞性疾患、肺血管炎、膠原病性脈管疾患、先天性心疾患、肺静脈高血圧症、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、肺胞低換気障害、高高度への慢性

曝露、新生児肺疾患、肺胞毛細血管異形成、鎌状赤血球症、他の血液凝固異常、慢性血栓塞栓症、肺塞栓症（腫瘍、寄生虫、または異物に起因する）、結合組織病、ループス、住血吸虫症、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺気腫、慢性気管支炎、肺毛細血管腫症；組織球症Ｘ、リンパ管腫症、及び肺血管の圧迫（腺症、腫瘍、または線維化性縦隔炎などに起因する）に随伴もしくは関連する肺高血圧症、

・　粥状動脈硬化（例えば、内皮損傷、血小板及び単球の接着及び凝集、平滑筋増殖及び遊走に関連する）などの動脈硬化性疾患または病態；再狭窄（例えば、血栓溶解療法、経皮的血管形成術（ＰＴＡ）、経皮経管冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）、及びバイパス後に発症する）；炎症、

・　代謝症候群（例えば、肥満、脂質異常症、糖尿病、高血圧）に関連する循環器疾患；脂質異常症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、脂肪肝疾患、及び肝炎などの脂質関連障害；子癇前症；多発性嚢胞腎疾患の進行；皮下脂肪蓄積；肥満、

・　慢性肝疾患に関連する肝硬変；肝線維症、肝星細胞活性化、肝線維性コラーゲン及び総コラーゲン蓄積；壊死性炎症性及び／または免疫学的起源の肝疾患；ならびに慢性腎疾患または機能不全（例えば、蓄積／沈着及び組織損傷、進行性硬化症、糸球体腎炎に起因する）に起因する腎線維症及び腎不全などの泌尿生殖器系障害；前立腺肥大全身性硬化症；心臓間質性線維症；心臓再造形及び線維症；心肥大；

（２）虚血、再灌流損傷；臓器移植、移植肺、肺移植、心臓移植に関連する虚血／再灌流；外傷患者における血液置換成分の保存、

（３）病態の性的障害、婦人科障害、ならびに泌尿器系障害：勃起機能不全；インポテンス；早漏；女性性機能不全（例えば、女性性的喚起機能不全、性的喚起低下障害）、膣萎縮、性交疼痛症、萎縮性膣炎；良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）または肥大もしくは拡大、膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群（ＢＰＳ）、間質性膀胱炎（ＩＣ）、過活動膀胱、神経因性膀胱、及び失禁；糖尿病性腎症、

（４）眼疾患または障害：緑内障、網膜症、糖尿病性網膜症、眼瞼炎、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、

（５）聴覚疾患または障害：聴覚機能障害、部分的もしくは完全な聴覚損失；部分的もしくは完全な聴覚消失；耳鳴；騒音誘発性聴覚損失、

（６）局所的障害または皮膚障害もしくは病態：真皮線維症、強皮症、皮膚線維症、

（７）例えば、糖尿病における創傷治癒：微小血管灌流改善（例えば、損傷後、周術期医療における炎症反応に対抗するため）、裂肛、糖尿病性潰瘍、ならびに

（８）他の疾患または病態：癌転移、骨粗鬆症、胃不全麻痺；機能性ディスペプシア；糖尿病合併症、内皮機能障害に関連する疾患、及び減少した一酸化窒素産生に関連する神経障害。

【０２２２】

本発明の他の実施形態では、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物ならびにその薬学的に許容される塩は、ｓＧＣ刺激から利益を得ることができる以下の種類の疾患、病態、及び障害の予防及び／または治療に有用である：

高血圧症、抵抗性高血圧症、糖尿病性高血圧症、肺高血圧症（ＰＨ）、肺動脈高血圧症、ＣＯＰＤに関連するＰＨ、慢性気流閉塞、喘息または肺線維症、血栓症、塞栓症、血栓塞栓性障害、アルツハイマー病、粥状動脈硬化、右心肥大、心不全、拡張機能障害、収縮機能障害、心不全に関連する睡眠時無呼吸、肝硬変、腎線維症、慢性腎臓疾患または機能不全に起因する腎不全、代謝障害、脂質異常症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、脂肪性肝疾患、肝炎、勃起機能不全、女性性機能不全、女性性的喚起機能不全、及び膣委縮。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、本発明は、治療上有効な量の上に表される式のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、治療を必要とする対象に投与することを含む、対象の疾患、健康状態、または障害を治療する方法に関し、該疾患、健康状態、

または障害は、上に列挙された疾患のうちのいずれかから選択される。

【０２２４】

他の実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、急性及び慢性の冠血圧の上昇、動脈性高血圧症、ならびに心臓性及び腎性合併症、心疾患、脳卒中、脳虚血、腎不全に起因する血管障害；抵抗性高血圧症、糖尿病性高血圧症、うっ血性心不全；拡張または収縮機能障害；冠不全；不整脈；心室前負荷の低減；心肥大；心不全／心腎症候群；門脈圧亢進症；内皮機能障害または損傷；心筋梗塞；脳卒中または一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）；閉塞性血栓性血管炎；安定または不安定狭心症；冠攣縮、異型狭心症、プリンツメタル狭心症；血栓溶解療法の結果としての再狭窄、及び血栓形成性障害から選択される末梢性、肺性、肝性、腎臓、心臓性、もしくは大脳性の血管／内皮障害もしくは病態、または別様に循環に関連する疾患から選択される。

【０２２５】

さらに他の実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、末梢動脈疾患、末梢閉塞性動脈疾患；末梢血管疾患；筋緊張亢進；レイノー病または現象；重症虚血肢；血管炎；末梢塞栓症；間欠性跛行；血管閉塞性急性発症；デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィー；微小循環異常；ならびに血管漏出または透過性問題から選択される末梢血管／内皮障害もしくは病態、または別様に循環に関連する疾患から選択される。

【０２２６】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、肺高血圧症；肺動脈高血圧症及び関連する肺血管再造形；限局性血栓症；右心肥大；肺筋緊張亢進；原発性肺高血圧症、続発性肺高血圧症、家族性肺高血圧症、孤発性肺高血圧症、前毛細血管性肺高血圧症、特発性肺高血圧症、血栓性肺動脈症、多因性肺動脈症；嚢胞性線維症；気管支収縮または肺気管支収縮；急性呼吸促迫症候群；肺線維症、及び移植肺から選択される肺障害もしくは病態、または別様に循環に関連する疾患である。これらの実施形態のいくつかでは、該肺高血圧症は、左室機能不全、低酸素血症、ＷＨＯＩ群、ＩＩ群、ＩＩＩ群、ＩＶ群、及びＶ群高血圧症、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞性疾患、肺血管炎、膠原病性脈管疾患、先天性心疾患、肺静脈高血圧症、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、肺胞低換気障害、高高度への慢性曝露、新生児肺疾患、肺胞毛細血管異形成、鎌状赤血球症、血液凝固異常、慢性血栓塞栓症；腫瘍、寄生虫、または異物に起因する肺塞栓症；結合組織病、ループス、住血吸虫症、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺気腫、慢性気管支炎、肺毛細血管腫症；組織球症Ｘ；腺症、腫瘍、または線維化性縦隔炎に起因するリンパ管腫症及び肺血管の圧迫に随伴もしくは関連する肺高血圧症である。

【０２２７】

さらに他の実施形態では、該健康状態、または障害は、動脈硬化性疾患；粥状動脈硬化、内皮損傷に関連する粥状動脈硬化、血小板及び単球の接着及び凝集に関連する粥状動脈硬化、平滑筋増殖及び遊走に関連する粥状動脈硬化；再狭窄、血栓溶解療法後に発症する再狭窄；経皮的血管形成術後に発症する再狭窄；経皮経管冠状動脈形成術及びバイパス後に発症する再狭窄；炎症；代謝症候群、肥満、脂質異常症、糖尿病、または高血圧に関連する循環器疾患；脂質関連障害、脂質異常症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、脂肪肝疾患、及び肝炎；子癇前症；多発性嚢胞腎疾患の進行；ならびに皮下脂肪から選択される血管障害または内皮障害もしくは病態、または別様に循環に関連する疾患である。

【０２２８】

さらに他の実施形態では、肝硬変、慢性肝疾患に関連する肝硬変、肝線維症、肝星細胞活性化、肝線維性コラーゲン及び総コラーゲン蓄積；ならびに壊死性炎症性または免疫学的起源の肝疾患から選択される疾患、健康状態、または障害。

【０２２９】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、腎線維症；慢性腎疾患または機能不全に起因する腎不全；蓄積もしくは沈着及び組織損傷、進行性硬化症、または糸

球体腎炎に起因する腎不全；ならびに前立腺肥大から選択される泌尿生殖器系障害である。

【０２３０】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、全身性硬化症である。

【０２３１】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、心臓間質性線維症；心臓再造形及び線維症、ならびに心肥大から選択される心臓障害である。

【０２３２】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、血管性認知機能障害、脳血管攣縮、及び外傷性脳損傷から選択されるＣＮＳ障害または病態である。

【０２３３】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、虚血、再灌流損傷；臓器移植、移植肺、肺移植、または心臓移植に関連する虚血／再灌流；外傷患者における血液置換成分の保存から選択される。

【０２３４】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、勃起機能不全；インポテンス；早漏；女性性機能不全；女性性的喚起機能不全；性的喚起低下障害；膣萎縮、性交疼痛症、萎縮性膣炎；良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）または肥大もしくは拡大；膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群（ＢＰＳ）；間質性膀胱炎（ＩＣ）；過活動膀胱、神経因性膀胱、及び失禁；糖尿病性腎症から選択される病態の性的障害、婦人科障害、または泌尿器系障害である。

【０２３５】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、膣萎縮、性交疼痛症、及び萎縮性膣炎から選択される。

【０２３６】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）または肥大もしくは拡大；膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群（ＢＰＳ）；間質性膀胱炎（ＩＣ）；過活動膀胱、神経因性膀胱、及び失禁から選択される。

【０２３７】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、勃起機能不全、インポテンス、早漏、女性性機能不全、女性性的喚起機能不全、及び性的喚起低下障害から選択される性的病態である。

【０２３８】

さらなる実施形態では、該疾患または障害は、糖尿病性腎症である。

【０２３９】

さらなる実施形態では、該疾患、健康状態、または障害は、デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィーである。

【０２４０】

さらなる実施形態では、該疾患は、緑内障、網膜症、糖尿病性網膜症、眼瞼炎、ドライアイ症候群、及びシェーグレン症候群から選択される眼疾患または障害である。

【０２４１】

さらなる実施形態では、該疾患は、聴覚機能障害、部分的もしくは完全な聴覚損失、部分的もしくは完全な聴覚消失、耳鳴、及び騒音誘発性聴覚損失から選択される聴覚疾患または障害である。

【０２４２】

さらなる実施形態では、該疾患は、真皮線維症、強皮症、及び皮膚線維症から選択される局所的障害または皮膚障害もしくは病態である。

【０２４３】

さらなる実施形態では、該治療は、創傷治癒、糖尿病における創傷治癒、微小血管灌流

の改善、傷害後の微小血管灌流問題の改善、裂肛の治療、及び糖尿病性潰瘍の治療を伴う。

【０２４４】

さらなる実施形態では、該疾患または病態は、癌転移；骨粗鬆症；胃不全麻痺；機能性ディスペプシア；糖尿病合併症；内皮機能障害に関連する疾患、及び減少した一酸化窒素産生に関連する神経障害から選択される。

【０２４５】

別の実施形態では、本発明の化合物は、ステントなどの埋め込みデバイスの形態で送達され得る。ステントは、疾患誘発性局所的収縮を予防するか、またはそれに対抗するために身体内の自然な通路／導管内に挿入されるメッシュ「チューブ」である。その用語は、手術のためのアクセスを可能にするためにかかる自然の導管を一時的に開いたままにするのに使用されるチューブも指し得る。

【０２４６】

薬物溶出ステント（ＤＥＳ）は、細胞増殖、通常は平滑筋細胞増殖を阻害するために薬物を緩徐に放出する、狭窄し罹患した末梢または冠動脈内に配置される末梢または冠血管ステント（スカフォールド）である。これは、血餅（血栓）とともに、さもなければステント留置された動脈を遮断し得る（再狭窄と称されるプロセス）線維症を予防する。ステントは、通常、血管形成手技の間に介入心臓病専門医または介入放射線医によって末梢もしくは冠動脈内に配置される。細胞増殖を阻害するためにＤＥＳで一般的に使用される薬物は、パクリタキセルまたはラパマイシン類似体を含む。

【０２４７】

本発明のいくつかの実施形態では、本発明のｓＧＣ刺激薬は、該ｓＧＣ刺激薬でコーティングされた薬物溶出ステントを用いて送達され得る。本発明のｓＧＣ刺激薬でコーティングされた薬物溶出ステントは、経皮的冠動脈形成術の間のステント再狭窄及び血栓症の予防に有用であり得る。本発明のｓＧＣ刺激薬でコーティングされた薬物溶出ステントは、平滑な細胞増殖を予防すること、ならびにステントが挿入される動脈の内皮組織の血管再建及び再生を補助することができ得る。

【０２４８】

冠動脈閉塞性疾患に起因する難治性狭心症の治療のための経皮的冠動脈形成術の代替法は、冠動脈バイパス術（ＣＡＢＧ）と命名された手技である。ＣＡＢＧは、グラフト粥状動脈硬化の急速な発達によってさらに悪化する進行中のプロセスの緩和のみを提供する。伏在静脈グラフトは、ＣＡＢＧ手術において最も一般的に使用される導管である。静脈ＣＡＢＧの長期臨床的成果は、加速したグラフト粥状動脈硬化、不完全な内皮化、及び血栓症という３つの主要原因のために阻まれる。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、本発明のｓＧＣ刺激薬は、ＣＡＢＧの間の伏在グラフト不全を防止するために使用され得る。本発明の化合物は、内皮化のプロセスを補助し、血栓症を予防するのを助け得る。この適用では、ｓＧＣ刺激薬は、ゲルの形態で局所的に送達される。

【０２５０】

「疾患」、「障害」、及び「病態」という用語は、ここでは、ｓＧＣ、ｃＧＭＰ、及び／またはＮＯにより媒介される医療的もしくは病理学的状態を指すのに互換的に使用され得る。

【０２５１】

本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は、互換的に使用される。「対象」及び「患者」という用語は、動物（例えば、ニワトリ、ウズラもしくはシチメンチョウなどの鳥類、または哺乳動物）、特定的には、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、ネコ、イヌ、及びマウス）ならびに霊長類（例えば、サル、チンパンジー、及びヒト）を含む「哺乳動物」、より特定的には、ヒトを指す。いくつかの実施形態では、対象は、畜産動物（例えば、ウマ、ウシ、ブタ、もし

くはヒツジ）、またはペット（例えば、イヌ、ネコ、モルモット、もしくはウサギ）などの非ヒト動物である。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【０２５２】

本発明はまた、治療上有効な量の式Ｉ及び式Ｉ’の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、治療を必要とする対象に投与することを含む、対象の上記の疾患、病態、及び障害のうちの１つを治療するための方法を提供する。あるいは、本発明は、治療を必要とする対象のこれらの疾患、病態、及び障害のうちの１つの治療における、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。本発明は、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を含む、これらの疾患、病態、及び障害のうちの１つの治療に有用な薬品を作製または製造する方法をさらに提供する。

【０２５３】

「生物学的試料」という用語は、本明細書で使用される場合、インビトロまたはエクスビボ試料を指し、限定はされないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；血液、唾液、尿、便、精液、涙液、リンパ液、眼内液、硝子体液、もしくは他の体液、またはそれらの抽出物を含む。

【０２５４】

障害または疾患に関する「治療する」、「治療すること」、または「治療」は、障害もしくは疾患の原因及び／または影響を軽減もしくは抑止することを指す。本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」、及び「治療すること」という用語は、１つ以上の療法（例えば、本発明の化合物または組成物などの１つ以上の治療剤）の投与からもたらされる、ｓＧＣ、ｃＧＭＰ、及び／もしくはＮＯを介した病態の進行、重症度、及び／もしくは持続期間の低減もしくは改善、または該病態の１つ以上の症状（好ましくは、１つ以上の識別可能な症状）の改善（すなわち、病態を「治癒」せずに「管理」すること）を指す。特定の実施形態では、「治療する」、「治療」、及び「治療すること」という用語は、ｓＧＣ、ｃＧＭＰ、及び／またはＮＯに媒介される病態の少なくとも１つの測定可能な物理的パラメータの改善を指す。他の実施形態では、「治療する」、「治療」、及び「治療すること」という用語は、ｓＧＣ、ｃＧＭＰ、及び／もしくはＮＯに媒介される病態の進行を、例えば識別可能な症状の安定化により物理的に阻害すること、または例えば物理学的パラメータの安定化により生理学的に阻害することのいずれか、またはその両方を指す。

【０２５５】

「予防すること」という用語は、本明細書で使用される場合、疾患または障害の１つ以上の症状の出現を回避または未然に防ぐために事前に薬品を投与することを指す。医療技術分野の当業者は、「予防する」という用語が絶対的用語でないことを認識している。医療技術分野では、それが、病態もしくは病態の症状の確率または重症度を実質的に減じるための薬物の予防的投与を指すことが理解されており、これが本開示において意図される意味である。当該分野における標準テキストである医師用添付文書集（Ｔｈｅ　Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ）は、「予防する」という用語を何百回も使用する。本明細書で使用される場合、障害もしくは疾患に関する「予防する」、「予防すること」、及び「予防」という用語は、疾患もしくは障害が完全に症状発現する以前に疾患もしくは障害の原因、影響、症状、または進行を回避することを指す。

【０２５６】

一実施形態では、本発明の方法は、ｓＧＣ、ｃＧＭＰ、及び／もしくはＮＯに関連する疾患、障害、または症状を発症する素因（例えば、遺伝的素因）を有する患者、特にヒトへの予防的または「先制的」手段である。

【０２５７】

他の実施形態では、本発明の方法は、ｓＧＣ、ｃＧＭＰ、もしくはＮＯに関連する疾患、障害、または症状を発症する危険性に患者をさらす疾患、障害、または病態を患う患者、特にヒトへの予防的または「先制的」手段である。

【０２５８】

本明細書に記載される化合物及び薬学的組成物は、ｓＧＣ、ｃＧＭＰ、及び／もしくはＮＯにより媒介、調節、または影響される疾患または障害の治療または予防に、単独または併用療法で用いることができる。

【０２５９】

本明細書に開示される化合物及び組成物は、限定はされないが、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ハムスター、アレチネズミ、モルモット、ウサギ、ウマ、ブタ、及びウシを含む伴侶動物、外来動物、ならびに畜産動物の獣医学的治療にも有用である。

【０２６０】

他の実施形態では、本発明は、生物学的試料におけるｓＧＣ活性を刺激する方法であって、該生物学的試料を本発明の化合物または組成物と接触させることを含む、方法を提供する。生物学的試料におけるｓＧＣ刺激薬の使用は、当業者に既知の様々な目的に有用である。かかる目的の例としては、限定はされないが、生物学的アッセイ及び生物学的検体の保管が挙げられる。

【０２６１】

併用療法

本明細書に記載される化合物及び薬学的組成物は、１つ以上の追加の治療剤との併用療法において使用され得る。活性剤が別個の投与製剤中に存在する、２つ以上の活性剤を用いる併用療法では、活性剤は、別個に、または併せて投与され得る。さらに、１つの要素の投与は、他の薬剤の投与の前、それと同時、またはその後であってもよい。

【０２６２】

他の薬剤との共投与の場合、例えば、別の疼痛薬との共投与の場合、第２の薬剤の「有効量」は、使用される薬物の種類に依存する。好適な薬用量は、認可された薬剤ごとに既知であり、対象の病態、治療される病態（複数可）の種類、及び使用される本明細書に記載される化合物の量に従って当業者により調整され得る。量が明確に言及されていない場合、有効量が想定されるべきである。例えば、本明細書に記載される化合物は、約０．０１～約１０，０００ｍｇ／ｋｇ体重／日、約０．０１～約５０００ｍｇ／ｋｇ体重／日、約０．０１～約３０００ｍｇ／ｋｇ体重／日、約０．０１～約１０００ｍｇ／ｋｇ体重／日、約０．０１～約５００ｍｇ／ｋｇ体重／日、約０．０１～約３００ｍｇ／ｋｇ体重／日、約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の薬用量範囲で対象に投与され得る。

【０２６３】

「併用療法」が用いられる場合、有効量は、第１の量の式Ｉ及び式Ｉ’の化合物またはその薬学的に許容される塩、ならびに第２の量の追加の好適な治療剤を使用して達成され得る。

【０２６４】

本発明の一実施形態では、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物ならびに追加の治療剤は、それぞれ有効量で（すなわち、単独で投与される場合にそれぞれ治療的に有効となる量で）投与される。別の実施形態では、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物ならびに追加の治療剤は、それぞれ、単独では治療効果を提供しない量（治療的用量未満）で投与される。さらに別の実施形態では、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物は有効量で投与され得るが、一方で、追加の治療剤は治療的用量未満で投与される。さらに別の実施形態では、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物は治療的用量未満で投与され得るが、一方で、追加の治療剤、例えば、好適な癌治療剤は有効量で投与される。

【０２６５】

本明細書で使用される場合、「併用」または「共投与」という用語は、２つ以上の療法（例えば、１つ以上の予防薬及び／または治療剤）の使用を指すのに互換的に使用され得る。その用語の使用は、療法（例えば、予防剤及び／または治療剤）が対象に投与される順序を制限しない。

【０２６６】

共投与は、第１の量及び第２の量の本化合物を、単一の薬学的組成物、例えば、第１の量と第２の量との固定比を有するカプセルもしくは錠剤、またはそれぞれが複数の別個の

カプセルもしくは錠剤などで、本質的に同時的方式で投与することを包含する。さらに、かかる共投与は、各化合物をいずれかの順序で連続的方式で使用することも包含する。共投与が、第１の量の式Ｉ及び式Ｉ’の化合物ならびに第２の量の追加の治療剤の別個の投与を含む場合、本化合物は、所望の治療効果を有するために十分接近した時間に投与される。例えば、所望の治療効果をもたらし得る各投与の時間間隔は、数分から数時間の範囲内であり得、効能、溶解度、生物学的利用能、血漿半減期、及び動態特性などの各化合物の性質を考慮して決定され得る。例えば、式Ｉ及び式Ｉ’の化合物ならびに第２の治療剤は、任意の順序で、互いから約２４時間以内に、互いから約１６時間以内に、互いから約８時間以内に、互いから約４時間以内に、互いから約１時間以内に、または互いから約３０分以内に投与され得る。

【０２６７】

より具体的には、第１の療法（例えば、本明細書に記載される化合物などの予防剤または治療剤）は、第２の療法（例えば、抗癌剤などの予防剤または治療剤）の投与以前に（例えば、５分前、１５分前、３０分前、４５分前、１時間前、２時間前、４時間前、６時間前、１２時間前、２４時間前、４８時間前、７２時間前、９６時間前、１週間前、２週間前、３週間前、４週間前、５週間前、６週間前、８週間前、もしくは１２週間前）、同時に、または後に（例えば、５分後、１５分後、３０分後、４５分後、１時間後、２時間後、４時間後、６時間後、１２時間後、２４時間後、４８時間後、７２時間後、９６時間後、１週間後、２週間後、３週間後、４週間後、５週間後、６週間後、８週間後、もしくは１２週間後）、対象に投与され得る。

【０２６８】

別個に、または同じ薬学的組成物中のいずれかで投与される、本開示の化合物と併用され得る他の治療剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

（１）内皮由来放出因子（ＥＤＲＦ）、

（２）ＮＯ供与体、例えば、ニトロソチオール、亜硝酸塩、シドノンイミン、ＮＯＮＯエート、Ｎ－ニトロソアミン、Ｎ－ヒドロキシルニトロソアミン、ニトロシミン（ｎｉｔｒｏｓｉｍｉｎｅ）、ニトロチロシン、二酸化ジアゼチン、オキサトリアゾール５－イミン、オキシム、ヒドロキシルアミン、Ｎ－ヒドロキシグアニジン、ヒドロキシ尿素、またはフロキサン。これらの種類の化合物のいくつかの例としては、グリセロールの硝酸エステルである三硝酸グリセリル（ＧＮＴ、ニトログリセリン、ニトログリセリン、及びトリニトログリセリンとしても知られる）；一酸化窒素の分子が四方両錐形錯体を形成している鉄金属と配位されるニトロプルシドナトリウム（ＳＮＰ）；モルホリン及びシドノンイオンの混和により形成される両性イオン性化合物である３－モルホリノシドノンイミン（ＳＩＮ－１）；ニトロソチオール官能基を有するＮ－アセチル化アミノ酸誘導体であるＳ－ニトロソ－Ｎ－アセチルペニシラミン（ＳＮＡＰ）；ジエチレントリアミンに共有結合した一酸化窒素の化合物であるジエチレントリアミン／ＮＯ（ＤＥＴＡ／ＮＯ）；ならびにアセチルサリチル酸のｍ－ニトロキシメチルフェニルエステルであるＮＣＸ４０１６が挙げられる。ＮＯ供与体のこれらの分類のいくつかのより具体的な例としては、古典的なニトロ血管拡張剤、例えば、ニトログリセリン、亜硝酸アミル、二硝酸イソソルビド、５－一硝酸イソソルビド、及びニコランジルを含む有機硝酸塩及び亜硝酸エステル；イソソルビド（Ｄｉｌａｔｒａｔｅ（登録商標）－ＳＲ、Ｉｍｄｕｒ（登録商標）、Ｉｓｍｏ（登録商標）、Ｉｓｏｒｄｉｌ（登録商標）、Ｉｓｏｒｄｉｌ（登録商標）、Ｔｉｔｒａｄｏｓｅ（登録商標）、Ｍｏｎｏｋｅｔ（登録商標））、ＦＫ４０９（ＮＯＲ－３）；ＦＲ１４４４２０（ＮＯＲ－４）；３－モルホリノシドノンイミン；リンシドミンクロロハイドレート（Ｌｉｎｓｉｄｏｍｉｎｅ　ｃｈｌｏｒｏｈｙｄｒａｔｅ）（「ＳＩＮ－１」）；Ｓ－ニトロソ－Ｎ－アセチルペニシラミン（「ＳＮＡＰ」）；ＡＺＤ３５８２（ＣＩＮＯドリード化合物）、ＮＣＸ４０１６、ＮＣＸ７０１、ＮＣＸ１０２２、ＨＣＴ１０２６、ＮＣＸ１０１５、ＮＣＸ９５０、ＮＣＸ１０００、ＮＣＸ１０２０、ＡＺＤ４７１７、ＮＣＸ１５１０／ＮＣＸ１５１２、ＮＣＸ２２１６、及びＮＣＸ４０４０（すべてＮｉｃＯｘ　Ｓ．Ａ．から入手可能）、Ｓ－ニトロソグルタチオン（ＧＳＮＯ）、ニトロプルシド

ナトリウム、Ｓ－ニトロソグルタチオンモノエチルエステル（ＧＳＮＯ－エステル）、６－（２－ヒドロキシ－１－メチル－ニトロソヒドラジノ）－Ｎ－メチル－１－ヘキサンアミン（ＮＯＣ－９）、またはジエチルアミンＮＯＮＯエートが挙げられる。一酸化窒素供与体はまた、米国特許第５，１５５，１３７号、同第５，３６６，９９７号、同第５，４０５，９１９号、同第５，６５０，４４２号、同第５，７００，８３０号、同第５，６３２，９８１号、同第６，２９０，９８１号、同第５，６９１，４２３号、同第５，７２１，３６５号、同第５，７１４，５１１号、同第６，５１１，９１１号、及び同第５，８１４，６６６号、Ｃｈｒｙｓｓｅｌｉｓ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．４５：５４０６－９（ＮＯ供与体１４及び１７など）、ならびにＮｉｔｒｉｃ Ｏｘｉｄｅ Ｄｏｎｏｒｓ ｆｏｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｅｄｓ：Ｐｅｎｇ Ｇｅｏｒｇｅ Ｗａｎｇ，Ｔｉｎｇｗｅｉ Ｂｉｌｌ Ｃａｉ，Ｎａｏｙｕｋｉ Ｔａｎｉｇｕｃｈｉ，Ｗｉｌｅｙ，２００５に記載される通りである。

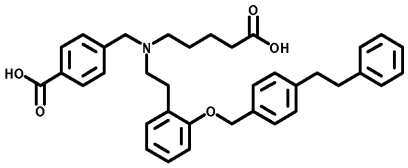
（３）ｃＧＭＰ濃度を向上させる他の物質、例えば、プロトポルフィリンＩＸ、アラキドン酸、及びフェニルヒドラジン誘導体、

（４）一酸化窒素シンターゼ基質、例えば、Ｎ［Ｇ］－ヒドロキシ－Ｌ－アルギニン（ＮＯＨＡ）、１－（３，４－ジメトキシ－２－クロロベンジリデンアミノ）－３－ヒドロキシグアニジン、及びＰＲ５（１－（３，４－ジメトキシ－２－クロロベンジリデンアミノ）－３－ヒドロキシグアニジン）などのｎ－ヒドロキシグアニジンに基づく類似体；Ｌ－アルギニン誘導体（ホモ－Ａｒｇ、ホモ－ＮＯＨＡ、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシ－、及びＮ－（３－メチル－２－ブテニル）オキシ－Ｌ－アルギニン、カナバニン、イプシロングアニジン－カプロン酸、アグマチン、ヒドロキシル－アグマチン、ならびにＬ－チロシル－Ｌ－アルギニンなど）；Ｎ－アルキル－Ｎ′－ヒドロキシグアニジン（Ｎ－シクロプロピル－Ｎ′－ヒドロキシグアニジン及びＮ－ブチル－Ｎ′－ヒドロキシグアニジンなど）、Ｎ－アリール－Ｎ′－ヒドロキシグアニジン（Ｎ－フェニル－Ｎ′－ヒドロキシグアニジン及びそれぞれ－Ｆ、－Ｃｌ、－メチル、－ＯＨ置換基を携えたそのパラ置換誘導体など）；３－（トリフルオロメチル）プロピルグアニジンなどのグアニジン誘導体；及びＣａｌｉ ｅｔ ａｌ．（２００５，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ５：７２１－７３６）で考察され、そこに引用された参考文献に開示された他の物質、

（５）ｅＮＯＳ転写を向上させる化合物、例えば、国際公開第０２／０６４１４６号、国際公開第０２／０６４５４５号、国際公開第０２／０６４５４６号、及び国際公開第０２／０６４５６５号、ならびに米国第２００３／０００８９１５号、米国第２００３／００２２９３５号、米国第２００３／００２２９３９号、及び米国第２００３／００５５０９３号などの対応する特許文書に記載されたもの。米国第２００５０１０１５９９号に記載されたものを含む他のｅＮＯＳ転写促進剤（例えば、２，２－ジフルオロベンゾ［１，３］ジオキソール－５－カルボン酸インダン－２－イルアミド、及び４－フルオロ－Ｎ－（インダン－２－イル）ベンゾアミド）、ならびにＳａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓの化合物ＡＶＥ３０８５及びＡＶＥ９４８８（ＣＡ登録番号９１６５１４－７０－０；Ｓｃｈａｆｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ ａｎｄ Ｈｏｍｅｏｓｔａｓｉｓ２００５；Ｖｏｌｕｍｅ３，Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ１：ａｂｓｔｒａｃｔ ｎｕｍｂｅｒ Ｐ１４８７）、

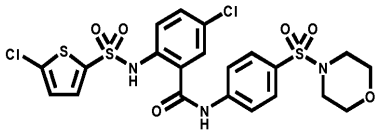
（６）以下を含むがこれらに限定されない、ＮＯ非依存性ヘム非依存性ｓＧＣ活性化薬：ＢＡＹ５８－２６６７（特許公開、ドイツ第１９９４３６３５号参照）

【化４２】

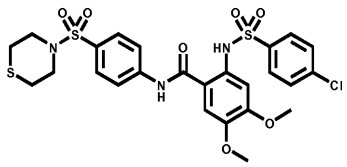


；

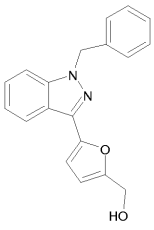
ＨＭＲ－１７６６（アタシグアトナトリウム、特許公開、国際公開第２０００００２８５１号参照）
【化４３】

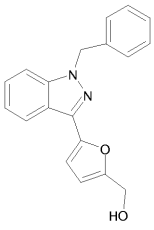

;

Ｓ３４４８（２－（４－クロロ－フェニルスルホニルアミノ）－４，５－ジメトキシ－Ｎ－（４－（チオモルホリン－４－スルホニル）－フェニル）－ベンゾアミド（特許公開、ドイツ第１９８３０４３０号及び国際公開第２０００００２８５１号参照）
【化４４】

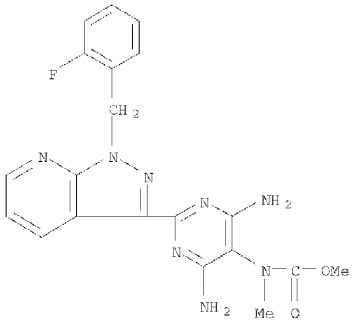

;

及びＨＭＲ－１０６９（Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）。
（７）以下を含むがこれらに限定されない、ヘム依存性ＧＣ刺激薬：
ＹＣ－１（特許公開、欧州特許第６６７３４５号及びドイツ第１９７４４０２６号参照）
【化４５】

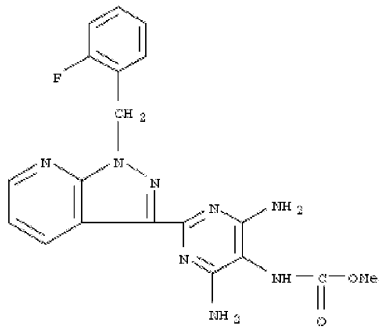

;


;

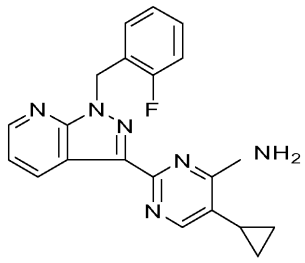
リオシグアト（ＢＡＹ６３－２５２１、Ａｄｅｍｐａｓ、市販品、ドイツ第１９８３４０４４号に記載）
【化４６】



ネリシグアト（Ｎｅｌｉｃｉｇｕａｔ）（ＢＡＹ６０－４５５２、国際公開第２００３０９５４５１号に記載）
【化４７】

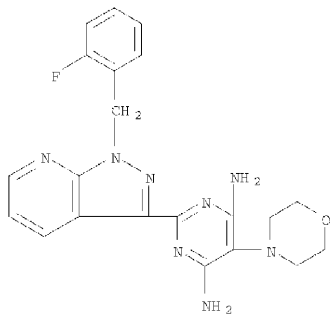


バリシグアト（Ｖｅｒｉｃｉｇｕａｔ）（ＢＡＹ１０２１１８９、リオシグアトに対する臨床的予備品）、
ＢＡＹ４１－２２７２（ＤＥドイツ第１９８３４０４７号及びドイツ第１９９４２８０９号に記載）
【化４８】

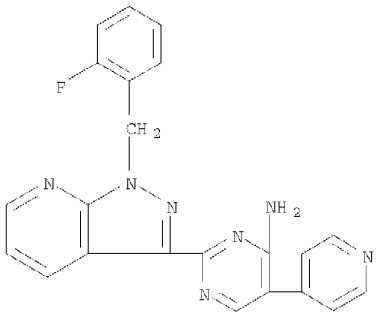


;

ＢＡＹ４１－８５４３（ドイツ第１９８３４０４４号に記載）
【化４９】

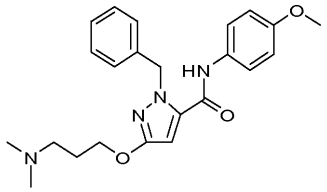


エトリシグアト（Ｅｔｒｉｃｉｇｕａｔ）（国際公開第２００３０８６４０７号に記載）
【化５０】



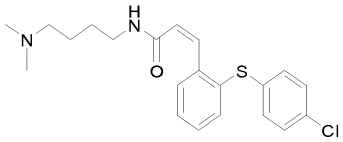
ＣＦＭ－１５７１（特許公開、国際公開第２０００２７３９４号参照）

【化５１】



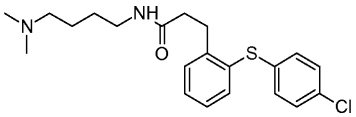
Ａ－３４４９０５、そのアクリルアミド類似体Ａ－３５０６１９及びアミノピリミジン類似体Ａ－７７８９３５。

【化５２】



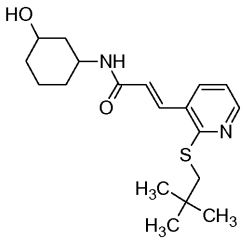
Ａ３５０－６１９、

【化５３】



Ａ－３４４９０５、

【化５４】



Ａ－７７８９３５、

米国第２００９０２０９５５６号、米国第８４５５６３８号、米国第２０１１０１１８２８２号（国際公開第２００９０３２２４９号）、米国第２０１００２９２１９２号、米国第２０１１０２０１６２１号、米国第７９４７６６４号、米国第８０５３４５５号（国際公開第２００９０９４２４２号）、米国第２０１００２１６７６４号、米国第８５０７５１２号（国際公開第２０１００９９０５４号）、米国第２０１１０２１８２０２号（国際公開第２０１００６５２７５号）、米国第２０１３００１２５１１号（国際公開第２０１１１１９５１８号）、米国第２０１３００７２４９２号（国際公開第２０１１１４９９２１号）、米国第２０１３０２１０７９８号（国際公開第２０１２０５８１３２号）の公報のうちの１つに開示された化合物、ならびにＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（２００３）、４４（４８）：８６６１－８６６３に開示された他の化合物。

（８）ｃＧＭＰの分解を阻害する化合物、例えば、

ＰＤＥ５阻害薬、例えば、シルデナフィル（Ｖｉａｇｒａ（登録商標））及び他の関連する薬剤、例えば、アバナフィル、ロデナフィル、ミロデナフィル（Ｍｉｒｏｄｅｎａｆｉｌ）、クエン酸シルデナフィル（Ｒｅｖａｔｉｏ（登録商標））、タダラフィル（Ｃｉａｌｉｓ（登録商標）またはＡｄｃｉｒｃａ（登録商標））、バルデナフィル（Ｌｅｖｉｔｒａ（登録商標））、及びウデナフィル；アルプロスタジル；ならびにジピリダモール、

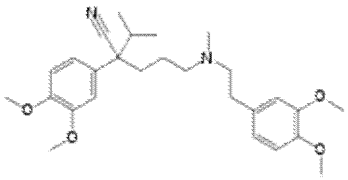
（９）カルシウムチャネル遮断薬、例えば、

ジヒドロピリジンカルシウムチャネル遮断薬：アムロジピン（Ｎｏｒｖａｓｃ）、アラニ

ジピン（Ｓａｐｒｅｓｔａ）、アゼルニジピン（Ｃａｌｂｌｏｃｋ）、バルニジピン（ＨｙｐｏＣａ）、ベニジピン（Ｃｏｎｉｅｌ）、シルニジピン（Ａｔｅｌｅｃ、Ｃｉｎａｌｏｎｇ、Ｓｉｓｃａｒｄ）、クレビジピン（Ｃｌｅｖｉｐｒｅｘ）、エフォニジピン（Ｌａｎｄｅｌ）、フェロジピン（Ｐｌｅｎｄｉｌ）、ラシジピン（Ｍｏｔｅｎｓ、Ｌａｃｉｐｉｌ）、レルカニジピン（Ｚａｎｉｄｉｐ）、マニジピン（Ｃａｌｓｌｏｔ、Ｍａｄｉｐｉｎｅ）、ニカルジピン（Ｃａｒｄｅｎｅ、Ｃａｒｄｅｎ　ＳＲ）、ニフェジピン（Ｐｒｏｃａｒｄｉａ、Ａｄａｌａｔ）、ニルバジピン（Ｎｉｖａｄｉｌ）、ニモジピン（Ｎｉｍｏｔｏｐ）、ニソルジピン（Ｂａｙｍｙｃａｒｄ、Ｓｕｌａｒ、Ｓｙｓｃｏｒ）、ニトレンジピン（Ｃａｒｄｉｆ、Ｎｉｔｒｅｐｉｎ、Ｂａｙｌｏｔｅｎｓｉｎ）、プラニジピン（Ａｃａｌａｓ）、イスラジピン（Ｌｏｍｉｒ）；

フェニルアルキルアミンカルシウムチャネル遮断薬：ベラパミル（Ｃａｌａｎ、Ｉｓｏｐｔｉｎ）

【化５５】

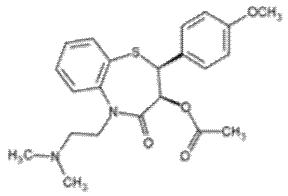


；

ガロパミル（Ｐｒｏｃｏｒｕｍ、Ｄ６００）；

ベンゾチアゼピン：ジルチアゼム（Ｃａｒｄｉｚｅｍ）；

【化５６】



；

非選択的カルシウムチャネル阻害薬、例えば、ミベフラジル、ベプリジル及びフルスピリレン、フェンジリン、

（１０）エンドセリン受容体拮抗薬（ＥＲＡ）：例えば、二重（$ＥＴ_{Ａ}$及び$ＥＴ_{Ｂ}$）エンドセリン受容体拮抗薬のボセンタン（Ｔｒａｃｌｅｅｒ（登録商標）として販売）；Ｔｈｅｌｉｎ（登録商標）の名称で販売されるシタキセンタン；米国においてＬｅｔａｉｒｉｓ（登録商標）として販売されるアンブリセンタン；２００８年に臨床試験を開始した二重／非選択的エンドセリン拮抗薬のＡｃｔｅｌｉｎ－１、

（１１）プロスタサイクリン誘導体または類似体：例えば、プロスタサイクリン（プロスタグランジン$Ｉ_{2}$）、エポプロステノール（合成プロスタサイクリン、Ｆｌｏｌａｎ（登録商標）として販売）；トレプロスチニル（Ｒｅｍｏｄｕｌｉｎ（登録商標））、イロプロスト（Ｉｌｏｍｅｄｉｎ（登録商標））イロプロスト（Ｖｅｎｔａｖｉｓ（登録商標）として販売）；開発下にあるＲｅｍｏｄｕｌｉｎ（登録商標）の経口及び吸入形態；ベラプロスト、日本及び韓国において入手可能な経口プロスタノイド、

（１２）抗高脂血症薬、例えば、胆汁酸封鎖剤（例えば、コレスチラミン、コレスチポール、コレスチラン、及びコレセベラム）；スタチン、例えば、アトルバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、及びプラバスタチン；コレステロール吸収抑制剤、例えば、エゼチミブ；他の抗高脂血症剤、例えば、イコサペントエチルエステル、オメガ－３－酸エチルエステル、Ｒｅｄｕｃｏｌ；フィブリン酸誘導体、例えば、クロフィブラート、ベザフィブラート、クリノフィブラート、ゲムフィブロジル、ロニフィブラート、ビニフィブラート、フェノフィブラート、シプロフィブラート、コリンフェノフィブラート；ニコチン酸誘導体、例えば、アシピモック

ス及びナイアシン；またスタチン類の組み合わせ、ナイアシン、腸管コレステロール吸収阻害補助剤（エゼチミブなど）、及びフィブラート；抗血小板療法、例えば、クロピドグレル二硫酸塩、

（１３）以下の種類などの抗凝固薬：

・　クマリン（ビタミンＫ拮抗薬）：米国及び英国内で最も使用されるＷａｒｆａｒｉｎ（登録商標）（クマジン）；他の国々で主に使用されるＡｃｅｎｏｃｏｕｍａｒｏｌ（登録商標）及びＰｈｅｎｐｒｏｃｏｕｍｏｎ（登録商標）；Ｐｈｅｎｉｎｄｉｏｎｅ（登録商標）；

・　ヘパリン及び誘導物質、例えば、ヘパリン；低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクス及びイドラパリナックス；

・　直接トロンビン阻害薬、例えば、アルガトロバン、レピルジン、ビバリルジン、及びダビガトラン；米国では認可されていないキシメラガトラン（Ｅｘａｎｔａ（登録商標））；

・　血餅を溶解して動脈を開通するのに使用される組織プラスミノーゲン活性化薬、例えばアルテプラーゼ、（１４）抗血小板薬：例えば、ロピドグレル及びチクロピジンなどのチエノピリジン；ジピリダモール；アスピリン、

（１５）ＡＣＥ阻害薬、例えば、以下の種類：

・　スルフヒドリル含有薬剤例えば、カプトプリル（商品名Ｃａｐｏｔｅｎ（登録商標））、第１のＡＣＥ阻害薬、及びゾフェノプリル；

・　ジカルボキシラート含有薬剤、例えば、エナラプリル（Ｖａｓｏｔｅｃ／Ｒｅｎｉｔｅｃ（登録商標））；ラミプリル（Ａｌｔａｃｅ／Ｔｒｉｔａｃｅ／Ｒａｍａｃｅ／Ｒａｍｉｗｉｎ（登録商標））；キナプリル（Ａｃｃｕｐｒｉｌ（登録商標））；ペリンドプリル（Ｃｏｖｅｒｓｙｌ／Ａｃｅｏｎ（登録商標））；リシノプリル（Ｌｉｓｏｄｕｒ／Ｌｏｐｒｉｌ／Ｎｏｖａｔｅｃ／Ｐｒｉｎｉｖｉｌ／Ｚｅｓｔｒｉｌ（登録商標））及びベナゼプリル（Ｌｏｔｅｎｓｉｎ（登録商標））；

・　ホスホナート含有薬剤、例えば、フォシノプリル；

・　天然に存在するＡＣＥ阻害薬、例えば、乳製品、特に発酵乳の摂取後に自然に生成されるカゼイン及びホエイの分解生成物であるカソキニン及びラクトキニン；プロバイオティックスのラクトバチルスヘルベティカスにより産生される、またはＡＣＥ阻害及び抗高血圧機能も有するカゼイン由来のＶａｌ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ及びＩｌｅ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ；

・　他のＡＣＥ阻害薬、例えば、アラセプリ、デラプリル、シラザプリル、イミダプリル、トランドラプリル、テモカプリル、モエキシプリル、スピラプリル、

（１６）補助的酸素療法、

（１７）以下の種類などのβ遮断薬：

・　非選択的薬剤：Ａｌｐｒｅｎｏｌｏｌ（登録商標）、Ｂｕｃｉｎｄｏｌｏｌ（登録商標）、Ｃａｒｔｅｏｌｏｌ（登録商標）、Ｃａｒｖｅｄｉｌｏｌ（登録商標）（追加のα－阻害活性を有する）、Ｌａｂｅｔａｌｏｌ（登録商標）（追加のα－阻害活性を有する）、Ｎａｄｏｌｏｌ（登録商標）、Ｐｅｎｂｕｔｏｌｏｌ（登録商標）（内因性交感神経刺激活性を有する）、Ｐｉｎｄｏｌｏｌ（登録商標）（内因性交感神経刺激活性を有する）、オクスプレノノール、アセブトロール、ソタロール、メピンドロール、セリプロロール、アロチノロール、テルタトロール、アモスラロール、ニプラジロール、Ｐｒｏｐｒａｎｏｌｏｌ（登録商標）、及びＴｉｍｏｌｏｌ（登録商標）；

・　β_1選択的薬剤：Ａｃｅｂｕｔｏｌｏｌ（登録商標）（内因性交感神経刺激活性を有する）、Ａｔｅｎｏｌｏｌ（登録商標）、Ｂｅｔａｘｏｌｏｌ（登録商標）、Ｂｉｓｏｐｒｏｌｏｌ（登録商標）、Ｃｅｌｉｐｒｏｌｏｌ（登録商標）、塩酸ドブタミン、マレイン酸イルソグラジン、カルベジロール、タリノロール、Ｅｓｍｏｌｏｌ（登録商標）、Ｍｅｔｏｐｒｏｌｏｌ（登録商標）及びＮｅｂｉｖｏｌｏｌ（登録商標）；

・　β_2選択的薬剤：Ｂｕｔａｘａｍｉｎｅ（登録商標）（弱いα－アドレナリン作動性作動薬活性）；

（１８）以下の種類などの抗不整脈薬：

・　Ｉ型（ナトリウムチャネル遮断薬）：キニジン、リドカイン、フェニトイン、プロパフェノン
・　ＩＩＩ型（カリウムチャネル遮断薬）：アミオダロン、ドフェチリド、ソタロール
・　Ｖ型：アデノシン、ジゴキシン
（１９）利尿薬、例えば、チアジド系利尿剤、例えば、クロロチアジド、クロルタリドン、及びヒドロクロロチアジド、ベンドロフルメチアジド、シクロペンチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、キネタゾン、キシパミド、メトラゾン、インダパミド、シクレタニン；ループ利尿薬、例えば、フロセミド及びトレサミド（Ｔｏｒｅｓａｍｉｄｅ）；カリウム保持性利尿薬、例えば、アミロリド、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、エプレレノン、及びトリアムテレン；これらの薬剤の組み合わせ；他の利尿薬、例えば、アセタゾラミド及びカルペリチド
（２０ａ）直接血管に作用する血管拡張薬、例えば、塩酸ヒドララジン、ジアゾキシド、ニトロプルシドナトリウム、カドララジン；他の血管拡張薬、例えば、二硝酸イソソルビド及び５－一硝酸イソソルビド；（２０ｂ）外因性血管拡張薬、例えば、
・　主として抗不整脈薬として使用されるアデノシン作動薬のＡｄｅｎｏｃａｒｄ（登録商標）；
・　α遮断薬（アドレナリンの血管収縮作用を遮断する）：
α－１－アドレナリン受容体拮抗薬、例えば、プラゾシン、インドラミン、ウラピジル、ブナゾシン、テラゾシン、ドキサゾシン
・　房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）；
・　エタノール；
・　肥満細胞及び好塩基性顆粒球からのヒスタミン放出を誘起することによりタンパク質Ｃ３ａ、Ｃ４ａ、及びＣ５ａの作用を補足するヒスタミン誘導物質；
・　わずかな血管拡張作用を有するインド大麻中の主な活性化学物質であるテトラヒドロカンナビノール（ＴＨＣ）；
・　アヘンケシの中に見出されるアルカロイドであるパパベリン；ｂ
（２１）気管支拡張薬：以下に例示される２つの主な種類の気管支拡張薬、β_2作動薬及び抗コリン作動薬が存在する：
・　β_2作動薬：Ｓａｌｂｕｔａｍｏｌ（登録商標）またはアルブテロール（一般商品名：Ｖｅｎｔｏｌｉｎ）及びＴｅｒｂｕｔａｌｉｎｅ（登録商標）は、ＣＯＰＤの症状を急速に緩和する短期作用性β_2作動薬である。Ｓａｌｍｅｔｅｒｏｌ（登録商標）及びＦｏｒｍｏｔｅｒｏｌ（登録商標）などの長期作用性β_2作動薬（ＬＡＢＡ）；
・　抗コリン作動薬：Ｉｐｒａｔｒｏｐｉｕｍ（登録商標）は、最も広範に処方される短期作用性抗コリン作動薬である。Ｔｉｏｔｒｏｐｉｕｍ（登録商標）は、ＣＯＰＤにおいて最も一般的に処方される長期作用性抗コリン作動薬である；
・　気管支拡張薬及びホスホジエステラーゼ阻害薬のＴｈｅｏｐｈｙｌｌｉｎｅ（登録商標）、
（２２）副腎皮質ステロイド：例えば、ベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、プレドニゾン、プレニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルチカゾン、フルニソリド、及びヒドロコルチゾン、ならびにブデソニドなどのコルチコステロイド類似体
（２３）栄養補助食品、例えば、オメガ－３オイル；葉酸、ナイアシン、亜鉛、銅、朝鮮人参、イチョウ、マツ樹皮、トリブルステレストリス、アルギニン、アベナサティバ、ホーニーゴートウィード、マカ根、ムイラプアマ、ノコギリヤシ、及びスウェーデン花粉；ビタミンＣ、ビタミンＥ、ビタミンＫ２；テストステロン補助物質、テストステロン経皮貼付薬；ゾラクセル（Ｚｏｒａｘｅｌ）、ナルトレキソン、ブレメラノチド（以前はＰＴ－１４１）、メラノタン（Ｍｅｌａｎｏｔａｎ）ＩＩ、ｈＭａｘｉ－Ｋ；Ｐｒｅｌｏｘ：アスパラギン酸Ｌ－アルギニン及びＰｙｃｎｏｇｅｎｏｌという天然に存在する成分の専売混合／組み合わせ、
（２４）米国特許公開出願、米国第２００２００２２２１８号、米国第２００１００５１

６２４号、及び米国第２００３００５５０７７号、ＰＣＴ公開出願、国際公開第０９７００８５３号、国際公開第０９８２５９１９号、国際公開第０３０６６０４６号、国際公開第０３０６６０４７号、国際公開第０３１０１９６１号、国際公開第０３１０１９８１号、国際公開第０４００７４５１号、国際公開第０１７８６９７号、国際公開第０４０３２８４８号、国際公開第０３０９７０４２号、国際公開第０３０９７５９８号、国際公開第０３０２２８１４号、国際公開第０３０２２８１３号、及び国際公開第０４０５８１６４号、欧州特許出願、欧州特許第９４５４５０号及び欧州特許第９４４６１４号にＰＧＤ２拮抗活性を有するとして記載された化合物、ならびにＴｏｒｉｓｕ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｌｅｔｔ １４：４５５７，Ｔｏｒｉｓｕ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｌｅｔｔ ２００４ １４：４８９１，及びＴｏｒｉｓｕ ｅｔ ａｌ．２００４ Ｂｉｏｏｒｇ＆Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ２００４ １２：４６８５に列挙されるものを含むがこれらに限定されないＰＧＤ２受容体拮抗薬、（２５）免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン（シクロスポリンＡ、Ｓａｎｄｉｍｍｕｎｅ（登録商標）、Ｎｅｏｒａｌ（登録商標））、タクロリムス（ＦＫ－５０６、Ｐｒｏｇｒａｆ（登録商標））、ラパマイシン（シロリムス、Ｒａｐａｍｕｎｅ（登録商標））、及び他のＦＫ－５０６型免疫抑制剤、ならびにミコフェノレート、例えば、ミコフェノレートモフェチル（ＣｅｌｌＣｅｐｔ（登録商標））、

（２６）非ステロイド系抗喘息薬、例えば、β２－作動薬（例えば、テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、サルメテロール、ビトルテロール、及びピルブテロール）及びβ２－作動薬－コルチコステロイド併用（例えば、サルメテロール－フルチカゾン（Ａｄｖａｉｒ（登録商標））、フォルモテロール－ブデソニド（Ｓｙｍｂｉｃｏｒｔ（登録商標））、テオフィリン、クロモリン、クロモリンナトリウム、ネドクロミル、アトロピン、イプラトロピウム、臭化イプラトロピウム、ロイコトリエン生合成阻害薬（ジロートン、ＢＡＹ１００５）、

（２７）非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）、例えば、プロピオン酸誘導体（例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、及びチオキサプロフェン）、酢酸誘導体（例えば、インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセパック、オキシピナク、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン、及びゾメピラック）、フェナム酸誘導体（例えば、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルミン酸、及びトルフェナム酸）、ビフェニルカルボン酸誘導体（例えば、ジフルニサル及びフルフェニサール）、オキシカム（例えば、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、及びテノキシカム）、サリチラート（例えば、アセチルサリチル酸及びスルファサラジン）及びピラゾロン（例えば、アパゾン、ベズピペリロン、フェプラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、及びフェニルブタゾン）、

（２８）シクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）阻害薬、例えば、セレコキシブ（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ（登録商標））、ロフェコキシブ（Ｖｉｏｘｘ（登録商標））、バルデコキシブ、エトリコキシブ、パレコキシブ、及びルミラコキシブ、

（オピオイド類似体、例えば、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルフィン、オキシコドン、オキシモルフォン、プロポキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、及びペンタゾシン）；ならびに

（２９）抗糖尿病剤、例えば、インスリン及びインスリン模倣物質、スルホニル尿素（例えば、グリブリド、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、グリキドン、グリメピリド、メグリナチド、トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、トラザミド）、ビグアニド、例えば、メトホルミン（Ｇｌｕｃｏｐｈａｇｅ（登録商標））、α－

グルコシダーゼ阻害薬（例えば、アカルボース、エパルレスタット、ボグリボース、ミグリトール）、チアゾリジノン化合物、例えば、ロシグリタゾン（Ａｖａｎｄｉａ（登録商標））、トログリタゾン（Ｒｅｚｕｌｉｎ（登録商標））、シグリタゾン、ピオグリタゾン（Ａｃｔｏｓ（登録商標））、及びエングリタゾン；インスリン増感剤、例えば、ピオグリタゾン及びロシグリタゾン；インスリン分泌促進物質、例えば、レパグリニド、ナテグリニド、及びミチグリニド；インクレチンミメティック、例えば、エクサナチド及びリラグルチド；アミリン類似体、例えば、プラムリンチド；グルコース降下剤、例えば、ピコリン酸クロム（任意にビオチンと組み合わされる）；ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチン、及びリナグリプチン；糖尿病の治療のために現在開発中のワクチン；ＡＶＥ－０２７７、Ａｌｕｍ－ＧＡＤ、ＢＨＴ－３０２１、ＩＢＣ－ＶＳ０１；糖尿病の治療のために開発中のサイトカイン標的療法、例えば、アナキンラ、カナキヌマブ、ジアセレイン、ゲボキズマブ、ＬＹ－２１８９１０２、ＭＡＢＰ－１、ＧＩＴ－０２７；糖尿病の治療のために開発中の薬物：

糖尿病の治療のために開発中の薬物			
ダパグリフロジン	AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb	ＳＧＬＴ－２阻害薬	推奨される認可
アログリプチン安息香酸塩／塩酸メトホルミン	Takeda	インスリン増感剤／ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬	予備登録
アナグリプチン	Kowa/Sanwa	ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬	予備登録
インスリンデグルデク	Novo Nordisk		予備登録
インスリンデグルデク／インスリンアスパルト	Novo Nordisk		予備登録
インスリンヒト（ｒＤＮＡ起源）吸入粉末	MannKind		予備登録
リキシセナチド	Sanofi	インスリン分泌促進物質／ＧＬＰ－１受容体作動薬	予備登録
組み換え型ヒトインスリン	Biodel		予備登録
テネリグリプチン	Mitsubishi Tanabe Pharma	ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬	予備登録
ＡＶＥ－０２７７	Andromeda Biotech/Teva		第III相
アルビグルチド	GlaxoSmithKline	ＧＬＰ－１受容体作動薬	第III相
アレグリタザール（Aleglitazar）	Roche	ＰＰＡＲα作動薬／ＰＰＡＲγ作動薬	第III相
アトルバスタチンカルシウム／グリメピリド	GlaxoSmithKline	Ｋ（ＡＴＰ）チャネル遮断薬／ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬／ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬／ＴＮＦＳＦ６発現阻害薬	第III相
ＢＹＫ－３２４６７７	Nycomed		第III相
バラグリタゾン	Dr. Reddy’s Laboratories	インスリン増感剤／ＰＰＡＲγ部分作動薬	第III相
ＣＳＧ－４５２	Chugai Pharmaceutical	ＳＧＬＴ－２阻害薬	第III相
カナグリフロジン	Johnson & Johnson/ Mitsubishi Tanabe Pharma	ＳＧＬＴ－２阻害薬	第III相
カナグリフロジン／塩酸メトホルミン	Johnson & Johnson	ＳＧＬＴ－２阻害薬／インスリン増感剤	第III相
ダパグリフロジン／塩酸メトホルミン	AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb	ＳＧＬＴ－２阻害薬／インスリン増感剤	第III相

糖尿病の治療のために開発中の薬物			
ドゥラグルチド（Dulaglutide）	Lilly	インスリン分泌促進物質／ＧＬＰ－１受容体作動薬	第III相
エンパグリフロジン	Boehringer Ingelheim/Lilly	ＳＧＬＴ－２阻害薬	第III相
エンパグリフロジン／リナグリプチン	Boehringer Ingelheim/Lilly	ＳＧＬＴ－２阻害薬／ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬	第III相
ゲミグリプチン（Gemigliptin）	LG Life Sciences	ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬	第III相
肝臓指向小胞インスリン	Diasome Pharmaceuticals		第III相
ヒトイソフェンインスリン	Wockhardt		第III相
ＩＮ－１０５	Biocon		第III相
インスリンデグルデク／リラグルチド	Novo Nordisk	インスリン分泌促進物質／ＧＬＰ－１受容体作動薬	第III相
インスリングラルギン	Sanofi		第III相
イプラグリフロジンＬ－プロリン	Astellas Pharma/Kotobuki	ＳＧＬＴ－２阻害薬	第III相
ＬＹ－２６０５５４１	Lilly		第III相
ＬＹ－２９６３０１６	Lilly		第III相
リキシセナチド／インスリングラルギン	Sanofi	インスリン分泌促進物質／ＧＬＰ－１受容体作動薬	第III相
ロベグリタゾン硫酸塩	Chong Kun Dang Pharm (CKD Pharm)	ＰＰＡＲα作動薬／ＰＰＡＲγ作動薬／インスリン増感剤	第III相
ルセオグリフロジン	Taisho	ＳＧＬＴ－２阻害薬	第III相
オテリキシズマブ	Tolerx	Ａｎｔｉ－ＣＤ３	第III相
ラノラジン	Gilead	ナトリウムチャネル遮断薬	第III相
組み換え型ヒトインスリン	National Institute of Health Sciences		第III相
シタグリプチンリン酸塩一水和物／塩酸ピオグリタゾン	Merck & Co.	ＰＰＡＲγ作動薬／インスリン増感剤／ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬	第III相
シタグリプチン／アトルバスタチンカルシウム	Merck & Co.	ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬／ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬／ＴＮＦＳＦ６発現阻害薬	第III相
ＴＡＫ－８７５	Takeda	遊離脂肪酸受容体１（ＦＦＡＲ１、ＧＰＲ４０）作動薬／インスリン分泌促進物質	第III相

糖尿病の治療のために開発中の薬物			
ＴＴ－４０１	7TM Pharma	カンナビノイドＣＢ１拮抗薬	第Ｉ相
ＴＴ－４０１	Transition Therapeutics		第Ｉ相
ＺＹＨ－２	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	ＰＰＡＲαリガンド／ＰＰＡＲγリガンド	第Ｉ相
ＺＹＯ－１	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	カンナビノイドＣＢ１拮抗薬	第Ｉ相
７０１６４５	Cellonis Biotechnologies		第Ｉ相
７０１４９９	Cellonis Biotechnologies		第Ｉ相
７４３３００	University of California、San Francisco		第Ｉ相
４４８６６１	University of Pittsburgh		第Ｉ相
ＡＤ－１	National Institute Pharma Res Dev		臨床
塩酸コレセベラム	Daiichi Sankyo	胆汁酸封鎖剤	臨床
ＤＢＰＲ－１０８	National Health Research Institutes/ScinoPharm		治験薬申請
ノドリン（Nodlin）	Biolaxy		治験薬申請
ＰＳＮ－４９１	Prosidion	グルコース依存性インスリン分泌性受容体（ＧＤＩＲ、ＧＰＲ１１９）作動薬／ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬	治験薬申請
トルイミドン（Tolimidone）	Melior Discovery	Ｌｙｎキナーゼ活性化薬	治験薬申請
ＺＹＤ－１	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	ＧＬＰ－１受容体作動薬	治験薬申請
ＺＹＯＧ－１	Cadila Healthcare (d/b/a Zydus Cadila)	ＧＬＰ－１受容体作動薬	治験薬申請

（３０）ＨＤＬコレステロール増加剤、例えば、アナセトラピブ、ＭＫ－５２４Ａ、ＣＥＲ－００１、ＤＲＬ－１７８２２、ダルセトラピブ（Ｄａｌｃｅｔｒａｐｉｂ）、ＪＴＴ－３０２、ＲＶＸ－０００２２２、ＴＡ－８９９５、
（３１）抗肥満薬、例えば、塩酸メタンフェタミン塩酸、塩酸アンフェプラモン塩酸（Ｔｅｎｕａｔｅ（登録商標））、フェンテルミン（Ｉｏｎａｍｉｎ（登録商標））、塩酸ベンズフェタミン（Ｄｉｄｒｅｘ（登録商標））、酒石酸フェンジメトラジン（Ｂｏｎｔｒｉｌ（登録商標）、Ｐｒｅｌｕ－２（登録商標）、Ｐｌｅｇｉｎｅ（登録商標））、マジンドール（Ｓａｎｏｒｅｘ（登録商標））、オルリスタット（Ｘｅｎｉｃａｌ（登録商標））、シブトラミン塩酸塩一水和物（Ｍｅｒｉｄｉａ（登録商標）、Ｒｅｄｕｃｔｉｌ（登録商標））、リモナバント（Ａｃｏｍｐｌｉａ（登録商標））、アンフェプラモン、ピコリン酸クロム、ＲＭ－４９３、ＴＺＰ－３０１；例えば、フェンテルミン／トピラマート、ブプロピオン／ナルトレキソン、シブトラミン／メトホルミン、ブプロピオンＳＲ／

ゾニサミドＳＲ、サルメテロール、キシナホ酸／プロピオン酸フルチカゾンなどの組み合わせ；塩酸ロルカセリン、フェンテルミン／トピラマート、ブプロピオン／ナルトレキソン、セチリスタット、エクセナチド、ＫＩ－０８０３、リラグルチド、塩酸メトホルミン、シブトラミン／メトホルミン、８７６１６７、ＡＬＳ－Ｌ－１０２３、ブプロピオンＳＲ／ゾニサミドＳＲ、ＣＯＲＴ－１０８２９７、カナグリフロジン、ピコリン酸クロム、ＧＳＫ－１５２１４９８、ＬＹ－３７７６０４、メトレレプチン、オビネピチド（Ｏｂｉｎｅｐｉｔｉｄｅ）、Ｐ－５７ＡＳ３、ＰＳＮ－８２１、キシナホ酸サルメテロール／プロピオン酸フルチカゾン、タングステン酸ナトリウム、ソマトロピン（組み換え型）、ＴＭ－３０３３９、ＴＴＰ－４３５、テサモレリン、テソフェンシン、ベルネペリト、ゾニサミド、ＢＭＳ－８３０２１６、ＡＬＢ－１２７１５８、ＡＰ－１０３０、ＡＴＨＸ－１０５、ＡＺＤ－２８２０、ＡＺＤ－８３２９、ヘミシュウ酸ベロラニブ（Ｂｅｌｏｒａｎｉｂ　ｈｅｍｉｏｘａｌａｔｅ）、ＣＰ－４０４、ＨＰＰ－４０４、ＩＳＩＳ－ＦＧＦＲ４Ｒｘ、インスリノトロピン（Ｉｎｓｕｌｉｎｏｔｒｏｐｉｎ）、ＫＤ－３０１０ＰＦ、０５２１２３８９、ＰＰ－１４２０、ＰＳＮ－８４２、ペプチドＹＹ３－３６、レスベラトロール、Ｓ－２３４４６２；Ｓ－２３４４６２、ソベチロム、ＴＭ－３８８３７、テトラヒドロカンナビバリン（Ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｃａｎｎａｂｉｖａｒｉｎ）、ＺＹＯ－１、β－ラパコン、

（３２）アンジオテンシン受容体遮断薬、例えば、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタンシレキセチル、エプロサラン、イルベサルタン、テルミサルタン、オルメサルタンメドキソミル、アジルサルタンメドキソミル、

（３３）アリスキレンヘミフミレートなどのレニン阻害薬、

（３４）メチルドパ、クロニジン、グアンファシンなどの中枢作用性α－２－アドレナリン受容体作動薬、

（３５）グアネチジン、グアナドレルなどのアドレナリン作動性神経遮断薬、

（３６）リン酸二水素リメニジン（Ｒｉｍｅｎｉｄｉｎｅ　ｄｉｈｙｄｒｏｇｅｎ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）及びモクソニジン塩酸塩水和物などのイミダゾリンＩ－１受容体作動薬、

（３７）スピロノラクトン及びエプレレノンなどのアルドステロン拮抗薬

（３８）ピナチジルなどのカリウムチャネル活性化薬

（３９）メシル酸フェノルドパムなどのドーパミンＤ１作動薬；イボパミン、ドペキサミン、及びドカルパミンなどの他のドーパミン作動薬、

（４０）ケタンセリンなどの５－ＨＴ２拮抗薬、

（４１）動脈性高血圧症の治療のために現在開発中である薬物：

高血圧症の治療のために開発中の薬物			
アジルサルタン	Takeda	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬／アンジオテンシンＡＴ２拮抗薬／インスリン増感剤	登録済み
ベシル酸アムロジピン／イルベサルタン	Dainippon Sumitomo Pharma	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬／カルシウムチャネル遮断薬	予備登録
アジルサルタン／ベシル酸アムロジピン	Takeda	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬／インスリン増感剤／カルシウムチャネル遮断薬	第III相
シルニジピン／バルサルタン	Ajinomoto/Mochida	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬／カルシウムチャネル遮断薬	第III相
フィマサルタン(Fimasartan)	Boryung	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬	第III相
イルベサルタン／アトルバスタチン	Hanmi	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬／ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬／HMG－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬／ＴＮＦＳＦ６発現阻害薬	第III相
イルベサルタン／トリクロルメチアジド	Shionogi	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬	第III相
ロサルタンカリウム／ヒドロクロロチアジド／ベシル酸アムロジピン	Merck & Co.	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬／カルシウムチャネル遮断薬	第III相
プラトサルタン	Boryung	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬	第III相
ＡＣＴ－２８０７７８	Actelion		第II相
塩酸アミロライド／スピロノラクトン	Hemodynamic Therapeutics	ミネラルコルチコイド受容体（ＭＲ）拮抗薬／Ｎａ＋／Ｈ＋交換体（ＮＨＥ）阻害薬／上皮性ナトリウムチャネル（ＥＮａＣ）遮断薬／Ｋ（Ｖ）１．５チャネル遮断薬／Ｋ（Ｖ）４．３チャネル遮断薬	第II相
アンジオテンシンワクチン／ＣｏＶａｃｃｉｎｅ　ＨＴ	BTG		第II相
ＣＹＴ００６－ＡｎｇＱｂ	Cytos Biotechnology	抗アンジオテンシンＩＩ	第II相
コレカルシフェロール	Emory University		第II相
コビプロストン	Sucampo Pharmaceuticals	Ｃｌ Ｃ－２チャネル活性化薬	第II相
ＩＮＴ－００１	IntelGenx		第II相

高血圧症の治療のために開発中の薬物			
ＬＣＺ－６９６	Novartis	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬／ネプリライシン（エンケファリナーゼ、中性エンドペプチダーゼ、ＮＥＰ）阻害薬	第ＩＩ相
ＬＦＦ－２６９	Novartis		第ＩＩ相
酢酸オクトレオチド	Chiasma	成長ホルモン放出阻害薬／ソマトスタチン作動薬	第ＩＩ相
ＰＬ－３９９４	Palatin Technologies	心房性ナトリウム利尿ペプチドＡ（ＮＰＲ１、グアニル酸シクラーゼＡ）受容体作動薬	第ＩＩ相
ロスタフロキシン(Rostafuroxine)	Sigma-Tau		第ＩＩ相
ＳＬｘ－２１０１	NT Life Sciences	ホスホジエステラーゼＶ（ＰＤＥ５Ａ）阻害薬	第ＩＩ相
ＴＢＣ－３７１１	Encysive Pharmaceuticals	エンドセリンＥＴＡ受容体拮抗薬	第ＩＩ相
ウデナフィル	Dong-A/Falk Pharma	ホスホジエステラーゼＶ（ＰＤＥ５Ａ）阻害薬	第ＩＩ相
アトルバスタチンカルシウム／ロサルタンカリウム	HanAll BioPharma	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬／ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＣＤ２６、ＤＰＰ－ＩＶ、ＤＰ－ＩＶ）阻害薬／ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬／ＴＮＦＳＦ６発現阻害薬	第Ｉ相
ＢＩＡ－５－１０５８	BIAL	ドーパミンβ－モノオキシゲナーゼ阻害薬	第Ｉ相
ＣＳ－３１５０	Daiichi Sankyo		第Ｉ相
ＤＳＰ－９５９９	Dainippon Sumitomo Pharma	レニン阻害薬	第Ｉ相
ＭＫ－１５９７	Actelion/Merck & Co.	レニン阻害薬	第Ｉ相
ＭＫ－４６１８	Merck & Co.		第Ｉ相
ＭＫ－５４７８	Merck & Co.		第Ｉ相
ＭＫ－７１４５	Merck & Co.		第Ｉ相
ＭＫ－８２６６	Merck & Co.		第Ｉ相
ＭＫ－８４５７	Merck & Co.		第Ｉ相
ＭＰ－１５７	Mitsubishi Tanabe Pharma	アンジオテンシンＡＴ２作動薬	第Ｉ相
ＭＴ－３９９５	Mitsubishi Tanabe Pharma	ミネラルコルチコイド受容体（ＭＲ）拮抗薬	第Ｉ相
塩酸ミロデナフィル	SK Chemicals	ホスホジエステラーゼＶ（ＰＤＥ５Ａ）阻害薬	第Ｉ相
ＮＶ－０４	Novogen	抗酸化剤	第Ｉ相
ニフェジピン／カンデサルタンシレキセチル	Bayer	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬／カルシウムチャネル遮断薬／抗酸化剤	第Ｉ相

高血圧症の治療のために開発中の薬物			
ＱＧＣ－００１	Quantum Genomics	グルタミルアミノペプチダーゼ（アミノペプチダーゼＡ）阻害薬	第Ｉ相
ＲＤＸ－５７９１	Ardelyx	Ｎａ＋／Ｈ＋交換体３型（ＮＨＥ－３）阻害薬	第Ｉ相
ＴＡＫ－２７２	Takeda	レニン阻害薬	第Ｉ相
ＴＡＫ－５９１	Takeda	アンジオテンシンＡＴ２拮抗薬	第Ｉ相
ＶＴＰ－２７９９９	Vitae Pharmaceuticals	レニン阻害薬	第Ｉ相
バソメラ（Vasomera）	PhaseBio	ＶＰＡＣ２（ＶＩＰ２）作動薬	第Ｉ相

（４２）トルバプタンなどのバソプレシン拮抗薬、
（４３）レボシメンダンなどのカルシウムチャネル増感剤またはニコランジルなどの活性化薬、
（４４）アムリノン、ミルリノン、エノキシモン、ベスナリノン、ピモベンダン、オルプリノンなどのＰＤＥ－３阻害薬、
（４５）塩酸コルホルシンダプロパートなどのアデニル酸シクラーゼ活性化薬、
（４６）ジゴキシン及びメチルジゴキシンなどの陽性変力薬、ユビデカレノンなどの代謝強心剤、ネシリチドなどの脳性ナトリウム利尿ペプチド、
（４７）心不全の治療のために現在開発中である薬物：

心不全の治療のために開発中の薬物			
塩酸ブシンドロール	ARCA	β－アドレナリン受容体拮抗薬	予備登録
ヘミフマル酸アリスキレン	Novartis	レニン阻害薬	第III相
カルボキシマルトース鉄	Vifor		第III相
ＬＣＺ－６９６	Novartis	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬／ネプリライシン（エンケファリナーゼ、中性エンドペプチダーゼ、ＮＥＰ）阻害薬	第III相
ニューレグリン－１	Zensun		第III相
オルメサルタンメドキソミル	Tohoku University	アンジオテンシンＡＴ１拮抗薬	第III相
Ｃ３ＢＳ－ＣＱＲ－１	Cardio3 BioSciences		第II／III相
ＭｙｏＣｅｌｌ	Bioheart		第II／III相
セレラキシン（Serelaxin）	Novartis		第II／III相
ＡＡＶ１／ＳＥＲＣＡ２ａ	AmpliPhi Biosciences/Celladon/Mount Sinai School of Medicine		第II相
アルビグルチド	GlaxoSmithKline	ＧＬＰ－１受容体作動薬	第II相
同種異系間葉前駆細胞	Mesoblast		第II相
ＡｌｓｔｅｒＭＡＣＳ	Miltenyi Biotec		第II相
ＢＡＹ－９４－８８６２	Bayer	ミネラルコルチコイド受容体（ＭＲ）拮抗薬	第II相
ＣＯＲ－１	Corimmun		第II相
ＣＸＬ－１０２０	Cardioxyl Pharmaceuticals	一酸化窒素供与体	第II相
センデリチド（Cenderitide）	Nile Therapeutics	グアニル酸シクラーゼ活性化薬	第II相
子宮内膜新生細胞	ERCell/Medistem		第II相
ＪＮＪ－３９５８８１４６	Johnson & Johnson		第II相
オメカムティブメカルビル（Omecamtivmecarbil）	Amgen/Cytokinetics	心筋ミオシン活性化薬	第II相
ＰＬ－３９９４	Palatin Technologies	心房性ナトリウム利尿ペプチドＡ（ＮＰＲ１、グアニル酸シクラーゼＡ）受容体作動薬	第II相
レメステムセル－Ｌ（Remestemcel-L）	Osiris		第II相

心不全の治療のために開発中の薬物			
ＴＲＶ－１２００２７	Trevena	アンジオテンシンＡＴ１受容体リガンド	第II相
ウロコルチン２	Neurocrine Biosciences	ＣＲＦ２作動薬	第II相
ＡＡＶ６－ＣＭＶ－ＳＥＲＣＡ２ａ	ImperialCOllege		第Ｉ／II相
アナキンラ	National Institutes of Health (NIH)	ＩＬ－１受容体拮抗薬	第Ｉ／II相
ＬｉｐｉＣｅｌｌ	Bioheart/Instituto de Medicina Regenerativa		第Ｉ／II相
ＡＬＤ－２０１	Cytomedix/Texas Heart Institute		第Ｉ相
ＢＡＹ－１０２１１８９／バリシグアト(Vericiguat)	Bayer		第II相
ＢＡＹ－１０６７１９７	Bayer	アデニン受容体作動薬	第Ｉ相
ＢＡＹ－８６－８０５０	Bayer	バソプレシン（ＡＶＰ）受容体に作用する薬物	第Ｉ相
ＢＩＡ－５－１０５８	BIAL	ドーパミンβ－モノオキシゲナーゼ阻害薬	第Ｉ相
ＣＳＣｓ	University of Louisville		第Ｉ相
カルシトニン遺伝子関連ペプチド	VasoGenix		第Ｉ相
ＪＶＳ－１００	Juventas Therapeutics		第Ｉ相
ＭｙｏＣｅｌｌ　ＳＤＦ－１	Bioheart		第Ｉ相
筋芽細胞	Advanced Cell Technology (ACT)		第Ｉ相
ＲＯ－１１６０３６７	Serodus	５－ＨＴ４拮抗薬	第Ｉ相
組み換え型ヒトグリア細胞成長因子２	Acorda/Vanderbilt University		第Ｉ相
［１８Ｆ］ＬＭＩ－１１９５	Lantheus Medical Imaging		第Ｉ相
６７７９５０	Kyoto Prefectural University of Medicine		第Ｉ相

（４８）肺高血圧症の治療のために現在開発中の薬物：

肺高血圧症のために開発中の薬物			
メシル酸イマチニブ	Novartis	乳癌耐性タンパク質（ＢＣＲＰ、ＡＢＣＧ２)阻害薬／Ａｂｌキナーゼ阻害薬／血管新生阻害薬／Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼ阻害薬／ＣＳＦ１Ｒ（ｃ－ＦＭＳ)阻害薬／ＫＩＴ(Ｃ－ＫＩＴ)阻害薬／アポトーシス誘導剤／ＰＤＧＦＲα阻害薬／ＰＤＧＦＲβ阻害薬／シグナル伝達経路の阻害薬	予備登録
トレプロスチニルジエタノールアミン	United Therapeutics	プロスタサイリン類似体	予備登録
ＧＳＫ－１３２５７６０Ａ	GlaxoSmithKline		第III相
マシテンタン	Actelion	エンドセリンＥＴＡ受容体拮抗薬／エンドセリンＥＴＢ受容体拮抗薬	第III相
リオシグアト／Ａｄｅｍｐａｓ	Bayer	グアニル酸シクラーゼ活性化薬	２０１３年に承認
セレキシパグ	Actelion/Nippon Shinyaku	プロスタノイドＩＰ作動薬	第III相
ウデナフィル	Dong-A	ホスホジエステラーゼＶ（ＰＤＥ５Ａ）阻害薬	第III相
Ｌ－シトルリン	Nat Heart,Lung,and Blood Institute/Vanderbilt University		第II／III相
ＢＱ－１２３	Brigham & Women’s Hospital	エンドセリンＥＴＡ受容体拮抗薬	第II相
シクレタニン	Gilead		第II相
塩酸ファスジル	Asahi Kasei	Ｒｈｏキナーゼ阻害薬／カルシウム増感剤	第II相
ニロチニブ塩酸塩水和物	Novartis	Ｂｃｒ－Ａｂｌキナーゼ阻害薬／アポトーシス誘導剤／シグナル伝達経路の阻害薬	第II相
ＰＲＸ－０８０６６	Clinical Data	５－ＨＴ２Ｂ拮抗薬	第II相
テルグリド	ErgoNex Pharma	５－ＨＴ２Ａ拮抗薬／５－ＨＴ２Ｂ拮抗薬／ドーパミン自己受容体作動薬／ドーパミンＤ２受容体部分作動薬／プロラクチン分泌阻害薬	第II相
テゾセンタン二ナトリウム	Actelion	エンドセリンＥＴＡ受容体拮抗薬／エンドセリンＥＴＢ受容体拮抗薬	第II相
アナキンラ	VirginiaCOmmonwealth University(VCU)	ＩＬ－１受容体拮抗薬	第Ｉ／II相

肺高血圧症のために開発中の薬物			
シンバスタチン	ImperialCOllege	ＨＤＬ－コレステロール増加剤／ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬	第Ｉ／II相
９９ｍＴＣ－ＰｕｌｍｏＢｉｎｄ	Montreal Heart Institute(MHI)		第Ｉ相
ＡＰＤ－８１１	Arena	プロスタノイドＩＰ作動薬	第Ｉ相
ソラフェニブ	Bayer	ＲａｆキナーゼＢ阻害薬／ＲａｆキナーゼＣ阻害薬／血管新生阻害薬／Ｆｌｔ３（ＦＬＫ２／ＳＴＫ１）阻害薬／ＶＥＧＦＲ－１（Ｆｌｔ－１）阻害薬／ＫＩＴ（Ｃ－ＫＩＴ）阻害薬／ＶＥＧＦＲ－２（ＦＬＫ－１／ＫＤＲ）阻害薬／ＶＥＧＦＲ－３（ＦＬＴ４）阻害薬／ＰＤＧＦＲβ阻害薬／ＲＥＴ阻害薬／シグナル伝達経路の阻害薬	第Ｉ相
トリプレラスタット(Triplelastat)	Protco Biotech	エラスターゼ阻害薬	第Ｉ相

（４９）女性性機能不全の治療のために現在開発中の薬物：

女性性機能不全の治療のために積極的に開発中の薬物			
アルプロスタジル	Apricus Biosciences/VIVUS		第III相
プラステロン	EndoCeutics/Monash University	ＨＳＤ１１Ｂ１発現阻害薬	第III相
テストステロン経皮ゲル	BioSante	アンドロゲン受容体作動薬	第III相
ブレメラノチド(Bremelanotide)	Palatin Technologies	メラノコルチンＭＣ３受容体作動薬／メラノコルチンＭＣ４受容体作動薬	第II相
Ｐｉｌｌ－Ｐｌｕｓ	Pantarhei Bioscience		第II相
テストステロンＭＤＴＳ	Acrux	アンドロゲン受容体作動薬	第II相
エストラジオール／テストステロン	BioSante	エストロゲン受容体（ＥＲ）作動薬／アンドロゲン受容体作動薬	第Ｉ相
ＬＧＤ－２９４１	Ligand	選択的アンドロゲン受容体調節薬（ＳＡＲＭ）	第Ｉ相
リドカイン／ヘパリン	Urigen		第Ｉ相
オナボツリヌムトキシンＡ(OnabotulinumtoxinA)	Allergan		第Ｉ相

（５０）勃起機能不全の治療に使用される薬物、例えば、アルプロスタジル、アビプタジル、（Ａｖｉｐｔａｄｉｌ）、メシル酸フェントラミン、ウェイゲ（Ｗｅｉｇｅ）、アル

プロスタジル、

（５１）男性性機能不全の治療のために現在開発中の薬物：

勃起機能不全の治療のために積極的に開発中の薬物			
フルバスタチンナトリウム	Novartis	アポトーシス誘導剤／ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬	第III相
炭酸ロデナフィル	Cristalia	ホスホジエステラーゼＶ（ＰＤＥ５Ａ）阻害薬	第III相
ＥＦＬＡ－４００	Chonbuk National University Hospital		第II／III相
塩酸アポモルフィン	Vectura	ドーパミンＤ２作動薬	第II相
ＬＹ－９００００１０	Lilly	ホスホジエステラーゼＶ（ＰＤＥ５Ａ）阻害薬／選択的アンドロゲン受容体調節薬（ＳＡＲＭ）	第II相
ニトログリセリン	Futura Medical		第II相
ＲＸ－１０１００	Rexahn	ドーパミン作動性伝達に作用する薬物／セロトニン作動性伝達に作用する薬物	第II相
ＹＨＤ－１０２３	Yuhan		第II相
ＩＮＴ－００７	IntelGenx		第Ｉ相
ＬＹ－２４５２４７３	Lilly	選択的アンドロゲン受容体調節薬（ＳＡＲＭ）	第Ｉ相
ｈＭａｘｉ－Ｋ	Albert EinsteinCOllege of Medicine/Ion Channel Innovations/Mount Sinai School of Medicine		第Ｉ相
ＫＨ－２０４	KMSI		臨床

（５１）睡眠時無呼吸の治療のために開発中の薬物：

睡眠時無呼吸の治療のために開発中の薬物			
ＣＸ－１７３９	Cortex	ＡＭＰＡ受容体調節薬	第II相
フェンテルミン／トピラマート	VIVUS	ＡＭＰＡ拮抗薬／カイニン酸拮抗薬／ナトリウムチャネル遮断薬／炭酸脱水酵素ＩＩ型阻害薬	第II相
ＡＶＥ－０１１８	Sanofi	カリウムチャネル遮断薬	第Ｉ相
スボレキサント	Merck & Co.	オレキシン受容体拮抗薬	第Ｉ相

（５２）代謝症候群の治療のために現在開発中の薬物：

代謝症候群を有する患者の治療のために積極的に開発中の抗高脂血症薬			
ＧＦＴ－５０５	Genfit	ＰＰＡＲα作動薬／ＰＰＡＲδ作動薬	第II相
ＭＢＸ－８０２５	Metabolex	ＰＰＡＲδ作動薬	第II相
ピタバスタチンカルシウム	Kowa	ＡＰＯＡ１発現促進剤／HMG－ＣｏＡレダクターゼ阻害薬／ＳＰＰ１（オステオポンチン）発現阻害薬	第Ｉ相

（５３）抗肥満薬：

肥満の治療のために販売されている薬物			
塩酸メタンフェタミン（Ｄｅｓｏｘｙｎ）	Abbott	ノルアドレナリン作動性、α－及びβ－アドレナリン受容体作動薬	1943（米国）
塩酸アンフェプラモン（Ｔｅｎｕａｔｅ）	Sanofi	ノルアドレナリン作動性放出刺激物質	1959（米国）
フェンテルミン（Ｉｏｎａｍｉｎ）	UCB Celltech	ノルアドレナリン作動性放出刺激物質	1959（米国）
塩酸ベンズフェタミン（Ｄｉｄｒｅｘ）	Pfizer	ノルアドレナリン作動性放出刺激物質	1960（米国）
酒石酸フェンジメトラジン（Ｂｏｎｔｒｉｌ、Ｐｒｅｌｕ－２、Ｐｌｅｇｉｎｅ）	Pfizer	ノルアドレナリン作動性放出刺激物質	1961（米国）
マジンドール（Ｓａｎｏｒｅｘ）	Novartis	ノルアドレナリン作動性再取り込み阻害薬	1973（米国）
オルリスタット（Ｘｅｎｉｃａｌ）	Roche	膵リパーゼ阻害薬	1998（ニュージーランド）

（５４）アルツハイマー病の治療のために使用される薬物：例えば、Ｒａｚａｄｙｎｅ（登録商標）（ガランタミン）、Ｅｘｅｌｏｎ（登録商標）（リバスチグミン）、及びＡｒｉｃｅｐｔ（登録商標）（ドネペジル）、Ｃｏｇｎｅｘ（登録商標）（タクリン）を含む軽度から中程度のアルツハイマー病のために処方されるコリンエステラーゼ阻害薬；中程度から重度のアルツハイマー病を治療するために処方されるＮａｍｅｎｄａ（登録商標）（メマンチン）、Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸（ＮＭＤＡ）拮抗薬、及びＡｒｉｃｅｐｔ（登録商標）；ビタミンＥ（抗酸化剤）。

（５５）抗鬱薬：三環系抗鬱薬、例えば、アミトリプチリン（Ｅｌａｖｉｌ（登録商標））、デジプラミン（Ｎｏｒｐｒａｍｉｎ（登録商標））、イミプラミン（Ｔｏｆｒａｎｉｌ（登録商標））、アモキサピン（Ａｓｅｎｄｉｎ（登録商標））、ノルトリプチリン；選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）、例えば、パロキセチン（Ｐａｘｉｌ（登録商標））、フルオキセチン（Ｐｒｏｚａｃ（登録商標））、セルトラリン（Ｚｏｌｏｆｔ（登録商標））、及びシタロプラム（Ｃｅｌｅｘａ（登録商標））；及びその他、例えば、ドキセピン（Ｓｉｎｅｑｕａｎ（登録商標））及びトラゾドン（Ｄｅｓｙｒｅｌ（登録商標））；ＳＮＲＩ（例えば、ベンラファキシン及びレボキセチン）；ドーパミン作動性抗鬱薬（例えば、ブプロピオン及びアミネプチン）。

（５６）神経保護剤：例えば、メマンチン、Ｌ－ドーパ、ブロモクリプチン、ペルゴリド、タリペキソール、プラミペキソール、カベルゴリン、抗アポトーシス薬（ＣＥＰ１３４７及びＣＴＣＴ３４６）、ラザロイド、生体エネルギー療法、抗グルタミン酸剤、及びド

ーパミン受容体を含む現在調査中の神経保護剤。他の臨床的に評価された神経保護剤は、例えば、モノアミンオキシダーゼＢ阻害薬セレギリン及びラサギリン、ドーパミン作動薬、及び複合体Ｉミトコンドリア増強剤コエンザイムＱ１０である。
（５７）抗精神病薬の投与：例えば、ジプラシドン（Ｇｅｏｄｏｎ（商標））、リスペリドン（Ｒｉｓｐｅｒｄａｌ（商標））、及びオランザピン（Ｚｙｐｒｅｘａ（商標））。
【０２６９】
キット
本明細書に記載される化合物及び薬学的製剤は、キットに含まれ得る。キットは、それぞれが個別に包装もしくは製剤化されている、単一もしくは複数用量の２つ以上の薬剤、または一緒に包装もしくは製剤化されている、単一もしくは複数用量の２つ以上の薬剤を含み得る。したがって、１つ以上の薬剤が、第１の容器内に存在し得、キットは、第２の容器内に１つ以上の薬剤を任意に含み得る。１つまたは複数の容器が包装内に配置され、包装は、投与または薬用量説明書を任意に含み得る。キットは、追加の構成要素、例えば、薬剤ならびに希釈剤を投与するためのシリンジもしくは他の手段、または製剤のための他の手段を含み得る。したがって、キットは、ａ）本明細書に記載される化合物及び薬学的に許容される担体、ビヒクル、または希釈剤を含む薬学的組成物と、ｂ）容器または包装と、を含み得る。キットは、本明細書に記載される方法（例えば、本明細書に記載される疾患及び障害のうちの１つ以上を予防または治療すること）のうちの１つ以上で該薬学的組成物を使用する方法を記載した説明書を任意に含み得る。キットは、併用療法での使用のための本明細書に記載される１つ以上の追加の薬剤、薬学的に許容される担体、ビヒクル、または希釈剤を含む第２の薬学的組成物を任意に含み得る。キットに含まれる本明細書に記載される化合物を含む薬学的組成物及び第２の薬学的組成物は、任意に、同じ薬学的組成物中で合わせられ得る。
【０２７０】
キットは、薬学的組成物を収容するための容器または包装を含み、分割された瓶または分割されたホイルパケットなどの分割された容器も含み得る。容器は、例えば、紙もしくは厚紙の箱、ガラスもしくはプラスチックの瓶もしくはジャー、再密封可能な袋（例えば、異なる容器へ入れ替えるための錠剤の「レフィル」を保持するため）、または治療スケジュールに従ってパックから押し出される個別の用量を含むブリスターパックであり得る。単一の剤形を販売するために単一の包装内で２つ以上の容器を一緒に用いることが実行可能である。例えば、錠剤が瓶に収容され、その瓶が次に箱に収容されてもよい。
【０２７１】
キットの一例が、いわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは包装業界で周知であり、薬剤の単位剤形（錠剤、カプセルなど）の包装に広く使用されている。ブリスターパックは一般的に、好ましくは透明のプラスチック材料のホイルで被覆された比較的硬質の材料のシートからなる。包装プロセスの間に、プラスチックホイルに凹部が形成される。凹部は、包装される個々の錠剤もしくはカプセルのサイズ及び形状を有するか、または包装されるべき複数の錠剤及び／もしくはカプセルを収容するためのサイズ及び形状を有していてもよい。次に、錠剤またはカプセルがこの凹部に適宜配置され、凹部が形成された方向とは反対側であるホイルの表面に、比較的硬質の材料のシートがプラスチックホイルに向き合って密封される。その結果、錠剤またはカプセルは、プラスチックホイルとシートとの間の凹部に、所望される通り、個別に密封されるか、または集合的に密封される。好ましくは、シートの強度は、凹部に手動で圧力を加え、それによりその凹部の箇所のシートに開口部を形成して、錠剤またはカプセルをブリスターパックから取り出すことができるような強度である。その結果、錠剤またはカプセルを該開口部から取り出すことができる。
【０２７２】
薬物をいつ摂取するべきかに関する医師、薬剤師、または対象のための情報及び／または説明を含む書面による記憶補助を提供することが望ましい場合がある。「日用量」は、所定の日に摂取すべき単一の錠剤もしくはカプセルまたはいくつかの錠剤もしくはカプセ

ルであり得る。キットが別個の組成物を含む場合、キットの１つ以上の組成物の日用量が、１つの錠剤またはカプセルからなってもよいが、一方で、キットの別の１つ以上の組成物の日用量が、いくつかの錠剤またはカプセルからなってもよい。キットは、日用量を予定の使用順序で一度に一回分注するように設計されたディスペンサーの形態をとり得る。ディスペンサーは、レジメンの遵守をさらに促進するように、記憶補助を備えていてもよい。かかる記憶補助の一例は、分注された日用量の数を示す計数器である。かかる記憶補助の別の例は、液晶読み取り機に連結された電池式マイクロチップメモリ、または例えば、最後の日用量が摂取された日付を読み取り、そして／もしくは次の用量が摂取されるべき日付を思い出させる、可聴式リマインダーシグナルである。

