

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5806735号
(P5806735)

(45) 発行日 平成27年11月10日 (2015. 11. 10)

(24) 登録日 平成27年9月11日 (2015. 9. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/14 (2006. 01)

C O 7 D 215/14 C S P

C O 7 D 215/18 (2006. 01)

C O 7 D 215/18

C O 7 D 215/22 (2006. 01)

C O 7 D 215/22

C O 7 D 215/38 (2006. 01)

C O 7 D 215/38

C O 7 D 215/48 (2006. 01)

C O 7 D 215/48

請求項の数 21 (全 338 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-518779 (P2013-518779)
 (86) (22) 出願日 平成23年7月1日 (2011. 7. 1)
 (65) 公表番号 特表2013-533885 (P2013-533885A)
 (43) 公表日 平成25年8月29日 (2013. 8. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/042881
 (87) 国際公開番号 W02012/003498
 (87) 国際公開日 平成24年1月5日 (2012. 1. 5)
 審査請求日 平成26年6月30日 (2014. 6. 30)
 (31) 優先権主張番号 61/361, 335
 (32) 優先日 平成22年7月2日 (2010. 7. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500029420
 ギリアード サイエンスーズ, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 ババオグル, ケリム
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 194
 46, ランズデール, ウェンツ チャ
 ーチ ロード 2209

最終頁に続く

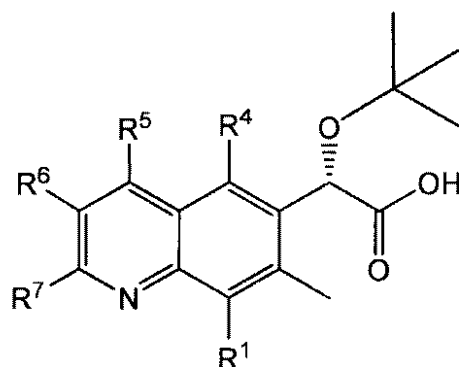
(54) 【発明の名称】 H I V 抗ウイルス化合物としての2-キノリニル-酢酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I h の化合物

【化 1 9 7】



Ih

〔式中、

R¹ が、R^{1a} または R^{1b} であり；R⁴ が、R^{4a} であり；

R^5 が、 R^{5a} または R^{5b} であり；

R^6 が、 R^{6a} または R^{6b} であり；

R^7 が、 R^{7a} または R^{7b} であり；

R^{1a} が、以下：

(a) H、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ニトロ、シアノ、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O)- R^{11} および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択される)；ならびに

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ からなる群から選択され、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択される)；

からなる群から選択され、

R^{1a} の任意の $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個から3個の Z^{10} 基で必要に応じて独立して置換されており；

R^{1b} は、以下：

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O)- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$

からなる群から選択され；

R^{5a} は、以下：

(a) ハロ、ニトロおよびシアノ；

(b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6\sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択され、各 $(C_6\sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、1個から3個の Z^{11} 基で必要に応じて独立して置換されている)；ならびに

(c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ からなる群から選択され、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6\sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択される)；

からなる群から選択され；

R^{5b} は、以下：

(a) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_6)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル- $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O(C_6\sim C_{20})$ アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル- $(C_6\sim C_{20})$ アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_6\sim C_{20})$ アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環- Z^1 および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^3 (ここで、各 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6\sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、各スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、前記 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)；

10

20

30

40

50

(c) ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個から 5 個の Z^2 基で独立して置換されており、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、各 $X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1 個から 5 個の Z^3 基で独立して置換されており、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されており、各 $X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、独立して、1 個から 5 個の Z^4 基で置換されており、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

10

(e) ($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環 (ここで、各 ($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、独立して、1 個から 5 個の Z^5 基で置換されており、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

(f) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、各 ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは独立して、1 個から 5 個の Z^6 基で置換されており、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

20

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ (ここで、各 ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、ある基の一部として、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;
 からなる群から選択され、

R^{6a} は、以下:

(a) H、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル;

(b) ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、ニトロ、シアノ、($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール ;

30

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール からなる群から選択される) ;

40

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ からなる群から選択され、各 R^9 は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルからなる群から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C$

50

6) アルキニル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、(C₆～C₂₀) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択される)；
 からなる群から選択され、

R^{6a}の任意の(C₆～C₂₀) アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個から3個のZ¹⁰基で必要に応じて独立して置換されており；