【実施例】

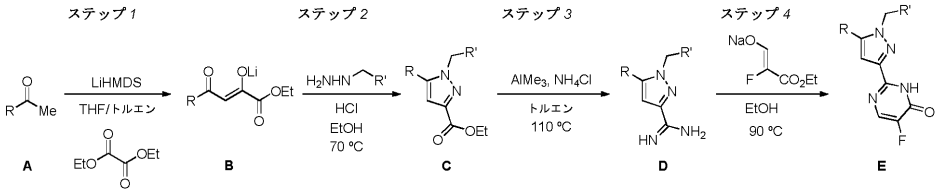
【０２７３】

実施例において提供されるすべての参考文献は、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で使用される場合、すべての略語、記号、及び慣例は、現在の科学文献において使用されるものと一致している。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Ｊａｎｅｔ Ｓ．Ｄｏｄｄ，ｅｄ．，Ｔｈｅ ＡＣＳ Ｓｔｙｌｅ Ｇｕｉｄｅ：Ａ Ｍａｎｕａｌ ｆｏｒ Ａｕｔｈｏｒｓ ａｎｄ Ｅｄｉｔｏｒｓ，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．：Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，１９９７を参照されたい。

実施例１：表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、及び表１Ｄの化合物の合成

一般的手順Ａ

【化５７】



ステップ１：

ジオンエノラートの形成：－７８℃に冷却されたＴＨＦ中のケトンＡの溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（例えば、０．９当量、トルエン中１．０Ｍ）を、シリンジによって滴下添加した。反応物を０℃に温め、次いでシュウ酸ジエチル（１．２当量）を投入した。この時、反応物を室温に温め、完了と判断されるまで（例えば、ＴＬＣまたはＬＣ／ＭＳ分析のいずれかを使用して）、その温度で撹拌した。反応が完了したら（反応時間は典型的には４５分であった）、生成物ジオンエノラートＢを、いかなるさらなる精製も伴わずに、ステップ２、すなわち環化ステップにおいて、「現状のままで」使用した。

ステップ２：

ピラゾールの形成：ジオンエノラートＢをエタノールで希釈し、ＨＣｌ（例えば、３当量、１．２５Ｍエタノール溶液）及びアリールヒドラジン水和物（例えば、１．１５当量）を連続的に投入した。反応混合物を７０℃に加熱し、環化が完了したと見なされるまで（例えば、ＬＣ／ＭＳ分析によって、典型的には３０分）、この温度で撹拌した。完了したら、反応混合物を固形炭酸水素ナトリウム（例えば、４当量）で慎重に処理し、ジクロロメタン及び水で希釈した。層を分離させ、ジクロロメタン（３×）を用いる抽出の前に、水層を水でさらに希釈した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、結果として生じたピラゾールＣを、ヘキサン中のＥｔＯＡｃの適切な勾配を使用するSiO_2クロマトグラフィーによって精製した。

ステップ３：

アミジンの形成：０℃に冷却されたトルエン中のNH_4Cl（例えば、５当量）の懸濁液に、$AlMe_3$（例えば、５当量、２．０Ｍトルエン溶液）を、シリンジによって滴下添加した。反応物を室温に温め、発泡が観察されなくなるまでこの温度で撹拌した。ピラゾールＣを反応混合物に一度に添加し、１１０℃に加熱し、完了と判断されるまで（例えば

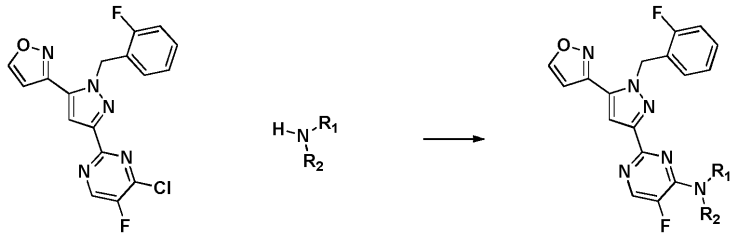
、ＴＬＣまたはＬＣ／ＭＳ分析のいずれかを使用して）、この温度で撹拌した。完了したら、反応物を冷却し、過剰のメタノールで処理し、室温で１時間にわたって激しく撹拌した。濃いスラリーを濾過し、結果として生じた固体ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、結果として生じた固体を酢酸エチル：イソプロピルアルコール（５：１）溶媒混合物中に再懸濁した。反応物を飽和炭酸ナトリウム溶液でさらに処理し、層が分離する前に１０分にわたって撹拌した。水層を酢酸エチル：イソプロピルアルコール（５：１）溶媒混合物（３×）で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄した。有機物を$MgSO_4$でさらに乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。生成物アミジンＤを、さらなる精製を伴わずにその後のステップにおいて現状のままで使用した。

ステップ４：

ピリミドンの形成：アミジンＤをエタノール中に懸濁し、２３℃で激しく撹拌して完全な溶媒和を促進した。反応物をナトリウム３－エトキシ－２－フルオロ－３－オキソプロプ－１－エン－１－オレート（例えば、３当量）でさらに処理し、フラスコに還流冷却器を備え付けた。９０℃に維持された予熱済油浴内に反応物を配置し、ＬＣ／ＭＳ上で出発材料の完全な消費が観察されるまで撹拌した（反応時間は典型的には１時間であった）。内容物を２３℃に冷却し、反応混合物をＨＣｌ（例えば、３当量、１．２５Ｍ　ＥｔＯＨ溶液）で酸性化させた。混合物を３０分にわたって撹拌し、溶媒の過半量を真空中で除去した。内容物をエーテル及び水（１：１混合物）中に再懸濁し、結果として生じたスラリーを２０分にわたって撹拌した。懸濁液を真空濾過し、固体ケーキを追加の水及びエーテルですすぎ、高真空で一晩乾燥させた。結果として生じたピリミドンＥを、さらなる精製を伴わずにその後のステップにおいて現状のままで使用した。

一般的手順Ｂ

【化５８】



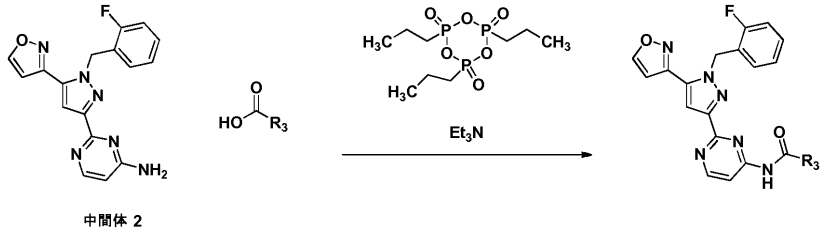
中間体１

【０２７４】

アミノ求核試薬（３当量）、トリエチルアミン（１０当量）、及び中間体１（１当量）の溶液を、ＬＣ／ＭＳによって出発材料の完全な消費が観察されるまで、９０℃でジオキサン及び水（２：１比率）中で撹拌した。水性１Ｎ塩化水素酸及びジクロロメタンでこの溶液を希釈した。次いで層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。精製により所望の生成物を得た。

一般的手順Ｃ

【化５９】



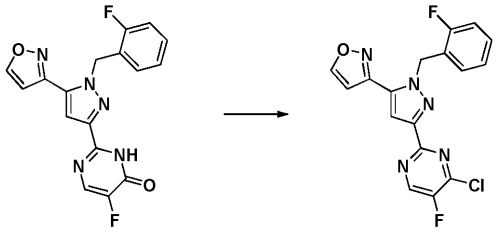
中間体２

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中の中間体２（この中間体は、以前に公開された特許出願、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載された；１当量）及びカルボン酸（１．１当量）の混合物を、トリエチルアミン（４当量）で、続いて酢酸エチル溶液中５０％の

プロピルホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ、１．４当量）で処理した。２４時間にわたって８０℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水及び１Ｎ塩化水素酸溶液で希釈した。内容物をジクロロメタンで、次いで酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。精製により所望の生成物を得た。

中間体１の合成

【化６０】



中間体１

三塩化ホスホリル（６０．３ｍＬ、６４７ミリモル、２０当量）中の、５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４－オール（ステップ１で１－（イソオキサゾール－３－イル）エタノンを、そしてステップ２で２－フルオロベンジルヒドラジンを使用して、一般的手順Ａによって生成、１１．５ｇ、３２．４ミリモル、１当量）の懸濁液を、３時間にわたって６０℃で加熱した。この溶液を２３℃に冷却し、撹拌しながら氷水（８００ｍＬ）中に１５分かけて少量ずつ注いだ。添加の完了後、内容物を追加の１５分にわたって撹拌し、ジクロロメタン（５００ｍＬ）で希釈した。層を分離させ、水層をジクロロメタン（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去して、中間体１（１２．５ｇ、収率１０３％）を褐色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１１（ｄ、１Ｈ）、９．０４（ｓ、１Ｈ）、７．７１～７．６８（ｍ、１Ｈ）、７．３７～７．３０（ｍ、２Ｈ）、７．２５～７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｔ、１Ｈ）、６．９２（ｔｄ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－２４８

中間体１（４８ｍｇ、１当量）、（Ｒ）－３－メチル－２－（（メチルアミノ）メチル）ブタン酸、（９９ｍｇ、ＴＦＡ塩、３当量）、及びトリエチルアミン（０．１７７ｍＬ、１０当量）の混合物を、一般的手順Ｂに従って、２０時間にわたってジオキサン／水（２：１）中の溶液として１００℃に加熱した。内容物を３ＮのＨＣｌで処理し、ジクロロメタン及び水の１：１混合物間で分配した。層を分離させ、水層を少量の塩化ナトリウムで処理した。次いで、水層をジクロロメタン（×３）で抽出し、有機部分を合わせ、ブラインで洗浄した。混合物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２４８（２０ｍｇ、９３％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．０５（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔｄ、１Ｈ）、６．８７～６．８３（ｍ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、１Ｈ）、５．９８～５．８９（ｍ、２Ｈ）、４．１５（ｄｄ、１Ｈ）、３．８１（ｄｄ、１Ｈ）、３．３３（ｄ、３Ｈ）、２．７２～２．６５（ｍ、１Ｈ）、１．９４（ｄｑ、１Ｈ）、１．０９（ｄ、３Ｈ）、１．０１（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－２５０

１－（（メチルアミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１

０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２５０（４０ｍｇ、５４％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、１Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．１１～７．０５（ｍ、１Ｈ）、７．０３（ｔｄ、１Ｈ）、６．８８（ｄ、１Ｈ）、６．８５（ｔｄ、１Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、４．１４（ｓ、２Ｈ）、３．３５（ｄ、３Ｈ）、１．３０～１．２５（ｍ、２Ｈ）、１．０７～１．０３（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－２５２

２－エチル－２－（（メチルアミノ）メチル）ブタン酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃で内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２５２（３３ｍｇ、３９％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．８０（ｄ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．１２～７．０６（ｍ、１Ｈ）、７．０４（ｔ、１Ｈ）、６．９４（ｔ、１Ｈ）、６．９１（ｄ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．４６（ｄ、３Ｈ）、１．８６～１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．６８（ｄｑ、２Ｈ）、０．９１（ｔ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－２５３

（Ｓ）－３－メチル－２－（（メチルアミノ）メチル）ブタン酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃で内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２５３（２６ｍｇ、６４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、１Ｈ）、７．３７（ｓ、１Ｈ）、７．２８～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．０５（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．８４（ｔ、１Ｈ）、６．８２（ｄ、１Ｈ）、５．９７～５．８８（ｍ、２Ｈ）、４．１５（ｄｄ、１Ｈ）、３．７９（ｄｄ、１Ｈ）、３．３２（ｄ、３Ｈ）、２．７０～２．６４（ｍ、１Ｈ）、１．９３（ｄｑ、１Ｈ）、１．０８（ｄ、３Ｈ）、１．０１（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－２６０

４－ベンジルピペリジン－４－カルボン酸がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物Ｉ－２６０（２６ｍｇ、６４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、１Ｈ）、７．４１（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２２（ｍ、３Ｈ）、７．２２～７．１５（ｍ、３Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．００（ｍ、１Ｈ）、６．９１（ｄ、１Ｈ）、６．８４～６．７９（ｍ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、４．５７（ｄ、２Ｈ）、３．２９～３．２３（ｍ、２Ｈ）、２．９０（ｓ、２Ｈ）、２．１９（ｄ、２Ｈ）、１．６８～１．６１（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－２６２

エチル２－メチルピペリジン－２－カルボキシレートがアミン反応体であり、１９時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２６２（１．１ｍｇ、８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８２（ｄ、１Ｈ）、８．３３（ｄ、１Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．１２～７．０７（ｍ、１Ｈ）、７．０５（ｔ、１Ｈ）、６．９２（ｔ、１Ｈ）、６．８８（ｄ、１Ｈ）、６．０３～５．９５（ｍ、２Ｈ）、４．３２～４．２４（ｍ、１Ｈ）、３．６３（ｄｔ、１Ｈ）、２．１４（ｄｄｄ、１Ｈ）、２．０１～１．７９（ｍ、５Ｈ）、１．７６（ｓ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－２６５

３－フェニルピロリジン－３－カルボン酸がアミン反応体であり、２４時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２６５（２９ｍｇ、４５％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、１Ｈ）、７．５１～７．４４（ｍ、３Ｈ）、７．４０～７．３６（ｍ、２Ｈ）、７．３２～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．１２～７．０６（ｍ、１Ｈ）、７．０３（ｔ、１Ｈ）、６．９２（ｓ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、４．０３～３．９６（ｍ、１Ｈ）、３．９１（ｄ、１Ｈ）、３．８７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．０７～３．００（ｍ、１Ｈ）、２．４１～２．３２（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－２６７

３，３－ジメチルピペリジン－２－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２６７（１５ｍｇ、１７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８１（ｄ、１Ｈ）、８．３５（ｄ、１Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．１２～７．０７（ｍ、１Ｈ）、７．０４（ｔ、１Ｈ）、６．９４～６．９０（ｍ、２Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、４．９９（ｓ、１Ｈ）、４．６２（ｄ、１Ｈ）、３．８６（ｔｄ、１Ｈ）、２．０７～１．９６（ｍ、１Ｈ）、１．９５～１．８７（ｍ、１Ｈ）、１．８１～１．７５（ｍ、１Ｈ）、１．５０（ｄ、１Ｈ）、１．２２（ｓ、３Ｈ）、１．１７（ｓ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－２６９

３－アミノビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体であり、１８時間にわたって１００℃で内容物を加熱し、後処理中に水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２６９（１１ｍｇ、１６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤδ８．７６（ｄ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、１Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．３０～７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．１２～７．０６（ｍ、１Ｈ）、７．０４（ｔ、１Ｈ）、６．９６（ｄ、１Ｈ）、６．９１（ｔ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、２．５３（ｓ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－８０

Ｌ－フェニルアラニンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液として４８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－８０（１．３ｍｇ、４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤＭｅＯＤ）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．２０（ｄ、１Ｈ）、７．５１～７．４８（ｍ、１Ｈ）、７．３４～７．２６（ｍ、３Ｈ）、７

．２２（ｔ、２Ｈ）、７．１７～７．０３（ｍ、３Ｈ）、６．９６（ｓ、１Ｈ）、６．９０（ｔ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、５．３６～５．２９（ｍ、１Ｈ）、３．４８（ｄ、１Ｈ）、３．２４～３．１８（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－８１

Ｌ－トリプトファンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液として４８時間にわたって９０℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－８１（７．３ｍｇ、１８％）を茶色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．８６～８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、１Ｈ）、７．３３～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、１Ｈ）、７．１３～７．０４（ｍ、４Ｈ）、７．０１～６．９６（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８８（ｍ、３Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．５１（ｄｄ、１Ｈ）、３．７４～３．６７（ｍ、１Ｈ）、３．３０～３．２５（ｍ、１Ｈ）。化合物Ｉ－８５

１－アミノシクロプロパンカルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液として４８時間にわたって９０℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、５～９５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－８５（７．３ｍｇ、１８％）を透明な油としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．８３（ｄ、１Ｈ）、８．３８（ｄ、１Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、７．３４～７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．１３～７．０４（ｍ、２Ｈ）、６．９９～６．９５（ｍ、２Ｈ）、６．０２（ｓ、２Ｈ）、１．８４～１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．４３～１．３８（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－９３

（３－アミノオキセタン－３－イル）メタノールがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液としてマイクロ波で１５分にわたって１７０℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－９３（０．６ｍｇ、４％）を透明な油としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．８５（ｄ、１Ｈ）、８．５５（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．３７（ｍ、１Ｈ）、７．０９～７．１７（ｍ、３Ｈ）、６．９７（ｄ、１Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、５．００（ｓ、２Ｈ）、３．７６（ｑ、４Ｈ）。

化合物Ｉ－１０２

メチル２－アミノ－２－（オキセタン－３－イル）アセテートがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液として４２時間にわたって１００℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１０２（０．６ｍｇ、２％）を透明な油としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．８０（ｄ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１２～７．０３（ｍ、２Ｈ）、６．９２（ｔ、１Ｈ）、６．８９（ｄ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、５．２３（ｄ、１Ｈ）、４．６５（ｔ、１Ｈ）、４．３１（ｔ、１Ｈ）、３．８３～３．７４（ｍ、２Ｈ）、３．０２（ｄｔｄ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１０９

アミン反応体を使用せず、トリエチルアミンの代わりにＤＢＵを使用し、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１０９（７ｍｇ、３５％）を透明な油としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８４（ｄ、１Ｈ）、８．２６（ｄ、１Ｈ）、７．６７（ｓ、１Ｈ）、７．２５～７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．１４～７．０５（ｍ、２Ｈ）、７．０２（ｄ、１Ｈ）、７．０１～６．９７（ｍ、１Ｈ）、６．０３（ｓ、２Ｈ）、３．７９（ｔ、２Ｈ）、３．５６～３．４７（ｍ、４Ｈ）、２．５６～２．５０（ｍ、２Ｈ）、１．９９（五重項、２Ｈ）、１．８０～１．７３（ｍ、２Ｈ）、１．７２～１．６１（ｍ、４Ｈ）。

化合物Ｉ－１０８

Ｄ－トリプトファンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を３ＮのＨＣｌ溶液で処理し、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた固体をＨ$_2$Ｏで洗浄し、次いで５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１０８（３．５ｍｇ、１６％）を透明な油としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８５（ｄ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、１Ｈ）、７．３３～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１７（ｄ、１Ｈ）、７．１３～７．０５（ｍ、４Ｈ）、７．０１～６．９６（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８９（ｍ、３Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．５０（ｄｄ、１Ｈ）、３．７０（ｄｄ、１Ｈ）、３．２８（ｄ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１１６

Ｄ－フェニルアラニンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を３ＮのＨＣｌ溶液で処理し、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣を、５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１１６（２５ｍｇ、６１％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ、ＭｅＯＤ）δ８．７７（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、１Ｈ）、７．４３（ｓ、１Ｈ）、７．３１（ｄ、２Ｈ）、７．２８～７．１８（ｍ、３Ｈ）、７．１６～７．１１（ｍ、１Ｈ）、７．０９～７．０３（ｍ、１Ｈ）、７．０１（ｔ、１Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、６．８５（ｔ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、５．２６（ｄｄ、１Ｈ）、３．４５（ｄｄ、１Ｈ）、３．１９（ｄｄ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１１７

Ｌ－フェニルグリシンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を３ＮのＨＣｌ溶液で処理し、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた固体を、５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１１７（２６ｍｇ、６３％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、１Ｈ）、７．６１（ｄ、２Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、７．４６～７．３６（ｍ、３Ｈ）、７．２７（ｑ、１Ｈ）、７．１０～７．０５（ｍ、１Ｈ）、７．０３（ｔ、１Ｈ）、６．９５～６．９０（ｍ、２Ｈ）、６．０２（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１１８

Ｄ－フェニルグリシンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を３ＮのＨＣｌ溶液で処理し、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた固体を、５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１１８（２２ｍｇ、５３％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、１Ｈ）、７．６０（ｄ、２Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．４６～７．３７（ｍ、３Ｈ）、７．２８（ｑ、１Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ、１Ｈ）、７．０４（ｔ、１Ｈ）、６

．９６～６．９１（ｍ、２Ｈ）、６．０２（ｓ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１４２
Ｎ－メチルフェニルグリシンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（２：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を３ＮのＨＣｌ溶液で処理し、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた固体を、５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物（１５ｍｇ、５２％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ８．８０（ｄ、１Ｈ）、８．４５～８．３９（ｍ、１Ｈ）、７．５８～７．５５（ｍ、１Ｈ）、７．５０～７．４４（ｍ、５Ｈ）、７．３４～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１４～７．０４（ｍ、２Ｈ）、７．００～６．９４（ｍ、１Ｈ）、６．９０（ｄ、１Ｈ）、６．６１～６．５５（ｍ、１Ｈ）、６．０２（ｓ、２Ｈ）、３．２５～３．２０（ｍ、３Ｈ）。化合物Ｉ－１２０
１－（アミノメチル）シクロプロパンカルボン酸がアミン反応体であり、２２時間にわたって１００℃で内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１２０（２０ｍｇ、４２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７５（ｄ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．３０～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．１２～７．０６（ｍ、１Ｈ）、７．０３（ｔ、１Ｈ）、６．８９（ｄ、１Ｈ）、６．８４（ｔ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、２Ｈ）、１．２５～１．２０（ｍ、２Ｈ）、１．１５～１．１０（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－２０７
Ｎ－メチル－Ｌ－アラニンがアミン反応体であり、２２時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２０７（２０ｍｇ、５７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．１１～７．０５（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．８７（ｄ、１Ｈ）、６．８２（ｔ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、５．１０（ｑ、１Ｈ）、３．３３（ｄ、３Ｈ）、１．５９（ｄ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－２１７
２－（アミノメチル）－２－エチルブタン酸がアミン反応体であり、２２時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２１７（２０ｍｇ、５０％）を透明な油としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７６～８．７２（ｍ、１Ｈ）、８．０７～８．０３（ｍ、１Ｈ）、７．４２～７．３９（ｍ、１Ｈ）、７．２９～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１１～７．０４（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．８９～６．８１（ｍ、２Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、２Ｈ）、１．６８（ｑ、４Ｈ）、０．９８～０．９０（ｔ、６Ｈ）。
化合物Ｉ－２２４及び化合物Ｉ－２２５
２－アミノ－５，５，５－トリフルオロ－４－メチルペンタン酸がアミン反応体であり、１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望のジアステレオマーである化合物Ｉ－２２４（３．３ｍｇ、７％、ＬＣＭＳで最初に溶出する）を白色の

固体として、そして化合物Ｉ－２２５（２ｍｇ、５％、ＬＣＭＳで２番目に溶出する）を白色の固体としてもたらした。
化合物Ｉ－２２４についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７５（ｄ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ、１Ｈ）、７．０３（ｔ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、１Ｈ）、６．８３（ｔ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、４．９４（ｔ、１Ｈ）、２．６０（ｄｄ、１Ｈ）、２．４５～２．３８（ｍ、１Ｈ）、１．９６～１．８９（ｍ、１Ｈ）、１．２５（ｄ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－２２５についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．８１（ｄ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、１Ｈ）、７．５８（ｓ、１Ｈ）、７．３３～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１３～７．０８（ｍ、１Ｈ）、７．０６（ｔ、１Ｈ）、６．９９～６．９２（ｍ、２Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、５．２６（ｄｄ、１Ｈ）、２．５３～２．４２（ｍ、１Ｈ）、２．４２～２．３３（ｍ、１Ｈ）、２．１３（ｄｄｄ、１Ｈ）、１．２４（ｄ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－２２６
２－アミノ－３－フルオロ－３－メチルブタン酸がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２２６（１１ｍｇ、４２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７５（ｄ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、１Ｈ）、７．４４（ｓ、１Ｈ）、７．３０～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．９０（ｄ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、５．１３（ｄ、１Ｈ）、１．６５～１．５８（ｍ、３Ｈ）、１．５８～１．５１（ｍ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－２２７
（Ｓ）－２－アミノ－２－シクロプロピル酢酸がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２２７（２１ｍｇ、８６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、１Ｈ）、７．３７（ｓ、１Ｈ）、７．２８～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１１～７．０５（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、１Ｈ）、６．８２（ｔ、１Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、３．９６（ｄ、１Ｈ）、１．３８～１．２８（ｍ、１Ｈ）、０．７５～０．６４（ｍ、３Ｈ）、０．５３～０．４７（ｍ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－２３９
（Ｓ）－Ｎ－メチル－２－アミノ－２－シクロプロピル酢酸がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２３９（４ｍｇ、２０％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７５（ｄ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．２６（ｄｄｄ、１Ｈ）、７．０８（ｄｄｄ、１Ｈ）、７．０４～７．００（ｍ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、１Ｈ）、６．８２（ｔｄ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、４．１９（ｄ、１Ｈ）、３．４８（ｄ、３Ｈ）、１．５３～１．４４（ｍ、１Ｈ）、０．９１～０．８３（ｍ、１Ｈ）、０．７６～０．６４（ｍ、２Ｈ）、０．４４（ｄｑ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－２４０

（Ｒ）－２－アミノ－２－シクロプロピル酢酸がアミン反応体であり、２時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２４０（４６ｍｇ、９３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、１Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．２８～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｄｄｄ、１Ｈ）、７．０１（ｔｄ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、１Ｈ）、６．８１（ｔｄ、１Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、３．９６（ｄ、１Ｈ）、１．３８～１．３０（ｍ、１Ｈ）、０．７４～０．６５（ｍ、３Ｈ）、０．５２～０．４７（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－２４１（Ｒ）－Ｎ－メチル－２－アミノ－２－シクロプロピル酢酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２４１（２０ｍｇ、９３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．２８～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．０４（ｍ、１Ｈ）、７．０４～６．９９（ｍ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、１Ｈ）、６．８２（ｔ、１Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、４．１８（ｄ、１Ｈ）、３．４８（ｄ、３Ｈ）、１．５３～１．４４（ｍ、１Ｈ）、０．９１～０．８２（ｍ、１Ｈ）、０．７６～０．６４（ｍ、２Ｈ）、０．４８～０．４１（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－９０

（Ｓ）－インドリン－２－カルボン酸がアミン反応体（１当量）であり、ＴＨＦ／水（１：１）中の溶液として１２時間にわたって９０℃で内容物を加熱し、続いてマイクロ波で１５分にわたって１２５℃で加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中に酢酸エチルで内容物を抽出した。０．１％のトリフルオロ酢酸を加えた水中で５～９５％のアセトニトリルを使用する逆相ＨＰＬＣによるによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－９０（３．９ｍｇ、収率１５％）を灰白色の固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$DMSO-d_6$）δ（ｐｐｍ）：９．１０～９．２１（ｄ、１Ｈ）、８．６１～８．７５（ｍ、１Ｈ）、８．４７～８．５７（ｄ、１Ｈ）、７．４９～７．５８（ｓ、１Ｈ）、７．３３～７．４１（ｍ、１Ｈ）、７．２２～７．３３（ｍ、４Ｈ）、７．１０～７．２０（ｍ、２Ｈ）、６．９８～７．１０（ｍ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、５．３９～５．５３（ｍ、１Ｈ）、３．６４～３．７４（ｄｄ、１Ｈ）、３．２０～３．３２（ｄｄ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－９１

（Ｒ）－インドリン－２－カルボン酸がアミン反応体（１当量）であり、ＴＨＦ／水（１：１）中の溶液として１２時間にわたって９０℃に内容物を加熱し、続いてマイクロ波で１５分にわたって１２５℃で加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中に酢酸エチルで内容物を抽出した。水中５～９５％のアセトニトリル勾配（０．１％のＴＦＡ中）を使用する逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－９１をもたらし、化合物は、通常の手順に従って得た（１．９ｍｇ、７％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3CN）δ（ｐｐｍ）：８．６８～８．７５（ｄ、１Ｈ）、８．３５～８．４９（ｍ、２Ｈ）、７．４２～７．４９（ｍ、１Ｈ）、７．２７～７．４１（ｍ、３Ｈ）、７．０５～７．２４（ｍ、４Ｈ）、６．９１～６．９６（ｍ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．３８～５．４８（ｍ、１Ｈ）、３．６５～３．７９（ｄｄ、１Ｈ）、３．３１～３．４４（ｄｄ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１１４

３０分にわたって水中５～７５％のアセトニトリル（０．１％のトリフルオロ酢酸を加えた）を使用する逆相ＨＰＬＣによって精製を達成して、所望の化合物（１．６ｍｇ、収率４％）を透明な油として得た。より遅く動くジアステレオマー（化合物Ｉ－１１４）のみを、この反応混合物から精製した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、５００ＭＨｚ、CD_3CN）δ（ｐｐｍ）：８．８５（ｓ、１Ｈ）、８．３３（ｄ、１Ｈ）、７．４０～７．４８（ｍ、１Ｈ）、７．２８～７．３８（ｍ、１Ｈ）、７．０４～７．１９（ｍ、２Ｈ）、６．９０～７．００（ｍ、２Ｈ）、６．０３（ｓ、２Ｈ）、３．１３～３．１７（ｍ、１Ｈ）、２．４７～２．５９（ｍ、１Ｈ）、２．３６～２．４２（ｍ、１Ｈ）、２．０３～２．１７（ｍ、１Ｈ）、１．７７～１．８５（ｍ、１Ｈ）、１．６５～１．７４（ｍ、２Ｈ）、１．４９～１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．３８～１．４７（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１０７

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸がアミン反応体（１当量）であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１４時間にわたって７０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中に酢酸エチルで内容物を抽出し、乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の化合物をもたらした。化合物Ｉ－１０７（３８．３ｍｇ、収率１００％）を薄褐色の固体として得た。この化合物には精製は必要なかった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ：８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、１Ｈ）、７．３６～７．４６（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、７．２５～７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．０６～７．１２（ｍ、１Ｈ）、７．０１～７．０６（ｍ、１Ｈ）、６．８３～６．９０（ｍ、２Ｈ、２シフト重複））、５．９６（ｓ、２Ｈ）、４．１８（ｄｄ、１Ｈ）、４．０２～４．０８（ｍ、１Ｈ）、１．９３～２．０２（ｍ、１Ｈ）、０．８３～０．９３（ｍ、４Ｈ）。

化合物Ｉ－１２９

３０分にわたってジクロロメタン中１～１０％のメタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製を達成して、化合物Ｉ－１２９（２１．７ｍｇ、収率５７％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．４５～８．５７（ｍ、２Ｈ、２シフト等時性）７．４０～７．４８（ｍ、３Ｈ）、７．２４～７．４０（ｍ、１Ｈ）、６．９３～７．０９（ｍ、２Ｈ）、６．５８～６．６８（ｍ、１Ｈ）、５．９０（ｓ、２Ｈ）、３．７４～３．９０（ｍ、２Ｈ）、１．９９～２．２０（ｍ、２Ｈ）、１．７０～１．８９（ｍ、４Ｈ）、１．５５～１．６９（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１２４

４－メチルピペリジン－４－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体（１．１当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中に酢酸エチルで内容物を抽出した。３０分にわたって１～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１２４を灰白色の固体（３６．１ｍｇ、収率９５％）としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．４９（ｓ、１Ｈ）、８．１６～８．２８（ｄ、１Ｈ）、７．３５～７．４４（ｍ、１Ｈ）、７．１７～７．２６（ｍ、１Ｈ）、６．９５～７．１０（ｍ、２Ｈ）、６．８７（ｍ、１Ｈ）、６．６２（ｓ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、４．３４～４．４８（ｍ、１Ｈ）、３．３６～３．４８（ｍ、１Ｈ）、２．３６～２．４１（ｍ、１Ｈ）、１．５８～１．６８（ｍ、１Ｈ）、１．３４（ｓ、３Ｈ）、０．７１～０．８１（ｍ、４Ｈ）。

化合物Ｉ－１４３

３－メチルピロリジン－３－カルボン酸がアミン反応体（１．０５当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として４時間にわたって

８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中に酢酸エチルで内容物を抽出した。３０分にわたって１～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１４３を白色の固体（１８．９ｍｇ、収率４８％）としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．１２～８．１９（ｄ、１Ｈ）、７．３０（ｓ、１Ｈ）、７．２７（ｓ、１Ｈ）、７．１４～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９８～７．０５（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．９８（ｍ、１Ｈ）、６．８０～６．８７（ｍ、１Ｈ）、６．５７（ｄ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、４．２４～４．３６（ｍ、１Ｈ）、３．８４～４．００（ｍ、２Ｈ）、３．５９～３．７０（ｍ、１Ｈ）、２．４５～２．５８（ｍ、１Ｈ）、１．８４～２．００（ｍ、１Ｈ）、１．４７（ｓ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－１５２

４，４－ジメチル－ピロリジン－３－カルボン酸がアミン反応体（１．０５当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１４時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中に酢酸エチルで内容物を抽出した。３０分にわたって１～７％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１５２を灰白色の固体（１４．３ｍｇ、収率３７％）としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．０５～８．２０（ｄ、１Ｈ）、７．２９～７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．１４～７．２５（ｍ、１Ｈ）、６．９１～７．０８（ｍ、２Ｈ）、６．７９～６．８７（ｍ、１Ｈ）、６．５６～６．６３（ｍ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、４．０１～４．２３（ｍ、２Ｈ）、３．７１～３．８７（ｄｄ、１Ｈ）、３．５３～３．６５（ｄｄ、１Ｈ）、２．８５～２．９７（ｍ、１Ｈ）、１．３４（ｓ、３Ｈ）、１．１５（ｓ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－１８６

４－フェニルピペリジン－４－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体（１．０５当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として２４時間にわたって７０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中に酢酸エチルで内容物を抽出した。４０分にわたって４～７％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１８６を白色の固体（２２．３ｍｇ、収率５１％）としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４６（ｓ、１Ｈ）、８．１９（ｄ、１Ｈ）、７．４４～７．４９（ｍ、２Ｈ、２シフト重複）、７．３６～７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．２９～７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．１６～７．２２（ｍ、２Ｈ）、６．９９～７．０５（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．９８（ｍ、１Ｈ）、６．８１～６．８６（ｍ、１Ｈ）、６．５９（ｍ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、４．５０～４．５８（ｍ、２Ｈ）、３．４２～３．５０（ｍ、２Ｈ）、２．６９～２．７５（ｍ、２Ｈ）、２．０７～２．１４（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１９４

４－（アミノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸がアミン反応体（１．０５当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として６時間にわたって７０℃で内容物を加熱し、続いて１２時間にわたって９０℃で加熱したことを除いて、上記の一般的手順Ｂに従ってこの化合物を調製した。後処理中に酢酸エチルで内容物を抽出した。そして、４０分にわたってジクロロメタン中４～７％のメタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製を達成して、所望の化合物である化合物Ｉ－１９４（（２６．８ｍｇ、収率６６％）を白色の固体としてもたらした。

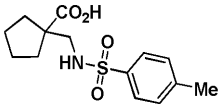
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．４６（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、１Ｈ）、７．２８（ｓ、１Ｈ）、７．１８～７．２４（ｍ、１Ｈ）、６．９４～７．０７（ｍ、３Ｈ）、６．５８（ｄ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、５．５０～５．５７（ｍ、１Ｈ）、３．８６～３．９４（ｍ、２Ｈ）、３．７９～３．８５（ｍ、２Ｈ）、３．５１～３．６０（ｍ、２Ｈ）、２．１２～２．２０（ｍ、２Ｈ）、１．５３～１．６２（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－２２８

表題化合物を４つのステップにおいて調製した。

ステップ１：１－（（４－メチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロペンタンカルボン酸

【化６１】

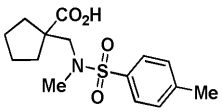


１－（アミノメチル）シクロペンタンカルボン酸（３１６ｍｇ、１．０当量）、ｐ－トルエンスルホニル塩化物（５０５ｍｇ、１．２当量）、及び１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（６．６２ｍＬ、３．０当量）のスラリーを、１時間にわたって９０℃で水（１０ｍＬ）中で加熱し、その後、反応混合物を０℃に冷却し、３Ｍ塩化水素酸水溶液の添加によって酸性化させた。結果として生じた白色の沈降物を濾過し、次いで水及びエタノールで連続的に洗浄して、１－（（４－メチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロペンタンカルボン酸（３８３ｍｇ、収率５８％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１２．１４～１２．３８（ｓ、１Ｈ）、７．６４～７．７５（ｄ、２Ｈ）、７．４７～７．５６（ｔ、１Ｈ）、７．３３～７．４５（ｄ、２Ｈ）、２．７９～２．９０（ｄ、２Ｈ）、２．３８（ｓ、３Ｈ）、１．８１～１．９５（ｍ、２Ｈ）、１．４７～１．６５（ｍ、６Ｈ）。

ステップ２：１－（（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロペンタンカルボン酸

【化６２】

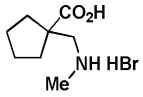


水（５ｍＬ）中の１－（（４－メチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロペンタンカルボン酸（３８３ｍｇ、１．０当量）、ヨードメタン（０．２５４ｍＬ、３．１５当量）、及び１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５．１５ｍＬ、４．０当量）の溶液を、１．５時間にわたって７５℃に加熱し、その後、ＬＣＭＳ分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で洗浄し、３Ｍ塩化水素酸水溶液の添加によって酸性化させ、ジエチルエーテル（３×３０ｍＬ）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮して、１－（（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロペンタンカルボン酸（３４３ｍｇ、収率８６％）を黄－金色の固体として得た。精製は必要なかった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：７．５９～７．７３（ｄ、２Ｈ）、７．３０～７．４１（ｄ、２Ｈ）、３．２４～３．３９（ｓ、２Ｈ）、２．７１（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．０６～２．２２（ｍ、２Ｈ）、１．６９～１．８８（ｍ、６Ｈ）。

ステップ３：１－（（メチルアミノ）メチル）シクロペンタンカルボン酸臭化水素酸

【化６３】



１－（（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロペンタンカルボン酸（３４３ｍｇ、１．０当量）の溶液を、７５℃で２時間にわたって臭化水素の３３％氷酢酸溶液（６．０ｍＬ、３０当量）中で加熱した。次いで反応物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）中に希釈し、ジエチルエーテル（３×４０ｍＬ）で洗浄した。水層を乾燥するまで濃縮し、結果として生じた固体をアセトン中で再結晶化して、１－（（メチルアミノ）メチル）シクロペンタンカルボン酸臭化水素酸塩（１２７ｍｇ、収率４８％）を結晶性の白色の固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．７６～１３．１５（ｓ、１Ｈ）、８．１２～８．３９（ｍ、２Ｈ）、２．９８～３．１１（ｍ、２Ｈ）、２．５５（ｓ、３Ｈ）、１．８６～２．０１（ｍ、２Ｈ）、１．６２（ｍ、６Ｈ）。

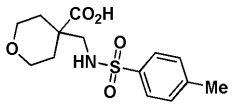
ステップ４：化合物Ｉ－２２８１－（（メチルアミノ）メチル）シクロペンタンカルボン酸（ＨＢｒ塩として）がアミン反応体（１．３当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として６時間にわたって９０℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中に酢酸エチルで内容物を抽出した。４０分にわたってジクロロメタン中２～５％のメタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製を達成した。所望の化合物を白色の固体（１３．４ｍｇ、収率４５％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４４（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、１Ｈ）、７．２９（ｓ、１Ｈ）、７．１５～７．２５（ｍ、１Ｈ）、６．９５～７．０８（ｍ、３Ｈ）、６．５５～６．５８（ｍ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、４．０２（ｓ、２Ｈ）、３．３５（ｄ、３Ｈ）、２．１８～２．２９（ｍ、２Ｈ）、１．５７～１．７９（ｍ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－２３８

表題化合物を４つのステップにおいて調製した。

【化６４】



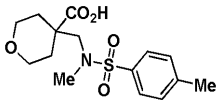
ステップ１：４－（（４－メチルフェニルスルホンアミド）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸

４－（アミノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（５００ｍｇ、１．０当量）、ｐ－トルエンスルホニル塩化物（７１９ｍｇ、１．２当量）、及び１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（９．４ｍＬ、３．０当量）のスラリーを、１時間にわたって９０℃で加熱し、その後、反応混合物を０℃に冷却し、３Ｍ塩化水素酸水溶液の添加によって酸性化させた。結果として生じた白色の沈降物を濾過し、次いで水及びエタノールで連続的に洗浄して、４－（（４－メチルフェニルスルホンアミド）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（８４０ｍｇ、収率８５％）を白色の固体として得た。精製は必要なかった。

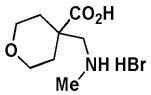
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１２．６（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、２Ｈ）、７．６６（ｔ、１Ｈ）、７．３９（ｄ、２Ｈ）、３．６３～３．７２（ｍ、２Ｈ）、３．２７～３．３２（ｍ、２Ｈ）、２．８１（ｄ、２Ｈ）、２．３８（ｓ、３Ｈ）、１．７６～１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．３３～１．４６（ｍ、２Ｈ）。

ステップ２：４－（（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）メチル）テトラヒドロ

－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸
【化６５】

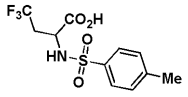


１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１０．７ｍＬ、４．０当量）及びヨードメタン（０．５２８ｍＬ、３．１５当量）中の、４－（（４－メチルフェニルスルホンアミド）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（８４０ｍｇ、１．０当量）の懸濁液を、２時間にわたって１００℃に加熱し、その後、反応混合物を３Ｍ塩化水素酸水溶液中に希釈し、ジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮して、４－（（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（１９７ｍｇ、収率２２％）をクリーム色の固体として得た。精製は必要なかった。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．６３～７．７２（ｄ、２Ｈ）、７．３１～７．３９（ｄ、２Ｈ）、３．８７～３．９７（ｍ、２Ｈ）、３．５０～３．６１（ｍ、２Ｈ）、３．２５（ｓ、２Ｈ）、２．７６（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．１３～２．２３（ｍ、２Ｈ）、１．６２～１．７４（ｍ、２Ｈ）。
ステップ３：４－（（メチルアミノ）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸臭化水素酸塩
【化６６】

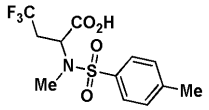


４－（（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（１９７ｍｇ、１．０当量）の溶液を、３時間にわたって８５℃で臭化水素の３３％氷酢酸溶液（１ｍＬ、３１当量）中で加熱し、その後、ＬＣＭＳ分析は、出発材料が消費されたことを示した。反応混合物を室温に冷却した後、水を添加し、反応混合物をジエチルエーテル（３×３０ｍＬ）で洗浄した。水層を乾燥するまで濃縮し、結果として生じた固体をアセトンから再結晶化して、４－（（メチルアミノ）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸臭化水素酸塩（５４．８ｍｇ、収率３６％）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、Ｄ$_{2}$Ｏ）δ（ｐｐｍ）：３．７１～３．８９（ｍ、２Ｈ）、３．５０～３．６４（ｍ、２Ｈ）、３．１７（ｓ、２Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）、１．９６～２．０９（ｍ、２Ｈ）、１．４８～１．６６（ｍ、２Ｈ）。
ステップ４：化合物Ｉ－２３８
４－（（メチルアミノ）メチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（ＨＢｒ塩として）がアミン反応体（１．０５当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、１８時間にわたって９０℃でジオキサン／水（３：１）中で反応を実行したことを除いて、一般的手順Ｂに従ってこの化合物を調製した。上記の手順に従って、後処理中に酢酸エチルで内容物を抽出し、４０分にわたってジクロロメタン中２～７％のメタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製を達成して、所望の化合物である化合物Ｉ－２３８を、白色の固体（３１．０ｍｇ、収率４３％）としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４７（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、１Ｈ）、７．３１（ｓ、１Ｈ）、７．２３～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２２（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、７．００～７．０９（ｍ、３Ｈ）、６．５９（ｄ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、３．８３～３．９５（ｍ、４Ｈ）、３．４７～３．５６（ｍ、２Ｈ）、３．４０（ｄ、３Ｈ）、２．２０～２．２６（ｍ、２Ｈ）、１．５１～１．６４（ｍ、２Ｈ）。

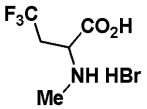
化合物Ｉ－２４４
表題化合物を４つのステップにおいて調製した。
ステップ１：４，４，４－トリフルオロ－２－（４－メチルフェニルスルホンアミド）ブタン酸
【化６７】



２－アミノ－４，４，４－トリフルオロブタン酸（３００ｍｇ、１．０当量）、ｐ－トルエンスルホニル塩化物（４３７ｍｇ、１．２当量）、及び１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５．７３ｍｌ、３．０当量）のスラリーを、１時間にわたって９０℃で水（４ｍＬ）中で加熱し、反応混合物を０℃に冷却した後、３Ｍ塩化水素酸水溶液の添加によって酸性化させ、ジクロロメタン（３×４０ｍＬ）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮して、４，４，４－トリフルオロ－２－（４－メチルフェニルスルホンアミド）ブタン酸（１７５ｍｇ、収率２９％）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．７１～７．８０（ｄ、２Ｈ）、７．２８（ｄ、２Ｈ、クロロホルムと等時性）、５．７２～５．９１（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．１６～４．２９（ｍ、１Ｈ）、２．６４～２．７６（ｍ、１Ｈ）、２．５２～２．６３（ｍ、１Ｈ）、２．４３（ｓ、３Ｈ）。
ステップ２：２－（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）－４，４，４－トリフルオロブタン酸
【化６８】



１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．８１ｍＬ、４．０当量）中の、４，４，４－トリフルオロ－２－（４－メチルフェニルスルホンアミド）ブタン酸（１７５ｍｇ、１．０当量）及びヨードメタン（１４６μＬ、３．１５当量）の混合物を、２．５時間にわたって８５℃で加熱し、その後、ＬＣＭＳ分析は、所望の生成物及び所望の生成物のメチルエステルの存在を示した。反応混合物を３Ｍ塩化水素酸溶液で酸性化させ、ジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、残渣になるまで濃縮した。この残渣をテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中で再構成し、次いで１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）で処理した。室温での３０分間の撹拌後、反応混合物を３Ｍ塩化水素酸溶液で酸性化させ、ジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮して、２－（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）－４，４，４－トリフルオロブタン酸（６６ｍｇ、収率３６％）を、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより約９０％の純度を有するガムとして得た。さらなる精製を伴わずに次のステップにおいて現状のままで使用した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．６０～７．７０（ｄ、２Ｈ）、７．１９（ｄ、２Ｈ）、４．９０～４．９９（ｍ、１Ｈ）、２．７５～２．８９（ｍ、１Ｈ）、２．６６～２．７２（ｓ、３Ｈ）、２．３０～２．４４（ｍ、１Ｈ）、２．２９（ｓ、３Ｈ）。
ステップ３：４，４，４－トリフルオロ－２－（メチルアミノ）ブタン酸臭化水素酸塩
【化６９】



臭化水素の３３％氷酢酸溶液（１．０ｍＬ、９１当量）中の、２－（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）－４，４，４－トリフルオロブタン酸（６６ｍｇ、１．０当量）の溶液を、２時間にわたって８５℃に加熱した。出発材料は依然として残った。７２時間にわたって６０℃で撹拌させ、その後、脱保護がほとんど完了した。反応混合物を水中に希釈し、ジエチルエーテル（３×３０ｍＬ）で洗浄し、そのその水層を乾燥するまで濃縮した。この粗製材料を、さらなる精製を伴わずに次のステップにおいて現状のままで使用した。

ステップ４：化合物Ｉ－２４４

４，４，４－トリフルオロ－２－（メチルアミノ）ブタン酸（ＨＢｒ塩として）がアミン反応体（１．２当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、５日間にわたって９０℃でジオキサン／水（３：１）中で反応を実行したことを除いて、上記の手順Ｂに従ってこの化合物を調製した。４０分にわたって２～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２４４（２４．７ｍｇ、収率３２％）を褐色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：８．７７（ｓ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、１Ｈ）、７．４１（ｍ、１Ｈ）、７．２４～７．３３（ｍ、１Ｈ）、６．０７～７．１３（ｍ、１Ｈ）、７．０２～７．０７（ｍ、１Ｈ）、６．９０（ｄ、１Ｈ）、６．８２～６．８８（ｍ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、３．３８～３．４６（ｍ、２Ｈ）、３．３３～３．３６（ｍ、１Ｈ）、３．０３～３．１９（ｍ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－９４

メチル１－アミノシクロブタンカルボキシレートがアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、１４時間にわたってＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として９０℃で反応物を加熱し、続いてマイクロ波で１０分にわたって１７０℃で加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って化合物を調製した。次いで、内容物を水及び固形１ＮのＨＣｌで処理し、真空中で乾燥させた。分取逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－９４（０．３０ｍｇ、収率１．５％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ（ｐｐｍ）：８．８１（ｄ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、１Ｈ）、７．３４（ｓ、１Ｈ）、７．２５～７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．０１～７．１３（ｍ、２Ｈ）、６．８６～６．９４（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、、２．８９（ｄｄｄ、２Ｈ）、２．４５～２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．０７～２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．９５～２．０３（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１３８

メチル１－アミノシクロペンタンカルボキシレート（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であったことを除いて、上記のようにこの化合物を調製し、ＤＭＡ（体積：１４２μｌ）中で１４０℃で５時間にわたって混合物を加熱してエステルをもたらした。次いで、１６時間にわたって室温（２３℃）で反応物を撹拌させた。水酸化ナトリウム（１４．２ｍｇ）を添加し、反応、そして１時間にわたって４０で加熱し、次いで冷却し、水を添加し、反応物を１ＮのＨＣｌで中和し、酢酸エチルで抽出した（３回）。有機物を合わせ、乾燥させ、逆相分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１３８（０．５ｍｇ、収率１．５％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ（ｐｐｍ）：８．８４（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．２８～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．０４～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９１～７．００（ｍ、２Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、２．５０～２．６２（ｍ，３Ｈ）、２．１７～２．２６（ｍ、２Ｈ）、１．９０（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）。

化合物Ｉ－１５６

中間体１（３０．８ｍｇ）、（１Ｓ，２Ｒ）－２－アミノシクロペンタンカルボン酸（３１．９ｍｇ、３当量）、及びトリエチルアミン（１１５μｌ、１０当量）の混合物を、ＴＨＦ／水の１０：１混合物中で１６時間にわたって８０℃に加熱した。内容物を真空中で濃縮し、分取逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１５６を、

白色の固体（６．２ｍｇ、収率１６％）として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．５２（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．４４（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、７．２２～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１５（ｔ、１Ｈ）、７．００～７．０９（ｍ、２Ｈ）、６．６６（ｓ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、４．８８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．１３～３．２１（ｍ、１Ｈ）、２．２３（ｄ、１Ｈ）、２．１５（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、１．８５～２．０３（ｍ、２Ｈ）、１．７６（ｄ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－１５４
シス－２－アミノシクロヘキサンカルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として２４時間にわたって８０℃で混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１５４（８．５ｍｇ、収率２６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ：８．６２（ｄ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、１Ｈ）、７．７９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、７．１９～７．２７（ｍ、２Ｈ）、７．００～７．１０（ｍ、２Ｈ）、６．６７（ｓ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、４．５８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、２．９４（ｄ、１Ｈ）、２．３３（ｄ、１Ｈ）、１．８７（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、１．８１（ｄ、１Ｈ）、１．６１～１．７４（ｍ、２Ｈ）、１．３６～１．５７（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１５９
３－（４－ヒドロキシフェニル）－Ｌ－アラニンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって８０℃で混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１５９を茶色の油としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ：８．８２（ｄ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、１Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、７．２５～７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．０２～７．１５（ｍ、４Ｈ）、６．９７（ｄ、１Ｈ）、６．９２（ｔ、１Ｈ）、６．６４（ｄ、２Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、５．２９（ｄｄ、１Ｈ）、３．４０（ｄｄ、１Ｈ）、３．０９（ｄｄ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－１６５
３－（４－ヒドロキシフェニル）－Ｄ－アラニンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として９０時間にわたって８０℃で混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１６５（４．７ｍｇ、収率１３％）を茶色の油としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ：８．８２（ｄ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、１Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．３８（ｍ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、２Ｈ）、７．０４～７．１１（ｍ、２Ｈ）、６．９８（ｄ、１Ｈ）、６．９３（ｔ、１Ｈ）、６．６４（ｄ、２Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、５．３０（ｄｄ、１Ｈ）、３．４１（ｄｄ、１Ｈ）、３．０９（ｄｄ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－１７９
（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロペンタンカルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として４８時間にわたって８０℃で混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１７９（１．７ｍｇ、収率５％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ：８．８３（ｄ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、１Ｈ）、７．６７（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、１Ｈ）、７．０５～７．１０（ｍ、１Ｈ）、７．０１（ｄ、１Ｈ）、）６．９４～７．００（ｍ、１Ｈ）、６．０３（ｓ、２Ｈ）、２．９６～３．０６（ｍ、１Ｈ）、２．４２

～２．５４（ｍ、１Ｈ）、２．２１（ｔｄ，１Ｈ）、１．９７～２．１５（ｍ、４Ｈ）、１．８０～１．９６（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１８８

４－フルオロ－４－ピペリジンカルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として８時間にわたって８０℃で混合物を加熱し、続いて、追加の８時間にわたって２３℃で撹拌したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１８８（７ｍｇ、収率１８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ：８．８１（ｄ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、１Ｈ）、７．６３（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．０３～７．１４（ｍ、２Ｈ）、６．９１～６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、４．８２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．５９～３．７３（ｍ、２Ｈ）、２．２６～２．４１（ｍ、２Ｈ）、２．１６～２．２３（ｍ、２Ｈ）、０．１０（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１９９

（Ｓ）－２－アミノ－４－（メチルメルカプト）酪酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１６時間にわたって８０℃で混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１９９（４ｍｇ、収率９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ：８．８２（ｄ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、１Ｈ）、７．５８（ｓ、１Ｈ）、７．２７～７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．０４～７．１４（ｍ、２Ｈ）、６．９３～７．００（ｍ、２Ｈ）、６．０２（ｓ、２Ｈ）、５．２４（ｄｄ、１Ｈ）、２．５９～２．７９（ｍ、２Ｈ）、２．３６～２．４６（ｍ、１Ｈ）、２．２２～２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．１２（ｓ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－１９２

３－（メタンスルホニル）ピロリジンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として４８時間にわたって８０℃で混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を１Ｎ塩化水素酸で酸性化させ、真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１９２（６．３ｍｇ、収率１８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ：８．８１（ｄ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、１Ｈ）、７．６１（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄｄ、１Ｈ）、７．０３～７．１４（ｍ、２Ｈ）、６．８８～６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、４．４１～４．５４（ｍ、１Ｈ）、４．２７～４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．０６～４．２７（ｍ、３Ｈ）、３．１１（ｓ、３Ｈ）、２．５２～２．６８（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－２２０

β－シアノ－Ｌ－アラニンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって８０℃で混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２２０（２．５ｍｇ、収率８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ：８．７９（ｄ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、１Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、７．２５～７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．０２～７．１３（ｍ、２Ｈ）、６．８６～６．９５（ｍ、２Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、５．３４（ｄｄ、１Ｈ）、３．１５～３．２５（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１９８

トランス－２－アミノシクロヘキサンカルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１６時間にわたって８０℃で混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を１Ｎ塩化水素酸溶液で酸性化させ、固体を濾過し、ジクロロメタン中に再懸濁し、濾過して、所望の化合物である化合物Ｉ－

１９８（１４．５ｍｇ、収率３１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δｐｐｍ：８．７５（ｄ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、７．２３～７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１１（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．８９～６．９２（ｍ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、４．５８（ｔｄ、１Ｈ）、２．５６（ｔｄ、１Ｈ）、１．９８～２．１４（ｍ、２Ｈ）、１．７８～１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．６７（ｑｄ、１Ｈ）、１．４８～１．６１（ｍ、１Ｈ）、１．２８～１．４７（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－２０８
オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－３ａ－カルボン酸（４当量）がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として５時間にわたって８０℃で混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を窒素で送風乾燥し、粗製混合物をメタノール中に再懸濁し、濾過して、所望の化合物である化合物Ｉ－２０８（３７ｍｇ、収率９３％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δｐｐｍ：８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．０６～８．１３（ｍ、１Ｈ）、７．３９～７．４５（ｍ、１Ｈ）、７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．０９（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、１Ｈ）、６．９１（ｄ、１Ｈ）、６．８２（ｍ、１Ｈ）、５．９６（ｓ．，２Ｈ）、４．４０（ｄ、１Ｈ）、４．０６（ｍ、１Ｈ）、３．７９（ｄ、２Ｈ）、３．０６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．１１（ｍ、１Ｈ）、１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．６４（ｍ、１Ｈ）、１．３０（ｍ、１Ｈ）
化合物Ｉ－２３３メチルＬ－シクロヘキシルグリシンメチルエステル（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、１６時間にわたってＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を冷却し、固形水酸化ナトリウムで処理し、２時間にわたって２３℃で撹拌した。完了したら、有機溶媒を反応混合物から除去し、沈降物を濾過して、所望の化合物である化合物Ｉ－２３３を白色の固体（２６．０ｍｇ、０．０４７ミリモル、収率７０．７％）としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δｐｐｍ：９．０８（ｄ、１Ｈ）、８．１２（ｄ、１Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．２５（ｄ、１Ｈ）、７．１８～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．０９（ｔ、１Ｈ）、６．９３（ｔ、１Ｈ）、６．７７（ｄ、１Ｈ）、５．８２～５．９２（ｄｄ、２Ｈ）、４．１７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．３０（ｓ．，１Ｈ）、１．７９～１．９１（ｍ、２Ｈ）、１．５０～１．６９（ｍ、３Ｈ）、０．８９～１．２４（ｍ、５Ｈ）。
化合物Ｉ－２４３
中間体１（２５ｍｇ、（Ｓ）－メチル２－アミノ－２－シクロヘキシルアセテート塩酸塩（４１．７ｍｇ、３当量）、及びトリエチルアミン（９３μｌ、１０当量）の混合物を、ＴＨＦ／水の混合物中で１６時間にわたって９０℃で加熱した。反応混合物を冷却し、ＮａＯＨ（５．３５ｍｇ、２当量）を添加し、混合物を２時間にわたって室温で撹拌した。有機溶媒を除去し、結果として生じた沈降物を濾過して、（Ｒ）－２－シクロヘキシル－２－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）酢酸を白色の固体（２６．０ｍｇ、０．０４７ミリモル、収率７０．７％）としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δｐｐｍ：８．７５（ｄ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、１Ｈ）、７．４１（ｓ、１Ｈ）、７．２３～７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．００～７．１１（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．８８（ｄ、１Ｈ）、６．８３（ｔ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、４．７３（ｄ，１Ｈ）、１．９７～２．０４（ｍ、１Ｈ）、１．８８（ｔ、２Ｈ）、１．８０（ｄ、２Ｈ）、１．７０（ｄ、１Ｈ）、１．１７～１．３９（ｍ、５Ｈ）。メチルＤ－シクロヘキシルグリシンメチルエステル（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体（１当量）であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１６時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化

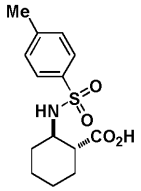
合物も調製した。内容物を冷却し、固形水酸化ナトリウムで処理し、１８時間にわたって２３℃で撹拌した。内容物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２４３（１ｍｇ、収率３％）を白色の固体としてもたらした。

化合物Ｉ－２４２

表題化合物を４つのステップにおいて調製した。

ステップ１：トランス－２－（４－メチルフェニルスルホンアミド）シクロヘキサンカルボン酸

【化７０】

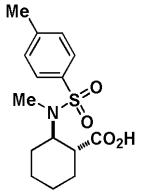


トランス－２－アミノシクロヘキサンカルボン酸（３１８ｍｇ、１．０当量）、ｐ－トルエンスルホニル塩化物（５０８ｍｇ、１．２当量）、及び１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（６．７ｍＬ、３．０当量）のスラリーを、１時間にわたって９０℃で水（５ｍＬ）中で加熱した。反応混合物を０℃に冷却し、３Ｍ塩化水素酸水溶液の添加によって酸性化させた。結果として生じた白色の沈降物を濾過し、水で、次いでエタノールで連続的に洗浄して、ラセミトランス－２－（４－メチルフェニルスルホンアミド）シクロヘキサンカルボン酸を白色の固体（１７９．６ｍｇ、収率２７％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．７３（ｄ、２Ｈ）、７．２７（ｄ、２Ｈ）、４．９８～５．１６（ｍ、１Ｈ）、３．２４～３．４６（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、２．３９（ｓ、３Ｈ）、２．２３～２．３４（ｍ、１Ｈ）、１．８７～２．０３（ｍ、２Ｈ）、１．５８～１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．４２～１．５８（ｍ、１Ｈ）、１．０８～１．３５（ｍ、３Ｈ）。

ステップ２：トランス－２－（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）シクロヘキサンカルボン酸の合成

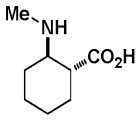
【化７１】



水（５ｍＬ）中のトランス－２－（４－メチルフェニルスルホンアミド）シクロヘキサンカルボン酸（１８７ｍｇ、０．６２９ミリモル）、ヨードメタン（０．１２４ｍＬ、３．０当量）、及び１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．５２ｍＬ、４．０当量）溶液の溶液を、１．５時間にわたって７５℃で加熱し、その後、反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、３Ｍ塩化水素酸水溶液の添加によって酸性化させ、ジクロロメタン（３×３０ｍＬ）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮して、粗製のＮ－メチルアミノ酸生成物を得た。４０分にわたって溶出剤としてジクロロメタン中２～５％のメタノールを用いるシリカゲルクロマトグラフィを使用して精製を達成した。これにより、トランス－２－（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）シクロヘキサンカルボン酸を白色の発泡体（１３０ｍｇ、収率６６％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：７．６９～７．７６（ｄ、２Ｈ）、７．２８（ｄ、２Ｈ）、４．０３～４．１６（ｍ、１Ｈ）、２．７８（ｓ、３Ｈ）、２．４９～２．６１（ｍ、１Ｈ）、２．４３（ｓ、３Ｈ）、２．０２～２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．７３～１．８４（ｍ、２Ｈ）、１．６３～１．７３（ｍ、１Ｈ）、１．５５～１．６３（ｍ、１Ｈ）、１．３５～１．４５（ｍ、２Ｈ）、１．１０～１．２２（ｍ、

１Ｈ）。
ステップ３：トランス－２－（メチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸臭化水素酸塩
【化７２】



トランス－２－（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）シクロヘキサンカルボン酸（１３０ｍｇ、１．０当量）を含むバイアルに、臭化水素の３３％氷酢酸溶液（１．２ｍｌ、５３当量）を加えた。懸濁液を２．５時間にわたって８５℃で加熱し、その後、それを水中に希釈し、ジエチルエーテル（２×３０ｍＬ）で洗浄し、次いで、金色の泡沫状の残渣になるまで濃縮した。この材料のアセトンからの再結晶化により、トランス－２（メチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸臭化水素酸塩をクリーム色の固体（５４．４ｍｇ、収率５５％）として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、D_2O）δ（ｐｐｍ）：３．２４～３．３７（ｍ、１Ｈ）、２．６５（ｓ、３Ｈ）、２．４７～２．６０（ｍ、１Ｈ）、２．０６～２．２０（ｍ、２Ｈ）、１．７６～１．８４（ｍ、１Ｈ）、１．１５～１．５１（ｍ、５Ｈ）。
ステップ４：化合物Ｉ－２４２
トランス－２（メチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸（ＨＢｒ塩として）がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって８５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を冷却し、真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２４２（１ｍｇ、収率３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δｐｐｍ：８．７５（ｄ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．２３～７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．０６～７．１１（ｍ、１Ｈ）、７．００～７．０５（ｍ、１Ｈ）、６．８９（ｄ、１Ｈ）、６．８３（ｔ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、３．１６～３．２４（ｍ、３Ｈ）、２．７９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、２．０８（ｄ、１Ｈ）、１．８６～１．９７（ｍ、２Ｈ）、１．８１（ｄ、２Ｈ）、１．４５～１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．３４（ｄｔ，１Ｈ）
化合物Ｉ－３１
２－アミノ－１－モルホリノエタノン（５当量）がアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、内容物を酢酸エチル中に取り込んだ。有機層を１Ｎ塩化水素酸溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１（４．７ｍｇ、収率２３％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．４４～８．５２（ｍ、１Ｈ）、８．１４～８．２５（ｍ、１Ｈ）、７．１９～７．２７（ｍ、１Ｈ）、６．９７～７．１２（ｍ、２Ｈ）、６．８３～６．９１（ｍ、１Ｈ）、６．６１～６．６６（ｍ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、４．３９～４．４７（ｍ、２Ｈ）、３．７１～３．８２（ｍ、７Ｈ）、３．５６～３．６３（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－３３
３－メチルモルホリンがアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって６０℃に、続いて１８時間にわたって８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、内容物を酢酸エチル中に取り込んだ。有機層を１Ｎ塩化水素酸、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３３（８ｍｇ、収率４１％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４８（ｍ、１Ｈ）、８．２２（ｍ、１Ｈ）、７．３１（ｓ、１Ｈ）、７．１８２２（ｍ、１Ｈ）、６．９９（ｓ、２Ｈ）、６．８７（ｍ、１Ｈ）、６．６１（ｄ、１Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、４．６９（ｍ、１Ｈ）、４．３７（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｍ、１Ｈ）、３．８３（ｍ、２Ｈ）、３．６９（ｍ、１Ｈ）、３．４７５２（ｍ、１Ｈ）、１．４５（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－３４

メチルピロリジン－２－カルボキシレートがアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって６０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、内容物を酢酸エチル中に取り込んだ。有機層を１Ｎ塩化水素酸溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３４（１０．６ｍｇ、収率５７％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４７（ｍ、１Ｈ）、８．２０（ｍ、１Ｈ）、８．１７．２９（ｓ、１Ｈ）、７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．０４（ｍ、１Ｈ）、６．９８（ｍ、１Ｈ）、６．８７（ｍ、１Ｈ）、６．５９（ｄｍ、１Ｈ）、５．９８（ｍ、２Ｈ）、４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｍ、１Ｈ）、３．９４（ｍ、１Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）、２．３５（ｍ、１Ｈ）、２．１７（ｍ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－３５

ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－３－イルカルバメートがアミン反応体（５当量）であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって内容物を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３５（３０ｍｇ、収率６８％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４４～８．４８（ｍ、１Ｈ）、８．１４～８．１９（ｍ、１Ｈ）、７．３２（ｓ、１Ｈ）、７．１７～７．２４（ｍ、１Ｈ）、６．９５～７．０８（ｍ、２Ｈ）、６．８２～６．８９（ｍ、１Ｈ）、６．５７～６．６３（ｍ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、４．７２～４．７９（ｍ、１Ｈ）、４．３２～４．４３（ｍ、１Ｈ）、４．００～４．０７（ｍ、１Ｈ）、３．８６～３．９５（ｍ、２Ｈ）、３．６８～３．７５（ｍ、１Ｈ）、２．２３～２．３３（ｍ、１Ｈ）、１．９６～２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．４８（ｓ、９Ｈ）。

化合物Ｉ－４１

メチルピロリジン－２－カルボキシレートがアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって６０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、内容物を酢酸エチル中に取り込んだ。有機層を１Ｎ塩化水素酸溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４１（４ｍｇ、収率２２％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４４～８．４９（ｍ、１Ｈ）、８．１９～８．２６（ｍ、１Ｈ）、７．３４～７．３９（ｍ、１Ｈ）、７．１８～７．２５（ｍ、１Ｈ）、６．９２～７．１０（ｍ、３Ｈ）、６．７４～６．８０（ｍ、１Ｈ）、５．９５～６．００（ｍ、２Ｈ）、４．４５～４．５１（ｍ、２Ｈ）、２．４２～２．５１（ｍ、３Ｈ）、２．１６～２．２３（ｍ、４Ｈ）。

化合物Ｉ－４６

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－３５の溶液を等体積のトリフルオロ酢酸で処理することによって、表題化合物を調製した。１時間にわたって２３℃で撹拌した後、溶媒を窒素流下で除去し、１８時間にわたって真空下で内容物を乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４６（２９ｍｇ）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８３～８．８７（ｍ、１Ｈ）、８．３７～８．４２（ｍ、１Ｈ）、７．５９～７．６３（ｍ、１Ｈ）、７．２９～７．３７（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９４～７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．０４（ｓ、２Ｈ）、４．１３～４．３３（ｍ、５Ｈ）、２．５３～２．６４（ｍ、１Ｈ）、２．２７～２．３９（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－４８

メチルピペリジン－２－カルボキシレートがアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって６０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、内容物を酢酸エチル中に取り込んだ。有機層を１Ｎ塩化水素酸溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４８（３．７ｍｇ、収率１８％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４６～８．５０（ｍ、１Ｈ）、８．３７～８．４４（ｍ、１Ｈ）、７．３２～７．３７（ｍ、１Ｈ）、７．１７～７．２３（ｍ、１Ｈ）、６．９７～７．０９（ｍ、３Ｈ）、６．５９～６．６２（ｍ、１Ｈ）、５．９１（ｓ、２Ｈ）、５．４６～５．５７（ｍ、１Ｈ）、４．５４～４．６７（ｍ、１Ｈ）、３．７５（ｓ、３Ｈ）、３．３８～３．４７（ｍ、１Ｈ）、２．３４～２．４５（ｍ、１Ｈ）、１．７８～１．８９（ｍ、３Ｈ）、１．６１～１．７２（ｍ、１Ｈ）、１．４５～１．５５（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－５３

アゼチジン－３－カルボン酸がアミン反応体（５当量）であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって７５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去した。生成物を逆相ＨＰＬＣによって単離させて、所望の化合物である化合物Ｉ－５３（１５．４ｍｇ、収率８８％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_4$）δ８．８１～８．８５（ｍ、１Ｈ）、８．２２～８．２７（ｍ、１Ｈ）、７．５５～７．５９（ｍ、１Ｈ）、７．２９～７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９３～６．９９（ｍ、２Ｈ）、５．９９～６．０５（ｍ、２Ｈ）、４．６５～４．８４（ｍ、４Ｈ）、３．７５～３．８４（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－５４

３－メチルピペラジン－２－オンがアミン反応体（５当量）であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって７５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去した。生成物を逆相ＨＰＬＣによって単離させて、所望の化合物である化合物Ｉ－５４（１．４ｍｇ、収率８％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５３～８．５５（ｍ、１Ｈ）、８．４９～８．５３（ｍ、１Ｈ）、７．４３～７．４８（ｍ、１Ｈ）、７．３１～７．３７（ｍ、１Ｈ）、７．２４～７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．０９～７．１４（ｍ、１Ｈ）、７．０２～７．０８（ｍ、２Ｈ）、６．６７～６．７０（ｍ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．３４～５．４７（ｍ、１Ｈ）、４．８９～４．９５（ｍ、１Ｈ）、３．６２～３．７８（ｍ、２Ｈ）、３．５０～３．６０（ｍ、１Ｈ）、１．７０（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－５５

アゼチジン－２－カルボン酸（５当量）がアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって７５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって内容物を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５（１．３ｍｇ、収率２％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８２（ｓ、１Ｈ）、８．２３～８．２

９（ｍ、１Ｈ）、７．４０～７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．２８～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．０４～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９３（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、５．９８～６．０３（ｍ、２Ｈ）、５．２３～５．３６（ｍ、１Ｈ）、４．４２～４．６７（ｍ、２Ｈ）、２．９２～３．０７（ｍ、１Ｈ）、２．５０～２．６２（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－５６

３－フルオロピペリジン（５当量）がアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって７５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって内容物を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５６（１．３ｍｇ、収率２％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．５２～８．５６（ｍ、１Ｈ）、８．４５～８．５０（ｍ、１Ｈ）、７．４９～７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．２４～７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．１３～７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．０１～７．１１（ｍ、２Ｈ）、６．６８（ｓ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、４．８５～５．０３（ｍ、１Ｈ）、４．５６～４．８１（ｍ、２Ｈ）、３．７１～３．８９（ｍ、１Ｈ）、３．４７～３．６０（ｍ、１Ｈ）、１．７５～２．２６（ｍ、４Ｈ）。

化合物Ｉ－５７

３，３－ジフルオロピペリジン（５当量）がアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって７５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって内容物を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５７（４．５ｍｇ、収率５％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５２～８．５５（ｍ、１Ｈ）、８．４７～８．５２（ｍ、１Ｈ）、７．４０～７．４５（ｍ、１Ｈ）、７．２４～７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．１１～７．１７（ｍ、１Ｈ）、７．０２～７．１０（ｍ、２Ｈ）、６．６５～６．６８（ｍ、１Ｈ）、５．９３～５．９８（ｍ、２Ｈ）、４．２０～４．３０（ｍ、２Ｈ）、４．００～４．０８（ｍ、２Ｈ）、２．１６～２．２７（ｍ、２Ｈ）、１．９６～２．０５（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－５８

化合物Ｉ－４８の溶液をＴＨＦ中に溶解させ、水酸化リチウムの水溶液（３当量）を添加した。１８時間にわたって２５℃で溶液を撹拌した。内容物を濃縮し、残存する水層を１Ｎ塩化水素酸溶液で酸性化させ、白色の沈降物をもたらした。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄した。内容物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－５８（２９ｍｇ、収率１００％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７５（ｍ、１Ｈ）、８．２０（ｍ、１Ｈ）、７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．２６（ｍ、１Ｈ）、６．９８～７．１１（ｍ、２Ｈ）、６．８４（ｍ、２Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、５．４７（ｍ、１Ｈ）、４．５２（ｍ、１Ｈ）、３．４４（ｍ、１Ｈ）、２．３１～２．４０（ｍ、１Ｈ）、１．９３（ｍ、１Ｈ）、１．８１（ｍ、２Ｈ）、１．６８（ｍ、１Ｈ）、１．５４（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－５９

ピペラジン－２－オンがアミン反応体（５当量）であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって７５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、逆相ＨＰＬＣによって内容物を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５９（１．６ｍｇ、収率２％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$、）δ８．５１～８．５４（ｍ、１Ｈ）、８．４５～８．４９（ｍ、１Ｈ）、７．６９～７．７３（ｍ、１Ｈ）、７．２３～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．０３～７．０９（ｍ、３Ｈ）、６．６９～６．７３（ｍ、２Ｈ）、６．００～６．０３（ｍ、２Ｈ）、４．７０～４．７３（ｍ、２Ｈ）、４．２６～４．３２（

ｍ、２Ｈ）、３．６４～３．６９（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－６０
トリエチルアミンがアミン反応体（２当量）であり、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって６０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、内容物を酢酸エチル中に取り込んだ。有機層を１Ｎ塩化水素酸溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６０（１．９ｍｇ、収率１１％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７７～８．８１（ｍ、１Ｈ）、８．１７～８．２２（ｍ、１Ｈ）、７．４８～７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．２３～７．３２（ｍ、１Ｈ）、７．０１～７．１３（ｍ、２Ｈ）、６．８９～６．９８（ｍ、２Ｈ）、５．９６～６．０１（ｍ、２Ｈ）、３．８１～３．９０（ｍ、４Ｈ）、１．３４（ｓ、６Ｈ）。
化合物Ｉ－６６
ピペリジン－３－カルボキサミドがアミン反応体（５当量）であり、８当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって７５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６６（７ｍｇ、収率３６％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．５１～８．５５（ｍ、１Ｈ）、８．２５～８．３１（ｍ、１Ｈ）、７．４７～７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．２２～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．０９～７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．００～７．０９（ｍ、２Ｈ）、６．８３～６．９０（ｍ、１Ｈ）、６．６７～６．７２（ｍ、１Ｈ）、６．１７～６．２２（ｍ、１Ｈ）、５．９０～５．９５（ｍ、２Ｈ）、４．５２～４．６０（ｍ、１Ｈ）、４．３０～４．４３（ｍ、１Ｈ）、３．８１～３．９０（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．６９（ｍ、１Ｈ）、２．６９～２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．０５～２．１３（ｍ、２Ｈ）、１．９２～２．００（ｍ、１Ｈ）、１．６９～１．８１（ｍ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－７５
メチルアゼパン－２－カルボキシレートがアミン反応体（１．５当量）であり、トリエチルアミンの代わりに炭酸カリウム（４当量）を使用し、ＮＭＰ中の溶液としてマイクロ波で１０分にわたって１５０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。結果として生じた混合物を濾過して固形炭酸カリウムを除去し、真空中で濃縮した。２０～７０％のアセトニトリル／水（０．１％のＴＦＡを含む）勾配を使用する逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－７５（１ｍｇ、収率３％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．３３（ｍ、１Ｈ）、７．４８（ｍ、１Ｈ）、７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．１０（ｍ、２Ｈ）、６．９１（ｍ、２Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、５．０４（ｍ、１Ｈ）、４．１８（ｍ、１Ｈ）、３．７３（ｍ、１Ｈ）、２．５８（ｍ、１Ｈ）、２．０４（ｍ、３Ｈ）、１．９２（ｍ、１Ｈ）、１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．５３（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－８２
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イルメタノール（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体（３．５当量）であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＮＭＰ中の溶液としてマイクロ波で３０分にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。結果として生じた混合物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－８２（１０．８ｍｇ、収率４２％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ８．８２～８．８６（ｍ、１Ｈ）、８．２５～８．２９（ｍ、１Ｈ）、７．６２～７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．３０～７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．９２～７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．００～６．０６（ｍ、２Ｈ）、３．６６～３．７２（ｍ、２Ｈ）、２．１０～２．４

０（ｍ、４Ｈ）、１．７８～２．０７（ｍ、５Ｈ）。
化合物Ｉ－８３
モルホリン－２－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体（２当量）であり、トリエチルアミンの代わりにヒューニッヒ塩基（Ｈｕｎｉｇ’ｓ　ｂａｓｅ）（３当量）を使用し、ＮＭＰ中の溶液としてマイクロ波で３０分にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。結果として生じた混合物を、０～９５％のアセトニトリル／水（０．１％のＴＦＡを含む）勾配を使用する逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－８３（１０．８ｍｇ、収率４２％）を透明なガラスとしてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８１～８．８５（ｍ、１Ｈ）、８．３５～８．４４（ｍ、１Ｈ）、７．６４（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．０４～７．１４（ｍ、２Ｈ）、６．９７（ｄ、２Ｈ）、６．０２（ｓ、２Ｈ）、４．７３（ｍ、１Ｈ）、４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．１４～４．２０（ｍ、１Ｈ）、３．９７（ｍ、１Ｈ）、３．８９（ｄ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－８７
（Ｒ）－ピペリジン－２－カルボン酸（４当量）がアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（９：１）中の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、２０～５１％のアセトニトリル／水（０．１％のＴＦＡ中）勾配を使用する逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－８７（１２ｍｇ、収率４８％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．７９～８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．３４～８．３９（ｍ、１Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、７．２７～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．０３～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．９０～６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．０２（ｓ、２Ｈ）、４．６１～４．８３（ｍ、１Ｈ）、３．４３～３．５８（ｍ、１Ｈ）、２．４３～２．５１（ｍ、１Ｈ）、１．６９～２．０２（ｍ、５Ｈ）、１．５５～１．６９（ｍ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－８４
（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（４当量）がアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中／水（９：１）の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、２０～５１％のアセトニトリル／水（０．１％のＴＦＡ中）勾配を使用する逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－８４（９．６ｍｇ、収率３９％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．７９～８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．３１～８．３６（ｍ、１Ｈ）、７．５４～７．５８（ｍ、１Ｈ）、７．２７～７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．０４～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．８９～６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、５．６５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．５８～４．８０（ｍ、１Ｈ）、３．４２～３．５７（ｍ、１Ｈ）、２．４１～２．５０（ｍ、１Ｈ）、１．６７～２．０２（ｍ、４Ｈ）、１．５５～１．６６（ｍ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－９５
（Ｒ）－モルホリン－３－カルボン酸（４当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりにヒューニッヒ塩基（５当量）を使用し、ＴＨＦ中／水（９：１）の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、２０～５１％のアセトニトリル／水（０．１％のＴＦＡ中）勾配を使用する逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－９５（１９ｍｇ、収率７６％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８１（ｄ、１Ｈ）、８．３９（ｄ、１Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．０２～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９３（ｄ、２Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、５．２６～５．５９（ｍ、

１Ｈ）、４．５５（ｄ、２Ｈ）、４．０４（ｓ、１Ｈ）、３．９３（ｄｄ、１Ｈ）、３．６２～３．８０（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－９６

（Ｓ）－モルホリン－３－カルボン酸（４当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりにヒューニッヒ塩基（５当量）を使用し、ＴＨＦ中／水（９：１）の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、２０～５１％のアセトニトリル／水（０．１％のＴＦＡ中）勾配を使用する逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－９６（８ｍｇ、収率３１％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．３４～８．４２（ｍ、１Ｈ）、７．５１～７．５９（ｍ、１Ｈ）、７．２７～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．０２～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．９４（ｓ、２Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、５．３７～５．５４（ｍ、１Ｈ）、４．５６（ｄ、２Ｈ）、４．０１～４．０９（ｍ、１Ｈ）、３．８９～３．９６（ｍ、１Ｈ）、３．６１～３．８１（ｓ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－９７

１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸（４当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりにヒューニッヒ塩基（５当量）を使用し、ＴＨＦ中／水（９：１）の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、内容物を酢酸エチル中に取り込んだ。有機層を１Ｎ塩化水素酸溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－９７（３．４ｍｇ、収率１２％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８４～８．８９（ｍ、１Ｈ）、８．４２～８．４９（ｍ、１Ｈ）、７．６２～７．６９（ｍ、２Ｈ）、７．３０～７．４０（ｍ、４Ｈ）、７．０６～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．１２～６．１８（ｍ、１Ｈ）、６．０５（ｓ、２Ｈ）、４．４８～４．５８（ｍ、１Ｈ）、４．１４～４．２３（ｍ、２Ｈ）、３．０５～３．１５（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－９８

３－メチル－５－（ピペリジン－２－イル）－１，２，４－オキサジアゾール（４当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりにヒューニッヒ塩基（５当量）を使用し、ＴＨＦ中／水（９：１）の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、内容物を酢酸エチル中に取り込んだ。有機層を１Ｎ塩化水素酸溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－９８（５．３ｍｇ、収率２０％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．７７～８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．３７～８．４５（ｍ、１Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．０３～７．１７（ｍ、２Ｈ）、６．９３（ｓ、２Ｈ）、６．４８～６．５５（ｍ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、４．６０～４．７５（ｍ、１Ｈ）、３．４５～３．５５（ｍ、１Ｈ）、２．４９～２．５８（ｍ、１Ｈ）、２．３８（ｓ、３Ｈ）、２．１５～２．２７（ｍ、１Ｈ）、１．７４～１．９４（ｍ、３Ｈ）、１．５９～１．７３（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－９９

メチルモルホリン－３－カルボキシレート（４当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりにヒューニッヒ塩基（３当量）を使用し、ＮＭＰ中の溶液として２時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－９９（７ｍｇ、収率２５％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$ＣＤ_3$ＯＤ）δ８．７１～８．７５（ｍ、１Ｈ）、８．２１～８．２６（ｍ、１Ｈ）、７．３９～７．４３（ｍ、１Ｈ）、７．１９～７．２９（ｍ、１Ｈ）、６．９７～７．１２（ｍ、２Ｈ）、６．８５～６．８８（ｍ、１Ｈ）、６．７５～６．８２（ｍ、１Ｈ）、５．９０～５．９５（ｍ、２Ｈ）、５．２０～５．３１（ｍ、１Ｈ）、４．４５（ｓ、１Ｈ）、３．９３～４．０１（ｍ、１Ｈ）、３．８２～３．９３（ｍ、２Ｈ）、３．６６～３．７５（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１０５

ピペリジン－２－カルボキサミド（４当量）がアミン反応体であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（９：１）中の溶液として４８時間にわたって６０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、２０～５１％のアセトニトリル／水（０．１％のＴＦＡ中）勾配を使用する逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１０５（１２ｍｇ、収率４８％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－$ｄ_4$）δ８．８０～８．８７（ｍ、１Ｈ）、８．３５～８．４１（ｍ、１Ｈ）、７．５８～７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．２８～７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９１～７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．０３（ｓ、２Ｈ）、５．５３～５．６１（ｍ、１Ｈ）、４．６５～４．７７（ｍ、１Ｈ）、３．５６～３．６９（ｍ、１Ｈ）、２．３７～２．４６（ｍ、１Ｈ）、１．６２～２．０７（ｍ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－１０６

４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（３．５当量）がアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＮＭＰ中の溶液としてマイクロ波で１０分にわたって２００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を水で希釈し、濾過した。濾液を３Ｎ水酸化ナトリウム溶液でｐＨ１０に塩基性化させ、ジクロロメタンで抽出した。次いで、濾液を１Ｎ塩化水素酸溶液でｐＨ１に酸性化させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１０６（２．３ｍｇ、収率９％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－$ｄ_4$）δ８．８１～８．８７（ｍ、１Ｈ）、８．３１～８．３５（ｍ、１Ｈ）、７．３８～７．４１（ｍ、１Ｈ）、７．２５～７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．０４～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．８９～６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、３．８７～３．９６（ｍ、２Ｈ）、３．７６～３．８７（ｍ、２Ｈ）、２．３６～２．４５（ｍ、２Ｈ）、２．２３～２．３３（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１１０

４－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（３当量）がアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＤＭＳＯ中の溶液として１８時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理を伴わずに、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１１０（８．２ｍｇ、収率２６％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－$ｄ_4$）δ８．８３（ｓ、１Ｈ）、８．３１～８．３６（ｍ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．０２～７．１４（ｍ、２Ｈ）、６．９１（ｓ、２Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、３．７５～３．８８（ｍ、２Ｈ）、３．３６～３．４９（ｍ、２Ｈ）、２．２９（ｂｒ．ｓ．，４Ｈ）、１．５０（ｓ、９Ｈ）。

化合物Ｉ－１１１

１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（２．５当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、２０～５１％のアセトニトリル／水（０．１％のＴＦＡ中）勾配を使用する逆相

ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１１１（１３．９ｍｇ、収率５５％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８２～８．８６（ｍ、１Ｈ）、８．２８～８．３４（ｍ、１Ｈ）、７．６８～７．７３（ｍ、１Ｈ）、７．２４～７．３５（ｍ、６Ｈ）、６．９３～７．１５（ｍ、５Ｈ）、６．００～６．０６（ｍ、２Ｈ）、５．２４（ｓ、２Ｈ）、４．２７～４．３３（ｍ、２Ｈ）、３．１０～３．１６（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１２２
２５ｍｌのフラスコ内で、ＤＣＭ（体積：２ｍｌ）中の化合物Ｉ－１１０（００５６ｇ、０．０９６ミリモル）、及びＴＦＡ（２ｍＬ、２６．０ミリモル）を溶解させた。室温で３時間にわたって撹拌した後、反応が完了した。溶媒を真空中で除去して、純生成物である化合物Ｉ－１２２（１３．９ｍｇ、収率５５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．７８～８．８６（ｍ、１Ｈ）、８．３０～８．３８（ｍ、１Ｈ）、７．２６～７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．０１～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．８４～６．９６（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、３．３６～３．５１（ｍ、４Ｈ）、２．５０～２．６７（ｍ、４Ｈ）。
化合物Ｉ－１２６
６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸（３当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＤＭＳＯ中の溶液として１８時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を濾過し、逆相ＨＰＬＣによって直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１２６（１１ｍｇ、収率３８％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８２～８．８５（ｍ、１Ｈ）、８．３３～８．３７（ｍ、１Ｈ）、７．５３～７．５９（ｍ、２Ｈ）、７．２７～７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．１０（ｍ、２Ｈ）、６．８６～６．９７（ｍ、４Ｈ）、５．０１（ｓ、２Ｈ）、５．９６（ｍ、１Ｈ）、４．３５～４．４５（ｍ、１Ｈ）、４．０４～４．１５（ｍ、１Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、３．０４（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１２７
６－ヒドロキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸（３当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＤＭＳＯ中の溶液として１８時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を濾過し、逆相ＨＰＬＣによって直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１２７（５．２ｍｇ、収率１８％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８３～８．８７（ｍ、１Ｈ）、８．３７～８．４２（ｍ、１Ｈ）、７．５７～７．６３（ｍ、１Ｈ）、７．４２～７．４８（ｍ、１Ｈ）、７．２８～７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９０～７．００（ｍ、２Ｈ）、６．７１～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．０２（ｓ、２Ｈ）、５．９４～５．９９（ｍ、１Ｈ）、４．４２～４．５１（ｍ、１Ｈ）、３．９９～４．１３（ｍ、１Ｈ）、３．１６～３．２７（ｍ、２Ｈ）、２．９４～３．０２（ｍ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－１２８
５－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸（３当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＤＭＳＯ中の溶液として１８時間にわたって６０℃に内容物を加熱し、続いて１時間にわたって１２０℃に加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を濾過し、逆相ＨＰＬＣによって直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１２８（５．７ｍｇ、収率２０％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．３１（ｍ、１Ｈ）、７．６８（ｍ、１Ｈ）、７．２８（ｍ、２Ｈ）、７．０３（ｍ、６Ｈ）、６．０２（ｓ、２Ｈ）、５．２１（ｓ、２Ｈ）、４．２７（ｍ、２Ｈ）、３．０８（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１３０
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－１２２（ＴＦＡ塩として）の溶液を、２５℃においてトリエチルアミン（２当量）及び塩化プロピオニル（１．１当量）で処理した。１８時間にわたって２５℃で反応物を撹拌した。スラリーが残ったため、５滴のＮＭＰ（内容物は透明になる）、ならびに追加の１当量の塩化プロピオニル及びトリエチルアミン両方で内容物を処理した。次いで、１８時間にわたって２５℃で内容物を撹拌した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１３０（５．５ｍｇ、収率４７％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８２～８．８６（ｍ、１Ｈ）、８．３３～８．３８（ｍ、１Ｈ）、７．３８～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．２８～７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．８９～６．９９（ｍ、２Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、４．０４～４．１３（ｍ、１Ｈ）、３．８２～３．９２（ｍ、１Ｈ）、３．５５～３．６４（ｍ、１Ｈ）、３．４４～３．５２（ｍ、１Ｈ）、２．２１～２．５２（ｍ、７Ｈ）、１．１６（ｔ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－１３１
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－１２２（ＴＦＡ塩として）の溶液を、２５℃においてトリエチルアミン（２当量）及びカルボノクロリド酸メチル（１．１当量）で処理した。１８時間にわたって２５℃で反応物を撹拌した。スラリーが残ったため、５滴のＮＭＰ（内容物は透明になる）、ならびに追加の１当量のカルボノクロリド酸メチル及びトリエチルアミン両方で内容物を処理した。次いで、１８時間にわたって２５℃で内容物を撹拌した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１３１（３．８ｍｇ、収率３２％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８１～８．８６（ｍ、１Ｈ）、８．３０～８．３７（ｍ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．０４～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．９３（ｍ、２Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、３．８８（ｍ、２Ｈ）、３．７３（ｓ、３Ｈ）、３．４２～３．５２（ｍ、２Ｈ）、２．２８～２．３４（ｂｒ．ｓ．，４Ｈ）。
化合物Ｉ－１３２
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－１２２（ＴＦＡ塩として）の溶液を、２５℃においてトリエチルアミン（２当量）及びイソシアン酸エチル（１．１当量）で処理した。１８時間にわたって２５℃で反応物を撹拌した。スラリーが残ったため、５滴のＮＭＰ（内容物は透明になる）、ならびに追加の１当量のイソシアン酸エチル及びトリエチルアミン両方で内容物を処理した。次いで、１８時間にわたって２５℃で内容物を撹拌した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１３２（５．９ｍｇ、収率４９％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８３～８．８６（ｍ、１Ｈ）、８．３２～８．３７（ｍ、１Ｈ）、７．３８～７．４１（ｍ、１Ｈ）、７．２８～７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．８９～６．９９（ｍ、２Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、３．７４～３．８３（ｍ、２Ｈ）、３．３７～３．４５（ｍ、２Ｈ）、３．１９～３．２６（ｍ、２Ｈ）、２．３０（ｓ、４Ｈ）、１．１４（ｓ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－１５３
２－（メチルアミノ）安息香酸がアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１２時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空下で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１５３（５．５ｍｇ、収率４０％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８０～８．８５（ｍ、１Ｈ）、８．１２～８．２１（ｍ、２Ｈ）、７．７１～７．７８（ｍ、１Ｈ）、７．５３～７．６４（ｍ、３Ｈ）、７．２８～７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．０６～７．１７（ｍ、２Ｈ）、

６．９１～７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．０４（ｓ、２Ｈ）、３．７２（ｓ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－１６１及び化合物Ｉ－１６２
３－メチルピペリジン－２－カルボン酸がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりにヒューニッヒ塩基（５当量）を使用し、ＴＨＦ／水（５：１）中の溶液として１８時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空下で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１６１（シス、ラセミ、５．１ｍｇ、収率２０％）を固体として、そして化合物Ｉ－１６２（トランス、ラセミ、１．３ｍｇ、５％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）化合物Ｉ－１６１δ８．７７～８．８０（ｍ、１Ｈ）、８．３０～８．３４（ｍ、１Ｈ）、７．５２～７．５６（ｍ、１Ｈ）、７．２３～７．３２（ｍ、１Ｈ）、６．９９～７．１２（ｍ、２Ｈ）、６．８７～６．９４（ｍ、２Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．２４～５．３０（ｍ、１Ｈ）、４．５０～４．６１（ｍ、１Ｈ）、３．７２～３．８３（ｍ、１Ｈ）、２．０９～２．２１（ｍ、１Ｈ）、１．９１～２．００（ｍ、１Ｈ）、１．７２～１．８１（ｍ、２Ｈ）、１．４８～１．６２（ｍ、１Ｈ）、１．２２（ｄ、Ｊ＝７．４３Ｈｚ、３Ｈ）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）化合物Ｉ－１６２δ８．７８～８．８０（ｍ、１Ｈ）、８．３１～８．３５（ｍ、１Ｈ）、７．５５～７．５８（ｍ、１Ｈ）、７．２４～７．３２（ｍ、１Ｈ）、７．０１～７．１２（ｍ、２Ｈ）、６．８７～６．９６（ｍ、２Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、５．２９～５．３９（ｍ、１Ｈ）、３．４４～３．５７（ｍ、１Ｈ）、２．６７～２．７５（ｍ、１Ｈ）、１．７８～２．０３（ｍ、３Ｈ）、１．５４～１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．１９（ｄ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－１９７
２－（ピペリジン－４－イルオキシ）酢酸がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりにヒューニッヒ塩基（５当量）を使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１９７（３ｍｇ、収率１１％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δ８．８０～８．８４（ｍ、１Ｈ）、８．２４～８．３０（ｍ、１Ｈ）、７．５７～７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．２９～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９２～７．０１（ｍ、２Ｈ）、６．００～６．０５（ｍ、２Ｈ）、４．２８～４．３６（ｍ、２Ｈ）、４．２３（ｓ、２Ｈ）、３．９７～４．０５（ｍ、２Ｈ）、３．８２～３．８９（ｍ、１Ｈ）、２．０５～２．１６（ｍ、２Ｈ）、１．８７～１．９５（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－２１４
４－アミノブタン酸がアミン反応体であり、１４時間にわたって内容物を撹拌したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２１４（２０ｍｇ、収率５７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．０９（ｂｓ、１Ｈ）、９．０８（ｄ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、１Ｈ）、８．１９（ｂｓ、１Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、７．３３～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２１～７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｄｄｄ、１Ｈ）、６．８２（ｔ、１Ｈ）、５．８８（ｓ、２Ｈ）、３．５０（ｄｄ、２Ｈ）、２．３０（ｄｄ、２Ｈ）、１．８６～１．７９（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－２１５
４－（メチルアミノ）ブタン酸がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２１５（３１ｍｇ、収率８１％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．１０（ｄ、１Ｈ）、８．３５（ｄ、１Ｈ）、７．６７（ｓ、１Ｈ）、７．３３～７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．２２～７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．０８（ｔ、１Ｈ）、６．８６（ｔ、１Ｈ）、５．９０（ｓ、２Ｈ）、１．８８（ｔ、２Ｈ）、３．３０（ｄ、３Ｈ）、２．３０（ｔ、２Ｈ）、１．９０～１．８２（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－２１９

Ｎ－メチル－Ｄ－バリンがアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２１９（１７ｍｇ、収率４３％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、１Ｈ）、７．４１（ｓ、１Ｈ）、７．２７～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．０９～６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．８７（ｄ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、４．７１（ｄ、１Ｈ）、３．３１（ｓ、３Ｈ）、２．５１～２．４３（ｍ、１Ｈ）、１．１４（ｄ、３Ｈ）、０．９６（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－２２１

Ｎ－メチル－Ｄ－ロイシンがアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２２１（３１ｍｇ、収率７６％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．８６（ｂｓ、１Ｈ）、９．０７（ｄ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、１Ｈ）、７．４４（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２０～７．１５（ｍ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、１Ｈ）、７．０８～７．０５（ｍ、１Ｈ）、６．８５（ｔ、１Ｈ）、５．８３（ｄｄ、２Ｈ）、３．１２（ｄ、３Ｈ）、３．０５～３．００（ｍ、１Ｈ）、１．９１～１．８２（ｍ、１Ｈ）、１．７６～１．６８（ｍ、１Ｈ）、１．５１～１．４７（ｍ、１Ｈ）、０．８９（ｄ、３Ｈ）、０．８５（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－１８５

３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－３－カルボン酸がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１８５（５１ｍｇ、収率８７％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．０５（ｄ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、１Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．２９（ｑ、１Ｈ）、７．２４（ｄ、１Ｈ）、７．２１～７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、１Ｈ）、６．７８（ｔ、１Ｈ）、５．８８（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｄ、１Ｈ）、３．９８（ｄ、１Ｈ）、３．９５～３．７５（ｍ、２Ｈ）、２．６４～２．３７（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１８０

２－アミノ－４，４，４－トリフルオロブタン酸がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１８０（２４ｍｇ、収率５８％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．２９（ｂｓ、１Ｈ）、９．０７（ｄ、１Ｈ）、８．２６（ｄ、１Ｈ）、８．１５～８．１２（ｍ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．２８（ｑ、１Ｈ）、７．１８（ｔ、１Ｈ）、７．１５（ｓ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、１Ｈ）、６．８３（ｔ、１Ｈ）、５．８４（ｓ、２Ｈ）、４．９５～４．９２（ｍ、１Ｈ）、３．０３～２．９４（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１７８

２－アミノ－４－（メチルスルホニル）ブタン酸がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン

勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１７８（６ｍｇ、収率１４％）を固体としてもたらした。
H^1 ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７８（ｄ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、１Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．０４（ｍ、１Ｈ）、７．０３（ｔ、１Ｈ）、６．９１（ｄ、１Ｈ）、６．８９（ｔ、１Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．２４（ｄｄ、１Ｈ）、３．３８～３．２５（ｍ、１Ｈ）、３．２２～３．１６（ｍ、１Ｈ）、２．２９（ｓ、３Ｈ）、２．６７～２．５８（ｍ、１Ｈ）、２．４７～２．３８（ｍ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－７２
反応溶媒がＴＨＦであり、ＤＣＭ及びブライン（２２ｍｇ、３１％）を用いて後処理を実行したことを除いて、化合物Ｉ－７１についての上記の手順に従ってこの化合物を調製した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．０６（ｄ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、１Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、７．３３～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２３～７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．０８～７．０３（ｍ、１Ｈ）、６．７７～６．７３（ｍ、１Ｈ）、５．８６（ｓ、２Ｈ）、４．３３～４．２４（ｍ、２Ｈ）、４．１１～４．０３（ｍ、２Ｈ）、３．６０～３．５５（ｍ、１Ｈ）、３．１４～３．０７（ｍ、２Ｈ）、２．８５～２．７８（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１０３
Ｄ－ロイシンがアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１０３（１８ｍｇ、収率４６％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．６７（ｂｓ、１Ｈ）、９．０７（ｄ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．２８（ｄｄ、１Ｈ）、７．２０～７．１４（ｍ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、１Ｈ）、６．８４（ｔ、１Ｈ）、５．８９～５．８０（ｍ、２Ｈ）、４．７４～４．６４（ｍ、１Ｈ）、１．８６～１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．７０～１．５８（ｍ、２Ｈ）、０．９０（ｄ、３Ｈ）、０．６７（ｄ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－１４８
（Ｒ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタン酸がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１４８（３３ｍｇ、収率８３％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．８４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、９．０９（ｄ、１Ｈ）、８．２７（ｄ、１Ｈ）、７．４３～７．２７（ｍ、２Ｈ）、７．３３～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１８（ｔ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、１Ｈ）、７．０８（ｔ、１Ｈ）、６．８５（ｔ、１Ｈ）、５．８５（ｓ、２Ｈ）、４．５８（ｄ、１Ｈ）、０．９６（ｓ、９Ｈ）。
化合物Ｉ－１５１
（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタン酸がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１５１（２２ｍｇ、収率５９％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．８４（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、９．０９（ｄ、１Ｈ）、８．２７（ｄ、１Ｈ）、７．４３～７．２７（ｍ、２Ｈ）、７．３３～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１８（ｔ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、１Ｈ）、７．０８（ｔ、１Ｈ）、６．８５（ｔ、１Ｈ）、５．８５（ｓ、２Ｈ）、４．５８（ｄ、１Ｈ）、０．９６（ｓ、９Ｈ）。
化合物Ｉ－１３７

Ｎ－メチル－Ｌ－ロイシンがアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１３７（１４ｍｇ、収率３６％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７９（ｄ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、１Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、７．２７（ｄｄ、１Ｈ）、７．１０～７．０１（ｍ、２Ｈ）、６．９５～６．９０（ｍ、２Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．５７～５．４７（ｍ、１Ｈ）、３．４４（ｄ、３Ｈ）、２．０３～１．９８（ｍ、２Ｈ）、１．７４～１．５１（ｍ、１Ｈ）、１．００（ｄ、３Ｈ）、０．９８（ｄ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－１１５
エチル５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－３－カルボキシレート（４当量）がアミン反応体であり、ＴＨＦ中で反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン及びブライン中で後処理を実行した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１１５（４２ｍｇ、収率３７％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．４７（ｄ、１Ｈ）、８．３５（ｄ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．２１～７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．０１（ｔ、１Ｈ）、６．９５（ｔ、１Ｈ）、６．８４（ｔ、１Ｈ）、６．６５（ｄ、１Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．３５（ｓ、２Ｈ）、４．５９（ｔ、２Ｈ）、４．４８（ｑ、２Ｈ）、４．３０（ｔ、２Ｈ）、１．４４（ｔ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－１６
中間体１（０．０３０ｇ、０．０８０ミリモル）をＴＨＦ（２．０ｍｌ）で希釈し、次いで３－（トリフルオロメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．０３１ｇ、０．１６１ミリモル）を投入した。反応物を５０℃に加熱し、１時間にわたって撹拌した。この時、ＬＣ／ＭＳは生成物の形成を示さなかったため、この時、ＴＥＡ（０．０５６ｍｌ、０．４０１ミリモル）を添加し、結果として生じた反応混合物を一晩８０℃に加熱した。朝に、きれいな反応物がＬＣ／ＭＳによって検出された。粗製反応物を濃縮し、ＤＣＭ中０～５０％（７：１　ＡＣＮ／ＭｅＯＨ）勾配を用いるSiO_2クロマトグラフィを使用して精製して、所望の材料を白色の固体（３２ｍｇ、７２％）としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．０８（ｄ、１Ｈ）、８．４３（ｄ、１Ｈ）、７．６２（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ、１Ｈ）、７．２３（ｄ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、５．８９（ｓ、２Ｈ）、５．２４（ｓ、２Ｈ）、４．３３～４．２５（ｍ、４Ｈ）。
化合物Ｉ－１１２
Ｄ－セリンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水中で反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１１２（４ｍｇ、収率１５％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７８（ｄ、１Ｈ）、８．２７（ｄｄ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．９２～６．９１（ｍ、１Ｈ）、６．８８（ｔ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．１３（ｔ、１Ｈ）、４．０９（ｄ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－８６
Ｄ－バリンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水中で反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－８６（２ｍｇ、収率７％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．８０（ｄ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、１Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、７．３１～７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．９５（ｓ、１Ｈ）、６．９５～６．９１（ｍ、１Ｈ）、６．００（ｓ、

２Ｈ）、４．８５（ｄ、１Ｈ）、２．４５～２．３６（ｍ、１Ｈ）、１．１１（ｄ、３Ｈ）、１．１０（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－８８

Ｌ－ロイシンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水中で反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－８８（３ｍｇ、収率１０％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６７（ｂｓ、１Ｈ）、９．０７（ｄ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．２８（ｄｄ、１Ｈ）、７．２０～７．１４（ｍ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、１Ｈ）、６．８４（ｔ、１Ｈ）、５．８９～５．８０（ｍ、２Ｈ）、４．７４～４．６４（ｍ、１Ｈ）、１．８６～１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．７０～１．５８（ｍ、２Ｈ）、０．９０（ｄ、３Ｈ）、０．６７（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－６７

グリシンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水中で反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６７（８ｍｇ、収率３３％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７２（ｂｓ、１Ｈ）、９．０７（ｄ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、１Ｈ）、８．１４（ｂｓ、１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２１～７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、１Ｈ）、６．８０（ｔ、１Ｈ）、５．８６（ｓ、２Ｈ）、４．１５（ｄ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－６９

Ｌ－バリンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水中で反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６９（２４ｍｇ、収率６６％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８０（ｄ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、１Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、７．３１～７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．９５（ｓ、１Ｈ）、６．９５～６．９１（ｍ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、４．８５（ｄ、１Ｈ）、２．４５～２．３６（ｍ、１Ｈ）、１．１１（ｄ、３Ｈ）、１．１０（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－８９

Ｎ－メチル－Ｌ－バリンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水中で反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－８９（２２ｍｇ、収率７６％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７４（ｄ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、１Ｈ）、７．４１（ｓ、１Ｈ）、７．２７～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．０９～６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．８７（ｄ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、４．７１（ｄ、１Ｈ）、３．３１（ｓ、３Ｈ）、２．５１～２．４３（ｍ、１Ｈ）、１．１４（ｄ、３Ｈ）、０．９６（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－７９

チオモルホリン１，１－ジオキシドがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水中で反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン及びブライン中で後処理を実行した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－７９（４ｍｇ、収率１６％）をもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）δ８．４７～８．４５（ｍ、１Ｈ）、８．３３（ｄ、１Ｈ）、７．２４（ｓ、１Ｈ）、７．１９（ｄｄ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．９６（ｔ、１Ｈ）、６．８４（ｔ、１Ｈ）、６．５７（ｄ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、４．３６（ｄｄ、２Ｈ）、３．１９（ｄｄ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－６８

Ｌ－セリンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水中で反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６８（１２ｍｇ、収率４８％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７８（ｄ、１Ｈ）、８．２７（ｄｄ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．９２～６．９１（ｍ、１Ｈ）、６．８８（ｔ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．１３（ｔ、１Ｈ）、４．０９（ｄ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－６５
ｔｅｒｔ－ブチルアミン（５０当量）がアミン反応体であり、ＴＨＦ中の溶液として４８時間にわたって６０℃に反応物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中０～３０％（７：１アセトニトリル／メタノール）勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６５（１９ｍｇ、収率９６％）を固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）δ８．４５（ｄ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、１Ｈ）、７．４０（ｂｓ、１Ｈ）、７．２１～７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．０３～６．９１（ｍ、３Ｈ）、６．６１（ｄ、１Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、１．５８（ｓ、９Ｈ）。
化合物Ｉ－１１３
ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：水の２：１：１溶媒混合物中の$LiOH \cdot H_2O$で化合物Ｉ－１１５を処理することによって、この化合物を調製した。脱炭酸が完了したら、１ＮのＨＣｌを使用して反応物を酸性化させ、次いでジクロロメタンで（３回）抽出した。有機部分を合わせ、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、次いで濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％のＭｅＯＨ勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、表題化合物である化合物Ｉ－１１３を、白色の固体（５ｍｇ、５％）としてもたらした。
。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ９．０７（ｄ、１Ｈ）、８．５０（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、１Ｈ）、７．６１（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．２４（ｄ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、５．８９（ｓ、２Ｈ）、５．１４（ｓ、２Ｈ）、４．２８～４．１６（ｍ、４Ｈ）。
化合物Ｉ－１７４
３－アミノプロパン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１４時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相分取ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１７４（１７ｍｇ、５６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ８．８０（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、８．１７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、７．２９（ｄ、１Ｈ）、７．０１～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．９５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、６．９１（ｄ、１Ｈ）、６．００（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、３．９６（ｔ、２Ｈ）、２．７７（ｔ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１６９
３－（メチルアミノ）プロパン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として４時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１６９（１４ｍｇ、収率５６％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ８．７１（ｄ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、１Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、１Ｈ）、６．８９～７．０５（ｍ、２Ｈ）、６．８４（ｄ、２Ｈ）、５．９０（ｓ、２Ｈ）、４．０５（ｔ、２Ｈ）、３．４２（ｄ、３Ｈ）、２．７１（ｔ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１７０

２－メチル－３－（メチルアミノ）プロパン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１７０（１３ｍｇ、収率５１％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ８．６８（ｄ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．１４～７．２１（ｍ、１Ｈ）、６．９０～７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．７６～６．８３（ｍ、２Ｈ）、５．８７（ｓ、２Ｈ）、４．０１（ｄｄ、１Ｈ）、３．７７（ｄｄ、１Ｈ）、３．３４（ｄ、３Ｈ）、２．９２（ｍ、１Ｈ）、１．１４（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－１７１

（Ｒ）－２－（アミノメチル）－３－メチルブタン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を真空中で濃縮し、メタノールを添加し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１７１（１５ｍｇ、収率５７％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－d_4）δｐｐｍ８．８６（ｄ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、１Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、７．３３（ｄ、１Ｈ）、７．０６～７．１７（ｍ、２Ｈ）、６．９９～７．０５（ｍ、１Ｈ）、６．９５（ｄ、１Ｈ）、６．０４（ｓ、２Ｈ）、３．９３～４．０８（ｍ、２Ｈ）、２．７１（ｄｄｄ、１Ｈ）、２．１０（ｄｑ、１Ｈ）、１．０７～１．２０（ｍ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－１７３

（Ｓ）－２－（アミノメチル）－３－メチルブタン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１７３（１８ｍｇ、収率６８％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ８．８４（ｄ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、１Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、７．３１（ｄ、１Ｈ）、７．０４～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．９６～７．０１（ｍ、１Ｈ）、６．９３（ｄ、１Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、３．９１～４．０４（ｍ、２Ｈ）、２．７１（ｄｔ、１Ｈ）、２．０４～２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．１４（ｄ、３Ｈ）、１．１０（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－１８１

（Ｒ）－３－アミノ－４－メチルペンタン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１８１（７ｍｇ、収率２１％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ８．８５（ｄ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、１Ｈ）、７．６５（ｓ、１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ、１Ｈ）、７．０７～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９８～７．０３（ｍ、２Ｈ）、６．０５（ｓ、２Ｈ）、４．９１～４．９６（ｍ、１Ｈ）、２．７１～２．８６（ｍ、２Ｈ）、２．０５～２．１３（ｍ、１Ｈ）、１．０８（ｄｄ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－１８２

（Ｓ）－３－アミノ－４－メチルペンタン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１８２（７ｍｇ、収率２４％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ８．７９～８．８５（ｍ、１Ｈ）、

８．２３～８．２８（ｍ、１Ｈ）、７．６３（ｄ、１Ｈ）、７．３０（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．０３～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．９４～７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．０３（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、２．６６～２．８５（ｍ、２Ｈ）、２．０１～２．１３（ｍ、２Ｈ）、１．００～１．１０（ｍ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－１９５及び化合物Ｉ－１９６

４－メチル－３－（メチルアミノ）ペンタン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、２つの化合物、化合物Ｉ－１９５（５ｍｇ、収率１６％）、及び化合物Ｉ－１９６（１２ｍｇ、収率４１％）をもたらした。

化合物Ｉ－１９５についての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ８．８２（ｄ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、１Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．９３～６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．０２（ｓ、２Ｈ）、２．９２（ｍ、２Ｈ）、２．７５～２．８２（ｍ、３Ｈ）、２．１０～２．１９（ｍ、２Ｈ）、１．１３（ｄ、３Ｈ）１．００（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－１９６についての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ８．８３（ｄ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、１Ｈ）、７．６４（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．１４（ｍ、２Ｈ）、６．９５～７．０１（ｍ、２Ｈ）、６．０３（ｓ、２Ｈ）、３．２７（ｓ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－２０２

表題化合物を３つのステップにおいて調製した。

ステップ１：（Ｒ）－メチル３－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－
１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－メチルペンタノエートの合成

エーテル／メタノール（３：１）中の化合物Ｉ－１８１の撹拌溶液に、２３℃で緩徐にＴＭＳ－ジアゾメタン（２当量）を添加した。混合物を３０分にわたって撹拌し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の中間体である（Ｒ）－メチル３－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－
（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－メチルペンタノエート（５８ｍｇ、収率５６％）をもたらした。

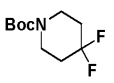
ステップ２：（Ｒ）－メチル３－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－
１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－メチルペンタノエートの合成

ＤＭＦ中の（Ｒ）－メチル３－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－メチルペンタノエートの０℃の溶液に、水素化ナトリウム（１．２当量）を、続いてヨードメタン（１．１当量）を添加した。混合物を撹拌し、２３℃に温めた。水で反応物を反応停止させ、層を分離させた。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、さらなる精製を伴わずに次のステップに進めた。

ステップ３：化合物Ｉ－２０２の合成

ＴＨＦ／水／メタノール（３：１：１）中の、（Ｒ）－メチル３－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－
１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－メチルペンタノエートの撹拌溶液に、固形水酸化ナトリウム（３当量）を添加した。１８時間にわたって２３℃で内容物を撹拌した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、化合物Ｉ－２０２（０．５ｍｇ、収率１２％）を固体としてもたらした

。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．８３（ｄ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、１Ｈ）、７．５８（ｓ、１Ｈ）、７．３２（ｄｄ、２Ｈ）、７．０６～７．１５（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．９９（ｍ、２Ｈ）、６．０２（ｓ、２Ｈ）、２．９０（ｄｄ、２Ｈ）、２．７５～２．８２（ｍ、３Ｈ）、２．１４（ｍ、２Ｈ）、１．１３（ｄ、３Ｈ）、１．００（ｄ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－２０６
３－アミノ－２，２－ジフルオロプロパン酸がアミン反応体であり、ジオキサン／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を真空中で濃縮し、メタノールを添加し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２０６（２０ｍｇ、収率２２％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．７８（ｄ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、１Ｈ）、７．６１（ｓ、１Ｈ）、７．２５～７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．０７～７．１２（ｍ、１Ｈ）、７．０５（ｔ、１Ｈ）、６．９６（ｄ、１Ｈ）、６．８９（ｔ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、４．３５（ｔ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－２５１
（Ｓ）－３－アミノ－４，４－ジメチルペンタン酸がアミン反応体であり、ジオキサン／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を真空中で濃縮し、メタノールを添加し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２５１（１５ｍｇ、収率４４％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．８３（ｄ、１Ｈ）、８．２６（ｄ、１Ｈ）、７．６３（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．０６～７．１６（ｍ、２Ｈ）、７．０２（ｄ、１Ｈ）、６．９５～７．００（ｍ、１Ｈ）、６．０４（ｓ、２Ｈ）、２．８２～２．８８（ｍ、１Ｈ）、２．７２（ｄｄ、２Ｈ）、１．０８（ｓ、９Ｈ）。
化合物Ｉ－２６６
５，５－ジフルオロピペリジン－２－カルボン酸（２．５～３．０当量）、トリエチルアミン（８．０～１０当量）、及び中間体１の溶液を、一般的手順Ｂに従って、ＬＣ／ＭＳによる出発材料の完全な消費まで、１００℃でジオキサン／水（２：１比）中で撹拌した。この溶液を１ＮのＨＣｌ中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（３～８％のメタノール／ジクロロメタン勾配）による精製により、所望の化合物である化合物Ｉ－２６６（２９ｍｇ、２つの実験の合計収率）を灰白色の固体として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４６（ｄ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、１Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．２０（見かけ上のｑ、１Ｈ）、７．０３（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．９６（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．６９（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．５８（ｄ、１Ｈ）、６．２２（ｄ、１Ｈ）、６．０８（ｄ、１Ｈ）、５．９５（ｍ、１Ｈ）、４．５９（ｍ、１Ｈ）、３．５３（ｄｄ、１Ｈ）、２．３７（ｂｒ．ｄ、１Ｈ）、２．０８（ｍ、２Ｈ）、１．５７（ｍ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－２６３
表題化合物を４つのステップにおいて調製した。
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレートの合成
【化７３】

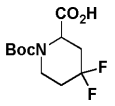


ジクロロメタン中の４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩及びトリエチルアミン（２．２

当量）の懸濁液を、ジクロロメタン中の二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．１当量）の溶液に、ピペットによって緩徐に添加した（注記：気体放出が観察された）。ＮＭＲによって示される出発材料の完全な消費まで、周囲温度で反応物を撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、半飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（２％の酢酸エチル／ヘキサン）による精製により、ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（７３％）を得た。

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，４－ジフルオロピペリジン－２－カルボン酸の合成

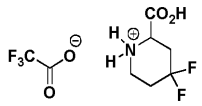
【化７４】



－７８℃の無水エーテル中のｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート、テトラメチルエチレンジアミン（ＴＭＥＤＡ、１．０当量）の０．５Ｍ溶液を、ｓｅｃ－ブチリチウム（１．２当量）で滴下処理し、２時間にわたって撹拌した。次いで、２分間の発泡によって二酸化炭素ガスを導入した。１０分にわたって－７８℃で反応物を撹拌し、周囲温度に温め、追加の１時間にわたって撹拌した。次いで、結果として生じた混合物を水で反応停止させ、１ＮのＨＣｌでｐＨ２に酸性化させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（２０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配）による精製により、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，４－ジフルオロピペリジン－２－カルボン酸（８７％）を得た。

ステップ３：２－カルボキシ－４，４－ジフルオロピペリジニウムトリフルオロアセテートの合成

【化７５】



トリフルオロ酢酸（２０当量）及び１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，４－ジフルオロピペリジン－２－カルボン酸の溶液を、ＬＣ／ＭＳによる出発材料の完全な消費まで、周囲温度のジクロロメタン中で撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、２－カルボキシ－４，４－ジフルオロピペリジニウムトリフルオロアセテート（中間体ＷＷ）を粘着性の淡橙色の固体（９９％超）として得、これをさらなる操作を伴わずに使用した。

ステップ４：化合物Ｉ－２６３の合成

２－カルボキシ－４，４－ジフルオロピペリジニウムトリフルオロアセテート（２．４当量）がアミン反応体であり、１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。２～７％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２６３（２６ｍｇ、収率５６％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、アセトン－ｄ$_{6}$）δ８．８８（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．３１（見かけ上のｑ、１Ｈ）、７．１４（見かけ上のｔ、１Ｈ）、７．０８（見かけ上のｔ、１Ｈ）、７．０１（ｓ、１Ｈ）、６．９０（見かけ上のｔ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．７０（ｂｒ．ｄ、１Ｈ）、４．６９（ｂｒ．ｄ、１Ｈ）、３．６８（見かけ上のｔ、１Ｈ）、２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．５２（ｍ、１Ｈ）、２．２３（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－２４７

ＴＨＦ／水の１０：１混合物中の、中間体１（２６．０ｍｇ）、（２Ｓ）－３－メチル－

２－（メチルアミノ）ペンタン酸（．０３０ｇ、３当量、及びトリエチルアミン（０．０９６ｍｌ、１０当量）の混合物を、手順Ｂに従って、１６時間にわたって８５℃で加熱した。反応物を冷却し、溶媒を除去し、結果として生じた粗製物を分取逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－２４７を固体（２．４ｍｇ、収率７．２％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８０（ｄ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．３２（ｍ、１Ｈ）、７．０２～７．１３（ｍ、２Ｈ）、６．９２～６．９５（ｍ、１Ｈ）、６．９１（ｄ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、５．４９（ｓ、１Ｈ）、３．４４（ｄ、３Ｈ）、２．０３（ｓ、１Ｈ）、１．０３（ｔ、３Ｈ）、０．９８（ｄｄ、２Ｈ）、０．８５～０．９２（ｍ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－２５５

ＴＨＦ／水の１０：１混合物中の、中間体１（３６．０ｍｇ）、４－イソプロピルピペリジン－４－カルボン酸（３当量）、及びＴＥＡ（１０当量）の混合物を、一般的手順Ｂに従って、３時間にわたって９０℃で加熱した。反応物を冷却し、溶媒を除去し、所望の生成物である化合物Ｉ－２５５を、白色の固体（２２ｍｇ収率４９％）として得るための結果として生じた粗製物。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δｐｐｍ８．４９（ｄ、１Ｈ）、８．３５（ｄ、１Ｈ）、７．６４（ｓ、１Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．０５（ｓ、１Ｈ）、７．０１～７．０５（ｍ、３Ｈ）、６．６７（ｄ、１Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、４．８０（ｄ、２Ｈ）、３．７２～３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．２３（ｔ、２Ｈ）、２．３５（ｄ、３Ｈ）、１．８０～１．９２（ｍ、２Ｈ）、１．６２（ｔｄ、２Ｈ）、１．４１（ｔ、１Ｈ）、０．９７（ｄ、６Ｈ）

化合物Ｉ－２５４

ＴＨＦ／水の１０：１混合物中の、中間体１（３５．０ｍｇ）、４　２－（ピペリジン－４－イル）安息香酸（３当量）、及びＴＥＡ（１０当量）の混合物を、２時間にわたって９０℃で加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を除去し、混合物を１ＮのＨＣｌで処理し、結果として生じた粗製物を分取逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－２５４を、白色の固体（１ｍｇ、収率２％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４５（ｄ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、１Ｈ）、７．９９（ｄｄ、１Ｈ）、７．５１～７．５６（ｍ、１Ｈ）、７．３９～７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．３２（ｔ、１Ｈ）、７．１７～７．２４（ｍ、１Ｈ）、６．９５～７．０９（ｍ、２Ｈ）、６．８６～６．９３（ｍ、１Ｈ）、６．６１（ｓ、１Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、４．９０（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、３．９４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．２１（ｔ、２Ｈ）、２．０３～２．０９（ｍ、２Ｈ）、１．８０～１．９０（ｍ、２Ｈ）

化合物Ｉ－２５６

ＴＨＦ／水の１０：１混合物中の、中間体１（２０．０ｍｇ）、４－（ｔｅｒｔ－ペンチル）ピペリジン－４－カルボンキシリル酸（３当量、ＴＦＡ塩として）、及びＴＥＡ（１０当量）の混合物を、２時間にわたって９０℃で加熱した。反応物を冷却し、有機溶媒を除去し、１ＮのＨＣｌを添加し、結果として生じた沈降物を濾過して、所望の生成物である化合物Ｉ－２５６を、白色の固体（１３．４ｍｇ、収率４７％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ：８．４５（ｄ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、１Ｈ）、７．２９（ｓ、１Ｈ）、７．１５～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９９～７．０７（ｍ、１Ｈ）、６．９６（ｔ、１Ｈ）、６．８５（ｔ、１Ｈ）、６．５８（ｄ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、４．６９（ｄ、２Ｈ）、３．０４（ｔ、２Ｈ）、２．２５（ｄ、２Ｈ）、１．７１（ｔｄ、２Ｈ）、１．３５～１．４５（ｍ、２Ｈ）、０．９０～０．９５（ｍ、６Ｈ）、０．８７（ｔ、３Ｈ）

化合物Ｉ－２５８

ＤＣＭ（１．８ｍｌ）中の（Ｓ）－２－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミ

ジン－４－イル）アミノ）－３－メチルブタン酸（化合物Ｉ－６９、．０４０ｇ、０．０８８ミリモル）の溶液に、ＣＤＩ（０．０４３ｇ、０．２６４ミリモル）を添加した。６０分にわたって４５℃で反応物を加熱した。この後、ＤＢＵ（０．０１３ｍｌ、０．０８８ミリモル）及びシクロプロパンスルホンアミド（０．０５３ｇ、０．４４０ミリモル）を添加した。完了したと見なされるまで、同じ温度で追加の４０分にわたって反応を続けた。この時、１ＮのＨＣｌで反応物を反応停止させた。層を分離させ、水性部分をＤＣＭで２回抽出した。有機部分を合わせ、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。シリカクロマトグラフィ０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配を使用して粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２５８を、白色の固体（１０．８ｍｇ、収率８０％）として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δｐｐｍ：９．９３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、８．４６（ｄ、１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．３２（ｓ、１Ｈ）、７．２１～７．２５（ｍ、１Ｈ）、６．９９～７．０９（ｍ、２Ｈ）、６．９１～６．９７（ｍ、１Ｈ）、６．６１（ｄ、１Ｈ）、６．０３～６．０８（ｍ、１Ｈ）、５．９３～５．９９（ｍ、１Ｈ）、５．４５（ｄ、１Ｈ）、４．３５（ｔ、１Ｈ）、２．７７～２．８８（ｍ、１Ｈ）、２．５２～２．６２（ｍ、１Ｈ）、１．１２～１．１５（ｍ、６Ｈ）、１．０５～１．０７（ｍ、２Ｈ）、０．８８～０．９０（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－２５９

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－８８の溶液に、ＣＤＩ（３当量）を添加した。３０分にわたって４５℃に反応物を加熱し、その後、ＤＢＵ（１当量）及びメタンスルホンアミド（５当量）を添加した。反応が完了するまで、追加の４０分にわたって反応物を加熱した。この時、１Ｎ塩化水素酸溶液で反応物を反応停止させた。層を分離させ、水性部分をジクロロメタン（２×）で抽出した。有機部分を合わせ、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２５９（１５．８ｍｇ、収率４４％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δｐｐｍ１０．１４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、８．４７（ｄ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、１Ｈ）、７．３３（ｓ、１Ｈ）、７．２１～７．２６（ｍ、１Ｈ）、６．９９～７．０８（ｍ、２Ｈ）、６．９１～６．９６（ｍ、１Ｈ）、６．６３（ｄ、１Ｈ）、５．９６～６．０９（ｍ、２Ｈ）、５．３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）４．５１～４．６０（ｍ、１Ｈ）、３．０６～３．１１（ｍ、３Ｈ）、１．９０～２．００（ｍ、１Ｈ）、１．７１～１．８７（ｍ、２Ｈ）、１．０５（ｄ、３Ｈ）、０．９６～０．９９（ｍ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－２６１

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－１０３の溶液に、ＣＤＩ（３当量）を添加した。１．５時間にわたって４５℃に反応物を加熱し、その後、ＤＢＵ（１当量）及びシクロプロパンスルホンアミド（５当量）を添加した。反応が完了するまで、追加の４０分にわたって反応物を加熱した。１Ｎ塩化水素酸溶液で反応物を反応停止させ、層を分離させ、水性部分をジクロロメタン（２×）で抽出した。有機部分を合わせ、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィを使用して粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２６１（４０ｍｇ、収率８０％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δｐｐｍ：１０．２０（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、８．４７（ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．３５（ｓ、１Ｈ）、７．１７～７．２６（ｍ、１Ｈ）、６．９１～７．０９（ｍ、３Ｈ）、６．６４（ｓ、１Ｈ）、５．９２～６．０９（ｍ、２Ｈ）、５．３９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．５９～４．７０（ｍ、１Ｈ）、２．７６～２．８９（ｍ、１Ｈ）、２．５０～２．６５（ｍ、１Ｈ）、１．９５（ｄｔ、１Ｈ）、１．６９～１．８６（ｍ、２Ｈ）、１．０４（ｄ、２Ｈ）、０．９８（ｄ、３Ｈ）、０．８５～０．９５（ｍ、３Ｈ）、０．７４～０．８３（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－２６４

ＴＨＦ／水の１０：１混合物中の、中間体１（３８．８ｍｇ）、２，２－ジメチルチオモルホリン１，１－ジオキシド、（３当量）、及びＴＥＡ（１０当量）の混合物を、一般的手順Ｂに従って、３時間にわたって９０℃で加熱した。反応物を冷却し、１ＮのＨＣｌ及びＤＣＭの１：１混合物中に注ぎ、抽出した（３回）有機物を合わせ、乾燥させ、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２６４（４０ｍｇ、収率７７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、、ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４８（ｄ、１Ｈ）、８．３１（ｄ、１Ｈ）、７．２６（ｓ、１Ｈ）、７．２２（ｑ、１Ｈ）、７．０２～７．０７（ｍ、１Ｈ）、６．９９（ｔ、１Ｈ）、６．８６～６．９１（ｍ、１Ｈ）、６．５９（ｄ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、４．４１（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、４．０９（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、３．２６（ｔ、２Ｈ）、１．４３（ｓ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－２７０

ＴＨＦ／水の１０：１混合物中の、中間体１（３１３ｍｇ）、（Ｓ）－４－メチル－３－（メチルアミノ）ペンタン酸（３当量）、及びＴＥＡ（１０当量）の混合物を、手順Ｂに従って、３時間にわたって８５℃で加熱した。反応物を冷却し、１ＮのＨＣｌ及びＤＣＭの１：１混合物中に注ぎ、抽出した（３回）有機物を合わせ、乾燥させ、
０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２７０（５６ｍｇ、収率１４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４８～８．５３（ｍ、１Ｈ）、８．３１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．２０～７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．１３（ｔ、１Ｈ）、６．９９～７．０５（ｍ、２Ｈ）、６．６６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、５．８６～５．９４（ｍ、２Ｈ）、３．１９（ｄ、３Ｈ）、２．８５（ｄｄ、１Ｈ）、２．６０～２．７３（ｍ、１Ｈ）、１．９３～２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．２６（ｓ、１Ｈ）、０．９３（ｄ、３Ｈ）、１．０８（ｄ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－２７１

ＴＨＦ／水の１０：１混合物中の、中間体１（３１３ｍｇ）、（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボン酸（３当量）、及びＴＥＡ（１０当量）の混合物を、一般的手順Ｂに従って、３時間にわたって８５℃で加熱した。反応物を冷却し、１ＮのＨＣｌ及びＤＣＭの１：１混合物中に注ぎ、抽出した（３回）有機物を合わせ、乾燥させ、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２７１（２２ｍｇ、収率３３％）を白色の固体としてもたらした。

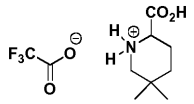
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ：８．４９（ｄ、１Ｈ）、８．３５（ｄ、１Ｈ）、７．４５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．２３（ｔｄ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、１Ｈ）、７．０１（ｄ、２Ｈ）、６．６３（ｄ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、４．３２（ｄ、２Ｈ）、３．９５（ｄ、２Ｈ）、２．４０（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ、１．６５（ｔ、１Ｈ）、０．９７（ｄ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－２６８

表題化合物を２つのステップにおいて調製した。

ステップ１：２－カルボキシ－５，５－ジメチルピペリジニウムトリフルオロアセテートの合成

【化７６】



ステップ１において３，３－ジメチルピペリジン塩酸塩を使用したことを除いて、化合物Ｉ－２６３の調製において説明したように、２－カルボキシ－４，４－ジフルオロピペリ

ジニウムトリフルオロアセテートの合成のための手順に従って、２－カルボキシ－５，５－ジメチルピペリジニウムトリフルオロアセテートを白色の固体として調製した。
ステップ２：化合物Ｉ－２６８の合成
２－カルボキシ－５，５－ジメチルピペリジニウムトリフルオロアセテートがアミン反応体であり、１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。結果として生じた溶液を水中に注ぎ、１Ｎ塩化水素酸水溶液でｐＨ３に酸性化させた。結果として生じた沈降物を真空濾過によって収集し、ＨＣｌ溶液（ｐＨ３）及びエーテルで洗浄して、所望の化合物である化合物Ｉ－２６８（３８ｍｇ、収率６２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、９．１０（ｄ、１Ｈ）、８．３３（ｄ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．３３（見かけ上のｑ、１Ｈ）、７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．１０（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．８５（見かけ上のｔ、１Ｈ）、５．８９（ｓ、２Ｈ）、５．３８（ｍ、１Ｈ）、３．９９（ｍ、１Ｈ）、３．０３（ｍ、１Ｈ）、２．１１（ｍ、１Ｈ）、２．０１（ｍ、１Ｈ）、１．４４（ｂｒ．ｄ、１Ｈ）、１．３２（ｔｄ、１Ｈ）、０．９７（ｓ、３Ｈ）、０．９５（ｓ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－２４５
メチル２－（４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセテート塩酸塩（３．０当量）、トリエチルアミン（１０当量）、及び中間体１の溶液を、一般的手順Ｂに従って、ＬＣ／ＭＳによる出発材料の完全な消費まで、１００℃でジオキサン／水（２：１比）中で撹拌した。この溶液を水中に注ぎ、１ＮのＨＣｌでｐＨ３に酸性化させ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中２０～６５％のアセトニトリル、２０分勾配）による精製により、化合物Ｉ－２４５（８．８ｍｇ、１３％）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８２（ｄ、１Ｈ）、８．３１（ｄ、１Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．３０（見かけ上のｑ、１Ｈ）、７．０９（ｍ、１Ｈ）、７．０５（見かけ上のｔ、１Ｈ）、７．０１（ｄ、１Ｈ）、６．９７（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、３．８２（ｄｔ、２Ｈ）、３．７４（ｔｄ、２Ｈ）、３．２０（ｓ、２Ｈ）、２．６５（ｂｒ．ｄ、２Ｈ）、２．０６（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１５５
（Ｒ）－ピロリジン－２－イルメタノールがアミン反応体であり、ＴＨＦ中の溶液として１８分にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。２０～６０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１５５（１１ｍｇ、収率４４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４３（ｄ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、１Ｈ）、７．２７（ｓ、１Ｈ）、７．１９（ｍ、１Ｈ）、７．０１（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．９７（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．８９（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．５７（ｄ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、５．２９（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、４．５２（ｍ、１Ｈ）、３．８８（ｍ、２Ｈ）、３．７８（ｍ、２Ｈ）、２．１３（ｍ、１Ｈ）、２．０７～１．９２（ｍ、２Ｈ）、１．７９（ｍ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－１６０
ピペリジン－２－イルメタノールがアミン反応体であり、ＴＨＦ／ＤＭＳＯ（２：１）中の溶液として４日間にわたって５５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。３０～６０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１６０（９．６ｍｇ、収率７０％）を透明な油としてもた

らした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４４（ｄ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、１Ｈ）、７．２６（ｓ、１Ｈ）、７．１９（ｍ、１Ｈ）、７．０２（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．９７（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．８６（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．５８（ｄ、１Ｈ）、５．９７（ｄ、１Ｈ）、５．９３（ｄ、１Ｈ）、４．８１（ｍ、１Ｈ）、４．２５（ｍ、１Ｈ）、４．１４（ｍ、１Ｈ）、３．８３（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．２８（ｍ、１Ｈ）、１．８５～１．６５（ｍ、６Ｈ）。
化合物Ｉ－１８３
ｔｅｒｔ－ブチルピラゾリジン－１－カルボキシレート（１．１当量）がアミン反応体であり、ＴＨＦ／ＤＭＳＯ（４：１）中の溶液として５日間にわたって７０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。２０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１８３（５３ｍｇ、収率７５％）をもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４４（ｄ、１Ｈ）、８．２６（ｄ、１Ｈ）、７．３０（ｓ、１Ｈ）、７．１８（ｍ、１Ｈ）、７．０１（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．９５（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．８４（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．５６（ｄ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、４．４０～３．６０（ｂｒ．ｍ、４Ｈ）、２．１３（見かけ上の五重項、２Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。
化合物Ｉ－１９３
トリフルオロ酢酸（２０当量）及び化合物Ｉ－１８３の溶液を、ＬＣ／ＭＳによる出発材料の完全な消費まで、周囲温度でジクロロメタン中で撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム及びジクロロメタン中にこの溶液を慎重に注いだ。層を分離させ、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、化合物Ｉ－１９３（３５ｍｇ、８５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）δ８．４３（ｄ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、１Ｈ）、７．３１（ｓ、１Ｈ）、７．１８（ｍ、１Ｈ）、７．０１（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．９５（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．８２（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．５７（ｄ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、４．５８（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、３．８７（ｍ、２Ｈ）、３．１９（見かけ上のｔ、２Ｈ）、２．１９（見かけ上の五重項、２Ｈ）。
化合物Ｉ－２１３
エチルブロモアセテート（１．０当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチレンジアミン（１．５当量）、及び化合物Ｉ－１９３の溶液を、ＬＣ／ＭＳによる出発材料の完全な消費まで、周囲温度でジメチルホルムアミド中で撹拌した。この溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（５０％の酢酸エチル／ヘキサン）による精製により、化合物Ｉ－２１３（２０ｍｇ、５９％）を透明な油として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４４（ｄ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、１Ｈ）、７．３２（ｓ、１Ｈ）、７．１７（ｍ、１Ｈ）、７．０１（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．９５（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．８３（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．５７（ｄ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、４．２２（ｑ、２Ｈ）、３．９８（見かけ上のｔ、２Ｈ）、３．７０（ｓ、２Ｈ）、３．２８（見かけ上のｔ、２Ｈ）、２．２５（見かけ上の五重項、２Ｈ）、１．２８（ｔ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－２１６
水酸化ナトリウム（水中で３．０Ｎ、８．０当量）及び化合物Ｉ－２１３の溶液を、ＬＣ／ＭＳによる出発材料の完全な消費まで、周囲温度でメタノール中で撹拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、１ＮのＨＣｌの添加によってｐＨ６～７に中和した。真空濾過によって粗製生成物を収集し、逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中５～９５％のアセトニトリル、２０分勾配）による精製により、化合物Ｉ－２１６（１３ｍ

ｇ、７２％）を灰白色の固体として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ９．０９（ｄ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、１Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．２２（ｍ、２Ｈ）、７．１０（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．８４（見かけ上のｔ、１Ｈ）、５．９０（ｓ、２Ｈ）、３．８４（ｍ、２Ｈ）、３．５７（ｓ、２Ｈ）、３．１２（ｍ、２Ｈ）、２．１７（見かけ上の五重項、２Ｈ）。
化合物Ｉ－２２２
２－（ピロリジン－２－イル）酢酸塩酸塩（２．３当量）、トリエチルアミン（１０当量）、及び中間体１の溶液を、手順Ｂに従って、ＬＣ／ＭＳによる出発材料の完全な消費まで、１００℃でジオキサン／水（２：１比）中で撹拌した。この溶液を水で希釈し、１ＮのＨＣｌの添加によってｐＨ３に中和した。結果として生じた固体を濾過によって収集し、真空中で乾燥させて化合物Ｉ－２２２（６３ｍｇ、９４％）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．３（ｓ、１Ｈ）、９．１１（ｄ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、１Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１１（ｍ、２Ｈ）、６．９０（ｍ、１Ｈ）、５．８７（ｓ、２Ｈ）、４．６２（ｍ、１Ｈ）、３．８０（ｍ、１Ｈ）、３．６５（ｍ、１Ｈ）、２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．３９（ｍ、１Ｈ）、２．１２～１．９０（ｍ、３Ｈ）、１．８４（ｍ、１Ｈ）。
化合物Ｉ－１８４
中間体１から出発し、一般的手順Ｂによって化合物を得た。シリカゲルクロマトグラフィ（２０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配）による精製により、化合物Ｉ－１８４（６２ｍｇ、８１％）を透明な油として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）δ８．４５（ｄ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、１Ｈ）、７．２７（ｓ、１Ｈ）、７．１９（ｍ、１Ｈ）、７．０２（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．９７（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．８７（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．５９（ｄ、１Ｈ）、５．９７（ｄ、１Ｈ）、５．９３（ｄ、１Ｈ）、４．７６（ｂｒ．ｍ、１Ｈ）、４．３４～３．９６（ｂｒ．ｍ、３Ｈ）、３．９６～３．７４（ｂｒ．ｍ、２Ｈ）、３．５０～３．１０（ｂｒ．ｍ、４Ｈ）、１．４９（ｓ、９Ｈ）。
化合物Ｉ－２１１及び化合物Ｉ－２１２
トリフルオロ酢酸（２０当量）及び化合物Ｉ－１８４の溶液を、ＬＣ／ＭＳによる出発材料の完全な消費まで、周囲温度でジクロロメタン中で撹拌した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム中に慎重に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）による精製により、２つの生成物を得た。
透明な油としての化合物Ｉ－２１１（１７ｍｇ、ＴＦＡ塩として２８％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７９（ｍ、１Ｈ）、８．３５（ｍ、１Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．１０（ｍ、１Ｈ）、７．０４（ｍ、１Ｈ）、６．９０（ｍ、１Ｈ）、６．８５（ｍ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．０９（ｍ、１Ｈ）、４．０１（ｍ、１Ｈ）、３．８５（見かけ上のｔ、１Ｈ）、３．７１（見かけ上のｄ、１Ｈ）、３．５２（見かけ上のｄ、１Ｈ）、３．４５（ｍ、１Ｈ）、３．４０（ｍ、１Ｈ）。
透明な油としての化合物Ｉ－２１２（１９ｍｇ、３２％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、１Ｈ）、７．６１（ｄ、１Ｈ）、７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．１０（見かけ上のｔ、１Ｈ）、７．０５（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．９４（ｍ、１Ｈ）、６．９１（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、５．１２～４．９８（ｍ、１Ｈ＊）、４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．５９～４．３２（ｍ、１Ｈ＊）、４．１７（ｍ、１Ｈ＊）、３．９３～３．５８（ｍ、４Ｈ＊）、３．６５～３．３３（ｍ、１Ｈ＊）。＊で印をつけた選択されたプロトンについて、回転異性体ピークの集合（それぞれ約０．５Ｈ）が見られた。

化合物Ｉ－１５０
表題化合物を３つのステップにおいて調製した。
ステップ１：５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－６－ヒドロキシピリミジン－４（３Ｈ）－オンの合成（この化合物の合成は、公開された特許出願、国際公開第２０１３／１０１８３０号に記載された）。
エタノール中の１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミド、ジエチル２－フルオロマロン酸（１当量）、及びＤＢＵ（１当量）の混合物を、２４時間にわたって７０℃に加熱した。混合物を真空下で濃縮して油をもたらした。カラムクロマトグラフィ（メタノール中０～２０％のジクロロメタン）によってこの油を精製して、５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－６－ヒドロキシピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１４５ｍｇ、収率１００％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ８．８１（ｄ、１Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．３６（ｍ、１Ｈ）７．０５～７．１８（ｍ、２Ｈ）、６．９７（ｔ、１Ｈ）、６．９２（ｄ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）。
ステップ２：３－（３－（４，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールの合成
５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－６－ヒドロキシピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１当量）及び$POCl_3$（４０当量）の混合物を、２４時間にわたって７０℃に加熱した。混合物を真空下で濃縮して白色の固体をもたらした。それを酢酸エチル中に希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、３－（３－（４，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（６１ｍｇ、収率３８％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δｐｐｍ８．４０（ｓ、１Ｈ）７．３７（ｓ、１Ｈ）７．１０～７．１８（ｍ、１Ｈ）６．８８～７．００（ｍ、２Ｈ）６．７６（ｔ、１Ｈ）６．５３（ｄ、１Ｈ）５．９６（ｓ、２Ｈ）。
ステップ３：化合物Ｉ－１５０の合成
ＴＨＦ中の３－（３－（４，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（１当量）、モルホリン［ＴＨＦ中で１Ｍ］（１当量）、及びヒューニッヒ塩基（１当量）の混合物を、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて白色の固体をもたらした。カラムクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）によってこの固体を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１５０（３２ｍｇ、収率４７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δｐｐｍ８．４７（ｄ、１Ｈ）、７．３１～７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．１９～７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．０２～７．０９（ｍ、１Ｈ）、６．９９（ｔ、１Ｈ）、６．８４（ｔ、１Ｈ）、６．５９（ｄ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、３．８９～３．９６（ｍ、４Ｈ）、３．８１～３．８９（ｍ、４Ｈ）。
化合物Ｉ－１７２
この化合物を２つのステップにおいて調製した。
ステップ１：３－（３－（４－クロロ－５－フルオロ－６－メトキシピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールの合成。
メタノール中の３－（３－（４，６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（１当

量）の懸濁液に、ナトリウムメトキシド［メタノール中で０．５Ｍ］（１当量）を添加した。４時間にわたって２３℃で混合物を撹拌した。混合物をＨＣｌ（ジオキサン中で４．０Ｍ、１当量）で処理した。混合物を真空下で濃縮した。結果として生じた固体を酢酸エチル中に溶解させ、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、３－（３－（４－クロロ－５－フルオロ－６－メトキシピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（４２ｍｇ、収率８５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、CD_3OD）δｐｐｍ８．６７（ｄ、１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、７．１６～７．２１（ｍ、１Ｈ）、６．９７～７．０４（ｍ、１Ｈ）、６．９４（ｔ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、１Ｈ）、６．７４（ｔ、１Ｈ）、５．８８（ｓ、２Ｈ）、４．１２（ｓ、３Ｈ）。

ステップ２：化合物Ｉ－１７２の合成

ＴＨＦ中の３－（３－（４－クロロ－５－フルオロ－６－メトキシピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（１当量）、トリエチルアミン（２当量）、及びモルホリン（２当量）の混合物を、２４時間にわたって１００℃で撹拌した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。カラムクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）によってこの油を精製して、薄茶色の固体をもたらした。この固体をメタノールですすいで、所望の化合物である化合物Ｉ－１７２（１９ｍｇ、収率４１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ９．０８（ｄ、１Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．３６（ｍ、１Ｈ）、７．１８～７．２６（ｍ、２Ｈ）、７．０９（ｔ、１Ｈ）、６．７２（ｔ、１Ｈ）、５．９２（ｓ、２Ｈ）、４．０１（ｓ、３Ｈ）、３．７２（ｓ、８Ｈ）。

化合物Ｉ－２３

三塩化ホスホリル（７５当量）中の、２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（この中間体は、公開された特許出願、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載された）の懸濁液を、１時間にわたって７０℃に加熱した。三塩化ホスホリルを窒素流下で除去し、結果として生じた粗製中間体をテトラヒドロフラン中に溶解させた。モルホリン（３０当量）を添加し、反応がＬＣ／ＭＳにより完了するまで、この溶液を室温で撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液及びジクロロメタン中にこの溶液を注いだ。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣をジエチルエーテル中に懸濁し、次いで、結果として生じた固体を濾去して、所望の化合物である化合物Ｉ－２３（６．５ｍｇ、収率６９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７７（ｍ、１Ｈ）、８．６６（ｓ、１Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、７．３１～７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．１２～７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．９４（ｍ、１Ｈ）、６．８４（ｔ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、３．８５～３．８１（ｍ、８Ｈ）。

化合物Ｉ－２４

２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（この中間体は、以前の特許出願公開、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載された）を出発ピリミドンとして使用したことを除いて、化合物Ｉ－２３について記載した手順に従って表題化合物を合成した。最終的な残渣をジエチルエーテル中に懸濁し、次いで、結果として生じた固体を濾去して、所望の化合物である化合物Ｉ－２４（４２ｍｇ、定量的収率）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．７４（ｍ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、１

Ｈ）、７．４６（ｓ、１Ｈ）、７．２７～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１０～６．９９（ｍ、２Ｈ）、６．８９（ｍ、１Ｈ）、６．７９（ｔ、１Ｈ）、６．７０（ｄ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、３．７７（ｂｒｓ、８Ｈ）。

化合物Ｉ－２８

５－クロロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（この中間体は、公開された特許出願、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載された）を出発ピリミドンとして使用したことを除いて、化合物Ｉ－２３について記載した手順に従って表題化合物を合成した。最終的な残渣をジエチルエーテル中に懸濁し、次いで、結果として生じた固体を濾去して、所望の化合物である化合物Ｉ－２８（７．５ｍｇ、収率３２％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）δ８．４４（ｍ、１Ｈ）、８．３８（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｓ、１Ｈ）、７．２１～７．１５（ｍ、１Ｈ）、７．０３～６．９８（ｓ、１Ｈ）、６．９５（ｔ、１Ｈ）、６．８２（ｔ、１Ｈ）、６．５７（ｍ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、３．８５～３．８１（ｍ、８Ｈ）。

化合物Ｉ－２９

２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－カルボニトリル（この中間体は、以前の特許出願公開、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載された）を出発ピリミドンとして使用したことを除いて、化合物Ｉ－２３について記載した手順に従って表題化合物を合成した。最終的な残渣をジエチルエーテル中に懸濁し、次いで、結果として生じた固体を濾去して、所望の化合物である化合物Ｉ－２９（１８ｍｇ、収率８４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１１（ｍ、１Ｈ）、８．７８（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｓ、１Ｈ）、７．３６～７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．２７～７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｔ、１Ｈ）、６．８３（ｔ、１Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、４．０２～４．００（ｍ、４Ｈ）、３．７６～３．７４（ｍ、４Ｈ）。

化合物Ｉ－７３

表題化合物を２つのステップにおいて調製した。

ステップ１：２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－メトキシピリミジン－４（３Ｈ）－オンの合成

１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミド（１当量）、メチル３－（ジメチルアミノ）－２－メトキシアクリレート（３．１当量）、及び１，８－ジアザビシクロウンデス－７－エン（２当量）の溶液を、６時間にわたって１００℃で撹拌した。反応溶液をジクロロメタン及び飽和塩化アンモニウムで希釈した。層を分離させ、水層をジクロロメタン（２×）で抽出した。有機物を飽和塩化アンモニウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール勾配）による粗製材料の精製は、２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－メトキシピリミジン－４－オール（４９ｍｇ、収率３５％）を白色の固体として提供した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７７（ｄ、１Ｈ）、７．５８（ｓ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．９２～６．８５（ｍ、２Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）。

ステップ２：化合物Ｉ－７３の合成

２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－メトキシピリミジン－４（３Ｈ）－オンを出発ピリミドンとして使用したことを除いて、化合物Ｉ－２３について記載した手順に従って表題化合物を合成した。

最終の残渣をジエチルエーテル中に懸濁し、次いで、結果として生じた固体を濾去して、所望の化合物である化合物Ｉ－７３（５０ｍｇ、収率８６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０８（ｍ、１Ｈ）、８．１１（ｓ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．３５～７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．２４～７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｔ、１Ｈ）、６．７９（ｔ、１Ｈ）、５．８９（ｓ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．７５～３．７１（ｍ、８Ｈ）。

化合物Ｉ－７７

ピペリジン－４－カルボン酸（３当量）、トリエチルアミン（１０当量）、及び中間体１の溶液を、一般的手順Ｂに従って、ＬＣ／ＭＳによる出発材料の完全な消費まで、１００℃でテトラヒドロフラン及び水（１：１比）中で撹拌した。水性１Ｎ塩化水素酸及び酢酸エチルでこの溶液を希釈した。層を分離させ、酢酸エチル及び５：１のジクロロメタン／イソプロピルアルコールで水層を抽出した。有機物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリエフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）による精製により、化合物Ｉ－７７（１１ｍｇ、収率４４％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７９（ｍ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、１Ｈ）、７．５７（ｍ、１Ｈ）、７．３１～７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．１２～７．０３（ｍ、２Ｈ）、６．９６（ｍ、１Ｈ）、６．９０（ｔ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、４．７０（ｄ、２Ｈ）、３．５１～３．４５（ｍ、２Ｈ）、２．７９～２．７４（ｍ、１Ｈ）、２．１５～２．１１（ｍ、２Ｈ）、１．９０～１．８０（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－７８

ピペリジン－３－カルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１：１）中の溶液として１．５時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。１Ｎ塩化水素酸溶液及び酢酸エチルでこの溶液を希釈した。層を分離させ、酢酸エチル及び５：１のジクロロメタン／イソプロピルアルコールで水層を抽出した。有機物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリエフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－７８（７ｍｇ、収率２８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８１（ｍ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、１Ｈ）、７．６０（ｍ、１Ｈ）、７．３３～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．１３～７．０４（ｍ、２Ｈ）、６．９７～６．９２（ｍ、２Ｈ）、６．０１（ｓ、２Ｈ）、４．５２（ｄ、１Ｈ）、４．３１～４．２６（ｍ、１Ｈ）、４．００（ｄｄ、１Ｈ）、３．９３～３．８４（ｍ、１Ｈ）、２．８４～２．７８（ｍ、１Ｈ）、２．２３～２．１２（ｍ、１Ｈ）、２．０４～１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．８２～１．７３（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－７６

ピロリジン－３－カルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１：１）中の溶液として２．５時間にわたって６０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。１Ｎ塩化水素酸溶液及び酢酸エチルでこの溶液を希釈した。層を分離させ、酢酸エチル及び５：１のジクロロメタン／イソプロピルアルコールで水層を抽出した。有機物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリエフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－７６（１１ｍｇ、収率４５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．２９～８．２７（ｍ、１Ｈ）、７．６３（ｓ、１Ｈ）、７．３３～７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．１３～７．０５（ｍ、２Ｈ）、６．９９～６．９６（ｍ、２Ｈ）、６．０３（ｓ、２Ｈ）、４．２３～４．０３（ｍ、５Ｈ）、２．３４（ｂｒｓ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－９２

２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１６時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応が完了したら、３Ｎ塩化水素酸溶液を添加し、溶媒を真空中で除去した。粗製残渣を水中に取り込み、固体を濾過し、水ですすいで、所望の化合物である化合物Ｉ－９２（１２ｍｇ、収率４７％）を茶色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）３超のジアステレオマーとして存在するδ８．８０（ｍ、１Ｈ）、８．２５～８．１６（ｍ、１Ｈ）、７．３２～７．２８（ｍ、２Ｈ）、７．１２～７．０３（ｍ、２Ｈ）、６．９７～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．００～５．９６（ｍ、２Ｈ）、４．５１～４．３６（ｍ、１Ｈ）、２．９９～２．９０（ｍ、１Ｈ）、２．２５（ｄ、１Ｈ）、１．９４～１．５７（ｍ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－１００

水素化ナトリウム（１．０当量）及びエチル１Ｈ－ピロール－２－カルボキシレート（１当量）を、テトラヒドロフラン中に溶解させた。１５分にわたって撹拌した後、０．５当量のピロリジンアニオンを、室温でテトラヒドロフラン中の中間体１（１．０当量）の溶液に添加した。５分後、追加の０．５当量のアニオンを添加した。４５分にわたって室温で、２時間にわたって４５℃で、次いで１５時間にわたって６５℃で、この溶液を撹拌した。追加の１当量のピロールアニオンを添加し、６５℃において１．５時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液及びジクロロメタンでこの溶液を希釈した。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル）による精製は、化合物Ｉ－１００（１６ｍｇ、収率４２％）を白色の固体として提供した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．７１（ｍ、１Ｈ）、８．４５（ｍ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．３３～７．３２（ｍ、１Ｈ）、７．２２～７．１４（ｍ、２Ｈ）、７．０４～６．９５（ｍ、２Ｈ）、６．８４（ｔ、１Ｈ）、６．５７（ｍ、１Ｈ）、６．４３～６．４１（ｍ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、４．２３（ｑ、２Ｈ）、１．２５（ｔ、３Ｈ）。

化合物Ｉ－１０４

テトラヒドロフラン、メタノール、及び水（３：１：１比）中の化合物Ｉ－１００（１当量）の溶液を、水酸化リチウム水和物（１．５当量）で処理した。４５分にわたって室温で、そして３時間にわたって４５℃で、この溶液を撹拌した。酢酸エチル、水性１Ｎ水酸化ナトリウム、及び水でこの溶液を希釈した。層を分離させ、水層を水性１Ｎ塩化水素酸でｐＨ約１に酸性化させた。酸性化させた水層を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）による精製は、化合物Ｉ－１０４（１ｍｇ、収率６％）を白色の固体として提供した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．７７（ｍ、１Ｈ）、７．５９（ｓ、１Ｈ）、７．４７（ｍ、１Ｈ）、７．３１～７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．１６～７．０３（ｍ、３Ｈ）、６．９４（ｍ、１Ｈ）、６．８７（ｔ、１Ｈ）、６．４８～６．４６（ｍ、１Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１１９

１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、１６時間にわたってＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として反応物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、残渣を水中に取り込んだ。固体を濾去し、逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）によって濾液を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１１９（２０ｍｇ、収率４８％）を白色の固体としてもたらした。

１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．８０（ｍ、１Ｈ）、８．３３（ｄ、１Ｈ）、７．５５（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．３０～７．２７（ｍ、５Ｈ）、７．１２～７．０

３（ｍ、２Ｈ）、６．９３（ｓ、１Ｈ）、６．８９（ｔ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、５．５８（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．２１（ｄ、１Ｈ）、５．１０（ｄ、１Ｈ）、３．４２～３．４０（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１４０

１，２，３，４－テトラヒドロキノン－２－カルボン酸、及び１０：１比のテトラヒドロフラン：水を溶媒として用いて、一般的手順Ｂに従って、これを合成した。出発材料の消費後、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）によって精製して、化合物Ｉ－１４０（９ｍｇ、収率２２％）を橙色の固体として提供した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７９（ｍ、１Ｈ）、８．３５（ｄ、１Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、７．３０～７．１９（ｍ、３Ｈ）、７．１６～７．０２（ｍ、４Ｈ）、６．９０～６．８５（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．０４（ｔ、１Ｈ）、２．８５～２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．７５～２．６９（ｍ、２Ｈ）、１．８８～１．８０（ｍ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１２０

（Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として２時間にわたって８０℃に反応物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。出発材料の消費後、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣をメタノール中に取り込み、固体を濾去し、逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）によって濾液を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１２０（２７ｍｇ、収率６５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８０（ｍ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、１Ｈ）、７．６７～７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、７．３４～７．２６（ｍ、４Ｈ）、７．１２～７．０３（ｍ、２Ｈ）、６．９１（ｔ、１Ｈ）、６．８７（ｓ、１Ｈ）、６．０２（ｓ、１Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、４．４５～３．３７（ｍ、１Ｈ）、４．１３～４．０４（ｍ、１Ｈ）、３．２６～３．２０（ｍ、１Ｈ）、３．０５（ｄｔ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１２１

（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として２時間にわたって８０℃に反応物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。出発材料の消費後、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣をメタノール中に取り込み、固体を濾去し、逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）によって濾液を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１２１（１７ｍｇ、収率６２％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８０（ｍ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、１Ｈ）、７．６７～７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、７．３４～７．２６（ｍ、４Ｈ）、７．１２～７．０３（ｍ、２Ｈ）、６．９１（ｔ、１Ｈ）、６．８７（ｓ、１Ｈ）、６．０２（ｓ、１Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、４．４５～３．３７（ｍ、１Ｈ）、４．１３～４．０４（ｍ、１Ｈ）、３．２６～３．２０（ｍ、１Ｈ）、３．０５（ｄｔ、１Ｈ）。

化合物Ｉ－１２３

ピペリジン－４－カルボニトリルがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として２時間にわたって８０℃に反応物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。出発材料の消費後、反応溶液をジクロロメタンで希釈し、溶媒を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を濾過し真空中で除去した後、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～７０％の酢酸エチル）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１２３（２８ｍｇ、収率９４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７５（ｍ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、１Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．９０（ｍ、１Ｈ）、６．８０（ｔ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、４．２４～４．１８（ｍ、２Ｈ）、３．７６～３．７０（ｍ、２Ｈ）、３．１３（ｔｔ、１Ｈ）、２．０８（ｄｄｄ、２Ｈ）、１．９６～１．８７（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１４１

２－アミノアセトニトリル（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として９０℃に反応物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。１５時間にわたって撹拌した後、追加の２当量の２－アミノアセトニトリル（ＨＣｌ塩として）を添加し、もう２４時間にわたって溶液を撹拌し、この時点でこの溶液を水及び酢酸エチルで希釈した。層を分離させ、有機層を水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。メタノールを添加し、結果として生じた所望の固形生成物を濾去した。メタノール濾液は溶解した生成物を含有し、逆相ＨＰＬＣ（水中５～７５％のアセトニトリル、０．１％のトリフルオロ酢酸、２０分勾配）によって精製されて追加の生成物をもたらし、これを濾過した固体と合わせて、所望の化合物である化合物Ｉ－１４１（１１ｍｇ、収率３５％）を褐色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．１１（ｍ、１Ｈ）、８．４３（ｔ、１Ｈ）、８．３６（ｄ、１Ｈ）、７．６１（ｓ、１Ｈ）、７．３６～７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２５～７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｔ、１Ｈ）、６．８６（ｔ、１Ｈ）、５．９０（ｓ、２Ｈ）、４．５５（ｄ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１４５

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中のアジ化ナトリウム（１当量）、塩化アンモニウム（１当量）、及び化合物Ｉ－１４１（１当量）の懸濁液を、１時間にわたって８０℃に、次いで１６時間にわたって１１０℃に加熱した。追加の塩化アンモニウム及びアジ化ナトリウムを添加し、２０時間後、この溶液をメタノール及び水で希釈した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）による精製は、化合物Ｉ－１４５（６ｍｇ、４３％）を黄色の固体として提供した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．１０（ｍ、１Ｈ）、８．３７（ｄ、１Ｈ）、７．５９（ｓ、１Ｈ）、７．３５～７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２５～７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｔ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、５．９０（ｓ、２Ｈ）、３．９３～３．９１（ｍ、４Ｈ）、３．２８～３．２６（ｍ、４Ｈ）、２．９１（ｂｒｓ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－１３９

ジクロロメタン中の２－メチルプロパン－２－オール（１６５当量）の０℃の溶液に、サルファーイソシアナチジン酸塩化物（ｓｕｌｆｕｒｉｓｏｃｙａｎａｔｉｄｉｃ ｃｈｌｏｒｉｄｅ）（１５０当量）を添加した。この溶液を２０分にわたって０℃に維持し、次いで、３当量の結果として生じたスルホニル塩化物を、ジクロロメタン中の化合物Ｉ－４（１当量）及びトリエチルアミン（３当量）の室温の溶液に添加した。この溶液を３０分にわたって室温に維持し、この時点でこの溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウム及び酢酸エチルで希釈した。層を分離させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル中のヘキサン）による精製は、化合物Ｉ－１３９（８ｍｇ、定量的収率）を褐色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７６（ｍ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、１Ｈ）、７．４６（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．１２～７．０７（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｔ、１Ｈ）、６．９１（ｍ、１Ｈ）、６．８０（ｔ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、４．０２～３．９９（ｍ、４Ｈ）、３．４９～３．４７（ｍ、２Ｈ）、１．４６～１．４３（ｍ、９Ｈ）。

化合物Ｉ－１２５
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－４（１当量）の溶液に、トリエチルアミン（２当量）を、続いてメタンスルホニル塩化物（１．５当量）を添加した。１５分にわたって室温で溶液を撹拌し、次いで水及び酢酸エチルで希釈した。層を分離させ、有機層を水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、褐色の固体としての化合物Ｉ－１２５（８．５ｍｇ、定量的収率）になるまで溶媒を真空中で除去した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０６（ｍ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、１Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２２～７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．０７（ｔ、１Ｈ）、６．７８（ｔ、１Ｈ）、５．８７（ｓ、２Ｈ）、３．９０～３．８８（ｍ、４Ｈ）、３．２５～３．２２（ｍ、４Ｈ）、２．８８（ｓ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－１４６
一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製し、（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メタンアミン（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として３時間にわたって９０℃に反応物を加熱した。後処理後、有機物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－１４６（２１ｍｇ、収率６０％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８１（ｍ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．１２～７．０３（ｍ、２Ｈ）、６．９４～６．９０（ｍ、２Ｈ）、６．００（ｓ、２Ｈ）、５．２３（ｓ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１４７
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－１３９（１当量）、及びトリフルオロ酢酸（２００当量）の溶液を、２時間にわたって２３℃で撹拌し、この時点で溶媒を真空中で除去し、残渣をメタノール中に取り込んだ。固形生成物を濾去した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）による濾液の精製、及び以前に濾過した生成物の化合は、所望の化合物である化合物Ｉ－１４７（２．４ｍｇ、収率４１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１０（ｍ、１Ｈ）、８．３７（ｄ、１Ｈ）、７．５９（ｓ、１Ｈ）、７．３６～７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２４～７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｔ、１Ｈ）、６．８８（ｓ、２Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、５．９０（ｓ、２Ｈ）、３．９１～３．８９（ｍ、４Ｈ）、３．１１～３．０９（ｍ、４Ｈ）。
化合物Ｉ－１４９
一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製し、イソインドリン－１－カルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１．５時間にわたって８０℃に反応物を加熱した。ＬＣ／ＭＳにより完了したら、溶媒を窒素流下で除去し、結果として生じた固体をメタノール及び水（５：１）中に取り込んだ。結果として生じた固体を濾去し、逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）によって濾液を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１４９（１４．５ｍｇ、収率５４％）を褐色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１３（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．３９（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．５１（ｂｒｓ、２Ｈ）、７．４５～７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．３６～７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．２７～７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１４～７．０５（ｍ、２Ｈ）、６．９６～６．７５（ｍ、２Ｈ）、６．０３～５．８２（ｍ、３Ｈ）、５．２３～５．０７（ｍ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１５８
メタノール中の化合物Ｉ－１３９（１当量）の溶液に、黄色が持続するまで（ジアゾメチル）トリメチルシラン（約１５当量）を添加した。溶媒を窒素流下で除去して、単離されていない中間体をもたらした。ジクロロメタン及びトリフルオロ酢酸（２００当量）を添

加し、２時間にわたって室温で撹拌した後、溶媒を窒素流下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール）による精製は、化合物Ｉ－１５８（２．１ｍｇ、収率３１％）を白色の固体として提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７４（ｍ、１Ｈ）、８．１９（ｄ、１Ｈ）、７．４４（ｓ、１Ｈ）、７．２８～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．０５（ｍ、１Ｈ）、７．０１（ｔ、１Ｈ）、６．９０（ｍ、１Ｈ）、６．７８（ｔ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、４．０１～３．９８（ｍ、４Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－１７７
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－１４７（１当量）及びピリジン（１００当量）の０℃の溶液に、塩化アセチル（５当量）を添加した。５分後、この溶液を室温に温め、１時間にわたってその温度に維持した。追加の塩化アセチル（５当量）を添加し、２．５時間にわたって室温で撹拌した。次いで、飽和水性塩化アンモニウム及びジクロロメタンにこの溶液を注いだ。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）による精製は、化合物Ｉ－１７７（７．９ｍｇ、収率２９％）を黄色の固体として提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．３６（ｄ、１Ｈ）、７．６７（ｓ、１Ｈ）、７．３３～７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．１３～７．０４（ｍ、２Ｈ）、６．９７～６．９２（ｍ、２Ｈ）、６．０２（ｓ、２Ｈ）、４．２２～４．２０（ｍ、４Ｈ）、３．６０～３．５８（ｍ、４Ｈ）、２．０３（ｓ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－１７５
一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製し、４－（メチルスルホニル）ピペリジンがアミン反応体であり、ＴＨＦ中の溶液として１．５時間にわたって８０℃に反応物を加熱した。ＬＣ／ＭＳにより完了したら、酢酸エチル及び飽和水性塩化アンモニウムでこの溶液を希釈した。層を分離させ、有機層を追加の塩化アンモニウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－１７５（２５ｍｇ、収率９３％）を黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ～ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４４（ｍ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、１Ｈ）、７．２６（ｓ、１Ｈ）、７．２０～７．１５（ｍ、１Ｈ）、７．０３～６．９６（ｍ、１Ｈ）、６．９５（ｔ、１Ｈ）、６．８２（ｔ、１Ｈ）、６．５７（ｍ、１Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、４．８３（ｄ、２Ｈ）、３．１８～３．０５（ｍ、３Ｈ）、３．０７（ｓ、３Ｈ）、２．２６（ｄ、２Ｈ）、１．９３（ｑｄ、２Ｈ）。
化合物Ｉ－１９２
一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製し、Ｎ－メチル－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メタンアミン（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として１．５時間にわたって９０℃に反応物を加熱した。ＬＣ／ＭＳによって完了と判断された後、１Ｎ塩化水素酸溶液及び酢酸エチルでこの溶液を希釈した。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－１９２（３０ｍｇ、８３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１１（ｍ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、１Ｈ）、７．４４（ｓ、１Ｈ）、７．３５～７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２３～７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．１０（ｔ、１Ｈ）、６．８４（ｔ、１Ｈ）、５．８８（ｓ、２Ｈ）、５．２１（ｓ、２Ｈ）、３．３５（ｍ、３Ｈ）。
化合物Ｉ－２０１
一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製し、エチル２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）アセテートがアミン反応体であり、ジオキサン中の溶液として１６時間にわたって９０℃に反応物を加熱した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～７０％の酢酸エチル）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２０１（３２ｍｇ、収率８１％）を透明な油としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４３（ｍ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、１Ｈ）、７．２１（ｓ、１Ｈ）、７．１９～７．１３（ｍ、１Ｈ）、７．０１～６．９２（ｍ、２Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、６．５４（ｍ、１Ｈ）、５．９２（ｓ、２Ｈ）、４．３７（ｓ、２Ｈ）、４．１７（ｑ、２Ｈ）、３．６３（ｄ、２Ｈ）、１．２１（ｔ、３Ｈ）、１．１５～１．０９（ｍ、１Ｈ）、０．５９～０．５４（ｍ、２Ｈ）、０．３１～０．２６（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－２０３

テトラヒドロフラン、エタノール、及び水（比３：１：１）中の化合物Ｉ－２０１（１当量）の溶液を、水酸化リチウム一水和物（１．５当量）で処理し、４時間にわたって室温で撹拌し、この時点でこの溶液を水及びジクロロメタンで希釈した。層を分離させ、水層をｐＨ約１に酸性化させた。酸性化させた水層をジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、化合物Ｉ－２０３（１８．５ｍｇ、収率６５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７６（ｄ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、１Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．０１（ｍ、２Ｈ）、６．８６～６．８２（ｍ、２Ｈ）、５．９４（ｓ、２Ｈ）、４．４７（ｓ、２Ｈ）、３．９６（ｄ、２Ｈ）、１．２２～１．１５（ｍ、１Ｈ）、０．５９～０．５５（ｍ、２Ｈ）、０．３８～０．３４（ｍ、２Ｈ）。

化合物Ｉ－２０４

一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製し、２－（イソプロピルアミノ）酢酸がアミン反応体であり、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として１６時間にわたって１００℃に反応物を加熱した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２０４（８ｍｇ、収率３３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４０（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．１１（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．２２（ｓ、１Ｈ）、７．２０～７．１５（ｍ、１Ｈ）、７．２０～６．９２（ｍ、２Ｈ）、６．８３（ｂｒｓ、１Ｈ）、６．６０（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．９１（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．７５（ｂｒｓ、１Ｈ）、４．１４（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．２９（ｄ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－２０５

一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製し、エチル２－（イソブチルアミノ）アセテートがアミン反応体であり、ジオキサン中の溶液として４４時間にわたって９０℃に反応物を加熱した。ＬＣ／ＭＳによって完了と判断された後、水及びジクロロメタンでこの溶液を希釈した。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２０５（１９ｍｇ、収率５７％）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４３（ｍ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、１Ｈ）、７．２０～７．１４（ｍ、２Ｈ）、７．０２～６．９８（ｍ、１Ｈ）、６．９４（ｔ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、１Ｈ）、６．５４（ｍ、１Ｈ）、６．５４（ｍ、１Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、２Ｈ）、４．１６（ｑ、２Ｈ）、３．５４（ｄ、２Ｈ）、２．０９～２．０３（ｍ、１Ｈ）、１．１９（ｔ、３Ｈ）、０．９７（ｄ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－２０９

テトラヒドロフラン、エタノール、及び水（比３：１：１）中の化合物Ｉ－２０５（１当量）の溶液を、水酸化リチウム一水和物（２当量）で処理し、ＬＣ／ＭＳによって判断される出発材料の完全な消費まで、室温で撹拌した。水及びジエチルエーテルでこの溶液を希釈した。層を分離させ、水層をｐＨ約１に酸性化させた。酸性化させた水層を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、化合物Ｉ－２０９（１３ｍｇ、収率８６％）を白色の固体としてもたらした。

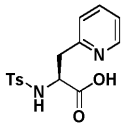
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７６（ｍ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、１Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．１０～７．０１（ｍ、２Ｈ）、６．８６～６．８２（ｍ、２Ｈ）、５．９２（ｓ、２Ｈ）、４．３８（ｓ、２Ｈ）、３．６１（ｄ、２Ｈ）、２．１５～２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．００（ｄ、６Ｈ）。

化合物Ｉ－２５７

表題化合物を４つのステップにおいて調製した。

ステップ１：（Ｓ）－２－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸の合成

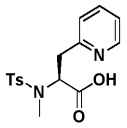
【化７７】



水中の（Ｓ）－２－アミノ－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸、ｐ－トルエンスルホニル塩化物（１．２当量）の懸濁液を、水酸化ナトリウム（１Ｎ溶液、３当量）で処理した。１８時間にわたって９０℃で反応物を撹拌した。結果として生じた混合物を室温に冷却し、１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ６に中和した。塩化ナトリウムを添加して溶液を飽和させ、次いでこれをジクロロメタン／イソ－プロパノール（４：１　ｖ／ｖ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、（Ｓ）－２－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸灰白色の固体（収率３５％）を得た。

ステップ２：（Ｓ）－２－（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸の合成

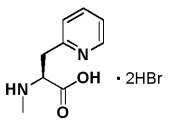
【化７８】



１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（４．０当量）中の（Ｓ）－２－（４－メチルフェニルスルホンアミド）－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸及びヨウ化メチル（３．２当量）の懸濁液を、６時間にわたって１００℃で加熱した。結果として生じた混合物を室温に冷却し、１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ６に中和し、ジクロロメタン／イソ－プロパノール（４：１　ｖ／ｖ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中２０～５０％のアセトニトリル／メタノール（７：１）勾配）による精製により、（Ｓ）－２－（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸を黄色の発泡固体（収率３９％）として得た。

ステップ３：（Ｓ）－２－（メチルアミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸（ＨＢｒ塩として）の合成

【化７９】



（Ｓ）－２－（Ｎ，４－ジメチルフェニルスルホンアミド）－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸に、ＨＢｒ（氷酢酸中で３３重量％、２５当量）を添加した。６時間にわたって８５℃で、次いで３日間にわたって６０℃で、反応物を撹拌した。追加の量のＨＢｒ

溶液（３．３当量）を添加し、結果として生じた混合物を６時間にわたって８５℃で撹拌した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、エーテルで洗浄した。水相を真空中で濃縮して、粗製の（Ｓ）－２－（メチルアミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸二臭化水素酸塩を濃い赤色の油（収率９９％超）として得、これをさらなる操作を伴わずに次のステップにおいて使用した。

ステップ４：化合物Ｉ－２５７の合成

（Ｓ）－２－（メチルアミノ）－３－（ピリジン－２－イル）プロパン酸（ＨＢｒ塩として）がアミン反応体であり、１．１当量の中間体１を使用し、１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中２０～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２５７（１２３ｍｇ、収率７３％）を褐色の固体としてもたらした。

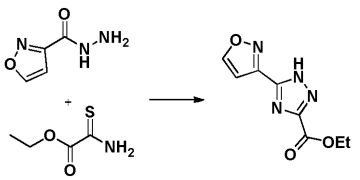
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）ｄ８．８１（ｄ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，１Ｈ）、８．１３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，１Ｈ）、７．５８（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２９（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．１１（ｍ，１Ｈ）、７．０６（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９０（ｄ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．０１（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｄ，１Ｈ）、５．６５（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、３．８８（ｄｄ，１Ｈ）、３．６７（ｄｄ，１Ｈ）、３．３５（ｄ，３Ｈ）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８１（ｄ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，１Ｈ）、８．１３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，１Ｈ）、７．５８（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２９（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．１１（ｍ，１Ｈ）、７．０６（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９０（ｄ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．０１（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｄ，１Ｈ）、５．６５（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、３．８８（ｄｄ，１Ｈ）、３．６７（ｄｄ，１Ｈ）、３．３５（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－２００

表題化合物を８つのステップにおいて合成した。

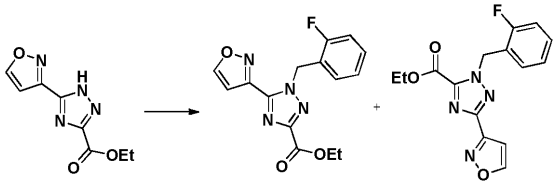
【化８０】



ステップ１：エチル３－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボキシレートの合成

密封されたバイアル内の無水エタノール中のイソオキサゾール－３－カルボヒドラジド（１当量）、エチル２－アミノ－２－チオキソアセテート（１当量）、及び塩化アンモニウム（１０当量）の懸濁液を、７日間にわたって１１０℃で加熱した。粗製混合物を真空中で濃縮した。水を添加し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中１０～２０％のアセトニトリル／メタノール（７：１）勾配）による精製により、エチル３－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボキシレートを橙色の固体（収率２４％）として得た。

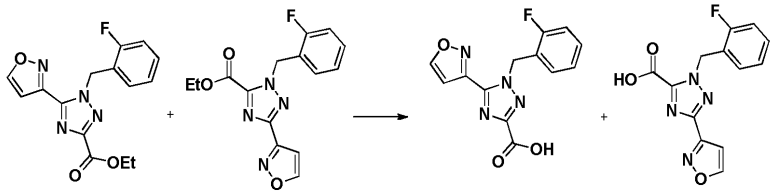
【化８１】



ステップ２：エチル１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシレート及びエチル１－（２－フルオロベンジル）－３－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボキシレートの合成

ＤＭＦ中のエチル３－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボキシレートに、水素化ナトリウム（鉱物油中６０重量％、１．２当量）を添加した。１０分後、２－フルオロベンジルブロミド（１．２当量）を添加し、２時間にわたって反応物を撹拌した。水を添加し、結果として生じた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（１０～４０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配）による精製により、エチル１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシレート、及びエチル１－（２－フルオロベンジル）－３－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボキシレート（収率６３％、４２：５８比）を得た。

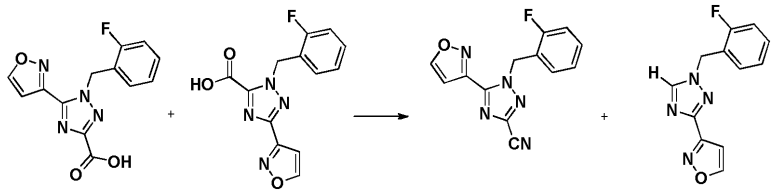
【化８２】



ステップ３：１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボン酸及び１－（２－フルオロベンジル）－３－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボン酸の合成

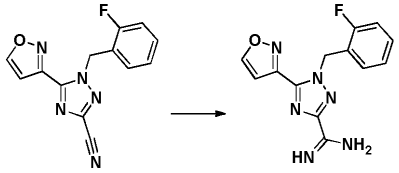
テトラヒドロフラン／メタノール／水（３：１：１比）中の、エチル１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシレート、及びエチル１－（２－フルオロベンジル）－３－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボキシレートの溶液に、水酸化リチウム水和物（１．５当量）を添加した。１時間後、水及び１ＮのＨＣｌ溶液（５０：８比）を添加し、結果として生じた混合物を酢酸エチルで抽出した。注記：生成物は完全に可溶性ではなく、真空濾過によって収集された。ジクロロメタン／イソ－プロパノール（４：１　ｖ／ｖ）で水層を抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮し、エーテルで粉砕して、追加の生成物をもたらした。合わせた固体（８８％、位置異性体の混合物）を、さらなる操作を伴わずに次のステップにおいて使用した。

【化８３】

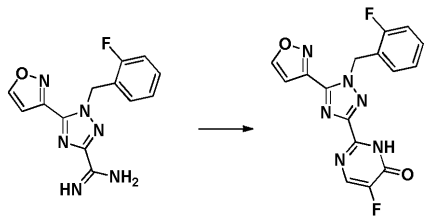


ステップ４：１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１

Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニトリルの合成
酢酸エチル中の１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボン酸、及び１－（２－フルオロベンジル）－３－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボン酸、２－メチルプロパン－２－アミン（２当量）、ならびにトリエチルアミン（２当量）の懸濁液に、ｎ－プロピルホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ、５０重量％酢酸エチル溶液、３当量）を添加した。結果として生じた黄色の溶液を、２．５時間にわたって６５℃で加熱した。溶媒を真空中で除去した。三塩化ホスホリル（１８当量）を添加し、結果として生じた混合物を５０分にわたって７０℃で撹拌した。水及び氷の混合物中に慎重に注ぐことによって反応物を反応停止させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によってｐＨ７に中和し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（１０～６０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配）による精製により、１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニトリル（収率３９％）を得た。注記：位置異性体のうちの１つを脱炭酸して３－（１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）イソオキサゾールを形成した。その構造帰属は、観察されるｎＯｅと一致している。この副反応は、鹸化ステップ（ステップ３）の間に発生した場合がある。
【化８４】



ステップ５：１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシイミドアミドの合成
メタノール中の１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボニトリルの溶液を、ナトリウムメトキシド（２５重量％メタノール溶液、５当量）処理し、１時間にわたって撹拌した。塩化アンモニウム（１０当量）を添加した。１８時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、半飽和炭酸水素ナトリウム／１Ｎ水酸化ナトリウム溶液（１０：１比）と酢酸エチルとの間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシイミドアミド（収率９９％超）を得、これをさらなる精製を伴わずに使用した。
【化８５】

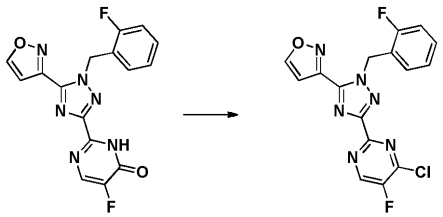


ステップ６：５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの合成
１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキシイミドアミドの懸濁液を、ナトリウム（Ｚ）－３－エトキシ－２－フルオロ－３－オキソプロプ－１－エン－１－オレート（３．０当量）で処

理し、１時間にわたって９０℃で加熱した。周囲温度に冷却した後、ＨＣｌ（１．２５Ｍエタノール溶液）の添加によって反応混合物を中和した。結果として生じた淡黄色の懸濁液を５分にわたって撹拌し、次いで真空中で濃縮した。ジクロロメタンと水との間で残渣を分配し、水層をジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中５～２０％のアセトニトリル／メタノール（７：１）勾配）による精製により、５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（６１ｍｇ、収率７４％）を淡黄色の固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．９５（ｄ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，１Ｈ）、７．３５（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．１７（ｄ，１Ｈ）、７．１５（ｍ，２Ｈ）、６．０７（ｓ，２Ｈ）。

【化８６】



ステップ７：３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）イソオキサゾールの合成

三塩化ホスホリル（７７当量）中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの懸濁液を、２時間にわたって６５℃に加熱した。

氷中に反応混合物を慎重に注ぎ、２０分にわたって撹拌した。結果として生じた混合物を飽和炭酸水素ナトリウムの添加によってｐＨ８に塩基性化させ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）イソオキサゾールを灰白色の固体（収率９９％超）として得た。

ステップ８：化合物Ｉ－２００の合成

（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタン酸がアミン反応体であり、中間体１の代わりに３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）イソオキサゾールを使用し、１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中２０～５０％（アセトニトリル／メタノール＝７：１）勾配）によって粗製材料を精製し、不純生成物を得た。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中５～９５％のアセトニトリル、２０分勾配）によって試料を再精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２００（２３ｍｇ、２つのステップを通じて６６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．５６（ｄ，１Ｈ）、８．３４（ｄ，１Ｈ）、７．２７（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２１（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．１５（ｄ，１Ｈ）、７．０６（ｍ，２Ｈ）、６．０９（ｄ，１Ｈ）、６．０２（ｄ，１Ｈ）、４．２７（ｄ，１Ｈ）、３．０７（ｄ，３Ｈ）、２．５５（ｍ，１Ｈ）、１．１０（ｄ，３Ｈ）、０．９５（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－２４９

４－メチルピペリジン－４－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、中間体１の代わりに３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（

２－フルオロベンジル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）イソオキサゾール（この合成は化合物Ｉ－２００についての手順に記載されている）を使用し、１９時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、水で希釈し、水性１ＮのＨＣｌで中和した。結果として生じた固体を真空濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－２４９（２９ｍｇ、収率８５％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ８．５４（ｄ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．１７（ｄ，１Ｈ）、７．０７－７．００（ｍ，３Ｈ）、６．０８（ｓ，２Ｈ）、４．４１（ｂｒ．ｄ，２Ｈ）、３．３８（見かけ上のｔ，２Ｈ）、２．２８（ｂｒ．ｄ，２Ｈ）、１．５９（ｍ，２Ｈ）、１．３１（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－１
ピロリジン（７当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－１（２３ｍｇ、収率７６％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０８（ｄ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．４０（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８２（ｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、３．６５～３．７０（ｍ，４Ｈ）、１．９２（ｄ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－２
ピペリジン（７当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－２（２５ｍｇ、収率８０％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．３２（ｓ，２Ｈ）、７．２０～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、３．７４～３．８０（ｍ，４Ｈ）、１．５８～１．６２（ｍ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－３
モルホリン（７当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－３（２４ｍｇ、収率７６％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０８（ｓ，１Ｈ）、８．３３（ｄ，１Ｈ）、７．５７（ｓ，１Ｈ）、７．３２（ｄ，２Ｈ）、７．２０～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，２Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、３．７９（ｄ，４Ｈ）、３．７４（ｄ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－４
ピペラジン（７当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－４（２０ｍｇ、収率６４％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｓ，１Ｈ）、８．３３（ｄ，１Ｈ）、７．５６（ｓ，１Ｈ）、７．３２（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、３．７８～３．８４（ｍ，４Ｈ）、２．９０～３．００（ｍ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５
Ｎ－メチルピペラジン（７当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－５（２３ｍｇ、収率７１％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｓ，１Ｈ）、８．３１（ｄ，１Ｈ）、７．５６（ｓ，１Ｈ）、７．３２（ｓ，１Ｈ）、７．１８～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８０（ｓ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、３．７４～３．８１（ｍ，４Ｈ）、３．２５～３．３５（ｓ，３Ｈ）、２．２０～２．３０（ｍ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－６
２－モルホリノエタンアミン（７当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－６（２５ｍｇ、収率７２％）をガムとしてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、７．５９（ｓ，１Ｈ）、７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８６（ｔ，１Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、３．５６～３．６２（ｍ，４Ｈ）、３．４８（ｔ，４Ｈ）、２．４４（ｍ，２Ｈ）、２．２９～２．４０（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－７
Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（７当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－７（２４ｍｇ、収率７６％）をガムとしてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８８（ｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、３．５７（ｑ，２Ｈ）、２．４３～２．４９（ｍ，２Ｈ）、２．１９（ｓ，６Ｈ）。
化合物Ｉ－９
シクロヘキシルアミン（７当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－９（２０ｍｇ、収率６２％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．１４（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｄ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．３３（ｄ，１Ｈ）、７．１８～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、４．０３～４．０８（ｍ，１Ｈ）、１．８９～１．９２（ｍ，２Ｈ）、１．７２～１．７６（ｍ，２Ｈ）、１．６３（ｄ，２Ｈ）、１．３２～１．４３（ｍ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－８
ジメチルアミン（７当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、

酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－８（１９ｍｇ、収率６７％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｓ，１Ｈ）、８．１８（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．３９～７．４５（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８２～６．８８（ｍ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、３．２４（ｄ，６Ｈ）。
化合物Ｉ－１１
２－メチルピロリジンがアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１１（１６ｍｇ、収率５１％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８４（ｔ　１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、４．４０～４．４８（ｍ，１Ｈ）、３．７５～３．９０（ｍ，１Ｈ）、３．５６～３．６９（ｍ，１Ｈ）、２．００～２．０７（ｍ，２Ｈ）、１．９３（ｄ，１Ｈ）、１．６５～１．７３（ｍ，１Ｈ）、１．２３（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－１０
ピペリジン－４－オールがアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－１０（１９ｍｇ、収率５８％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０８（ｄ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．２１～７．３９（ｍ，３Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．７８～４．８４（ｍ，１Ｈ）、４．１８（ｄ，２Ｈ）、３．７４～３．７９（ｍ，１Ｈ）、３．３７～３．４７（ｍ，２Ｈ）、１．８１～８．８９（ｍ，２Ｈ）、１．４０～１．５４（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－１２
ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（１．５当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１２（３６ｍｇ、収率９０％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０４～９．１５（ｍ，１Ｈ）、８．１８（ｄ，１Ｈ）、７．５３～７．６５（ｍ，１Ｈ）、７．４７（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．０７～７．１６（ｍ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、５．８３～５．９１（ｍ，２Ｈ）、４．２５（ｄ，１Ｈ）、３．９６（ｄ，２Ｈ）、２．８７～２．９１（ｍ，２Ｈ）、１．８７（ｄ，２Ｈ）、１．４４～１．５１（ｍ，２Ｈ）、１．４１（ｓ，９Ｈ）。
化合物Ｉ－１３
（Ｓ）－ピロリジン－２－イルメタノールがアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１０分にわたって４０℃に、次いで１８時間にわたって２３℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し

、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１３（１８ｍｇ、収率５５％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８３（ｔ，１Ｈ）、５．８５～５．９３（ｍ，２Ｈ）、４．８６（ｔ，１Ｈ）、４．３２～４．３９（ｍ，１Ｈ）、３．７４～３．７９（ｍ，１Ｈ）、３．６２～３．６９（ｍ，１Ｈ）、３．５２～３．５９（ｍ，１Ｈ）、３．４４～３．５０（ｍ，１Ｈ）、１．９８～２．０４（ｍ，２Ｈ）、１．９１（ｄ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－１７
３－メトキシピロリジン（４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－１７（１２ｍｇ、収率６１％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．４０（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８２（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．０３～４．１２（ｍ，１Ｈ）、３．７０～３．８７（ｍ，３Ｈ）、３．６６（ｄ，１Ｈ）、３．２８（ｓ，３Ｈ）、１．９６～２．１５（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－１８
ピペリジン－３－オール（４当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－１８（１４ｍｇ、収率７２％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．９７（ｄ，１Ｈ）、４．１８（ｄ，１Ｈ）、３．５６～３．６８（ｍ，１Ｈ）、３．３７～３．４８（ｍ，２Ｈ）、３．２１（ｄｄ，１Ｈ）、１．７３～１．９６（ｍ，２Ｈ）、１．４３～１．５８（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－２５
ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－３－イルカルバメート（４当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２５（２５ｍｇ、収率６６％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．７５（ｄ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．１７（ｍ，１Ｈ）、７．０５（ｔ，１Ｈ）、６．９５（ｓ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，１Ｈ）、６．７８（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．４０（ｄ，１Ｈ）、４．１３～４．２４（ｍ，１Ｈ）、３．６９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．５６（ｄ，１Ｈ）、３．３５～３．４２（ｍ，１Ｈ）、２．００～２．０９（ｍ，１Ｈ）、１．９１（ｄｄ，１Ｈ）、１．５９～１．７２（ｍ，２Ｈ）、１．４５（ｓ，９Ｈ）。
化合物Ｉ－２６
ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノアゼチジン－１－カルボキシレート（４当量）がアミン反応

体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって４０℃に内容物を加熱し、続いて、ＬＣ／ＭＳ上で出発材料の完全な消費が観察されるまで７５℃に加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２６（２４ｍｇ、収率６７％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．３１（ｄ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，１Ｈ）、７．４８～７．５７（ｍ，１Ｈ）、７．２９～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．１５～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、４．７６～４．９３（ｍ，１Ｈ）、４．１５～４．２５（ｍ，２Ｈ）、３．９１（ｄｄ，２Ｈ）、１．３９（ｓ，９Ｈ）。

化合物Ｉ－２７

ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（４当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって４０℃に内容物を加熱し、続いて、ＬＣ／ＭＳ上で出発材料の完全な消費が観察されるまで７５℃に加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２７（２４ｍｇ、収率５７％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７８（ｄ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３３（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．１７（ｍ，１Ｈ）、７．０５（ｔ，１Ｈ）、６．９５（ｓ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，１Ｈ）、６．７８（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．４０（ｄ，１Ｈ）、４．１８（ｄ，１Ｈ）、３．６９（ｍ，１Ｈ）、３．５６（ｄ，１Ｈ）、３．３９（ｄ，１Ｈ）、１．９９～２．０８（ｍ，１Ｈ）、１．９１（ｄｄ，１Ｈ）、１．５７～１．７６（ｍ，２Ｈ）、１．４５（ｓ，９Ｈ）。

化合物Ｉ－１９

３－メトキシピペリジン（４当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって４０℃に内容物を加熱し、続いて、ＬＣ／ＭＳ上で出発材料の完全な消費が観察されるまで７５℃に加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄した。濾液を収集し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－１９（１５ｍｇ、収率７４％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０６（ｄ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．１３～７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．０７（ｔ，１Ｈ）、６．７８～６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．８６（ｓ，２Ｈ）、３．９１（ｄ，１Ｈ）、３．６２～３．８１（ｍ，３Ｈ）、３．３４（ｄｄ，１Ｈ）、３．２３（ｓ，３Ｈ）、１．８３～１．９４（ｍ，１Ｈ）、１．７２～１．８１（ｍ，１Ｈ）、１．５６～１．６５（ｍ，１Ｈ）、１．４４～１．５４（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－２０

ピロリジン－３－オール（４当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄した。濾液を収集し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－２０（１０ｍｇ、収率５３％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０８（ｄ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１８～

７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８２（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、５．０４（ｄ，１Ｈ）、４．３２～４．３９（ｍ，１Ｈ）、３．８１（ｄ，１Ｈ）、３．６９～３．７７（ｍ，１Ｈ）、３．６０～３．６８（ｍ，１Ｈ）、１．９６～２．０５（ｍ，１Ｈ）、１．８８～１．９５（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－２１

ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－３－イルカルバメート（４当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、濾過し、固体を収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－２１（３０ｍｇ、収率７９％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０８（ｓ，１Ｈ）、８．２５（ｍ，１Ｈ）、７．６２～７．６６（ｍ，２Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．１５～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．０７～７．１４（ｍ，１Ｈ）、６．７９～６．８４（ｍ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．３５～４．４４（ｍ，２Ｈ）、４．０１～４．１２（ｍ，２Ｈ）、３．８４～３．９０（ｍ，１Ｈ）、１．３９（ｓ，９Ｈ）。

化合物Ｉ－２２

４－メトキシピペリジン（４当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として１時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－２２（１５ｍｇ、収率７４％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０５（ｄ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．１４～７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．０７（ｔ，１Ｈ）、６．７４～６．８２（ｍ，１Ｈ）、５．８７（ｓ，２Ｈ）、４．０６～４．１１（ｍ，２Ｈ）、３．４２～３．５０（ｍ，２Ｈ）、３．２５（ｓ，３Ｈ）、１．８９～１．９５（ｍ，２Ｈ）、１．４６～１．５１（ｍ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－６４

４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（ＨＣｌ塩として）（５当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりに１０当量のヒューニッヒ塩基を使用し、ＴＨＦ／ＤＭＦ（１：１）中の溶液としてマイクロ波で１時間にわたって１７５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、５～９０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６４（４ｍｇ、収率２０％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７４（ｓ，１Ｈ）、８．０５（ｄ，１Ｈ）、７．１９～７．３３（ｍ，２Ｈ）、６．９７～７．１２（ｍ，２Ｈ）、６．７９～６．９３（ｍ，２Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、３．６７～３．８１（ｍ，４Ｈ）、２．４９（ｄ，２Ｈ）、１．７７～１．９１（ｍ，２Ｈ）、１．６３（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－１０１

４－（ｔｅｒｔブトキシカルボニル）ピペラジン－２－カルボン酸水和物（４当量）がアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（９：１）中の溶液として５時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタンの代わりに酢酸エチルを用いて後処理を実行した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１０１（１２ｍｇ、収率２６％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．３９（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．１５～

７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、５．８５～５．９７（ｍ，２Ｈ）、５．１７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．４５（ｄ，１Ｈ）、４．３３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．９１～４．０２（ｍ，１Ｈ）、３．３３～３．３９（ｍ，２Ｈ）、３．０５～３．１７（ｍ，１Ｈ）、１．４１（ｓ，９Ｈ）。

化合物Ｉ－１６３

４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－カルボン酸（４当量）がアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、ＮＭＰ中の溶液として１０分にわたって１７５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物をジエチルエーテルで希釈し、結果として生じた沈降物を濾過し、収集した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料をさらに精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１６３（５ｍｇ、収率１５％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ９．０３（ｄ，１Ｈ）、８．８２～８．８９（ｍ，１Ｈ）、８．５８（ｓ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．１８（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．１０（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｓ，１Ｈ）、６．８３～６．９２（ｍ，１Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、５．１２（ｄ，１Ｈ）、５．００（ｄ，１Ｈ）、４．５５～４．６４（ｍ，１Ｈ）、３．４３（ｄｄ，１Ｈ）、３．２０（ｄ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－１８９

４－エチルピペリジン－４－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応が不完全だったため、追加のアミン反応体（３当量）、トリエチルアミン（４当量）、及びＤＭＦ（ＴＨＦと等体積）を容器内に導入し、結果として生じた混合物を１８時間にわたって８５℃に加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１８９を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ８．７９（ｄ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．２１～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０５（ｔ，１Ｈ）、６．９５（ｄ，１Ｈ）、６．８９（ｔ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、４．６５（ｄ，２Ｈ）、３．３３～３．４３（ｍ，２Ｈ）、２．３２（ｄ，２Ｈ）、１．６３～１．６８（ｍ，２Ｈ）、１．５５～１．６３（ｍ，２Ｈ）、０．９１（ｔ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－１９０

３－メチルピペリジン－４－カルボン酸がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として１８時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応が不完全だったため、追加のアミン反応体（３当量）、トリエチルアミン（４当量）、及びＤＭＦ（ＴＨＦと等体積）を容器内に導入し、結果として生じた混合物を１８時間にわたって８５℃に加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１９０を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ８．７９（ｄ，１Ｈ）、８．２２～８．２９（ｍ，１Ｈ）、７．５９（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．１５（ｍ，２Ｈ）、６．９６～７．００（ｍ，１Ｈ）、６．９３（ｔ，１Ｈ）、６．０１（ｍ，２Ｈ）、４．７６（ｄ，１Ｈ）、４．５８（ｄ，１Ｈ）、３．７０（ｄｄ，１Ｈ）、３．５２～３．５８（ｍ，１Ｈ）、２．８７～２．９４（ｍ，１Ｈ）、２．４５～２．５４（ｍ，１Ｈ）、２．００～２．１１（ｍ，１Ｈ）、１．９０～１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．０２（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－２３５

表題化合物を３つのステップにおいて調製した。

ステップ１：２－（１－（２，３－ジフルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－フルオロピリミジン－４（３Ｈ）－オンの合成
ステップ１で１－（イソオキサゾール－３－イル）エタノンを、そしてステップ２で２，３－ジフルオロベンジルヒドラジンを使用して、一般的手順Ａに従って上記の化合物を調製した。
ステップ２：３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２，３－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールの合成
三塩化ホスホリル（４７当量）中の２－（１－（２，３－ジフルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－フルオロピリミジン－４（３Ｈ）－オンの懸濁液を、２時間にわたって６５℃で加熱した。
氷中に反応混合物を慎重に注ぎ、２０分にわたって撹拌した。結果として生じた混合物を飽和炭酸水素ナトリウムの添加によってｐＨ８に塩基性化させ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２，３－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールを薄黄色の固体として得、これをさらなる操作を伴わずに次のステップにおいて使用した。
ステップ３：化合物Ｉ－２３５の合成
（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタン酸（３．０当量）、トリエチルアミン（１０当量）、及び３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２，３－ジフルオロベンジル）１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールの溶液を、一般的手順Ｂに従って、２３時間にわたって１００℃でジオキサン／水（２：１比）中で撹拌した。この溶液を水で希釈し、１ＮのＨＣｌの添加によってｐＨ３に中和し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のアセトニトリル／メタノール（７：１）勾配）による精製により、化合物Ｉ－２３５（３８ｍｇ、２つのステップを通じて６１％）を灰白色の固体として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４６（ｄ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．２３（ｓ，１Ｈ）、７．０４（ｄｄ，１Ｈ）、６．９２（ｄｄ　１Ｈ）、６．７７（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．５８（ｄ，１Ｈ）、５．９９（ｄ，１Ｈ）、５．９４（ｄ，１Ｈ）、４．２７（ｄ，１Ｈ）、３．２４（ｄ，３Ｈ）、２．５２（ｍ，１Ｈ）、１．１１（ｄ，３Ｈ）、０．９４（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２３６
表題化合物を３つのステップにおいて調製した。
ステップ１：５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（オキサゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの合成
ステップ１で１－（オキサゾール－２－イル）エタノンを、そしてステップ２で２－フルオロベンジルヒドラジンを使用して、一般的手順Ａに従って上記の化合物を調製した。ステップ２：２－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）オキサゾールの合成
５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（オキサゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４（３Ｈ）－オンを出発ピリミドンとして使用して、化合物Ｉ－２３５の合成のステップ２に類似したプロセスに従って上記の化合物を調製した。
ステップ３：化合物Ｉ－２３６の合成
（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタン酸がアミン反応体であり、中間体１の代わりに２－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）オキサゾールを使用し、４１時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～２０％（アセトニトリル／

メタノール＝７：１）勾配）によって粗製材料を精製し、所望の化合物である化合物Ｉ－２３６（８．９ｍｇ、２つのステップを通じて４９％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．２５（ｄ，１Ｈ）、７．７０（ｓ，１Ｈ）、７．４６（ｓ，１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、７．２１（ｍ　１Ｈ）、７．０７～６．９５（ｍ，３Ｈ）、６．１１（ｄ，１Ｈ）、６．０４（ｄ，１Ｈ）、４．２７（ｄ，１Ｈ）、３．２３（ｄ，３Ｈ）、２．５２（ｍ，１Ｈ）、１．１１（ｄ，３Ｈ）、０．９４（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３６

ジクロロメタン中に溶解させた化合物Ｉ－１２の撹拌溶液中に、２３℃でそして等体積のトリフルオロ酢酸を添加した。ＬＣ／ＭＳによって出発材料の完全な消費が観察されるまで、内容物を撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止させた。層を分離させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、及びブラインで有機層を洗浄した。有機層をNa_2SO_4でさらに乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－３６（１９．５ｍｇ、収率７５％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４６（ｓ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．２７～７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．１３～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０９（ｍ，１Ｈ）、６．９１～７．００（ｍ，１Ｈ）、６．８１～６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．５４～６．６２（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、５．１９（ｄ，１Ｈ）、４．２６～４．４０（ｍ，１Ｈ）、３．２３～３．３５（ｍ，２Ｈ）、３．０３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、２．９２（ｔｄ，２Ｈ）、２．１０～２．２０（ｍ，２Ｈ）、１．５９～１．７７（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３７

ジクロロメタン中に溶解させた化合物Ｉ－２５の撹拌溶液中に、２３℃でそして等体積のトリフルオロ酢酸を添加した。ＬＣ／ＭＳによって出発材料の完全な消費が観察されるまで、内容物を撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止させた。層を分離させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、及びブラインで有機層を洗浄した。有機層をNa_2SO_4でさらに乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－３７（１４ｍｇ、収率７９％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４５（ｄ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、７．１４～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９６（ｔｄ，１Ｈ）、６．７８～６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、４．３９～４．５１（ｍ，１Ｈ）、４．２２～４．３６（ｍ，１Ｈ）、３．２５（ｄｄｄ，１Ｈ）、２．９３～３．０８（ｍ，２Ｈ）、１．９９～２．１１（ｍ，１Ｈ）、１．８３～１．９２（ｍ，１Ｈ）、１．５９～１．７２（ｍ，１Ｈ）、１．３７～１．５０（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３８ジクロロメタン中に溶解させた化合物Ｉ－２６の撹拌溶液中に、２３℃でそして等体積のトリフルオロ酢酸を添加した。ＬＣ／ＭＳによって出発材料の完全な消費が観察されるまで、内容物を撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止させた。層を分離させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、及びブラインで有機層を洗浄した。有機層をNa_2SO_4でさらに乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－３８（１１ｍｇ、収率５５％）を固体としてもたらした。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４６（ｄ，１Ｈ）、８．１６～８．２２（ｍ，１Ｈ）、７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．００～７．０９（ｍ，１Ｈ）、６．９１～６．９８（ｍ，１Ｈ）、６．８５（ｄ，１Ｈ）、６．５６～６．６８（ｍ，１Ｈ）、５．９６～６．０３（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、４．９４～５．０１（ｍ，１Ｈ）、４．３９（ｔ，２Ｈ）、３．９９（ｄｄ，２Ｈ）。化合物Ｉ－３９

ジクロロメタン中に溶解させた化合物Ｉ－２７の撹拌溶液中に、２３℃でそして等体積の

トリフルオロ酢酸を添加した。ＬＣ／ＭＳによって出発材料の完全な消費が観察されるまで、内容物を撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止させた。層を分離させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、及びブラインで有機層を洗浄した。有機層をNa_2SO_4でさらに乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－３９（１２．２ｍｇ、収率６９％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４５（ｄ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．３５（ｓ，１Ｈ）、７．１４～７．２４（ｍ，１Ｈ）、６．９９～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９２～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．７９～６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．６４（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、５．５５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．３４～４．４９（ｍ，１Ｈ）、３．２９（ｄｄ，１Ｈ）、２．８８～３．０１（ｍ，１Ｈ）、２．７９～２．８７（ｍ，１Ｈ）、２．７５（ｄｄ，１Ｈ）、１．９０～２．０２（ｍ，１Ｈ）、１．７７～１．８８（ｍ，１Ｈ）、１．５８～１．７６（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４０

ジクロロメタン中に溶解させた化合物Ｉ－２１の撹拌溶液中に、２３℃でそして等体積のトリフルオロ酢酸を添加した。ＬＣ／ＭＳによって出発材料の完全な消費が観察されるまで、内容物を撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止させた。層を分離させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、及びブラインで有機層を洗浄した。有機層をNa_2SO_4でさらに乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－４０（２２ｍｇ、収率９０％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．７３（ｄ，１Ｈ）、８．０６（ｄ，１Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．０４～７．１１（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｔ，１Ｈ）、６．８６（ｄ，１Ｈ）、６．７７（ｔ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、４．５８（ｔ，２Ｈ）、４．１３（ｄｄ，２Ｈ）、３．９８～４．０９（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－１３３

ジクロロメタン中に溶解させた化合物Ｉ－１０１の撹拌溶液中に、２３℃でそして等体積のトリフルオロ酢酸を添加した。ＬＣ／ＭＳによって出発材料の完全な消費が観察されるまで、内容物を撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、結果として生じたガムをジエチルエーテルで粉砕し、濾過し、固体をジエチルエーテルで洗浄した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－１３３（ＴＦＡ塩として、１００ｍｇ、収率８３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．１１（ｓ，１Ｈ）、８．８７（ｓ，１Ｈ）、８．４７（ｄ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．４０（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８３（ｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、５．４４～５．４９（ｍ，１Ｈ）、４．５９～４．６４（ｍ，１Ｈ）、３．７９（ｄ，１Ｈ）、３．４１～３．４６（ｍ，１Ｈ）、３．１１～３．１８（ｍ，１Ｈ）、３．０１～３．１２（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３０

２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン（２当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として２日間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた固体を１ＮのＨＣｌ溶液ですすいで、所望の化合物である化合物Ｉ－３０（５７．８ｍｇ、収率８３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δｐｐｍ８．８６（ｓ，１Ｈ）８．３６（ｄ，１Ｈ）７．７１（ｓ，１Ｈ）７．３１～７．３７（ｍ，１Ｈ）７．１３（ｄｄ，２Ｈ）６．９９～７．０４（ｍ，２Ｈ）６．０６（ｓ，２Ｈ）４．３２（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）４．１３（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）３．３７（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）２．４２（ｓ，２Ｈ）１．９５（ｔ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－４２

２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナンオキサレート（２当量）がアミン反応体であり、８当量のトリエチルアミンを使用し、ＮＭＰ中の溶液として２４時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、混合物を水ですすいだ。内容物を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～８０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４２（４２ｍｇ、収率５２％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δｐｐｍ８．７５（ｓ，１Ｈ）８．１３（ｄ，１Ｈ）７．４１（ｓ，１Ｈ）７．２０～７．３２（ｍ，１Ｈ）６．９７～７．１４（ｍ，２Ｈ）６．９０（ｓ，１Ｈ）６．８１（ｔ，１Ｈ）５．９５（ｓ，２Ｈ）４．５２（ｓ，４Ｈ）３．８０～３．８８（ｍ，４Ｈ）１．９０～２．０５（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－４３

８－オキサ－２－アザスピロ［４．５］デカン（２当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として２４時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、濃縮して固体を得、これを酢酸エチル中に溶解させた。有機層を水性１ＮのＨＣｌで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４２（６．４ｍｇ、収率１７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δｐｐｍ８．７７（ｓ，１Ｈ）８．０９（ｄ，１Ｈ）７．４４（ｓ，１Ｈ）７．２５～７．３３（ｍ，１Ｈ）７．１１（ｔ，１Ｈ）７．０５（ｓ，１Ｈ）６．９３（ｓ，１Ｈ）６．８２（ｓ，１Ｈ）５．９８（ｓ，２Ｈ）３．９２（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）３．７１～３．８４（ｍ，６Ｈ）２．００（ｔ，２Ｈ）１．６４～１．７５（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－３２

２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタンオキサレート（２当量）がアミン反応体であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として２日間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、濃縮して固体を得、これを酢酸エチル中に溶解させた。有機層を１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－３２（１９ｍｇ、収率３３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δｐｐｍ８．８３（ｓ，１Ｈ）８．２４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）７．５７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）７．２９～７．３３（ｍ，１Ｈ）７．０３～７．１６（ｍ，２Ｈ）６．９１～７．０１（ｍ，２Ｈ）５．９９～６．０５（ｍ，２Ｈ）４．２８～４．６１（ｍ，４Ｈ）３．９９（ｓ，２Ｈ）３．８８（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４７

２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナンオキサレート（２当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ＮＭＰ中の溶液として２時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、濃縮して固体を得、これを酢酸エチル中に溶解させた。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４７（４２．３ｍｇ、収率６６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δｐｐｍ８．６７～８．７６（ｍ，１Ｈ）８．１２（ｄ，１Ｈ）７．４０（ｓ，１Ｈ）７．１９～７．２８（ｍ，１Ｈ）７．０２～７．１０（ｍ，１Ｈ）６．９９（ｔ，１Ｈ）６．８８（ｄ，１Ｈ）６．７９（ｔ，１Ｈ）５．８９～５．９５（ｍ，２Ｈ）４．３８～４．４９（ｍ，４Ｈ）４．０５～４．１０（ｍ，２Ｈ）３．７１～３．７９（ｍ，２Ｈ）１．９２～１．９８（ｍ，２Ｈ）１．５８～１．６８（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４４

ｔｅｒｔ－ブチル２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキシレート（２当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ＴＨＦ中の溶液として２日間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４４（５１．６ｍｇ、収率６７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ８．７７（ｓ，１Ｈ）８．１５（ｄ，１Ｈ）７．４３（ｓ，１Ｈ）７．２３～７．３３（ｍ，１Ｈ）７．１１（ｔ，１Ｈ）７．０５（ｔ，１Ｈ）６．９２（ｓ，１Ｈ）６．８３（ｔ，１Ｈ）５．９７（ｓ，２Ｈ）３．７９～４．０９（ｍ，４Ｈ）３．４３～３．５２（ｍ，２Ｈ）３．３０（ｓ，２Ｈ）１．８９（ｔ，２Ｈ）１．７２（ｂｒ．ｓ．，４Ｈ）１．４９（ｓ，９Ｈ）。

化合物Ｉ－４５

ｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－カルボキシレート（２当量）がアミン反応体であり、１当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として２日間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４５（４８．３ｍｇ、収率６４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ８．７５（ｓ，１Ｈ）８．０４～８．１３（ｍ，１Ｈ）７．４０（ｓ，１Ｈ）７．２４～７．３２（ｍ，１Ｈ）７．１０（ｔ，１Ｈ）７．０３（ｔ，１Ｈ）６．８９（ｓ，１Ｈ）６．８２（ｔ，１Ｈ）５．９６（ｓ，２Ｈ）３．８５～３．９８（ｍ，２Ｈ）３．６９～３．８２（ｍ，２Ｈ）３．４９（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）３．３０～３．４３（ｍ，４Ｈ）１．４８（ｄ，９Ｈ）。

化合物Ｉ－６１

３，３－ジフルオロアゼチジン（ＨＣｌ塩として、１当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりに２当量のヒューニッヒ塩基を使用し、ＮＭＰ中の溶液として３時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１（３７ｍｇ、収率７１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４４（ｄ，１Ｈ）８．２２（ｄ，１Ｈ）７．３０（ｓ，１Ｈ）７．１４～７．２１（ｍ，１Ｈ）６．９１～７．０４（ｍ，２Ｈ）６．８１（ｔ，１Ｈ）６．５４～６．５９（ｍ，１Ｈ）５．９５（ｓ，２Ｈ）４．６０～４．７１（ｍ，４Ｈ）。化合物Ｉ－６２

４，４－ジフルオロピペリジン（ＨＣｌ塩として、１当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりに２当量のヒューニッヒ塩基を使用し、ＮＭＰ中の溶液として３時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６２（４０．４ｍｇ、収率７１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４３（ｄ，１Ｈ）８．２２（ｄ，１Ｈ）７．２４～７．２５（ｍ，１Ｈ）７．１２～７．２１（ｍ，１Ｈ）６．９１～７．０４（ｍ，２Ｈ）６．８２（ｔ，１Ｈ）６．５６（ｄ，１Ｈ）５．９４（ｓ，２Ｈ）３．９４～４．０２（ｍ，４Ｈ）２．０４～２．１７（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－６３

３，３－ジフルオロ－ピロリジン（ＨＣｌ塩として、１当量）がアミン反応体であり、ト

リエチルアミンの代わりに２当量のヒューニッヒ塩基を使用し、ＮＭＰ中の溶液として３時間にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６３（４１．５ｍｇ、収率７１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．４３（ｄ，１Ｈ）８．１９（ｄ，１Ｈ）７．２９（ｓ，１Ｈ）７．１１～７．２２（ｍ，１Ｈ）６．９０～７．０４（ｍ，２Ｈ）６．７８～６．８７（ｍ，１Ｈ）６．５６（ｄ，１Ｈ）５．９４（ｓ，２Ｈ）３．９８～４．１８（ｍ，４Ｈ）２．４０～２．５４（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－１６６

Ｎ－ベンジルグリシンエチルエステル（１当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として２４時間にわたって８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１６６（３３ｍｇ、４７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．４２（ｄ，１Ｈ）８．２３（ｄ，１Ｈ）７．２８～７．３９（ｍ，５Ｈ）７．２３（ｄ，１Ｈ）７．１２～７．２１（ｍ，１Ｈ）６．９１～７．０５（ｍ，２Ｈ）６．８３（ｔ，１Ｈ）６．５３（ｄ，１Ｈ）５．９４（ｓ，２Ｈ）５．００（ｓ，２Ｈ）４．２０～４．２４（ｍ，２Ｈ）４．１４～４．２０（ｍ，２Ｈ）１．２１（ｔ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－１６７

エチルＮ－メチルアミノアセテート（ＨＣｌ塩として、１当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ中の溶液として２４時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離させ、そのその有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１６７（７７ｍｇ、収率７９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．４６（ｄ，１Ｈ）８．２２（ｄ，１Ｈ）７．２８（ｄ，１Ｈ）７．１５～７．２５（ｍ，１Ｈ）６．９５～７．０６（ｍ，２Ｈ）６．８１～６．８９（ｍ，１Ｈ）６．５８（ｄ，１Ｈ）５．９５～６．００（ｍ，２Ｈ）４．３５（ｓ，２Ｈ）４．２３（ｑ，２Ｈ）３．４３（ｄ，３Ｈ）１．２５（ｔ，３Ｈ）。化合物Ｉ－１７６

ＴＨＦ（３８５μｌ）及びＭｅＯＨ（３８５μｌ）中の、化合物Ｉ－１６７（７０ｍｇ、１当量）及び水酸化ナトリウム［１．０Ｎ水溶液］（７７０μｌ、５当量）の混合物を、２４時間にわたって室温で撹拌した。混合物を１ＮのＨＣｌ（５当量）で反応停止させた。形成された白色の沈降物を濾過によって収集し、最小量のエーテルですすぎ、乾燥させて、化合物Ｉ－１７６（５２ｍｇ、収率７９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．１１（ｄ，１Ｈ）８．３４（ｄ，１Ｈ）７．５４（ｓ，１Ｈ）７．３０～７．３７（ｍ，１Ｈ）７．１９～７．２５（ｍ，２Ｈ）７．１１（ｔ，１Ｈ）６．８６（ｔ，１Ｈ）５．９０（ｓ，２Ｈ）４．４１～４．４５（ｍ，２Ｈ）３．３２（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－１６８

ＴＨＦ（１４１μｌ）及びＭｅＯＨ（１４１μｌ）中の、化合物Ｉ－１６７（３０ｍｇ、１当量）及び水酸化ナトリウム［１．０Ｎ水溶液］（５７μｌ、１当量）の混合物を、２４時間にわたって室温で撹拌した。それを１ＮのＨＣｌ（１当量）で処理した。混合物をジクロロメタン（１００ｍｌ）中に希釈し、水（５０ｍｌ）で洗浄した。有機層を乾燥さ

せ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。カラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール）によってこの油を精製して、化合物Ｉ－１６８（１０ｍｇ、収率３６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ８．７４（ｄ，１Ｈ）８．２０（ｄ，１Ｈ）７．３３～７．４３（ｍ，５Ｈ）７．２２～７．３２（ｍ，３Ｈ）６．９９～７．１３（ｍ，３Ｈ）６．８４（ｄ，２Ｈ）５．９５（ｓ，２Ｈ）５．０５（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－２１８
ＤＭＦ（５６３μｌ）中の化合物Ｉ－１７６（４８ｍｇ、１当量）、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１４ｍｇ、１．５当量）、ＥＤＣ（３２ｍｇ、１．５当量）、及びＤＭＡＰ（２１ｍｇ、１．５当量）の混合物を、２時間にわたって室温で撹拌した。混合物を酢酸エチル（１００ｍｌ）中に希釈し、水（５０ｍｌ×３）で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。カラムクロマトグラフィによってこの油を精製して、化合物Ｉ－２１８（２６ｍｇ、収率５１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ８．６３～８．６８（ｍ，１Ｈ）８．０８（ｄ，１Ｈ）７．３０（ｓ，１Ｈ）７．１３～７．２０（ｍ，１Ｈ）６．９６～７．０２（ｍ，１Ｈ）６．９２（ｔ，１Ｈ）６．７７（ｓ，１Ｈ）６．７１（ｔ，１Ｈ）５．８５（ｓ，２Ｈ）４．１７（ｓ，２Ｈ）３．５５（ｓ，３Ｈ）３．３０～３．３４（ｍ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２２３
Ｎ－メチル－１－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メタンアミン（ＨＣｌ塩として、１当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン中の溶液として２４時間にわたって８５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。そのその有機層を１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２２３（１６．３ｍｇ、収率２１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４６（ｄ，１Ｈ）８．２５（ｄ，１Ｈ）７．１５～７．２２（ｍ，２Ｈ）６．９６（ｔ，１Ｈ）６．８４（ｔ，１Ｈ）６．６１（ｄ，１Ｈ）５．９５（ｓ，２Ｈ）５．０３（ｓ，２Ｈ）３．５２（ｄ，３Ｈ）２．３８（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－１４
２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－ニトロピリミジン－４－オール（１当量）（この中間体は、以前の特許、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号にあった）（２５ｍｇ、１当量）を、ＰＯＣｌ$_{3}$（４５７μｌ、７５当量）で処理し、１．５時間にわたって還流において撹拌した。内容物を真空中で濃縮し、残渣をトルエン（×２）で共沸させた。残渣をＴＨＦ（０．７ｍＬ）中に再溶解させ、モルホリン（１７１μｌ、３０当量）で処理した。内容物を４０℃に加熱し、反応物を１．５時間にわたって撹拌した。残渣を酢酸エチル及び水の１：１混合物に移した。層を分離させ、水層を酢酸エチル（×３）で抽出した。有機部分を合わせ、ブラインで洗浄した。混合物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物Ｉ－１４（３０ｍｇ、９７％）を淡黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４７（ｄ，１Ｈ）、８．３６（ｄ，１Ｈ）、８．０９～８．１６（ｍ，１Ｈ）、７．６９（ｄｄ，１Ｈ）、７．４１（ｄ，１Ｈ）、７．２０（ｔ，１Ｈ）、６．６６～６．７０（ｍ，１Ｈ）、６．４５（ｄ，１Ｈ）、６．０６（ｓ，２Ｈ）、３．７９～３．８６（ｍ，４Ｈ）、３．７４（ｍ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－１５
メタノール中の化合物Ｉ－１４（３０ｍｇ、１当量）の溶液を、パラジウム炭素（７ｍｇ、１０重量％のパラジウム、０．１当量）で処理し、水素雰囲気下に配置した。２３℃で

２時間にわたって内容物を撹拌した。セライトで内容物を濾過し、メタノールで溶出させた。内容物を真空中で濃縮し、０～７０％（アセトニトリル：メタノール＝７：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物Ｉ－１５（１１．５ｍｇ、３９％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４３（ｄ，１Ｈ）、８．３６（ｄ，１Ｈ）、７．３５（ｄ，１Ｈ）、６．８０（ｔ，１Ｈ）、６．５９～６．５３（ｍ，１Ｈ）、６．４９～６．４０（ｍ，２Ｈ）、６．１１（ｄｄ，１Ｈ）、５．９３～５．８２（ｍ，２Ｈ）、３．８７～３．７６（ｍ，４Ｈ）、３．７２（ｄ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－７０
トルエン中の化合物Ｉ－３７の溶液を、イソシアン酸エチル（３当量）で処理し、２０分にわたって９０℃に加熱した。結果として生じた沈降物を濾過し、トルエンですすいだ。固体を収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－７０（７ｍｇ、収率３６％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，１Ｈ）、７．７７（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．１４～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．０７～７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８３（ｔ，１Ｈ）、５．９４（ｄ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、５．７６（ｔ，１Ｈ）、４．１７（ｄ，１Ｈ）、３．９４（ｄ，１Ｈ）、３．６９（ｄｔ，１Ｈ）、３．５２（ｔ，１Ｈ）、３．２２（ｄｄ，１Ｈ）、３．０２（五重項、２Ｈ）、１．８５（ｄ，１Ｈ）、１．７１～１．８１（ｍ，１Ｈ）、１．４３～１．６２（ｍ，２Ｈ）、０．９７（ｔ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－７１
トルエン中の化合物Ｉ－４０の溶液を、イソシアン酸エチル（３当量）で処理し、２０分にわたって９０℃に加熱した。結果として生じた沈降物を濾過し、トルエンですすいだ。固体を収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－７１（３ｍｇ、収率１６％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，１Ｈ）、７．４９～７．５５（ｍ，１Ｈ）７．２９～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、６．５２～６．６１（ｍ，１Ｈ）、６．０２（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．５１～４．５９（ｍ，１Ｈ）、４．４７（ｍ，２Ｈ）、４．０６（ｄ，２Ｈ）、２．９４～３．０７（ｍ，２Ｈ）、０．９９（ｔ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－１３６
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－１３３の溶液を、イソシアン酸エチル（１．１当量）及びトリエチルアミン（２当量）で処理し、１時間にわたって２３℃で撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジエチルエーテル中に再懸濁した。結果として生じた沈降物を濾過し、ジエチルエーテルですすいだ。固体を収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－１３６（２．９ｍｇ、収率２８％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０９（ｓ，１Ｈ）、８．２６～８．３９（ｍ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．７８～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．６３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、５．９０（ｍ，２Ｈ）、４．９０～５．１９（ｍ，１Ｈ）４．４３（ｄ，１Ｈ）、４．３０（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．９１（ｄ，１Ｈ）、３．４８（ｄ，１Ｈ）、３．２２（ｄ，１Ｈ）、２．９９～３．０５（ｍ，３Ｈ）、１．０１（ｔ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－１３４
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－１３３の溶液を、塩化プロピオニル（１．１当量）及びトリエチルアミン（２当量）で処理し、１時間にわたって２３℃で撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジエチルエーテル中に再懸濁した。結果として生じた沈降物を濾過し、ジエチルエーテルですすいだ。固体を収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－１３４（３．５ｍｇ、収率３５％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．１０（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｄ，１Ｈ）、７．４９～７．６４（ｍ，１Ｈ）、７．２８～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．１５～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、４．７９（ｄ，１Ｈ）、４．２４～４．４５（ｍ，２Ｈ）、３．９１（ｄ，１Ｈ）、３．６７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．５８（ｄ，１Ｈ）、２．８７～３．００（ｍ，１Ｈ）、２．３１～２．４０（ｍ，２Ｈ）、０．９３～１．０４（ｍ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－１３５

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－１３３の溶液を、クロロギ酸メチル（１．１当量）及びトリエチルアミン（２当量）で処理し、１時間にわたって２３℃で撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジエチルエーテル中に再懸濁した。結果として生じた沈降物を濾過し、ジエチルエーテルですすいだ。固体を収集し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－１３５（３．５ｍｇ、収率３７％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８２（ｓ，１Ｈ）、８．４１（ｄ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｔ，１Ｈ）、７．０７（ｔ，１Ｈ）、６．８８～６．９７（ｍ，２Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、５．５１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．６８（ｄ，１Ｈ）、４．５８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．０９（ｄ，１Ｈ）、３．７９～３．９５（ｍ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、３．５２～３．６２（ｍ，１Ｈ）、３．３５～３．４５（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－４９及び化合物Ｉ－５０

ジクロロメタン（１ｍＬ）中の１－メチルシクロプロパンカルボン酸（１４１ｍｇ、１０当量）の溶液を、塩化オキサリル（０．１１ｍＬ、９当量）で処理し、発泡が観察されなくなるまで内容物を撹拌した。次いで、結果として生じた溶液を、ジクロロメタン（０．３５ｍＬ）及びピリジン（０．３５ｍＬ）中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４－アミン（１当量、５０ｍｇ、この中間体は、以前の特許出願公開、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載された）の冷却した（０℃）溶液に５分にわたって少量ずつ添加した。混合物を６０℃に加熱し、２４時間にわたって撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。層を分離させ、酢酸エチル（×３）及びジクロロメタン（×１）で水層を抽出した。有機部分を合わせ、ブラインで洗浄した。混合物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～６０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物Ｉ－４９（１８．５ｍｇ、３０％）を白色の固体として、透明な油としてのＩ－５０（１６．２ｍｇ、２２％）とともにもたらした。

化合物Ｉ－４９　Ｈ^1　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５７（ｄ，１Ｈ）、８．４３（ｄ，１Ｈ）、８．０１（ｓ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．２２～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｔ，１Ｈ）、６．９８～６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．７８（ｔ，１Ｈ）、６．５７（ｄ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、１．４８（ｓ，３Ｈ）、１．３８～１．３２（ｍ，２Ｈ）、０．７９～０．７３（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５０　Ｈ^1　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６４（ｄ，１Ｈ）、８．４７～８．４４（ｍ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、７．２２～７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｄ，１Ｈ）、６．９７（ｔ，１Ｈ）、６．９３～６．８７（ｍ，１Ｈ）、６．５５～６．５３（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、１．５３～１．４８（ｍ，４Ｈ）、１．２２（ｓ，６Ｈ）、０．８５～０．７９（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－５１及び化合物Ｉ－５２

ＴＨＦ（０．７ｍＬ）中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４－アミン（１当量、以前の特許出願公開、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号におけるこの中間体）（上記参照）（５０ｍｇ、１当量）の溶液を、０℃に冷却し、ＬｉＨＭＤＳ（０．１６ｍＬ、１．１当量、１Ｍ溶液）で処理し、２０分にわたって撹拌した。次いで、反

応物をクロロギ酸メチル（４４μＬ、４当量）で処理した。反応混合物を２０分にわたって０℃で撹拌し、次いで１時間にわたって２３℃に温めた。反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させた。層を分離させ、酢酸エチル（２回）及びジクロロメタン（３回）で水層を抽出した。有機部分を合わせ、ブラインで洗浄した。混合物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物Ｉ－５１（５．３ｍｇ、９％）を灰白色の固体として、白色の固体としての化合物Ｉ－５２（１３．１ｍｇ、２０％）とともにもたらした。

化合物Ｉ－５１　^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．５６（ｓ，１Ｈ）、８．４５（ｓ，１Ｈ）、７．４１（ｓ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｔ，１Ｈ）、６．９５（ｍ，１Ｈ）、６．８１（ｍ，１Ｈ）、６．６１（ｓ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、３．８７（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５２　^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．７７（ｓ．，１Ｈ）、８．４７（ｓ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．２１（ｍ，１Ｈ）、７．０７～６．９３（ｍ，２Ｈ）、６．８４（ｍ，１Ｈ）、６．５９（ｓ，１Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）、３．８３（ｓ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－１４４

小さなバイアル内で、化合物Ｉ－５８（０．０２２ｇ、０．０４７ミリモル）をＤＣＭ（体積：２．０ｍｌ）で希釈し、次いでＣＤＩ（２８ｍｇ、０．１７３ミリモル）を投入した。次いで、ＬＣ／ＭＳによって出発酸の完全な消費が認められるまで、反応混合物を４５℃に加熱した。この時、シクロプロパンスルホンアミド（２２．８６ｍｇ、０．１８９ミリモル）及びＤＢＵ（７．１１μｌ、０．０４７ミリモル）を添加し、反応物を追加の３０分にわたって加熱した。この時、１ＮのＨＣｌで反応物を反応停止させ、次いでＤＣＭで希釈した。層を分離させ、水性部分をＤＣＭでもう２回抽出した。有機部分を合わせ、乾燥させ（Na_2SO4）、濾過し、濃縮した。０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配を用いるSiO_2クロマトグラフィを使用して粗製材料を精製して、所望のアシルスルホンアミドである化合物Ｉ－１４４（１６ｍｇ、収率５４％）をもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１０．６２（ｂｓ，１Ｈ）、８．４３（ｄ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．１９（ｄｄ，１Ｈ）、７．０３～６．９５（ｍ，２Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、６．６９（ｓ，１Ｈ）、５．９６（ｄｄ，２Ｈ）、４．２０～４．１２（ｍ，１Ｈ）、２．８７～２．７９（ｍ，１Ｈ）、２．３０～２．２４（ｍ，１Ｈ）、２．０２～１．９２（ｍ，１Ｈ）、１．８６～１．７０（ｍ，４Ｈ）、１．３０～０．８６（ｍ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－１５７

化合物Ｉ－８８を出発カルボン酸として使用したことを除いて、化合物Ｉ－１４４について記載したものと同じ手順を使用して表題化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィによる精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－１５７（１０ｍｇ、収率５５％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．１８（ｄ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．２５（ｄｄ，１Ｈ）、７．０７（ｔ，１Ｈ）、７．００（ｔ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９６（ｄｄ，２Ｈ）、４．６６～４．６２（ｍ，１Ｈ）、２．８８～２．８３（ｍ，１Ｈ）、１．９３～１．８３（ｍ，２Ｈ）、１．３１～１．２７（ｍ，２Ｈ）、１．１６～１．１０（ｍ，１Ｈ）、１．０４（ｄ，３Ｈ）、０．９７（ｄ，３Ｈ）、０．９２～０．７８（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－１８７

化合物Ｉ－８９を出発カルボン酸として使用したことを除いて、化合物Ｉ－１４４について記載したものと同じ手順を使用して表題化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィによる精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－１８７（３３ｍｇ、収率８０％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）δ１１．９２（ｓ，１Ｈ）、９．０９（

ｄ，１Ｈ）、８．３３（ｄ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．２９（ｄｄ，１Ｈ）、７．１８（ｔ，１Ｈ）、７．１２（ｄ，１Ｈ）、７．０７（ｔ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，１Ｈ）、５．８７（ｓ，２Ｈ）、４．５０（ｄ，１Ｈ）、３．１９（ｄ，３Ｈ）、２．９５～２．８７（ｍ，１Ｈ）、２．４２～２．３５（ｍ，１Ｈ）、１．０５（ｄ，３Ｈ）、１．０２～０．９４（ｍ，２Ｈ）、０．８９（ｄ，３Ｈ）、０．８７～０．８３（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－２７２

（Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタン酸がアミン反応体であり、中間体１の代わりに３－（３－（４－クロロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（化合物Ｉ－２４に関する手順において記載された合成）を使用し、７２時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２７２（４ｍｇ、収率８％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９８（ｂｓ，１Ｈ）、９．０７（ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｂｓ，２Ｈ）、７．４８（ｂｓ，１Ｈ）、７．３０（ｄｄ，１Ｈ）、７．１９（ｔ，１Ｈ）、７．０７（ｔ，１Ｈ）、６．８４（ｂｓ，１Ｈ）、６．６０（ｂｓ，１Ｈ）、５．８６（ｓ，２Ｈ）、５．２４（ｂｓ，１Ｈ）、２．９４（ｂｓ，３Ｈ）、２．３０（ｂｓ，１Ｈ）、１．０２（ｄ，３Ｈ）、０．７７（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－７４

中間体１をＴＨＦ中に溶解させ、０℃に冷却した。別個のバイアル内で、１Ｈ－ピラゾール（１当量）をＴＨＦで希釈し、次いで水素化ナトリウム（分散油中で６０％、１当量）を投入して、ナトリウム塩を生成した。内容物を１５分にわたって撹拌させた。この時、中間体１の溶液にナトリウム塩を少量ずつ添加した。ＬＣ／ＭＳ上で観察されたときに出発材料が消費されたら、水性１ＮのＨＣｌで反応物を反応停止させ、混合物をジクロロメタン（３回）で抽出した。有機部分を合わせ、乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を使用して粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－７４（４１ｍｇ、収率７２％）をもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１０（ｔ，１Ｈ）、９．０３（ｄｄ，１Ｈ）、８．８０～８．７９（ｍ，１Ｈ）、８．０２～８．００（ｍ，１Ｈ）、７．８１（ｄ，１Ｈ）、７．３４～７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｔ，１Ｈ）、７．２３～７．１８（ｍ，１Ｈ）、７．０９（ｔ，１Ｈ）、６．８８（ｔ，１Ｈ）、６．７２～６．７０（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－２７３

２－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）酢酸塩酸塩を使用して、一般的手順Ｂに従ってこの化合物を合成した。出発材料の完全な消費後、この溶液を、ｐＨ約１０まで水性１Ｎ水酸化ナトリウムで希釈した。ジエチルエーテルを添加し、層を分離させた。ｐＨ約２まで水性１Ｎ塩化水素酸で水層を酸性化させた。酢酸エチルを添加し、層を再び分離させた。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１５％のメタノール）による精製は、化合物Ｉ－２７３（６ｍｇ、２３％）を白色の固体として提供した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７３（ｍ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．２７～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．０９～６．９９（ｍ，２Ｈ）、６．８７～６．８６（ｍ，１Ｈ）、６．８０（ｔ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、４．６１～４．５５（ｍ，２Ｈ）、４．４５（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－２７４

３－（（メチルアミノ）メチル）安息香酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、ジオキサン中の溶液として２時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の抽出溶媒として酢酸エチルを使用し

た。粗製化合物である化合物Ｉ－２７４（２０ｍｇ、収率６８％）を、さらなる精製を必要としなかった白色の固体として単離させた。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７６（ｍ，１Ｈ）、８．２９（ｄ，１Ｈ）、８．０８（ｓ，１Ｈ）、７．９７（ｄ，１Ｈ）、７．６５～７．６３（ｍ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．４８（ｔ，１Ｈ）、７．３０～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．１０～７．０１（ｍ，２Ｈ）、６．９４～６．８８（ｍ，２Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、５．１６（ｓ，２Ｈ）、３．４８（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２７５
４－（（メチルアミノ）メチル）安息香酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の抽出溶媒として酢酸エチルを使用した。粗製化合物である化合物Ｉ－２７５（１７ｍｇ、収率６３％）を、さらなる精製を必要としなかった白色の固体として単離させた。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．８８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、９．０５（ｍ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，１Ｈ）、７．８７（ｄ，２Ｈ）、７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．４４（ｄ，２Ｈ）、７．３２～７．２７（ｍ，１Ｈ）、７．２１～７．１９（ｍ，２Ｈ）、７．０７（ｔ，１Ｈ）、６．８３（ｔ，１Ｈ）、５．８６（ｓ，２Ｈ）、４．９５（ｓ，２Ｈ）、３．２４（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２７６
１Ｈ－テトラゾール－５－アミン及びジオキサンを溶媒として使用して、一般的手順Ｂに従ってこの化合物を合成した。粗製残渣をジクロロメタン中に懸濁し、濾過した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール）によって濾液を精製して、化合物Ｉ－２７６（０．４ｍｇ、収率２％）を白色のフィルムとして提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７５（ｍ，１Ｈ）、８．４２（ｄ，１Ｈ）、７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、７．０５～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８９～６．８３（ｍ，２Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－２７７
３－アミノ－３－メチルブタン酸を使用して、一般的手順Ｂに従ってこの化合物を合成し、６８時間にわたって８０Ｃに内容物を加熱した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール）による精製は、化合物Ｉ－２７７（１．３ｍｇ、収率５％）を白色のフィルムとして提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７４（ｍ，１Ｈ）、８．０２（ｄ，１Ｈ）、７．３４（ｄ，１Ｈ）、７．２７～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．００（ｍ，２Ｈ）、６．８９～６．８３（ｍ，２Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、３．０３（ｓ，２Ｈ）、１．６６（ｓ，６Ｈ）。化合物Ｉ－２７８
５－（アミノメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンを使用して、一般的手順Ｂに従ってこの化合物を合成し、４０時間にわたって９０℃で内容物を撹拌した。１Ｎ水性塩化水素酸及び酢酸エチルで粗製反応混合物を希釈した。層を分離させ、水層を真空下で濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む水中２０～５０％のアセトニトリル、２０分勾配）による精製は、化合物Ｉ－２７８（１３ｍｇ、収率３５％）を褐色の固体として提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８２（ｓ，１Ｈ）、８．２８（ｄ，１Ｈ）、７．７３～７．６４（ｍ，３Ｈ）、７．３２～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０３（ｍ，２Ｈ）、６．９９～６．９５（ｍ，２Ｈ）、６．５４（ｄ，１Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、４．７３（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－２７９
溶媒としてのジオキサンとともに２－（（メチルアミノ）メチル）安息香酸のトリフルオロ酢酸塩を使用して、一般的手順Ｂに従ってこの化合物を合成し、２日間にわたって９０℃で内容物を加熱した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）による粗製反応混合物の精製は、化合物Ｉ－２７９（１５ｍｇ、

収率３７％）を白色の固体として提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１３．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、９．１０（ｍ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，１Ｈ）、７．９４（ｄ，１Ｈ）、７．５６～７．５２（ｍ，１Ｈ）、７．４４（ｓ，１Ｈ）、７．４１～７．２９（ｍ，３Ｈ）、７．２４～７．１９（ｍ，２Ｈ）、７．１２～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．８５～６．８１（ｍ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、５．２４（ｓ，２Ｈ）、３．３０（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２８０
抽出溶媒としての酢酸エチルとともに４－（アミノメチル）安息香酸を使用して、一般的手順Ｂに従ってこの化合物を合成した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）による粗製反応混合物の精製は、化合物Ｉ－２８０（３．４ｍｇ、収率９％）を白色の固体として提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８１（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｄ，１Ｈ）、８．０２（ｄ，２Ｈ）、７．５８（ｄ，２Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．３３～７．２７（ｍ，１Ｈ）、７．１３～７．０４（ｍ，２Ｈ）、６．９５～６．９１（ｍ，２Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、５．０１（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－２８１
６－メチルピペリジン－２－カルボン酸を使用して、一般的手順Ｂに従ってこの化合物を合成した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール）による粗製反応混合物の精製は、化合物Ｉ－２８１（３．４ｍｇ、収率９％）を白色の固体として提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７５（ｄ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｔｄ，１Ｈ）、６．８８（ｄ，１Ｈ）、６．８２～６．７８（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、５．４６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、２．４６～２．４３（ｍ，１Ｈ）、１．９１～１．７２（ｍ，４Ｈ）、１．６３～１．６０（ｍ，２Ｈ）、１．３５（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２８２及びＩ－２８３
（１Ｒ，４Ｓ）－４－メチルピペリジン－２－カルボン酸及び（１Ｓ，４Ｓ）－４－メチルピペリジン－２－カルボン酸の混合物を使用して、一般的手順Ｂに従ってこれらを合成した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール）による粗製反応混合物の精製は、化合物Ｉ－２８２（１５ｍｇ、収率３９％）を白色の固体として提供した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む水中５～７５％のアセトニトリル）による混合留分の再精製は、化合物Ｉ－２８３（４ｍｇ、収率１０％）を提供した。
化合物Ｉ－２８２：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７４（ｍ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．４１（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．２１（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．０４（ｍ，１Ｈ）、７．０１～６．９８（ｍ，１Ｈ）、６．８４（ｍ，１Ｈ）、６．８１～６．７８（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、４．４４（ｄｄ，１Ｈ）、４．０４～３．９８（ｍ，１Ｈ）、３．６５～３．６０（ｍ，１Ｈ）、２．１９（ｄｔ，１Ｈ）、１．９３～１．７０（ｍ，３Ｈ）、１．４６～１．３８（ｍ，１Ｈ）、１．０４（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２８３：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７７（ｄ，１Ｈ）、８．２８（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．１０～７．００（ｍ，２Ｈ）、６．９２（ｄ，１Ｈ）、６．８８～６．８５（ｍ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、５．６８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、４．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、２．４４～２．３９（ｍ，１Ｈ）、１．８７～１．８２（ｍ，１Ｈ）、１．７４～１．６５（ｍ，１Ｈ）、１．５８～１．５０（ｍ，１Ｈ）、１．３８～１．２８（ｄｑ，１Ｈ）、１．００（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２３７
（Ｒ）－Ｎ，２－ジメチル－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロパン－１－アミン（２当量）を使用して、一般的手順Ｂに従ってこの化合物を合成した。逆相ＨＰＬＣ（

０．１％のＴＦＡを含む水中５～７５％のアセトニトリル）による粗製反応混合物の精製は、化合物Ｉ－２３７（４ｍｇ、収率２３％）を透明な油として提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８０（ｍ，１Ｈ）、８．３１（ｄ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．０１（ｍ，３Ｈ）、６．９６（ｍ，１Ｈ）、６．０５（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｄ，１Ｈ）、５．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．３５（ｄ，３Ｈ）、２．８６～２．８０（ｍ，１Ｈ）、１．０７（ｄ，３Ｈ）、０．９０（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２８４
（Ｒ）－２－メチル－１－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）プロパン－１－アミンを使用して、一般的手順Ｂに従ってこの化合物を合成した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール）による粗製反応混合物の精製は、化合物Ｉ－２８４（１６ｍｇ、収率３７％）を白色の固体として提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７５（ｍ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，１Ｈ）、７．２７～７．２１（ｍ，２Ｈ）、７．０６～７．０３（ｍ，１Ｈ）、７．０１～６．９８（ｍ，１Ｈ）、６．８８（ｄ，１Ｈ）、６．８２～６．７８（ｍ，１Ｈ）、５．９６（ｄ，１Ｈ）、５．９１（ｄ，１Ｈ）、５．５０（ｄ，１Ｈ）、２．６１～２．５２（ｍ，１Ｈ）、１．１４（ｄ，３Ｈ）、０．９３（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２８５
０℃のジクロロメタン中の化合物Ｉ－１４７（以前に記載、１当量）及びピリジン（５０当量）の溶液に、３０秒間にわたって塩化シクロプロパンカルボニル（１．２当量）を添加した。この溶液を直ちに室温に温め、追加の２．５時間にわたって撹拌した。飽和水性塩化アンモニウム及びジクロロメタンで希釈した後、層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール）による精製は、化合物Ｉ－２８５（１１ｍｇ、収率３４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７３（ｍ，１Ｈ）、８．１８（ｄ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．２７～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．０４（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｔ，１Ｈ）、６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．７７（ｔ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、３．９８～３．９５（ｍ，４Ｈ）、３．４６～３．４４（ｍ，４Ｈ）、１．６５～１．５９（ｍ，１Ｈ）、０．９２～０．８４（ｍ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－２２９
２－（ピペリジン－３－イル）酢酸がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりに６当量のヒューニッヒ塩基を使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、結果として生じた粗製材料を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２２９（８．１ｍｇ、収率３２％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８４（ｍ，１Ｈ）、８．２８（ｍ，１Ｈ）、７．７３（ｍ，１Ｈ）、７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｍ，２Ｈ）、６．９８（ｍ，２Ｈ）、６．０４（ｓ，２Ｈ）、４．９６（ｍ，１Ｈ）、４．６７（ｍ，１Ｈ）、３．５４（ｍ，１Ｈ）、３．２７（ｍ，１Ｈ）、２．４２（ｍ，２Ｈ）、２．２５（ｍ，１Ｈ）、２．００（ｍ，２Ｈ）、１．７９（ｍ，１Ｈ）、１．５４（ｍ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－２３０及び化合物Ｉ－２３１
２－（ピペリジン－４－イル）酢酸及びメチル２－（ピペリジン－４－イル）アセテートの混合物がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりに６当量のヒューニッヒ塩基を使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、結果として生じた粗製材料を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２３０（６．５ｍｇ、収率２５％）を固体として、そして化合物Ｉ－２３１（１６．２ｍｇ、収率６１％）を固体としてもたらした。

化合物Ｉ－２３０についての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ８．８３（ｍ，１Ｈ）、８．２６（ｍ，１Ｈ）、７．６３（ｍ，１Ｈ）、７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｍ，２Ｈ）、６．９７（ｍ，２Ｈ）、６．０３（ｓ，２Ｈ）、４．９８（ｍ，２Ｈ）、３．４０（ｍ，１Ｈ）、２．３５（ｍ，２Ｈ）、２．２５（ｍ，１Ｈ）、２．０４（ｍ，２Ｈ）、１．５０（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－２３１についての^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ８．８４（ｍ，１Ｈ）、８．３０（ｍ，１Ｈ）、７．６６（ｍ，１Ｈ）、７．２８～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．０５～７．１７（ｍ，２Ｈ）、７．００（ｄ，２Ｈ）、６．０４（ｓ，２Ｈ）、４．９３～５．０２（ｍ，２Ｈ）、３．７０（ｓ，３Ｈ）、３．３５～３．４５（ｍ，２Ｈ）、２．３５８（ｄ，２Ｈ）、２．２２～２．３４（ｍ，１Ｈ）、１．９９～２．０８（ｍ，２Ｈ）、１．５０（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）。

化合物Ｉ－２３２

２－アミノ－４－メトキシブタン酸がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりに６当量のヒューニッヒ塩基を使用し、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、結果として生じた粗製材料を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２３２（１０ｍｇ、収率４０％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８０（ｍ，１Ｈ）、８．３２（ｍ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．０８（ｍ，２Ｈ）、６．９６（ｍ，２Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、５．１１（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｍ，２Ｈ）、３．３５（ｓ，３Ｈ）、２．４３（ｍ，１Ｈ）、２．２１（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－２３４

３－（ピペリジン－４－イル）プロパン酸がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を窒素流下で除去し、結果として生じた粗製材料を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２３４（１３ｍｇ、収率４９％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８１～８．８６（ｍ，１Ｈ）、８．２５～８．３１（ｍ，１Ｈ）、７．６１～７．６７（ｍ，１Ｈ）、７．２９～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．０５～７．１６（ｍ，２Ｈ）、６．９５～７．０２（ｍ，２Ｈ）、６．０４（ｓ，２Ｈ）、４．９３～５．０２（ｍ，２Ｈ）、３．３７（ｓ，２Ｈ）、２．３６～２．４５（ｍ，２Ｈ）、１．９６～２．０６（ｍ，２Ｈ）、１．７６～１．８８（ｍ，１Ｈ）、１．６１～１．７０（ｍ，２Ｈ）、１．３５～１．４８（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－２８６４－（アミノメチル）フェノールがアミン反応体（１．１当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（１０：１）中の溶液として１２時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。４０分にわたって１～５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２８６（１７．７ｍｇ、収率４８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４５（ｄ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、７．１６～７．２４（ｍ，３Ｈ）、６．９９～７．０４（ｍ，１Ｈ）、６．９４～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．８５～６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．７９～６．８３（ｍ，２Ｈ）、６．５８（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、５．６７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、５．２８～５．３０（ｍ，１Ｈ）、４．７２（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－２８７

（４－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミンがアミン反応体（１当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（１０：１）中の溶液として１２時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。４０分にわたって１～５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリ

カゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２８７（２３．３ｍｇ、収率５６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４７（ｄ，１Ｈ）、８．２２（ｍ，１Ｈ）、７．９０～７．９６（ｍ，２Ｈ）、７．６４～７．６８（ｍ，２Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ，２Ｈ）、６．９８～７．０８（ｍ，２Ｈ）、６．８８～６．９３（ｍ，１Ｈ）、６．５７（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、５．５２～５．６３（ｂｒ．ｄ，１Ｈ）、４．９３～４．９７（ｍ，２Ｈ）、３．０６（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２８８
２－（アミノメチル）フェノールがアミン反応体（１．１当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（１０：１）中の溶液として１２時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。４０分にわたって１～５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２８８（４．５ｍｇ、収率１２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：９．５２（ｓ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２１～７．２７（ｍ，３Ｈ）、７．０２～７．１１（ｍ，３Ｈ）、６．８９～６．９５（ｍ，２Ｈ）、６．６４（ｄ，１Ｈ）、６．０３（ｓ，２Ｈ）、５．８０～５．８５（ｍ，１Ｈ）、４．７５（ｄ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－２８９
２－（４－メチルピペリジン－４－イル）酢酸（ＨＣｌ塩として、１．１５当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として１２時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。抽出溶媒としてジクロロメタン／イソプロパノールミックス（５：１）を使用した。４０分にわたって１～５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２８９（３７．４ｍｇ、収率７０％）を泡沫状の白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４５（ｓ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、７．１６～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９４～６．９８（ｍ，１Ｈ）、６．８２～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、３．８３～３．９６（ｍ，２Ｈ）、３．５９（ｓ，２Ｈ）、２．４２～２．４９（ｍ，２Ｈ）、１．７６～１．８６（ｍ，４Ｈ）、１．１５（ｓ，３Ｈ）。化合物Ｉ－２９０
４－シクロヘキシルピペリジン－４－カルボン酸（ＴＦＡ塩として、１．２当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として１２時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。抽出溶媒としてジクロロメタン／イソプロパノールミックス（５：１）を使用した。４０分にわたって１～５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２９０（４４．６ｍｇ、収率７６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４７（ｓ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、７．１６～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９５～７．００（ｍ，１Ｈ）、６．８３～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、４．５８～４．６５（ｍ，２Ｈ）、３．０７～３．１８（ｍ，２Ｈ）、２．２４～２．３２（ｍ，２Ｈ）、１．７７～１．８６（ｍ，４Ｈ）、１．４５～１．７０（ｍ，３Ｈ）、１．１３～１．２６（ｍ，３Ｈ）、１．０３～１．１３（ｍ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－２９１
メチル２－フェニルピペリジン－２－カルボキシレートがアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりに４当量の炭酸水素ナトリウムを使用し、４８時間にわたって１１０℃

に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。抽出溶媒として酢酸エチルを使用した。４０分にわたってジクロロメタン中１～５％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって第１の選別精製を達成して、純度８０％を有する生成物を得た。３０分にわたって水中５～９５％のアセトニトリル勾配を使用する逆相ＨＰＬＣによるを使用してさらなる精製を達成して、分析的に純粋な所望の化合物である化合物Ｉ－２９１（２ｍｇ、収率３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４１（ｓ，１Ｈ）、８．３５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．０９～７．１８（ｍ，３Ｈ）、７．０２～７．０９（ｍ，１Ｈ）、６．９０～７．００（ｍ，２Ｈ）、６．７９～６．８７（ｍ，１Ｈ）、６．６７～６．７４（ｍ，１Ｈ）、６．４４～６．５１（ｍ，１Ｈ）、５．８６（ｄ，１Ｈ）、５．７４（ｄ，１Ｈ）、３．７２～３．８５（ｍ，１Ｈ）、３．３６～３．５１（ｍ，１Ｈ）、２．４７～２．５６（ｍ，１Ｈ）、１．７０～１．９９（ｍ，５Ｈ）。
化合物Ｉ－２９２
４－アミノ－２－フェニルブタン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、１２時間にわたって９５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。抽出溶媒として酢酸エチルを使用した。４０分にわたってジクロロメタン中１～５％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２９２（３７．９ｍｇ、収率５０％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４７（ｄ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．２９～７．３６（ｍ，６Ｈ）、７．１５～７．２３（ｍ，１Ｈ）、６．９９～７．０４（ｍ，１Ｈ）、６．９２～６．９７（ｍ，１Ｈ）、６．８６～６．９１（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、６．０１（ｄ，１Ｈ）、５．９４（ｄ，１Ｈ）、５．２１～５．２８（ｍ，１Ｈ）、３．８５～３．９４（ｍ，１Ｈ）、３．６２～３．８０（ｍ，２Ｈ）、２．５１～２．６１（ｍ，１Ｈ）、２．１１～２．１９（ｍ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－２９３
４－メトキシピペリジン－４－カルボン酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体（２当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、１２時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として１０５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。抽出溶媒として酢酸エチルを使用した。４０分にわたってジクロロメタン中１～５％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２９３（５２．７ｍｇ、収率５６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４７（ｓ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、７．１６～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０９（ｍ，１Ｈ）、６．９５～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８４～６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．３３～４．４１（ｍ，２Ｈ）、３．５３～３．６２（ｍ，２Ｈ）、３．４１（ｓ，３Ｈ）、２．０５～２．２０（ｍ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－２９４
２－（ピペリジン－４－イル）プロパン酸がアミン反応体（２当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として１２時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。抽出溶媒としてジクロロメタン／イソプロパノールミックス（５：１）を使用した。４０分にわたってジクロロメタン中１～５％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２９４（４２．８ｍｇ、収率６８％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４７（ｓ，１Ｈ）、８．

２０（ｄ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、７．１７～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９４～７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．８１～６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．７０～４．８４（ｍ，２Ｈ）、３．０１～３．０６（ｔ，２Ｈ）、２．３９～２．４４（ｍ，１Ｈ）、１．９３～２．０１（ｍ，１Ｈ）、１．８２～１．９３（ｍ，２Ｈ）、１．３７～１．５４（ｍ，２Ｈ）、１．２４（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－２９５

４－フェニルピペリジン－２－カルボン酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体（２当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、６４時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。抽出溶媒として酢酸エチルを使用した。４０分にわたってジクロロメタン中１～５％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２９５（１２．０ｍｇ、収率１８％）を、相対的シス配置を有するラセミ混合物（灰白色の固体）としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７６（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３６（ｍ，５Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．１４（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｄ，１Ｈ）、６．８０～６．８６（ｍ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、５．６２～５．７７（ｍ，１Ｈ）、２．７７～２．８９（ｍ，１Ｈ）、２．５５～２．６２（ｍ，１Ｈ）、２．０３～２．１２（ｍ，１Ｈ）、１．９６～２．０２（ｍ，１Ｈ）、１．８３～１．９６（ｍ，１Ｈ）、１．２５～１．３５（ｍ，１Ｈ）、０．８４～０．９８（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－２９６

４－（４－メトキシフェニル）ピペリジン－４－カルボン酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体（２当量）であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ジキソアン／水（３：１）中の溶液として１７時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。抽出溶媒として酢酸エチルを使用した。４０分にわたってジクロロメタン中１～５％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２９６（４１．１ｍｇ、収率６６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４３（ｓ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，１Ｈ）、７．３４（ｄ，２Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、７．１２～７．１６（ｍ，１Ｈ）、６．９４～７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．８８～６．９３（ｍ，１Ｈ）、６．８６（ｄ，２Ｈ）、６．７５～６．８０（ｍ，１Ｈ）、６．５６（ｄ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、４．４４～４．５２（ｍ，２Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、３．３６～３．４１（ｍ，２Ｈ）、２．６３～２．７２（ｍ，２Ｈ）、１．９６～２．０８（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－２９８

４－アミノピペリジン－４－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体（２当量）であり、ＴＨＦ／ＤＭＦ／トリエチルアミン（１：１：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。出発材料の完全な消費後、反応物を０℃に冷却し、過剰のトリメチルシリルジアゾメタンの２Ｍ溶液を添加し、アミノエステルへの完全な変換まで、３日間にわたって２３℃で撹拌した。内容物を１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中２０～１００％の酢酸エチル勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２９８（２２ｍｇ、収率６３％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０８（ｄ，１Ｈ）、８．２８（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８３（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，

２Ｈ）、４．０２～４．０９（ｍ，２Ｈ）、３．６６～３．７４（ｍ，２Ｈ）、３．６３～３．６５（ｍ，３Ｈ）、１．９９～２．０４（ｍ，２Ｈ）、１．９１～１．９８（ｍ２Ｈ）、１．６２（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－２９９

４－アミノピペリジン－４－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体（５当量）であり、８当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（５：１）中の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。出発材料の完全な消費後、反応物を冷却し、濾過した。結果として生じた固体を収集し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－２９９（２ｍｇ、収率７％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ８．８０（ｄ，１Ｈ）、８．３１（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０５（ｔ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，１Ｈ）、６．８１～６．９０（ｍ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、４．４５（ｄｔ，２Ｈ）、３．９６～４．１３（ｍ，２Ｈ）、２．４４（ｄｔ，２Ｈ）、２．０２（ｄｄｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３００

４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体（５当量）であり、８当量のトリエチルアミンを使用し、１８時間にわたってＴＨＦ／水（５：１）中の溶液として９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。出発材料の完全な消費後、反応物を冷却し、濾過した。濾過されたものを収集し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３００（２２ｍｇ、収率８１％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δｐｐｍ８．８３（ｄ，１Ｈ）、８．２２～８．３５（ｍ，１Ｈ）、７．５８～７．７０（ｍ，１Ｈ）、７．２５～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．０４～７．１８（ｍ，２Ｈ）、６．９０～７．０２（ｍ，２Ｈ）、６．０３（ｓ，２Ｈ）、４．７６（ｄ，２Ｈ）、３．６９～３．８２（ｍ，２Ｈ）、２．１６～２．３３（ｍ，２Ｈ）、１．９４（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３０１

（Ｓ）－４，４－ジフルオロピロリジン－２－カルボン酸がアミン反応体（５当量）であり、８当量のトリエチルアミンを使用し、ＴＨＦ／水（５：１）中の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。出発材料の完全な消費後、反応物を真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３０１（２０ｍｇ、収率６７％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８０（ｄ，１Ｈ）、８．３４（ｄ，１Ｈ）、７．３５～７．４２（ｍ，１Ｈ）、７．２４～７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｄｄ，１Ｈ）、７．０１～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｔｄ，２Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、５．４４～５．６９（ｍ，２Ｈ）４．７６～４．８７（ｍ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３０２

（Ｓ）－２－アミノ－３－エトキシプロパン酸がアミン反応体（４当量）であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理後、粗製材料を酢酸エチル中に懸濁し、沈降が発生するまでヘキサンで希釈した。沈降物を濾過し、収集して、所望の化合物である化合物Ｉ－３０２（９ｍｇ、収率２４％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０８（ｓ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，１Ｈ）、７．４７（ｓ，１Ｈ）、７．２７～７．４０（ｍ，２Ｈ）、７．１７～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，１Ｈ）、５．８１～５．９８（ｍ，２Ｈ）、４．５９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．８３～３．９０（ｍ，１Ｈ）、３．７５～３．８３（ｍ，１Ｈ）、３．４５～３．５４（ｍ，１Ｈ）、３．３７～３．４

４（ｍ，１Ｈ）、０．９２～１．０８（ｍ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３０３
２－アミノ－３－メトキシプロパン酸がアミン反応体（４当量）であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理後、粗製材料を酢酸エチル中に懸濁し、沈降が発生するまでヘキサンで希釈した。沈降物を濾過し、収集して、所望の化合物である化合物Ｉ－３０３（８ｍｇ、収率２２％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．４７（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、６．６３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、５．８１～５．９４（ｍ，２Ｈ）、４．５４～４．８８（ｍ，１Ｈ）、３．７２～３．８７（ｍ，２Ｈ）、３．５７（ｓ，２Ｈ）、３．２５（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３０４
１－（（メチルアミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体であり、６時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、化合物Ｉ－２３５について記載した手順のステップ３に従って表題化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中１～４％のメタノール勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３０４（６７ｍｇ、収率７２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７７（ｄ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，１Ｈ）、７．３９（ｓ，１Ｈ）、７．１６（見かけ上のｑ、１Ｈ）、７．０３（見かけ上のｑ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，１Ｈ）、６．６８（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．１５（ｓ，２Ｈ）、３．３７（ｄ，３Ｈ）、１．２８（ｍ，２Ｈ）、１．０７（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３０５
（２Ｒ，３Ｓ）－３－メチルピペリジン－２－カルボン酸（酢酸塩として）がアミン反応体であり、２１時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、化合物Ｉ－２３５について記載した手順のステップ３に従って表題化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中２～４％のメタノール勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３０５（２４ｍｇ、収率４６％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７７（ｄ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．４７（ｓ，１Ｈ）、７．１５（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．０２（見かけ上のｑ，１Ｈ）、６．８９（ｄ，１Ｈ）、６．６６（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、５．０４（ｄ，１Ｈ）、４．３７（ｂｒ．ｄ，１Ｈ）、３．７０（見かけ上のｔ，１Ｈ）、２．１０（ｍ，１Ｈ）、１．９０（ｂｒ．ｄ，１Ｈ）、１．８０～１．６９（ｍ，２Ｈ）、１．５２（見かけ上のｑ，１Ｈ）、１．２１（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３０６
４－イソプロピルピペリジン－４－カルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として３時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。固体を１ＮのＨＣｌ溶液で処理し、結果として生じた沈降物を濾過し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３０６（４２ｍｇ、収率８６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４９（ｄ，１Ｈ）、８．３５（ｄ，１Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．２０（ｍ，１Ｈ）、７．０５～７．０１（ｍ，３Ｈ）、６．６７（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．８０（ｄ，２Ｈ）、３．７９～３．７２（ｍ，１Ｈ）、３．２３（ｔ，１Ｈ）、２．３５（ｄ，２Ｈ）、１．９２～１．８０（ｍ，１Ｈ）、１．６２（ｔｄ，１Ｈ）、１．４１（ｔ，１Ｈ）、０．９７（ｄ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－３０７
３－（メチルアミノ）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－カルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３０７（７４ｍｇ、収率５３％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５３（ｄ，１Ｈ）、８．４５（ｄ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．２１（ｍ，２Ｈ）、７．０９～７．０１（ｍ，２Ｈ）、６．６７（ｄ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、３．３６（ｄ，３Ｈ）、２．６８（ｓ，６Ｈ）。
化合物Ｉ－３０８
２－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－１－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として３時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３０８（３２ｍｇ、収率１７％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４６（ｄ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．２７（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．１８（ｍ，１Ｈ）、７．０４（ｔ，１Ｈ）、６．９８（ｔ，１Ｈ）、６．８７（ｔ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．６２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．０１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、２．２０～２．１１（ｍ，１Ｈ）、２．０８～１．９８（ｍ，２Ｈ）、１．８３～１．７２（ｍ，２Ｈ）、１．５７～１．４９（ｍ，１Ｈ）、１．０４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）。
化合物Ｉ－３０９
（１Ｒ，３Ｓ）－３－（Ｂｏｃ－アミノ）シクロペンタン－１－カルボン酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として３時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、中間体をもたらした。この中間体を直ちにＴＨＦ中に溶解させ、０℃に冷却した。内容物を、水素化ナトリウム（鉱物油中で６０％、２当量）で、続いてヨウ化メチル（１０当量）で処理した。反応物を３日間にわたって２３℃に温めた。内容物を水に注ぎ、酢酸エチル（３×）で抽出した。有機部分を合わせ、ブラインで洗浄した。混合物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３０９（０．９ｍｇ、収率１％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４５（ｓ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．３２（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，１Ｈ）、６．９７（ｔ，１Ｈ）、６．８６（ｔ，１Ｈ）、６．６０（ｓ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、４．７５（ｄ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、３．０８～２．９４（ｍ，１Ｈ）、２．４２～２．３０（ｍ，１Ｈ）、２．１７～１．８４（ｍ，５Ｈ）。
化合物Ｉ－３１０
（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチル－ピペリジン－３－カルボン酸がアミン反応体であり、３日間にわたってＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～５０％（０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル：メタノール＝９：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１０（４．９ｍｇ、収率２％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４６（ｄ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１

Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．１８（ｍ，１Ｈ）、７．１３～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．９８（ｔ，１Ｈ）、６．８７（ｔ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、５．３８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．４２（ｄ，１Ｈ）、３．２２（ｔ，１Ｈ）、２．９９～２．８７（ｍ，１Ｈ）、２．０５～１．９６（ｍ，２Ｈ）、１．９３～１．８４（ｍ，２Ｈ）、１．３２（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３１１

（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチル－ピペリジン－３－カルボン酸がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１１（１７．２ｍｇ、収率１２％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．５１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．３１（ｄ，１Ｈ）、７．５０（ｓ，１Ｈ）、７．３６～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．２５～７．１８（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、５．０９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．３７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．１０（ｔ，１Ｈ）、２．７４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、１．８４～１．７２（ｍ，３Ｈ）、１．５０（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、１．１９（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３１２

３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－カルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１２（４４ｍｇ、収率７０％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、９．０８（ｄ，１Ｈ）、８．２６（ｄ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．３５～７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．２６（ｄ，１Ｈ）、７．２５～７．２０（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｔｄ，１Ｈ）、６．８３～６．７９（ｍ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、４．０９～３．９８（ｍ，３Ｈ）、３．８１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、２．２２～２．１７（ｍ，１Ｈ）、１．５１（ｄｄ，１Ｈ）、０．９７（ｔ，１Ｈ）。化合物Ｉ－３１３

（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオールがアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１３（３９ｍｇ、収率８５％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７４（ｄ，１Ｈ）、８．０７（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０５（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｔｄ，１Ｈ）、６．８８（ｄ，１Ｈ）、６．８１（ｔｄ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、３．８８（五重項、１Ｈ）、３．８１～３．７４（ｍ，１Ｈ）、３．６９～３．６２（ｍ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，１Ｈ）、３．５８（ｓ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３１４

シス－４－メチルピロリジン－３－カルボン酸がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１４（５０ｍｇ、収率７２％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７４（ｄ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，１Ｈ）、７．４１（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｔ，１Ｈ）、６．９１（ｄ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５

．９５（ｓ，２Ｈ）、４．２２～４．１３（ｍ，２Ｈ）、３．９８～３．９２（ｍ，１Ｈ）、３．４１（ｔ，１Ｈ）、２．８４～２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．５８（ｄ，１Ｈ）、１．２４（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３１５

セリノールがアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１５（４９ｍｇ、収率８４％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．７５（ｔ，１Ｈ）、８．０８（ｄｄ，１Ｈ）、７．４６（ｄ，１Ｈ）、７．３０～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．０９（ｄｄ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，１Ｈ）、６．９１～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．８０（ｔ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、４．５４（五重項、１Ｈ）、３．７５～３．８２（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－３１６

（Ｒ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール（２当量）がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１６（３６ｍｇ、収率７８％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．７３（ｄ，１Ｈ）、８．０６（ｄ，１Ｈ）、７．４１（ｓ，１Ｈ）、７．２７～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．１０～７．０４（ｍ，１Ｈ）、７．０１（ｔ，１Ｈ）、６．８６（ｄ，１Ｈ）、６．８３～６．７８（ｍ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、３．８８（五重項、１Ｈ）、３．８０～３．７４（ｍ，１Ｈ）、３．６８～３．６２（ｍ，１Ｈ）、３．５８（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３１７

４－（アミノメチル）－２，６－ジフルオロフェノールがアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～３０％（アセトニトリル：メタノール＝７：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１７（３８ｍｇ、収率３０％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．７７～８．７４（ｍ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，１Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、７．２６（ｄｄ，１Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、７．０６～７．０１（ｍ，３Ｈ）、６．８８（ｄ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、４．６９（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３１８

シス－ピペリジン－２，４－ジイルジメタノールがアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン及び水の１：１ミックス中に反応物を注ぎ、ジクロロメタンを用いる抽出の前に、塩化ナトリウムで水層を処理した。０～７０％（アセトニトリル：メタノール＝７：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１８（３９ｍｇ、収率２５％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．７５（ｄ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０５（ｍ，１Ｈ）、７．０４～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．９０（ｄ，１Ｈ）、６．８２（ｔｄ，１Ｈ）、５．９９～５．９１（ｍ，２Ｈ）、４．５２～４．４５（ｍ，１Ｈ）、４．３５～４．２６（ｍ，１Ｈ）、３．８６～３．７６（ｍ，２Ｈ）、３．５８～３．４２（ｍ

，３Ｈ）、２．０９～１．９９（ｍ，２Ｈ）、１．８５～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．６５～１．５５（ｍ，１Ｈ）、１．４５～１．３６（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３１９

３－フェニルピペリジン－２－カルボン酸（ＡｃＯＨ塩として）がアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中の水層を塩化ナトリウムで処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。５～７５％のアセトニトリル／水勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料の一部を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３１９（３０ｍｇ、収率９％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３７（ｄ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，１Ｈ）、７．３４～７．２８（ｍ，４Ｈ）、７．２６～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．２０（ｓ，１Ｈ）、７．１５（ｄｄｄ，１Ｈ）、６．９９～６．８８（ｍ，３Ｈ）、６．４５（ｄ，１Ｈ）、５．９１～５．８２（ｍ，２Ｈ）、５．１８（ｄ，１Ｈ）、４．３１（ｄ，１Ｈ）、３．５９（ｔｄ，１Ｈ）、３．２６～３．１７（ｍ，１Ｈ）、２．４９（ｑｄ，１Ｈ）、２．０６～１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．９８～１．８１（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３２０

（Ｓ）－３－（メチルアミノ）プロパン－１，２－ジオールがアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン及び水の１：１ミックス中に反応物を注ぎ、ジクロロメタンを用いる抽出の前に、塩化ナトリウムで水層を処理した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３２０（８１ｍｇ、収率８４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７５（ｄ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｔ，１Ｈ）、６．８８（ｄ，１Ｈ）、６．８５～６．８０（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、４．０３～３．９４（ｍ，２Ｈ）、３．７３～３．６６（ｍ，１Ｈ）、３．５８（ｄ，２Ｈ）、３．４２（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３２１

（Ｒ）－３－（メチルアミノ）プロパン－１，２－ジオールがアミン反応体であり、２日間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン及び水の１：１ミックス中に反応物を注ぎ、ジクロロメタンを用いる抽出の前に、塩化ナトリウムで水層を処理した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３２１（８８ｍｇ、収率７７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７４（ｄ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，１Ｈ）、７．４１（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．１０～７．０５（ｍ，１Ｈ）、７．０４～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．８７（ｄ，１Ｈ）、６．８２（ｔｄ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、４．０２～３．９３（ｍ，２Ｈ）、３．７２～３．６６（ｍ，１Ｈ）、３．５８（ｄ，２Ｈ）、３．４１（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３２２

（Ｓ）－３－（（シクロプロピルメチル）アミノ）プロパン－１，２－ジオールがアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン及び水の１：１ミックス中に反応物を注ぎ、ジクロロメタンを用いる抽出の前に、塩化ナトリウムで水層を処理した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３２２（３９ｍｇ、収率６２％）を白色の発泡体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４５（ｄ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，１Ｈ）、７．２９（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．０５～６．９７（

ｍ，３Ｈ）、６．５７（ｄ，１Ｈ）、５．９９～５．９４（ｍ，１Ｈ）、５．９１～５．８６（ｍ，１Ｈ）、４．１４（ｄｄ，１Ｈ）、４．０２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．９３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．８６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．６８～３．５７（ｍ，４Ｈ）、３．４３（ｄｄｄ，１Ｈ）、１．１５～１．０６（ｍ，１Ｈ）、０．６５～０．５３（ｍ，２Ｈ）、０．３８～０．３２（ｍ，１Ｈ）、０．３２～０．２６（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３２３

（Ｓ）－３－（イソプロピルアミノ）プロパン－１，２－ジオールがアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン及び水の１：１ミックス中に反応物を注ぎ、ジクロロメタンを用いる抽出の前に、塩化ナトリウムで水層を処理した。０～５０％（アセトニトリル：メタノール＝７：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３２３（１２ｍｇ、収率２０％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４５（ｄ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．０６～６．９８（ｍ，３Ｈ）、６．５８（ｄ，１Ｈ）、６．００～５．９４（ｄ，１Ｈ）、５．９１～５．８５（ｄ，１Ｈ）、４．９５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．６７～４．５８（ｍ，１Ｈ）、３．８２～３．７４（ｍ，２Ｈ）、３．７０～３．６０（ｍ，２Ｈ）、３．５９～３．４９（ｍ，２Ｈ）、１．３２（ｄ，３Ｈ）、１．２９（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３２４

２－（アミノメチル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オールがアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱し、後処理中のジクロロメタンを用いる抽出の前に、塩化ナトリウムで水層を処理したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３２４（５ｍｇ、収率９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４８（ｄ，１Ｈ）、８．３６（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｄ，１Ｈ）、７．２５～７．２０（ｍ，２Ｈ）、７．１４（ｔ，１Ｈ）、７．０５～６．９９（ｍ，２Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、５．５９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．１２（ｄ，２Ｈ）。化合物Ｉ－３２５

１－アミノ－２－メチルプロパン－２－オールがアミン反応体であり、２０時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン及び水の１：１ミックス中に反応物を注ぎ、ジクロロメタンを用いる抽出の前に、塩化ナトリウムで水層を処理した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３２５（４３ｍｇ、収率９３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４３（ｄ，１Ｈ）、８．１４（ｄ，１Ｈ）、７．２７（ｓ，１Ｈ）、７．２１～７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０４～６．９８（ｍ，１Ｈ）、６．９５（ｔ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、５．６２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．７０（ｓ，１Ｈ）、３．６３（ｄ，２Ｈ）、１．３１（ｓ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－３２６

ＴＨＦ中の（Ｓ）－トリフルオロ乳酸（１．５当量）及び１，１’－カルボジイミダゾール（１．５当量）の混合物を、２時間にわたって７０℃に加熱した。２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－

ピリミジン－４－アミン（国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載の中間体）（１当量）を反応混合物に添加し、３日間にわたって７０℃で内容物を撹拌した。内容物を２３℃に冷却し、酢酸エチルで希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１００％の酢酸エチル

／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３２６（３ｍｇ、収率４％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．６１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，１Ｈ）、７．４７（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．２１（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０３（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｔ，１Ｈ）、６．８３（ｔ，１Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、６．３６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、６．０６～５．９５（ｍ，２Ｈ）、４．６９（ｄ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３２９及び化合物Ｉ－３３０

１０～９０％のイソプロパノール／ヘキサン勾配を使用して、Ｃｈｉｒａｃｅｌ－ＯＤＨ　２０ｍｍ×２５０ｍｍセミ分取カラムを用いるキラル分離によって化合物Ｉ－１６１を分離させた。最初に溶出したピークの収集及び真空中での濃縮により、化合物Ｉ－３２９を白色の固体として得た。第２に溶出したピークの収集及び真空中での濃縮により、化合物－３３０を白色の固体として得た。

化合物Ｉ－３２９についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３８（ｄ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，１Ｈ）、７．２１（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０４～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．９７～６．９３（ｍ，１Ｈ）、６．８９～６．８４（ｍ，１Ｈ）、６．４８（ｄ，１Ｈ）、６．０６～６．００（ｍ，１Ｈ）、５．９３～５．８８（ｍ，１Ｈ）、４．７６（ｄ，１Ｈ）、４．１５（ｄ，１Ｈ）、３．５４～３．４３（ｍ，１Ｈ）、２．０９～１．９８（ｍ，１Ｈ）、１．９１～１．８２（ｍ，１Ｈ）、１．８１～１．６４（ｍ，３Ｈ）、１．１７（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３３０についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７８～８．７４（ｄ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，１Ｈ）、６．８６（ｄ，１Ｈ）、６．８３（ｔ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、５．０４（ｄ，１Ｈ）、４．３７（ｄ，１Ｈ）、３．６９（ｔｄ，１Ｈ）、２．１６～２．０７（ｍ，１Ｈ）、１．９３～１．８６（ｍ，１Ｈ）、１．８２～１．７０（ｍ，２Ｈ）、１．５２（ｑｄ，１Ｈ）、１．２１（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３３１及び化合物Ｉ－３３２

ＤＣＭ中の化合物Ｉ－３２９及び１，１’－カルボジイミダゾール（１当量）の混合物を、ＬＣ／ＭＳ上で観察されたときにすべての出発材料が消費されるまで、４５℃に加熱した。シクロプロパンスルホンアミド（４当量）及びＤＢＵ（２当量）を反応混合物に添加し、追加の３０分にわたって４５℃で内容物を撹拌した。内容物を２３℃に冷却し、１ＮのＨＣｌ溶液で反応停止させ、層を分離させた。水層をジクロロメタン（×２）で抽出し、有機部分を合わせ、ブラインで洗浄した。混合物をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～２０％（アセトニトリル：メタノール＝７：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、化合物Ｉ－３３１（４０ｍｇ、収率１３％）を白色の固体として、そして化合物Ｉ－３３２（３ｍｇ、収率１％）を白色の固体としてもたらした。

化合物Ｉ－３３１についての１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．０９（ｓ，１Ｈ）、９．１４（ｄ，１Ｈ）、８．３８（ｄ，１Ｈ）、７．２５～７．１８（ｍ，１Ｈ）、７．３７～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．１２～７．０６（ｍ，２Ｈ）、６．８７～６．８０（ｍ，１Ｈ）、５．９４～５．８４（ｍ，２Ｈ）、４．７３（ｄ，１Ｈ）、４．２３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．６６～３．５４（ｍ，１Ｈ）、２．９４～２．８５（ｍ，１Ｈ）、２．３８（ｄ，１Ｈ）、１．８９～１．８１（ｍ，１Ｈ）、１．６８～１．５１（ｍ，３Ｈ）、１．１５（ｄ，３Ｈ）、０．９７～０．９２（ｍ，２Ｈ）、０．８９～０．８４（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３３２についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．９７（ｓ，１Ｈ）、９．１４（ｄ，１Ｈ）、８．４１（ｄ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．３７～７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．２６～７．１７（ｍ，１Ｈ）、７．１４～７．０５（ｍ，２Ｈ）、６．８８～６．７９（ｍ，１Ｈ）、５．９７～５．８６（ｍ，２Ｈ）

、４．７０（ｄ，１Ｈ）、４．１３（ｄ，１Ｈ）、３．８３～３．７２（ｍ，１Ｈ）、２．９７～２．８７（ｍ，１Ｈ）、２．１０（ｄ，１Ｈ）、１．８５（ｄ，１Ｈ）、１．７４～１．６０（ｍ，２Ｈ）、１．５３～１．３９（ｍ，１Ｈ）、１．１６（ｄ，３Ｈ）、１．０５～０．９３（ｍ，３Ｈ）、０．８７～０．７８（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３３３

３－（３－（４－クロロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（この合成は化合物Ｉ－２４に関する手順に記載されている）（１当量）、（２Ｒ，３Ｓ）－３－メチルピペリジン－２－カルボン酸（（１Ｓ）－（＋）－カンファースルホン酸塩として、１当量）、及びトリエチルアミン（１当量）の混合物を、ジオキサン／水（２：１）中の溶液として４８時間にわたって１１０℃に加熱した。内容物を２３℃に冷却し、ジクロロメタン及び１ＮのＨＣｌ溶液の１：１混合物間で分配した。層を分離させ、水層をジクロロメタン（×２）で抽出し、有機部分を合わせ、ブラインで洗浄した。混合物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～２０％（アセトニトリル：メタノール　＝　７：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３３３（１０ｍｇ、収率４％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．６４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．３０（ｄ，１Ｈ）、７．５５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．３８～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．２７～７．１６（ｍ，２Ｈ）、７．１５～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．８３（ｄ，２Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、３．２１（ｓ，１Ｈ）、１．９４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、１．８９～１．８０（ｍ，１Ｈ）、１．６９～１．３５（ｍ，５Ｈ）、１．１３（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３３４

２－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオールがアミン反応体であり、２０時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～２０％（アセトニトリル：メタノール＝７：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３３４（１８５ｍｇ、収率７２％）を灰白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，１Ｈ）、７．４６（ｓ，１Ｈ）、７．３６～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．２５～７．１８（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔｄ，１Ｈ）、６．９１～６．８４（ｍ，１Ｈ）、６．３６（ｓ，１Ｈ）、５．８６（ｓ，２Ｈ）、４．９５（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）、３．７６～３．７２（ｍ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－３３５

（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパンアミドがアミン反応体であり、２０時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～２０％（アセトニトリル：メタノール＝７：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３３５（１７０ｍｇ、収率３７％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１４（ｄ，１Ｈ）、８．５６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、８．４１（ｄ，１Ｈ）、７．７０（ｓ，２Ｈ）、７．３７～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．２９～７．１９（ｍ，３Ｈ）、７．１４～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．８６（ｔ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、４．８７～４．８０（ｍ，１Ｈ）、３．８９～３．７８（ｍ，２Ｈ）、３．０６（ｑｄ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３３６

ＤＭＦ中の化合物Ｉ－１１２（１当量）の溶液を、ヒューニッヒ塩基（３当量）及びＨＡＴＵ（１当量）で連続的に処理した。５分にわたって撹拌した後、セリノール（１．５当量）を添加し、２０時間にわたって２３℃で反応物を撹拌した。この混合物を、ジクロロメタン及び１ＮのＨＣｌ溶液の１：１混合物間で分配した。層を分離させ、水層をジクロロメタン（×２）で抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄した。混合物をNa_2

SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～２０％（アセトニトリル：メタノール＝７：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３３６（２２ｍｇ、収率２６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１４（ｄ，１Ｈ）、８．９６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、８．４５（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、７．８５（ｓ，１Ｈ）、７．３８～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．２８～７．１８（ｍ，２Ｈ）、７．１４～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．８６（ｔ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、４．９４～４．８６（ｍ，１Ｈ）、３．８６～３．７８（ｍ，２Ｈ）、３．７４～３．６５（ｍ，１Ｈ）、３．６４～３．５３（ｍ，１Ｈ）、３．５３～３．４６（ｍ，１Ｈ）、３．４５～３．４０（ｍ，２Ｈ）、３．４０～３．３４（ｍ，２Ｈ）、３．１６～３．０４（ｍ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－３３７
３－アミノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（５当量）がアミン反応体であり、２０時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～２０％（アセトニトリル：メタノール＝７：１）／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３３７（７０ｍｇ、収率５３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．０８（ｄｄ，１Ｈ）、７．０５～７．００（ｍ，１Ｈ）、６．８８～６．８２（ｍ，２Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、４．４０～４．３０（ｍ，１Ｈ）、３．９９（ｄｄ，１Ｈ）、３．７０（ｄｄ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－３３９
表題化合物を２つのステップにおいて調製した。
ステップ１：メチル２－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキシレートの合成メチル１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキシレート（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従ってこの中間体を調製した。
後処理は、所望のメチルエステルであるメチル２－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキシレート（化合物Ｉ－３３８、５５ｍｇ、収率９７％）を橙色の油としてもたらし、これをさらなる精製を伴わずに次に進めた。
ステップ２：化合物Ｉ－３３９の合成
テトラヒドロフラン、水、及びメタノール（３：１：１比）中の、メチル２－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキシレート及び水酸化リチウム水和物（１．５当量）の溶液を、２１時間にわたって２３℃で撹拌した。追加の塩基（１．５当量）を添加し、この溶液を２４時間にわたって撹拌した。水、１Ｎ水酸化ナトリウム、及びジクロロメタン（１０：１：１０比）中にこの溶液を注いだ。層を分離させ、水層をｐＨ１に酸性化させた。水層をジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－３３９（９ｍｇ、２つのステップを通じて収率１７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．１４（ｓ，１Ｈ）、９．１２（ｄ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，１Ｈ）、７．７９～７．７７（ｍ，１Ｈ）、７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．４３～７．４１（ｄ，１Ｈ）、７．３４～７．３０（ｍ，２Ｈ）、７．２４～７．２０（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｄｔ，１Ｈ）、６．８５（ｄｔ，１Ｈ）、５．８９

（ｓ，２Ｈ）、５．３４（ｄ，２Ｈ）、４．０７（ｔ，２Ｈ）、３．０４（ｔ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３４１
表題化合物を３つのステップにおいて調製した。
ステップ１：シス－１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペリジン－２－カルボキサミド（化合物Ｉ－３４０）の合成
テトラヒドロフラン中の０℃の化合物Ｉ－１６１及びトリエチルアミン（１当量）の溶液に、クロロギ酸エチル（１．０５当量）を５分にわたって滴下添加した。反応混合物を４５分にわたって０℃に維持し、次いで水酸化アンモニウム（７当量）を添加した。この溶液を直ちに２３℃に温め、追加の１５　時間にわたって撹拌した。酢酸エチル及び飽和水性塩化アンモニウムで反応混合物を希釈した。層を分離させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル中２０～１００％のヘキサン勾配）による精製は、シス－１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペリジン－２－カルボキサミド（化合物Ｉ－３４０、２７０ｍｇ、収率５４％）を黄色の発泡体として提供した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４６（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、７．２３（ｓ，１Ｈ）、７．２２～７．１７（ｍ，１Ｈ）、７．１２～６．９１（ｍ，３Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、６．０６～５．７６（ｍ，２Ｈ）、５．３４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．７６（ｄ，１Ｈ）、４．１８（ｄ，１Ｈ）、３．３２（ｄｄｄ，１Ｈ）、２．６４～２．５０（ｍ，１Ｈ）、２．０８～１．７９（ｍ，２Ｈ）、１．６５～１．５０（ｍ，１Ｈ）、１．４９～１．３７（ｍ，１Ｈ）、１．１５（ｄ，１Ｈ）、１．０５（ｄ，３Ｈ）。
ステップ２：シス－１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペリジン－２－カルボニトリルの合成ピリジン中のシス－１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペリジン－２－カルボキサミドの０℃の溶液に、トリフルオロ酢酸無水物（２当量）を５分にわたって滴下添加した。０℃で４５分にわたって撹拌した後、この溶液を室温に温め、次いで、ジクロロメタン及び飽和水性塩化アンモニウム中に直ちに注いだ。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル中１０～７５％のヘキサン勾配）による精製は、シス－１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペリジン－２－カルボニトリル（２１５ｍｇ、収率８３％）を白色の発泡体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４４（ｄ，１Ｈ）、８．３１（ｄ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、７．２２～７．１１（ｍ，１Ｈ）、７．０６～６．９１（ｍ，２Ｈ）、６．８２（ｔ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、５．４０（ｓ，１Ｈ）、４．３５（ｄ，１Ｈ）、３．３２（ｔｄ，１Ｈ）、２．４８～２．３５（ｍ，１Ｈ）、２．２０～１．８４（ｍ，２Ｈ）、１．６１～１．７６（ｍ，２Ｈ）、１．１７（ｄ，３Ｈ）。
ステップ３：化合物Ｉ－３４１の合成
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中のシス－１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペリジン－２－カルボニトリル、塩酸アンモニア（５当量）、及びアジ化ナトリウム（５当量）の懸濁液を、６０時間にわたって９０℃に加熱した。酢酸エチル及び１Ｎ塩化水素酸水溶液でこの溶液を希釈した。層を分離させ、水

層を酢酸エチルで抽出した。有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。粗製固体をジクロロメタン中に懸濁し、濾過して、副生成物で汚染された生成物をもたらした。濾液を真空中で濃縮し、結果として生じた固体をジエチルエーテル中に懸濁し、濾過して、所望の化合物である化合物Ｉ－３４１（１３５ｍｇ、収率５７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５１（ｄ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．２９（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．２０（ｍ，２Ｈ）、７．０４～６．９９（ｍ，２Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、６．０９（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｄ，１Ｈ）、５．１８（ｄ，１Ｈ）、３．９８（ｄｄ，１Ｈ）、３．３１（ｄｔ，１Ｈ）、２．８１～２．７５（ｍ，１Ｈ）、２．５４～２．４６（ｍ，１Ｈ）、２．１３～２．０２（ｍ，１Ｈ）、１．８０～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ）、１．１１（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３４２

１－（（メチルアミノ）メチル）シクロブタンカルボン酸（ＴＦＡ塩として）がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理は、所望の化合物である化合物Ｉ－３４２（６４ｍｇ、定量的収率）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８１（ｄ，１Ｈ）、８．２９（ｄ，１Ｈ）、７．５６（ｍ，１Ｈ）、７．３２～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０２（ｍ，２Ｈ）、６．９６～６．９２（ｍ，２Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．３７（ｓ，２Ｈ）、３．４８（ｄ，３Ｈ）、２．５１～２．４４（ｍ，２Ｈ）、２．２５～２．１６（ｍ，２Ｈ）、２．０９～１．９３（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３４３

塩化ホスホリル（２０当量）中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－オール（国際公開第２０１３／１０１８３０　Ａ１号に以前に記載された中間体）の懸濁液を、２時間にわたって６０℃に加熱した。塩化ホスホリルを窒素流下で除去し、結果として生じた残渣をジオキサン及び水（２：１比）中に溶解させた。１－（（メチルアミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸塩酸塩（３当量）、及びトリエチルアミン（１０当量）の添加後、４時間にわたって９０℃に溶液を加熱した。ジクロロメタン及び１Ｎ塩化水素酸溶液でこの溶液を希釈した。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－３４３（１７ｍｇ、収率５２％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．３４（ｓ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．９８（ｄ，１Ｈ）、７．９２（ｄ，１Ｈ）、７．３５（ｓ，１Ｈ）、７．３４～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．２３～７．１８（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｄｔ，１Ｈ）、６．９３（ｄｔ，１Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）、４．００（ｓ，２Ｈ）、３．２４（ｄ，３Ｈ）、１．１５～１．１２（ｍ，２Ｈ）、１．０３～１．０１（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３４４

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－２４８の溶液に、カルボニルジイミダゾール（１．２当量）を添加した。結果として生じた混合物を４５分にわたって４０℃で撹拌した。この溶液を２３℃に冷却し、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデス－７－エン（２当量）を、続いてシクロプロパンスルホンアミド（３当量）を添加した。１６時間にわたって撹拌した後、ジクロロメタン及び１Ｎ塩化水素酸溶液中にこの溶液を注いだ。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中のメタノール）による最初の精製は、不純生成物をもたらした。不純な残渣をジエチルエーテル中に取り込み、溶液が濁るまでヘキサンを添加した。２０分にわたって撹拌した後、固体を濾去して、所望の化合物である化合物Ｉ－３４４（２９ｍｇ、収率４８％）を白色の固体とし

てもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４４（ｄ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，１Ｈ）、７．２３～７．１７（ｍ，２Ｈ）、７．０３～６．９７（ｍ，３Ｈ）、６．５１（ｄ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、３．９６（ｄｄ，１Ｈ）、３．６９～３．６３（ｍ，１Ｈ）、３．３２（ｄ，３Ｈ）、２．９０～２．８１（ｍ，２Ｈ）、２．０３～１．９６（ｍ，１Ｈ）、１．１８～１．１４（ｍ，２Ｈ）、１．０３（ｄｄ，６Ｈ）、０．９２～０．９０（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３４５
塩化ホスホリル（５０当量）中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（チアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－オール（国際公開第２０１３／１０１８３０　Ａ１号に以前に記載された中間体）の懸濁液を、２時間にわたって６０℃に加熱した。塩化ホスホリルを窒素流下で除去し、結果として生じた残渣をジオキサン及び水（２：１）中に懸濁し、１－（（メチルアミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸塩酸塩（３当量）で、続いてトリエチルアミン（１０当量）で処理した。結果として生じた溶液を、７．５日間にわたって９０℃に加熱した。ジクロロメタン及び１Ｎ塩化水素酸溶液中に反応混合物を注いだ。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール勾配）による精製は、化合物Ｉ－３４５（２．８ｍｇ、収率１１％）を白色のフィルムとして提供した。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ９．０３（ｄ，１Ｈ）、８．０７（ｄ，１Ｈ）、７．８９（ｄ，１Ｈ）、７．２４～７．１９（ｍ，２Ｈ）、７．０４～６．９６（ｍ，２Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、４．１３（ｓ，２Ｈ）、３．３４（ｄ，３Ｈ）、１．２８～１．２５（ｍ，２Ｈ）、１．０８～１．０５（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３４６
３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理後、粗製固体をジエチルエーテル中に懸濁し、濾過して、所望の化合物である化合物Ｉ－３４６（５７ｍｇ、収率８４％）を褐色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８４（ｄ，１Ｈ）、８．４１（ｄ，１Ｈ）、７．６３（ｓ，１Ｈ）、７．３３～７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．１３～７．０４（ｍ，２Ｈ）、６．９８～６．９５（ｍ，２Ｈ）、６．０３（ｓ，２Ｈ）、５．１９（ｓ，２Ｈ）、４．４２（ｔ，２Ｈ）、３．０９（ｔ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３４７
ラセミｓｙｎ－ピペリジン－３，４，５－トリオールがアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ＬＣ／ＭＳによって反応が完了したら、溶媒を真空中で除去した。メタノールを添加し、結果として生じた懸濁液を濾過して、所望の化合物である化合物Ｉ－３４７（２０ｍｇ、収率１１％）を固体としてもたらした。
１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２８（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．３５～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．２４～７．２１（ｍ，２Ｈ）、７．０９（ｔ，１Ｈ）、６．８０（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．９２（ｄ，２Ｈ）、４．８０（ｄ，１Ｈ）、４．１５～４．１１（ｍ，２Ｈ）、３．８３～３．８０（ｍ，１Ｈ）、３．５８～３．５３（ｍ，２Ｈ）、３．２７～３．２１（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３４８
１，３－ジアミノプロパン－２－オールがアミン反応体であり、４５分にわたって４０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ＬＣ／

ＭＳによって反応が完了したら、ジオキサンを真空中で除去し、十分なメタノールを添加して粗製混合物を可溶化した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水中５～７５％のアセトニトリル、２０分勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－３４８（５８ｍｇ、収率８０％）をピンク色の発泡体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８２（ｄ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，１Ｈ）、７．６２（ｓ，１Ｈ）、７．３２～７．２７（ｍ，１Ｈ）、７．１２～７．０３（ｍ，２Ｈ）、６．９５～６．９１（ｍ，２Ｈ）、６．０２（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｄ，１Ｈ）、４．２１～４．１５（ｍ，１Ｈ）、３．８５～３．７７（ｍ，２Ｈ）、３．２２～３．１８（ｄｄ，１Ｈ）、２．９６（ｄｄ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－３４９
０℃のジクロロメタン中の化合物Ｉ－３４０及びトリエチルアミン（５当量）の溶液に、メタンスルホニル塩化物（１当量）を滴下添加した。４５分にわたって撹拌した後、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、反応混合物を２３℃に温めた。ジクロロメタンを添加し、層を分離させた。水層をジクロロメタンで抽出し、有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む水中５～５０％のアセトニトリル）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－３４９（６ｍｇ、収率２５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７８（ｄ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，１Ｈ）、７．７０（ｓ，１Ｈ）、７．３１～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０２（ｍ，３Ｈ）、６．９２～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．０４（ｓ，２Ｈ）、４．１０～４．０１（ｍ，２Ｈ）、３．６１～３．５６（ｍ，１Ｈ）、３．１８～３．１７（ｍ，２Ｈ）、２．９５（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３５０
ラセミシス－ピペリジン－３，４－ジオール（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む水中５～５０％のアセトニトリル、２０分勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３５０（１．７ｍｇ、収率３％）を透明なフィルムとしてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８１（ｍ，１Ｈ）、８．２８（ｄ，１Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、７．３２～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１２～７．０３（ｍ，２Ｈ）、６．９７～６．９３（ｍ，２Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、４．５２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、４．３８（ｄｄ，１Ｈ）、３．９７～３．９０（ｍ，２Ｈ）、３．７７～３．７２（ｍ，１Ｈ）、２．０２～１．９７（ｍ，１Ｈ）、１．９０～１．８６（ｍ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－３５１
ｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレートがアミン反応体であり、ジオキサン中の溶液として反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３５１（１４４ｍｇ、定量的収率）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，１Ｈ）、７．４４（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１２～７．０１（ｍ，２Ｈ）、６．９２（ｄ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、４．０９（ｄ，２Ｈ）、３．９３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、３．７８（ｄ，２Ｈ）、１．４０（ｓ，９Ｈ）。
化合物Ｉ－３５２
３－（アミノメチル）オキセタン－３－オールがアミン反応体であり、ジオキサン中の溶液として反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。９０℃で１．５時間にわたって撹拌した後、追加の２当量のオキセタンを添加し、３時間にわ

たって９０℃で反応混合物を撹拌した。次いで、酢酸エチル及び１Ｎ塩化水素酸水溶液中に反応溶液を注いだ。層を分離させ、５：１のジクロロメタン／イソプロピルアルコールで水層を抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣ（水中５～７５％のアセトニトリル、０．１％のＴＦＡ、１５分勾配）による精製は、化合物Ｉ－３５２（２５ｍｇ、収率５３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８３（ｄ，１Ｈ）、８．２９（ｄ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．３２～７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．１３～７．０５（ｍ，２Ｈ）、６．９９～６．９４（ｍ，２Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）、４．０５（ｄ，１Ｈ）、３．９８（ｄ，１Ｈ）、３．７８～３．６３（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－３５３

ジクロロメタン中の２３℃の化合物Ｉ－３５１の溶液に、トリフルオロ酢酸（３０当量）を一度に添加した。３０分にわたって撹拌した後、この溶液を真空中で濃縮し、結果として生じた残渣をジエチルエーテル中に取り込んだ。固体を濾過して、所望の化合物である化合物Ｉ－３５３（１６０ｍｇ、定量的収率）を褐色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８３（ｍ，１Ｈ）、８．２９～８．２５（ｍ，１Ｈ）、７．６０～７．５７（ｍ，１Ｈ）、７．３３～７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．１４～７．０４（ｍ，２Ｈ）、６．９３～６．８９（ｍ，２Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．３１（ｄ，２Ｈ）、４．０５（ｍ，２Ｈ）、３．９７（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３５４

Ｎ－（１－（アミノメチル）シクロプロピル）－１，１，１－トリフルオロメタンスルホンアミド（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３５４（１５ｍｇ、収率２５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７５（ｄ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，１Ｈ）、７．５０（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．１０～７．０７（ｍ，１Ｈ）、７．０４～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８３～６．８０（ｍ，２Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、３．８５（ｓ，２Ｈ）、１．０６～１．０４（ｍ，２Ｈ）、０．９９～０．９６（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３５５

２－（アミノメチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジオールがアミン反応体であり、ジオキサン中の溶液として反応を行ったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。酢酸エチル及び１Ｎ塩化水素酸溶液を用いる後処理後、シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－３５５（１７ｍｇ、収率３６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７５（ｄ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．３９（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．０１（ｍ，２Ｈ）、６．８８～６．８５（ｍ，２Ｈ）、５．９６（ｄ，１Ｈ）、５．９３（ｄ，１Ｈ）、４．０２（ｄ，１Ｈ）、３．９０（ｄ，１Ｈ）、３．７５（ｄ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３５６

（Ｓ）－３－アミノピロリジン－２－オン（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。粗製残渣を３：１のジエチルエーテル及びジクロロメタン中に懸濁した。結果として生じた固体を濾過して、所望の化合物である化合物Ｉ－３５６（１０ｍｇ、収率２２％）を褐色の固体としてもたらした。

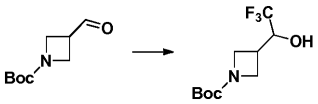
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．８３（ｓ，１Ｈ）、８．３４（ｍ，１Ｈ）、７．６３～７．６２（ｍ，１Ｈ）、７．３３～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．１３～７．０５（ｍ，２Ｈ）、６．９８～６．９６（ｍ，２Ｈ）、６．０３（ｓ，２Ｈ）、５．

３６～５．３２（ｍ，１Ｈ）、３．５６～３．４９（ｍ，２Ｈ）、２．６６～２．６１（ｍ，１Ｈ）、２．３８～２．３０（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３５７

表題化合物を５つのステップにおいて調製した。

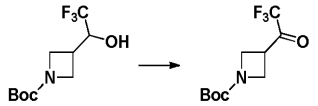
【化８７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

テトラヒドロフラン中のｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルアゼチジン－１－カルボキシレート（１当量）及びトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（１．４当量）の０℃の溶液に、１０分かけてフッ化テトラブチルアンモニウム（１Ｍテトラヒドロフラン溶液、１．１当量）を添加した。この溶液を２３℃に直ちに温め、１９時間にわたって撹拌した。１Ｎ塩化水素酸溶液及びジエチルエーテル中に反応混合物を注いだ。層を分離させ、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機物を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（５５８ｍｇ、収率７９％）を淡黄色の固体としてもたらした。

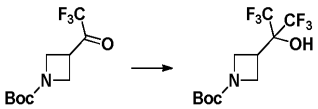
【化８８】



ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

０℃のジクロロメタン中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（１当量）に、デス－マーチン（Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ）ペルヨージナン（２当量）を一度に添加した。０℃での５分後、この溶液を２３℃に温めた。２時間後、ＬＣ／ＭＳは完全な変換を示した。５：１の飽和水性亜ジチオン酸ナトリウム及び飽和水性炭酸水素ナトリウム（７５ｍＬ）中に反応混合物を注いだ。１０分にわたって撹拌した後、ジクロロメタンを添加し、層を分離させた。水層をジクロロメタンで抽出し、有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、^{1}Ｈ－ＮＭＲによるケトン及び水和物の混合物であったｔｅｒｔ－ブチル３－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（２６３ｍｇ、収率９２％）を白色の脂ぎった固体としてもたらした。

【化８９】

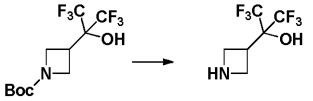


ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

テトラヒドロフラン中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（１当量）及びトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（１．４当量）の０℃の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（１．１当量）を１Ｍテトラヒドロフラン溶液として５分にわたって滴下添加した。この溶液を２３℃に直ちに温め、２．５日間にわたって撹拌した。次いで、酢酸エチル及び１Ｎ塩化水素酸水溶液中にこの溶液を注いだ。層を分離させ、水層を酢酸エチル（２×）で抽出した。有機物を

飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～６０％の酢酸エチル勾配）による精製は、ｔｅｒｔ－ブチル３－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（２４ｍｇ、収率７％）を油っぽい固体として提供した。

【化９０】



ステップ４：２－（アゼチジン－３－イル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル３－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートを、１．５時間にわたってトリフルオロ酢酸及びジクロロメタン（１：２比）中で撹拌した。次いで、この溶液を真空中で濃縮して、２－（アゼチジン－３－イル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オールをＴＦＡ塩として提供した。

ステップ５：化合物Ｉ－３５７の合成

２－（アゼチジン－３－イル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（ＴＦＡ塩として、１．５当量）がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。粗製残渣を１：１のジクロロメタン及びジエチルエーテル中に取り込み、固体を濾去し、追加のジエチルエーテルで洗浄して、所望の化合物である化合物Ｉ－３５７（１７ｍｇ、収率６４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８３（ｄ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，１Ｈ）、７．６２（ｓ，１Ｈ）、７．３５～７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．１５～７．０７（ｍ，２Ｈ）、７．００～６．９６（ｍ，２Ｈ）、６．０５（ｓ，２Ｈ）、４．８２～４．７０（ｍ，４Ｈ）、３．７９（五重項、１Ｈ）。

化合物Ｉ－３５９

この化合物を２つのステップにおいて調製した。

ステップ１：エステルＩ－３５８の合成

１－アミノメチルシクロプロパノール（２当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として９６時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。酢酸エチルが後処理のために使用した溶媒であった。最初に、０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって、次いで、逆相ＨＰＬＣ（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む水／アセトニトリル）によって、粗製材料を精製した。水／アセトニトリル留分を含有する生成物を、過剰の１０％　ＮａＨＣＯ$_{3}$（水性）で処理し、５ｍＬに濃縮し、次いで酢酸エチルで抽出して、中性材料を回収して、所望の化合物である化合物Ｉ－３５８（３２ｍｇ収率２８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４２（ｄ，１Ｈ）、８．１１（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、７．１５（ｍ，１Ｈ）、６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｍ，１Ｈ）、６．８５（ｍ，１Ｈ）、６．５６（ｄ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、５．６３（ｍ，１Ｈ）、４．７７（ｍ，１Ｈ）、３．７４（ｄ，２Ｈ）、０．８６（ｍ，２Ｈ）、０．６５（ｍ，２Ｈ）。

ステップ２：化合物Ｉ－３５９の合成

化合物Ｉ－３５８を室温でテトラヒドロフラン中に溶解させ、トリエチルアミン（３当量）及びクロロギ酸エチル（２当量）を相次いで添加した。室温で１時間にわたって内容物を撹拌させた。混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３×）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として生じた残渣をテトラヒドロフラン中に再懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム（６当量）で処理し、１時間にわたって撹拌した

。この混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３×）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。１０～８０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３５９（１１ｍｇ、収率７６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４１（ｄ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、７．１６（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｍ，１Ｈ）、６．９５（ｍ，１Ｈ）、６．８７（ｍ，１Ｈ）、６．５４（ｄ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、５．５３（ｍ，１Ｈ）、４．６１（ｍ，１Ｈ）、３．６０（ｄ，２Ｈ）、３．３５（ｄ，２Ｈ）、０．５３（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－３６０

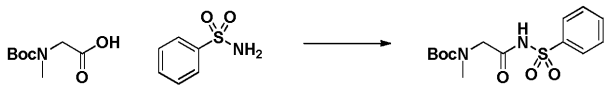
１－（４－アミノフェニル）シクロプロパンカルボン酸（１当量）がアミン反応体であり、２０当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。酢酸エチルが後処理のために使用した溶媒であった。５～９５％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３６０（１１ｍｇ、収率９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，アセトン－ｄ$_6$）δ８．８９（ｄ，１Ｈ）、８．８１（ｂｒ　ｄ，１Ｈ）、８．３０（ｄ，１Ｈ）、８．０３（ｄ，２Ｈ）、７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．３９（ｄ，２Ｈ）、７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｍ，１Ｈ）、７．０７（ｄ，１Ｈ）、７．０５（ｍ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、１．５３（ｍ，２Ｈ）、１．１８（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３６１

表題化合物を３つのステップにおいて合成した。

【化９１】

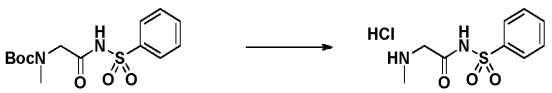


ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルメチル（２－オキソ－２－（フェニルスルホンアミド）エチル）カルバメートの合成

ジクロロメタン中の１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．２当量）の溶液に、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）酢酸（１当量）を添加した。気体放出が終わるまで、混合物を２３℃で撹拌した。この混合物に、ベンゼンスルホンアミド（３当量）及びＤＢＵ（１当量）を添加した。１時間にわたって２３℃で混合物を撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて白色の固体をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～８０％の酢酸エチル勾配）による精製は、ｔｅｒｔ－ブチルメチル（２－オキソ－２－（フェニルスルホンアミド）エチル）カルバメート（１．３ｇ）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ７．９１～７．９５（ｍ，２Ｈ）、７．５９～７．６５（ｍ，３Ｈ）、３．８６（ｓ，２Ｈ）、２．８２～２．８８（ｍ，３Ｈ）、１．２０（ｓ，９Ｈ）。

【化９２】



ステップ２：２－（メチルアミノ）－Ｎ－（フェニルスルホニル）アセトアミド塩酸塩の合成

ｔｅｒｔ－ブチルメチル（２－オキソ－２－（フェニルスルホンアミド）エチル）カルバ

メート（１当量）及びＨＣｌ［１，４－ジオキサン中で４．０Ｍ］の混合物を、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を濃縮して、２－（メチルアミノ）－Ｎ－（フェニルスルホニル）アセトアミド塩酸塩（３．２ｇ）をクリーム色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．０４～８．０７（ｍ，２Ｈ）、７．５７～７．６４（ｍ，３Ｈ）、３．８８（ｓ，２Ｈ）、２．６７（ｓ，３Ｈ）。

ステップ３：化合物Ｉ－３１の合成

２－（メチルアミノ）－Ｎ－（フェニルスルホニル）アセトアミド塩酸塩がアミン反応体であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（４：１）中の溶液として８５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を２３℃に冷却し、酢酸エチルで希釈した。塩化アンモニウムの飽和溶液で有機層を洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル勾配）によってこの固体を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３６１（６．５ｍｇ、ステップ３について収率１４％）を薄黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．７９（ｄ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，１Ｈ）、７．９１～７．９６（ｍ，２Ｈ）、７．４３～７．４９（ｍ，１Ｈ）、７．２５～７．３７（ｍ，４Ｈ）、７．０３～７．１４（ｍ，２Ｈ）、６．９５（ｄ，１Ｈ）、６．８５～６．９１（ｍ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、４．３０（ｓ，２Ｈ）、３．３９（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３６３

ピペリジン－４－スルホン酸（２当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、２時間にわたってジオキサン／水（１：１）中の溶液として７０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の抽出溶媒として酢酸エチルを使用した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－３６３（１０２ｍｇ、収率６９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．１２（ｄ，１Ｈ）、８．４１（ｄ，１Ｈ）、７．７２（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３９（ｍ，２Ｈ）、７．１８～７．２７（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、４．６５（ｄ，２Ｈ）、３．２１（ｔ，２Ｈ）、２．６１～２．７２（ｍ，１Ｈ）、２．０２～２．１２（ｍ，２Ｈ）、１．５２～１．７０（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３６４

４，５，６，７－テトラヒドロイソオキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－３－オール（ＨＣｌ塩として、２当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として７０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の抽出溶媒として酢酸エチルを使用した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して固体を得、これをジエチルエーテル及びジクロロメタンでさらにすすいで、所望の化合物である化合物Ｉ－３６４（４６ｍｇ、収率７２％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．４７（ｓ，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．４０（ｄ，１Ｈ）、７．６２（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，１Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、４．９０（ｓ，２Ｈ）、３．９８（ｔ，２Ｈ）、２．５１～２．５５（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３６５

（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボン酸（ＨＣｌ塩として、２当量）がアミン反応体であり、２．５当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたって６０℃に、続いて３時間にわたって８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の抽出溶媒として酢酸

エチルを使用した。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して固体を得、これをジエチルエーテル及びジクロロメタンでさらにすすいで、所望の化合物である化合物Ｉ－３６５（２１ｍｇ、収率１６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．７８（ｄ，１Ｈ）、８．０７～８．２０（ｍ，１Ｈ）、７．２３～７．３５（ｍ，２Ｈ）、７．０８～７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０４（ｔ，１Ｈ）、６．９４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、６．７９～６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．９２～６．０１（ｍ，２Ｈ）、４．２８～４．３８（ｍ，１Ｈ）、２．８５～２．９７（ｍ，１Ｈ）、２．２３（ｄ，１Ｈ）、１．７２～１．９８（ｍ，４Ｈ）、１．４８～１．７１（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３６６

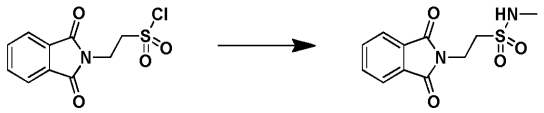
ピペリジン－４－スルホンアミド（２当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、２時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として７５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を酢酸エチルで希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。濾過によって不溶性固体を収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３６６（６４ｍｇ、収率４８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．３５（ｄ，１Ｈ）、７．６０（ｓ，１Ｈ）、７．３１～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．２１～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．７９～６．８５（ｍ，３Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、４．６６（ｄ，２Ｈ）、３．２４（ｄｄｔ，１Ｈ）、３．１６（ｔ，２Ｈ）、２．１３（ｄ，２Ｈ）、１．６７（ｑｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３６７

表題化合物を３つのステップにおいて合成した。

【化９３】

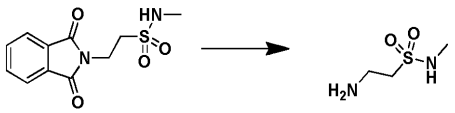


ステップ１：２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－Ｎ－メチルエタンスルホンアミドの合成。

ＴＨＦ中の２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）エタンスルホニル塩化物（１当量）の溶液に、メチルアミン［２．０Ｍ　ＴＨＦ溶液］（２当量）を添加した。１時間にわたって２３℃で混合物を撹拌した。混合物を濃縮して、２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－Ｎ－メチルエタンスルホンアミド（０．９８ｇ）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ７．７９～７．９２（ｍ，４Ｈ）、４．０６～４．１３（ｍ，２Ｈ）、３．４２（ｔ，２Ｈ）、２．７４（ｓ，３Ｈ）。

【化９４】



ステップ２：２－アミノ－Ｎ－メチルエタンスルホンアミドの合成。

エタノール中の２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－Ｎ－メチルエタンスルホンアミド（１当量）の懸濁液に、ヒドラジン一水和物（１．５当量）を添加した。２時間にわたって７５℃に混合物を加熱した。形成された白色の沈降物を濾過によって除去した。濾液を真空中で濃縮して、２－アミノ－Ｎ－メチルエタンスルホンアミドを白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ３．２０～３．２４（ｍ，２Ｈ）、

３．０８～３．１４（ｍ，２Ｈ）、２．７１（ｓ，３Ｈ）。
ステップ３：化合物Ｉ－３６７の合成
２－アミノ－Ｎ－メチルエタンスルホンアミド（２当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、２日間にわたって６５°に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル勾配）によってこの固体を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３６７（８．６ｍｇ、収率１４％）をクリーム色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，１Ｈ）、６．８７～６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、４．０１（ｔ，２Ｈ）、３．４２（ｔ，２Ｈ）、２．６８～２．７０（ｍ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３６８
Ｎ－メチルタウリン（ナトリウム塩として、２当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として６５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理のための溶媒として酢酸エチルを使用した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体をもたらした。濾過によって固体を収集し、真空下で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３６８（３１ｍｇ、収率３３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１３（ｄ，１Ｈ）、８．４０（ｄ，１Ｈ）、７．９３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．３１～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．２１～７．２７（ｍ，１Ｈ）、７．１７（ｓ，１Ｈ）、７．１２（ｔ，１Ｈ）、６．８８（ｔ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、３．９４～４．０２（ｍ，２Ｈ）、３．３８（ｄ，３Ｈ）、２．８４～２．９２（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３６９
シス－１－アミノ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボン酸（２当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として６５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理のための溶媒として酢酸エチルを使用した。０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３６９（７．０ｍｇ、収率１０％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０７～９．１０（ｍ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．７０（ｄ，１Ｈ）、７．５７（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．４１（ｍ，２Ｈ）、７．０８～７．２４（ｍ，６Ｈ）、６．８９（ｔ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、２．９９（ｄｔ，１Ｈ）、２．７４～２．９１（ｍ，２Ｈ）、２．２８～２．３７（ｍ，１Ｈ）、１．９４～２．０１（ｍ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－３７０
４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３（２Ｈ）－オン（ＨＣｌ塩として、３．２当量）がアミン反応体であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（１：１）中の溶液として６５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を酢酸エチルで希釈し、１Ｈ　ＨＣｌ溶液で抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で水層を塩基性化させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３７０（８３ｍｇ、収率６５％）を薄茶色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．３８（ｄ，１Ｈ）、８．０８～８．２１（ｍ，１Ｈ）、７．２２（ｓ，１Ｈ）、７．０７～７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．

９１（ｔ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、６．７３～６．７８（ｍ，１Ｈ）、６．５２（ｄ，１Ｈ）、５．８５（ｓ，２Ｈ）、４．６９（ｓ，２Ｈ）、３．８３～３．９１（ｍ，２Ｈ）、２．５２（ｔ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３７１

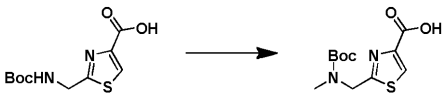
シス－１－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－カルボン酸（２当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を酢酸エチルで希釈し、１Ｈ　ＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として生じた固体を最小量のメタノールですすいで、所望の化合物である化合物Ｉ－３７１（１１ｍｇ、収率１６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）８．２５（ｄ，１Ｈ）７．６３（ｓ，１Ｈ）７．２９～７．３９（ｍ，３Ｈ）７．２０～７．２８（ｍ，３Ｈ）７．０９～７．１９（ｍ，２Ｈ）６．８８（ｔ，１Ｈ）６．２２～６．２９（ｍ，１Ｈ）５．８７～５．９７（ｍ，２Ｈ）３．６７（ｑ，１Ｈ）３．５２（ｄｄ，１Ｈ）３．０６（ｄｄ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３７２

表題化合物を３つのステップにおいて合成した。

【化９５】

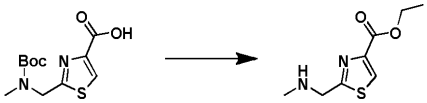


ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルメチル（２－オキソ－２－（フェニルスルホンアミド）エチル）カルバメートの合成。

０℃のＴＨＦ中の２－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）チアゾール－４－カルボン酸（１当量）及びヨウ化メチル（１０当量）の懸濁液に、水素化ナトリウム［鉱物油への６０重量％の分散］（１０当量）を添加した。２４時間にわたって２３℃で混合物を撹拌した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらし、これを、シリカゲルクロマトグラフィ（０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配）によってさらに精製して、２－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）メチル）チアゾール－４－カルボン酸（２１７ｍｇ、収率８２％）を赤色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．２６～８．３４（ｍ，１Ｈ）、４．７６（ｄ，２Ｈ）、３．００（ｄ，３Ｈ）、１．５１（ｂｒ．ｓ，９Ｈ）。

【化９６】

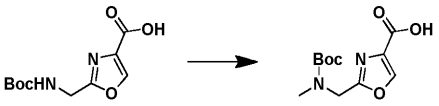


ステップ２：エチル２－（（メチルアミノ）メチル）チアゾール－４－カルボキシレート塩酸塩の合成。

２－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）メチル）チアゾール－４－カルボン酸（１当量）及びＨＣｌの溶液［エタノール中で１．３Ｍ］（１０当量）の混合物を、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を濃縮して、エチル２－（（メチルアミノ）メチル）チアゾール－４－カルボキシレート（ＨＣｌ塩として、２２２ｍｇ）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．４６（ｓ，１Ｈ）、４．６３（ｓ，２Ｈ）、４．２７～４．３７（ｍ，２Ｈ）、２．８０（ｓ，３Ｈ）、１．２８～１．３５（ｍ，３Ｈ）。

ステップ３：化合物Ｉ－３７２の合成
エチル２－（（メチルアミノ）メチル）チアゾール－４－カルボキシレート（ＨＣｌ塩として、２当量）がアミン反応体であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（４：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体をもたらし、これを、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル勾配）によって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３７２（７８ｍｇ、収率７７％）を薄黄色のとしてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４５（ｄ，１Ｈ）、８．２６（ｄ，１Ｈ）、８．１２（ｓ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、７．１７～７．２３（ｍ，１Ｈ）、６．９４～７．０６（ｍ，２Ｈ）、６．８６～６．９２（ｍ，１Ｈ）、６．５８（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、５．２２（ｓ，２Ｈ）、４．４４（ｑ，２Ｈ）、３．４２（ｄ，３Ｈ）、１．４２（ｔ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３７３
ＴＨＦ／水／メタノール（１：１：１）ミックス中の、化合物Ｉ－３７２（１当量）及び水酸化リチウム（１０当量）の混合物を、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。結果として生じた溶液をｐＨ１に酸性化させた。形成された沈降物を濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３７３（３８ｍｇ、収率６７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１３．０５（ｓ，１Ｈ）、９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．３６（ｔ，２Ｈ）、７．５７（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８９（ｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、５．１７（ｓ，２Ｈ）、３．３２～３．３９（ｍ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３７４
塩化チオニル（５０当量）中の化合物Ｉ－３６８（１当量）の懸濁液を、２４時間にわたって加熱還流した。混合物を冷却し、真空中で濃縮して、中間体スルホニル塩化物２－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－エタンスルホニル塩化物（１６９ｍｇ）を黄色の固体としてもたらした。次いで、この材料をアンモニア［０．０５Ｍ　１，４－ジオキサン溶液］（５当量）で処理し、２４時間にわたって２３℃で混合物を撹拌させた。反応物を酢酸エチル中に希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン０～３０％のメタノール勾配）によってこの油を精製し、メタノール：ジクロロメタン混合物から再結晶化して、所望の化合物である化合物Ｉ－３７４（１３ｍｇ、収率８％）を薄黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）８．２８（ｄ，１Ｈ）７．５８（ｓ，１Ｈ）７．３３（ｄ，１Ｈ）７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）７．１４（ｄ，１Ｈ）７．０８～７．１３（ｍ，２Ｈ）５．８９（ｓ，２Ｈ）４．００～４．０６（ｍ，２Ｈ）３．３６～３．４１（ｍ，２Ｈ）３．２８（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３７５
表題化合物を３つのステップにおいて調製した。
【化９７】

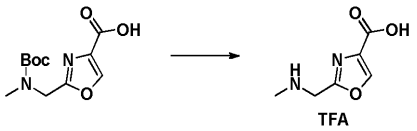


ステップ１：２－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）メチル）オキサゾール－４－カルボン酸の合成

０℃のＴＨＦ中の２－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）オキサゾール－４－カルボン酸（１当量）及びヨードメタン（１０当量）の冷懸濁液に、水素化ナトリウム［鉱物油への６０重量％の分散］（１０当量）を添加した。混合物を２３℃に温め、２４時間にわたって撹拌した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。カラムクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル勾配）によってこの油を精製して、２－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）メチル）オキサゾール－４－カルボン酸（２１５ｍｇ、収率８１％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．２７（ｓ，１Ｈ）、４．５２～４．６９（ｍ，２Ｈ）、２．９３（ｄ，３Ｈ）、１．３７～１．５３（ｍ，９Ｈ）。

【化９８】



ステップ２：２－（（メチルアミノ）メチル）オキサゾール－４－カルボン酸、ＴＦＡ塩の合成。

ＤＣＭ中の２－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）メチル）オキサゾール－４－カルボン酸（１当量）及びＴＦＡ（１０当量）の混合物を、１時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を濃縮して、２－（（メチルアミノ）メチル）オキサゾール－４－カルボン酸、ＴＦＡ塩（２３７ｍｇ）を透明な油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．６２～８．６４（ｍ，１Ｈ）、４．４９（ｓ，２Ｈ）、２．８６（ｓ，３Ｈ）。

ステップ３：化合物Ｉ－３７５の合成

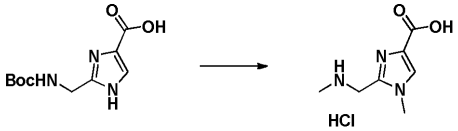
２－（（メチルアミノ）メチル）オキサゾール－４－カルボン酸（ＴＦＡ塩として、４当量）がアミン反応体であり、８当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（４：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。後処理後に得られた粗製油をジエチルエーテルで処理し、結果として生じた沈降した固体を濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３７５（収率６８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．７３（ｓ，１Ｈ）、８．３６（ｄ，１Ｈ）、７．５０（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．１６～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、５．０７（ｓ，２Ｈ）、３．３５～３．４０（ｍ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３７６

表題化合物を２つのステップにおいて合成した。

【化９９】



ステップ１：１－メチル－２－（（メチルアミノ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸塩酸塩の合成。

０℃のＴＨＦ中の２－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（１当量）及びメチルイドダイド（１０当量）の懸濁液に、水素化ナトリウム［鉱物油への６０重量％の分散］（１０当量）を添加した。２４時間

にわたって２３℃で混合物を撹拌した。混合物をＨＣｌの溶液［４．０Ｍ　１，４－ジオキサン溶液］で処理した。混合物を真空中で濃縮し、結果として生じた固体をジエチルエーテル中に懸濁した。濾過によって沈降物を収集し、真空中で乾燥させて、１－メチル－２－（（メチルアミノ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸塩酸塩（８０ｍｇ、収率３８％）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．３４（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、７．９１（ｓ，１Ｈ）、４．２９（ｔ，２Ｈ）、３．７１（ｓ，３Ｈ）、２．６４（ｔ，３Ｈ）。

ステップ２：化合物Ｉ－３７６の合成

１－メチル－２－（（メチルアミノ）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（ＨＣｌ塩として、３当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（４：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を２３℃に冷却し、酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。形成された沈降物を濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３７６（２６ｍｇ、収率３７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．３９（ｄ，１Ｈ）、８．１１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．５６（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．０７～７．１４（ｍ，１Ｈ）、６．８２（ｔ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、５．０８（ｓ，２Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、３．４１（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３７７

３－（２－アミノエチル）安息香酸がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。０～８０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３７７（２５ｍｇ、収率３１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４４（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、８．０４（ｓ，１Ｈ）、７．９８（ｄ，１Ｈ）、７．５０（ｄ，１Ｈ）、７．４０～７．４５（ｍ，１Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、７．１４～７．２１（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｔ，１Ｈ）、６．９２～６．９７（ｍ，１Ｈ）、６．８５～６．９２（ｍ，１Ｈ）、６．６４（ｄ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、５．２４～５．３１（ｍ，１Ｈ）、３．９０～３．９７（ｍ，２Ｈ）、３．０８（ｔ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３７８

５－ヒドロキシ－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－カルボキシレート（ＴＦＡ塩として、１当量）がアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として７０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３７８（６８ｍｇ、収率１５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ１２．１７（ｓ，１Ｈ）、８．４６（ｄ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、７．１６～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｔ，１Ｈ）、６．９６（ｔ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，１Ｈ）、６．６２（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．４７～４．５０（ｍ，２Ｈ）、４．２６（ｑ，２Ｈ）、３．９４（ｔ，２Ｈ）、２．５１（ｔ，２Ｈ）、１．３３（ｔ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３７９

（１ＳＲ，２ＳＲ，３ＲＳ，４ＲＳ）－３－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボン酸（ＨＣｌ塩として、ラセミ、３当量）がアミン反応体であり、６当量のトリ

エチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として７０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～８０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３７９（４７ｍｇ、収率３６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．７６～８．７９（ｍ，１Ｈ）、８．０７（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｄｄｄ，１Ｈ）、７．０５（ｔｄ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，１Ｈ）、６．８３（ｔｄ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、４．５８～４．６６（ｍ，１Ｈ）、３．１３（ｄｄｄ，１Ｈ）、２．８３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、２．６７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、１．７４（ｄ，１Ｈ）、１．６５～１．７１（ｍ，１Ｈ）、１．５８～１．６４（ｍ，１Ｈ）、１．４９～１．５７（ｍ，２Ｈ）、１．４１～１．４９（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３８０

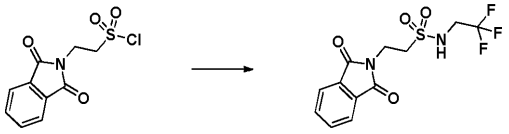
（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキサンカルボン酸（鏡像体過剰率（ｅｅ）９８％、４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３８０（７０ｍｇ、収率５５％）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．８１（ｄ，１Ｈ）、８．１８（ｄ，１Ｈ）、７．５９（ｓ，１Ｈ）、７．２９（ｑ，１Ｈ）、７．０７～７．１４（ｍ，１Ｈ）、７．０５（ｔ，１Ｈ）、６．９８（ｄ，１Ｈ）、６．９２（ｔ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．４６（ｔ，１Ｈ）、２．５９（ｔ，１Ｈ）、２．３１（ｄ，１Ｈ）、２．０４（ｄ，２Ｈ）、１．９５（ｄ，１Ｈ）、１．５１～１．６５（ｍ，２Ｈ）、１．３５～１．５１（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３８１

表題化合物を３つのステップにおいて合成した。

【化１００】

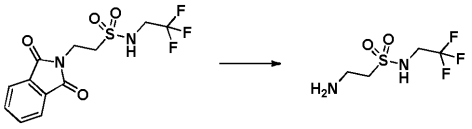


ステップ１：２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）エタンスルホンアミドの合成

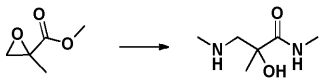
ジクロロメタン中の２－［２－（クロロスルホニル）エチル］ベンゾ［ｃ］アゾリン－１，３－ジオン（１当量）、２，２，２－トリフルオロエチルアミン塩酸塩（３当量）、及びトリエチルアミン（６当量）の混合物を、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物をジクロロメタン中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて白色の固体をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル）によってこの固体を精製して、２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）エタンスルホンアミド（３７０ｍｇ、収率３０％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ７．８４～７．９２（ｍ，４Ｈ）、４．０５～４．０９（ｍ，２Ｈ）、３．９７～４．０１（ｍ，２Ｈ）、３．３２（ｓ，２Ｈ）。

【化１０１】

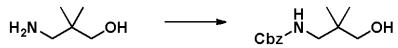


ステップ２：２－アミノ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）エタンスルホンアミドの合成
エタノール中の２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）エタンスルホンアミド（１当量）及びヒドラジン一水和物（１当量）の混合物を、２４時間にわたって８０℃で撹拌した。混合物を２３℃に冷却し、真空中で濃縮した。結果として生じた残渣を最小量のメタノールで処理した。濾過によって沈降物を収集し、真空中で乾燥させて、２－アミノ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）エタンスルホンアミドを含有する白色の固体（１３６ｍｇ）をもたらした。この材料を、さらなる精製を伴わずに次の反応において使用した。
ステップ３：化合物Ｉ－３８１の合成
２－アミノ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）エタンスルホンアミド（１当量）がアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を冷却し、酢酸エチル中に希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～７０％の酢酸エチル勾配）によってこの油を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－ｘｘｘ（２８ｍｇ、ステップ２及び３を通じて収率１４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，２Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１５（ｄ，１Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８２（ｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、３．８７～３．８２（ｍ，４Ｈ）、３．４５（ｔ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３８２
表題化合物を２つのステップにおいて合成した。
【化１０２】



ステップ１：２－ヒドロキシ－Ｎ－２－ジメチル－３－（メチルアミノ）プロパンアミドの合成
密封されたバイアル内で、メチル２－メチルグリシデート（１当量）及びメチルアミン［ＴＨＦ中で３３重量％］（１０当量）の混合物を、２４時間にわたって８０℃に加熱した。混合物を真空下で濃縮して、２－ヒドロキシ－Ｎ－２－ジメチル－３－（メチルアミノ）プロパンアミド（１．７ｇ、収率１００％）を透明な油としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ３．６７～３．７６（ｍ，１Ｈ）、３．２２～３．２９（ｍ，１Ｈ）、２．７９～２．８２（ｍ，３Ｈ）、２．４０～２．４３（ｍ，３Ｈ）、１．３１～１．３３（ｍ，３Ｈ）。
ステップ２：化合物Ｉ－３８２の合成２－ヒドロキシ－Ｎ－２－ジメチル－３－（メチルアミノ）プロパンアミド（４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。結果として生じた固体を最小量のメタノール及びジエチルエーテルで処理し、濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ

－３８２（６７ｍｇ、収率５２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．０９～９．１２（ｍ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．８７（ｑ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｔｄ，１Ｈ）、６．８８（ｔ，１Ｈ）、５．８６～５．９２（ｍ，２Ｈ）、４．１２（ｄ，１Ｈ）、３．６８（ｄ，１Ｈ）、３．２２（ｓ，３Ｈ）、２．５５（ｄ，３Ｈ）、１．２７（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３８３
表題化合物を５つのステップにおいて合成した。
【化１０３】



ステップ１：ベンジル（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）カルバメートの合成
ジクロロメタン中の３－アミノ－２，２－ジメチル－１－プロパノール（１当量）及びトリエチルアミン（１当量）の冷混合物に、クロロギ酸ベンジル（１当量）を添加した。３０分にわたって２３℃で混合物を撹拌し、次いでジクロロメタン中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ベンジル（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）カルバメート（１．９ｇ、収率８６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ７．３４～７．４５（ｍ，５Ｈ）、５．１４（ｓ，２Ｈ）、３．２５（ｄ，２Ｈ）、３．０８（ｄ，２Ｈ）、０．８９（ｓ，６Ｈ）。
【化１０４】

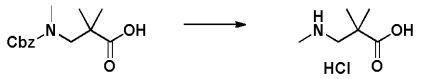
ステップ２：３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸の合成
ＣＣｌ$_4$、水、及びアセトニトリル（１：１：１混合物）中の、ベンジル（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）カルバメート（１当量）の懸濁液に、過ヨウ素酸ナトリウム（３当量）及び塩化ルテニウム（ＩＩＩ）（０．０５当量）を添加した。２４時間にわたって２３℃で混合物を撹拌した。この混合物に、追加の量の過ヨウ素酸ナトリウム（３当量）及び塩化ルテニウム（ＩＩＩ）（０．０５当量）を添加し、３日間にわたって２３℃で内容物を撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。炭酸ナトリウムの飽和溶液で有機層を抽出し、次いで水層をｐＨ１に酸性化させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル勾配）によってこの油を精製して、３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸（９４３ｍｇ、収率４５％）を赤色の油としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ７．３５～７．４２（ｍ，５Ｈ）、５．１２（ｓ，２Ｈ）、３．３５（ｄ，２Ｈ）、１．２３～１．２８（ｍ，６Ｈ）。
【化１０５】

ステップ３：３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸の合成
ＴＨＦ中の３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸（１当量）の冷溶液に、水素化ナトリウム［鉱物油中の６０重量％分散物］（１０当

量）を添加した。３０分にわたって０℃で混合物を撹拌した。この混合物に、ヨウ化メチル（１０当量）を添加した。混合物を２３℃に温め、２４時間にわたって撹拌した。混合物を氷上に注ぎ、ｐＨ１に酸性化させた。混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～８０％の酢酸エチル勾配）によってこの油を精製して、３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸（６８６ｍｇ、収率６９％）を透明な油としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ７．３６～７．３９（ｍ，４Ｈ）、７．３２～７．３５（ｍ，１Ｈ）、５．１３（ｓ，２Ｈ）、３．５３～３．６０（ｍ，２Ｈ）、２．９６（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）、１．１８～１．２６（ｍ，６Ｈ）。

【化１０６】



ステップ４：２，２－ジメチル－３－（メチルアミノ）プロパン酸塩酸塩の合成

メタノール中の３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸（１当量）を含有する溶液を、Ｈ－ｃｕｂｅ（０．７ｍｌ／分、触媒：１０％のＰｄ／Ｃ、７０　℃）を使用して水素付加した。結果として生じた混合物をＨＣｌの溶液［エタノール中で１．２５Ｍ］で処理し、真空下で濃縮して、２，２－ジメチル－３－（メチルアミノ）プロパン酸塩酸塩（５６９ｍｇ、収率１００％）を透明な油としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ３．０９（ｓ，２Ｈ）、２．６９～２．７４（ｍ，３Ｈ）、１．２５～１．３１（ｍ，６Ｈ）。

ステップ５：化合物Ｉ－３８３の合成

２，２－ジメチル－３－（メチルアミノ）プロパン酸（ＨＣｌ塩として、４当量）がアミン反応体であり、８当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～６０％の酢酸エチル勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３８３（３８ｍｇ、収率３０％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１２．５１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔｄ，１Ｈ）、６．９２（ｔ，１Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、３．９６（ｓ，２Ｈ）、３．３３（ｓ，３Ｈ）、１．１３（ｓ，６Ｈ）。

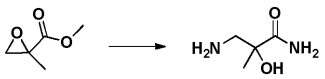
化合物Ｉ－３８４

（１ＲＳ，２ＳＲ，３ＲＳ，４ＳＲ）－３－アミノ－７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボン酸（すなわち、ラセミ、４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。結果として生じた固体をメタノール及びジエチルエーテルですすぎ、濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３８４（４３ｍｇ、収率３３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１２．４０（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．０９～７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｄ，１Ｈ）、６．８３～６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、４．８６（ｔ，１Ｈ）、４．７２（ｄ，１Ｈ）、４．４７（ｄ，１Ｈ）、３．１０（ｄ，１Ｈ）、１．５３～１．６８（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－４３６
２－アミノエタンスルホンアミドがアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン中の溶液として２４時間にわたって６５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル勾配）によってこの固体を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４３６（２６ｍｇ、収率４２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７７（ｄ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，１Ｈ）、７．５０（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．１４（ｍ，２Ｈ）、６．９０（ｄ，１Ｈ）、６．８２～６．８８（ｍ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．０７～４．１５（ｍ，５Ｈ）、３．４７（ｔ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３８５
ＤＭＦ中の酢酸（１０当量）の溶液に、ＣＤＩ（１０当量）を添加した。３０分にわたって４５℃で混合物を撹拌した。この混合物に、化合物Ｉ－４３６及びＤＢＵ（１０当量）を添加した。３日間にわたって２３℃で混合物を撹拌した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１０％のメタノール勾配）によってこの油を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３８５（８．２ｍｇ、収率２５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８６（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、３．７５～３．８７（ｍ，４Ｈ）、１．９９（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３８７
表題化合物を３つのステップにおいて合成した。
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）カルバメート（化合物Ｉ－２１）の合成
３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）アゼチジンがアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って中間体を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の中間体であるｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）カルバメート（４８０ｍｇ、収率１００％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２８（ｄ，１Ｈ）、７．６５（ｄ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．０８～７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、４．４９（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）、４．１２（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、１．４０（ｓ，９Ｈ）。
ステップ２：１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－アミン（化合物Ｉ－４０）の合成
ジクロロメタン中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）カルバメート（１当量）及びＴＦＡ（１０当量）の混合物を、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。結果として生じた油を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。形

成された沈降物を収集し、真空中で乾燥させた。有機層を同様に乾燥させ、濾過し、蒸発させて、１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－アミン（１１６ｍｇ（合計）、収率３６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８１～８．８３（ｍ，１Ｈ）８．３２（ｄ，１Ｈ）７．５２～７．５５（ｍ，１Ｈ）７．２７～７．３４（ｍ，１Ｈ）７．０２～７．１４（ｍ，２Ｈ）６．８９～６．９５（ｍ，２Ｈ）６．００（ｓ，２Ｈ）４．８４～４．８８（ｍ，２Ｈ）４．５５（ｄ，２Ｈ）４．３５～４．４２（ｍ，１Ｈ）。
ステップ３：化合物Ｉ－３８７の合成
ＴＨＦ中の１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－アミン（１当量）及びピリジン（１０当量）を含有する白色の懸濁液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２当量）を添加した。３０分にわたって２３℃で混合物を撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～８０％のエチルアセテテート勾配）によってこの油を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３８７（６１ｍｇ、収率４８％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１０．１０（ｄ，１Ｈ）、９．０８（ｄ，１Ｈ）、８．３０（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．１６～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．７１～４．８３（ｍ，１Ｈ）、４．５２～４．６３（ｍ，２Ｈ）、４．２７（ｄｄ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３８８
－７８℃のジクロロメタン中の１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－アミン（化合物Ｉ－３８７に関する手順のステップ２において生成、１当量）及びピリジン（４当量）の冷懸濁液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２当量）を添加した。２時間にわたって－７８℃で混合物を撹拌した。次いで、それを氷－アセトン浴から取り出し、２３℃に温めた。追加の１時間にわたって２３℃で撹拌を続けた。混合物をメタノールで反応停止させ、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル中に溶解させ、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％のエチルアセエート勾配）によってこの油を精製し、単離された材料をジエチルエーテル及びメタノールの混合物から再結晶化して、所望の化合物である化合物Ｉ－３８８（９０ｍｇ、収率１９％）を薄黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．３５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．５７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．３１～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８２（ｔ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、４．６７（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、４．６１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．２２（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３８９
表題化合物を２つのステップにおいて合成した。
【化１０７】



ステップ１：３－アミノ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミドの合成
アンモニア［メタノール中で７Ｍ］（２０当量）及びメチル２－メチルグリシデート（１当量）の混合物を、２４時間にわたって８０℃で密封されたバイアル内で撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、３－アミノ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド（７３

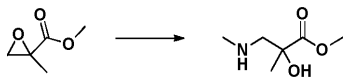
１ｍｇ、収率１００％）を透明な油としてもたらし、これは、２３℃で静置させると白色の固体に変化した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ２．９０～２．９６（ｍ，１Ｈ）２．６０～２．６６（ｍ，１Ｈ）１．３２～１．３５（ｍ，３Ｈ）。
ステップ２：化合物Ｉ－３８９の合成
３－アミノ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド（４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール勾配）によってこの固体を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３８９（７８ｍｇ、収率２５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．５０（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３５（ｍ，２Ｈ）、７．２７（ｔ，１Ｈ）、７．２５～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．２０～７．２４（ｍ，３Ｈ）、７．１０（ｔｄ，１Ｈ）、６．８６（ｔ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、３．７５（ｄｄ，１Ｈ）、３．５９（ｄｄ，１Ｈ）、１．２８（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３９０
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－アミノエチル）カルバメート（４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、３時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－３９０（２００ｍｇ、収率７５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１３（ｓ，１Ｈ）、８．３０（ｄ，１Ｈ）、７．７１（ｓ，１Ｈ）、７．３１～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．９８（ｔ，１Ｈ）、６．８６（ｔ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、３．５０～３．５９（ｍ，３Ｈ）、３．２５（ｑ，２Ｈ）、１．３１～１．３７（ｍ，９Ｈ）。
化合物Ｉ－３９１
化合物Ｉ－３９０（１当量）及びＨＣｌ［１，４－ジオキサン中で４．０Ｍ］（５０当量）の混合物を、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－３９１（ＨＣｌ塩として、１５７ｍｇ、収率１００％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１１（ｓ，１Ｈ）、８．３１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．７３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．２６～７．３８（ｍ，２Ｈ）、７．２１～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８３（ｔ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、３．７４（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、３．０７～３．１５（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３９２　アセトニトリル中の化合物Ｉ－３９１（１当量）、ＤＢＵ（２．０当量）、トリエチルアミン（２当量）、及びＮ－フェニル－ビス（トリフルオロメタンスルホンアミド）（１．２当量）を含有する混合物を、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。結果として生じた残渣を酢酸エチル中に希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル勾配）によってこの油を精製した。精製された材料の再結晶化は、所望の化合物である化合物Ｉ－３９２（１２３ｍｇ、収率１９％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．５６（ｓ，１Ｈ）、９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．８７（ｔ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．２０～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．

１３（ｍ，２Ｈ）、６．８３～６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、３．６０（ｑ，２Ｈ）、３．４６（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３９３

表題化合物を３つのステップにおいて合成した。

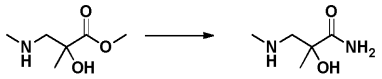
【化１０８】



ステップ１：メチル２－ヒドロキシ－２－メチル－３－（メチルアミノ）プロパノエートの合成

エタノール中のメタンアミン［ＴＨＦ中で２．０Ｍ］（１．３当量）及びメチル２－メチルグリシデート（１当量）の混合物を、２４時間にわたって８０℃に加熱した。混合物を濃縮して、メチル２－ヒドロキシ－２－メチル－３－（メチルアミノ）プロパノエート（２．２６ｇ）を透明な油としてもたらした。この混合物を、さらなる精製を伴わずに次のステップに進めた。

【化１０９】



ステップ２：２－ヒドロキシ－２－メチル－３－（メチルアミノ）プロパンアミドの合成

メチル２－ヒドロキシ－２－メチル－３－（メチルアミノ）プロパノエート（１当量）及びアンモニア［メタノール中７．０Ｍ］（５当量）の混合物を、２４時間にわたって密封されたバイアル内で８５℃に加熱した。混合物を濃縮して、２－ヒドロキシ－２－メチル－３－（メチルアミノ）プロパンアミドを濃い油としてもたらした。この材料を、さらなる精製を伴わずに次の反応において使用した。

ステップ３：化合物Ｉ－３９３の合成

２－ヒドロキシ－２－メチル－３－（メチルアミノ）プロパンアミド（４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を２３℃に冷却し、形成された白色の沈降物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルですすぎ、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３９３（４５ｍｇ、ステップ３を通じて収率１１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．２７～７．３６（ｍ，２Ｈ）、７．１９～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８８（ｔ，１Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、４．１１（ｄ，１Ｈ）、３．７２（ｄ，１Ｈ）、３．２６（ｄ，３Ｈ）、１．２５（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－３９４

表題化合物を３つのステップにおいて合成した。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノアゼチジン－１－カルボキシレート（４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことことを除いて、一般的手順Ｂに従って中間体を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。

有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）アゼチジン－１－カルボキシレート（

５０５ｍｇ、収率１００％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．４５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、８．３６（ｄ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，１Ｈ）、７．５３～７．５７（ｍ，１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８３～６．９１（ｍ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．８１～４．９０（ｍ，１Ｈ）、４．２１（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、３．９２（ｄｄ，２Ｈ）、１．３６～１．４１（ｍ，９Ｈ）。
ステップ２：Ｎ－（アゼチジン－３－イル）－５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－アミン塩酸塩の合成
ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）アゼチジン－１－カルボキシレート（１当量）及び塩化水素［１，４－ジオキサン中で４．０Ｍ］（１０当量）の混合物を、４時間にわたって２３℃で撹拌した。
混合物を真空中で濃縮して、Ｎ－（アゼチジン－３－イル）－５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－アミン（ＨＣｌ塩として、４５０ｍｇ、収率１００％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．１３～９．１６（ｍ，１Ｈ）、８．４０～８．４９（ｍ，１Ｈ）、７．６２～７．７０（ｍ，１Ｈ）、７．３２～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．２８（ｄｄ，１Ｈ）、７．２１～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｔｄ，１Ｈ）、６．８９（ｔ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、４．９５～５．０２（ｍ，１Ｈ）、４．２６～４．３５（ｍ，３Ｈ）、４．１７～４．２５（ｍ，２Ｈ）。
ステップ３：化合物Ｉ－３９４の合成
－７８℃のジクロロメタン中のＮ－（アゼチジン－３－イル）－５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－アミン塩酸塩（１当量）、トリエチルアミン（３当量）、及びピリジン（２４５μｌ、３当量）の冷混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（４当量）を添加した。２３℃に温める前に、２時間にわたって－７８℃で混合物を撹拌した。次いで、混合物を１ＮのＨＣｌ溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～３０％の酢酸エチル勾配）によってこの油を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３９４（９０ｍｇ、収率１６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．８３（ｄ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，１Ｈ）、７．６２（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．０５～７．１３（ｍ，２Ｈ）、６．９６～７．００（ｍ，２Ｈ）、６．０３（ｓ，２Ｈ）、４．９８（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、４．７４～４．８３（ｍ，１Ｈ）、４．５３（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３９５
（１Ｒ，２Ｓ）－（＋）－シス－１－アミノ－２－インダノール（４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、３時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。０～５０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３９５（４ｍｇ、収率２７％）をクリーム色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．０７（ｄ，１Ｈ）、８．２８（ｄ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ，２Ｈ）、７．２６～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．１３～７．２５（ｍ，５Ｈ）、７．１０（ｔｄ，１Ｈ）、６．８０～６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、５．７５（ｄｄ，１Ｈ）、５．

２７（ｄ，１Ｈ）、４．６０（ｄ，１Ｈ）、３．１５（ｄｄ，１Ｈ）、２．９３（ｄｄ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３９６

３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－３－オール（３当量）がアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、３時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して固体を得、これを最小量のメタノール及びジエチルエーテルですすぎ、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３９６（５７ｍｇ、収率４５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．３７（ｄ，１Ｈ）、７．５７（ｓ，２Ｈ）、７．３０～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔｄ，１Ｈ）、６．８２（ｔ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、４．５２（ｄ，２Ｈ）、４．３０（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３９７

４－（アミノメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（３当量）がアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－３９７（３０ｍｇ、収率２４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８０（ｄ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，１Ｈ）、７．５７（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．１３（ｍ，２Ｈ）、６．８７～６．９７（ｍ，２Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、３．７４～３．８０（ｍ，６Ｈ）、１．７６～１．８５（ｍ，２Ｈ）、１．５９（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３９８

２－アミノ－４，４－ジフルオロブタン酸（３当量）がアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（４：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して固体を得、これを最小量のメタノール及びジエチルエーテルですすぎ、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－３９８（１２３ｍｇ、収率５２％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．２９（ｄ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．３２（ｄ，１Ｈ）、７．１８～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．１６（ｄ，１Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、６．０９～６．３７（ｍ，２Ｈ）、５．８７（ｓ，２Ｈ）、４．８５（ｄ，１Ｈ）、４．０４（ｓ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－３９９

ＴＨＦ中の化合物Ｉ－３９８（１当量）の懸濁液に、水素化アルミニウムリチウム［１．０Ｍ　ＴＨＦ溶液］（３当量）を添加した。追加の２４時間にわたって２３℃で混合物を撹拌した。水で、続いて１５％　ＮａＯＨ溶液で、続いて水で、混合物を反応停止させた。混合物を酢酸エチルで希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル勾配）によってこの油を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３９９（２３ｍｇ、収率１２％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７５（ｄ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．０６～７．１２（ｍ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，１Ｈ）、６．８７～６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，１Ｈ）、６．０５～６．２１（ｍ，１Ｈ）、５．９３～５．９８（ｍ，２Ｈ）、４

．７１（ｄｑ，１Ｈ）、３．６３～３．７５（ｍ，２Ｈ）、２．１８～２．３５（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４００

ＴＨＦ中の２，２－ビス（トリフルオロメチル）－２－ヒドロキシ酢酸（１．５当量）及びＣＤＩ（１．５当量）の混合物を、２時間にわたって加熱還流した。この混合物に、２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－アミン（特許出願公開、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に以前記載の中間体）（１当量）を一度に添加した。混合物を３時間にわたって加熱還流した。次いで、それを２３℃に冷却し、酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～８０％の酢酸エチル勾配）によってこの油を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４００（１１１ｍｇ、収率３５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７９～８．８２（ｍ，１Ｈ）、８．７５～８．７７（ｍ，１Ｈ）、８．０７～８．１０（ｍ，１Ｈ）、７．５４～７．５６（ｍ，１Ｈ）、７．２２～７．３１（ｍ，１Ｈ）、６．９９～７．１２（ｍ，２Ｈ）、６．８６～６．９３（ｍ，２Ｈ）、５．９５～６．００（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４０１

表題化合物を２つのステップにおいて合成した。

ステップ１：（Ｓ）－４－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－メトキシ－５－オキソペンタン酸の合成

Ｌ－グルタメートメチルエステル（４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（３：１）中の溶液として８０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って中間体を調製した。混合物を真空下で濃縮した。

結果として生じた固体をジエチルエーテル及び水ですすぎ、濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、（Ｓ）－４－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－メトキシ－５－オキソペンタン酸（２７４ｍｇ、収率６９％）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７６～８．７８（ｍ，１Ｈ）８．１５（ｄ，１Ｈ）７．３７（ｓ，１Ｈ）７．２３～７．３１（ｍ，２Ｈ）６．９９～７．１３（ｍ，２Ｈ）６．８４（ｔ，１Ｈ）５．９４～５．９９（ｍ，２Ｈ）３．７３（ｓ，１Ｈ）３．３４（ｓ，３Ｈ）２．２９～２．４３（ｍ，２Ｈ）２．１２～２．２４（ｍ，２Ｈ）。

ステップ２：化合物Ｉ－４０１の合成

ＴＨＦ中の（Ｓ）－４－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－メトキシ－５－オキソペンタン酸（１当量）の溶液に、塩化オキサリル（１．５当量）及び１滴のＤＭＦを添加した。３０分にわたって２３℃で混合物を撹拌した。次いで、それを３０分にわたって加熱還流した。混合物を２３℃に冷却し、酢酸エチルで希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル勾配）によってこの油を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４０１（８１ｍｇ、収率３３％）を薄黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７６～８．７８（ｍ，１Ｈ）、８．７１～８．７４（ｍ，１Ｈ）、７．３２～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．２３～７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．０６～７．１２（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０５（ｍ，１Ｈ）、６．８１～６．９０（ｍ，２Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、５．１０（ｄｄ，１Ｈ）、３

．７５（ｓ，３Ｈ）、２．５９～２．８０（ｍ，３Ｈ）、２．２３～２．３３（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－４０３

２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロパン酸（３当量）がアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として２４時間にわたって７０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理中の溶媒として酢酸エチルを使用した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して固体を得、これを最小量のメタノール及びジエチルエーテルですすぎ、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４０３（７１ｍｇ、収率１７％）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，１Ｈ）、７．４８～７．５１（ｍ，１Ｈ）、７．２４～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，１Ｈ）、６．８０（ｔ，１Ｈ）、６．１０～６．１６（ｍ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４０４

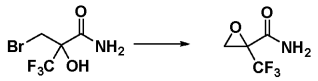
ＴＨＦ中の化合物Ｉ－４０３（１当量）の懸濁液に、水素化アルミニウムリチウム［１．０Ｍ　ＴＨＦ溶液］（２当量）を添加した。１時間にわたって２３℃で混合物を撹拌した。水で、続いて１５％　ＮａＯＨ溶液で、続いて水で、混合物を反応停止させた。混合物を酢酸エチルで希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～５０％の酢酸エチル勾配）によってこの固体を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４０４（１９ｍｇ、収率１２％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７５～８．７７（ｍ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．４６～７．４８（ｍ，１Ｈ）、７．２４～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．０６～７．１４（ｍ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，１Ｈ）、６．８９～６．９４（ｍ，１Ｈ）、６．７９（ｔ，１Ｈ）、５．９７（ｄ，２Ｈ）、５．４７～５．５４（ｍ，１Ｈ）、３．８７～４．０１（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４０５

表題化合物を３つのステップにおいて合成した。

【化１１０】

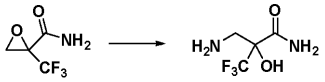


ステップ１：２－（トリフルオロメチル）オキシラン－２－カルボキサミドの合成

アセトン中の２－（ブロモメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパンアミド（１当量）の溶液に、炭酸カリウム（２当量）を添加した。混合物を２時間にわたって加熱還流した。混合物を真空中下で濃縮した。結果として生じた残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、２－（トリフルオロメチル）オキシラン－２－カルボキサミド（１．４４ｇ収率７６％）を黄色のガムとしてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ３．１７（ｄｄ，２Ｈ）。

【化１１１】



ステップ２：２－（アミノメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパンアミドの合成

アンモニア［メタノール中で７Ｍ］（１０当量）及び２－（トリフルオロメチル）オキシラン－２－カルボキサミド（１当量）の混合物を、２４時間にわたって８０℃で密封されたバイアル内で撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、２－（アミノメチル）－３，３，

３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパンアミド（１．３ｇ、収率８４％）を茶色のガムとしてもたらした。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．０１～３．１１（ｍ，１Ｈ）、２．８４（ｄ，１Ｈ）。

ステップ３：化合物Ｉ－４０５の合成

２－（アミノメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパンアミド（４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン／水（３：１）中の溶液として２４時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～８０％の酢酸エチル勾配）によってこの固体を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４０５（２６２ｍｇ、収率４０％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０８～９．１３（ｍ，１Ｈ）、８．３３（ｄ，１Ｈ）、７．４９～７．５５（ｍ，１Ｈ）、７．２８～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．９８（ｔ，１Ｈ）、５．８６～５．９２（ｍ，２Ｈ）、３．９２～４．０４（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４０６

３－メチルピペリジン－３－カルボン酸（ＨＣｌ塩として、１．７当量）がアミン反応体であり、１９時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ３に酸性化させ、結果として生じた固体を真空濾過によって収集して、所望の化合物である化合物Ｉ－４０６（９５ｍｇ、収率９４％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７５（ｄ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．２６（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．０９（ｄｄ，１Ｈ）、７．０３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９１（ｄ，１Ｈ）、６．８１（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、４．５８（ｄ，１Ｈ）、４．３９（ｂｒ　ｄ，１Ｈ）、３．４３（ｍ，１Ｈ）、３．４１（ｄ，１Ｈ）、２．２４（ｍ，１Ｈ）、１．７７（ｍ，２Ｈ）、１．６１（ｍ，１Ｈ）、１．２３（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４０７

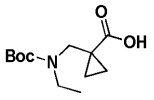
２－アミノエタノール（１０当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、４０分にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ３に酸性化させ、結果として生じた固体を真空濾過によって収集して、所望の化合物である化合物Ｉ－４０７（５７ｍｇ、収率５８％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０８（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、７．６１（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．５０（ｓ，１Ｈ）、７．３３（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２４（ｄ，１Ｈ）、７．２２（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．１０（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．８２（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、４．７８（ｔ，１Ｈ）、３．５８（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－４０８

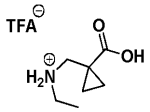
３－アミノプロパン－１－オール（１０当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、２時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ３に酸性化させ、結果として生じた固体を真空濾過によって収集して、所望の化合物である化合物Ｉ－４０８（２６ｍｇ、収率３７％）を灰白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０８（ｄ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，１Ｈ）、７．６６（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．３２（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２３（ｄ，１Ｈ）、７．２１（ｍ，１Ｈ）、７．１０（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．８３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、４．５４（ｔ，１Ｈ）、３．５１（ｍ，４Ｈ）、１．７５（見かけ上の五重項，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４０９

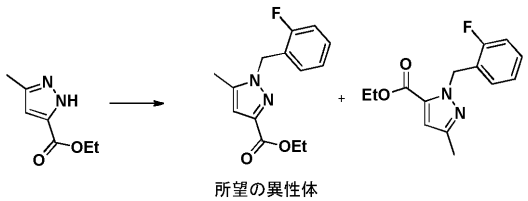
表題化合物を２つのステップにおいて合成した。
【化１１２】



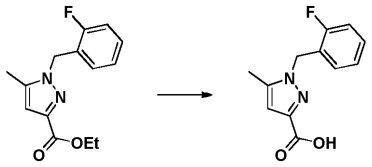
ステップ１。１－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（エチル）アミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸の合成
０℃のＴＨＦ中の１－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸の溶液を、ヨードエタン（１０当量）で、続いて水素化ナトリウム（６０ｗ／ｗ％鉱物油、１０当量、６回に分けて添加）で処理した。２日後、反応混合物を水で慎重に反応停止させ、酢酸エチルで洗浄した。水層を３ＮのＨＣｌでｐＨ３に酸性化させ、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、１－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（エチル）アミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸（収率９２％）を淡黄色の油として得、これをさらなる精製を伴わずに使用した。
【化１１３】



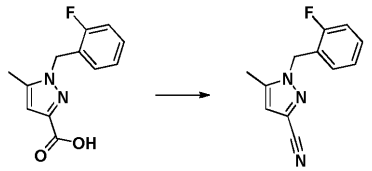
ステップ２。Ｎ－（（１－カルボキシシクロプロピル）メチル）エタンアミニウムトリフルオロアセテートの合成
ジクロロメタン中の１－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（エチル）アミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸の溶液を、トリフルオロ酢酸（３０当量）で処理した。２時間後、反応混合物を真空中で濃縮して、Ｎ－（（１－カルボキシシクロプロピル）メチル）エタンアミニウムトリフルオロアセテート（収率９９％超）を暗黄色の油として得、これをさらなる操作を伴わずに使用した。
ステップ３：化合物Ｉ－４０９の合成
Ｎ－（（１－カルボキシシクロプロピル）メチル）エタンアミニウムトリフルオロアセテート（１．５当量）がアミン反応体であり、３日間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む２０～７０％のアセトニトリル／水勾配）によって粗製材料を精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－４０９（８６ｍｇ、収率５１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８２（ｄ，１Ｈ）、８．２８（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．３０（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．１０（ｍ，１Ｈ）、７．０６（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９７（ｄ，１Ｈ）、６．９６（ｍ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．３０（ｓ，２Ｈ）、４．００（ｑ，２Ｈ）、１．４１（ｑ，２Ｈ）、１．３７（ｔ，３Ｈ）、１．１６（ｑ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４１０
表題化合物を５つのステップにおいて合成した。
【化１１４】



ステップ１：エチル１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレートの合成
ＤＭＦ中のエチル３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレートに、水素化ナトリウム（鉱物油中で６０重量％、１．２当量）を添加した。１０分後、２－フルオロベンジルブロミド（１．２当量）を添加し、２０時間にわたって反応物を撹拌した。水を添加し、結果として生じた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（１０～４０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配）による精製により、エチル１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート（収率７９％）及びエチル１－（２－フルオロベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（収率９％）を得た。
【化１１５】

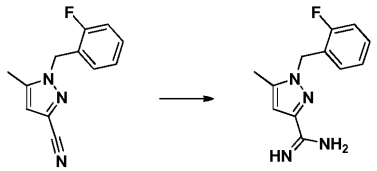


ステップ２：１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸の合成
ＴＨＦ／ＭｅＯＨ／水（３：１：１比）中のエチル１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレートの溶液に、水酸化リチウム水和物（１．５当量）を添加した。２３時間後、揮発性有機物を真空中で除去し、結果として生じた混合物を１ＮのＨＣｌでｐＨ３に酸性化させた。１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸を真空濾過によって収集した（収率９２％）。
【化１１６】



ステップ３：１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリルの合成
酢酸エチル中の１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸、２－メチルプロパン－２－アミン（３当量）、及びトリエチルアミン（２当量）の懸濁液に、ｎ－プロピルホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ、５０重量％酢酸エチル溶液、３当量）を添加した。結果として生じた黄色の溶液を、２．５時間にわたって６５℃で加熱した。溶媒を真空中で除去した。三塩化ホスホリル（１２当量）を添加し、結果として生じた混合物を１時間４０分にわたって７０℃で撹拌した。水及び氷の混合物中に慎重に注ぐことによって反応物を反応停止させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によってｐＨ７に中和し、ジクロロメタンで希釈した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（１０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配）による精製により、１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリル（収率４９％）を得た。

【化１１７】



ステップ４：１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミドの合成
メタノール中の１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニトリルの溶液を、ナトリウムメトキシド（２５重量％ＭｅＯＨ溶液、５当量）処理し、２４時間にわたって撹拌した。塩化アンモニウム（１０当量）を添加した。２６時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、半飽和炭酸水素ナトリウムと酢酸エチルとの間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。不完全な反応のため、粗製生成物は出発材料で汚染されていた。この材料を同様の条件に再度晒して、１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミド（収率９２％）を得た。
ステップ５：化合物Ｉ－４１０の合成
１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミドの懸濁液を、ナトリウム（Ｚ）－３－エトキシ－２－フルオロ－３－オキソプロプ－１－エン－１－オレート（一般的手順Ａ、ステップ４も参照のこと、３．０当量）で処理し、１時間にわたって９０℃で加熱した。周囲温度に冷却した後、ＨＣｌ（１．２５Ｍ　ＥｔＯＨ溶液）の添加によって反応混合物を中和した。結果として生じた褐色の懸濁液を真空中で濃縮した。ジクロロメタンと水との間で残渣を分配し、水層をジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタンを用いる粉砕により表題化合物（２０６ｍｇ、収率６２％）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．３８（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１８（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．１１（ｍ，１Ｈ）、６．７２（ｓ，１Ｈ）、５．４４（ｓ，２Ｈ）、２．３０（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－４１１
表題化合物を２つのステップにおいて合成した。
ステップ１：４－クロロ－５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジンの合成
化合物Ｉ－４１０を出発ピリミドンとして使用したことを除いて、中間体１の合成について記載した手順を使用して中間体を生成した。灰白色の固体（２１０ｍｇ、収率９６％）を得、さらなる精製を伴わずに内容物を使用した。
ステップ２：化合物Ｉ－４１１の合成
１－（（メチルアミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物をｐＨ３に酸性化させ、結果として生じた沈降物を真空濾過によって収集して、所望の化合物である化合物Ｉ－４１１（４８ｍｇ、収率９３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．３（ｓ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，１Ｈ）、７．３６（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１７（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９９（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．６１（ｓ，１Ｈ）、５．３８（ｓ，２Ｈ）、３．９７（ｓ，２Ｈ）、３．２２（ｄ，３Ｈ）、２．２９（ｓ，３Ｈ）、１．１３（ｍ，２Ｈ）、１．０１（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４１２
（２Ｒ，３Ｓ）－３－メチルピペリジン－２－カルボン酸がアミン反応体であり、２０時

間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む２５～８０％のアセトニトリル／水勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４１２（１２ｍｇ、収率２３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．３３（ｄ，１Ｈ）、７．３６（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．１５（ｍ，２Ｈ）、７．０６（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．８９（ｓ，１Ｈ）、５．５２（ｓ，２Ｈ）、５．３６（ｄ，１Ｈ）、４．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．８３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、２．３６（ｓ，３Ｈ）、１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．９６（ｍ，１Ｈ）、１．７９（ｍ，２Ｈ）、１．５８（ｍ，１Ｈ）、１．２４（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４１３

セリノール（１０当量）がアミン反応体であり、トリエチルアミンを使用せず、４０分にわたって９０℃に、続いて２０分にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物をｐＨ３に酸性化させ、結果として生じた沈降物を真空濾過によって収集して、所望の化合物である化合物Ｉ－４１３（４６ｍｇ、収率８８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．１１（ｄ，１Ｈ）、７．３５（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．１６（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．０３（ｄ，１Ｈ）、６．９２（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．６４（ｓ，１Ｈ）、５．４０（ｓ，２Ｈ）、４．７１（ｔ，２Ｈ）、４．２４（ｍ，１Ｈ）、３．５６（ｍ，４Ｈ）、３．１２（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４１４

２－（アミノメチル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（２．２当量）がアミン反応体であり、５当量のトリエチルアミンを使用し、１８時間にわたって９０℃に、続いて４日間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む３５～８０％のアセトニトリル／水勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４１４（３５ｍｇ、収率５８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_4$）δ８．２９（ｄ，１Ｈ）、７．３５（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．１３（ｍ，３Ｈ）、６．７９（ｓ，１Ｈ）、５．５０（ｓ，２Ｈ）、４．２９（ｓ，２Ｈ）、２．３６（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４１６

表題化合物を３つのステップにおいて合成した。

ステップ１：３－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１，２，４－トリアジン－５（４Ｈ）－オンの合成。

無水エタノール中の１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミド塩酸塩の溶液を、周囲温度でヒドラジン水和物（１．５当量）で処理した。４５分後、エチル２－オキソアセテート（５０重量％トルエン溶液、３．０当量）を添加し、結果として生じた溶液を６５時間にわたって５０～６０℃で加熱した。次いで反応混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中に取り込み、濾過し、真空中で濃縮して橙色の油を得た。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中１０～２０％のアセトニトリル－メタノール（７：１））による精製により、所望の化合物３－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１，２，４－トリアジン－５（４Ｈ）－オン（３２０ｍｇ、収率７３％）を薄褐色の固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５４（ｄ，１Ｈ）、７．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．４４（ｓ，１Ｈ）、７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．１２～７．０４（ｍ，３Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）。

ステップ２：３－（３－（５－クロロ－１，２，４－トリアジン－３－イル）－１－（２

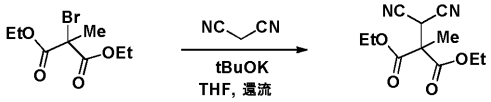
－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールの合成
３－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１，２，４－トリアジン－５（４Ｈ）－オンを、三塩化ホスホリル（４２当量、過剰）で処理した。結果として生じた混合物を４時間にわたって６５℃で加熱した。結果として生じた褐色の懸濁液を窒素流下で送風乾燥し、トルエンで共沸乾燥した。このクロロ－トリアジンを、さらなる操作を伴わずに次のステップにおいて使用した。
ステップ３：化合物Ｉ－４１６の合成
セリノール（１０当量）がアミン反応体であり、中間体１の代わりに３－（３－（５－クロロ－１，２，４－トリアジン－３－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールを使用し、トリエチルアミンを使用せず、ジオキサン／ＤＭＳＯ（７．５：１）中の溶液として２４時間にわたって１００℃で内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を水で希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ４に中和し、ジクロロメタン／イソプロパノール（４：１）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む１０～７０％のアセトニトリル／水勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４１６（５．２ｍｇ、収率９．８％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８４（ｄ，１Ｈ）、８．３５（ｓ，１Ｈ）、７．７４（ｓ，１Ｈ）、７．３２（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．１１（ｍ，１Ｈ）、７．０８（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９９（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９６（ｄ，１Ｈ）、６．０６（ｓ，２Ｈ）、４．６２（見かけ上の五重項，１Ｈ）、３．８４（ｍ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－４１７
グリシンアミド（ＨＣｌ塩として、３．０当量）がアミン反応体であり、２２時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ４に酸性化させ、結果として生じた固体を真空濾過によって収集して、所望の化合物である化合物Ｉ－４１７（１１０ｍｇ、収率９４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．８３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．５１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．３１（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２１（ｍ，１Ｈ）、７．１８（ｄ，１Ｈ）、７．１２～７．０８（ｍ，２Ｈ）、６．８１（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、４．０１（ｄ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４１８
３－アミノ－４，４，４－トリフルオロブタン酸（３当量）がアミン反応体であり、ジオキサン／ＤＭＳＯ（２：１）中の溶液として３．５時間にわたって１００℃に、次いで１８時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。追加の２当量の中間体１を反応物に添加し、追加の４日間にわたって１２０℃で内容物を撹拌した。後処理中の溶媒としてジクロロメタン：イソプロパノール（４：１）混合物を使用した。シリカゲルクロマトグラフィ（５％のメタノール／ジクロロメタン均一濃度）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４１８（３８ｍｇ、収率１０％）を灰白色の固体としてもたらした。
１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ１２．６５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．３５（ｄ，１Ｈ）、８．２９（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．３２（ｑ，１Ｈ）、７．２６（ｄ，１Ｈ）、７．２４～７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８３（ｔ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、５．５３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、２．９６～２．８５（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４１９
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－４１８の溶液を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチレンジアミ

ン（２．０当量）で、続いてＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ、１．２当量）で処理した。１５分後、アンモニア（０．５Ｎジオキサン溶液、２．０当量）を添加し、結果として生じた薄茶色の懸濁液を１．５時間にわたって撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン／２－プロパノール（４：１）で抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（０～３％のメタノール／ジクロロメタン勾配）による精製により、所望の化合物である化合物Ｉ－４１９（２０ｍｇ、収率５７％）を灰白色の固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．３４（ｄ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｍ，２Ｈ）、７．３２（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２５（ｄ，１Ｈ）、７．２２（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．１０（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．０６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、６．８２（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、５．５５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、２．７７（ｄｄ，１Ｈ）、２．６７（ｄｄ，１Ｈ）。化合物Ｉ－４２０

表題化合物を２つのステップにおいて調製した。

【化１１８】



ステップ１：ジエチル２－（ジシアノメチル）－２－メチルマロン酸の合成

ＴＨＦ中のジエチル２－ブロモ－２－メチルマロン酸（１当量）、マロノニトリル（１当量）、及びカリウムｔ－ブトキシド（１当量）の混合物を、１５時間にわたって加熱還流した。混合物を酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、層を分離させた。水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中１０～１５％の酢酸エチル勾配）によってこの油を精製して、ジエチル２－（ジシアノメチル）－２－メチルマロン酸（５．７６ｇ、収率３２％）を無色の油としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ４．５３（ｓ，１Ｈ）、４．２７～４．３９（ｍ，４Ｈ）、１．８１（ｓ，３Ｈ）、１．３３（ｔ，６Ｈ）。

ステップ２：化合物Ｉ－４２０の合成

ｔ－ＢｕＯＨ中の１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミド塩酸塩（ステップ１で１－（イソオキサゾール－３－イル）エタノンを、そしてステップ２で２－フルオロベンジルヒドラジンを使用することによって、一般的手順Ａのステップ３において生成）（１当量）、ジエチル２－（ジシアノメチル）－２－メチルマロン酸（１．１５当量）、及び炭酸水素カリウム（２当量）の混合物を、５時間にわたって加熱還流した。冷却後、反応混合物に水を添加し、３０分にわたって撹拌した。沈降物を濾過し、最小量の水及びジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で一晩乾燥させて、化合物Ｉ－４２０（３８５ｍｇ、収率５２％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．３０（ｓ，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．０８～７．１４（ｍ，１Ｈ）、６．８１～６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．６５（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、４．０４～４．１６（ｍ，２Ｈ）、１．５９（ｓ，３Ｈ）、１．１１（ｔ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４２１

アンモニア（ＭｅＯＨ中で７．０Ｍ）（２００当量）を化合物Ｉ－４２０（１当量）に添加した。１６時間にわたって５０℃で反応混合物を加熱した。次いで、結果として生じた溶液を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（１％のＴＦＡを含む水中５～６０％のアセトニト

リル）によって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４２１（２４ｍｇ、収率６３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．３５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、９．０８～９．１３（ｍ，１Ｈ）、７．４７（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．２３～７．２７（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２３（ｍ，２Ｈ）、７．０６～７．１４（ｍ，１Ｈ）、６．７７～７．００（ｍ，３Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、１．５６（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－４２２
シクロプロピルアミン（１５０当量）を化合物Ｉ－４２０（１当量）に添加し、３０時間にわたって５０℃で反応混合物を加熱した。次いで、結果として生じた溶液を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（１％のＴＦＡを含む水中２５～５０％のアセトニトリル）によって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４２２（２９ｍｇ、収率５７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．２９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、９．１１（ｄ，１Ｈ）、７．５９～７．６６（ｍ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１６～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．０６～７．１５（ｍ，１Ｈ）、６．６５～６．８９（ｍ，３Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、２．５９～２．６９（ｍ，１Ｈ）、１．５４（ｓ，３Ｈ）、０．５３～０．６５（ｍ，２Ｈ）、０．３９～０．５２（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４２３
４－（ピペリジン－４－イルスルホニル）モルホリン（ＴＦＡ塩として、１．７当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、１２時間にわたって１０５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。酢酸エチルが後処理のために使用した溶媒であった。４０分にわたってジクロロメタン中１～５％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４２３（３２．７ｍｇ、収率３５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４８（ｄ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８３～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．８３（ｄ，２Ｈ）、３．７６（ｍ，４Ｈ）、３．４１（ｍ，４Ｈ）、３．２３～３．２９（ｍ，１Ｈ）、３．０６～３．１１（ｍ，２Ｈ）、２．２０～２．２６（ｍ，２Ｈ）、１．９１～２．０３（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４２４
トランス－４－（トリフルオロメチル）ピロリジン－３－カルボン酸（ＴＦＡ塩として、１．５当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、３時間にわたって１０５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理のための溶媒としてジクロロメタン：イソプロパノールミックス（５：１）を使用した。真空中での乾燥及び濾過した有機層の濃縮は、所望の化合物である化合物Ｉ－４２４（１０８．３ｍｇ、収率８９％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．５０（ｄ，１Ｈ）、８．１８（ｄ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）、６．９８～７．０７（ｍ，３Ｈ）、６．６５（ｄ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、４．２６（ｍ，１Ｈ）、４．１１～４．１８（ｍ，２Ｈ）、４．０３～４．０９（ｍ，１Ｈ）、３．４８～３．５５（ｍ，１Ｈ）、３．３９～３．５４（ｍ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－４２５
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－３６６（１当量）の懸濁液に、シクロプロパンカルボン酸塩化物（１．０８当量）及びトリエチルアミン（１．１当量）を添加した。２４時間にわたって室温で撹拌した後、反応物は依然としてＬＣ／ＭＳ分析によって不均一かつ不完全

であった。追加の４当量の酸塩化物及び１，８－ジアザビシクロウンデス－７－エンを添加し、次いで１時間にわたって６０℃に反応物を加熱し、その後、反応物は褐色かつ完全に均一であった。反応物を水中に希釈し、１Ｎ塩化水素酸溶液の添加によって酸性化させ、ジクロロメタン（３×）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮して白色の固体を得た。３８分にわたってジクロロメタン中１～８％のメタノールを使用するシリカゲルによって精製を達成して、所望の化合物である化合物Ｉ－４２５（４０．４ｍｇ、収率７１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４７（ｄ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．８２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．２９（ｓ，１Ｈ）、７．１７～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９５～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．８１～６．８７（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、４．７９～４．８４（ｍ，２Ｈ）、３．８３～３．９４（ｍ，１Ｈ）、３．０８～３．１５（ｍ，２Ｈ）、２．２３～２．２９（ｍ，２Ｈ）、２．０１～２．０６（ｍ，１Ｈ）、１．２７（ｍ，２Ｈ）、１．１９（ｍ，２Ｈ）、０．９９～１．０４（ｍ，２Ｈ）。化合物Ｉ－４２６

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－３６６（１当量）の懸濁液に、無水酢酸（１．２５当量）及び１，８－ジアザビシクロウンデス－７－エン（１．２５当量）を添加した。２４時間にわたって室温で撹拌した後、反応物は依然としてＬＣ／ＭＳによって不均一かつ不完全であった。追加の４当量の無水酢酸及び１，８－ジアザビシクロウンデス－７－エンを添加し、次いで１時間にわたって６０℃に反応物を加熱し、その後、反応物は褐色かつ完全に均一であった。反応物を水中に希釈し、１Ｎ塩化水素酸溶液の添加によって酸性化させ、ジクロロメタン（３×）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮して白色の固体を得た。３８分にわたってジクロロメタン中１～８％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製を達成して、所望の化合物である化合物Ｉ－４２６（２４．７ｍｇ、収率４４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４７（ｄ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．８５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．２９（ｓ，１Ｈ）、７．１８～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．８４～６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．６１（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．８０～４．９０（ｍ，２Ｈ）、３．８５～３．９５（ｍ，１Ｈ）、３．０８～３．１７（ｍ，２Ｈ）、２．２３～２．３１（ｍ，２Ｈ）、２．１７（ｓ，３Ｈ）、１．９７～２．０８（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４２７

ピロリジン－３－スルホンアミド（１．３５当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２時間にわたって１０５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。冷却後、水及び酢酸エチルの１：１ミックス中に反応物を注ぎ、結果として生じた沈降物を濾過し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４２７（４６．７ｍｇ、収率３９％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：９．０５～９．１３（ｍ，１Ｈ）、８．２４～８．３１（ｍ，１Ｈ）、７．５１～７．５７（ｍ，１Ｈ）、７．２８～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．０６～７．１７（ｍ，３Ｈ）、６．７６～６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．８７～５．９３（ｍ，２Ｈ）、４．００～４．０９（ｍ，２Ｈ）、３．８４～３．９７（ｍ，２Ｈ）、３．７５～３．８４（ｍ，１Ｈ）、２．２９～２．４２（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４２８

ジエタノールアミン（１．３当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、１２時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理のための溶媒としてジクロロメタン：イソプロパノールミックス（５：１）を使用した。４０分にわたってジクロロメタン中１～８％のメタ

ノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４２８（２４．７ｍｇ、収率２６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．４８（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、７．１８～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８７～６．９２（ｍ，１Ｈ）、６．５８（ｄ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、３．９９（ｍ，４Ｈ）、３．８９（ｍ，４Ｈ）、３．３０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４２９
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－４２７（１当量）の溶液に、シクロプロパンカルボン酸塩化物（６当量）を、続いて１，８－ジアザビシクロウンデス－７－エン（８当量）を添加した。１００℃で１時間にわたって反応物を加熱し、その後それを冷却し、水及び１Ｍ塩化水素酸溶液中に希釈し、ジクロロメタン（２×）で抽出し、濃縮し、４０分にわたってジクロロメタン中１～８％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４２９（２６．５ｍｇ、収率７０％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：８．４７（ｄ，１Ｈ）、８．１８（ｄ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、７．１８～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８３～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、４．４０～４．４７（ｍ，２Ｈ）、４．０４～４．１５（ｍ，２Ｈ）、３．９０～３．９７（ｍ，１Ｈ）、２．６５～２．７３（ｍ，１Ｈ）、２．４５～２．５３（ｍ，１Ｈ）、１．３０（ｍ，１Ｈ）、１．１７（ｍ，２Ｈ）、０．９９（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４３０
（２Ｒ，３Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－オール（ＴＦＡ塩として、１．７当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。冷却後、反応物を水及びメタノールで希釈し、結果として生じた沈降物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４３０（７９．３ｍｇ、収率６４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．０８～７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．８２～６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．９０（ｄ，１Ｈ）、５．８５（ｄ，１Ｈ）、５．２３（ｄ，１Ｈ）、４．７１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、４．３５～４．４２（ｍ，１Ｈ）、４．１５～４．２０（ｍ，１Ｈ）、３．７７～３．８７（ｍ，２Ｈ）、３．６４～３．７４（ｍ，２Ｈ）、２．０４～２．０９（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４３１
ジイソプロパノールアミン（１当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理のための溶媒として酢酸エチルを使用した。４０分にわたってジクロロメタン中１～８％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４３１（４７．１ｍｇ、収率４２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７２（ｄ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，１Ｈ）、７．３５（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．０５～７．１１（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０５（ｍ，１Ｈ）、６．８３～６．８８（ｍ，２Ｈ，２シフト等時性）、５．９６（ｄ，１Ｈ）、５．９２（ｄ，１Ｈ）、４．１０～４．２１（ｍ，２Ｈ）、３．９０～３．９７（ｍ，２Ｈ）、３．６１～３．６７（ｍ，２Ｈ）、１．２１（ｓ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－４３２
表題化合物を３つのステップにおいて調製した。
ステップ１：２－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）エタンスルホン酸の合成
タウリン（１．３当量）がアミン反応体であり、２当量のトリエチルアミンを使用し、８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って中間体を調製した。冷却後、反応物を１ＮのＨＣｌ溶液で希釈し、濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、所望の中間体である２－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）エタンスルホン酸（６０．２ｍｇ、収率６４％）を白色の固体としてもたらした。この中間体を、さらなる精製を伴わずに使用した。
ステップ２：２－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）エタンスルホニル塩化物の合成
ジクロロメタン中の２－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）エタンスルホン酸（１当量）及び塩化チオニル（５当量）の懸濁液を室温で撹拌し、その後、２滴のＤＭＦを添加した。１２時間にわたって６０℃に懸濁液を加熱し、その後、ＬＣ／ＭＳはスルホニル塩化物が形成したことを示した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して、９０ｍｇの灰白色の固体を得た。
ステップ３：化合物Ｉ－４３２の合成
テトラヒドロフラン中の粗製の２－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）エタンスルホニル塩化物の懸濁液に、ヒドロキシルアミン（１０当量）の５０％水溶液を添加した。反応物は即時に均一になり、ＬＣ／ＭＳによって完了と示された。この反応物を、その体積の３分の１まで濃縮し、４５分にわたってジクロロメタン中３～１０％のメタノールを使用するシリカゲル上で直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４３２（８．２ｍｇ、収率２５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．６０（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｄ，１Ｈ）、６．８３～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．０７（ｔ，２Ｈ）、３．６２（ｔ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４３３
ピペリジン－３，５－ジオン（ＨＣｌ塩として、１．４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、１時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理のための溶媒として酢酸エチルを使用した。４０分にわたってジクロロメタン中３～２０％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４３３（４５．６ｍｇ、収率４４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７７（ｓ，１Ｈ）、８．３０（ｄ，１Ｈ）、７．５０（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｄ，１Ｈ）、６．８３～６．８８（ｍ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．５８（ｓ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－４３４
４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－オール（ＨＣｌ塩として、１．４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、１時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。冷却後、反応物を水及び１ＮのＨＣｌ溶液で希釈し、結果として生じた沈降物を濾過し、水で洗浄し

、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４３４（８８．５ｍｇ、収率８２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７７（ｄ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．０６～７．１２（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０５（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｄ，１Ｈ）、６．７９～６．８４（ｍ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、４．４９～４．５７（ｍ，２Ｈ）、３．４９～３．５７（ｍ，２Ｈ）、３．４０（ｓ，２Ｈ）、１．６５～１．７１（ｍ，２Ｈ）、１．７７～１．８４（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４３５
（３Ｒ，５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－オール（２．７当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、３０分にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。冷却後、反応物を水及びメタノールで希釈し、結果として生じた沈降物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４３５（７７．３ｍｇ、収率８７％を）白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７５（ｄ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．０６～７．１０（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０５（ｍ，１Ｈ）、６．９０（ｄ，１Ｈ）、６．８０～６．８５（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、４．６３～４．６８（ｍ，１Ｈ）、４．５３～４．５７（ｍ，１Ｈ）、３．８１～３．９４（ｍ，３Ｈ）、３．７３～３．８０（ｍ，１Ｈ）、２．１０～２．２５（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４３７
この化合物を２つのステップにおいて作製した。
ステップ１：ケタール中間体
ジオキサン中の粗製の２－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）エタンスルホニル塩化物（化合物Ｉ－４３２を作製するための手順のステップ２に記載の合成（１当量）の懸濁液に、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタンアミン（２当量）を添加した。２４時間にわたって反応物を撹拌し、その後、反応混合物を５：１のジクロロメタン／イソプロパノール中に希釈し、１Ｍ塩化水素酸の添加によって酸性化させ、５：１のジクロロメタン／イソプロパノール（３×３０ｍＬ）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮して残渣を得た。４５分にわたってジクロロメタン中７～１２％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製を達成して、所望の化合物である化合物Ｉ－４３（３１．０ｍｇ、収率４２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７８（ｄ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．１０～７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０４～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｄ，１Ｈ）、６．８０～６．８５（ｍ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．１６～４．２０（ｍ，１Ｈ）、４．０３～４．１２（ｍ，２Ｈ）、３．９８～４．０２（ｍ，１Ｈ）、３．７０～３．７４（ｍ，１Ｈ）、３．４５～３．５２（ｍ，２Ｈ）、３．２２（ｄ，２Ｈ）、１．３４（ｓ，３Ｈ）、１．２７（ｓ，３Ｈ）。
ステップ２：化合物Ｉ－４３７
ジクロロメタン中のステップ１において調製された中間体（１当量）の溶液に、ジオキサン溶液中４Ｍの塩化水素（２０当量）を添加した。１時間後、反応物を乾燥するまで濃縮し、水中に希釈し、５：１のジクロロメタン／イソプロパノール（３×）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮して残渣を得た。シリカゲルクロマトグラフィによって精製を達成して、所望の化合物である化合物Ｉ－４３７（１０．３ｍｇ、収率３８．２％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７７（ｄ，１Ｈ）、８．

１２（ｄ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９３（ｄ，１Ｈ）、６．８１～６．８６（ｍ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．０３～４．１３（ｍ，２Ｈ）、３．７０～３．７５（ｍ，１Ｈ）、３．４７～３．５４（ｍ，３Ｈ）、３．２４～３．２９（ｍ，２Ｈ）、３．０８～３．１３（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－４３８

４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキサミド（１．４当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、３０分にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理のための溶媒として酢酸エチルを使用し、水を用いる粗製生成物のアセトニトリル溶液の粉砕による生成物の沈降によって精製を達成した。結果として生じた沈降物を濾過し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４３８（２６．３ｍｇ、収率２６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：９．０８（ｄ，１Ｈ）、８．２９（ｄ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３５（ｍ，２Ｈ，２シフト等時性）、７．２６（ｄ，２Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．０８～７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．７９～６．８４（ｍ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．３９（ｍ，２Ｈ）、３．３４～３．３９（ｍ，２Ｈ）、１．９５～２．０１（ｍ，２Ｈ）、１．５８（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４３９

ジオキサン中の２－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）エタンスルホニル塩化物（化合物Ｉ－４３２についての手順のステップ２に記載の合成、１当量）の懸濁液に、エタノールアミン（２．２当量）を添加した。室温で２４時間にわたって反応物を撹拌し、その後、反応混合物を５：１のジクロロメタン／イソプロパノール中に希釈し、１Ｍ塩化水素酸の添加によって酸性化させ、５：１のジクロロメタン／イソプロパノール（３×）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮して残渣を得た。４５分にわたってジクロロメタン中３～８％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製を達成して、所望の化合物である化合物Ｉ－４３９（３１．３ｍｇ、収率６５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，１Ｈ）、７．７８～７．８３（ｍ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．２１～７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．１７（ｄ，１Ｈ）、７．０８～７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．８１～６．８６（ｍ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．８０（ｔ，１Ｈ）、３．８４（ｑ，２Ｈ）、３．４４（ｑ，２Ｈ）、３．３９（ｔ，２Ｈ）、３．０３（ｑ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４４０

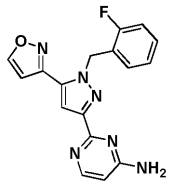
表題化合物を２つのステップにおいて合成した。

ステップ１：１－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミドの合成

Ｎ－（アゼチジン－３－イル）－１－（ベンジルオキシ）シクロプロパンカルボキサミド（ＴＦＡ塩として、１．２当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、２時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って中間体を調製した。冷却後、反応混合物を水で希釈し、結果として生じた沈降物を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、所望の中間体である１－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１０４．３ｍｇ、収率８６％）を白色の固体と

してもたらした。
ステップ２：化合物Ｉ－４４０の合成
エタノール中の１－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（１－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）シクロプロパンカルボキサミドの懸濁液に、１０％のパラジウム炭素（０．１当量）を添加した。反応混合物を乾燥するまで脱気し、水素風船を適用した。溶解性の目的のために、酢酸エチルも添加した。２４時間後、出発材料、生成物、及び他の副生成物の混合物を観察した。セライトを通して反応混合物を濾過し、次いで、６０分にわたってメタノール中１～８％のジクロロメタン勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４４０（３．８ｍｇ、収率５％）をもたらした。所望の生成物を含有するいくつかの後の留分は、接近して動く副生成物で汚染されており、廃棄された。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．４４（ｄ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，１Ｈ）、７．９２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ，１Ｈ）、６．９３～７．０３（ｍ，２Ｈ，２シフト等時性）、６．８３～６．８８（ｍ，２Ｈ）、６．５６（ｄ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、４．８１～４．９１（ｍ，１Ｈ）、４．５５～４．６３（ｍ，１Ｈ）、４．０５～４．１２（ｍ，２Ｈ）、２．３１～２．３６（ｍ，１Ｈ）、１．３３～１．３７（ｍ，２Ｈ）、１．０４～１．０９（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４４１
３－（アミノメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（１．３当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、１２時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。冷却後、反応物を濾過し、４０分にわたってジクロロメタン中３～１０％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４４１（１２．９ｍｇ、収率１３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７８（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｍ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１２（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．８８～６．９３（ｍ，２Ｈ，２シフト等時性）、６．０２（ｓ，２Ｈ）、４．６１（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４４２
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中の１，２，４－トリアゾリン－３－オン（０．５当量）、炭酸カリウム（１．５当量）、及びヨウ化銅（Ｉ）（０．０５当量）の懸濁液に、中間体１（１当量）を、続いてトランス－１，２－ビス（メチルアミノ）シクロヘキサン（０．１当量）を添加した。２４時間にわたって１００℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水中に希釈し、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中５～７％のメタノール）によって精製を２回試み、３つの化合物の複合であった１つのピークをもたらした。逆相ＨＰＬＣ（２０分にわたって０．１％のトリフルオロ酢酸を加えた水中で５～７５％のアセトニトリル）によるさらなる精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－４４２（０．９ｍｇ、収率０．８％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．９６（ｓ，１Ｈ）、８．８１（ｄ，１Ｈ）、８．１２（ｓ，１Ｈ）、７．６６（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．８９～６．９４（ｍ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４４３
３－アミノ－２－ヒドロキシプロパンアミド（２当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用し、６時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。後処理のための溶媒としてジクロロメタン：イソプロパノールミックス（５：１）を使用した。４５分にわたってジクロロメタン中３～１０％のメタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料

を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４４３（１７．３ｍｇ、収率１４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．７８（ｄ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．２７～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９５（ｄ，１Ｈ）、６．８３～６．８８（ｍ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、４．３７（ｄｄ，１Ｈ）、４．０５（ｄｄ，１Ｈ）、３．８１（ｄｄ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－４４４
【化１１９】



中間体-2

ジクロロメタン中の中間体２（特許出願公開、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載の中間体）（１当量）の溶液に、２，２，２－トリフルオロエタンスルホニル塩化物（１．０８当量）を、続いて１，８－ジアザビシクロウンデス－７－エン（１．２当量）を添加した。２３℃で１６時間にわたって反応物を撹拌させ、その後、反応混合物を水及び１Ｎ塩化水素酸溶液中に希釈し、酢酸エチル（３×）で抽出し、１Ｎ塩化水素酸溶液（２×）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、真空中で濃縮した。均一濃度のジクロロメタン中５％メタノール勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィによる粗製材料の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－４４４（２８．９ｍｇ、収率２７％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：８．８２（ｄ，１Ｈ）、８．２４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．５７（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９３～６．９９（ｍ，２Ｈ，２つの重複するシフト）、６．７９～６．８５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、４．４９～４．５８（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４４５
２３℃の無水テトラヒドロフラン中の水素化ナトリウム（１．２当量）の懸濁液に、中間体２（１当量）を添加した。２３℃で３０分にわたって反応物を撹拌させた。テトラヒドロフラン中に溶解させた３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニル塩化物（１当量）を反応混合物に添加し、これを１８時間にわたって撹拌した。反応混合物を水及び１Ｎ塩化水素酸溶液中に希釈し、酢酸エチル（３×）で抽出し、１Ｎ塩化水素酸溶液（２×）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによる粗製材料の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－４４５（１７．１ｍｇ、収率２０％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．５１（ｄ，１Ｈ）、８．２５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２９（ｍ，２Ｈ）、６．９８～７．０８（ｍ，３Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、５．８０～５．９９（ｍ，２Ｈ）、３．６４（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、２．６９～２．８８（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４４６
２３℃の無水テトラヒドロフラン中の水素化ナトリウム（１．２当量）の懸濁液に、中間体２（１当量）を添加した。２３℃で３０分にわたって反応物を撹拌させた。テトラヒドロフラン中に溶解させた２－メトキシエタンスルホニル塩化物（１当量）を反応混合物に添加し、これを１８時間にわたって撹拌した。反応混合物を水及び１Ｎ塩化水素酸溶液中に希釈し、酢酸エチル（３×）で抽出し、１Ｎ塩化水素酸溶液（２×）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、濃縮した。逆相ＨＰＬＣによる粗製材料の精製は、所望

の化合物である化合物Ｉ－４４６（９．１ｍｇ、収率１３．５％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：８．５０（ｄ，１Ｈ）、８．３７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．２７（ｍ，２Ｈ）、６．９２～７．０７（ｍ，３Ｈ）、６．６１（ｄ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、３．８５～３．９２（ｍ，２Ｈ）、３．７８（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、３．２８（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－４４７
塩化オキサリル（４当量）を、０℃に維持されたＤＣＭ中のトリエチルアミン（４当量）及び化合物Ｉ－２１４（１当量）の溶液に添加した。反応物を温め、２時間にわたって室温で撹拌した。次いで、水の添加によって反応物を反応停止させ、ジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－４４７（３．７ｍｇ、収率６９％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．９０（ｄ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，１Ｈ）、７．１９～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８７（ｔ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、４．００～４．０７（ｍ，２Ｈ）、２．５７（ｔ，２Ｈ）、２．１３～２．２１（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４４８
５－（アミノメチル）チオフェン－２－カルボン酸（４当量）がアミン反応体であり、９当量のトリエチルアミンを使用し、２日間にわたってジオキサン／水（４．５：１）中の溶液として１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を酢酸エチル及び１ＮのＨＣｌ溶液で希釈し、結果として生じた沈降物を濾過した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４４８（１２ｍｇ、収率２７％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１２．９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．９２～９．０８（ｍ，１Ｈ）、８．３５（ｔ，１Ｈ）、７．６１～７．６７（ｍ，１Ｈ）、７．５６（ｄ，１Ｈ）、７．３０～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２６（ｍ，３Ｈ）、７．１２（ｔ，１Ｈ）、６．９２（ｔ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、４．８８～４．９７（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４４９
５－アミノペンタン酸（４当量）がアミン反応体であり、９当量のトリエチルアミンを使用し、２日間にわたってジオキサン／水（４．５：１）中の溶液として１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を酢酸エチル及び１ＮのＨＣｌ溶液で希釈し、結果として生じた沈降物を濾過した。固体を収集し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４４９（３４ｍｇ、収率８４％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１２．０１（ｓ，１Ｈ）、９．１２（ｓ，１Ｈ）、８．３２～８．６２（ｍ，１Ｈ）、８．２７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．６１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．２９～７．４０（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８８（ｔ，１Ｈ）、５．９３（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、２．２９（ｔ，３Ｈ）、１．４９～１．７２（ｍ，５Ｈ）。
化合物Ｉ－４５０
メタノール（０．５Ｍ溶液、４当量）中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４－オール（ステップ１で１－（イソオキサゾール－３－イル）エタノンを、そしてステップ２で２－フルオロベンジルヒドラジンを使用して、一般的手順Ａによって生成）（１当量）及びナトリウムメトキシドの懸濁液を、４時間にわたって１３０℃でマイクロ波槽内で加熱した。反応物を１ＮのＨＣｌ溶液で反応停止させてｐＨ２にし、結果として生じた残渣を濾過した。固体をメタノールで洗浄し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４５０（１．４５ｇ、６８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．０４（ｄ，１Ｈ）、７．７１（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．１８（ｍ，２Ｈ）、６．９０（ｔ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、２．５６（ｓ，３Ｈ）

化合物Ｉ－４５１

表題化合物を２つのステップにおいて調製した。

ステップ１：１－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタノンの合成

化合物Ｉ－４５０に三塩化ホスホリル（６０当量）を投入し、反応がＬＣ／ＭＳによって完了と判断されるまで、結果として生じた混合物を４５℃で撹拌した。次いで、反応物を氷上に慎重に注ぎ、４：１のジクロロメタン／イソプロパノールで抽出し、層を分離させた。有機部分を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この材料を、さらなる精製を伴わずに次のステップに進めた。

ステップ２：化合物Ｉ－４５１の合成

１－（（メチルアミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸がアミン反応体であり、中間体１の代わりに１－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタノンを使用し、ジオキサン中の溶液として３６時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４５１（５０ｍｇ、収率６９％）を褐色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ１２．５３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．１９（ｄ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．３３（ｄ，１Ｈ）、７．１７～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８６（ｔ，１Ｈ）、５．８１（ｓ，２Ｈ）、４．００（ｓ，２Ｈ）、３．２４（ｄ，３Ｈ）、２．５７（ｓ，３Ｈ）、１．０３（ｄ，２Ｈ）、０．７４～０．９１（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４５２及び化合物Ｉ－４５３

４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－カルボン酸がアミン反応体であり、トリエチルアミンの代わりにヒューニッヒ塩基（８当量）を使用し、ＴＨＦ／水（１：１）中の溶液として１８時間にわたって１２０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣を、逆相ＨＰＬＣによって、次いで０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィで精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４５２（１４ｍｇ、収率１５％）を固体として、そして化合物Ｉ－４５３（１８．４ｍｇ、収率２１％）を固体としてもたらした。トランス対シスの帰属は合成時に恣意的に行った；各ジアステレオマーはラセミ体の混合である。

化合物Ｉ－４５２の^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７２～８．７９（ｍ，１Ｈ）、８．２０～８．２５（ｍ，１Ｈ）、７．４１～７．４７（ｍ，１Ｈ）、７．２２～７．３２（ｍ，１Ｈ）、６．９９～７．１４（ｍ，２Ｈ）、６．８７～６．９２（ｍ，１Ｈ）、６．７６～６．８４（ｍ，１Ｈ）、５．９３～５．９９（ｍ，２Ｈ）、５．５９～５．７６（ｍ，１Ｈ）、４．６４～４．８０（ｍ，１Ｈ）、３．３８～３．４６（ｍ，１Ｈ）、２．５５～２．６３（ｍ，１Ｈ）、２．４０～２．５４（ｍ，１Ｈ）、２．００～２．０８（ｍ，１Ｈ）、１．８４～１．９６（ｍ，１Ｈ）、１．６４～１．７５（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－４５３の^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７３～８．７９（ｍ，１Ｈ）、８．２３～８．３３（ｍ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．８２～６．８８（ｍ，２Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、４．５２～４．６０（ｍ，１Ｈ）、４．０５～４．１４（ｍ，１Ｈ）、３．７５～３．８５（ｍ，１Ｈ）、２．６４～２．７８（ｍ，１Ｈ）、２．４１～２．４９（ｍ，１Ｈ）、２．１２（ｄｄ，２Ｈ）、１．７７～１．８７（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－４５４
３－（トリフルオロメチル）ピペリジン－２－カルボン酸（５当量）がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（３：１）中の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣を、逆相ＨＰＬＣによって、次いで０～１５％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィで精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４５４（１．６ｍｇ、収率４％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７６～８．８０（ｍ，１Ｈ）、８．２８～８．３３（ｍ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．１３（ｍ，２Ｈ）、６．８４～６．９０（ｍ，２Ｈ）、５．９４～６．００（ｍ，２Ｈ）、５．３７～５．４１（ｍ，１Ｈ）、４．３５～４．４３（ｍ，１Ｈ）、３．８０～３．８９（ｍ，１Ｈ）、２．８９～３．００（ｍ，１Ｈ）、１．９３～２．０８（ｍ，３Ｈ）、１．７７～１．９０（ｍ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－４５５
３－エチルピペリジン－２－カルボン酸（１当量）がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（５：１）中の溶液として１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４５５（５ｍｇ、収率１５％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８１～８．８６（ｍ，１Ｈ）、８．３３～８．４０（ｍ，１Ｈ）、７．５３～７．５９（ｍ，１Ｈ）、７．２７～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．１６（ｍ，２Ｈ）、６．９１～７．００（ｍ，２Ｈ）、５．９９～６．０５（ｍ，２Ｈ）、５．３９～５．４７（ｍ，１Ｈ）、４．５５～４．６８（ｍ，１Ｈ）、３．７８～３．８９（ｍ，１Ｈ）、１．７５～２．０６（ｍ，５Ｈ）、１．４６～１．６０（ｍ，２Ｈ）、１．０７～１．１３（ｍ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３６２
中間体１の代わりに１－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタノン（化合物Ｉ－４５１の合成に関するステップ１に記載）を使用し、２－（アミノメチル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オールがアミン反応体であり、ジオキサン中の溶液として３６時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。結果として生じた粗製材料を、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、続いて逆相ＨＰＬＣによってさらに精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３６２（７ｍｇ、収率１４％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ８．５４（ｓ，１Ｈ）、８．３６（ｄ，１Ｈ）、８．０７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．５８～７．６９（ｍ，１Ｈ）、７．３３（ｑ，１Ｈ）、７．１６～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．９２～７．０２（ｍ，１Ｈ）、５．８１（ｓ，２Ｈ）、４．１２（ｄ，２Ｈ）、２．５６（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－４６２
中間体１の代わりに１－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタノン（化合物Ｉ－４５１の合成に関するステップ１に記載）を使用し、２－アミノプロパン－１，３－ジオールがアミン反応体であり、ジオキサン中の溶液として３６時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。結果として生じた粗製材料を、０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、続いて逆相ＨＰＬＣによってさらに精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４６２（１０ｍｇ、収率２６％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ８．１８（ｄ，１Ｈ）、７．６

５（ｄ，１Ｈ）、７．３３（ｑ，１Ｈ）、７．２１（ｄｄ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．７９（ｔ，１Ｈ）、５．８２（ｓ，２Ｈ）、４．７２（ｔ，２Ｈ）、４．３３（ｄ，１Ｈ）、３．５２～３．６４（ｍ，４Ｈ）、２．５７（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４６３

中間体１の代わりに１－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）エタノン（化合物Ｉ－４５１の合成に関するステップ１に記載）を使用し、（２Ｒ，３Ｓ）－３－メチルピペリジン－２－カルボン酸がアミン反応体であり、ジオキサン中の溶液として３６時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製し、続いて逆相ＨＰＬＣによってさらに精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４６３（６．５ｍｇ、収率１５％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ８．３８（ｄ，１Ｈ）、７．６９（ｓ，１Ｈ）、７．３３（ｑ，１Ｈ）、７．１７～７．２７（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．７７～６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．８２（ｓ，２Ｈ）、４．８５（ｄ，１Ｈ）、４．２６～４．２８（ｍ，１Ｈ）、３．４８～３．５７（ｍ，１Ｈ）、２．５６（ｓ，３Ｈ）、１．９８～２．１２（ｍ，１Ｈ）、１．８３（ｄ，１Ｈ）、１．５８～１．７１（ｍ，２Ｈ）、１．３４～１．４７（ｍ，１Ｈ）、１．１１（ｄ，３Ｈ）、ＣＯＯＨプロトン交換。

化合物Ｉ－５１９

２－（（Ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）酢酸（１当量）、ＨＡＴＵ（１．１当量）、及びヒューニッヒ塩基（１．３当量）を、２時間にわたって２３℃でＤＭＦ中の溶液として撹拌した。次いで、中間体２（１当量）を一度に添加し、３０分にわたって１００℃でマイクロ波で内容物を加熱した。水の添加によって反応物を反応停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水及びブラインで洗浄した。混合物を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５１９（６０ｍｇ、収率５３％）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ１１．０３～１１．１９（ｍ，１Ｈ）、９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．７３（ｄ，１Ｈ）、７．９３～８．０４（ｍ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．３３（ｑ，１Ｈ）、７．２０～７．２９（ｍ，２Ｈ）、７．０６～７．１６（ｍ，２Ｈ）、６．８９（ｔ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、３．８３（ｄ，２Ｈ）、１．３６～１．４２（ｍ，９Ｈ）。

化合物Ｉ－５２０

０℃のジクロロメタン中の化合物Ｉ－５１９の溶液に、等体積のトリフルオロ酢酸を添加し、１２時間にわたって２３℃に内容物を温めた。内容物を真空中で乾燥させ、結果として生じた残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液中に取り込み、イソプロパノール／ジクロロメタンの混合物で抽出した。内容物を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－５２０（３７ｍｇ、収率７９％）を茶色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．７４（ｄ，１Ｈ）、８．０４（ｄ，１Ｈ）、７．６８（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｑ，１Ｈ）、７．２９（ｄ，１Ｈ）、７．１８～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８８（ｔ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、３．３６（ｓ，２Ｈ）、ＮＨプロトンが交換された。

化合物Ｉ－５３５

０℃に維持されたジクロロメタン中の化合物Ｉ－５２０（１当量）及びトリエチルアミン（２当量）の溶液に塩化アセチル（１．２当量）を添加し、結果として生じた混合物を１８時間にわたって２３℃に温めた。溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣を酢酸エチル／ヘキサンの混合物で粉砕した。内容物を濾過し、結果として生じた固体を真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－５３５（６ｍｇ、収率５３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ１１．１８（ｓ，１Ｈ）、９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．７３（ｄ，１Ｈ）、８．２２（ｔ，１Ｈ）、７．９８（ｄ，１Ｈ）、７．６６（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，１Ｈ）、７．２０～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｔｄ，１Ｈ）、６．８９（ｔ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、３．９７（ｄ，２Ｈ）、１．８３～１．９３（ｍ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５４３

０℃に維持されたジクロロメタン中の化合物Ｉ－５２０（１当量）及びトリエチルアミン（６当量）の溶液にメタンスルホニル塩化物（３．３当量）を添加し、結果として生じた混合物を３時間にわたって２３℃に温めた。水の添加によって反応物を反応停止させ、混合物をジクロロメタンで抽出した。内容物を乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５４３（６．２ｍｇ、収率４７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．１７（ｓ，１Ｈ）、９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．００（ｄ，１Ｈ）、７．６６（ｓ，１Ｈ）、７．５４（ｔ，１Ｈ）、７．３０～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，１Ｈ）、７．２１～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｔ，１Ｈ）、６．８９（ｔ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、３．９９（ｄ，２Ｈ）、２．９８（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５８４

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－５２０（１当量）の溶液に、イソシアナトトリメチルシラン（１．１当量）を添加し、結果として生じた懸濁液を１８時間にわたって４０℃に加熱した。反応が完了した後、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５８４（１６ｍｇ、収率５５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．０２（ｓ，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．７３（ｄ，１Ｈ）、７．９９（ｄ，１Ｈ）、７．５９～７．６８（ｍ，１Ｈ）、７．３０～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｔ，１Ｈ）、６．８９（ｔ，１Ｈ）、６．２５（ｔ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、５．７２（ｓ，２Ｈ）、３．９０（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５８５

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－５２０（１当量）の溶液に、イソシアン酸イソプロピル（１．１当量）を添加し、結果として生じた混合物を１８時間にわたって４０℃に加熱した。反応が完了した後、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５８５（１９ｍｇ、収率５９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．０４（ｓ，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．７２（ｄ，１Ｈ）、７．９８（ｄ，１Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｔｄ，１Ｈ）、６．８５～６．９５（ｍ，１Ｈ）、６．０９（ｄ，１Ｈ）、６．０１（ｔ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、３．９２（ｄ，２Ｈ）、３．５８～３．７１（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｄ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－５８６

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－５２０（１当量）及びトリエチルアミン（２当量）の溶液に、塩化ジメチルスルファモイル（１．５当量）を添加し、１８時間にわたって４０℃で混合物を加熱した。反応が完了した後、溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５８６（９ｍｇ、収率２８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．１２（ｓ，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．７５（ｄ，１Ｈ）、８．００（ｄ，１Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、７．５８（ｔ，１Ｈ）、７．３０～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｔｄ，１Ｈ）、６．９０（ｔ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、３

．９２（ｄ，２Ｈ）、２．６７（ｓ，６Ｈ）。
化合物Ｉ－６３３
（３－（トリフルオロメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－６－イル）メタノールがアミン反応体であり、ＴＨＦ／ジオキサン／水（１：１０：１）中の溶液として４８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって、続いて逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６３３（６ｍｇ、収率３６％）を灰白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．４６（ｄ，１Ｈ）、７．６７（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．２８（ｄ，１Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、５．８８～５．９８（ｍ，２Ｈ）、５．６１（ｄ，１Ｈ）、５．２０（ｔ，１Ｈ）、５．１３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、４．８２（ｄ，１Ｈ）、４．３８～４．５１（ｍ，２Ｈ）、３．６４（ｄｔ，１Ｈ）、３．５０～３．５９（ｍ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－４６６
２，２，２－トリフルオロエタンアミン（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、４２時間にわたって９０～１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。２５～８０％のアセトニトリル／水勾配（０．１％のＴＦＡを含む）を用いる分取ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４６６（３５ｍｇ、収率６０％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，１Ｈ）、７．４６（ｓ，１Ｈ）、７．２８（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．１０（ｍ，１Ｈ）、７．０３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，１Ｈ）、６．８０（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、４．４４（ｑ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４８７
２－（メチルスルホニル）エタンアミン（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、１７時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を周囲温度に冷却し、水で希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ３に酸性化させた。結果として生じた沈降物を濾過し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４８７（５６ｍｇ、収率９１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，１Ｈ）、７．９３（ｂｒ．ｔ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．３３（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．１８（ｄ，１Ｈ）、７．１１（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．８８（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、３．８７（ｄｔ，２Ｈ）、３．４６（ｔ，２Ｈ）、３．０６（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５０２
（１－アミノシクロプロピル）メタノール（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、６．５時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン中１５％のアセトニトリル－メタノール（７：１）勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５０２（５４ｍｇ、収率９０％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．１８（ｄ，１Ｈ）、８．００（ｓ，１Ｈ）、７．４１（ｓ，１Ｈ）、７．３３（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２４～７．２０（ｍ，１Ｈ）、７．２２（ｄ，１Ｈ）、７．１１（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．８９（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．８６（ｓ，２Ｈ）、４．８９（ｔ，１Ｈ）、３．６３（ｄ，２Ｈ）、０．８５（ｍ，２Ｈ）、０．７７（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５８１
３－アミノプロパンアミド（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、２１時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製し

た。内容物を周囲温度に冷却し、水で希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ４に酸性化させた。結果として生じた沈降物を濾過し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－５８１（６６ｍｇ、収率８９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．０８（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、７．６５（ｔ，１Ｈ）、７．５０（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．３２（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２４～７．１８（ｍ，１Ｈ）、７．２１（ｄ，１Ｈ）、７．１０（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．８６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、６．８４（ｍ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、３．６７（ｄｔ，２Ｈ）、２．４５（ｔ，２Ｈ）。化合物Ｉ－５１５

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－３５８の溶液を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチレンジアミン（２当量）で、続いてＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ、１．５当量）で処理した。

１時間後、アンモニア（０．５Ｎジオキサン溶液、３当量）を添加し、薄茶色がかった橙色の溶液を２１時間にわたって撹拌した。結果として生じた薄褐色の懸濁液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中１０～１５％のアセトニトリル－メタノール（７：１）勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５１５（３６ｍｇ、収率７３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．７６（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２８（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．１０（ｍ，１Ｈ）、７．０５（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９０（ｓ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、３．８８（ｓ，２Ｈ）、１．２０（ｍ，２Ｈ）、１．０２（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５３６

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－８６の溶液を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチレンジアミン（２当量）で、続いてＨＡＴＵ（１．５当量）で処理した。１時間後、アンモニア（０．５Ｎジオキサン溶液、３当量）を添加し、反応物を２４時間にわたって撹拌した。結果として生じた混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中１０～２５％のアセトニトリル－メタノール（７：１）勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５３６（３３ｍｇ、収率８１％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．４７（ｄ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、７．２２（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．０３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９９（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９４（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．６１（ｄ，１Ｈ）、６．５６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、５．９９（ｄ，１Ｈ）、５．８９（ｄ，１Ｈ）、５．６０（ｄ，１Ｈ）、５．５０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、４．５７（見かけ上のｔ，１Ｈ）、２．３２（ｍ，１Ｈ）、１．０９（ｄ，３Ｈ）、１．０７（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５３７

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－６９の溶液を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチレンジアミン（２当量）で、続いてＨＡＴＵ（１．５当量）で処理した。１時間後、アンモニア（０．５Ｎジオキサン溶液、３当量）を添加し、反応物を２４時間にわたって撹拌した。結果として生じた混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中１０～２５％のアセトニトリル－メタノール（７：１）勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５３７（２７ｍｇ、収率６５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．２

３（ｄ，１Ｈ）、７．５７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．３８～７．３０（ｍ，２Ｈ）、７．２４～７．１６（ｍ，２Ｈ）、７．１６（ｄ，１Ｈ）、７．１０（見かけ上のｔ、１Ｈ）、６．８５（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．８７（ｓ，２Ｈ）、４．４２（見かけ上のｔ，１Ｈ）、２．２０（ｍ，１Ｈ）、０．９７（見かけ上のｔ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－５３８

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－８５の溶液を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチレンジアミン（２当量）で、続いてＨＡＴＵ（１．５当量）で処理した。１時間後、アンモニア（０．５Ｎジオキサン溶液、３当量）を添加し、反応物を２４時間にわたって撹拌した。結果として生じた混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中１０～２５％のアセトニトリル－メタノール（７：１）勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５３８（３６ｍｇ、収率８６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．２２（ｍ，２Ｈ）、７．４０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．３６～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．１５（ｓ，１Ｈ）、７．１１（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、６．８６（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．８６（ｓ，２Ｈ）、１．４２（ｍ，２Ｈ）、１．０２（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５４６

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－６７の懸濁液を、ジ（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メタノン（ＣＤＩ、３当量）で処理し、結果として生じた混合物を１時間４０分にわたって４５℃で加熱した。周囲温度に冷却した後、メタンスルホンアミド（５当量）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデス－７－エン（ＤＢＵ、１当量）を添加し、１時間にわたって４５℃で反応物を加熱した。結果として生じた混合物を周囲温度に冷却し、１ＮのＨＣｌ溶液で反応停止させ、ジクロロメタン／イソプロパノール（４：１）で抽出した。１Ｎ　ＮａＯＨ溶液を用いて水中に粗製固体を溶解させ、１ＮのＨＣｌの滴下添加によってｐＨ３～４に酸性化させた。結果として生じた沈降物を濾過し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－５４６（３９ｍｇ、収率８０％）を褐色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１２．１（ｓ，１Ｈ）、９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．３２（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｄ，１Ｈ）、７．１０（ｍ，１Ｈ）、６．７９（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、４．１２（ｄ，２Ｈ）、３．１７（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５６６

表題化合物を４つのステップにおいて合成した。

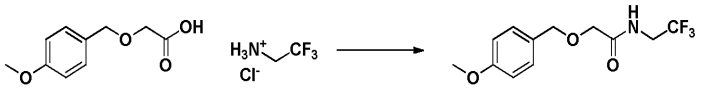
【化１２０】

ステップ１：２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）酢酸の合成

０℃の無水ＴＨＦ中の（４－メトキシフェニル）メタノール（１当量）及び２－ブロモ酢酸（１．２当量）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱物油中で６０ｗ／ｗ％、３当量）を３回に分けて添加した。４時間にわたって７０℃で混合物を撹拌した。周囲温度に冷却した後、水を添加し、結果として生じた混合物をヘキサンで洗浄した。水相を１ＮのＨＣｌでｐＨ２に酸性化させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。ヘキサン中５０％の酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィによる精製は、２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）酢酸（０．５１ｇ、収率７１％）を透明な固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ７．２９（ｍ，２Ｈ）、６．９０（ｍ，２Ｈ）、４．５９（ｓ，２Ｈ）、４．１０（ｓ，２Ｈ）、３．８１（ｓ，３Ｈ）。

【化１２１】



ステップ２：２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）アセトアミドの合成

ジクロロメタン中の２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）酢酸（１当量）の溶液を、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチレンジアミン（１．５当量）で、続いてＨＡＴＵ（１．２当量）で処理した。３０分後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチレンジアミン（２当量）及び２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（２当量）を添加し、１７時間にわたって反応物を撹拌した。結果として生じた混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。１０～２０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）アセトアミド（０．２８ｇ、収率７８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ７．２６（ｄ，２Ｈ）、６．９１（ｄ，２Ｈ）、６．８９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、４．５２（ｓ，２Ｈ）、４．０２（ｓ，２Ｈ）、３．９３（ｄｑ，２Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）。

ステップ３：Ｎ－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）アセトアミドの合成

無水ジオキサン中の３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（１当量）、２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）アセトアミド（１当量）、及び炭酸セシウム（０．８当量）の懸濁液を、４日間にわたって１００℃で加熱した。結果として生じた混合物を半飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。１０～２０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、Ｎ－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）アセトアミド（１６ｍｇ、収率１２％）を透明な油としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．６５（ｄ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、７．３２（ｓ，１Ｈ）、７．２２（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．０７～６．９６（ｍ，４Ｈ）、６．８９（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．７３（ｄ，２Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、４．６８（ｑ，２Ｈ）、４．３３（ｓ，２Ｈ）、４．３１（ｓ，２Ｈ）、３．７１（ｓ，３Ｈ）。

ステップ４：化合物Ｉ－５６６の合成

ジクロロメタン／水（１０：１）中のＮ－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４－イル）－２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）アセトアミド（１当量）の二相性溶液を、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン（ＤＤＱ、１．２当量）で処理し、２０時間にわたって撹拌した。追加の量のＤＤＱ（２．４当量）を添加し、５日間にわたって反応物を撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、濾過した。粗製溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。１５～５０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用い

るシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５６６（２．６ｍｇ、収率４５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７８（ｄ，１Ｈ）、８．５５（ｄ，１Ｈ）、７．４４（ｓ，１Ｈ）、７．２６（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．０９（ｍ，１Ｈ）、７．０３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．８７（ｄ，１Ｈ）、６．８０（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、５．１６（ｓ，２Ｈ）、３．９４（ｑ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４５７
表題化合物を２つのステップにおいて合成した。
ステップ１：３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニトリルの合成
溶媒としての三塩化ホスホリル（５０当量）中の、３－（５－フルオロ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニトリル（この化合物は、以前の特許出願公開、国際公開第２０１３／１０１８３０号に記載された）の懸濁液を、２時間１５分にわたって６５℃に加熱した。反応混合物を窒素流下で送風乾燥し、次いでトルエンから２回濃縮した。結果として生じた赤みがかった茶色の油／固体を真空中で乾燥させ、さらなる操作を伴わずに次のステップにおいて使用した。
ステップ２：化合物Ｉ－４５７の合成
３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニトリルがクロロピリミジン反応体であり、（２Ｒ，３Ｓ）－３－メチルピペリジン－２－カルボン酸がアミン反応体であり、１８時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を周囲温度に冷却し、水で希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ３に酸性化させ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。２５～８０％のアセトニトリル／水勾配（０．１％のＴＦＡを含む）を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４５７（１８ｍｇ、２つのステップを通じて収率３８％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．３２（ｄ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．４１（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．３６（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．２３～７．１３（ｍ，２Ｈ）、５．７１（ｓ，２Ｈ）、５．１７（ｄ，１Ｈ）、４．４８（ｂｒ．ｄ，１Ｈ）、３．７８（見かけ上のｔ，１Ｈ）、２．１３（ｍ，１Ｈ）、１．９４（ｍ，１Ｈ）、１．７８（ｍ，２Ｈ）、１．５４（ｍ，１Ｈ）、１．２２（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－４７４　中間体１の代わりに３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニトリル（化合物Ｉ－４５７の合成に関するステップ１において生成）を使用し、２－（アミノメチル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オールがアミン反応体であり、１６時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を周囲温度に冷却し、水で希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ３に酸性化させ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。２５～８０％のアセトニトリル／水勾配（０．１％のＴＦＡを含む）を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４７４（３１ｍｇ、３－（５－フルオロ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニトリルから２つのステップを通じて収率４９％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．３０（ｓ，１Ｈ）、７．４９（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．３５（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．１７（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．１２（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．６５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、５．６０（ｓ，２Ｈ）、４．１２（ｄ，２Ｈ）。交換可能なプロトンのうちの１つは観察されなかった。

化合物Ｉ－４８０
中間体１の代わりに３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニトリル（化合物Ｉ－４５７の合成に関するステップ１において生成）を使用し、１－（１－カルボキシシクロプロピル）－Ｎ－メチルメタンアミン（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、１７時間にわたって１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を周囲温度に冷却し、水で希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ３に酸性化させ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。１５～７０％のアセトニトリル／水勾配（０．１％のＴＦＡを含む）を用いる分取ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４８０（９０ｍｇ、３－（５－フルオロ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニトリルから２つのステップを通じて収率６６％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１２．３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，１Ｈ）、７．６６（ｓ，１Ｈ）、７．４４（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．３６（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．３０～７．２２（ｍ，２Ｈ）、５．６５（ｓ，２Ｈ）、３．９９（ｓ，２Ｈ）、３．２４（ｄ，３Ｈ）、１．１３（ｍ，２Ｈ）、１．０１（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４７６
１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（過剰）中の化合物Ｉ－４７４の溶液を、７０分にわたって６５℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ３に酸性化させた。結果として生じた沈降物を濾過し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４７６（１３ｍｇ、収率７７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ８．５０（ｓ，１Ｈ）、８．３４（ｄ，１Ｈ）、８．０３（ｂｒ．ｔ，１Ｈ）、７．３５（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．３２（ｓ，１Ｈ）、７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．１３（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．０２（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．８７（ｓ，２Ｈ）、４．１３（ｄ，２Ｈ）。交換可能なカルボン酸プロトンは観察されなかった。
化合物Ｉ－４８１
水中の化合物Ｉ－４８０の懸濁液を、１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（２当量）で処理し、１８時間にわたって周囲温度で撹拌した。反応混合物を１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ３に酸性化させた。結果として生じた沈降物を濾過し、真空中で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４８１（７．４ｍｇ、収率６４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１２．３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、８．１４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．６０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．３３（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．２１（ｍ，１Ｈ）、７．１２（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９０（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、３．９９（ｓ，２Ｈ）、３．２４（ｄ，３Ｈ）、１．１４（ｍ，２Ｈ）、１．０２（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－３２７
ＴＨＦ中の１，２－ジエトキシシクロブタンジオン（１．３当量）及び水素化ナトリウム［鉱物油中の６０％分散物］（１当量）を含有する混合物に、中間体２（１当量）を添加した。１時間にわたって０℃で混合物を撹拌し、次いで氷浴から取り出し、２４時間にわたって２３℃で撹拌させた。混合物を酢酸エチルで希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$ＭｇＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、蒸発させて固体をもたらした。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３２７（９０ｍｇ、収率４３％）を薄黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１２（ｄ，１Ｈ）、８．６９（ｄ，１Ｈ）、７．６７（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．２９（

ｄ，１Ｈ）、７．２４（ｄ，１Ｈ）、７．２０（ｄ，１Ｈ）、７．０９～７．１５（ｍ，１Ｈ）、６．８６～６．９２（ｍ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、４．８１（ｑ，２Ｈ）、１．３６（ｔ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４０２

ＭｅＯＨ中の化合物Ｉ－３２７（１当量）及びＨＣｌ［１．０Ｍ水溶液］（１当量）の混合物を、２時間にわたって６５℃に加熱した。混合物を２３℃に冷却すると黄色の沈降物が形成し、これを濾過によって収集し、最小量のメタノールですすいだ。収集された沈降物を真空下で乾燥させて、所望の化合物である化合物Ｉ－４０２（５０ｍｇ、収率７６％）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０８～９．１７（ｍ，１Ｈ）、８．６４（ｄ，１Ｈ）、７．７３（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．４２（ｍ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、７．１７～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｔ，１Ｈ）、６．９０～７．０４（ｍ，１Ｈ）、５．８５～６．０３（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４５６

０℃のジクロロメタン中のトリエチルアミン（１．５当量）の冷溶液に、イソシアン酸クロロスルホニル（１．５当量）を添加した。３０分にわたって０℃で混合物を撹拌した。この混合物に、中間体２（１当量）及びｔｅｒｔ－ブタノール（１．５当量）を添加し、２４時間にわたって２３℃で内容物を撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。濾過によって沈降物を除去した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製油を得、これを０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）スルファモイルカルバメート、所望のＢｏｃ保護スルファミド中間体をもたらした。この中間体をメタノール中に溶解させ、ＨＣｌ［４．０Ｍ　１，４－ジオキサン溶液］（５当量）で処理し、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－４５６（２６ｍｇ、収率６％、ＨＣｌ塩）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８５（ｄ，１Ｈ）、８．５４（ｄ，１Ｈ）、７．８８（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．３４（ｍ，２Ｈ）、７．００～７．１４（ｍ，４Ｈ）、６．０５～６．０８（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４６７

表題化合物を３つのステップにおいて合成した。

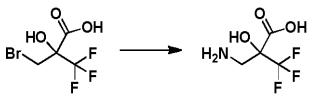
【化１２２】

ステップ１：２－（ブロモメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン酸の合成。

２－（ブロモメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパンニトリル（１当量）、水（１当量）、及び濃硫酸（４当量）の混合物を、１時間にわたって密封されたバイアル内で１１０℃に加熱した。混合物を氷上に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－（ブロモメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン酸（１．３ｇ、収率３３％）を透明な油としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ３．８９（ｄ，１Ｈ）、３．６３～３．６９（ｍ，１Ｈ）。

【化１２３】



ステップ２：２－（アミノメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン酸の合成。
水酸化アンモニウム［２８％水溶液］（１０当量）及び２－（ブロモメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン酸（１当量）の混合物を、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。結果として生じた固体を最小量のエタノールで処理した。濾過によって沈降物を収集し、真空下で乾燥させて、２－（アミノメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン酸（４１２ｍｇ、収率４３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ２．８６～３．２７（ｍ，２Ｈ）。
ステップ３：化合物Ｉ－４６７の合成２－（アミノメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン酸（４当量）がアミン反応体であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたって１，４－ジオキサン／水（４：１）中の溶液として８５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を２３℃に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を塩化アンモニウムの飽和溶液で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製固体を得た。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４６７（５０ｍｇ、ステップ３について収率７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ８．２８（ｄ，１Ｈ）、７．５９（ｔ，１Ｈ）、７．４６（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．１６～７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．９１（ｔ，１Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、４．２４（ｄｄ，１Ｈ）、３．８４（ｄｄ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－４６８
ＴＨＦ中のＣＤＩ（６当量）及び３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）プロパン酸（６当量）の混合物を、１１時間にわたって９０℃に加熱した。この混合物に、２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－モルホリノピリミジン－４－アミン（この中間体は、以前に公開された特許出願、国際公開第２０１２／３４０５Ａ１号に記載された；１当量）を添加した。２４時間にわたって９０℃で混合物を撹拌した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗製油をもたらした。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４６８（１８ｍｇ、６２％）を薄黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．６４（ｓ，１Ｈ）、７．６０～７．６３（ｍ，１Ｈ）、７．２０～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９８（ｔ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，１Ｈ）、６．７４～６．８３（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、３．８８～３．９２（ｍ，４Ｈ）、３．０４～３．０９（ｍ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－４７３
２３℃のＴＨＦ中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４－アミン（この中間体は、以前に公開された特許出願、国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載された、１当量）及び３，３，３－トリフルオロ－２－（トリフルオロメチル）－２－（（トリメチルシリル）オキシ）プロパノイル塩化物（３当量）［Ａｉｃｈｅｒ，Ｔ．Ｄ．

ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０００，４３，２４５，Ｍｅｔｈｏｄ　Ｊ．に記載の手順に従って調製］の混合物に、非常に緩徐に、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で２．０Ｍ、３当量）を添加した。発熱性反応物は直ちに暗茶色に変化した。１時間にわたって２３℃で混合物を撹拌し、次いで酢酸エチル中に希釈して、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。濾過によって沈降物を除去した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製油をもたらした。０～３０％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４７３（１１ｍｇ、収率３％）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．８３（ｄ，１Ｈ）、８．８０（ｓ，１Ｈ）、７．６０（ｓ，１Ｈ）、７．２７～７．３３（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０６（ｔ，１Ｈ）、６．９４（ｄ，１Ｈ）、６．９０（ｔ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４７７

２３℃のＴＨＦ中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４－アミン（国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載、１当量）及びモルホリン－４－カルボニル塩化物（１．２当量）の混合物に、非常に緩徐に、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で２．０Ｍ、１．２当量）を添加した。２４時間にわたって２３℃で混合物を撹拌した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗製油をもたらした。０～５％のメタノール／ＤＣＭ勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－４７７（２４ｍｇ、収率１８％）を薄黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．４９～８．５４（ｍ，１Ｈ）、７．４７（ｓ，１Ｈ）、７．３３～７．４２（ｍ，１Ｈ）、７．２３～７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．１２～７．２２（ｍ，１Ｈ）、６．９９～７．１１（ｍ，２Ｈ）、６．８７（ｄ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、３．７２（ｑ，４Ｈ）、３．５６～３．６２（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－４８２

ジクロロメタン中のトリホスゲン（０．７５当量）及び３－ブロモ－１，１，１－トリフルオロ－プロパン－２－オール（１．５当量）の冷混合物に、ピリジン（１．５当量）を添加した。３０分にわたって０℃で混合物を撹拌した。別個のフラスコ内で、ピリジン中の中間体２（１当量）の懸濁液を０℃に冷却した。この懸濁液に、シリンジによってトリホスゲン及びブロモプロパノールの混合物を移した。結果として生じた混合物を２４時間にわたって６０℃に加熱した。内容物を酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗製油をもたらした。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４８２（４６ｍｇ、収率９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δｐｐｍ８．７９（ｄ，１Ｈ）、８．５０（ｄ，１Ｈ）、８．１１～８．１４（ｍ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．２７（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．１０（ｍ，２Ｈ）、６．８７～６．９３（ｍ，１Ｈ）、６．６２（ｄ，１Ｈ）、５．９９～６．０３（ｍ，２Ｈ）、４．９９～５．０７（ｍ，１Ｈ）、４．５７～４．６５（ｍ，１Ｈ）、４．４９～４．５６（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－４９２

ＴＨＦ中の２，２－ビス（トリフルオロメチル）－２－ヒドロキシ酢酸（３当量）及びＣＤＩ（３当量）の溶液を、１時間にわたって８０℃に加熱した。この混合物に、ＮＭＰ中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－アミン（以前の国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載の中間体；１当量）の溶液を添加した。結果として生じた混合物を１時間にわたって２００℃にマイクロ波で加熱した。内容物を酢酸エチル中に希

釈し、水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥させて粗製油をもたらした。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－４９２（２５ｍｇ、収率８％）を黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δｐｐｍ８．４８（ｄ，１Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、７．１８～７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．００～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９８（ｔ，１Ｈ）、６．８５（ｔ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４９３
ＤＭＦ中の化合物Ｉ－４０３（１当量）、ＨＯＢＴ（３当量）、トリエチルアミン（３当量）、ＨＡＴＵ（３当量）、及びシクロプロピルアミン（３当量）の混合物を、２４時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、及びブラインで順々に洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製油を得た。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－４９３（２０．４ｍｇ、収率２７％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．７６～８．８０（ｍ，１Ｈ）、８．２５～８．２９（ｍ，１Ｈ）、７．４７～７．４９（ｍ，１Ｈ）、７．２４～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１４（ｍ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，１Ｈ）、６．８７～６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．７７（ｔ，１Ｈ）、５．９５～５．９９（ｍ，２Ｈ）、５．８７～５．９４（ｍ，１Ｈ）、２．７０～２．７７（ｍ，１Ｈ）、０．７０～０．７８（ｍ，２Ｈ）、０．４７～０．５４（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５０４
表題化合物を２つのステップにおいて合成した。
ステップ１：２－ブロモ－３，３，３－トリフルオロプロピル（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）カルバメートの合成。
ＴＨＦ中のトリホスゲン（０．９当量）及び２－ブロモ－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オール（２当量）の冷混合物に、ピリジン（２当量）を添加した。３０分にわたって０℃で混合物を撹拌した。別個のフラスコ内で、ピリジン（２当量）中の中間体２（１当量）の懸濁液を０℃に冷却した。この懸濁液に、シリンジによってトリホスゲン及びブロモプロパノールの混合物を添加し、結果として生じた混合物を２４時間にわたって６０℃に加熱した。内容物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製油をもたらした。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望のカルバメート中間体である２－ブロモ－３，３，３－トリフルオロプロピル（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）カルバメート（７７ｍｇ、収率４％）を薄茶色の油としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δｐｐｍ８．４６～８．４８（ｍ，１Ｈ）、８．０７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．８６（ｄ，１Ｈ）、７．４４～７．４７（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９３～７．００（ｍ，１Ｈ）、６．７８～６．８５（ｍ，１Ｈ）、６．５７～６．６２（ｍ，１Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）、４．２８（ｑｕｉｎｄ，１Ｈ）、３．９３～４．１５（ｍ，２Ｈ）。
ステップ２：化合物Ｉ－５０４の合成
ＴＨＦ中の２－ブロモ－３，３，３－トリフルオロプロピル（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）カルバメート（１当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で２．０Ｍ、１当量）を添加した。混合物を密封し、２日間にわたって６０℃に加熱した。混合物

を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗製油をもたらした。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製し、ジエチルエーテル－ヘキサン混合物から再結晶化して、所望の生成物である化合物Ｉ－５０４（７ｍｇ、収率１１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ９．１３（ｓ，１Ｈ）、８．８４（ｓ，１Ｈ）、７．９９（ｄ，１Ｈ）、７．７０（ｓ，１Ｈ）、７．３１～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｔ，１Ｈ）、６．９１（ｔ，１Ｈ）、６．０３～６．０９（ｍ，１Ｈ）、５．８６～５．９８（ｍ，２Ｈ）、４．７３～４．８０（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５４４

ＴＨＦ中の化合物Ｉ－４１９（１当量）及び水素化アルミニウムリチウム（２当量）の混合物を、２４時間にわたって６０℃に加熱した。混合物を２３℃に冷却し、次いで水（ｘｍＬ／ｘｇの水素化アルミニウムリチウム）、１５％　ＮａＯＨ（水性）（ｘｍＬ／ｘｇの水素化アルミニウムリチウム）、及び水（３ｘｍＬ／ｘｇの水素化アルミニウムリチウム）で連続的に処理した。沈降物を濾過によって除去し、濾液を真空中で濃縮して中間体アミンを黄色の固体として得た。中間体をＴＨＦ中に懸濁し、ＴＨＦ中のメタンスルホニル塩化物（ＴＨＦ中で１Ｍ、２当量）及びピリジン（３当量）の溶液を、シリンジによって懸濁液に滴下添加した。３時間にわたって２３℃で混合物を撹拌し、次いで酢酸エチル中に希釈して、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗製油を得た。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－５４４（４ｍｇ、収率１９％）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．７１～８．７８（ｍ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．２２～７．３２（ｍ，１Ｈ）、６．９７～７．１５（ｍ，２Ｈ）、６．８９～６．９６（ｍ，１Ｈ）、６．６９～６．８３（ｍ，１Ｈ）、５．９９～６．０５（ｍ，２Ｈ）、５．５６（ｓ，１Ｈ）、３．０３～３．２３（ｍ，２Ｈ）、２．６８～２．８３（ｓ，３Ｈ）、１．９５～２．０８（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５７５

表題化合物を３つのステップにおいて合成した。

ステップ１：（Ｒ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－（（５－フルオロ－２－－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパン－２－オールの合成。

ＤＭＦ中の化合物Ｉ－３１６（１当量）、イミダゾール（２当量）、及びＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（１当量）の混合物を、２４時間にわたって室温で撹拌した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗製油をもたらした。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望の中間体である（Ｒ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパン－２－オール（２５８ｍｇ、収率６３％）をもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δｐｐｍ８．３４（ｄ，１Ｈ）、８．０４～８．０７（ｍ，１Ｈ）、７．２３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．０６～７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．８２～６．９７（ｍ，３Ｈ）、６．７６（ｔ，１Ｈ）、５．８４～５．９０（ｍ，２Ｈ）、３．８０～３．８９（ｍ，１Ｈ）、３．４７～３．６６（ｍ，４Ｈ）、０．７９～０．８４（ｍ，９Ｈ）、０．０３（ｍ，６Ｈ）。

ステップ２：（Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－

３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）オキサゾリジン－２－オンの合成。
ＴＨＦ中の（Ｒ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－３－（（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロパン－２－オール（１当量）、２，６－ジメチルピリジン（２当量）、及びトリホスゲン（０．７当量）の混合物を、３０分にわたって２３℃で撹拌した。次いで、２４時間にわたって６０℃に混合物を加熱した。内容物を酢酸エチル中に希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗製油をもたらした。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望のＴＢＳ保護カルバメート中間体である（Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）オキサゾリジン－２－オン（２２１ｍｇ、収率８２％）をもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．５４（ｄ，１Ｈ）、８．３６（ｄ，１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、７．０５～７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．８４～６．９７（ｍ，２Ｈ）、６．７２～６．８１（ｍ，１Ｈ）、６．４７（ｄ，１Ｈ）、５．８７（ｓ，２Ｈ）、４．６５～４．７４（ｍ，１Ｈ）、４．２４～４．３２（ｍ，１Ｈ）、４．１６（ｄｄ，１Ｈ）、３．８３（ｍ，２Ｈ）、０．７４～０．８２（ｍ，９Ｈ）、０．００（ｄ，６Ｈ）。
ステップ３：化合物Ｉ－５７５の合成
２５℃のＴＨＦ中の（Ｒ）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－（５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）オキサソリジン－２－オン（１当量）の冷溶液に、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中で１Ｍ、１当量）の溶液を添加した。３０分にわたって２３℃で混合物を撹拌した後、混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルで希釈した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗製油をもたらした。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製した。ジクロロメタン－ジエチルエーテル混合物からの再結晶化によるさらなる精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５７５（１０ｍｇ、３つのステップを通じて収率４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ８．２５（ｄ，１Ｈ）、８．０２（ｔ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３９（ｍ，１Ｈ）、７．１７～７．２５（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｔｄ，１Ｈ）、６．８５～６．９１（ｍ，１Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、５．０６（ｄｑ，１Ｈ）、４．６１（ｔ，１Ｈ）、４．４５（ｄｄ，１Ｈ）、３．８３（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４９０
ＴＨＦ中の４，４，４－トリフルオロ－３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ブタン酸（１．５当量）及びＣＤＩ（１．５当量）の混合物を、２時間にわたって加熱還流した。この混合物に、中間体２（１当量）を一度に添加した。混合物を酢酸エチル中に希釈し、１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて油を得た。ヘキサン中の酢酸エチルの８０％均一濃度勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－４９０（２ｍｇ、収率１．２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．８０（ｄ，１Ｈ）、８．５１（ｓ，１Ｈ）、８．０５（ｄ，１Ｈ）、７．４４～７．５０（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．３２（ｍ，２Ｈ）、６．９５～７．０８（ｍ，２Ｈ）、６．８７（ｄ，１Ｈ）、６．５８～６．６５（ｍ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、２．９３～２．９９（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４９６
（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタンアミン（ＨＣｌ塩とし

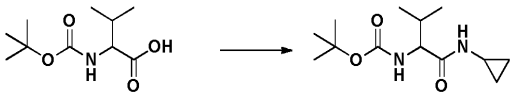
て）がアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として２４時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－４９６（８１ｍｇ、収率６４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．０９～９．１２（ｍ，１Ｈ）、８．５７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、８．３２（ｄ，１Ｈ）、７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１６（ｄ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，１Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、４．９２（ｄ，２Ｈ）、２．４５（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５０８

表題化合物を３つのステップにおいて調製した。

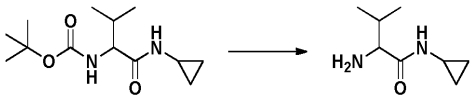
【化１２４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（シクロプロピルアミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートの合成

ＴＨＦ（１０ｍｌ）中の２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタン酸（１当量）及びシクロプロパンアミン（１当量）の溶液に、ＰｙＡＯＰ（１．０当量）を、続いてＤＩＰＥＡ（３当量）を添加した。４時間にわたって室温で反応混合物を撹拌した。所望の生成物への出発材料の完全な変換をもって、溶媒を真空によって除去し、酢酸エチル／ヘキサン（１：１）を用いるフラッシュクロマトグラフィ溶出剤によって精製した。所望の生成物を含有する留分を収集し、濃縮して、アミド中間体を油として提供した。

【化１２５】



ステップ２：２－アミノ－Ｎ－シクロプロピル－３－メチルブタンアミドの合成

アミド中間体ｔｅｒｔ－ブチル（１－（シクロプロピルアミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（１当量）を、ジクロロメタン及びＴＦＡ（３：１比）中に溶解させ、２３℃で４時間にわたって撹拌した。溶媒を真空中で除去して、遊離アミン中間体２－アミノ－Ｎ－シクロプロピル－３－メチルブタンアミド（０．２５ｇ収率４２％）を半固体として得た。

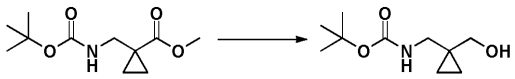
ステップ３：化合物Ｉ－５０８の合成

２－アミノ－Ｎ－シクロプロピル－３－メチルブタンアミドがアミン中間体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として２４時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－５０８（１５ｍｇ、収率２２％）を白色の固体としてもたらした。

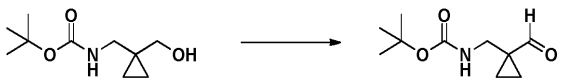
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．５１～８．５５（ｍ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．４０～７．４５（ｍ，１Ｈ）、７．２３～７．２８（ｍ，１Ｈ）、６．９９～７．１２（ｍ，２Ｈ）、６．７０～６．７５（ｍ，１Ｈ）、６．６２～６．６９（ｍ，１Ｈ）、６．６５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、５．９３～５．９８（ｍ，２Ｈ）、４．５８（ｔ，１Ｈ）、２．７５（ｔｑ，１Ｈ）、２．３１（ｄｑ，１Ｈ）、０．９９～１．０８（ｍ，６Ｈ）、０．６７～０．７９（ｍ，２Ｈ）、０．４４～０．５５（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５０９
２－（（トリフルオロメチル）チオ）エタンアミンがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として２４時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。結果として生じた残渣をヘキサン中５～５０％の酢酸エチル勾配を用いて精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－５０９（８１ｍｇ、収率６０％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４５～８．４８（ｍ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，２Ｈ）、７．１６～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．００～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９７（ｔ，１Ｈ）、６．８６（ｔ，１Ｈ）、６．５７～６．６０（ｍ，１Ｈ）、５．９５～６．０１（ｍ，２Ｈ）、３．９６（ｑ，２Ｈ）、３．２７（ｔ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５１４
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－５０９（１当量）の撹拌溶液にｍＣＰＢＡ（２当量）を添加し、１２時間にわたって混合物を撹拌した。溶媒を真空中で除去し、結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－５１４（５ｍｇ、収率６％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４１（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、７．２８～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．１０～７．１７（ｍ，１Ｈ）、６．８９～６．９９（ｍ，２Ｈ）、６．８０～６．８６（ｍ，１Ｈ）、６．５３（ｄ，１Ｈ）、５．９９（ｄ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．２０（ｑ，２Ｈ）、３．７０（ｔ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５２９
１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－（（メチルアミノ）メチル）プロパン－２－オールがアミン反応体であり、ＴＨＦ／水（１０：１）中の溶液として２４時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－５２９（２．５ｍｇ、収率２％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．５３（ｄ，１Ｈ）、８．３６（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．２３～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．０３～７．２５（ｍ．２Ｈ）、６．６４（ｓ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、４．２２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、３．４９～３．５３（ｍ，３Ｈ）、３．０２～３．０８　ｂｒ．２Ｈ）。
化合物Ｉ－５４５
（１－（メチルスルホニル）シクロプロピル）メタンアミン（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、ジオキサン／水（１０：１）中の溶液として２４時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－５４５（８１ｍｇ、収率５９％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１２（ｄ，１Ｈ）、８．３０（ｄ，１Ｈ）、８．１９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．５５～７．６１（ｍ，１Ｈ）、７．３１～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．１９～７．２６（ｍ，２Ｈ）、７．１３（ｔ，１Ｈ）、６．９６（ｔ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、４．０４（ｄ，２Ｈ）、３．０９（ｓ，３Ｈ）、１．２２（ｓ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－５６７
表題化合物を５つのステップにおいて調製した。
【化１２６】

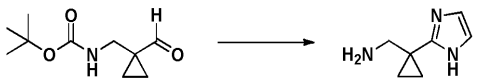
ステップ１：メチル１－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロプロパンカルボキシレートの合成
ジエチルエーテル及びメタノール（５：１比）中の１－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸（１当量）の撹拌溶液に、２５℃の（ジアゾメチル）トリメチルシラン（１当量）を緩徐に添加した。混合物を一晩撹拌し、溶媒を真空中で除去して、所望のメチルエステル中間体であるメチル１－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロプロパンカルボキシレート（０．４００ｇ、収率７５％）を得た。
【化１２７】



ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）カルバメートの合成
メチル１－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロプロパンカルボキシレート（１当量）をＴＨＦ中に溶解させ、０℃に冷却した。水素化アルミニウムリチウム（３当量）を槽に緩徐に加え、４時間にわたって２３℃に温めながら内容物を撹拌した。次いで反応溶液を０℃に再冷却し、次いで水（ｘ　ｍＬの水／ｘ　ｇのＬｉＡｌＨ$_4$を使用）、１５％水酸化ナトリウム溶液（ｘ　ｍＬの水／ｘ　ｇのＬｉＡｌＨ$_4$を使用）、及び水（３ｘ　ｍＬの水／ｘ　ｇのＬｉＡｌＨ$_4$を使用）を、連続的手法で反応物に緩徐に添加した。セライトを通して反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、所望のアルコール中間体であるｔｅｒｔ－ブチル（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）カルバメート（０．４１ｇ、収率８８％）をもたらした。
【化１２８】

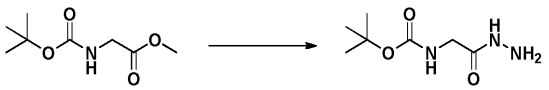


ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（（１－ホルミルシクロプロピル）メチル）カルバメートの合成
２５℃のジクロロメタン中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）カルバメート（１当量）の溶液に、ＰＣＣ（１．１５当量）を一度に添加した。２時間にわたって反応物を撹拌した。ジエチルエーテルを槽に加え、不均一な混合物をシリカゲルを通して濾過して所望のアルデヒド中間体を得、これをさらなる精製を伴わずに使用した。
【化１２９】

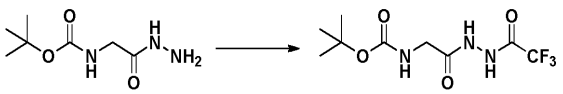


ステップ４：（１－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）シクロプロピル）メタンアミンの合成
メタノール中のｔｅｒｔ－ブチル（（１－ホルミルシクロプロピル）メチル）カルバメート（１当量）の撹拌溶液を、水酸化アンモニウム（１０当量）で、続いてオキサルアルデヒド（１．１当量）で処理した。メタノールを真空中で除去する前に、３時間にわたって２３℃で内容物を撹拌させた。次いで残渣をジクロロメタン中のＴＦＡ（１：１比）で処理し、５時間にわたって２３℃で撹拌した。混合物をブラインで希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、所望のイミダゾール中間体である（１－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）シクロプロピル）メタンアミン（０．１２４ｇ、収率１００％）をもたらし、これをさらなる精製を伴わずに次の反応に

進めた。
ステップ４：化合物Ｉ－５６７の合成
（１－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）シクロプロピル）メタンアミンがアミン反応体であり、ジオキサン／水（１０：１）中の溶液として２４時間にわたって１１０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、有機溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣによって残渣を精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－５６７（３６ｍｇ、収率２７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ９．１６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、８．５３（ｄ，１Ｈ）、７．９８～８．０５（ｍ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．２２～７．３１（ｍ，２Ｈ）、６．９７～７．０９（ｍ，２Ｈ）、６．９０（ｓ，２Ｈ）、６．８１（ｄ，２Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、４．０５（ｄ，２Ｈ）、１．４０～１．４７（ｍ，２Ｈ）、１．３２～１．３９（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５８９
ＤＭＦ中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－アミン（以前の特許：国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載の中間体）（１当量）、２－（メチルスルホニル）プロパン酸（３当量）、トリエチルアミン（１０当量）、及び２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド（４当量）の溶液を、４時間にわたって９０℃に加熱した。２３℃に反応物を冷却し、次いで酢酸エチル及び水の１：１混合物中に注いだ。層を分離させ、水層を酢酸エチル（２×）で抽出した。有機物を水（３×）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－５８９（１０ｍｇ、収率２８％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．４９（ｓ，１Ｈ）、９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．９２（ｄ，１Ｈ）、７．６１（ｓ，１Ｈ）、７．３１～７．３７（ｍ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，１Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｔｄ，１Ｈ）、６．９２～６．９７（ｍ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、４．４０（ｄ，１Ｈ）、３．０７（ｓ，３Ｈ）、１．５８（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－６０８
表題化合物を４つのステップにおいて調製した。
【化１３０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドラジニル－２－オキソエチル）カルバメートの合成。
エタノール中のメチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アセテート（１当量）の溶液にヒドラジン水和物（１５当量）を添加し、反応物を一晩撹拌させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をヘキサンで粉砕し、濾過し、高真空下で乾燥させて、所望のアシルヒドラジン中間体であるｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドラジニル－２－オキソエチル）カルバメート、すなわち中間体Ｂ（０．８９ｇ、収率９２％）を白色の固体として得た。
【化１３１】



ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（２－（２，２，２－トリフルオロア

セチル）ヒドラジニル）エチル）カルバメートの合成
アセトニトリル中のｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドラジニル－２－オキソエチル）カルバメート（１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（１．１当量）を添加した。－４５℃に内容物を冷却し、２，２，２－トリフルオロ酢酸無水物（１．１当量）を反応物に添加した。結果として生じた混合物を２３℃に緩徐に温めながら撹拌した。溶媒を真空中で除去し、水と酢酸エチルとの間で残渣を分配した。層を分離させ、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中５～４５％の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、所望の中間体であるｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ヒドラジニル）エチル）カルバメート（０．７３ｇ、収率５４％）をもたらした。

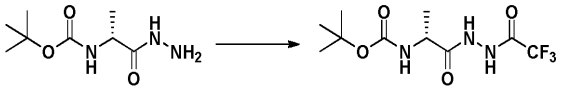
【化１３２】

ステップ３：（５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタンアミンの合成
アセトニトリル中のｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソ－２－（２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ヒドラジニル）エチル）カルバメート（１当量）の懸濁液に、ＤＩＥＡ（５．８当量）及びトリフェニルホスフィン（４．１当量）を添加し、これを５分にわたって撹拌した。次いでペルクロロエタン（２．３当量）を反応物に添加し、２３℃で２０時間にわたって混合物を撹拌した。溶媒を真空中で除去し、水と酢酸エチルとの間で残渣を分配した。層を分離させ、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中５～４５％の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、Ｎ－Ｂｏｃ保護オキサジアゾール中間体、ｔｅｒｔ－ブチル（（５－（トリフルオロメチル）－
－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル）カルバメート（０．２４ｇ、収率３５％）をもたらした。ジクロロメタン中のこのＮ－Ｂｏｃ保護オキサジアゾール中間体（１当量）の撹拌溶液にＴＦＡ（８当量）を添加し、４時間にわたって２３℃で混合物を撹拌した。溶媒を真空中で除去して、所望の遊離アミンオキサジアゾール中間体である（５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタンアミン（ＨＣｌ塩として、０．１５ｇ、収率１００％）をもたらし、これをさらなる精製を伴わずに次のステップにおいて使用した。
ステップ４：化合物Ｉ－６０８の合成
０℃に冷却されたジオキサン中の（５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メタンアミン（ＨＣｌ塩として、２当量）の撹拌溶液に炭酸セシウム（３当量）を添加し、１時間にわたって混合物を撹拌した。中間体１（１当量）を反応物に添加し、結果として生じた混合物を２４時間にわたって９０℃で撹拌した。反応物を２３℃に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機物を水及びブラインで洗浄し、真空中で濃縮し、結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－６０８（２．５ｍｇ、収率５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．６７（ｄ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、７．１７（ｄｄｄ，１Ｈ）、６．９６～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．９０～６．９５（ｍ，１Ｈ）、６．７６（ｄ，１Ｈ）、６．７０～６．７４（ｍ，１Ｈ）、５．８５（ｓ，２Ｈ）、５．０９（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－６２２
表題化合物を４つのステップにおいて調製した。

【化１３３】

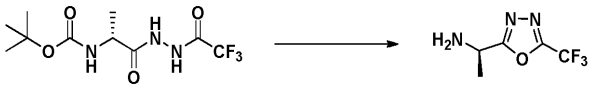
ステップ１：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－ヒドラジニル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートの合成
（Ｒ）－メチル２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエートを出発材料として使用したことを除いて、化合物Ｉ－６０８の合成に関するステップ１に記載の手順に従って表題化合物を調製した（収率９７％）。

【化１３４】



ステップ２：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－オキソ－１－（２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ヒドラジニル）
プロパン－２－イル）カルバメートの合成。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－ヒドラジニル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートを出発材料として使用したことを除いて、化合物Ｉ－６０８の合成に関するステップ２に記載の手順に従ってこれを調製した（収率８２％）。

【化１３５】



ステップ３：（Ｒ）－１－（５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エタンアミンの合成
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－オキソ－１－（２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ヒドラジニル）プロパン－２－イル）－カルバメートを出発材料として使用したことを除いて、化合物Ｉ－６０８の合成に関するステップ３に記載の手順に従ってこれを調製した（収率３７％）。
ステップ４：化合物Ｉ－６２２の合成
ＤＭＦ中の（Ｒ）－１－（５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エタンアミン、（Ｒ）－１－（５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エタンアミン（２当量）、及び中間体１（１当量）の撹拌溶液に、炭酸セシウム（３当量）を添加した。混合物を９０℃に加熱し、２４時間にわたって撹拌した。内容物を２３℃に冷却し、酢酸エチルで希釈した。混合物を水及びブラインで洗浄し、真空中で濃縮し、結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－６２２（５ｍｇ、収率９％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．６６～８．６９（ｍ，１Ｈ）、８．１４（ｄ，１Ｈ）、７．２７（ｓ，１Ｈ）、７．１５～７．２１（ｍ，１Ｈ）、６．９９（ｄｄ，１Ｈ）、６．９３（ｔ，１Ｈ）、６．７６（ｄ，１Ｈ）、６．７２（ｔ，１Ｈ）、５．８７～５．９１（ｍ，１Ｈ）、５．８５（ｓ，２Ｈ）、１．７４（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－６１６
ＤＭＦ中の２－（メチルスルホニル）アセトアミド（１当量）の撹拌溶液に０℃の炭酸セシウム（３当量）を添加し、１時間にわたって混合物を撹拌した。中間体１（１当量）を槽に加え、反応物を９０℃に加熱し、２４時間にわたって撹拌した。内容物を２３℃に冷

却し、酢酸エチルで希釈した。混合物を水及びブラインで洗浄し、真空中で濃縮し、結果として生じた残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物である化合物Ｉ－６１６（１１ｍｇ、収率２２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．６７（ｄ，１Ｈ）、８．５９（ｄ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．１７（ｄｄｄ，１Ｈ）、６．９１～７．０２（ｍ，２Ｈ）、６．７７～６．８２（ｍ，２Ｈ）、５．８７（ｓ，２Ｈ）、４．５８（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）、３．１１（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－３８６
１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製し、ジクロロメタン中３～８％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－３８６（２０．２ｍｇ、収率４０％）を薄褐色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ９．９３（ｓ，１Ｈ）、８．７７（ｄ，１Ｈ）、８．５０（ｓ，１Ｈ）、８．３３（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．４４（ｄ，１Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｄ，１Ｈ）、６．８３～６．８７（ｍ，１Ｈ）、６．６５（ｓ，１Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）；１Ｎ－Ｈプロトンは観察されなかった。
化合物Ｉ－１６４
ジクロロメタン中の中間体２（１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸無水物（３当量）を、続いてトリエチルアミン（３当量）を添加した。２０分にわたって６０℃に反応物を加熱し、その後、反応物を真空中で濃縮した。ジクロロメタン中１～３％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６３５（１６．４ｍｇ、収率３２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．９５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．８６（ｄ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９８～７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．８２～６．８７（ｍ，１Ｈ）、６．６２（ｄ，１Ｈ）、６．０４（ｓ，２Ｈ）。化合物Ｉ－４５８
３－ヒドロキシ－５－オキソシクロヘクス－３－エンカルボン酸（１．３当量）が酸反応体であり、２．５当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン中３～１０％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４５８（２６．４ｍｇ、収率３０％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７９（ｍ，１Ｈ）、８．６８（ｄ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．３３（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．８６～６．９２（ｍ，２Ｈ，２シフト等時性）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、２．６６～２．７５（ｍ，２Ｈ）、２．５６～２．６４（ｍ，２Ｈ）；１Ｃ－Ｈプロトンは観察されなかった（溶媒ピークと等時性）。
化合物Ｉ－４５９
５－オキソピロリジン－２－カルボン酸（１．２当量）が酸反応体であり、２．５当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン中３～１０％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィ、続いてジクロロメタン中７～１２％（７：１メタノール／アセトニトリル）勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによる第２の精製によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４５９（１２．６ｍｇ、収率１５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．７９（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｄ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．８７～６．

９３（ｍ，２Ｈ，２シフト等時性）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、４．４１～４．４９（ｍ，１Ｈ）、２．５２～２．６０（ｍ，１Ｈ）、２．４０～２．５０（ｍ，１Ｈ）、２．３２～２．４０（ｍ，１Ｈ）、２．２０～２．３０（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－４６４

５－オキソピロリジン－３－カルボン酸（１．２当量）が酸反応体であり、２．５当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン中３～１０％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４６４（３１．３ｍｇ、収率３１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７９（ｓ，１Ｈ）、８．６９（ｄ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．８６～６．９３（ｍ，２Ｈ，２シフト等時性）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、３．６７～３．７６（ｍ，１Ｈ）、３．５７～３．６５（ｍ，２Ｈ）、２．６０～２．７２（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４６１

１－（ベンジルオキシ）シクロプロパンカルボン酸（１当量）が酸反応体であり、２．５当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。ヘキサン中３０～５０％の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４６１（１４．２ｍｇ、収率１９％）を褐色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．３３（ｓ，１Ｈ）、８．７３（ｄ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．３４～７．４１（ｍ，４Ｈ）、７．２９～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．１８～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９７～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８４～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．６１（ｄ，１Ｈ）、６．０３（ｓ，２Ｈ）、４．６８（ｓ，２Ｈ）、１．４５～１．５１（ｍ，２Ｈ）、１．３２～１．３７（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４６９

２－（チアゾール－２－イル）酢酸が酸反応体であったことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン中３～８％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィ、続いて水中１０～９５％のアセトニトリル勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによる第２の精製によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４６９（４．３ｍｇ、収率６％）を褐色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．８１（ｓ，１Ｈ）、８．６９（ｄ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，１Ｈ）、７．８１（ｄ，１Ｈ）、７．６１（ｄ，１Ｈ）、７．５７（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３３（ｍ，１Ｈ）、７．０８～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．８７～６．９６（ｍ，２Ｈ，２シフト等時性）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、３．３０（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４６５

ジクロロメタン中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４－アミン（国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載の中間体；１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸無水物（３当量）を、続いてトリエチルアミン（３当量）を添加した。２０分にわたって６０℃に反応物を加熱し、その後、反応物を真空中で濃縮した。ジクロロメタン中１～３％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４６５（２６．８ｍｇ、収率２８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７７（ｓ，１Ｈ）、８．５６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、７．４４（ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．８１～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．６２（ｄ，１Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４７０
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－３８（１当量）、１－ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸（１．１当量）、及び４－ジメチルアミノ　ピリジン（０．１当量）の混合物に、トリエチルアミン（３当量）を、続いて１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（１．１当量）を添加した。１２時間にわたって室温で反応物を撹拌し、その後、反応物を水及び１Ｎ塩化水素酸溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。水中１０～９５％のアセトニトリル勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４７０（１．３ｍｇ、収率４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５０（ｄ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、７．３３（ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．２６（ｍ，１Ｈ）、６．９７～７．０７（ｍ，３Ｈ）、６．６７（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、５．３１（ｍ，１Ｈ）、４．９１～５．０４（ｍ，２Ｈ）、４．４２～４．７５（ｍ，２Ｈ）、４．１６～４．３２（ｍ，１Ｈ）、１．２８～１．４３（ｍ，２Ｈ）、０．７９～０．９２（ｍ，２Ｈ）；１つの交換可能なプロトンが観察されなかった。
化合物Ｉ－４７１　３，３，３－トリフルオロプロパン酸が酸反応体であり、２．５当量のＴ３Ｐを使用し、２４時間にわたって２３℃で反応物を撹拌したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン中３～１０％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４７１（７９．３ｍｇ、収率８５％）を褐色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７８（ｄ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，１Ｈ）、８．４７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，１Ｈ）、８．０３（ｓ，１Ｈ）、７．４７（ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０９（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８１～６．８６（ｍ，１Ｈ）、６．６１（ｄ，１Ｈ）、６．０３（ｓ，１Ｈ）、３．２９（ｑ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４７２
ジクロロメタン中の中間体２（１当量）の溶液に、メチルスルホニルメチルスルホニル塩化物（１．０８当量）を、続いて１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデス－７－エン（１当量）を添加した。１時間にわたって６０℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水及び１Ｎ塩化水素酸溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中３～８％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４７２（３９．６ｍｇ、収率３７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５５（ｄ，１Ｈ）、８．２６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．３６（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１６（ｍ，３Ｈ）、６．８４～６．９１（ｍ，１Ｈ）、６．６２～６．６７（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、４．６０（ｓ，２Ｈ）、３．１７（ｓ，３Ｈ）；１Ｎ－Ｈプロトンは観察されなかった。
化合物Ｉ－４８６
４－スルファモイルブタン酸が酸反応体であり、２．５当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。ジクロロメタン中３～１０％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４８６（１４．７ｍｇ、収率１５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７８（ｓ，１Ｈ）、８．６６（ｄ，１Ｈ）、８．１２（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．８６～６．９１（ｍ，２Ｈ，２シフト等時性）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、３．１９（ｔ，２Ｈ）、２．７１（ｔ，２Ｈ）、２．２１（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４９６
ジクロロメタン中の中間体２（１当量）の０℃の懸濁液に、トリメチルアルミニウム（２Ｍトルエン溶液、０．４５当量）を添加した。反応物を２３℃に温め、その後、α，α－ジメチル－γ－ブチロラクトン（１．１当量）を添加した。１６時間にわたって８０℃に反応物を加熱し、２３℃に冷却し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出し、１Ｎ塩化水素酸溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。水中５～７５％のアセトニトリル勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４９６（７．７ｍｇ、収率２５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７１（ｄ，１Ｈ）、８．４７（ｄ，１Ｈ）、８．３４（ｄ，１Ｈ）、７．４１（ｓ，１Ｈ）、７．１７～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９５～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．８５～６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．１５（ｔ，２Ｈ）、２．０４（ｔ，２Ｈ）、１．２９（ｓ，６Ｈ）。
化合物Ｉ－５０１
１，４－ジオキサン中の中間体１（１当量）及び５－（トリフルオロメチル）ピロリジン－２－オン（１．２当量）の混合物に、炭酸セシウム（１．５当量）を添加した。１６時間にわたって１００℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。水中１０～９５％のアセトニトリル勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによってを精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５０１（１３．４ｍｇ、収率１３％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．２１～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９８～７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．８６～６．９２（ｍ，１Ｈ）、６．６１（ｄ，１Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、５．３４～５．３９（ｍ，１Ｈ）、２．８８～２．９９（ｍ，１Ｈ）、２．５８～２．７０（ｍ，２Ｈ）、２．４０～２．４６（ｍ，１Ｈ）。化合物Ｉ－５０３
１，４－ジオキサン中の中間体１（１当量）及びイソチアゾリジン１，１－ジオキシド（１．２当量）の混合物に、炭酸セシウム（１．５当量）を添加した。１６時間にわたって１００℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中３～１０％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５０３（７１．３ｍｇ、収率７３％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５７（ｄ，１Ｈ）、８．４７（ｄ，１Ｈ）、７．３６（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８４～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．６１（ｍ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、４．２７（ｔ，２Ｈ）、３．４４（ｔ，２Ｈ）、２．６６（ｔ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５０６
１，４－ジオキサン中の中間体１（１当量）及びピペリジン－２－オン（１．２当量）の混合物に、炭酸セシウム（１．５当量）を添加した。１６時間にわたって１００℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、１Ｎ水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。水中５～９５％のアセトニトリル勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５０６（４．９ｍｇ、収率５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６４（ｄ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０７（

m，１Ｈ）、６．９７～７．０１（m，１Ｈ）、６．８５～６．８８（m，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．００（ｔ，２Ｈ）、２．６５（ｔ，２Ｈ）、１．９８～２．０７（m，４Ｈ）。

化合物Ｉ－５１２

１，４－ジオキサン中の中間体１（１当量）及び５，５－ジメチルピロリジン－２－オン（１．２当量）の混合物に、炭酸セシウム（１．５当量）を添加した。１６時間にわたって１００℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。水中１０～９５％のアセトニトリル勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５１２（０．６ｍｇ、収率１％）を灰白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｄ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２５（m，１Ｈ）、７．０１～７．０６（m，１Ｈ）、６．９８～７．０１（m，１Ｈ）、６．８９～６．９５（m，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、２．６７（ｔ，２Ｈ）、２．１４（ｔ，２Ｈ）、１．６３（ｓ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－５２６及び化合物Ｉ－５２７

１，４－ジオキサン中の、中間体１（１当量）と、３－メチル－３－（メチルスルホニル）ピロリジン－２－オン及び４－ヒドロキシ－２－メチル－２－（メチルスルホニル）－ブタンアミド（合計、１当量）の分離不可能な混合物との混合物に、炭酸セシウム（１．５当量）を添加した。１６時間にわたって１００℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。水中５～９５％のアセトニトリル勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５２６（０．５ｍｇ、収率２％）、及び化合物Ｉ－５２７（１．３ｍｇ、収率５％）を白色の固体としてもたらした。

化合物Ｉ－５２６についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７３（ｄ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２５（m，１Ｈ）、７．０２～７．０６（m，１Ｈ）、６．９６～７．０１（m，１Ｈ）、６．８４～６．８９（m，１Ｈ）、６．６１（ｄ，１Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、４．２８～４．３３（m，１Ｈ）、４．１８～４．２３（m，１Ｈ）、３．２０～３．２５（m，１Ｈ）、３．１２（ｓ，３Ｈ）、２．２９～２．３５（m，１Ｈ）、２．８７（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５２７についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．５０（ｄ，１Ｈ）、８．４４（ｄ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２６（m，１Ｈ）、７．０６～７．１１（m，１Ｈ）、７．０２～７．０６（m，１Ｈ）、６．９５～７．０３（m，１Ｈ）、６．６５（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｄ，１Ｈ）、５．９１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、４．８２～４．８６（m，１Ｈ）、４．７４～４．７８（m，１Ｈ）、３．０３（ｓ，３Ｈ）、２．８６～２．９０（m，１Ｈ）、２．４８～２．５２（m，１Ｈ）、１．７６（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５３３

１，４－ジオキサン中の中間体１（１当量）及びピロリジン－２，５－ジオン（１．３当量）の混合物に、炭酸セシウム（１．５当量）を添加した。１６時間にわたって１００℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、１Ｎ水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。水中５～９５％のアセトニトリル勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５３３（３．８ｍｇ、収率５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．８６（ｄ，１Ｈ）、８．４７（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２４（m，１Ｈ）、７．０１～７．０６（m，１Ｈ）、６．９６～７．００（m，１Ｈ）、６．８１～６．８５（m，１Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）、３．０２（ｓ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－５３４
１，４－ジオキサン中の中間体１（１当量）及び５－オキソピロリジン－２－カルボキサミド（１．２当量）の混合物に、炭酸セシウム（１．５当量）を添加した。２４時間にわたって１００℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。水中５～７５％のアセトニトリル勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５３４（０．６ｍｇ、収率１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６２（ｄ，１Ｈ）、８．５０（ｄ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、６．９９～７．０７（ｍ，３Ｈ）、６．６１（ｄ，１Ｈ）、６．０１（ｄ，１Ｈ）、５．８５（ｄ，２Ｈ）、５．２９（ｓ，２Ｈ）、４．９２～４．９６（ｍ，１Ｈ）、２．８７～２．９３（ｍ，１Ｈ）、２．５８～２．６３（ｍ，１Ｈ）、２．４３～２．５５（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５９０
１，４－ジオキサン中の中間体１（１当量）及び５－オキソピロリジン－３－カルボキサミド（１．３当量）の混合物に、炭酸セシウム（１．５当量）を添加した。１６時間にわたって１００℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、１Ｎ塩化水素酸溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中５～１２％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５９０（３．２ｍｇ、収率３％）を褐色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．７４（ｄ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．０７～７．１１（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｄ，１Ｈ）、６．８３～６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、４．２６～４．３７（ｍ，２Ｈ）、３．４５～３．４９（ｍ，１Ｈ）、２．８４～２．９４（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－６９１
１，４－ジオキサン中の中間体１（１当量）及びエチル３－メチル－２－オキソピロリジン－３－カルボキシレート（１．２当量）の混合物に、炭酸セシウム（１．５当量）を添加した。１６時間にわたって７５℃に反応物を加熱し、その後、反応物を飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中３～７％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６９１（３７７ｍｇ、収率９２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｄ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，１Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８６～６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．２６（ｑ，２Ｈ）、４．１５～４．２１（ｍ，２Ｈ）、２．７５～２．８０（ｍ，１Ｈ）、２．１７～２．２３（ｍ，１Ｈ）、１．５９（ｓ，３Ｈ）、１．３０（ｔ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－６０４
１：１のテトラヒドロフラン／水中の化合物Ｉ－５９１（１当量）の懸濁液に、水酸化ナトリウム（２当量）の１Ｍ水溶液を添加した。２時間にわたって室温で反応物を撹拌し、その後、反応物をその体積の約５０％に濃縮し、１Ｍ塩化水素酸水溶液の添加によって酸性化させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－６０４（１５４．６ｍｇ、収率９５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７７～８．８０（ｍ，２Ｈ，２つの重複するシフト）、７．５７（ｓ，１Ｈ）、７．２８～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０４～７．０９（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｄ，１Ｈ）、６．８６～６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．２６～４．３１（ｍ，１Ｈ）

、４．１６～４．２０（ｍ，１Ｈ）、２．７５～２．７９（ｍ，１Ｈ）、２．２７～２．３１（ｍ，１Ｈ）、１．５４（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－６０５

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－６０４（１当量）の－７８℃の溶液に、オキサリルコリド（２Ｍジクロロメタン溶液、２．５当量）を添加した。３０分にわたって－７８℃で反応物を撹拌し、次いで０℃に温め、１時間にわたってその温度で撹拌した。次いで反応物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中で再構成し、－７８℃に冷却した。この溶液にシクロプロピルアミン（５当量）を添加し、その後、反応物を室温に温めた。２０分後、反応物を真空中で濃縮した。ジクロロメタン中１～８％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６０４（１４．５ｍｇ、収率２３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７０（ｄ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、７．３６（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０８（ｍ，１Ｈ）、６．９７～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８６～６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．０６～４．０９（ｍ，２Ｈ）、３．００～３．０６（ｍ，１Ｈ）、２．７５～２．８０（ｍ，１Ｈ）、２．１４～２．２９（ｍ，１Ｈ）、１．５８（ｓ，３Ｈ）、０．７８～０．８２（ｍ，２Ｈ）、０．５１～０．５４（ｍ，２Ｈ）；１Ｎ－Ｈプロトンは観察されなかった。

化合物Ｉ－６０６

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－６０４（１当量）の－７８℃の溶液に、オキサリルコリド（２．５当量）の２Ｍジクロロメタン溶液を添加した。３０分にわたって－７８℃で反応物を撹拌し、次いで０℃に温め、１時間にわたってその温度で撹拌した。次いで反応物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中で再構成し、－７８℃に冷却した。この溶液に水酸化アンモニウム溶液（５０当量）を添加し、その後、反応物を室温に温めた。２０分後、反応物を水中に希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１９（４３．３ｍｇ、収率７５％）を灰白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７１（ｄ，１Ｈ）、８．４９（ｄ，１Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０３～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９７～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８６～６．９１（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．０７～４．１３（ｍ，２Ｈ）、２．９７～３．０３（ｍ，１Ｈ）、２．１７～２．２２（ｍ，１Ｈ）、１．６５（ｓ，３Ｈ）；２Ｎ－Ｈプロトンは観察されなかった。

化合物Ｉ－６１２

ＤＭＳＯ中の中間体１（１当量）及びカリウム（（２－カルボキシラトエチル）スルホニル）アミド（１．１５当量）の懸濁液を、７２時間にわたって室温で撹拌した。反応物を水中に希釈し、ジクロロメタンで洗浄し、１Ｍ塩化水素酸溶液の添加によって酸性化させ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して酸中間体をもたらした。ジクロロメタン中の酸中間体の懸濁液に、トリエチルアミン（３当量）を、続いて塩化オキサリルジクロロメタン溶液、２当量）を添加した。１５分後、反応物を真空中で濃縮した。水中５～７５％のアセトニトリル勾配を用いる逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１２（５．８ｍｇ、収率１２％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．８６（ｄ，１Ｈ）、８．４７（ｄ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９６～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８３～６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）、３．８９（ｔ，２Ｈ）、３．３５（ｔ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－６１５

１，４－ジオキサン中の中間体１（１当量）及び３－ヒドロキシピロリジン－２－オン（１．２当量）の混合物に、炭酸セシウム（１．５当量）を添加した。１２時間にわたって

７０℃に反応物を加熱し、その後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１５（５９．７ｍｇ、収率４８％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４８（ｄ，１Ｈ）、８．４６（ｄ，１Ｈ）、７．３２（ｓ，１Ｈ）、７．１９～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．０２～７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．９８～７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．８９～６．９４（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、５．９２～５．９６（ｍ，１Ｈ）、３．６０～３．６５（ｍ，１Ｈ）、３．４７～３．５２（ｍ，１Ｈ）、２．８２～２．８６（ｍ，１Ｈ）、２．３３～２．４１（ｍ，１Ｈ）；１Ｏ－Ｈプロトンは観察されなかった。
化合物Ｉ－６２８
ピリジン中の１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミド塩酸塩（ステップ１で１－（イソオキサゾール－３－イル）エタノンを、そしてステップ２で２－フルオロベンジルヒドラジンを使用することによって、一般的手順Ａのステップ３において生成、１当量）、メチル４－オキソテトラヒドロチオフェン－３－カルボキシレート（３当量）、及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデス－７－エン（１当量）の溶液を、１２時間にわたって８０℃に加熱した。反応物を真空中で濃縮し、メタノール中でスラリーにし、真空中で濃縮し、メタノール中で再度スラリーにした。沈降物を濾過し、乾燥させて、所望の環状スルフィド中間体（１９０ｍｇ、収率４５％）を薄褐色の固体として提供した。ジクロロメタン中のこのスルフィド中間体（１当量）の溶液に、過酢酸（２．３当量）を添加した。３０分後、反応物を真空中で濃縮し、水中でスラリーにし、濾過して、所望の化合物である化合物Ｉ－６２８（１４８．８ｍｇ、収率７３％）を灰白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．５６（ｓ，１Ｈ）、７．３１～７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、７．０７～７．１２（ｍ，３Ｈ）、６．６４（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、４．３６（ｓ，２Ｈ）、４．３５（ｓ，２Ｈ）。化合物Ｉ－６３２
オキシ塩化リン（６２当量）中の化合物Ｉ－６２８（１当量）の懸濁液を、２時間にわたって９０℃に加熱し、その後、反応混合物を真空中で濃縮して所望のクロロピリミジン中間体（１５５ｍｇ、収率１００％）を褐色の固体として得た。ジオキサン中のこの中間体（１当量）の懸濁液に、水酸化アンモニウム溶液（４４０当量）を添加した。１５時間にわたって２３℃で反応物を撹拌し、次いで１時間にわたって６０℃に加熱し、その後、混合物を水中に希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－６３２（４４．５ｍｇ、収率６０％）を褐色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０９（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．３１～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，１Ｈ）、７．２１～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．８３～６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．４９（ｓ，２Ｈ）、４．３１（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４９７及びＩ－５２４
ジクロロメタン中の中間体２（１当量）、トリエチルアミン（３．５当量）、ＤＭＡＰ（０．１当量）、及び２－クロロ－２－オキソエチルアセテート（２．２当量）の溶液を、２６時間にわたって６０℃に加熱した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４９７（３０ｍｇ、収率２３％）を白色の固体として、そして副生成物である化合物Ｉ－５２４（４．５ｍｇ、収率４％）を白色の固体としてもたらした。
化合物Ｉ－４９７についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．３７（ｍ，１Ｈ）、９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．７５（ｄ，１Ｈ）、７．９４（ｍ，１Ｈ）、７．６６（ｓ，１Ｈ）、７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，２Ｈ）、７．１１（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、４．７７（ｓ，２Ｈ）、２．１２（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５２４についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．１３（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．７２（ｍ，１Ｈ）、８．００（ｍ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．２６（ｓ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８８（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、２．１５（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４９９

メタノール中の化合物Ｉ－４９７（１当量）のスラリーに、水中の炭酸カリウム（０．５当量）の溶液を添加した。２３Ｃで１時間にわたって撹拌した後、追加の０．５当量の水中の炭酸カリウムを、ＴＨＦ（メタノールの出発体積と等体積）とともに槽に加えた。２３℃で追加の１時間にわたって反応物を撹拌させた。溶媒を真空中で除去し、結果として生じた粗製材料を、ジクロロメタン中０～５％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４９９（１０．５ｍｇ、収率１７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１０．４３（ｍ，１Ｈ）、９．１１（ｍ，１Ｈ）、８．７５（ｍ，１Ｈ）、８．０１（ｍ，１Ｈ）、７．６８（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、５．６１（ｍ，１Ｈ）、４．１１（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５２５

４－（ベンジルオキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５２５（９ｍｇ、収率２７％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．３９（ｍ，１Ｈ）、８．９１（ｍ，１Ｈ）、８．５６（ｓ，１Ｈ）、８．３６（ｍ，１Ｈ）、７．５３（ｍ，１Ｈ）、７．３８（ｍ，５Ｈ）、７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．０７（ｓ，３Ｈ）、６．６５（ｓ，１Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）、４．５１（ｓ，２Ｈ）、３．９６（ｍ，２Ｈ）、３．８７（ｍ，２Ｈ）、２．２８（ｍ，２Ｈ）、１．９９（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５２８

２－メトキシ酢酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５２８（７ｍｇ、収率５８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１８（ｍ，１Ｈ）、８．７５（ｍ，１Ｈ）、８．４７（ｍ，１Ｈ）、８．１８（ｍ，１Ｈ）、７．５０（ｍ，１Ｈ）、７．２１（ｍ，１Ｈ）、７．０５（ｍ，１Ｈ）、６．９７（ｍ，１Ｈ）、６．８３（ｍ，１Ｈ）、６．６１（ｍ，１Ｈ）、６．０５（ｍ，２Ｈ）、４．０８（ｍ，２Ｈ）、３．５２（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５３２

オキサゾール－４－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５３２（３．８ｍｇ、収率１５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１０．３９（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，２Ｈ）、８．８２（ｍ，１Ｈ）、８．６５（ｍ，１Ｈ）、８．１１（ｍ，１Ｈ）、７．７３（ｍ，１Ｈ）、７．２９（ｍ，３Ｈ）、７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．８８（ｍ，１Ｈ）、５．９４（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５４７

３－メトキシプロパン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５４７（４．９ｍｇ、収率２０％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．０９（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．７２（ｍ，１Ｈ）、８．０２（ｍ，１Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２３（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、３．６１（ｔ，２Ｈ）、３．２３（ｓ，３Ｈ）、２．７０（ｔ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５４８

トシルアラニンが酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５４８（３．１ｍｇ、収率９％）を白色の固体としてもたらした。

化合物Ｉ－５４９

チアゾール－４－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５４９（３．７ｍｇ、収率１４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１０．２０（ｍ，１Ｈ）、９．３１（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．８４（ｍ，１Ｈ）、８．７２（ｍ，１Ｈ）、８．１４（ｍ，１Ｈ）、７．７３（ｍ，１Ｈ）、７．２９（ｍ，３Ｈ）、７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９４（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５５０

１Ｈ－ピロール－２－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５０（３．４ｍｇ、収率１３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．８４（ｍ，１Ｈ）、１０．８４（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．７３（ｍ，１Ｈ）、８．１６（ｍ，１Ｈ）、７．６８（ｓ，１Ｈ）、７．３６（ｍ，２Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．１９（ｍ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５５１

１－シアノシクロプロパン－１－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５１（３．３ｍｇ、収率１３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．０２（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．７４（ｍ，１Ｈ）、７．８８（ｍ，１Ｈ）、７．６７（ｓ，１Ｈ）、７．３３（ｍ，１Ｈ）、７．２７（ｍ，１Ｈ）、７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、１．７４（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－５５２

チアゾール－５－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５２（２．３ｍｇ、収率９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．７１（ｍ，１Ｈ）、９．３５（ｍ，１Ｈ）、９．１２（ｍ，１Ｈ）、８．９６（ｍ，１Ｈ）、８．７９（ｍ，１Ｈ）、８．０８（ｍ，１Ｈ）、７．７０（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５５３

６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５３（１．９ｍｇ、収率

７％）を白色の固体としてもたらした。
化合物Ｉ－５５４
３－メトキシイソオキサゾール－５－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５４（４．６ｍｇ、収率１７％）を白色の固体としてもたらした。
化合物Ｉ－５５５
ピリミジン－４－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５５（１．６ｍｇ、収率６％）を白色の固体としてもたらした。
化合物Ｉ－５５６
オキサゾール－５－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５６（４．４ｍｇ、収率１７％）を白色の固体としてもたらした。
化合物Ｉ－５５７
オキサゾール－４－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５７（４．４ｍｇ、収率１７％）を白色の固体としてもたらした。
化合物Ｉ－５５８
シクロプロパンカルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５８（５．１ｍｇ、収率２１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．４２（ｍ，１Ｈ）、９．１１（ｍ，１Ｈ）、８．６９（ｍ，１Ｈ）、８．０１（ｍ，１Ｈ）、７．６６（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｍ，２Ｈ）、２．１２（ｍ，１Ｈ）、０．８７（ｄ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－５５９
（Ｓ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５５９（６．８ｍｇ、収率２４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０３（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．７２（ｍ，１Ｈ）、７．９６（ｍ，１Ｈ）、７．６７（ｍ，１Ｈ）、７．５１（ｍ，２Ｈ）、７．３６（ｍ，４Ｈ）、７．２３（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｍ，２Ｈ）、５．１２（ｍ，１Ｈ）、３．３４（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５６０
フラン－２－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５６０（５．２ｍｇ、収率２０％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．１０（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．７５（ｍ，１Ｈ）、８．１０（ｍ，１Ｈ）、８．００（ｍ，１Ｈ）、７．７８（ｍ，１Ｈ）、７．６９（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．７３（ｍ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５６１
チオフェン－２－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５６１（３．９ｍｇ、収率１５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．３９（ｍ，１Ｈ）、９．１０（ｍ，１Ｈ）、８．７８（ｍ，１Ｈ）、８．３６（ｍ，１Ｈ）、８．１０（ｍ，１Ｈ）、７．９５（ｍ，１Ｈ）、７．７０（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２５（ｍ，３Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８８（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５６２
２－エトキシ酢酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５６２（５．７ｍｇ、収率２３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１０．７０（ｍ，１Ｈ）、９．１０（ｍ，１Ｈ）、８．７３（ｍ，１Ｈ）、８．００（ｍ，１Ｈ）、７．６６（ｍ，１Ｈ）、７．３３（ｍ，１Ｈ）、７．２３（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、４．１７（ｓ，２Ｈ）、３．５５（ｍ，２Ｈ）、１．１７（ｍ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５６３
２－（メチルスルホニル）酢酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５６３（３ｍｇ、収率１１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．５３（ｍ，１Ｈ）、９．０８（ｍ，１Ｈ）、８．７８（ｍ，１Ｈ）、７．９９（ｍ，１Ｈ）、７．６６（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２３（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｍ，２Ｈ）、４．４６（ｍ，２Ｈ）、３．１７（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５６４
３－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５６４（１．２ｍｇ、収率４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、９．１０（ｍ，１Ｈ）、８．７７（ｍ，１Ｈ）、８．０７（ｍ，１Ｈ）、７．７２（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．６１（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｍ，２Ｈ）、１．９６（ｍ，１Ｈ）、０．９８（ｍ，２Ｈ）、０．７６（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５６５
２－アセトキシ－２－フェニル酢酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５６５（４．１ｍｇ、収率１４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．６０（ｍ，１Ｈ）、９．０８（ｍ，１Ｈ）、８．７２（ｍ，１Ｈ）、７．９２（ｍ，１Ｈ）、７．６５（ｍ，１Ｈ）、７．５９（ｍ，２Ｈ）、７．４１（ｍ，３Ｈ）、７．３３（ｍ，１Ｈ）、７．２３（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｍ，１Ｈ）、６．８８（ｍ，１Ｈ）、６．１７（ｓ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、２．１５（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５６９
１－メチルシクロプロパン－１－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラ

リフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５６９を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８１（ｍ，１Ｈ）、８．６９（ｍ，１Ｈ）、８．１８（ｍ，１Ｈ）、７．５９（ｍ，１Ｈ）、７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｍ，２Ｈ）、６．９３（ｍ，２Ｈ）、６．０１（ｍ，２Ｈ）、１．５２（ｓ，３Ｈ）、１．３２（ｍ，２Ｈ）、０．８４（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５７０

テトラヒドロフラン－２－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５７０を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７９（ｍ，１Ｈ）、８．７２（ｍ，１Ｈ）、８．１７（ｍ，１Ｈ）、７．５５（ｍ，１Ｈ）、７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．０９（ｍ，２Ｈ）、６．９２（ｍ，２Ｈ）、５．９９（ｍ，２Ｈ）、４．５３（ｍ，１Ｈ）、４．１３（ｍ，１Ｈ）、３．９８（ｍ，１Ｈ）、２．３９（ｍ，１Ｈ）、２．１４（ｍ，１Ｈ）、２．０１（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５７１

２－（５－メチル－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５７１を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７９（ｄ，１Ｈ）、８．６９（ｄ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｄ，１Ｈ）、７．３２～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１４～７．０１（ｍ，２Ｈ）、６．９６～６．８９（ｍ，１Ｈ）、６．８８（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．７０（ｓ，２Ｈ）、１．９１（ｄ，３Ｈ）。化合物Ｉ－５７２

３，３，３－トリフルオロ－２－メトキシ－２－フェニルプロパン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５７２を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７９（ｍ，２Ｈ）、８．１９（ｍ，１Ｈ）、７．６４（ｍ，２Ｈ）、７．５７（ｍ，１Ｈ）、７．４８（ｍ，３Ｈ）、７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．０８（ｍ，２Ｈ）、６．９２（ｍ，２Ｈ）、５．９９（ｍ，２Ｈ）、３．６３（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５７４

テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５７４を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８１（ｄ，１Ｈ）、８．６６（ｓ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．３０（ｍ，１Ｈ）、７．０９（ｍ，２Ｈ）、６．９３（ｍ，１Ｈ）、６．８８（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．０２（ｍ，２Ｈ）、３．５２（ｍ，２Ｈ）、２．８０（ｍ，１Ｈ）、１．８５（ｄ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－５７７

２－アセトキシ安息香酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従ってアセチル保護中間体を調製した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して所望の中間体をもたらした。次いで中間体をメタノール：水混合物（８：１）中に溶解させ、水酸化リチウム（４．５当量）及び少量のＴＨＦ（３００μＬ）で処理した。反応が完了した後、揮発性物質を真空中で除去し、ｐＨが約４になるまで１ＮのＨＣｌ溶液で残渣を処理した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄した

。内容物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の化合物である化合物Ｉ－５７７（１０ｍｇ、２つのステップを通じて収率３３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．８１（ｍ，１Ｈ）、１１．１２（ｍ，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．７９（ｍ，１Ｈ）、８．２０（ｍ，１Ｈ）、８．００（ｍ，１Ｈ）、７．６６（ｓ，１Ｈ）、７．５１（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２８（ｄ，１Ｈ）、７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．０８（ｍ，３Ｈ）、６．９０（ｍ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５７９

ＤＭＦ中の２－シアノ酢酸（４当量）の溶液を０℃に冷却し、ＤＭＦ中の溶液として塩化オキサリル（４．１当量）で処理した。気体放出が観察され、３０分にわたって０℃で内容物を撹拌した。中間体２（１当量）を反応物に添加し、２３℃に温めながら１８時間にわたって内容物を撹拌した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５７９（２．３ｍｇ、収率１０％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．４７（ｍ，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．７８（ｍ，１Ｈ）、７．９４（ｍ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｄ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｔ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、４．０５（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５９４

２－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボン酸１，１－ジオキシドが酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５９４（７．４ｍｇ、収率２３％）を黄色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１０．９６（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．７７（ｍ，１Ｈ）、７．９３（ｍ，１Ｈ）、７．７９（ｍ，１Ｈ）、７．６８（ｓ，２Ｈ）、７．５７（ｍ，２Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、４．１１（ｍ，１Ｈ）、３．３０（ｍ，１Ｈ）、１．８９（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５９６

２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）酢酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５９６（１７．４ｍｇ、収率５６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１１．６０（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．７４（ｍ，１Ｈ）、７．９１（ｍ，５Ｈ）、７．６５（ｍ，１Ｈ）、７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．９２（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｍ，２Ｈ）、４．５８（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５９７

（２－フェニルアセチル）グリシンが酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５９７（４．４ｍｇ、収率１５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．８３（ｍ，１Ｈ）、８．６８（ｍ，１Ｈ）、８．２４（ｍ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，５Ｈ）、７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１０（ｍ，２Ｈ）、６．９７（ｍ，１Ｈ）、６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、４．１７（ｓ，２Ｈ）、３．６６（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５９８

（（ベンジルオキシ）カルボニル）グリシンが酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製

材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ５９８（４ｍｇ、収率１３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．１５（ｍ，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．７３（ｍ，１Ｈ）、７．９８（ｍ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．５７（ｍ，１Ｈ）、７．３７（ｍ，６Ｈ）、７．２３（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．９０（ｍ，１Ｈ）、５．９２（ｍ，２Ｈ）、５．０５（ｓ，２Ｈ）、３．９３（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５９９
２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）酢酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５９９（１１．７ｍｇ、収率３９％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．４２（ｍ，１Ｈ）、９．１０（ｍ，１Ｈ）、８．７４（ｍ，１Ｈ）、７．９５（ｍ，１Ｈ）、７．７２（ｍ，１Ｈ）、７．６６（ｍ，１Ｈ）、７．６３（ｍ，２Ｈ）、７．５２（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．９２（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｍ，２Ｈ）、４．５５（ｍ，４Ｈ）。
化合物Ｉ－６１０
２－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）酢酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１０（１１．４ｍｇ、収率４２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．３３（ｍ，１Ｈ）、９．１０（ｍ，１Ｈ）、８．７５（ｍ，１Ｈ）、７．９６（ｍ，１Ｈ）、７．６４（ｍ，１Ｈ）、７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｍ，２Ｈ）、４．３３（ｍ，２Ｈ）、４．１５（ｓ，２Ｈ）、３．６４（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－６０１
２－（４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）酢酸が酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６０１（３．３ｍｇ、収率１１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．６９（ｍ，１Ｈ）、９．１０（ｍ，１Ｈ）、８．７５（ｍ，１Ｈ）、８．３７（ｓ，１Ｈ）、８．１５（ｍ，１Ｈ）、７．９０（ｍ，２Ｈ）、７．７３（ｍ，１Ｈ）、７．６７（ｓ，１Ｈ）、７．５６（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．９３（ｍ，１Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、４．９９（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－６０２
（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）アセチル）グリシンが酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６０２（１．２ｍｇ、収率４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．２０（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．７４（ｍ，１Ｈ）、８．６２（ｍ，１Ｈ）、７．９８（ｍ，１Ｈ）、７．９１（ｓ，２Ｈ）、７．８８（ｓ，２Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、７．３３（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｄ，１Ｈ）、７．２０（ｍ，１Ｈ）、７．１１（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９２（ｍ，２Ｈ）、４．２９（ｓ，２Ｈ）、４．０５（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－６０３
（メトキシカルボニル）グリシンが酸反応体であったことを除いて、ライブラリフォーマ

ットで一般的手順Ｃに従って標題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６０３（２．２ｍｇ、収率８％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．１３（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．７３（ｍ，１Ｈ）、７．９７（ｍ，１Ｈ）、７．６６（ｍ，１Ｈ）、７．４２（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２３（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．９０（ｍ，１Ｈ）、５．９２（ｍ，２Ｈ）、３．９０（ｍ，２Ｈ）、３．５６（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５９２
２－（フェニルスルホニル）酢酸が酸反応体であったことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５９２（１．７ｍｇ、収率５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．４４（ｍ，１Ｈ）、９．１０（ｍ，１Ｈ）、８．７５（ｍ，１Ｈ）、７．９２（ｍ，１Ｈ）、７．９１（ｍ，１Ｈ）、７．８９（ｍ，１Ｈ）、７．８８（ｍ，１Ｈ）、７．７６（ｍ，１Ｈ）、７．６５（ｍ，２Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｍ，１Ｈ）、５．９２（ｍ，２Ｈ）、４．６７（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５９４
２－（（４－クロロフェニル）スルホニル）酢酸が酸反応体であったことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製し、逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５９４（５．８ｍｇ、収率１５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．４８（ｓ，１Ｈ）、９．１０（ｄ，１Ｈ）、８．７６（ｄ，１Ｈ）、７．９２（ｍ，２Ｈ）、７．８７（ｍ，１Ｈ）、７．７６（ｍ，２Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、４．７３（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４９８
ジクロロメタン中の５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－
－ピリミジン－４－アミン（国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載の中間体；１当量）、トリエチルアミン（６当量）、及びＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（０．０１当量）の混合物に、２３℃の２－クロロ－２－オキソ酢酸エチル（３当量）を添加した。内容物を６０℃に加熱し、１８時間にわたって撹拌した。溶媒を真空中で除去し、逆相ＨＰＬＣによる粗製材料の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－４９８（１．０ｍｇ、収率２％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．２１（ｍ，１Ｈ）、９．０９（ｍ，１Ｈ）、８．８４（ｍ，１Ｈ）、７．６１（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２７（ｍ，１Ｈ）、７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｍ，１Ｈ）、５．９２（ｍ，２Ｈ）、４．９１（ｓ，２Ｈ）、２．１３（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５７８
テトラヒドロフラン－３－アミンがアミン反応体であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、２４時間にわたってジオキサン／水（４：１）中の溶液として１００℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を２３℃に冷却し、溶媒を真空中で除去した。逆相ＨＰＬＣによってこの固体を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５７８（１２ｍｇ、収率５３％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．１１（ｍ，１Ｈ）、８．５８（ｍ，１Ｈ）、８．３１（ｍ，１Ｈ）、７．６１（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｍ，１Ｈ）、５．９３（ｓ

，２Ｈ）、４．７６（ｍ，１Ｈ）、４．０４（ｍ，１Ｈ）、３．８９（ｍ，１Ｈ）、３．７７（ｍ，１Ｈ）、３．６４（ｍ，１Ｈ）、２．２７（ｍ，１Ｈ）、２．０４（ｓ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－６１３

ＤＭＳＯ中の中間体１（１当量）の溶液を、カリウムベンゼンスルホンアミド（２当量）で処理した。結果として生じた反応混合物を８時間にわたって１００℃で撹拌した。内容物を濾過し、逆相ＨＰＬＣによって濾液を直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１３（７ｍｇ、収率２６％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．８２（ｍ，１Ｈ）、８．３７（ｍ，１Ｈ）、８．２６（ｍ，２Ｈ）、７．５８（ｍ，１Ｈ）、７．４７（ｍ，２Ｈ）、７．３１（ｍ，２Ｈ）、７．１１（ｍ，２Ｈ）、６．９４（ｍ，２Ｈ）、５．９８（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－６１４

ＤＭＳＯ中の中間体１（１当量）の溶液を、カリウム３，４－ジメトキシベンゼンスルホンアミド（２当量）で処理した。結果として生じた反応混合物を８時間にわたって１００℃で撹拌した。内容物を濾過し、逆相ＨＰＬＣによって濾液を直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１４（１．３ｍｇ、収率５％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ９．１２（ｍ，１Ｈ）、８．５６（ｍ，１Ｈ）、７．９０（ｍ，１Ｈ）、７．６０（ｍ，１Ｈ）、７．３８（ｍ，２Ｈ）、７．２７（ｄ，２Ｈ）、７．１２（ｍ，１Ｈ）、６．９２（ｍ，２Ｈ）、５．９４（ｓ，２Ｈ）、３．７１（ｄ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－６０７

ＤＭＳＯ中の中間体１（１当量）の溶液を、カリウム（４－フルオロフェニル）メタンスルホンアミド（２当量）で処理した。結果として生じた反応混合物を０．５時間にわたって６０℃で撹拌し、その後、反応物を水及び１Ｎ塩化水素酸溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン０～５％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィ粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６０７（２．８ｍｇ、収率６％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．７９（ｍ，１Ｈ）、８．４５（ｍ，１Ｈ）、７．５２（ｍ，１Ｈ）、７．４０（ｍ，２Ｈ）、７．２６（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｄ，６Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、５．０４（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－６２４

ＤＭＦ中の４－フルオロベンゼンスルホンアミド（４当量）の溶液に、２３℃のカリウムビス（トリメチルシリル）アミド（４当量）を添加した。１５分の撹拌の後、中間体１（１当量）を添加し、７５℃で３日間にわたって反応物を撹拌した。後処理を伴わずに、逆相ＨＰＬＣによって生成物を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６２４（１．９ｍｇ、収率７％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ９．１３（ｍ，１Ｈ）、８．５１（ｍ，１Ｈ）、８．３０（ｍ，２Ｈ）、７．４０（ｍ，２Ｈ）、７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．１５（ｍ，３Ｈ）、６．９５（ｍ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－６２５

ＤＭＳＯ中の中間体１（１当量）の溶液を、カリウムピリジン－３－スルホンアミド（１当量）及び炭酸カリウム（０．５当量）で処理した。結果として生じた反応混合物をマイクロ波で１０分にわたって１５０℃で加熱した。内容物を濾過し、逆相ＨＰＬＣによって濾液を直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６２５（４．４ｍｇ、収率３３％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ９．２４（ｍ，１Ｈ）、９．１４（ｍ，１Ｈ）、８．６９（ｍ，１Ｈ）、８．５９（ｍ，１Ｈ）、８．４０（ｍ，１Ｈ）、７．４２（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，２Ｈ）、７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．１３（ｍ

，１Ｈ）、６．９６（ｍ，１Ｈ）、５．９５（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５８３

ＤＭＦ中の中間体２（１当量）の溶液を、イソシアナトベンゼン（２当量）及びトリエチルアミン（２当量）で処理した。結果として生じた反応混合物を１８時間にわたって１００℃で加熱した。内容物を濾過し、逆相ＨＰＬＣによって濾液を直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５８３（１．０ｍｇ、収率４％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１０．２０（ｍ，１Ｈ）、９．１０（ｍ，１Ｈ）、８．６２（ｍ，１Ｈ）、７．７１（ｍ，１Ｈ）、７．６３（ｍ，２Ｈ）、７．２７（ｍ，７Ｈ）、７．０９（ｍ，１Ｈ）、７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．８８（ｍ，１Ｈ）、５．９９（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４９１

ジクロロメタン中の中間体２（１当量）の溶液に、（４－フルオロフェニル）メタンスルホニル塩化物（１当量）を、続いてＤＢＵ（１当量）を添加した。１８時間にわたって９０℃で反応物を撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン（３×）で抽出し、１Ｎ塩化水素酸溶液（２×）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによる粗製材料の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－４９１（１７．８ｍｇ、収率１７％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．５２（ｄ，１Ｈ）、８．２８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．３８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．３０（ｄｄ，２Ｈ）、７．２５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．１４～６．９７（ｍ，４Ｈ）、６．９２～６．７３（ｍ，３Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、５．９１（ｓ，２Ｈ）、４．５４（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４９５

エタノール－１，１，２，２－ｄ４－アミンがアミン反応体であり、２０時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、ジクロロメタン及び１ＮのＨＣｌ溶液の１：１混合物間で分配した。層を分離させ、水層をジクロロメタン（×２）で抽出し、有機部分を合わせ、ブラインで洗浄した。混合物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４９５（１２０ｍｇ、収率７４％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．０９（ｄ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、７．６１（ｓ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．３３（ｄ，１Ｈ）、７．１４～７．２８（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、６．８２（ｓ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．７４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）。

化合物Ｉ－５０５

５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－アミン（国際公開第２０１２／３４０５　Ａ１号に記載の中間体；１当量）を、２３℃の無水ＴＨＦ中のＮａＨ（１．２当量）の懸濁液に添加した。２３℃で３０分にわたって撹拌した後、ＴＨＦ中のプロパン－２－スルホニル塩化物（１当量）の溶液を反応混合物に添加した。内容物を７０℃に加熱し、追加の１８時間にわたって撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン（３×）で抽出し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによる粗製材料の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５０５（２．９ｍｇ、収率６％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ１１．５９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、９．１３（ｄ，１Ｈ）、８．６６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．３８～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．２６（ｄ，１Ｈ）、７．２４～７．１７（ｍ，１Ｈ）、７．１３（ｔ，１Ｈ）、７．０８～７．０２（ｍ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、４．２４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、１．３５（ｄ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－５１０
ジクロロメタン中の中間体２（１当量）の溶液に、ＤＢＵ（１当量）を、続いてメチル２－（クロロスルホニル）アセテート（１当量）を添加した。１８時間にわたって９０℃で反応物を撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン（３×）で抽出し、１Ｎ塩化水素酸溶液（２×）で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによる粗製材料の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５１０（８．３ｍｇ、収率１２％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．５２（ｄ，１Ｈ）、８．３７（ｄ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．２６～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．０８～６．９９（ｍ，４Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、４．３１（ｓ，２Ｈ）、３．７１（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５２１
３－アミノ－２，２－ジフルオロプロパン－１－オール（１．５当量、ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、１当量のトリエチルアミンを使用し、２０時間にわたって６０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、ジクロロメタン及び１ＮのＨＣｌ溶液の１：１混合物間で分配した。層を分離させ、水層をジクロロメタン（×２）で抽出し、有機部分を合わせ、ブラインで洗浄した。混合物をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５２１（３６ｍｇ、収率６０％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４８（ｄ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．０４～６．９７（ｍ，３Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、６．０５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）、５．９３（ｓ，２Ｈ）、４．１２（ｔｄ，２Ｈ）、３．７４（ｔ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５３９
ＴＨＦ中の化合物Ｉ－５１０（１当量）の溶液に、２３℃の水素化ホウ素ナトリウム（３当量）を添加した。反応混合物を７５℃に加熱し、シリンジによってメタノール（４当量）を滴下添加し、１時間にわたって内容物を撹拌した。２３℃に冷却した後、反応物を真空中で濃縮し、結果として生じた粗製材料を逆相ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５３９（１．５ｍｇ、収率２７％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．６９（ｄ，１Ｈ）、８．３５（ｄ，１Ｈ）、７．４７（ｓ，１Ｈ）、７．１９（ｄ，１Ｈ）、６．９６（ｓ，３Ｈ）、６．８９（ｄ，１Ｈ）、６．８４～６．８２（ｍ，１Ｈ）、５．８９（ｓ，２Ｈ）、３．９２（ｔ，２Ｈ）、３．６６（ｔ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－６１０
ＤＭＳＯ中の中間体１（１当量）の溶液を、カリウム（シクロプロピルスルホニル）アミド（２当量）で処理した。結果として生じた反応混合物を１６時間にわたって２３℃で撹拌した。内容物を濾過し、逆相ＨＰＬＣによって濾液を直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１０（３４ｍｇ、収率５５％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．６６（ｄ，１Ｈ）、８．３５（ｄ，１Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．１１（ｍ，１Ｈ）、７．０２～６．８９（ｍ，２Ｈ）、６．８６～６．７４（ｍ，２Ｈ）、５．９１～５．７７（ｍ，２Ｈ）、３．３６～３．２６（ｍ，１Ｈ）、１．３５～１．１７（ｍ，２Ｈ）、１．０８～０．８９（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－６１１
ＤＭＳＯ中の中間体１（１当量）の溶液を、カリウム（プロピルスルホニル）アミド（２当量）で処理した。結果として生じた反応混合物を１６時間にわたって２３℃で撹拌した。内容物を濾過し、逆相ＨＰＬＣによって濾液を直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１１（５０ｍｇ、収率８１％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．６７（ｄ，１Ｈ）、８．３６（ｄ，１Ｈ）、７．３３（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．１３（ｍ，１Ｈ）、７．０３～６．８９（ｍ，２Ｈ）、６．８７～６．８１（ｍ，１Ｈ）、６．７９（ｄ，１Ｈ）、５．９１～５．６８（ｍ，２Ｈ）、３．６３（ｔ，２Ｈ）、１．９３～１．７４（ｍ，２Ｈ）、０．９７（ｔ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－６２９

ＤＭＳＯ中の中間体１（１当量）の溶液を、カリウムメチル（メチルスルホニル）アミド（１当量）で処理した。結果として生じた反応混合物を１６時間にわたって２３℃で撹拌した。内容物を濾過し、逆相ＨＰＬＣによって濾液を直接精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６２９（８ｍｇ、収率３３％）を固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．９３（ｄ，１Ｈ）、７．６２（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｄ，１Ｈ）、７．２８（ｄ，１Ｈ）、７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｔｄ，１Ｈ）、６．９４（ｔｄ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、３．４９（ｓ，３Ｈ）、３．３７（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４７５

（Ｓ）－２－アセトキシ－３，３，３－トリフルオロプロパン酸が酸反応体（３当量）であり、７当量のトリエチルアミンを使用し、４当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。１０分にわたって５０℃に溶液を加熱し、この時点でこの溶液を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離させ、有機層を水及び飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－４７５（９８ｍｇ、定量的収率）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．８１（ｄ，１Ｈ）、８．７８（ｓ，１Ｈ）、８．５０（ｄ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．０５（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｔ，１Ｈ）、６．８５～６．８２（ｍ，１Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、６．０６（ｓ，２Ｈ）、５．７７（ｑ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４８５

４－アミノピロリジン－２－オンがアミン反応体であったことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。１６時間にわたって９０℃で撹拌した後、追加の水を添加して反応体を可溶化した。５時間後、ジクロロメタンと飽和水性炭酸水素ナトリウムとの間で反応混合物を分配した。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１５％のメタノール勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－４８５（１１ｍｇ、収率１９％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．７６（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，１Ｈ）、７．４６（ｓ，１Ｈ）、７．２７（ｑ，１Ｈ）、７．１１～７．０７（ｍ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，１Ｈ）、６．９３（ｓ，１Ｈ）、６．８３～６．８０（ｍ，１Ｈ）、５．９６（ｓ，２Ｈ）、５．１１～５．０６（ｍ，１Ｈ）、３．９０（ｄｄ，１Ｈ）、３．４０（ｄｄ，１Ｈ）、２．８４（ｄｄ，１Ｈ）、２．５１（ｄｄ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－５００

２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－オール（国際公開第２０１２／００３４０５　Ａ１号に記載の中間体；１当量）及び三塩化ホスホリル（２０当量）の溶液を、１時間にわたって６０℃に加熱し、この時点で三塩化ホスホリルを真空中で除去した。結果として生じた残渣をジオキサン及び水（２：１比）中に溶解させた。２－（アミノメチル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（３当量）及びトリエチルアミン（１０当量）を添加し、結果として生じた溶液を７日間にわたって１１０℃に加熱した。この溶液を、水性１Ｎ塩化水素酸とジクロロメタンとの間で分配した。水層をジクロ

ロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１００％（７：１＝アセトニトリル：メタノール）勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５００（１６ｍｇ、収率２１％）を黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７７（ｓ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，１Ｈ）、７．３７（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．００（ｍ，３Ｈ）、６．８５（ｓ，１Ｈ）、６．６１（ｄ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、４．０８（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５１８
３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジアミン（９当量）がアミン反応体であり、３０当量のトリエチルアミンを使用したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。１６時間にわたって撹拌した後、水と酢酸エチルとの間で粗製反応混合物を分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５１８（１０ｍｇ、収率２１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．３９（ｄ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，１Ｈ）、７．１９（ｓ，１Ｈ）、７．１４～７．１０（ｍ，１Ｈ）、６．９７～６．９３（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｔ，１Ｈ）、６．８１～６．７８（ｍ，１Ｈ）、６．５２（ｄ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、５．５７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、４．１７（ｄｄｄ，１Ｈ）、３．５１～３．４４（ｍ，１Ｈ）、３．３４（ｄｄｄ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－５４０
ジクロロメタン中の化合物Ｉ－４０３（１当量）の溶液を、ジイソプロピルエチレンジアミン（２当量）で、続いてＨＡＴＵ（１．５当量）で処理した。２０分にわたって撹拌した後、アンモニア（３当量、０．５Ｍジオキサン溶液）を添加した。２２時間後、追加のアンモニア（３当量）を添加した。４時間後、この溶液を１Ｎ塩化水素酸水溶液及びジクロロメタンで希釈した。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１５％のメタノール勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５４０（３ｍｇ、収率１３％）を黄色のフィルムとしてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４７（ｄ，１Ｈ）、８．２７（ｄ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．２０（ｍ，１Ｈ）、７．０７～６．９８（ｍ，２Ｈ）、６．９１（ｍ，１Ｈ）、６．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、６．１０（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｄ，１Ｈ）、５．９２（ｄ，１Ｈ）、５．８４（五重項、１Ｈ）、５．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－５６８
トルエン中の化合物Ｉ－４１８（１当量）、ジフェニルホスホラジデート（１．５当量）、及びトリエチルアミン（１．５当量）の溶液を、１５時間にわたって５０℃に加熱した。この溶液を２３℃に冷却し、ナトリウムメタノレート（３当量、０．５Ｎメタノール溶液）で処理した。１時間にわたって２３℃で撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、結果として生じた溶液を追加の１時間にわたって撹拌した。反応物を水及びジクロロメタンで希釈し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して粗製生成物をもたらした。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１５％（７：１＝アセトニトリル：メタノール）勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５６８（１１ｍｇ、収率５２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７６（ｄ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．２９～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．１２～７．０６（ｍ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，１Ｈ）、６．９４（ｄ，１Ｈ）、６．８０（ｔ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、５．６７～５．５８（ｍ，１Ｈ）、３．７３（ｄｄ，１Ｈ）

、３．５１（ｓ，３Ｈ）、３．４２（ｄｄ，１Ｈ）。
化合物Ｉ－５７６
表題化合物を２つのステップにおいて合成した。
ステップ１：（Ｓ）－１－（（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イルアセテートの合成
（Ｓ）－２－アセトキシプロパン酸が酸反応体（３当量）であり、１０当量のトリエチルアミンを使用し、４当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って中間体を調製した。１６時間にわたって５０℃に溶液を加熱し、この時点でこの溶液を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離させ、有機層を水及び飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール勾配）による精製は不純な中間体をもたらし、これをさらなる操作を伴わずに次のステップに進めた。
ステップ２：化合物Ｉ－５７６の合成
４：１＝メタノール：水中の（Ｓ）－１－（（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イルアセテート（１当量）の溶液に、炭酸カリウム（０．５当量）を一度に添加した。１０分にわたって撹拌した後、反応溶液を３Ｎ塩化水素酸溶液で酸性化させ、水及びジクロロメタンで希釈した。層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５７６（４．５ｍｇ、収率２９％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７７（ｍ，１Ｈ）、８．７１（ｄ，１Ｈ）、８．１４（ｄ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０３（ｍ，２Ｈ）、６．９１～６．８８（ｍ，２Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．３２（ｑ，１Ｈ）、１．４５（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５８０
２－メチル－２－（メチルスルホニル）プロパン酸が酸反応体（３当量）であり、１０当量のトリエチルアミンを使用し、４当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。３時間にわたって７０℃に溶液を加熱し、この時点でこの溶液を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離させ、有機層を水及び飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～１００％の酢酸エチル勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５８０（３０ｍｇ、収率４２％）を黄色の発泡体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．１３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、８．７８（ｄ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，１Ｈ）、８．０６（ｄ，１Ｈ）、７．４６（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．０６～７．０２（ｍ，１Ｈ）、７．００～６．９７（ｍ，１Ｈ）、６．８９～６．８６（ｍ，１Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、６．０３（ｓ，２Ｈ）、３．００（ｓ，３Ｈ）、１．８１（ｓ，６Ｈ）。
化合物Ｉ－５８２
中間体２の代わりに５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－アミン（以前の特許、国際公開第２０１２／００３４０５　Ａ１号に記載の中間体；１当量）を使用し、２－メチル－２－（メチルスルホニル）プロパン酸が酸反応体（３当量）であり、１０当量のトリエチルアミンを使用し、４当量のプロピルホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ、酢酸エチル中５０重量％）を使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。４時間にわたって９０℃で混合物を加熱した後、この溶液を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機物を水で洗浄し、硫酸マグネシ

ウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中（７：１　アセトニトリル：メタノール）勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５８２（２９ｍｇ、収率４１％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、８．６７（ｄ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２３～７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．０６～７．０２（ｍ，１Ｈ）、７．１０～６．９７（ｔ，１Ｈ）、６．８６（ｔ，１Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）、３．０２（ｓ，３Ｈ）、１．８２（ｓ，６Ｈ）。
化合物Ｉ－５８７
２－（メチルスルホニル）プロパン酸が酸反応体（３当量）であり、１０当量のトリエチルアミンを使用し、４当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。７０℃で１時間にわたって撹拌した後、反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～５％のメタノール勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５８７（４５ｍｇ、収率６４％）を茶色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、８．７２（ｄ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，１Ｈ）、８．０１（ｄ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、７．２１～７．１６（ｍ，１Ｈ）、７．０４～７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．９２（ｔ，１Ｈ）、６．８０～６．７７（ｍ，１Ｈ）、６．６５（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．１４（ｑ，１Ｈ）、３．０２（ｓ，３Ｈ）、１．７３（ｄ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－６０９
ジメチルスルホキシド中のカリウム（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホニル）アミド（２当量）の溶液に、中間体１（１当量）を添加した。６２時間にわたって撹拌した後、この溶液を酢酸エチル及び１Ｎ塩化水素酸水溶液で希釈した。層を分離させ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。粗製残渣をメタノール中に取り込み、結果として生じた固体を濾過し、追加のメタノールで洗浄した。残渣をメタノール中に再度取り込み、結果として生じた固体を濾過し、メタノールですすいで、所望の化合物である化合物Ｉ－６０９（２４ｍｇ、収率２８％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．１４（ｄ，１Ｈ）、８．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．３７～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．２４～７．２０（ｍ，２Ｈ）、７．１２（ｔ，１Ｈ）、７．０２～６．９９（ｍ，１Ｈ）、５．９２（ｓ，２Ｈ）、４．７４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－６２７
三塩化ホスホリル（２０当量）中の２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－オール（国際公開第２０１２／００３４０５　Ａ１号に記載の中間体；１当量）の懸濁液を、２時間にわたって６０℃に加熱した。真空中で乾燥するまで蒸発させた後、結果として生じた残渣及び２－（アミノメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパンアミド（３当量）を、ジオキサン：水の２：１ミックス中に溶解させ、トリエチルアミン（１０当量）で処理した。３８時間にわたって１１０℃に溶液を加熱した。ジクロロメタン及び１Ｎ塩化水素酸でこの溶液を希釈し、層を分離させ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～６５％（７：１＝アセトニトリル：メタノール）勾配）による精製は、汚染された生成物を提供した。水とジクロロメタンとの間で粗製生成物を分配した。層を分離させ、有機層を水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、所望の化合物である化合物Ｉ－６２７（１ｍｇ、収率１％）を透明なフィルムとしてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．７８（ｓ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１

Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．３０～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１１～７．０４（ｍ，２Ｈ）、７．０１～６．９８（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｓ，１Ｈ）、６．５９（ｄ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、４．１０～４．０２（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－６３４

３－アミノ－１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－オール（ＨＣｌ塩として、２当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。２１時間にわたって９０℃で撹拌した後、後処理、及びシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中０～７０％の酢酸エチル勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－６３４（３３ｍｇ、収率４８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．４８（ｍ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．２７（ｓ，１Ｈ）、７．２４～７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．０５～６．９５（ｍ，３Ｈ）、６．６１（ｍ，１Ｈ）、６．０４～５．９３（ｍ，３Ｈ）、５．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、４．００（ｄｄ，１Ｈ）、３．８１（ｄｄ，１Ｈ）、１．４４（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－６３１

４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３（２Ｈ）－オン二塩酸塩（２当量）がアミン反応体であり、４当量のトリエチルアミンを使用したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。１．５時間にわたって９０℃で撹拌した後、後処理、及びシリカゲルクロマトグラフィ（ジクロロメタン中０～１５％のメタノール勾配）による精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－６３１（９ｍｇ、収率１４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．７９（ｄ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，１Ｈ）、７．５０（ｓ，１Ｈ）、７．３１～７．２７（ｍ，１Ｈ）、７．１３～７．０９（ｍ，１Ｈ）、７．０５（ｔ，１Ｈ）、６．９４（ｍ，１Ｈ）、６．８５～６．８２（ｍ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．７６（ｓ，２Ｈ）、４．１７（ｔ，２Ｈ）、２．８５（ｔ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－３２８

１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボン酸（２当量）が酸反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、３当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。１８時間にわたって２３℃で溶液を撹拌し、この時点でこの溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水（２×）及び飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中の酢酸エチル）による残渣の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－３２８（２ｍｇ、収率１４％）をもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．７３（ｄ，１Ｈ）、８．５７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、８．４５（ｄ，１Ｈ）、８．０２（ｄ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．９６（ｍ，１Ｈ）、６．８３（ｍ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、１．４０（ｍ，４Ｈ）。

化合物Ｉ－４１５　中間体２の代わりに５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－アミン（以前の特許、国際公開第２０１２／００３４０５　Ａ１号に記載の中間体；１当量）を使用し、１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボン酸（３当量）が酸反応体であり、７当量のトリエチルアミンを使用し、４当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。２日間にわたって９０℃で加熱した後、バイアルを２３℃に冷却し、内容物を酢酸エチルで希釈した。内容物を水（３×）、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中の酢酸エチル）による残渣の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－４１５（４２ｍｇ、収率３０％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．６７（ｓ，１Ｈ）、８．４９（ｓ，１Ｈ）、８．３１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．８４（ｍ，１Ｈ）、６．６３（ｓ，１Ｈ）、６．０４（ｓ，２Ｈ）、１．６４（ｍ，２Ｈ）、１．４５（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４６０　中間体２の代わりに５－フルオロ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－アミン（以前の特許、国際公開第２０１２／００３４０５　Ａ１号に記載の中間体；１当量）を使用し、１－シアノシクロプロパンカルボン酸（３当量）が酸反応体であり、７当量のトリエチルアミンを使用し、４当量のＴ３Ｐを使用したことを除いて、一般的手順Ｃに従って表題化合物を調製した。１８時間にわたって５０℃で加熱した後、バイアルを２３℃に冷却し、内容物を酢酸エチルで希釈した。内容物を水（３×）、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中の酢酸エチル）による残渣の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－４６０（２９ｍｇ、収率２３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．６１（ｓ，１Ｈ）、８．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、８．４１（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、７．１４（ｍ，１Ｈ）、６．９７（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｍ，１Ｈ）、６．７７（ｍ，１Ｈ）、６．５４（ｓ，１Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、１．８０（ｍ，２Ｈ）、１．６７（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４８３

表題化合物を２つのステップにおいて合成した。

ステップ１：３－（３－（４－クロロ－５－ニトロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールの合成

２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－ニトロピリミジン－４－オール（以前の特許、国際公開第２０１２／００３４０５　Ａ１号に記載の中間体；１当量）をオキシ塩化リン（２２当量）に添加し、９０℃で４時間にわたって混合物を加熱した。内容物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチル中に取り込み、１０％炭酸水素ナトリウム溶液（２×）、水（２×）、及びブラインで続けて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の中間体である３－（３－（４－クロロ－５－ニトロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールを褐色の固体（１．８６ｇ、収率９６％）としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ９．３５（ｓ，１Ｈ）、８．５３（ｄ，１Ｈ）、７．５９（ｓ，１Ｈ）、７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０７（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｍ，１Ｈ）、６．６５（ｄ，１Ｈ）、６．０８（ｓ，２Ｈ）。

ステップ２：化合物Ｉ－４８３の合成

中間体１の代わりに３－（３－（４－クロロ－５－ニトロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールを使用し、２－（アミノメチル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（１．５当量）がアミン反応体であり、３当量のトリエチルアミンを使用し、ジオキサン：水（３：１）中の溶液として１時間にわたって３０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水（２×）及びブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。０～１００％の酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４８３（７７ｍｇ、収率７３％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ９．３６（ｓ，１Ｈ）、８．５９（ｍ，１Ｈ）、８．５５（ｄ，１Ｈ）、７．６４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２８（ｍ，１Ｈ）、７．０８（ｍ，１Ｈ）、７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．６４（ｄ，１Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、４．２７，（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４８４
２３℃のメタノール中の化合物Ｉ－４８３（１当量）の溶液を１０％のパラジウム炭素（０．２当量）で処理し、次いで、針に取り付けられた水素で充填された風船によってもたらされたH_2の雰囲気下に配置した。陽性のH_2圧下で１時間にわたって混合物を撹拌し、セライトを通して濾過した。濾過ケーキをメタノールですすぎ、合わせた洗浄液を真空中で濃縮した。結果として生じた粗製残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４８４（５３ｍｇ、収率６６％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ９．３９（ｓ，１Ｈ）、７．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．１３（ｍ，２Ｈ）、７．９８（ｍ，１Ｈ）、６．９２（ｍ，２Ｈ）、６．５２（ｓ，１Ｈ）、５．８５（ｓ，２Ｈ）、４．０１，（ｓ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５４１
３－（３－（４－クロロ－５－ニトロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（化合物Ｉ－４８３の合成のステップ１に記載された通り（１当量）、メチルカルバメート（５当量）、及び炭酸セシウム（５当量）の混合物を、１８時間にわたって９０℃で加熱した。２３℃に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水（３×）及びブラインで洗浄した。内容物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として生じた粗製残渣を、酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５４１（３５ｍｇ、収率１９％）を薄黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ１０．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、９．５１（ｓ，１Ｈ）、８．５０（ｄ，１Ｈ）、７．６０（ｓ，１Ｈ）、７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．０６（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．８７（ｍ，１Ｈ）、６．６７（ｄ，１Ｈ）、６．０７（ｓ，２Ｈ）、３．９５（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５４２
２３℃のメタノール中の化合物Ｉ－５４１（１当量）の溶液を１０％のパラジウム炭素（０．２当量）で処理し、次いで、針に取り付けられた水素で充填された風船によってもたらされたH_2の雰囲気下に配置した。陽性のH_2圧下で１時間にわたって混合物を撹拌し、セライトを通して濾過した。濾過ケーキをメタノールですすぎ、合わせた洗浄液を真空中で濃縮した。結果として生じた粗製残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５４２（２６ｍｇ、収率８７％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．４３（ｄ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．３２（ｓ，１Ｈ）、７．１８（ｍ，１Ｈ）、７．０２（ｍ，１Ｈ）、６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．７７（ｍ，１Ｈ）、６．５７（ｄ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、４．６１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、３．８１（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－４８８
２－（アミノメチル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（２．３当量）がアミン反応体であり、中間体１の代わりに３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２，３－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（化合物Ｉ－２３５の合成に関するステップ２に記載）を使用し、３日間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水（２×）及びブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中の酢酸エチル勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４８８（６２ｍｇ、収率４４％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．５２（ｓ，１Ｈ）、８．３９（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、７．２５（ｓ，１Ｈ）、７．０９（ｍ，１Ｈ）、６

．９８（ｍ，１Ｈ）、６．９６（ｍ，１Ｈ）、６．６４（ｓ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、５．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、４．１４（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－４８９

２－（アミノメチル）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン酸（１．３当量）がアミン反応体であり、中間体１の代わりに３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（２，３－ジフルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（化合物Ｉ－２３５の合成に関するステップ２に記載）を使用し、３日間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、混合物を水で希釈し、３ＮのＨＣｌ溶液でｐＨを５に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを水（２×）で洗浄し、真空下で乾燥させた。残渣の一部をジクロロメタン／メタノール（４ｍＬ、１：１）中に溶解させた。濾過により６２ｍｇの不溶性材料が残った。可溶性留分を、ジクロロメタン／メタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィにかけ、化合物Ｉ－４８９を白色の固体（６０ｍｇ）として得た。濾過から残った不溶性材料の分析も、化合物Ｉ－４８９（合計：０．１２２ｇ、収率９０％）であることを示した。

１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．７７（ｄ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｄ，１Ｈ）、６．７１（ｍ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、４．４３（ｄ，１Ｈ）、４．１２（ｄ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－５２２

ジクロロメタン中の化合物Ｉ－４８９（１当量）の溶液を、ヒューニッヒ塩基（３当量）及びＨＡＴＵ（１．５当量）で処理した。結果として生じた溶液を２時間にわたって撹拌し、次いでアンモニアの溶液（ジオキサン中０．５Ｍ、８当量）を反応物に添加した。２３℃で一晩内容物を撹拌させた。混合物をジクロロメタンで希釈し、水（３×）及びブラインで洗浄した。次いで溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン／メタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによる粗製残渣の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５２２（５ｍｇ、収率８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δｐｐｍ８．４５（ｓ，１Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、７．９８（ｓ，１Ｈ）、７．１８（ｓ，１Ｈ）、７．１３（ｓ，１Ｈ）、７．０１（ｍ，１Ｈ）、６．９０（ｍ，２Ｈ）、６．５６（ｓ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、５．６５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、５．５３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、４．１２（ｄ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５０７

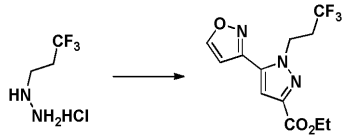
表題化合物を４つのステップにおいて合成した。

【化１３６】

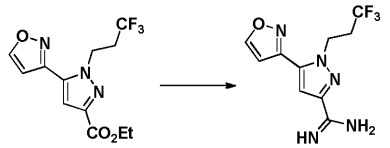
ステップ１：（３，３，３－トリフルオロプロピル）ヒドラジン塩酸塩の合成

３－ブロモ－１，１，１－トリフルオロプロパン（１当量）及びヒドラジン水和物（１０当量）を無水エタノール中に溶解させ、１８時間にわたって８０℃で加熱した。この溶液を２３℃に冷却し、１５℃で真空下で濃縮した。濃い油を水及びジクロロメタンで希釈し、次いで固形炭酸カリウムを添加して水層を飽和させた。相を混合し分離させ、次いで水相を追加のジクロロメタン（２×）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して無色の油をもたらした。ＮＭＲによる特性評価のために少量の中性ヒドラジン生成物を除去した。残りをジエチルエーテル中に取り込み、塩化水素酸（２．５Ｍエタノール溶液）で処理し、結果として生じた混合物を真空中で濃縮して、所望の中間体（３，３，３－トリフルオロプロピル）ヒドラジン塩酸塩（２．０２ｇ、

収率４３％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ３．１８（ｂｒ　ｓ，４Ｈ）、３．０２（ｍ，２Ｈ）、２．３６（ｍ，２Ｈ）。
【化１３７】



ステップ２：エチル３－（イソオキサゾール－３－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレートの合成
２３℃のエタノール及び水（９：１）の混合物中の（３，３，３－トリフルオロプロピル）ヒドラジン塩酸塩（１当量）の溶液を、炭酸カリウム（０．６当量）で、続いてエチル４－（イソオキサゾール－３－イル）－２－（メトキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブト－２－エノエート（２当量、ステップ１で１－（イソオキサゾール－３－イル）エタノンを使用することによって、一般的手順Ａのステップ１において生成）で処理した。２３℃で２日間この溶液を撹拌し、次いで６Ｎ塩化水素酸（１．５当量）を反応物に滴下添加した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酢酸エチル中に取り込んだ。有機物を水（５×）、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製残渣を精製して、所望のピラゾールエステルであるエチル３－（イソオキサゾール－３－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート（１．３４ｇ、収率３６％）を薄黄色の固体として得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．５５（ｄ，１Ｈ）、７．１５（ｓ，１Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、４．９５（ｍ，２Ｈ）、４．４６（ｑ，２Ｈ）、２．８５（ｍ，２Ｈ）、１．４４（ｔ，３Ｈ）。
【化１３８】



ステップ３：５－（イソオキサゾール－３－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミドの合成
エチル３－（イソオキサゾール－３－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレートを出発エステルとして使用し、１１０℃で４時間にわたって混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ａのステップ３に記載の手順に従って所望のアミジン中間体を生成した。反応混合物を氷中で冷却し、次いでメタノール（１４当量）及び水性塩化水素酸（１７当量）を５分にわたって相次いで添加した。この混合物を８０℃で３０分加熱し、次いで氷中で冷却し、濾過した。濾過ケーキをトルエン（２×）で洗浄し、空気乾燥して粗製のアミジン塩酸塩を得た。この材料を飽和水性炭酸ナトリウム中で撹拌し、酢酸エチル／イソプロピルアルコール（５：１ミックス）で抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の中性アミジン５－（イソオキサゾール－３－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミドを薄黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．４５（ｄ，１Ｈ）、６．９９（ｓ，１Ｈ）、６．５５（ｄ，１Ｈ）、５．６１（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）、４．８３～４．７４（ｍ，２Ｈ）、２．８１～２．６５（ｍ，２Ｈ）。
ステップ４：化合物Ｉ－５０７の合成

５－（イソオキサゾール－３－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミドが出発アミジンであり、２．５当量のナトリウム（Ｚ）－３－エトキシ－２－フルオロ－３－オキソプロプ－１－エン－１－オレートを使用し、９０℃で２時間にわたって混合物を加熱したことを除いて、一般的手順Ａのステップ４に従って表題生成物を調製した。反応物を２３℃に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣をジクロロメタン中に再溶解させ、塩化水素酸（エタノール中で２．５Ｍ、３当量）で処理した。結果として生じた固体を濾過し、ジクロロメタン（２×）で洗浄し、空気乾燥して、所望の化合物である化合物Ｉ－５０７（０．４３ｇ、収率１１０％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８４（ｄ，１Ｈ）、８．０３（ｄ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、６．９５（ｄ，１Ｈ）、４．９６（ｔ，２Ｈ）、２．９２（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５１１

表題化合物を２つのステップにおいて合成した。

ステップ１：３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾールの合成

オキシ塩化リン（２８当量）中の化合物Ｉ－５０７（１当量）の混合物を、９０℃で２時間にわたって加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジクロロメタン（２×）ですすいで、所望の中間体３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（０．２８ｇ、収率６９％）を褐色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．５９（ｓ，１Ｈ）、８．４７（ｄ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、４．９２（ｔ，２Ｈ）、２．８１（ｍ，２Ｈ）。

ステップ２：化合物Ｉ－５１１の合成

２－アミノアセトアミド（ＨＣｌ塩として、２当量）がアミン反応体であり、中間体１の代わりに３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（上記）を使用し、５当量のトリエチルアミンを使用し、２時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を２３℃に冷却し、水で希釈し、水性３Ｎ塩化水素酸でｐＨを約５にした。濾過によって粗製生成物を収集し、次いで、ジクロロメタン中のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５１１（１２ｍｇ、収率４５％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８１（ｓ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、６．９３（ｓ，１Ｈ）、４．９１（ｍ，２Ｈ）、４．２１（ｓ，２Ｈ）、２．８９（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５１３　ジオキサン中の３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（化合物Ｉ－５１１の合成のステップ１に記載（１当量）及び濃縮された水性水酸化アンモニウム（２．８当量）を、ねじ口バイアル内に密封し、９５℃で２時間にわたって加熱した。混合物を２３℃に冷却し、水で希釈し、次いで濾過した。濾過ケーキを水（２×）で洗浄し、空気乾燥して、所望の化合物である化合物Ｉ－５１３（０．１４ｇ、収率７６％）を薄褐色の粉末としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．５１（ｄ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，１Ｈ）、７．２６（ｓ，１Ｈ）、６．６３（ｄ，１Ｈ）、５．２６（ｓ，２Ｈ）、４．９５（ｍ，２Ｈ）、２．８５（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５１６及び化合物Ｉ－５１７

２－（アミノメチル）－１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール

（２当量）がアミン反応体であり、中間体１の代わりに３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（化合物Ｉ－５１１の合成のステップ１に記載（１当量）を使用し、６当量のトリエチルアミンを使用し、３日間にわたって９５℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。混合物を２３℃に冷却し、酢酸エチルで希釈し、次いで水（２×）及びブラインで洗浄した。内容物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製生成物を得た。ヘキサン／酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、２つの生成物、化合物Ｉ－５１６（２７ｍｇ、収率３７％）を白色の固体として、そして化合物Ｉ－５１７（９ｍｇ、収率１６％）を白色の固体としてもたらした。

化合物Ｉ－５１６についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．５６（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、８．３１（ｄ，１Ｈ）、７．２１（ｓ，１Ｈ）、６．６７（ｓ，１Ｈ）、５．６０（ｍ，１Ｈ）、４．９５（ｍ，２Ｈ）、４．１６（ｄ，２Ｈ）、２．９３（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５１７についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．５４（ｓ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，１Ｈ）、７．１７（ｓ，１Ｈ）、６．６８（ｓ，１Ｈ）、４．９４（ｍ，２Ｈ）、３．６９（ｑ，４Ｈ）、２．８９（ｍ，２Ｈ）、１．３１（ｔ，６Ｈ）。

化合物Ｉ－５２３

１－（（メチルアミノ）メチル）シクロプロパンカルボン酸（ＨＣｌ塩として）がアミン反応体であり、中間体１の代わりに３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（化合物Ｉ－５１１の合成のステップ１に記載（１当量）を使用し、６．６当量のトリエチルアミンを使用し、１８時間にわたって９０℃に内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。反応混合物を水で希釈し、３Ｎ塩化水素酸水溶液で慎重にｐＨ４にした。混合物を濾過し、濾過ケーキを水（２×）で洗浄し、空気乾燥して、所望の化合物である化合物Ｉ－５２３（９ｍｇ、収率６０％）を白色の固体としてもたらした。

１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．５１（ｄ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，１Ｈ）、７．１６（ｓ，１Ｈ）、６．６４（ｓ，１Ｈ）、４．９２（ｍ，２Ｈ）、４．１０（ｓ，２Ｈ）、３．３５（ｄ，３Ｈ）、２．８７（ｍ，２Ｈ）、１．４４（ｍ，２Ｈ）、１．１３（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－５７３

表題化合物を２つのステップにおいて合成した。

【化１３９】

ステップ１：与える３－（メチルスルホニル）プロパン酸の合成

５０℃未満の内部温度を保つ速度で水性過酸化水素（２７％、６当量）を添加しながら、氷酢酸中の３－（メチルチオ）プロパン酸（１当量）の溶液を氷中で冷却した。冷浴を取り除き、２３℃で１８時間にわたって撹拌を続けた。溶媒を真空中で除去して白色のペーストを残した。このペーストをジクロロメタン中で混合し、濾過した。濾過ケーキを追加のジクロロメタン（３×）で洗浄し、空気乾燥して、所望のカルボン酸である３－（メチルスルホニル）プロパン酸（３．０ｇ、収率４７％）を白色の固体としてもたらした。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，アセトン－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１０．２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．３８（ｔ，２Ｈ）、３．００（ｓ，３Ｈ）、２．８５（ｔ，２Ｈ）。

３－（メチルスルホニル）プロパン酸（２当量）が酸反応体であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、３当量のプロピルホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ、酢酸エチル中で５０重量％）を使用し、１８時間にわたって７０℃に溶液を加熱したことをを除いて、一般的手順

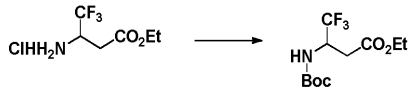
Ｃに従って表題化合物を調製した。内容物を２３℃に冷却し、酢酸エチルで希釈し、次いで水（３×）及びブラインで洗浄した。内容物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによる残渣の精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５７３（６ｍｇ、収率８％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，アセトン－ｄ$_6$）δｐｐｍ８．７７（ｄ，１Ｈ）、８．５８（ｄ，１Ｈ）、７．９２（ｄ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．２０（ｍ，１Ｈ）、７．０３（ｍ，１Ｈ）、６．９８（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｄ，１Ｈ）、６．８３（ｍ，１Ｈ）、５．８８（ｓ，２Ｈ）、３．３８（ｔ，２Ｈ）、３．０７（ｔ，２Ｈ）、２．８８（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－５８８

表題化合物を６つのステップにおいて合成した。

【化１４０】

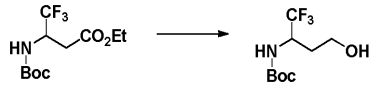


ステップ１：エチル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４，４，４－トリフルオロブタノエートの合成

トリエチルアミン（２．２当量）を５分にわたって添加しながら、ＴＨＦ中のエチル３－アミノ－４，４，４－トリフルオロブタノエート塩酸塩（１当量）の溶液を氷中で冷却した。ＴＨＦ中の二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２当量）を槽に加え、２３℃で２日間にわたって混合物を撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を酢酸エチル中に取り込み、次いで、水、１０％炭酸水素ナトリウム水溶液、水（３×）、次いでブラインで連続的に洗浄した。内容物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによる残渣の精製は、所望のＢｏｃ保護アミンであるエチル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４，４，４－トリフルオロブタノエート（１．９ｇ、収率７４％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ５．２５（ｂｒ　ｄ，１Ｈ）、４．６８（ｍ，１Ｈ）、４．１６（ｑ，２Ｈ）、２．７４（ｄｄ，１Ｈ）、２．５７（ｄｄ，１Ｈ）、１．４３（ｓ，９Ｈ）、１．２５（ｔ，３Ｈ）。

【化１４１】

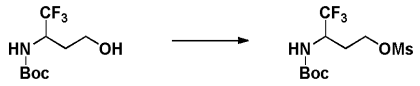


ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１，１，１－トリフルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル）カルバメートの合成

水素化アルミニウムリチウム（ＴＨＦ中で２Ｍ、２．５当量）を５分にわたって添加しながら、ＴＨＦ中のエチル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４，４，４－トリフルオロブタノエート（１当量）の溶液を氷中で冷却した。２３℃で３時間にわたって溶液を撹拌し、次いで氷中で再冷却し、水、１５％水性ＮａＯＨ、及び水で連続的に処理した。２３℃で１５分にわたって撹拌を続け、次いでセライトを通して混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（４×）ですすいだ。合わせた有機濾液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望のアルコール中間体であるｔｅｒｔ－ブチル（１，１，１－トリフルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル）カルバメート（０．２６ｇ、収率９８％）を白色の固体としてもたらした。

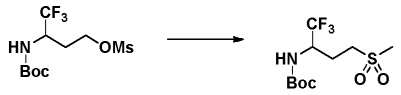
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ４．７９（ｂｒ　ｄ，１Ｈ）、４．４４（ｍ，１Ｈ）、３．７６（ｍ，１Ｈ）、３．６８（ｍ，１Ｈ）、２．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、２．０８（ｍ，１Ｈ）、１．５５（ｍ，１Ｈ）、１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【化１４２】



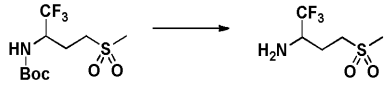
ステップ３：３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４，４，４－トリフルオロブチルメタンスルホン酸塩の合成
メタンスルホニル塩化物（１．７当量）を槽に加えながら、ジクロロメタン中のｔｅｒｔ－ブチル（１，１，１－トリフルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル）カルバメート（１当量）及びトリエチルアミン（２．５当量）の溶液を２３℃で撹拌した。結果として生じた溶液を２３℃で２時間にわたって撹拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、水（４×）及びブラインで洗浄した。内容物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望のメシル保護アルコール中間体である３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４，４，４－トリフルオロブチルメタンスルホン酸塩（０．２９ｇ、収率８９％）を無色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ４．６７（ｂｒ　ｄ，１Ｈ）、４．４５（ｍ，１Ｈ）、４．３１（ｍ，２Ｈ）、３．０５（ｓ，３Ｈ）、２．２８（ｍ，１Ｈ）、１．８４（ｍ，１Ｈ）、１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【化１４３】



ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（１，１，１－トリフルオロ－４－（メチルスルホニル）ブタン－２－イル）カルバメートの合成
２３℃のＴＨＦ中の３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４，４，４－トリフルオロブチルメタンスルホン酸塩（１当量）の溶液を、ナトリウムメタンチオレート（１０当量）で処理し、結果として生じた溶液を６０℃で６時間にわたって加熱した。次いで、ｍ－クロロペルオキシ安息香酸（７０重量／重量％、１２．５当量）を少量に分けて添加しながら、反応混合物を氷中で冷却した。ＬＣ／ＭＳによって反応物をアッセイし、スルホンへの完全な変換を確認した。混合物を酢酸エチルで希釈し、７：１＝１０％水性炭酸水素／３Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２×）、１０％炭酸水素ナトリウム水溶液（２×）、水（４×）、次いでブラインで連続的に洗浄した。内容物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得た。ヘキサン中の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製生成物を精製して、所望のスルホン中間体であるｔｅｒｔ－ブチル（１，１，１－トリフルオロ－４－（メチルスルホニル）ブタン－２－イル）カルバメート（０．１８ｇ、収率７２％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ４．７５（ｂｒ　ｄ，１Ｈ）、４．３６（ｍ，１Ｈ）、３．１６（ｍ，２Ｈ）、２．９９（ｓ，３Ｈ）、２．３７（ｍ，１Ｈ）、２．０７（ｍ，１Ｈ）、１．４９（ｓ，９Ｈ）。

【化１４４】



ステップ５：１，１，１－トリフルオロ－４－（メチルスルホニル）ブタン－２－アミンの合成
Ｔｅｒｔ－ブチル（１，１，１－トリフルオロ－４－（メチルスルホニル）ブタン－２－イル）カルバメート（１当量）を２３℃のジクロロメタン中に溶解させ、次いでトリフルオロ酢酸（２５当量）で処理し、２３℃で３時間にわたって撹拌した。反応物をジクロロ

メタン及び１０％炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、相をよく混合し、分離させた。水相をジクロロメタン（３×）で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の脱保護アミン中間体である１，１，１－トリフルオロ－４－（メチルスルホニル）ブタン－２－アミン（１８ｍｇ、収率５４％）を無色の油としてもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ３．２５（ｍ，２Ｈ）、３．１５（ｍ，１Ｈ）、２．８９（ｓ，３Ｈ）、２．２３（ｍ，１Ｈ）、１．８０（ｍ，１Ｈ）、１．３６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。

ステップ６：化合物Ｉ－５８８の合成

１，１，１－トリフルオロ－４－（メチルスルホニル）ブタン－２－アミン（６当量）がアミン反応体であり、６当量のトリエチルアミンを使用し、ＮＭＰ中の溶液として２時間にわたって２１５℃にマイクロ波によって内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。結果として生じた混合物の、ヘキサン中の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによる直接精製は、不純生成物をもたらした。逆相ＨＰＬＣによるさらなる精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－５８８（１７ｍｇ、収率１６％）をもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．４０（ｄ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，１Ｈ）、７．２９（ｓ，１Ｈ）、７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．９７（ｍ，１Ｈ）、６．９１（ｍ，１Ｈ）、６．８１（ｍ，１Ｈ）、６．５６（ｄ，１Ｈ）、５．９３（ｄ，１Ｈ）、５．８８（ｄ，１Ｈ）、５．３５（ｍ，１Ｈ）、５．１８，（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．１９（ｍ，１Ｈ）、３．１１（ｍ，１Ｈ）、２．８６（ｓ，３Ｈ）、２．５３（ｍ，１Ｈ）、２．２１（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－６２６

１，１，１－トリフルオロ－４－（メチルスルホニル）ブタン－２－アミン（１．３当量）がアミン反応体であり、中間体１の代わりに３－（３－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（化合物Ｉ－５１１の合成のステップ１に記載（１当量）を使用し、１．３当量のトリエチルアミンを使用し、ＮＭＰ中の溶液として２．５時間にわたって２１５℃にマイクロ波によって内容物を加熱したことを除いて、一般的手順Ｂに従って表題化合物を調製した。結果として生じた混合物の、ヘキサン中の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによる直接精製は、不純生成物をもたらした。逆相ＨＰＬＣによるさらなる精製は、所望の化合物である化合物Ｉ－６２６（１ｍｇ、収率１％）をもたらした。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ８．５３（ｄ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，１Ｈ）、７．３０（ｓ，１Ｈ）、６．７１（ｄ，１Ｈ）、５．４４（ｍ，１Ｈ）、５．２７（ｂｒ　ｄ，１Ｈ）、４．９４（ｍ，２Ｈ）、３．２１（ｍ，２Ｈ）、２．９５（ｓ，３Ｈ）、２．８７（ｍ，２Ｈ）、２．６１（ｍ，１Ｈ）、２．２８（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－６１７

表題化合物を３つのステップにおいて調製した。

ステップ１：ジエチル２－（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－ニトロピリミジン－４－イル）－２－メチルマロン酸の合成。

ＴＨＦ中の３－（３－（４－クロロ－５－ニトロピリミジン－２－イル）－１－（２－フルオロベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）イソオキサゾール（化合物Ｉ－４８３の合成に関するステップ１に記載、１．２当量）、ジエチル２－メチルマロン酸（１当量）、及びカリウムｔ－ブトキシド（０．９当量）の混合物を、１５分にわたって室温で撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルでこの溶液を希釈した。相を分離させ、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン中１０～５０％の酢酸エチル勾配）によって粗製材料を精製して、所望の中間体であるジエチル

２－（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－ニトロピリミジン－４－イル）－２－メチルマロン酸（９４．５ｍｇ、収率４０％）を黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ９．５６（ｓ，１Ｈ）、９．１４（ｄ，１Ｈ）、７．６９（ｓ，１Ｈ）、７．３６（ｓ，１Ｈ）、７．３０（ｄ，１Ｈ）、７．１９～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｔ，１Ｈ）、６．９７～７．０３（ｍ，１Ｈ）、５．９５～５．９７（ｍ，２Ｈ）、４．１２－４．１９（ｍ，４Ｈ）、１．９４（ｓ，３Ｈ）、１．１１（ｔ，６Ｈ）。
ステップ２：ジエチル２－（５－アミノ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－イル）－２－メチルマロン酸の合成。
エタノール及び酢酸エチル（１：１）中のジエチル２－（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－ニトロピリミジン－４－イル）－２－メチルマロン酸（１当量）及び２０％のパラジウム炭素（０．５当量）の混合物を、１８時間にわたって２３℃で水素雰囲気で撹拌した。次いでセライトを通して反応混合物を濾過し、酢酸エチルで残渣を洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、いかなるさらなる精製または特性評価も伴わずに、残渣を次のステップに進めた。
ステップ３：化合物Ｉ－６１７の合成
エタノール及びＴＨＦ（２：１）中のジエチル２－（５－アミノ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４－イル）－２－メチルマロン酸の溶液を、１６時間にわたって８５℃で加熱した。結果として生じた溶液を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（１％のＴＦＡを含む、水中２０～６０％のアセトニトリル勾配）によって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１７（１２ｍｇ、収率２０％）を淡黄色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．２６（ｓ，１Ｈ）、９．０７（ｄ，１Ｈ）、８．４４（ｓ，１Ｈ）、７．５７（ｓ，１Ｈ）、７．３０（ｄ，２Ｈ）、７．１７～７．２５（ｍ，１Ｈ）、７．０６～７．１３（ｍ，１Ｈ）、６．８０～６．８８（ｍ，１Ｈ）、５．８８～５．９９（ｍ，２Ｈ）、４．０１～４．２０（ｍ，２Ｈ）、１．６０（ｓ，３Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－６１８
表題化合物を２つのステップにおいて調製した。
【化１４５】

ステップ１：ジエチル２－（ジシアノメチル）－２－メチルマロン酸の合成
ＴＨＦ中のジエチル２－ブロモ－２－メチルマロン酸（１当量）、マロノニトリル（１当量）、及びカリウムｔ－ブトキシド（１当量）の混合物を、１５時間にわたって加熱還流した。混合物を酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、相を分離させた。水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して油をもたらした。ヘキサン中１０～１５％の酢酸エチル勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによってこの油を精製し、所望の中間体であるジエチル２－（ジシアノメチル）－２－メチルマロン酸（５．７６ｇ、収率３２％）を無色の油としてもたらした。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ４．５３（ｓ，１Ｈ）、４．２７～４．３９（ｍ，４Ｈ）、１．８１（ｓ，３Ｈ）、１．３３（ｔ，６Ｈ）。
ステップ２：化合物Ｉ－６１８の合成
ｔ－ＢｕＯＨ中の５－（イソオキサゾール－３－イル）－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミド（化合物Ｉ－５０７の合

成に関するステップ３において生成（１当量）、ジエチル２－（ジシアノメチル）－２－メチルマロン酸（１．１５当量）、及び炭酸水素カリウム（２当量）の混合物を、５時間にわたって加熱還流した。次いで、結果として生じた溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタン中０～５％のメタノール勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１８（８８．５ｍｇ、収率５１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．３１（ｓ，１Ｈ）、９．１４（ｄ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、７．２４（ｄ，１Ｈ）、６．５７～６．７１（ｍ，２Ｈ）、４．８５（ｔ，２Ｈ）、４．１１（ｔ，２Ｈ）、２．８５～２．９８（ｍ，２Ｈ）、１．６１（ｓ，３Ｈ）、１．１２（ｔ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－６１９

アンモニア（ＭｅＯＨ中で７．０Ｍ、２００当量）を化合物Ｉ－６１８（１当量）に添加した。１６時間にわたって５０℃で反応混合物を加熱した。次いで、結果として生じた溶液を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（１％のＴＦＡを含む、水中２０～４０％のアセトニトリル勾配）によって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６１９（４．７ｍｇ、収率３１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１１．３０（ｓ，１Ｈ）、９．１４（ｄ，１Ｈ）、７．４２～７．５０（ｍ，１Ｈ）、７．３６（ｓ，１Ｈ）、７．２５（ｄ，１Ｈ）、７．１７～７．２２（ｍ，１Ｈ）、６．６７～６．９２（ｍ，２Ｈ）、４．８３～４．８９（ｍ，２Ｈ）、２．８６～２．９９（ｍ，２Ｈ）、１．５６（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－６２０

表題化合物を３つのステップにおいて調製した。

ステップ１：（Ｅ）－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－（フェニルジアゼニル）ピリミジン－４，６－ジアミンの合成。

ｔ－ＢｕＯＨ中の１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシイミドアミド（化合物Ｉ－５０７の合成に関するステップ３において生成（１当量）、（Ｅ）－２－（フェニルジアゼニル）マロノニトリル（１．２当量）、及び炭酸水素カリウム（２当量）の混合物を、１８時間にわたって加熱還流した。冷却後、反応混合物を真空中で濃縮し、いかなるさらなる精製も伴わずに、次のステップに進めた。

ステップ２：２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－ピリミジン－４，５，６－トリアミンの合成。

ＤＭＦ中の（Ｅ）－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－（フェニルジアゼニル）ピリミジン－４，６－ジアミン（１当量）及び２０％のパラジウム炭素（０．５当量）の混合物を、１８時間にわたって２３℃で水素雰囲気下で撹拌した。次いでセライトを通して反応混合物を濾過し、ＤＭＦで、続いて少量のメタノールで残渣を洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、酢酸エチル及び１滴のメタノール中に残渣を懸濁し、激しく撹拌した。沈降物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥させて、所望のトリアミノピリミジン中間体である２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－

－ピリミジン－４，５，６－トリアミン（２７８ｍｇ、２つのステップを通じて収率４６％）を暗黄色の固体としてもたらした。

ステップ３：化合物Ｉ－６２０の合成

０℃のピリジン中の２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４，５，６－トリアミン（１当量）の溶液を、クロロギ酸メチル（１当量）で処理した。反応混合物を２３℃に緩徐に温め、１８時間にわたって撹拌した。揮発性物質を真空中で除去し、残渣を酢酸エチル中に溶

解させ、水で洗浄した。内容物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して暗黄色の固体をもたらした。逆相ＨＰＬＣ（１％のＴＦＡを含む、水中２０～４０％のアセトニトリル勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６２０（１５ｍｇ、収率２６％）を淡黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．８２（ｄ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．２７～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．０４～７．１５（ｍ，２Ｈ）、６．９２～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．８９（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、３．７８（ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）、３．３４～３．３５（ｍ，１Ｈ）。

化合物Ｉ－６２１

０℃のＴＨＦ中の化合物Ｉ－６２０（１当量）及びＬｉＨＭＤＳ（トルエン中で１Ｍ、６当量）の溶液を、２０分にわたって撹拌した。ヨードメタン（１２当量）を反応槽に加え、混合物を２３℃に温め、１時間にわたって撹拌した。混合物をジクロロメタン及び飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、相を分離させた。水相をジクロロメタンで２回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（１％のＴＦＡを含む、水中２０～４０％のアセトニトリル勾配）によって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６２１（１．６ｍｇ、収率１７％）を黄色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．８３（ｄ，１Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．２７～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．０５～７．１５（ｍ，２Ｈ）、６．９６（ｔ，１Ｈ）、６．９０（ｄ，１Ｈ）、６．００（ｓ，２Ｈ）、３．６６～３．８６（ｍ，３Ｈ）、３．１３（ｄ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－６２３

表題化合物を２つのステップにおいて調製した。

ステップ１：４－アミノ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－カルボヒドラジドの合成。

メタノール中の化合物Ｉ－４２０（１当量）、無水ヒドラジン（３２５当量）、及び水（１１．２当量）の混合物を、２時間にわたって５０℃で加熱した、結果として生じた溶液を真空中で濃縮した。メタノール及びジクロロメタンでの処理によって過剰のヒドラジンを共沸除去して、所望のアシルヒドラジン中間体である４－アミノ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－カルボヒドラジドを黄色の固体としてもたらした。この材料を、さらなる精製を伴わずに次のステップにおいて現状のままで使用した。

ステップ２：化合物Ｉ－６２３の合成

ＴＨＦ中の４－アミノ－２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－メチル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－カルボヒドラジド（１当量）及びＮ－アセチルイミダゾール（４当量）の混合物を、１６時間にわたって２３℃で撹拌した。結果として生じた溶液を真空中で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（１％のＴＦＡを含む、水中２０～８０％のアセトニトリル勾配）によって残渣を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６２３（７１ｍｇ、収率４６％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ８．８０（ｄ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０６～７．１４（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０６（ｍ，１Ｈ）、６．８７～６．９２（ｍ，２Ｈ）、５．９８（ｓ，２Ｈ）、２．６６（ｓ，１Ｈ）、２．００（ｓ，３Ｈ）、１．８２（ｓ，３Ｈ）。

化合物Ｉ－４７８

ＤＭＦ及びエタノール（３：２）中の化合物Ｉ－４６１（１当量）の撹拌溶液に、１０％のパラジウム炭素（１０当量）を添加し、風船及び針によって水素雰囲気下に反応槽を配置した。２３℃で１８時間にわたって内容物を撹拌し、混合物を濾過し、真空中で濃縮し

た。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４６１（５ｍｇ、収率１９％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．６９（ｓ，１Ｈ）、９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．７８（ｄ，１Ｈ）、８．００（ｄ，１Ｈ）、７．７２（ｓ，１Ｈ）、７．３１～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．２９（ｄ，１Ｈ）、７．２１～７．２６（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｔ，１Ｈ）、６．８６～６．９４（ｍ，２Ｈ）、５．９５（ｓ，２Ｈ）、１．２２～１．２８（ｍ，２Ｈ）、１．０９～１．１４（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－４７９
ジクロロメタン中の中間体２（１当量）及び２－メトキシエタンスルホニル塩化物（１当量）の撹拌溶液に、ＤＢＵ（１当量）を添加した。２４時間にわたって６０℃に反応物を加熱し、次いで２３℃に冷却した。内容物を水中に希釈し、ジクロロメタン（３×）で抽出した。合わせた有機層を１ＮのＨＣｌ溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。逆相ＨＰＬＣによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－４７９（８ｍｇ、収率６％）を固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．８２（ｄ，１Ｈ）、８．５０（ｄ，１Ｈ）、７．６０（ｓ，１Ｈ）、７．２７～７．３５（ｍ，１Ｈ）、７．０５～７．１５（ｍ，３Ｈ）、６．９４～６．９８（ｍ，２Ｈ）、６．０２（ｓ，２Ｈ）、３．８６（ｓ，４Ｈ）、３．２７（ｓ，３Ｈ）。
化合物Ｉ－５９５
ジクロロメタン／ピリジン（２：１）中の２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－５－アミン（この化合物は、以前の特許出願、国際公開第２０１２００３４０５　Ａ１号に記載された）の溶液を、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニル塩化物（１．８当量）で処理した。３時間後、１Ｎ　ＮａＯＨ溶液を添加し、次いで反応物を１．５時間にわたって撹拌した。次いで水を添加し、結果として生じた混合物を１ＮのＨＣｌ溶液でｐＨ３に酸性化させ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。０～１０％のメタノール／ジクロロメタン勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－５９５（６．８ｍｇ、収率１５％）を白色の固体としてもたらした。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ８．７７（ｄ，１Ｈ）、８．７４（ｓ，２Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．２７（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．０９（ｍ，１Ｈ）、７．０４（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９０（ｄ，１Ｈ）、６．８７（ｍ，１Ｈ）、５．９７（ｓ，２Ｈ）、３．４９（ｍ，２Ｈ）、２．７７（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５３０及び化合物Ｉ－５３１
１５：８５エタノール＋０．５％ジエチルアミン：ＣＯ$_2$を使用して、Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＡＤ－Ｈ　５０ｍｍ×２５０ｍｍセミ分取カラムを用いるＳＦＣキラル分離によって化合物Ｉ－４０５を分離させた。２つのピークの収集及び真空中での濃縮により、化合物Ｉ－５３０（分析的ＨＰＬＣによって溶出する第１のピーク、Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＡＤ－Ｈ　４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、１５：８５のエタノール＋０．５％ジエチルアミン：ヘキサン）を薄橙色の固体として得た。第２に溶出したピークの収集及び真空中での濃縮により、化合物Ｉ－５３１（分析的ＨＰＬＣによって溶出する第２のピーク、Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＡＤ－Ｈ　４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、１５：８５のエタノール＋０．５％ジエチルアミン：ヘキサン）を薄橙色の固体として得た。
化合物Ｉ－５３０についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９．１１（ｄ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，１Ｈ）、７．９３（ｔ，１Ｈ）、７．９０（ｓ，１Ｈ）、７．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．３５～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．２２～７．１９（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、７．００～６．９７（ｍ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．０２～３．９４（ｍ，２Ｈ）。
化合物Ｉ－５３１についての^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ９

．１１（ｄ，１Ｈ）、８．３３（ｄ，１Ｈ）、７．９３（ｔ，１Ｈ）、７．９０（ｓ，１Ｈ）、７．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．３５～７．３１（ｍ，１Ｈ）、７．２２～７．１９（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｔ，１Ｈ）、７．００～６．９７（ｍ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、４．０２～３．９４（ｍ，２Ｈ）。

化合物Ｉ－６３０

表題化合物を２つのステップにおいて合成した。

ステップ１：メチル（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－５－イル）カルバメートの合成

０℃の無水ピリジン中の２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－５－アミン（この化合物は、特許出願公開、国際公開第２０１２００３４０５　Ａ１号に記載された）（１当量）の溶液に、クロロギ酸メチル（１．２当量）を添加した。１０分にわたって撹拌した後、反応混合物を周囲温度に温め、ＬＣ／ＭＳによって厳密に監視した。追加の量のクロロギ酸メチル（３．２当量）を０℃で添加した。２０時間にわたって周囲温度で撹拌した後、粗製混合物を水で希釈した。結果として生じた褐色の固体を濾過によって収集し、さらなる精製を伴わずに次のステップにおいて使用した。

ステップ２：化合物Ｉ－６３０の合成

０℃のＤＭＦ中のメチル（２－（１－（２－フルオロベンジル）－５－（イソオキサゾール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－５－イル）カルバメート（１当量）の懸濁液を、水素化ナトリウム（鉱物油中で６０ｗ／ｗ％、１．１当量）で処理し、周囲温度に温めた。３０分後、反応混合物を０℃に冷却し、ヨードメタン（１．１当量）を添加した。２５分後、粗製反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。ジクロロメタン中２０％のアセトニトリル／メタノール（７：１）勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィによって粗製材料を精製して、所望の化合物である化合物Ｉ－６３０（１２ｍｇ、２つのステップを通じて収率２１％）を白色の固体としてもたらした。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ８．８８（ｓ，２Ｈ）、８．７７（ｄ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．２８（見かけ上のｑ，１Ｈ）、７．０９（見かけ上のｔ，１Ｈ）、７．０４（見かけ上のｔ，１Ｈ）、６．９１（ｄ，１Ｈ）、６．８８（見かけ上のｔ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、３．７９（ｓ，３Ｈ）、３．４０（ｓ，３Ｈ）。

実施例２Ａ：ｓＧＣ－ＨＥＫ－ｃＧＭＰアッセイ（ＳＮＰインキュベーションとともに行われるアッセイ）による生物学的活性測定

可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）を内因性発現するヒト胎児腎細胞（ＨＥＫ２９３）を使用して、試験化合物の活性を評価した。ｓＧＣ受容体を刺激する化合物は、ｃＧＭＰの細胞内濃度の上昇を引き起こすはずである。ポリ－Ｄ－リジンでコーティングされた９６ウェル平底プレートにおいて、１×１０^{5}細胞／ウェルの密度で２００μＬの体積のウシ胎仔血清（最終１０％）及びＬ－グルタミン（最終２ｍＭ）を補充したダルベッコ変法イーグル培地にＨＥＫ２９３細胞を播種し、３７℃で一晩成長させた。培地を吸引し、１×ハンク緩衝生理食塩水溶液（２００μＬ）で細胞を洗浄した。次いで、２００μＬの０．５ｍＭ　３－イソブチル－１－メチルキサンチン（ＩＢＭＸ）溶液とともに３７℃で１５分にわたって細胞をインキュベートした。次いで、試験物溶液及びニトロプルシドナトリウム溶液（試験物溶液についてはｘμＭ濃度、そしてＳＮＰ溶液については１０μＭ濃度；ここでｘは以下の濃度のうちの１つである：３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭ、０．１μＭ、０．０３μＭ、０．０１μＭ、０．００３μＭ、０．００１μＭ、０．０００３μＭ、または０．０００１μＭ）をアッセイ混合物（各２μＬ）に添加し、結果として生じた混合物を１０分にわたって３７℃でインキュベートした。１０分のインキュベーション後、アッセイ混合物を吸引し、０．１Ｍ　ＨＣｌ（２００μＬ）を細胞に添加した。０．１Ｍ　ＨＣｌ中で３０分にわたって４℃でプレートをインキュベー

トして、反応を停止させ、細胞を溶解させた。次いで、室温で５分にわたって１，２００ｇでプレートを遠心分離した。上清を収集し、ＨＰＬＣ－ＭＳによる分析のために新しい平底９６ウェルプレートに移した。ＤＭＳＯ（１％）溶液を使用してビヒクル対照を実行した。既知のｓＧＣ刺激薬であるＢＡＹ　４１－２２７２を陽性対照として使用した。等体積の１Ｍ酢酸アンモニウム（ｐＨ７）で試料を希釈して、より良好なクロマトグラフィのために試料を中和した。２×ｃＧＭＰ標準溶液を０．１Ｍ　ＨＣｌ中で調製し、次いで等体積の１Ｍ酢酸アンモニウムで希釈し、ｎＭにおける以下の最終濃度：１０２４、５１２、２５６、１２８、６４、３２、１６、８、４、２、１にした。以下の表２に示されるＬＣ／ＭＳ条件、及び算出されたｃＧＭＰ標準曲線を使用して、試験プレートにおけるｃＧＭＰ濃度を各試料から決定した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いて生成された濃度応答曲線からEC_{50}値を算出した。以下の等式：１００＊（試料－低対照）／（高対照－低対照）を使用してデータを高対照に正規化し、式中、低対照は、１％のＤＭＳＯで処理した６個の試料の平均であり、高対照は、１０μＭのＢＡＹ　４１－２２７２で処理した８～１２個の試料の平均である。非線形回帰、シグモイド用量応答、３パラメータ適合を使用してデータを当てはめた。試料は典型的にはｎ＝１で使用したが、ｎ＝２で（またはそれを超えて）使用された試料については、本明細書において提示される結果は、それぞれの所定の化合物について得られた様々な結果の算術平均に対応する。曲線が定常に達しなかった場合、それは１００％に制約された。３０％の最小応答を誘発できなかった化合物はＮＤとして報告され、ＥＣ５０値は決定されなかった。ＳＮＰインキュベーションとともにｓＧＣ－ＨＥＫアッセイを用いて決定された式Ｉ及び式Ｉ’の化合物のうちのいくつかの生物学的活性を、以下の表３に要約する。

【表２】

（ＨＰＬＣ　ＬＣ／ＭＳ実験条件）

MS:	Ｔｈｅｒｍｏ　ＱｕａｎｔｕｍまたはＷａｔｅｒｓ　ＬＣＭＳ					
イオンモード： スキャンタイプ：	ESI^+ MRM					
化合物：	転移	滞留時間（ミリ秒）	衝突エネルギー（Ｖ）	チューブレンズ	貯留時間（分）	
cGMP	346＞152	100	28	139	1.0	
HPLC:	ＣＴＣ Ａｎａｌｙｔｉｃｓ ＨＴＳ ＰＡＬを備えたＡｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ １２００シリーズ					
カラム：	Ｔｈｅｒｍｏ　Ｈｙｐｅｒｓｉｌ　Ｇｏｌｄ　２．１×５０ｍｍ　５ミクロン粒径					
流速：	４００μＬ／分					
カラム温度：	室温					
オートサンプラー温度：	６℃					
注入体積：	２０μＬ					
移動相：	Ａ＝９８：２　水：アセトニトリル＋０．１％ギ酸 Ｂ＝２：９８　水：アセトニトリル＋０．１％ギ酸					
勾配：	時間（分）	**％Ａ**	**％Ｂ**			
	0	100	0			
	0.3	30	70			
	2.00	30	70			
	2.01	100	0			
	4	100	0			

【表３】

ＬＣ／ＭＳ検出を用いるＨＥＫアッセイにおける全細胞活性。

化合物番号	ＨＥＫアッセイＥｍａｘ－制約なし（％）＋	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約なし（μＭ）＃	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約あり（μＭ）＃
Ｉ－１	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－２	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－３	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－４	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－６	Ｄ	Ｃ	
Ｉ－７	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－８	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－９	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１０	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１１			Ｃ
Ｉ－１２	Ｇ	Ｄ	
Ｉ－１３	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１４			Ｆ
Ｉ－１６	Ｇ	Ａ	
Ｉ－１７	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１８	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１９			Ｄ
Ｉ－２０	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２１	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－２２	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２４	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－２５	Ｄ	Ｃ	
Ｉ－２６	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２７	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－２８	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－３０	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－３１	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－３２	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－３３	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－３４	Ｄ	Ｃ	
Ｉ－３５	Ｄ	Ｃ	
Ｉ－３６	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－３７	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－３８	Ｅ	Ｅ	
Ｉ－３９	Ｅ	Ｅ	
Ｉ－４０	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－４１	Ｅ	Ｄ	Ｆ
Ｉ－４２	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－４３	Ｅ	Ａ	
Ｉ－４５	Ｄ	Ｄ	

化合物番号	ＨＥＫアッセイＥｍａｘ－制約なし（％）＋	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約なし（μＭ）＃	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約あり（μＭ）＃
Ｉ－４６	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－４７	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－４８	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－５１			Ｄ
Ｉ－５２	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－５３			Ｄ
Ｉ－５４			Ｂ
Ｉ－５５			Ｄ
Ｉ－５６	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－５７	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－５８	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－５９			Ｆ
Ｉ－６０	Ｇ	Ｃ	
Ｉ－６１	Ｆ	Ｃ	
Ｉ－６２	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－６３	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－６４	Ｆ	Ａ	
Ｉ－６５	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－６６	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－６７	Ｆ	Ｅ	Ｆ
Ｉ－６８	Ｅ	Ｅ	
Ｉ－６９	Ｆ	Ｃ	Ｂ
Ｉ－７０	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－７１	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－７２	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－７３	Ｄ	Ｅ	
Ｉ－７４	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－７５	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－７６	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－７７	Ｅ	Ａ	
Ｉ－７８	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－７９	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－８０	Ｆ	Ｃ	
Ｉ－８１			Ｆ
Ｉ－８２	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－８３			Ｆ
Ｉ－８４	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－８５			Ｆ
Ｉ－８６	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－８７	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－８８	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－８９	Ｅ	Ａ	

化合物番号	ＨＥＫアッセイＥｍａｘ－制約なし（％）＋	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約なし（μＭ）＃	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約あり（μＭ）＃
Ｉ－９０	Ｄ	Ｅ	
Ｉ－９１	Ｄ	Ｅ	
Ｉ－９２	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－９４	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－９５			Ｅ
Ｉ－９６			Ｆ
Ｉ－９７	Ｅ	Ａ	
Ｉ－９８	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－９９	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－１０１			Ｅ
Ｉ－１０２	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－１０３	Ｆ	Ａ	
Ｉ－１０４	Ｃ	Ｄ	
Ｉ－１０５	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－１０８			Ｅ
Ｉ－１０９	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１１０	Ｃ	Ｆ	
Ｉ－１１１			Ｆ
Ｉ－１１２	Ｃ	Ｄ	
Ｉ－１１３	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－１１４	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－１１５	Ｄ	Ａ	
Ｉ－１１６	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１１７	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－１１８	Ｆ	Ｄ	
Ｉ－１１９	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－１２０	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１２１	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１２３	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１２４	Ｅ	Ａ	
Ｉ－１２５	Ｄ	Ａ	
Ｉ－１２６			Ｃ
Ｉ－１２７			Ｆ
Ｉ－１２９			Ｂ
Ｉ－１３３			Ｆ
Ｉ－１３５			Ｆ
Ｉ－１３７	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１３８			Ｄ
Ｉ－１３９	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１４０	Ｆ	Ｄ	
Ｉ－１４１	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１４２	Ｆ	Ａ	

化合物番号	ＨＥＫアッセイＥｍａｘ－制約なし（％）＋	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約なし（μＭ）＃	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約あり（μＭ）＃
Ｉ－１４３	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１４４	Ｆ	Ｃ	
Ｉ－１４５	Ｆ	Ｄ	
Ｉ－１４６	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１４８	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１４９			Ｆ
Ｉ－１５０	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－１５１	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－１５２	Ｆ	Ａ	
Ｉ－１５３	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１５４	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１５５	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１５６	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１５７	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１５８	Ｅ	Ａ	
Ｉ－１５９			Ｆ
Ｉ－１６０	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１６１	Ｆ	Ａ	
Ｉ－１６２	Ｆ	Ａ	
Ｉ－１６３			Ｆ
Ｉ－４５２	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１６５			Ｆ
Ｉ－１６６	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－１６７	Ｆ	Ａ	
Ｉ－１６８	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１６９	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１７０	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１７１	Ｅ	Ａ	
Ｉ－１７２			Ｆ
Ｉ－１７３	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１７４	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－１７５	Ｇ	Ａ	
Ｉ－１７６	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－１７７	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１７８	Ｄ	Ｅ	
Ｉ－１７９	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１８０	Ｆ	Ｄ	
Ｉ－１８１	Ｇ	Ｃ	
Ｉ－１８２	Ｆ	Ａ	
Ｉ－１８３	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１８４	Ｆ	Ｃ	
Ｉ－１８５	Ｇ	Ｄ	

化合物番号	ＨＥＫアッセイＥｍａｘ－制約なし（％）＋	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約なし（μＭ）＃	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約あり（μＭ）＃
Ｉ－１８６	Ｆ	Ａ	
Ｉ－１８８			Ｄ
Ｉ－１８９	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－１９０	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－１９１			Ｆ
Ｉ－１９２	Ｈ	Ａ	
Ｉ－１９３	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－１９４	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１９５	Ｅ	Ａ	
Ｉ－１９６	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－１９７	Ｆ	Ｄ	
Ｉ－１９８	Ｄ	Ａ	
Ｉ－１９９	Ｅ	Ｅ	
Ｉ－２００	Ｆ	Ｅ	Ｄ
Ｉ－２０１	Ｇ	Ｂ	
Ｉ－２０２	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－２０３	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－２０４			Ｆ
Ｉ－２０５	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－２０６			Ｆ
Ｉ－２０７	Ｇ	Ｃ	
Ｉ－２０８	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２０９	Ｆ	Ｃ	
Ｉ－２１０	Ｇ	Ａ	
Ｉ－２１１	ＩＩ	Ｄ	
Ｉ－２１２	Ｈ	Ｃ	
Ｉ－２１３	Ｈ	Ｃ	
Ｉ－２１４	Ｈ	Ｂ	
Ｉ－２１５	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－２１６	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－２１７	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２１８	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－２１９	Ｃ	Ｆ	
Ｉ－２２１	Ａ	Ｆ	
Ｉ－２２３	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－２２４	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－２２５	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２２６	Ｅ	Ａ	
Ｉ－２２７	Ｃ	Ｂ	
Ｉ－２２８	Ａ	Ｆ	
Ｉ－２２９	Ｃ	Ｆ	
Ｉ－２３０	Ｄ	Ｆ	

化合物番号	ＨＥＫアッセイＥｍａｘ－制約なし（％）＋	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約なし（μＭ）＃	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約あり（μＭ）＃
Ｉ－２３１	Ｄ	Ｆ	
Ｉ－２３２	Ｆ	Ｄ	
Ｉ－２３３	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２３４	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－２３５	Ｇ	Ａ	
Ｉ－２３６	Ｇ	Ｂ	
Ｉ－２３７	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２３８	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２３９	Ｅ	Ａ	
Ｉ－２４０	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－２４１	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－２４２	Ｇ	Ｂ	
Ｉ－２４３	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２４４	Ｆ	Ｃ	
Ｉ－２４５			Ｂ
Ｉ－２４６	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－１８７	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２７４	Ｇ	Ａ	
Ｉ－２７３	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－２７５	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２８６	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２４７	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２４８	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２８７	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－２８８	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－２９９	Ｄ	Ｄ	
Ｉ－３００	Ｅ	Ｃ	
Ｉ－３０１	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－２７６	Ｄ	Ｂ	
Ｉ－２４９	Ｅ	Ｄ	
Ｉ－２５０	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２９８	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２８９	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２９０	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２７２	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２５１	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２７７	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－２５２	Ｅ	Ａ	
Ｉ－２５３	Ｅ	Ａ	
Ｉ－２７８	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－２５４	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２５５	Ｆ	Ａ	

化合物番号	ＨＥＫアッセイＥｍａｘ－制約なし（％）＋	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約なし（μＭ）＃	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約あり（μＭ）＃
Ｉ－２７９	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－２５６	Ｆ	Ｂ	
Ｉ－２５７			Ｆ
Ｉ－２８０	Ｇ	Ｂ	
Ｉ－２９２	Ｆ	Ａ	
Ｉ－２８５	Ｇ	Ａ	
Ｉ－２５８	Ｇ	Ｄ	
Ｉ－２５９	Ｇ	Ｂ	
Ｉ－３０５	Ａ	Ｆ	
Ｉ－３０６	Ｆ	Ａ	
Ｉ－３０７	Ｇ	Ｄ	
Ｉ－３６１	Ａ	Ｂ	
Ｉ－３６４	Ｆ	Ａ	
Ｉ－３６５	Ｆ	Ｄ	
Ｉ－３６６	Ｄ	Ａ	
Ｉ－３６７	Ｅ	Ａ	
Ｉ－３６８	Ｃ	Ｂ	
Ｉ－３６９	Ｅ	Ａ	
Ｉ－３７１	Ｂ	Ｆ	
Ｉ－３７２	Ｅ	Ｂ	
Ｉ－３７４	Ｇ	Ｂ	
Ｉ－３７５	Ｇ	Ｂ	
Ｉ－３７６	Ｇ	Ｅ	
Ｉ－４５３	Ａ	Ｄ	
Ｉ－４５４	Ｃ	Ｆ	
Ｉ－４５５	Ｆ	Ａ	

＋１０μＭのＳＮＰの存在下でのE_{max}％として表される（ここでE_{max}＝１００％が、１００μＭのＳＮＰの存在下で１０μＭの陽性対照ＢＡＹ　４１－２２７２を用いて得られたＨＥＫアッセイにおける活性であった）、ｓＧＣ酵素活性値についてのコード定義は、以下の通りである：

Ａ＝０～１０％未満
Ｂ＝１０～２０％未満
Ｃ＝２０～４０％未満
Ｄ＝４０～６０未満
Ｅ＝６０～８０％未満
Ｆ＝８０～１００％未満
Ｇ＝１００～１２０％未満
Ｈ＝１２０％以上
－－＝決定せず

＋同じコード定義が制約なしのＥｍａｘに適用され、この値は、上記の通り得られる１００％の陽性対照値に対する、化合物の全濃度応答曲線から得られた最大活性値として定義

される。ここで、「制約なし」という用語は、ｓＧＣ酵素活性データの分析中、濃度応答曲線の頂部が１００％と適合しないことを意味する。
＃２つの方法に従って、全濃度応答曲線からEC_{50}値を得た。制約ありのＥＣ５０は、曲線の頂部が１００％と適合するときに得られる値を指し（ここでE_{max}＝１００％が、１００μＭのＳＮＰの存在下で１０μＭの陽性対照ＢＡＹ　４１－２２７２を用いて得られたＨＥＫアッセイにおける活性であった）、ここで報告される制約なしのEC_{50}は、曲線の頂部が１００％と適合しないときに全濃度応答曲線から得られる値を指す。マイクロモル（μＭ）におけるＥＣ５０コード定義は、以下の通りである：
０．００１≦ＥＣ５０＜０．１＝Ａ
０．１≦ＥＣ５０＜０．５＝Ｂ
０．５≦ＥＣ５０＜１．０＝Ｃ
１．０≦ＥＣ５０＜５．０＝Ｄ
５．０≦ＥＣ５０＜１０．０＝Ｅ
ＥＣ５０≧１０．０＝Ｆ

【０２７５】

実施例２Ｂ：ｓＧＣ－ＨＥＫ－ｃＧＭＰアッセイ（ＨＴＲＦ検出を使用する）（ＳＮＰインキュベーションとともに行われるアッセイ）による生物学的活性測定

可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）を内因性発現するヒト胎児腎細胞（ＨＥＫ２９３）を使用して、試験化合物の活性を評価した。ｓＧＣ酵素を刺激する化合物は、ｃＧＭＰの細胞内濃度の上昇を引き起こすはずである。ポリ－Ｄ－リジンでコーティングされた９６ウェル平底プレートにおいて、1×10^{5}細胞／ウェルの密度で２００μＬの体積のウシ胎仔血清（最終１０％）及びＬ－グルタミン（最終２ｍＭ）を補充したダルベッコ変法イーグル培地にＨＥＫ２９３細胞を播種し、３７℃で一晩成長させた。培地を吸引し、１×ハンク緩衝生理食塩水溶液（２００μＬ）で細胞を洗浄した。次いで、２００μＬの０．５ｍＭ　３－イソブチル－１－メチルキサンチン（ＩＢＭＸ）溶液とともに３７℃で１５分にわたって細胞をインキュベートした。次いで、試験物溶液及びニトロプルシドナトリウム溶液をアッセイ混合物（各２μＬ）に添加し、結果として生じた混合物を１０分にわたって３７℃でインキュベートした。１０分のインキュベーション後、アッセイ混合物を吸引し、０．１Ｍ　ＨＣｌ（２００μＬ）を細胞に添加した。０．１Ｍ　ＨＣｌ中で３０分にわたって４℃でプレートをインキュベートして、反応を停止させ、細胞を溶解させた。次いで、室温で５分にわたって１，２００ｇでプレートを遠心分離した。ｃＧＭＰ　ＨＴＲＦアッセイ（Ｃｉｓｂｉｏ製品番号６２ＧＭ２ＰＥＣ）を使用してＧＭＰレベルを決定した。各試料について、５μＬのＨＥＫアッセイ上清をＨＴＲＦキットアッセイ希釈剤中で１：５に希釈し、アッセイプレートのウェルに移し、ＨＴＲＦキット製造業者の説明書に従ってＨＴＲＦアッセイを実施した。高対照及び低対照を使用して試料算出を実施し、ここで高対照は、１０μＭのＢａｙ　４１－２２７２＋１００ｕＭのＳＮＰの存在下で実施されたＨＥＫアッセイからの上清であり、低対照は、ビヒクルの存在下で実施されたＨＥＫアッセイからの上清であった。ｃＧＭＰ標準溶液を０．１ＭのＨＣｌ中で調製し、ＨＴＲＦアッセイを使用してｃＧＭＰ標準曲線を実施するために希釈した。ＨＴＲＦアッセイからの平均比データを使用して、等式：１００＊（試料－低対照）／（高対照－低対照）に従って試料日を正規化した。Ｇｒａｐｈｐａｄ（Ｐｒｉｓｍソフトウェア）を使用して、３パラメータ対数作動薬用量応答（最高値（ＥＭａｘ％）、最低値、対数ＥＣ５０）とデータを当てはめた。この修正されたアッセイ手順を使用して表４のデータを得た。（試験物溶液についてはｘμＭ濃度、そしてＳＮＰ溶液については１０μＭ濃度；ここでｘは以下の濃度のうちの１つである：３０μＭ、１０μＭ、３μＭ、１μＭ、０．３μＭ、０．１μＭ、０．０３μＭ、０．０１μＭ、０．００３μＭ、０．００１μＭ、０．０００３μＭ、及び０．０１ｎＭ。

【表４】
ＨＴＲＦ検出を用いるＨＥＫアッセイにおける全細胞活性。

化合物番号	ＨＥＫアッセイＥｍａｘ－制約なし（％）＋	ＨＥＫアッセイＥＣ５０－制約なし（μＭ）＃
Ｉ－３	Ｆ	Ａ
Ｉ－１６	Ｇ	Ａ
Ｉ－２９	Ｄ	Ｂ
Ｉ－３６	Ｆ	Ｂ
Ｉ－５１	Ｆ	Ｃ
Ｉ－６７	Ｅ	Ｄ
Ｉ－１６１	Ｆ	Ｂ
Ｉ－２００	Ｇ	Ｄ
Ｉ－２２１	Ｇ	Ｄ
Ｉ－２４８	Ｆ	Ａ
Ｉ－２４９	Ｇ	Ｃ
Ｉ－２５３	Ｆ	Ａ
Ｉ－２７１	Ｆ	Ａ

＋１０μＭのＳＮＰの存在下でのE_{max}％として表される（ここでE_{max}＝１００％が、１００μＭのＳＮＰの存在下で１０μＭの陽性対照ＢＡＹ　４１－２２７２を用いて得られたＨＥＫアッセイにおける活性であった）、ｓＧＣ酵素活性値についてのコード定義は、以下の通りである：
Ａ＝０～１０％未満
Ｂ＝１０～２０％未満
Ｃ＝２０～４０％未満
Ｄ＝４０～６０未満
Ｅ＝６０～８０％未満
Ｆ＝８０～１００％未満
Ｇ＝１００～１２０％未満
Ｈ＝１２０％以上
－－＝決定せず
＋同じコード定義が制約なしのＥｍａｘに適用され、この値は、上記の通り得られる１００％の陽性対照値に対する、化合物の全濃度応答曲線から得られた最大活性値として定義される。ここで、「制約なし」という用語は、ｓＧＣ酵素活性データの分析中、濃度応答曲線の頂部が１００％と適合しないことを意味する。
＃全濃度応答からEC_{50}値を得た
＊これらの試料は無希釈であった。
０．００１≦EC_{50}＜０．１＝Ａ
０．１≦EC_{50}＜０．５＝Ｂ
０．５≦EC_{50}＜１．０＝Ｃ
１．０≦EC_{50}＜５．０＝Ｄ
５．０≦EC_{50}＜１０．０＝Ｅ
EC_{50}≧１０．０＝Ｆ
化合物Ｉ－３０６～Ｉ－４５５をこのアッセイで試験し、その過半数が少なくとも８０％のE_{max}値とともに５．０μＭ未満のEC_{50}値を示した。
【０２７６】

実施例２Ｃ：ＬＣ／ＭＳ検出を用いる新たなプロトコルであるｓＧＣ－ＨＥＫ－ｃＧＭＰアッセイによる生物学的活性測定　可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）を内因性発現するヒト胎児腎細胞（ＨＥＫ２９３）を使用して、試験化合物の活性を評価した。ｓＧＣ酵素を刺激する化合物は、ｃＧＭＰの細胞内濃度の上昇を引き起こすはずである。ポリ－Ｄ－リジンでコーティングされた３８４ウェル平底プレートにおいて、１．５×１０^{4}細胞／ウェルの密度で５０μＬの体積のウシ胎仔血清（最終１０％）及びペニシリン（１００Ｕ／ｍＬ）／ストレプトマイシン（１００μｇ／ｍＬ）を補充したダルベッコ変法イーグル培地にＨＥＫ２９３細胞を播種した。５％のCO_2を含む加湿チャンバ内で、３７℃で一晩細胞をインキュベートした。培地を吸引し、１×ハンク緩衝生理食塩水溶液（５０μＬ）で細胞を洗浄した。次いで、５０μＬの０．５ｍＭ　３－イソブチル－１－メチルキサンチン（ＩＢＭＸ）溶液とともに３７℃で１５分にわたって細胞をインキュベートした。次いで、試験物溶液及びジエチレントリアミンＮＯＮＯエート（ＤＥＴＡ－ＮＯＮＯエート）溶液（試験物溶液についてはｘμＭ濃度、そしてＤＥＴＡ－ＮＯＮＯエート溶液については１０μＭ濃度；ここでｘは以下の濃度のうちの１つである）

30000 nM
7500 nM
1875 nM
468.75 nM
117.19 nM
29.29 nM
7.32 nM
1.83 nM
0.46 nM
0.114 nM
0.029 nM

【０２７７】

をアッセイ混合物に添加し、結果として生じた混合物を２０分にわたって３７℃でインキュベートした。２０分のインキュベーション後、アッセイ混合物を吸引し、１５０ｎｇ／ｍＬの＋３－ｃＧＭＰを含有する１０％酢酸（ＬＣＭＳのための内部標準）（５０μＬ）を細胞に添加した。酢酸溶液中で３０分にわたって４℃でプレートをインキュベートして、反応を停止させ、細胞を溶解させた。次いで、４℃で３分にわたって１，０００ｇでプレートを遠心分離し、ＬＣＭＳ分析のためにきれいな反応プレートに上清を移した。

【０２７８】

以下のＬＣＭＳ条件（表５）、及び算出された標準曲線を使用して、各試料からｃＧＭＰ濃度を決定した。ｎｇ／ｍＬにおけるｃＧＭＰの以下の最終濃度：１、５、１０、５０、１００、２５０、５００、１０００、２０００で、１５０ｎｇ／ｍＬの＋３ｃＧＭＰ（野生型よりも３単位高い重量を有する同位体標識ｃＧＭＰ）を含む１０％酢酸中で標準曲線を調製した。

【表５】

ＬＣ／ＭＳ条件、実施例２Ｃ

MS:	Thermo Vantage					
イオンモード：	ESI^+					
スキャンタイプ：	MRM					
化合物：	転移	滞留時間（ミリ秒）	衝突エネルギー（Ｖ）	Ｓレンズ	貯留時間（分）	
cGMP	346 > 152	100	32	75	0.6	
(+3) cGMP IS	349 > 155	100	32	75	0.6	
HPLC:	Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ					
カラム：	Ｔｈｅｒｍｏ　Ｈｙｐｅｒｓｉｌ　Ｇｏｌｄ　２．１×５０ｍｍ　１．９ミクロン粒径					
流速：	７５０μＬ／分					
カラム温度：	室温					
オートサンプラー温度：	6 ℃					
注入体積：	２０μＬ					
移動相：	Ａ＝１００％　水＋０．１％ギ酸 Ｂ＝１００％　アセトニトリル＋０．１％ギ酸					
勾配：	時間（分）	**% A**	**% B**			
	0	100	0			
	0.2	100	0			
	0.3	50	50			
	0.7	50	50			
	0.8	100	0			

【０２７９】

以下の等式を使用してデータを高対照に正規化し１００＊（試料－低対照）／（高対照－低対照）、式中、低対照は、１％のＤＭＳＯで処理した１６個の試料の平均であり、高対照は、３０μＭのＩ－３２９で処理した１６個の試料の平均である。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアｖ．５を使用し、４パラメータ適合（対数（作動薬）対応答－可変傾斜）を使用してデータを適合させた。すべての化合物に対してｎ＝２。絶対EC_{50}は曲線適合から内挿され、所定の化合物が高対照応答の５０％を誘発する濃度として定義される。５０％の最小応答を誘発できない化合物は３０μＭ超として報告される。２連または２を超えるｎで使用された化合物については、本明細書において提示される結果は、得られたいくつかの結果の幾何平均である。表６は、選択された本発明の化合物についてこのアッセイにおいて得られた結果を要約する。

【表６】

ＬＣ／ＭＳ検出（改訂されたアッセイ条件、実施例２Ｃ）を用いるＨＥＫアッセイにおける全細胞活性。

化合物	絶対ＥＣ５０（ｕＭ）－ビニングあり（～）	化合物	絶対ＥＣ５０（ｕＭ）－ビニングあり（～）
Ｉ－３	Ｂ	Ｉ－２００	Ｃ
Ｉ－４	Ｂ	Ｉ－２０４	Ｂ
Ｉ－１１	Ｂ	Ｉ－２０６	Ａ
Ｉ－１４	Ｃ	Ｉ－２１３	Ａ
Ｉ－１６	Ａ	Ｉ－２１４	Ａ
Ｉ－１９	Ａ	Ｉ－２１９	Ａ
Ｉ－２４	Ａ	Ｉ－２２１	Ａ
Ｉ－３５	Ｂ	Ｉ－２３０	Ａ
Ｉ－３９	Ｂ	Ｉ－２３６	Ａ
Ｉ－４１	Ａ	Ｉ－２３９	Ａ
Ｉ－５３	Ｂ	Ｉ－２４５	Ｂ
Ｉ－５４	Ａ	Ｉ－１８７	Ａ
Ｉ－５５	Ｂ	Ｉ－３００	Ｂ
Ｉ－５９	Ｂ	Ｉ－２５０	Ａ
Ｉ－６７	Ｃ	Ｉ－３０６	Ａ
Ｉ－６９	Ｂ	Ｉ－４５３	Ｂ
Ｉ－８１	Ｃ	Ｉ－３６１	Ａ
Ｉ－８５	Ｃ	Ｉ－２５７	Ｃ
Ｉ－８８	Ｂ	Ｉ－２５８	Ｂ
Ｉ－８９	Ａ	Ｉ－４５４	Ａ
Ｉ－９０	Ｃ	Ｉ－３６３	Ｃ
Ｉ－９５	Ｃ	Ｉ－３６４	Ａ
Ｉ－９６	Ｃ	Ｉ－３６５	Ｂ
Ｉ－１０１	Ｂ	Ｉ－３６６	Ａ
Ｉ－１０４	Ｃ	Ｉ－４５５	Ａ
Ｉ－１０８	Ｂ	Ｉ－３６７	Ａ
Ｉ－１１１	Ａ	Ｉ－３６８	Ｃ
Ｉ－１１４	Ｃ	Ｉ－３６９	Ａ
Ｉ－１２６	Ａ	Ｉ－３７０	Ａ
Ｉ－１２７	Ｃ	Ｉ－２６８	Ａ
Ｉ－１２９	Ａ	Ｉ－３７１	Ａ
Ｉ－１３３	Ｃ	Ｉ－２６９	Ｃ
Ｉ－１３５	Ｃ	Ｉ－３７２	Ｂ
Ｉ－１３８	Ｃ	Ｉ－３２９	Ａ
Ｉ－１４０	Ｂ	Ｉ－３３０	Ａ
Ｉ－１４９	Ｃ	Ｉ－３７３	Ｂ
Ｉ－１５９	Ｃ	Ｉ－３７４	Ａ
Ｉ－１６２	Ａ	Ｉ－３７５	Ｃ
Ｉ－１６３	Ｃ	Ｉ－３０７	Ｂ
Ｉ－４５２	Ａ	Ｉ－３０５	Ａ

化合物	絶対ＥＣ５０（ｕＭ）－ビニングあり（～）	化合物	絶対ＥＣ５０（ｕＭ）－ビニングあり（～）
Ｉ－１８６	Ａ	Ｉ－３７６	Ｃ
Ｉ－１８８	Ｂ	Ｉ－３３９	Ａ
Ｉ－１９１	Ａ	Ｉ－３７７	Ａ
Ｉ－１９２	Ａ	Ｉ－３０８	Ｂ
Ｉ－１９８	Ａ	Ｉ－３１２	Ｂ
Ｉ－３４１	Ａ	Ｉ－３４８	Ｃ
Ｉ－３１３	Ａ	Ｉ－３２１	Ａ
Ｉ－３７８	Ａ	Ｉ－４３２	Ａ
Ｉ－３７９	Ａ	Ｉ－４３３	Ｃ
Ｉ－３８０	Ａ	Ｉ－３５０	Ａ
Ｉ－３４２	Ａ	Ｉ－４３４	Ａ
Ｉ－４４８	Ｂ	Ｉ－３３４	Ｂ
Ｉ－４４９	Ａ	Ｉ－３３５	Ｂ
Ｉ－３４３	Ａ	Ｉ－３３６	Ｃ
Ｉ－４０９	Ａ	Ｉ－４３５	Ａ
Ｉ－３０９	Ａ	Ｉ－４０７	Ａ
Ｉ－３１０	Ａ	Ｉ－４３７	Ｂ
Ｉ－４０６	Ａ	Ｉ－４１０	Ｃ
Ｉ－３８１	Ａ	Ｉ－３３７	Ａ
Ｉ－３８２	Ａ	Ｉ－４０８	Ａ
Ｉ－３３１	Ｂ	Ｉ－３９５	Ａ
Ｉ－３３２	Ａ	Ｉ－４１１	Ｂ
Ｉ－３４４	Ａ	Ｉ－３２２	Ａ
Ｉ－３１１	Ｂ	Ｉ－３５１	Ａ
Ｉ－３４５	Ａ	Ｉ－３５２	Ａ
Ｉ－３４６	Ｃ	Ｉ－４１３	Ｃ
Ｉ－３８３	Ａ	Ｉ－４３８	Ａ
Ｉ－３８４	Ｃ	Ｉ－３２３	Ｂ
Ｉ－４２３	Ａ	Ｉ－３５３	Ｃ
Ｉ－３１４	Ａ	Ｉ－４３９	Ａ
Ｉ－４２４	Ａ	Ｉ－３２４	Ｂ
Ｉ－３８５	Ｂ	Ｉ－３９６	Ａ
Ｉ－３８７	Ａ	Ｉ－３９７	Ａ
Ｉ－４２５	Ａ	Ｉ－３９８	Ｃ
Ｉ－４２６	Ａ	Ｉ－３９９	Ａ
Ｉ－３８８	Ａ	Ｉ－３５４	Ａ
Ｉ－３８９	Ａ	Ｉ－４４０	Ｂ
Ｉ－３１５	Ａ	Ｉ－３５５	Ａ
Ｉ－３３３	Ａ	Ｉ－３５８	Ａ
Ｉ－４２７	Ａ	Ｉ－４４１	Ｂ
Ｉ－３９０	Ａ	Ｉ－４５１	Ｂ
Ｉ－３９１	Ｂ	Ｉ－４００	Ｂ

化合物	絶対ＥＣ５０（ｕＭ）－ビニングあり（～）	化合物	絶対ＥＣ５０（ｕＭ）－ビニングあり（～）
Ｉ－３１６	Ａ	Ｉ－３２５	Ａ
Ｉ－４２８	Ａ	Ｉ－４４２	Ｃ
Ｉ－４２９	Ａ	Ｉ－４４３	Ｂ
Ｉ－３１７	Ａ	Ｉ－３２６	Ｂ
Ｉ－３４７	Ａ	Ｉ－４１４	Ｃ
Ｉ－３９２	Ａ	Ｉ－３６０	Ａ
Ｉ－３９３	Ｂ	Ｉ－３５６	Ｂ
Ｉ－４５０	Ｃ	Ｉ－４０１	Ｃ
Ｉ－３１８	Ａ	Ｉ－４１６	Ｃ
Ｉ－３１９	Ａ	Ｉ－４１２	Ｃ
Ｉ－３２０	Ａ	Ｉ－３５７	Ｃ
Ｉ－３９４	Ｃ	Ｉ－１６４	Ｂ
Ｉ－４３０	Ａ	Ｉ－４０５	Ｂ
Ｉ－４３１	Ａ	Ｉ－３２７	Ｃ
Ｉ－３４９	Ａ	Ｉ－３２８	Ｃ
Ｉ－４１５	Ｃ	Ｉ－４９９	Ｃ
Ｉ－３６２	Ｂ	Ｉ－５００	Ｂ
Ｉ－３８６	Ｃ	Ｉ－５０１	Ｃ
Ｉ－４０２	Ｃ	Ｉ－５０２	Ｂ
Ｉ－４５６	Ｂ	Ｉ－５０３	Ｂ
Ｉ－４５７	Ｂ	Ｉ－５０４	Ｃ
Ｉ－４５８	Ｃ	Ｉ－５０５	Ｂ
Ｉ－４５９	Ｃ	Ｉ－５０６	Ｃ
Ｉ－４６０	Ｃ	Ｉ－５０７	Ｃ
Ｉ－４６１	Ｃ	Ｉ－４１８	Ｂ
Ｉ－４６２	Ｃ	Ｉ－５０８	Ａ
Ｉ－４６３	Ｂ	Ｉ－５０９	Ａ
Ｉ－４６４	Ｂ	Ｉ－４４６	Ｃ
Ｉ－４６５	Ｂ	Ｉ－４４５	Ｂ
Ｉ－４６６	Ａ	Ｉ－５１０	Ｂ
Ｉ－４６７	Ｃ	Ｉ－５１１	Ｃ
Ｉ－４６８	Ｂ	Ｉ－４１９	Ｃ
Ｉ－４６９	Ｂ	Ｉ－５１２	Ｃ
Ｉ－４７０	Ａ	Ｉ－５１３	Ｃ
Ｉ－４７１	Ｂ	Ｉ－５１４	Ａ
Ｉ－４７２	Ｃ	Ｉ－５１５	Ａ
Ｉ－４７４	Ｃ	Ｉ－５１６	Ｃ
Ｉ－４７５	Ｂ	Ｉ－５１７	Ｃ
Ｉ－４７６	Ｃ	Ｉ－５１８	Ａ
Ｉ－４７７	Ｃ	Ｉ－５１９	Ｂ
Ｉ－４７８	Ａ	Ｉ－５２０	Ｂ
Ｉ－４７９	Ｂ	Ｉ－５２１	Ａ

化合物	絶対ＥＣ５０（ｕＭ）－ビニングあり（～）	化合物	絶対ＥＣ５０（ｕＭ）－ビニングあり（～）
Ｉ－４８０	Ｂ	Ｉ－５２２	Ａ
Ｉ－４８１	Ｃ	Ｉ－５２３	Ｃ
Ｉ－４８２	Ｃ	Ｉ－５２４	Ｃ
Ｉ－４８３	Ｃ	Ｉ－５２５	Ｃ
Ｉ－４８４	Ｂ	Ｉ－５２６	Ｃ
Ｉ－４０３	Ｂ	Ｉ－５２７	Ｂ
Ｉ－４０４	Ｂ	Ｉ－５２８	Ｃ
Ｉ－４８５	Ａ	Ｉ－５２９	Ｃ
Ｉ－４８６	Ｃ	Ｉ－５３０	Ｂ
Ｉ－４８７	Ａ	Ｉ－５３１	Ａ
Ｉ－４８８	Ｂ	Ｉ－５３２	Ｃ
Ｉ－４８９	Ｃ	Ｉ－４２０	Ａ
Ｉ－４９０	Ｂ	Ｉ－５３３	Ｂ
Ｉ－４９１	Ｂ	Ｉ－５３４	Ｃ
Ｉ－４９２	Ｂ	Ｉ－５３５	Ｂ
Ｉ－４９３	Ｂ	Ｉ－５３６	Ａ
Ｉ－４９４	Ｂ	Ｉ－５３７	Ａ
Ｉ－４９５	Ａ	Ｉ－５３８	Ａ
Ｉ－４１７	Ｂ	Ｉ－５３９	Ｃ
Ｉ－４４４	Ｂ	Ｉ－５４０	Ｂ
Ｉ－４９６	Ａ	Ｉ－５４１	Ｃ
Ｉ－４９７	Ｂ	Ｉ－５４２	Ｂ
Ｉ－４９８	Ｂ	Ｉ－５４３	Ｂ
Ｉ－４４４	Ｂ	Ｉ－５４４	Ａ
Ｉ－５４５	Ａ	Ｉ－５４７	Ｂ
Ｉ－５４６	Ｃ	Ｉ－５４８	Ｃ
Ｉ－５４９	Ｃ	Ｉ－６００	Ｂ
Ｉ－５５０	Ｃ	Ｉ－６０１	Ｃ
Ｉ－５５１	Ｃ	Ｉ－６０２	Ｃ
Ｉ－５５２	Ｃ	Ｉ－６０３	Ｂ
Ｉ－５５３	Ｃ	Ｉ－６０４	Ｂ
Ｉ－５５４	Ｃ	Ｉ－６０５	Ｂ
Ｉ－５５５	Ｃ	Ｉ－６０６	Ｂ
Ｉ－５５６	Ｃ	Ｉ－６０７	Ｂ
Ｉ－５５７	Ｃ	Ｉ－６０８	Ａ
Ｉ－５５８	Ｂ	Ｉ－６０９	Ｃ
Ｉ－５５９	Ｂ	Ｉ－６１０	Ｂ
Ｉ－５６０	Ｃ	Ｉ－６１１	Ｂ
Ｉ－５６１	Ｃ	Ｉ－６１２	Ａ
Ｉ－５６２	Ｂ	Ｉ－６１３	Ｂ
Ｉ－５６３	Ｃ	Ｉ－６１４	Ｂ
Ｉ－５６４	Ｃ	Ｉ－６１５	Ｃ

化合物	絶対ＥＣ５０（ｕＭ）－ビニングあり（～）	化合物	絶対ＥＣ５０（ｕＭ）－ビニングあり（～）
Ｉ－５６５	Ｂ	Ｉ－６１６	Ｂ
Ｉ－５６６	Ｂ	Ｉ－６１７	Ｃ
Ｉ－５６７	Ｃ	Ｉ－６１８	Ｃ
Ｉ－５６８	Ａ	Ｉ－６１９	Ｃ
Ｉ－４２２	Ｂ	Ｉ－６２０	Ｃ
Ｉ－４２１	Ｂ	Ｉ－６２１	Ｃ
Ｉ－５６９	Ｃ	Ｉ－６２２	Ａ
Ｉ－５７０	Ｂ	Ｉ－６２３	Ｃ
Ｉ－５７１	Ｃ	Ｉ－６２４	Ｂ
Ｉ－５７２	Ｃ	Ｉ－６２５	Ｃ
Ｉ－５７３	Ｂ	Ｉ－６２６	Ｃ
Ｉ－５７４	Ｂ	Ｉ－６２７	Ｂ
Ｉ－５７５	Ａ	Ｉ－６２８	Ｃ
Ｉ－５７６	Ｂ	Ｉ－６２９	Ｃ
Ｉ－５７７	Ｂ	Ｉ－６３０	Ｃ
Ｉ－５７８	Ａ	Ｉ－６３４	Ａ
Ｉ－５７９	Ｃ	Ｉ－６３１	Ａ
Ｉ－５８０	Ｂ	Ｉ－６３２	Ｃ
Ｉ－５８１	Ａ	Ｉ－６３３	Ａ
Ｉ－５８２	Ｃ	Ｉ－５９１	Ｂ
Ｉ－５８３	Ｃ	Ｉ－５９２	Ｃ
Ｉ－５８４	Ｃ	Ｉ－５９３	Ｃ
Ｉ－５８５	Ｂ	Ｉ－５９４	Ｃ
Ｉ－５８６	Ｂ	Ｉ－５９５	Ｂ
Ｉ－５８７	Ｂ	Ｉ－５９６	Ｃ
Ｉ－５８８	Ｂ	Ｉ－５９７	Ｃ
Ｉ－５８９	Ｂ	Ｉ－５９８	Ｃ
Ｉ－５９０	Ｃ	Ｉ－５９９	Ｃ

（～）所定の化合物が高対照応答（Ｉ－３２９）の５０％を誘発する濃度として定義される絶対ＥＣ$_{50}$として表される、ｓＧＣ酵素活性値についてのコード定義。５０％の最小応答を誘発できない化合物は３０μＭ超として報告される。ＥＣ５０Ａｂｓ＜１００ｎＭ＝Ａ；１０１ｎＭ≦ＥＣ５０Ａｂｓ＜１０００ｎＭ＝Ｂ；１００１ｎＭ≦ＥＣ５０Ａｂｓ＝Ｃ。

【０２８０】

実施例３Ａ：胸部大動脈リングアッセイによる生物学的活性測定

胸部大動脈リングを、体重２７５～２９９ｇの麻酔下（イソフルラン）の雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットから摘出する。３０分にわたって９５％Ｏ$_2$及び５％ＣＯ$_2$を通気した氷冷Ｋｒｅｂｓ－Ｈｅｎｓｅｌｅｉｔ溶液に組織を直ちに移す。結合組織の除去後、大動脈切片を４つのリング（それぞれ約２ｍｍ）に切断し、一方のフックを組織浴（Ｓｃｈｕｌｅｒ臓器浴、Ｈａｒｖａｒｄ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ）の底に固定し、他方を力

変換器（Ｆ３０力変換器、Ｈａｒｖａｒｄ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ）に接続した状態で、２本のＬ字型フックに吊るす。Ｋｒｅｂｓ　Ｈｅｎｓｅｌｅｉｔ溶液（１０ｍＬ）を含む浴槽を３７℃に加熱し、９５％O_2及び５％CO_2を通気する。リングを０．３～０．５ｇの初期張力にし、６０分にわたって１．０ｇの静止張力に徐々に上昇させる。安定したベースラインが得られるまで、１５分間隔でＫｒｅｂｓ　Ｈｅｎｓｅｌｅｉｔ溶液（３７℃に加熱し、９５％Ｏ２及び５％ＣＯ２を通気した）でリングをすすぐ。リングは、調節の必要なしに１．０ｇの静止張力が維持された後（およそ１０分間）、安定していると見なされる。次いで、１０μｇ／ｍＬのフェニレフリン原液を１００μＬ添加することによって、１００ｎｇ／ｍＬのフェニレフリンでリングを収縮させる。次いで、安定した収縮を達成した組織を、累積的な用量依存的手法で、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中で調製した試験化合物で処理する。いくつかの場合において、Ｋｒｅｂｓ－Ｈｅｉｎｓｅｌｅｉｔ’ｓ溶液（３７℃に加熱し、９５％Ｏ２及び５％ＣＯ２を通気）で５分間にわたって３回組織をすすぎ、ベースラインで安定化させ、次いで他の試験物またはＤＭＳＯ作用の特性評価のために使用する。すべてのデータは、Ｈａｒｖａｒｄ　Ａｐｐａｒａｔｕｓによって提供されるＨＳＥ－ＡＣＡＤソフトウェアを使用して収集される。弛緩作用率（％）は、０％阻害としての１００ｎｇ／ｍＬのフェニレフリン処理、及び１００％阻害としての１００μＭの３－イソブチル－１－メチルキサンチンを用いる処理の記録された張力値を使用して、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌで算出される。ＥＣ５０値は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアで生成された濃度応答曲線から算出される。

【０２８１】

実施例３Ｂ：代替的方法である胸部大動脈リングアッセイによる生物学的活性測定

代替の胸部大動脈リングアッセイとして、０％阻害としての１００ｎｇ／ｍＬのフェニレフリン処理の記録された張力値を使用してＭｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌで弛緩作用率を算出し、かつ組織を緩衝液で洗浄した後、組織の原初の静止張力を１００％阻害として使用することを除いて、実施例３の手順を使用する。

【０２８２】

実施例４：Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットの血圧変化

雄ラット（体重２５０～３５０ｇ、Ｈａｒｌａｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓにより供給）をケタミン／キシラジンで麻酔し、ヘパリン処置した生理食塩水液を充填したカテーテルを右大腿動脈に埋め込んだ。カテーテルを肩甲骨間で露出させ、キャップし、任意の化合物試験の前に、術後少なくとも７日間にわたって動物を回復させた。試験前に、１２時間の明暗サイクル下で、飲水への自由なアクセスとともに、普通食で動物を維持した。

【０２８３】

実験の日に、吸入イソフルラン麻酔下で、カテーテルのキャップをはずし、テザー（Ｉｎｓｔｅｃｈ　Ｌａｂｓ）及び圧力変換器（Ｈａｒｖａｒｄ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ）に接続した。専用のデータキャプチャシステム（ＰｏｗｅｒＬａｂ、ＡＤＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）で、血圧及び心拍数を続けて捕捉し分析した。データサンプリング率は1サイクル／秒に設定した。接続したら、各ラットを麻酔から回復させ、これらの意識があり自由行動する動物のベースラインの血圧及び心拍数レベルを確立した。ベースラインを確立したら、ビヒクル（０．５％のメチルセルロースもしくは１００％のＰＥＧ４００）または試験物を経口投与（ＰＯ、１０ｍｇ／ｋｇ）し、血圧及び心拍数への作用を最大２４時間にわたって監視した。

【０２８４】

データは時間平均として報告され、血圧の変化は時間単位で個別のベースラインを差し引くことから算出される。

化合物番号	１０ｍｐｋにおけるベースラインからのラット平均動脈圧ピーク変化@
Ｉ－８９	C
Ｉ－１２１	A
Ｉ－１２４	B
Ｉ－１４２	A
Ｉ－１４３	B
Ｉ－１６１	B
Ｉ－１８５	A
Ｉ－１８６	B
Ｉ－２４８	C
Ｉ－２５３	B
Ｉ－３０６	B
Ｉ－３１３	C
Ｉ－３１５	C
Ｉ－３１６	C
Ｉ－３２４	C
Ｉ－１８７	A
Ｉ－３２９	B
Ｉ－３３０	C
Ｉ－３３７	C
Ｉ－３４１	A
Ｉ－３４２	C
Ｉ－３８８	B
Ｉ－３８９	C
Ｉ－４００	B
Ｉ－４０５	C

@１０ｍｐｋにおけるベースラインからのラット平均動脈圧ピーク変化についてのコード定義：
Ａ＝－１０＜１０ｍｐｋにおけるベースラインからのピーク変化＜０
Ｂ＝－２０≦１０ｍｐｋにおけるベースラインからのピーク変化≦－１０
Ｃ＝１０ｍｐｋにおけるベースラインからのピーク変化＜－２０

【０２８５】
実施例５：動物モデルの説明：
吸入されたｓＧＣ刺激薬を使用する肺血行動態の子ヒツジモデル（“Ｉｎｈａｌｅｄ Ａｇｏｎｉｓｔｓ ｏｆ Ｓｏｌｕｂｌｅ Ｇｕａｎｙｌａｔｅ Ｃｙｃｌａｓｅ Ｉｎｄｕｃｅ Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ Ｖａｓｏｄｉｌａｔｉｏｎ”, Ｏｌｅｇ Ｖ. ｅｔ ａｌ, Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊ ｏｆ Ｒｅｓｐ ａｎｄ Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｃａｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ, Ｖｏｌ １７６, ２００７, ｐ １１３８）

【０２８６】
公開された手順に従うことによって、ｓＧＣ刺激薬を含有する新規の乾燥粉末の微小粒

子製剤の吸入が、急性肺高血圧症を有する子ヒツジにおける選択的な肺血管拡張をもたらすかを試験することが可能である。この実験系では、ｓＧＣ刺激薬の微小粒子及び吸入された一酸化窒素（ｉＮＯ）の併用投与を評価することも可能である。最後に、ｉＮＯ（誘導型一酸化窒素シンターゼ）への応答が損なわれるときにｓＧＣ刺激薬の微小粒子の吸入が肺血管拡張をもたらすかを検査することが可能である。

【０２８７】

プロトコル：血管カテーテル及び気管切開チューブを装着された覚醒し自発的に呼吸している子ヒツジに、Ｕ－４６６１９を静脈内注入して平均肺動脈圧を３５ｍｍ Ｈｇに上昇させる。ＢＡＹ ４１－２２７２、ＢＡＹ ４１－８５４３、またはＢＡＹ ５８－２６６７のいずれか、及び賦形剤（ジパルミトイルホスファチジルコリン、アルブミン、ラクトース）からなる微小粒子の吸入は、平均動脈圧への著しい作用を伴わずに、用量依存的な肺血管拡張、及び増加した肺内外ｃＧＭＰ放出をもたらした。ＢＡＹ ４１－８５４３またはＢＡＹ ５８－２６６７を含有する微小粒子の吸入は、全身性動脈血酸素負荷を増加させた。ｉＮＯによって誘発された肺血管拡張の規模及び持続期間は、ＢＡＹ ４１－８５４３微小粒子を吸入した後に増強された。ｓＧＣの補欠分子ヘム基を酸化させる１Ｈ－［１，２，４］オキサジアゾロ［４，３－ａ］キノキサリン－１－オン（ＯＤＱ）の静脈内投与は、ｉＮＯの肺血管拡張剤作用を顕著に低減させた。対照的に、ＢＡＹ ５８－２６６７微小粒子を吸入することによって誘発された肺血管拡張及び肺内外ｃＧＭＰ放出は、ＯＤＱでの処置後に大きく向上した。したがって、ｓＧＣの作動薬を含有する微小粒子の吸入は、特にｓＧＣの酸化によってｉＮＯへの応答性が損なわれている場合に、肺高血圧症を有する患者にとって有効な新規の治療を提供し得る。注記：ＢＡＹ ５８－２６６７がｓＧＣ活性化薬である一方、ＢＡＹ ４１－２２７２、ＢＡＹ ４１－８５４３はｓＧＣ刺激薬である。

【０２８８】

気管支拡張の査定のための電界刺激されたモルモット気管平滑筋のインビトロ（エクスビボ）モデル

以下に記載のシステムを使用することによって、ｓＧＣ刺激薬の気管支拡張作用を査定することが可能である。このシステムにより、我々はいくつかのｓＧＣ刺激薬の作用の効能、有効性、及び持続期間を決定し、血圧または心拍数の変化などの潜在的な副作用を査定することができる。

【０２８９】

動物：モルモット、Ｄｕｎｋｉｎ Ｈａｒｔｌｅｙ、雄、完全隔離飼育かつ特異的微生物を有しないことが保証されており実験日の受領時に５２５～６０９ｇ、Ｈａｒｌａｎ ＵＫ Ｌｔｄ。制御環境（気流、温度、及び湿度）においてＧｏｌｄ Ｆｌａｋｅ床材を有する床敷ケージ内に、モルモットを４匹の群で収容する。食物（ＦＤ１、Ｓｐｅｃｉａｌ Ｄｉｅｔ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ）及び水を適宜提供する。

【０２９０】

ＥＦＳに応答するモルモット気管平滑筋収縮。化合物の効能及び有効性の査定：

各実験日に、上昇する濃度のＣＯ２に曝露することによってモルモットを殺処分し、気管を取り出す。気管から異質組織を取り除き、筋肉と反対の線で長手方向に切り開き、開け広げ、２～３の軟骨環幅の切片に切断する。各気管切片の一方の端部に綿の輪を、そして他方の端部にある長さの綿を取り付ける。次いで、Ｍｙｏｂａｔｈシステム（Ｗｏｒｌｄ Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｓｔｅｖｅｎａｇｅ，ＵＫ）において、組織ホルダを使用して、２つの白金電極間に気管切片を吊るす。組織ホルダの底のフック上に輪を取り付け、２つの白金電極間に組織を確実に配置しながらＦＯＲＴ１０力変換器（Ｗｏｒｌｄ Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｓｔｅｖｅｎａｇｅ，ＵＫ）のアームに他方の端部を取り付ける。カルボゲンで発泡された３７℃の変性されたＫｒｅｂ’ｓ－Ｈｅｎｓｅｌｅｉｔ緩衝液を含む１０ｍｌの組織浴中に、アセンブリ全体を下ろす。組織の各片に１ｇの張力を適用し、次いで組織を洗浄し、続いて１時間の安定化期間をおく。組織を安定化させたら、ＤＳ８０００ ８チャネルデジタル刺激装置（

Ｗｏｒｌｄ　Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｓｔｅｖｅｎａｇｅ，ＵＫ）を使用して２分毎に、ゲート付きの単極性パルスで、周波数８０Ｈｚパルス幅０．１ｍｓの刺激を送達するように電界刺激用の装置を設定する。２、４、６、７、８、１０、１２Ｖで各気管切片に対して電圧応答曲線を実行し、次いで準最大電圧を選択して残りの実験中に各組織に適用する。準最大電界刺激（ＥＦＳ）を使用してモルモット気管平滑筋（ＧＰＴＳＭ）収縮を誘発する（Ｃｏｌｅｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．＊に記載の通りメタコリンまたはヒスタミンなどの収縮因子物質を使用することによって収縮を誘発することも可能である）。３×１０－２Ｍで１００％のＤＭＳＯ中に化合物を溶解させ、－２００Ｃでアリコートを保管する。各実験に別個のアリコートを使用する。組織をＫｒｅｂ’ｓ緩衝液で洗浄し、１時間にわたって以前に決定した準最大電圧を使用して刺激して、化合物活性の査定前に安定したベースライン収縮を確立する。

【０２９１】

次いで各試験物質の累積的用量応答曲線（ＤＲＣ）を実施し、平滑筋収縮の変化を測定する。各実験における各試験物質の作用は、関連のあるビヒクル対照に正規化されたベースライン収縮の阻害率として表される。３匹の異なる動物からの組織を使用して、この実験を３回実施する。３回の実験すべてからのデータをプールし、ＤＲＣをプロットし、試験物質の効能及び有効性を決定する。試験化合物と一緒に臭化イプラトロピウムの効能を査定し、ＩＣ５０はシステムにおいて以前に生成されたデータと一致する０．８６ｎＭ（９５％Ｃｌ、０．７８～０．９４）であると決定する。

“Ｎｏｖｅｌ　ａｎｄ　Ｖｅｒｓａｔｉｌｅ　Ｓｕｐｅｒｆｕｓｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ．Ｉｔｓ　ｕｓｅ　ｉｎ　ｔｈｅ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｓｏｍｅ　Ｓｐａｓｍｏｇｅｎｉｃ　ａｎｄ　Ｓｐａｓｍｏｌｙｔｉｃ　Ａｇｅｎｔｓ　Ｕｓｉｎｇ　Ｇｕｉｎｅａ　ｐｉｇ　ｉｓｏｌａｔｅｄ　Ｔｒａｃｈｅａｌ　Ｓｍｏｏｔｈ　Ｍｕｓｃｌｅ．”，Ｒ．Ａ．Ｃｏｌｅｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，２１，７１－８６，１９８９。

【０２９２】

変化したＣＦＴＲ機能が原因としてに関与する疾患のためのマウスモデル

これらの疾患は、嚢胞性線維症、膵臓障害、胃腸障害、肝臓障害、嚢胞性線維症関連糖尿病（ＣＦＲＯ）、ドライアイ、口渇症、及びシェーグレン症候群を含む。

【０２９３】

デルタＦ５０８ＣＦＴＲチャネルを発現するか、またはそれを発現しない遺伝子導入マウスを使用することによって、以下に記載の文献のプロトコル（国際公開第２０１１０９５５３４号参照）を使用することにより、試験ｓＧＣ刺激薬の存在下の鼻の電位差及び唾液分泌の差異を測定することが可能である。

【０２９４】

デルタ（．６．）５０Ｓ－ＣＦＴＲマウスにおける唾液分泌アッセイ

１５匹の雄及び雌のホモ接合型、ヘテロ接合型の．６．５０Ｓ－ＣＦＴＲ（１２を超える世代にわたってＦＶＢ遺伝的背景で戻し交配、Ｅｒａｓｍｕｓ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｒｏｔｔｅｒｄａｍから本来取得；両性とも１０～１４週齢で体重１Ｓ～３６ｇ）をこのアッセイにおいて使用した。０．０７、０．１４、及び０．４２ｍｇ／ｋｇ体重の濃度のバルデナフィルの溶液を滅菌生理食塩水中で２０調製し、一方で、５０％のｄｄＨ２０、４０％のＰＥＧ　４００（ポリエチレングリコール４００）、及び１０％のエタノールを含有する溶媒中に、ｓＧＣ刺激薬ＢＡＹ　４１－２２７２を０．０１、０．０３、０．１、及び０．３ｍｇ／ｋｇ体重に溶解させた。唾液分泌アッセイの６０分前に、物質または適切なビヒクルを腹腔内注射（５ｍｌ／ｋｇ体重）によってマウスに投与した。６０分後、２５ケタミン及びジアゼパムの組み合わせでマウスを麻酔した。この溶液は、８ｍｌの滅菌生理食塩水中に５ｍｇ／ｍｌのジアゼパムを１ｍｌ、そして１００ｍｇ／ｍｌのケタミンを１ｍｌ含有するように調製した。溶液の腹腔内注射（１０ｍｌ／ｋｇ体重）によって麻酔を誘発した。麻酔後、コリン受容体の交差刺激（ｃｒｏｓｓ－ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ）を回避するために、左頬への１ｍＭのアトロピン（５０　１－１１）の皮下注射

でマウスを前処置した。４分にわたって、以前に注射された頬の内側にＷｈａｔｍａｎ濾紙５の小切片を配置し、アトロピンの注射後に分泌されたいかなる唾液をも吸収させた。この濾紙の第１の小片を取り除き、予め秤量された第２の濾紙と交換した。その後、１００　Ｉ－ＩＭイソプレナリン及び１ｍＭのアトロピンを含有する溶液の５０　１－１１を、同じ部位の左頬に注射し、アドレナリン作動性メカニズムによる唾液分泌を誘発した。１０イソプレナリンの注射の時間をゼロ時間と見なし、３０分の総収集期間にわたって１０分毎に濾紙切片を交換した。濾紙の各片を直ちに配置し、予め秤量されたバイアル内に密封した。全試料を収集した後、各バイアルを再測定し、全試料の重量を記録した。唾液１５を収集する前後の紙を加えたバイアルの総重量の差を、収集期間中に分泌された唾液の正味重量と見なした。各収集に必要な分数で除し、次いでグラムにおけるマウスの質量に正規化した唾液の重量として、唾液分泌の総量を算出した。結果を、プラセボ処置と比較したｎマウスの平均増加率として表す。一元配置分散分析試験２０によって、続いて事後Ｂｏｎｆｅｒｏｎｉ分析によって、統計を分析した；＊／＊＊／＊＊＊はｐ値＜０．０５／＜０．０１／０．００１の統計的有意を意味し、ｎ．ｓ．は非有意を意味する。

【０２９５】

いくつかのｓＧＣ刺激薬、ｓＧＣ活性化薬、及びＰＤＥ５阻害薬を用いて、これらの動物実験を実行した。その結果は、本発明の化合物が、嚢胞性線維症、膵臓障害、胃腸障害、肝臓障害、嚢胞性線維症関連糖尿病（ＣＦＲＯ）、ドライアイ、口渇症、及びシェーグレン症候群の治療に有用であることを示唆する。

【０２９６】

神経筋障害

筋線維膜から筋形質への神経型一酸化窒素シンターゼ（ｎＮＯＳ）の誤った局在化が、損なわれた運動状態及び異化ストレスに関連する広範な非ジストロフィー神経筋病態において観察されることが以前に示されている。様々な遺伝性及び後天性形態の神経筋障害を有する患者の筋生検の評価のための１つの手段は、ｎＮＯＳの筋細胞膜局在化の査定である。筋細胞膜でのｎＮＯＳのレベルが可動性及び機能状態と相関することが見出された。

【０２９７】

類似した査定を使用して、後述の文献プロトコルに従い、非ジストロフィー筋疾患の動物モデルにおけるｎＮＯＳ局在化を判定することができる（“Ｌｏｓｓ　ｏｆ　ｓａｒｃｏｌｅｍｍａｌ　ｎＮＯＳ　ｉｓＣＯｍｍｏｎ　ｉｎ　ａｃｑｕｉｒｅｄ　ａｎｄ　ｉｎｈｅｒｉｔｅｄ　ｎｅｕｒｏｍｕｓｃｕｌａｒ　ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ”；Ｅ．Ｌ．Ｆｉｎａｎｇｅｒ　Ｈｅｄｄｅｒｉｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，２０１１，７６（１１）、９６０－９６７）。

【０２９８】

後天性筋萎縮のマウスモデルにおけるｎＮＯＳの誤った局在化

損なわれた可動性を伴わない筋萎縮を示す２つのマウスモデル：高用量副腎皮質ステロイド療法及び短期飢餓が記載されている。ステロイドで処置されるか、または４８時間にわたって飢餓状態にされたマウスは、全体的な体重及び正規化湿性骨格筋肉量の著しい減少を示した。両方のモデルの骨格筋検体の形態計測的分析は、同齢の対照（各群に対してｎ＝５）と比較して、平均最小フェレット線維直径の著しい減少によって定義される筋萎縮を示した。ジストロフィン、α－サルコグリカン、及びα－１－シントロフィンに対する蛍光免疫染色は、完全なＤＧＣ複合体を示唆する正常なジストロフィン局在化を示したが、ステロイドで処置されたマウス、及び飢餓状態にされたマウスの両方が、筋細胞膜のｎＮＯＳ染色の不在か、またはその大幅な低減を示した。ＮＯＳファミリータンパク質（ｎＮＯＳ、ｅＮＯＳ、ｉＮＯＳ）に対する実時間ＰＣＲは、ステロイドで処置されたマウス（各群に対してｎ＝８）における３つの転写物のうちのいずれの発現レベルにおいても有意差を示さなかった。その上、ｎＮＯＳ、ｉＮＯＳ、及びｅＮＯＳのためのウエスタンブロット分析は、タンパク質レベルの差を示さなかった。

【０２９９】

これらのマウス動物モデルを使用して、筋萎縮の症状及び関連する病状におけるｓＧＣ

刺激薬（例えば、本発明のｓＧＣ刺激薬）の効果を査定することができる。
【０３００】
飢餓状態にされたマウスは、野生型マウスと比較して、ｎＮＯＳ及びｉＮＯＳ転写物発現の１倍の減少を示した（対照に対してｎ＝７、飢餓状態に対してｎ＝９）。しかしながら、ｎＮＯＳ、ｉＮＯＳ、及びｅＮＯＳのタンパク質レベルは、対照マウスと飢餓状態にされたマウスとの間で差を示さなかった（各群に対してｎ＝４）。これらのデータは、全体的な可動性が保持されていても、重度の筋萎縮を有するマウスにおいてｎＮＯＳの異常な局在化が起こることを示し、損なわれた可動性に加えて、異化ストレスなどの他の誘因が筋細胞膜のｎＮＯＳの損失に関連し得るという概念を支持する。
【０３０１】
骨格筋ｎＮＯＳ局在化は冬眠中維持される（リスを用いる研究）
冬眠中の１３系統ジリスからの骨格筋検体を使用して、維持された筋肉恒常性及び完全性との関連で、不動性及び異化ストレスのｎＮＯＳ局在化への影響を評価した。これらの動物は、冬眠中の骨格筋萎縮から保護されている絶対冬眠哺乳動物である。ほとんど完全な不動を伴う、カロリー摂取なしの５ヶ月間の冬眠にも関わらず、筋細胞膜のｎＮＯＳの発現が保持される。患者及びマウスのデータとともに、これらのデータは、ｎＮＯＳ局在化の生物化学的制御が複雑であり、かつ重要なことに、保持された筋細胞膜のｎＮＯＳが筋肉恒常性の維持において有意であり得ることを示す。
【０３０２】
これらの結果は、異常ＮＯシグナル伝達を標的化すること（例えば、ここに記載されたものなどのｓＧＣ刺激薬を用いて）が神経筋障害を有する患者の幅広い群に対して有用であると証明し得ることも示唆する。
【０３０３】
筋ジストロフィー（ＢＭＤ及びＤＭＤ）のマウスモデル
進行性骨格筋消耗を特徴とするベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）は、筋肉タンパク質ジストロフィンの突然変異によって引き起こされる。ヒト実験において、Ｍａｒｔｉｎらは（“Ｔａｄａｌａｆｉｌ Ａｌｌｅｖｉａｔｅｓ Ｍｕｓｃｌｅ Ｉｓｃｈｅｍｉａ ｉｎ Ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ Ｂｅｃｋｅｒ Ｍｕｓｃｕｌａｒ Ｄｙｓｔｒｏｐｈｙ”；Ｅｌｉｚａｂｅｔｈ Ａ.Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ.，Ｓｃｉ.Ｔｒａｎｓｌ.Ｍｅｄ.４，１６２ｒａ１５５（２０１２）；“Ｖａｓｃｕｌａｒ－ｔａｒｇｅｔｔｅｄ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ ｆｏｒ Ｄｕｃｈｅｎｎｅ ｍｕｓｃｕｌａｒ ｄｙｓｔｒｏｐｈｙ”；Ｅｎｎｅｎ ｅｔ ａｌ.，Ｓｋｅｌｅｔａｌ Ｍｕｓｃｌｅ，２０１３，３：９参照）、ＢＭＤを有する１０人の患者及び７人の同齢の健康な男性対照の筋肉における反射性交感神経性血管収縮の運動誘発性減弱を査定した。これは、運動の代謝要求を満たすために骨格筋の灌流を最適化する保護メカニズムである。反射性血管収縮は、模擬された起立性ストレスによって誘発され、前腕筋が静止しているか、または律動的な握りの形態で軽く運動されたときに測定された。最初に、研究者らは、一般的なジストロフィン突然変異が神経型ＮＯシンターゼ（ｎＮＯＳ）の筋肉筋細胞膜への標的化を妨害するＢＭＤを有する１０人の患者のうち９人において、反射性血管収縮の運動誘発性減弱が不完全であることを示した。次いで、二重盲検無作為化プラセボ対照交差試験において、筆者らは、特異的ＰＤＥ５阻害薬であるタダラフィルの２０ｍｇの一回経口投与によって、９人の患者のうち８人において通常の血流調節が回復されることを示した。
【０３０４】
関連する疾患のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）のジストロフィン欠乏ｍｄｘマウスモデルを使用することによって、ＮＯ経路上で作用する薬物の効果を査定することが可能である。このモデルは、ホスホジエステラーゼ５（ＰＤＥ５）の阻害薬が、筋損傷及び疲労を引き起こし得る骨格筋微小血管の血管攣縮を含む、ジストロフィーの表現型のいくつかの特徴を軽減することも示している。
【０３０５】
健康な骨格筋の運動で、筋細胞膜のｎＮＯＳ由来ＮＯは、局所的α－アドレナリン作動

性血管収縮を減弱し、それにより灌流を最適化して活動筋の代謝要求を満たす。この保護メカニズム（機能的交感神経遮断（ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　ｓｙｍｐａｔｈｏｌｙｓｉｓ）と呼ばれる）は、ｍｄｘマウス（ＢＭＤ及びＤＭＤのモデル）、ｎＮＯＳヌルマウス、及び機能的筋肉虚血を引き起こすＤＭＤを有する男児において失われている。機能的虚血の頻回発作は、ジストロフィン欠乏によって既に弱った筋線維の使用依存性損傷を加速させ得る。

【０３０６】

ｍｄｘマウスにおいて、ジストロフィーの表現型の多くの特徴は、ｎＮＯＳの遺伝子導入発現、筋細胞膜のｎＮＯＳを回復するジストロフィンミニ遺伝子の遺伝子導入発現（それにより機能的交感神経遮断（ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　ｓｙｍｐａｔｈｏｌｙｓｉｓ）を回復する）、ＮＯＳ基質Ｌ－アルギニン（２４、２５）の投与、ＮＯ供与薬物での治療、及び薬物タダラフィルまたはシルデナフィルを用いたホスホジエステラーゼ５Ａ（ＰＤＥ５Ａ）阻害を含むＮＯシグナル伝達を高める複数の方策によって改善され得る。グアノシン３’，５’－一リン酸（ｃＧＭＰ）（血管平滑筋におけるＮＯの下流標的）の半減期を延長するこれらのＰＤＥ５Ａ阻害薬は、ｍｄｘマウスにおいて、運動の短時間発作の後、筋肉虚血、ならびに損傷及び疲労を軽減することが示された。また、これらの薬物は、ｍｄｘマウスの心動態を改善し、ジストロフィーの骨格筋を救い、かつジストロフィン欠乏ゼブラフィッシュの生存を延長することが示された。

【０３０７】

これらの所見は、運動しているヒト骨格筋の交感神経性血管収縮を調節することにおける筋細胞膜のｎＮＯＳの重要な役割を支持し、異常ＮＯ経路を標的化すること（例えば、本発明のｓＧＣ刺激薬を使用することによって）が、ヒトのＢＭＤ及びＤＭＤを治療するために有用な治療手段であり得ることを示唆する。

【０３０８】

鎌状赤血球症

鎌状赤血球症（ＳＣＤ）、または鎌状赤血球貧血（ＳＣＡ）もしくは鎌状血球症は、異常な硬直した鎌形状をとる赤血球を特徴とする遺伝性血液障害である。鎌状化は、細胞の柔軟性を低下させ、様々な合併症の危険性をもたらす。鎌状化は、ヘモグロビン遺伝子における突然変異のために起こる。機能しない遺伝子の１つのコピーを有する個人は、正常及び異常ヘモグロビンの両方を示す。これは相互優性の一例である。１９９４年に、米国において、この病態を有する人々の平均寿命は、男性では４２年、女性では４８年であると予測されたが、現在は、疾患のより良好な管理のおかげで、患者は７０代以上まで生きることができる。

【０３０９】

鎌状赤血球貧血は、ＨｂＳを引き起こす突然変異のためホモ接合性がある鎌状赤血球病の一種である。鎌状赤血球貧血は、「ＨｂＳＳ」、「ＳＳ疾患」、「ヘモグロビンＳ」、またはこれらの名称の順列とも称される。ヘテロ接合性の人々、つまり１つの鎌遺伝子及び１つの正常成人ヘモグロビン遺伝子のみを有する人々において、この病態は、「ＨｂＡＳ」または「鎌状赤血球形質」と称される。鎌状赤血球症の他のより稀な形態は、その人が、ＨｂＳを引き起こす突然変異の１つのコピー及び別の異常ヘモグロビン対立遺伝子の１つのコピーのみを有する複合ヘテロ接合性状態である。それらは、鎌状ヘモグロビンＣ疾患（ＨｂＳＣ）、鎌状β－プラス－サラセミア（ＨｂＳ／β^{+}）、及び鎌状β－ゼロ－サラセミア（ＨｂＳ／β^{0}）を含む。

【０３１０】

赤血球（ＲＢＣ）鎌状化及びレオロジー異常が鎌状赤血球症の病態生理の中心となるが、鎌状化赤血球（ｓＲＢＣ）と、内皮細胞と、血小板と、白血球との間の複雑な相互作用に起因する血管機能不全も同等に重要な役割を果たす。鎌状赤血球症において、内皮活性化は、鎌状赤血球媒介性の低酸素灌流事象に関連する（例えば、“Ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ　ｏｆ　ｃｅｒｅｂｒｏｖａｓｃｕｌａｒ　ｖａｓｃｕｌｏｐａｔｈｙ　ｉｎ　ｓｉｃｋｅ　ｃｅｌ

ｌ ａｎｅｍｉａ”，Ｐ．Ｃｏｎｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｈａｅｍａｔｏｌ．２０１３，１６１，４８４－９８参照）。赤血球鎌状化及び内皮への接着は、血流を損なうことによって血管閉塞を開始する。その後の炎症性媒介物の急増及び内皮活性化は、血管損傷を引き起こす一連の事象を誘起する。これらの血管閉塞事象からの間欠性低酸素再灌流に対する病態生理学的反応は、細胞保護媒介物の同時阻害を伴い、サイトカイン産生の増加、白血球上方調節、ならびにプロコアグラント及び接着分子の活性化によって示される。

【０３１１】

白血球増多症は、鎌状赤血球症のほとんど全ての徴候と相関し、鎌状脈管障害の病態生理における炎症の影響力のある役割を強調する。ベースラインにおいてでさえ、鎌状赤血球症患者は、Ｃ－反応性タンパク質（ＣＲＰ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、インターロイキン－１（ＩＬ－１）、及びインターロイキン－８（ＩＬ－８）を含む炎症促進性サイトカインの上昇を示す。インビトロ実験は、ｓＲＢＣがＴＮＦ－α及びＩＬ－１－β（８－１０）の内皮上方調節を促進することを示している。活性化単球のマイクロアレイ実験は、遺伝子の差次的発現が炎症、ヘム代謝、細胞周期調節、抗酸化反応、及び血管新生を伴ったことを示している。より最近では、活性化Ｂ細胞の核内因子κ軽鎖エンハンサー（ＮＦκＢ／ｐ６５）、クルッペル様因子２（ＫＬＦ２）、及び脳卒中の危険性が高い、鎌状赤血球症の小児の炎症の経路を調節する他の転写因子の差次的発現が示された。

【０３１２】

遺伝子導入マウスモデルでは（“Ｎｏｖｅｌ Ｔｈｅｒａｐｉｅｓ Ｔａｒｇｅｔｔｉｎｇ ｔｈｅ Ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｕｍ ｉｎ ｓｉｃｋｌｅ ｃｅｌｌ ｄｉｓａｅａｓｅ”，Ｃ．Ｃ Ｈｏｐｐｅ，Ｈｅｍｏｇｌｏｂｉｎ，３５（５－６）：５３０－５４６（２０１１）及びそこに引用される参考文献参照）、鎌状化を誘発する酸化ストレスが、内皮活性化ならびに悪化した炎症反応及び接着促進性反応を引き起こす微小血管調節メカニズムに影響を及ぼすことが示されている。酸化ストレスは、反応性酸素種（ＲＯＳ）の形成を通じて起こる。ＮＯの枯渇は、ヘモグロビン（Ｈｂ）媒介スカベンジング、ＲＯＳによる消費、及びアルギナーゼ媒介基質枯渇を通じて起こる。鎌状赤血球症において、循環遊離Ｈｂを通常除去するスカベンジャー系は飽和している。遊離Ｈｂは、ＮＯを枯渇させ、内皮機能障害を引き起こす。その結果、血管収縮と血管拡張との正常な平衡は、血管収縮、内皮活性化、酸化ストレス、及び増殖性脈管障害に向かってゆがめられる。

【０３１３】

ＮＯ恒常性の回復を対象とする療法は、鎌状赤血球症を有する患者の予備実験において将来性を示している。以前のインビトロ実験及び他の患者集団における実験は、内皮接着分子発現のＮＯ媒介下方調節を示した。これらの観察後、吸入ＮＯの使用は、ＯＥを呈する鎌状赤血球症の小児において研究され、疼痛スコアの低下、鎮痛必要条件の減少、及び病院滞在の短縮の関連した傾向を見出した。

【０３１４】

これらの所見は、鎌状赤血球症を有する成人患者における急性ＶＯＥの治療のための吸入ＮＯを評価する最近の無作為化プラセボ対照試験で再現され、吸入ＮＯが疼痛スコアを著しく低減し、プラセボと比較した非経口モルヒネの使用の減少傾向に関連することを示した。急性ＶＯＥのため吸入ＮＯで治療された成人鎌状赤血球症患者の完了した第ＩＩ相試験からの結果は、まだ利用可能になっていない（ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ ＮＣＴ０００２３２９６）。鎌状赤血球症を有する小児におけるＶＯＥ治療のための吸入ＮＯの別の第ＩＩ相試験の完了が期待されている（ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ ＮＣＴ０００９４８８７）。鎌状赤血球症におけるＡＣＳのための吸入ＮＯの考えられる治療上の役割は、ＡＣＳを有する小児において吸入ＮＯの使用をプラセボもしくは標準治療と比較する、２つの別個のフランス第ＩＩ／ＩＩＩ相試験において小児及び成人の両方で現在査定されている（ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ ＮＣＴ０１０８９４３９及びＮＣＴ００７４８４２３）。

【０３１５】

ＮＯシンターゼ基質であるＬ－アルギニンの食品栄養補充が、ＮＯ生物学的利用能を増加させる手段として、鎌状赤血球症において大規模に研究されている。鎌状マウスにおいて、高用量での経口Ｌ－アルギニンは、ガルドスチャネル活性、高密度細胞形成、及び溶血、ならびに血管反応性における機能改善を減少させることが示されている。

【０３１６】

ＮＯの下流媒介物であるＰＤＥ５を阻害することによって内因性ＮＯの効果を増幅させることを目的とする薬剤であるシルデナフィルは、原発性ＰＨＴを治療するために一般集団において広く使用される。重度のＰＨＴを有する鎌状赤血球症患者における予備実験は、シルデナフィルでの治療後、ＰＡＰ及び運動能力の改善を報告した。ドップラー定義されたＰＨＴを有する鎌状赤血球症患者におけるシルデナフィルの安全性及び効力を試験する多施設試験（シルデナフィル療法での肺高血圧症及び鎌状赤血球症の治療、ＦＷａｌｋ－ＰＨａＳＳＴ）は、治療群におけるＶＯＥ、頭痛、及び視覚障害の割合の増加を含む重度の副作用の高発生頻度のため、時期尚早に中止された。

【０３１７】

亜硝酸塩及びナイアシンも、それらの直接ＮＯ供与体性質のために調査されている。試験的第Ｉ／ＩＩ相臨床試験において、成人の鎌状赤血球症患者における亜硝酸ナトリウムの輸注は、前腕血流を向上させ、ＮＯ供与体作用メカニズムと一致する。より大規模な第Ｉ／ＩＩ相試験は、現在、急性ＶＯＥの間の補助的療法として投与される亜硝酸塩輸注が微小血管血流及び組織酸素化を改善するかを調査している（ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ　ＮＣＴ０１０３３２２７）。内皮依存性血管拡張の改善に対する亜硝酸塩の効果も、第ＩＩ相無作為化対照試験において査定されている（ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ　ＮＣＴ００５０８９８９）。

【０３１８】

上の結果は、鎌状赤血球症における異常ＮＯ経路を標的化すること（例えば、本発明のｓＧＣ刺激薬を使用することによって）が、この疾患の治療に対する有用な療法であり得ることを示唆する。この病状におけるｓＧＣ刺激薬（例えば、本発明のｓＧＣ刺激薬）の効果を査定するために使用され得る鎌状赤血球貧血のマウスモデルは、Ｂｌｏｏｄ，２００１，９８（５）、１５７７－８４；Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．２００４，１１４（８）、１１３６－４５；ａｎｄ　Ｂｒ．Ｊ．Ｈａｅｍａｔｏｌ．，２００４，１２４（３）、３９１－４０２に記載されている。

【０３１９】

膀胱機能障害

ｓＧＣ活性化薬ＢＡＹ６０－２７７０が糖尿病マウスにおける過活動膀胱を寛解することが示されている（“Ｔｈｅ　Ｓｏｌｕｂｌｅ　Ｇｕａｎｙｌｙｌ　Ｃｙｃｌａｓｅ　Ｃｙｃｌａｓｅ　Ａｃｔｉｖａｔｏｒ　ＢＡＹ　６０－２７７０　ａｍｅｌｉｏｒａｔｅｓ　ｏｖｅｒａｃｔｉｖｅ　ｂｌａｄｄｅｒ　ｉｎ　ｏｂｅｓｅ　ｍｉｃｅ”，Ｌｕｉｚ　Ｏ　Ｌｅｉｒｉａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｕｒｏｌｏｇｙ，２０１３，ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｊｕｒｏ．２０１３．０９．０２０．参照）。本公開に記載される動物モデルは、同様に、ｓＧＣ刺激薬（例えば、本発明のｓＧＣ刺激薬）の過活動膀胱に対する効果を査定するために使用され得る。

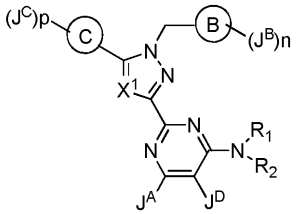
【０３２０】

同じ研究者グループは膀胱機能障害のラットモデルも記載しており（ＮＯ－ｄｅｆｆｉｃｉｅｎｔ　ｒａｔｓ，ＦＺ　Ｍｏｎｉｃａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｕｒｏｄｙｎａｍｉｃｓ，３０，４５６－６０，２０１１）、このモデルにおけるＢＡＹ－２２７２（ｓＧＣ活性化薬）の保護効果を示している。本公開に記載される動物モデルは、同様に、排尿筋平滑筋過活動に関連する膀胱機能障害に対するｓＧＣ刺激薬（例えば、本発明のｓＧＣ刺激薬）の効果を査定するために使用され得る。

【０３２１】

いくつかの実施形態を記載してきた。しかしながら、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく様々な修正がなされ得ることが理解されよう。

【手続補正書】
【提出日】令和2年6月8日(2020.6.8)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ、
【化１】



式Ｉ

によって表され、式中、
X^1が、Ｎ、ＣＨ、Ｃ（C_{1-4}アルキル）、Ｃ（C_{1-4}ハロアルキル）、ＣＣｌ、及びＣＦから選択され、
環Ｂが、フェニル、または１個もしくは２個の環窒素原子を含有する６員のヘテロアリール環であるか、または環Ｂが、チオフェンであり、
ｎが、０または１～３から選択される整数であり、
各J^Bが、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}脂肪族、－OR^B、またはC_{3-8}脂環式環から選択され、前記C_{1-6}脂肪族のそれぞれ、及び前記C_{3-8}脂環式基のそれぞれが、最大３つの事例のハロゲンで任意に置換され、
各R^Bが、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、またはC_{3-8}脂環式環から選択され、C_{1-6}脂肪族である前記R^Bのそれぞれ、及びC_{3-8}脂環式環である前記R^Bのそれぞれが、最大３つの事例のハロゲンで任意に置換され、
J^Aが、水素、ハロゲン、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または－NR^aR^bから選択され、R^a及びR^bが、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、または３－６シクロアルキル環から選択され、
J^Dが、不在であるか、またはハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、またはメチルから選択され、
R^1及びR^2が、それらが結合する窒素原子と一緒に、４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成し、前記４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環が、前記窒素原子に加えて、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を任意に含有し、かつ、最大５つの事例のR^5で任意に置換されるか、または
代替として、R^1及びR^2が、それぞれ独立して、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール、またはC_{1-6}アルキル－R^Yから選択され、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環基、５もしくは６員のヘテロアリール、及び前記C_{1-6}アルキル－R^YのC_{1-6}アルキル部分のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大５つの事例のR^{5a}で置換されるが、但し、R^1及びR^2が決して同時に水素となることはないことを条件とするか、

あるいは、J^D、及びR^1またはR^2のうちの１つが、Ｏ、Ｎ、及びＳから選択される最大２個のヘテロ原子を含有し、かつ最大３つの事例のオキソまたは－（Ｙ）－R^9で任意に置換される５～６員の複素環式環を形成し得、

式中、Ｙが、不在であるか、または最大６つの事例のフルオロで任意に置換されるC_{1-6}アルキル鎖の形態の結合であるかのいずれかであり、

各R^9が、独立して、水素、フルオロ、－ＣＮ、－OR^{10}、－SR^{10}、－COR^{10}、－$OC(O)R^{10}$、－$C(O)OR^{10}$、－$C(O)N(R^{10})_2$、－$C(O)N(R^{10})SO_2R^{10}$、－$N(R^{10})C(O)R^{10}$、－$N(R^{10})C(O)OR^{10}$、－$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、－SO_2R^{10}、－$SO_2N(R^{10})_2$、－$SO_2N(R^{10})COOR^{10}$、－$SO_2N(R^{10})C(O)R^{10}$、－$N(R^{10})SO_2R^{10}$、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨOR^{10}、C_{3-6}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５～６員のヘテロアロアリール環から選択され、それぞれの前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{3-6}シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれが、最大３つの事例のR^{11}で任意に置換され、

各R^{11}が、独立して、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、－ＣＮ、－OR^{12}、－SR^{12}、－COR^{12}、－$OC(O)R^{12}$、－$C(O)OR^{12}$、－$C(O)N(R^{12})_2$、－$C(O)N(R^{12})SO_2R^{12}$、－$N(R^{12})C(O)R^{12}$、－$N(R^{12})C(O)OR^{12}$、－$N(R^{12})C(O)N(R^{12})_2$、－SO_2R^{12}、－$SO_2N(R^{12})_2$、－$SO_2N(R^{12})COOR^{12}$、－$SO_2N(R^{12})C(O)R^{12}$、－$N(R^{12})SO_2R^{12}$、及び－Ｎ＝OR^{12}から選択され、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のフルオロ、－ＯＨ、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、フェニル、及び－Ｏ（C_{1-4}フルオロアルキル）で置換され、

各R^{10}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、それぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基、それぞれの前記４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^{12}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、それぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基、それぞれの前記４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}（フルオロアルキル）、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}フルオロアルキル）、またはオキソで置換され、

R^Yが、C_{3-8}シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、フェニル、または５～６員のヘテロ芳香族環から選択され、前記４～８員の複素環式環または５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子

を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～８員の複素環式環のそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、及び前記５～６員のヘテロ芳香族環のそれぞれが、最大５つの事例のR^{5c}で任意に置換され、

各R^{5c}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－OR^{6b}、－SR^{6b}、－COR^{6b}、－$OC(O)R^{6b}$、－$C(O)OR^{6b}$、－$C(O)N(R^{6b})_2$、－$C(O)N(R^{6b})SO_2R^{6b}$、－$N(R^{6b})C(O)R^{6b}$、－$N(R^{6b})C(O)OR^{6b}$、－$N(R^{6b})C(O)N(R^{6b})_2$、－$N(R^{6b})_2$、－SO_2R^{6b}、－$SO_2N(R^{6b})_2$、－$SO_2N(R^{6b})COOR^{6b}$、－$SO_2N(R^{6b})C(O)R^{6b}$、－$N(R^{6b})SO_2R^{6b}$、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯR^{6b}、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、及び前記４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、前記C_{3-8}シクロアルキル環のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれ、前記ベンジルのそれぞれ、及び前記フェニル基のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記二環式基が、縮合関係または架橋関係にある第１の環及び第２の環を含有し、前記第１の環が、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、前記第２の環が、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、前記二環式基が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^{6b}が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、それぞれの前記フェニル、それぞれの前記ベンジル、それぞれの前記C_{3-8}シクロアルキル基、それぞれの前記４～７員の複素環式環、及びそれぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－ＯＨ、－NH_2、－ＮＨ（C_{1-4}アルキル）、－Ｎ（C_{1-4}アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｏ（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換されるか、または

R^Yの同一もしくは異なる環原子に結合した２つの事例のR^{5c}が、前記環原子（単数または複数）と一緒に、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成して、二環系をもたらし得、その２つの環が、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員のヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を含有し、前記C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環が、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-4}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＮＲ”（ＣＯ）ＣＯ（C_{1-4}アルキル）、－ＯＨ、またはハロゲンで置換され、Ｒ”が、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

各R^{5a}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、－OR^{6a}、－SR^{6a}、－COR^{6a}、－$OC(O)R^{6a}$、－$C(O)OR^{6a}$、－$C(O)N(R^{6a})$

$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6a}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）ＣＯＯＲ^{6a}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6a}、－Ｎ（Ｒ^{6a}）ＳＯ$_2$Ｒ^{6a}、－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨＯＲ^{6a}、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、それぞれの５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記二環式基が、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、前記環１が、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、前記環２が、フェニル環、またはＮ、Ｏ、もしくはＳから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、前記二環式基が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各Ｒ^{6a}が、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、フェニル、ベンジル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記ベンジルのそれぞれ、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有するか、または

Ｒ^{1}またはＲ^{2}のうちの１つが、最大５つの事例のＲ^{5a}で置換された前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～８員の複素環式環、または５もしくは６員のヘテロアリールである場合、前記Ｒ^{1}またはＲ^{2}の同一もしくは異なる環原子に結合したＲ^{5a}の前記事例のうちの２つは、前記原子（単数または複数）と一緒に、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環を任意に形成して、二環系をもたらし得、その２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、前記４～６員の複素環または前記５もしくは６員の複素環式環は、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択される最大２個の環ヘテロ原子を含有し、前記Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員の複素環式環は、最大２つの事例のＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、オキソ、－（ＣＯ）ＣＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－ＮＲ’（ＣＯ）ＣＯ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）、またはハロゲンで任意に置換され、Ｒ’は、水素またはＣ$_{1-2}$アルキルであり、

各Ｒ^{5}が、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ^6、－ＳＲ^6、－ＣＯＲ^6、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^6、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^6）ＳＯ$_2$Ｒ^6、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－Ｎ（Ｒ^6）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^6、－Ｎ

（R^6）C（O）N（R^6）$_2$、－N（R^6）$_2$、－SO_2R^6、－SO_2N（R^6）$_2$、－SO_2N（R^6）COOR^6、－SO_2N（R^6）C（O）R^6、－N（R^6）SO_2R^6、－（C＝O）NHOR^6、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、ベンジル、オキソ基、または二環式基から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、N、O、及びSから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル環、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、ベンジル、またはフェニル基のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－OH、－NH_2、－NH（C_{1-4}アルキル）、－N（C_{1-4}アルキル）$_2$、－CN、－COOH、－COO（C_{1-4}アルキル）、－O（C_{1-4}アルキル）、－O（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、前記二環式基が、縮合関係または架橋関係にある環１及び環２を含有し、前記環１が、４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環、フェニル、またはベンジルであり、前記環２が、フェニル環、またはN、O、もしくはSから選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員のヘテロアリール環であり、前記二環式基が、任意にかつ独立して、最大６つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－OH、－NH_2、－NH（C_{1-4}アルキル）、－N（C_{1-4}アルキル）$_2$、－CN、－COOH、－COO（C_{1-4}アルキル）、－O（C_{1-4}アルキル）、－O（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換され、

各R^6が、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、フェニル、ベンジル、C_{3-8}シクロアルキル環、または４～７員の複素環式環、５もしくは６員のヘテロアリール環から選択され、前記５もしくは６員のヘテロアリール環または４～７員の複素環式環のそれぞれが、N、O、及びSから独立して選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有し、前記C_{1-6}アルキルのそれぞれ、前記フェニルのそれぞれ、前記ベンジルのそれぞれ、前記C_{3-8}シクロアルキル基のそれぞれ、前記４～７員の複素環式環のそれぞれ、及び前記５もしくは６員のヘテロアリール環のそれぞれが、任意にかつ独立して、最大３つの事例のハロゲン、C_{1-4}アルキル、－OH、－NH_2、－NH（C_{1-4}アルキル）、－N（C_{1-4}アルキル）$_2$、－CN、－COOH、－COO（C_{1-4}アルキル）、－O（C_{1-4}アルキル）、－O（C_{1-4}ハロアルキル）、またはオキソで置換されるか、または

窒素原子に結合したR^1及びR^2が、最大５つの事例のR^5で置換された該４～８員の複素環式環または５もしくは６員のヘテロアリール環を形成する場合、該環の同一もしくは異なる原子に結合したR^5の該事例のうちの２つは、該原子または複数の原子と一緒になって、C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環を任意に形成して、二環系をもたらし得、該二環系の２つの環は、スピロ関係、縮合関係、または架橋関係にあり、該４～６員の複素環または該５もしくは６員のヘテロアリール環は、N、O、またはSから独立して選択される最大３個の環ヘテロ原子を含有し、該C_{3-8}シクロアルキル環、４～６員の複素環式環、フェニル、または５もしくは６員のヘテロアリール環は、任意にかつ独立して、最大３つの事例のC_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－C（O）O（C_{1-4}アルキル）、－C（O）OH、－NR（CO）CO（C_{1-4}アルキル）、－OH、またはハロゲンで置換され、Rは、水素またはC_{1-2}アルキルであり、

pが、０、１、または２から選択される整数であり、

環Cが、N、O、またはSから選択される最大４個の環ヘテロ原子を含有する単環式の５員のヘテロアリール環であり、前記単環式の５員のヘテロアリール環が、１，３，５－トリアジニル環ではなく、

各J^Cが、独立して、ハロゲン、または最大３つの事例のC_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、オキソ、－C（O）O（C_{1-4}アルキル）、－C（O）OH、－NR（CO）CO（C_{1-4}アルキル）、－OH、もしくはハロゲンで任意にかつ独立して置換されるC_{1-4}脂肪族から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、疾患、健康状態、または障害を治療するための医薬組成物であって、前記疾患、健康状態、または障害が以下から選択される、前記医薬組成物：
（１）以下から選択される末梢性、肺性、肝性、腎臓、心臓性、もしくは大脳性の血管／内皮障害／病態、または別様に循環に関連する疾患、
・　高血圧及び減少した冠血流に関連する障害；急性及び慢性の冠血圧の上昇；動脈性高血圧症；心臓性及び腎性合併症、心疾患、脳卒中、脳虚血、または腎不全に起因する血管障害；抵抗性高血圧症；糖尿病性高血圧症；うっ血性心不全；拡張または収縮機能障害；冠不全；不整脈；心室前負荷の低減；心肥大；心不全／心腎症候群；門脈圧亢進症；内皮機能障害または損傷、
・　血栓塞栓性障害及び虚血；心筋梗塞；脳卒中；一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）；閉塞性血栓性血管炎；安定または不安定狭心症；冠攣縮；異型狭心症；プリンツメタル狭心症；血栓溶解療法に起因する再狭窄；血栓形成障害、
・　アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、血管性認知機能障害、脳血管攣縮、外傷性脳損傷、
・　末梢動脈疾患；末梢閉塞性動脈疾患；末梢血管疾患；筋緊張亢進；レイノー病または現象；重症虚血肢；血管炎；末梢塞栓症；間欠性跛行；血管閉塞性急性発症；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；ベッカー型筋ジストロフィー；微小循環異常；血管漏出または透過性問題、
・　ショック；敗血症；心原性ショック；白血球活性化の制御；血小板凝集の阻害または調節、
・　肺／呼吸状態；肺高血圧症；肺動脈高血圧症及び関連する肺血管再造形；限局性血栓症及び右心肥大；肺筋緊張亢進；原発性肺高血圧症；続発性肺高血圧症；家族性肺高血圧症；孤発性肺高血圧症、前毛細血管性肺高血圧症；特発性肺高血圧症；血栓性肺動脈症；多因性肺動脈症；嚢胞性線維症；気管支収縮または肺気管支収縮；急性呼吸促迫症候群；肺線維症；移植肺、
・　左室機能不全、低酸素血症、ＷＨＯＩ群、ＩＩ群、ＩＩＩ群、ＩＶ群、及びＶ群高血圧症、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞性疾患、肺血管炎、膠原病性脈管疾患、先天性心疾患、肺静脈高血圧症、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、肺胞低換気障害、高高度への慢性曝露、新生児肺疾患、肺胞毛細血管異形成、鎌状赤血球症；血液凝固異常；慢性血栓塞栓症、腫瘍、寄生虫、または異物に起因する肺塞栓症、結合組織病、ループス、住血吸虫症、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺気腫、慢性気管支炎、肺毛細血管腫症；組織球症Ｘ、腺症、腫瘍、または線維化性縦隔炎に起因するリンパ管腫症、及び肺血管の圧迫に随伴もしくは関連する肺高血圧症、
・　動脈硬化性疾患または病態；粥状動脈硬化；内皮損傷、血小板及び単球の接着及び凝集、平滑筋増殖及び遊走に関連する粥状動脈硬化；再狭窄；血栓溶解療法、経皮的血管形成術（ＰＴＡ）、経皮経管冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）、及びバイパス後に発症する再狭窄；炎症、
・　代謝症候群、肥満、脂質異常症、糖尿病、高血圧に関連する循環器疾患；脂質異常症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、脂肪肝疾患、及び肝炎などの脂質関連障害；子癇前症；多発性嚢胞腎疾患の進行；皮下脂肪蓄積、
・　肝硬変；慢性肝疾患に関連する肝硬変；肝線維症、肝星細胞活性化、肝線維性コラーゲン；総コラーゲン蓄積；壊死性炎症性及び／または免疫学的起源の肝疾患、
・　泌尿生殖器系障害；腎線維症；慢性腎疾患または機能不全に起因する腎不全；蓄積／沈着及び組織損傷、進行性硬化症、ならびに糸球体腎炎に起因する腎不全；前立腺肥大、
・　全身性硬化症、
・　心臓間質性線維症；心臓再造形及び線維症；心肥大、から選択される、末梢性、肺性、肝性、腎臓、心臓性、もしくは大脳性の血管／内皮障害／病態、または別様に循環に関

連する疾患、

（２）虚血、再灌流損傷；臓器移植、移植肺、肺移植、または心臓移植に関連する虚血／再灌流；外傷患者における血液置換成分の保存、

（３）勃起機能不全；インポテンス；早漏；女性性機能不全；女性性的喚起機能不全；性的喚起低下障害；膣萎縮；性交疼痛症；萎縮性腟炎；良性前立腺肥大症（ＢＰＨ）または肥大もしくは拡大；膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群（ＢＰＳ）；間質性膀胱炎（ＩＣ）；過活動膀胱、神経因性膀胱、及び失禁；糖尿病性腎症から選択される性的障害、婦人科障害、ならびに泌尿器系障害、

（４）緑内障、網膜症、糖尿病性網膜症、眼瞼炎、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群から選択される眼疾患または障害、

（５）聴覚機能障害；部分的もしくは完全な聴覚損失；部分的もしくは完全な聴覚消失；耳鳴；騒音誘発性聴覚損失から選択される聴覚疾患または障害、

（６）真皮線維症、強皮症、皮膚線維症から選択される局所的障害または皮膚障害もしくは病態、

（７）創傷治癒；糖尿病における創傷治癒；微小血管灌流改善；周術期医療における炎症応答に対抗するための、損傷後の微小血管灌流改善；裂肛；糖尿病性潰瘍、ならびに

（８）癌転移；骨粗鬆症、胃不全麻痺；機能性ディスペプシア；糖尿病合併症；内皮機能障害に関連する疾患；及び減少した一酸化窒素産生に関連する神経障害から選択される他の疾患または病態。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	11/00		4C072
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	1/16		4C086
A61P 9/04	*(2006.01)*	A61P	13/12		
A61P 9/06	*(2006.01)*	A61P	9/04		
A61P 7/02	*(2006.01)*	A61P	9/06		
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	7/02		
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	25/28		
A61P 9/08	*(2006.01)*	A61P	25/16		
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	9/08		
A61P 21/02	*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P	21/02		
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	21/04		
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P	31/04		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	7/00		
A61P 11/16	*(2006.01)*	A61P	43/00	105	
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61P	11/16		
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	7/06		
A61P 33/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P 33/12	*(2006.01)*	A61P	33/00		
A61P 19/04	*(2006.01)*	A61P	33/12		
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	19/04		
A61P 3/00	*(2006.01)*	A61P	11/06		
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P	9/10	101	
A61P 3/06	*(2006.01)*	A61P	3/00		
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/04		
A61P 15/00	*(2006.01)*	A61P	3/06		
A61P 15/10	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P 15/02	*(2006.01)*	A61P	15/00		
A61P 29/02	*(2006.01)*	A61P	15/10		
A61P 13/08	*(2006.01)*	A61P	15/02		
A61P 13/10	*(2006.01)*	A61P	29/02		
A61P 13/02	*(2006.01)*	A61P	13/08		
A61P 15/12	*(2006.01)*	A61P	13/10		
A61P 27/06	*(2006.01)*	A61P	13/02		
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	15/12		
A61P 27/04	*(2006.01)*	A61P	27/06		
A61P 27/16	*(2006.01)*	A61P	27/02		
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	27/04		
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P	27/16		
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	17/00		
A61P 35/04	*(2006.01)*	A61P	17/02		
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P 1/14	*(2006.01)*	A61P	35/04		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	19/10		
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61P	1/14		
A61P 11/08	*(2006.01)*	A61P	29/00		
A61P 25/02	*(2006.01)*	A61K	31/506		

C07D 413/14	*(2006.01)*	A61P	11/08	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61P	25/02	101
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	413/14	CSP
C07D 471/10	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
C07D 491/107	*(2006.01)*	C07D	487/04	145
C07D 487/10	*(2006.01)*	C07D	471/10	101
A61K 31/541	*(2006.01)*	C07D	491/107	
A61K 31/55	*(2006.01)*	C07D	487/10	
C07D 451/02	*(2006.01)*	A61K	31/541	
C07D 417/14	*(2006.01)*	A61K	31/55	
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	451/02	
C07D 498/04	*(2006.01)*	C07D	417/14	
C07D 493/08	*(2006.01)*	C07D	471/04	106H
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D	498/04	105
A61K 31/53	*(2006.01)*	C07D	471/04	106Z
A61K 31/519	*(2006.01)*	C07D	493/08	A
A61K 31/5383	*(2006.01)*	C07D	403/04	
A61K 31/609	*(2006.01)*	A61K	31/53	
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61K	31/519	
C07D 495/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	140
		A61K	31/5383	
		C07D	498/04	112T
		A61K	31/609	
		A61K	31/517	
		C07D	495/04	105Z

(72)発明者 ムーア，ジョエル
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２４２１，レキシントン，チェリー ストリート ４
(72)発明者 パール，ニコラス ロバート
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２４４６，ブルックライン，ビーコン ストリート １５６９，アパートメント ４４
(72)発明者 イエンガー，ラジェッシュ アール.
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２４６５，ウェスト ニュートン，ストラットフォード ロード ２３
(72)発明者 マーメリアン，アラ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１７６，メルローズ，アイスランド ヒル アベニュー １８，ユニット ２１２
(72)発明者 イム，ギュン ジェイミー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー ９３１，アパートメント ６０４
(72)発明者 イ，トーマス ワイホ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２４２０，レキシントン，ローウェル ストリート ６６５，ユニット ６０
(72)発明者 ハドソン，コリーン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１４８，モールデン，クリフトン ストリート １４６ ＃７
(72)発明者 レニー，グレン ロバート
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１４４，サマービル，エルムウッド ストリート ４６ ＃２
(72)発明者 ジア，ジェームズ

アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２４７８，ベルモント，ジャネット　アベニュー　＃４，アパートメント　３
(72)発明者　レンハウ，ポール　アレン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０１７７６，サドベリー，スカイ　ビュー　ロード　１９
(72)発明者　バーデン，ティモシー　クロード
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０１９７０，セーレム，インターヴェイル　ロード　１９
(72)発明者　ユ，シャン　ワイ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０１７２０，アクトン，ウィスパーリング　ウェイ　２
(72)発明者　シェペック，ジェームズ　エドワード
アメリカ合衆国，ペンシルベニア州　１８９４０，ニュートン，クリッテンデン　ドライブ　３５６
(72)発明者　イヤー，カールティック
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１４０，ケンブリッジ，ウェルデン　ストリート　２２５，アパートメント　３Ｆ
(72)発明者　チョン，ジュン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２４５９，ニュートン，ウェンデル　ロード　１１１
(72)発明者　ミルン，ジョージ　トッド
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２４４６，ブルックライン，メイソン　テラス　１６９
(72)発明者　ロング，キンバリー　カファダー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３０，ボストン，ジャマイカ　プレイス　２，ユニット　２
(72)発明者　カリー，マーク　ジー.
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１２９，ボストン，エイス　ストリート　１９７

Ｆターム(参考)　4C050 AA01 AA04 BB02 BB04 BB06 BB07 CC04 CC08 CC15 CC18
EE01 EE02 EE03 EE04 FF01 FF02 FF03 GG01 GG04 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB09 CC29 CC51 CC52 CC54
CC58 CC61 CC62 CC72 CC73 CC78 DD10 DD22 DD29 EE01
4C064 AA01 AA22 CC01 DD04 EE01 FF04 GG03 GG09 GG14 GG16
4C065 AA05 AA16 BB04 BB05 CC01 DD02 DD03 EE02 HH09 JJ01
KK01 KK03 KK09 LL01 LL04 LL05 PP03 PP09 PP14 PP16
4C071 AA01 AA03 BB01 CC02 CC11 CC21 DD08 EE05 EE13 FF05
FF15 GG05 HH05 HH08 HH17 HH28 JJ01 JJ04 JJ05 LL01
4C072 AA01 BB02 CC02 CC03 CC11 EE02 EE07 FF07 FF09 GG01
GG07 HH02 HH07 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC46 BC67 BC69 BC71 BC73 BC79
BC82 BC88 CA01 CB05 CB15 CB22 CB29 DA18 GA02 GA07
GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA15
ZA16 ZA21 ZA33 ZA34 ZA36 ZA38 ZA40 ZA42 ZA45 ZA51
ZA54 ZA55 ZA59 ZA60 ZA61 ZA68 ZA69 ZA70 ZA75 ZA81
ZA89 ZA94 ZA96 ZB11 ZB21 ZB26 ZB35 ZB37 ZB39 ZC21
ZC33 ZC35

【外国語明細書】
2020143092000001.pdf