R^{6b}は、以下：

(a) - (C₁～C₆) アルキル-O- (C₁～C₆) アルキル- (C₃～C₇) 炭素環、- (C₁～C₆) アルキル-S- (C₁～C₆) アルキル- (C₃～C₇) 炭素環、
 - (C₁～C₆) アルキル-S(O)- (C₁～C₆) アルキル- (C₃～C₇) 炭素環
 10、- (C₁～C₆) アルキル-SO₂- (C₁～C₆) アルキル- (C₃～C₇) 炭素環
 、- (C₂～C₆) アルケニル- (C₁～C₆) ハロアルキル、- (C₂～C₆) アルキニル- (C₁～C₆) ハロアルキル、- ハロ (C₃～C₇) 炭素環、- NR_aSO₂NR_cR_d、
 - NR_aSO₂O (C₃～C₇) 炭素環、- NR_aSO₂O (C₆～C₂₀) アリール、
 - (C₂～C₆) アルケニル- (C₃～C₇) 炭素環、- (C₂～C₆) アルケニル- (C₆～C₂₀) アリール、
 - (C₂～C₆) アルケニル-ヘテロアリール、- (C₂～C₆) アルケニル-ヘテロ環、
 - (C₂～C₆) アルキニル- (C₃～C₇) 炭素環、- (C₂～C₆) アルキニル- (C₆～C₂₀) アリール、
 - (C₂～C₆) アルキニル-ヘテロアリール、- (C₂～C₆) アルキニル-ヘテロ環、- (C₃～C₇) 炭素環- Z¹ および- ハロ (C₁～C₆) アルキル- Z³ (ここで、各 (C₁～C₆) アルキル、
 (C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) 炭素環、(C₂～C₆) アルケニル、
 (C₂～C₆) アルキニル、(C₆～C₂₀) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール
 20は、単独でもしくはある基の一部として、1個から5個のZ¹基で必要に応じて独立して置換されている)；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、各スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個から5個のZ¹基で必要に応じて独立して置換されており、2個のZ¹基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、炭素環またはヘテロ環を形成し、前記炭素環またはヘテロ環は、1個から5個のZ¹基で必要に応じて独立して置換されている)；

(c) (C₁～C₆) アルキル (ここで、(C₁～C₆) アルキルは、1個から5個のZ²基で独立して置換されており、1個から5個のZ¹基で必要に応じて独立して置換されている)；

(d) -X (C₁～C₆) アルキル、-X (C₁～C₆) ハロアルキル、-X (C₂～C₆) アルケニル、-X (C₂～C₆) アルキニルおよび-X (C₃～C₇) 炭素環 (ここで、各X (C₁～C₆) アルキルおよびX (C₁～C₆) ハロアルキルは、1個から5個のZ³基で独立して置換されており、1個から5個のZ¹基で必要に応じて独立して置換されており、各X (C₂～C₆) アルケニル、X (C₂～C₆) アルキニルおよびX (C₃～C₇) 炭素環は、1個から5個のZ⁴基で独立して置換されており、1個から5個のZ¹基で必要に応じて独立して置換されている)；

(e) (C₆～C₂₀) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、-X (C₆～C₂₀) アリール、-Xヘテロアリールおよび-Xヘテロ環 (ここで、各(C₆～C₂₀) アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個から5個のZ⁵基で独立して置換されており、1個から5個のZ¹基で必要に応じて独立して置換されている)；

(f) (C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) 炭素環、(C₂～C₆) アルケニルおよび(C₂～C₆) アルキニル (ここで、各(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) 炭素環、(C₂～C₆) アルケニルおよび(C₂～C₆) アルキニルは独立して、1個から5個のZ⁶基で独立して置換されており、1個から5個のZ¹基で必要に応じて独立して置換されている)；ならびに

(g) -NR_eR_f、-C(O)NR_eR_f、-OC(O)NR_eR_f、-SO₂NR_eR_f、- (C₁～C₆) アルキル-NR_eR_f、- (C₁～C₆) アルキルC(O)-

10

20

30

40

50

NR_eR_f 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e\text{R}_f$ および $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{SO}_2\text{NR}_e\text{R}_f$ (ここで、各 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルは、ある基の一部として、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

からなる群から選択され、

R^{7a} は、以下 :

(a) H、ハロ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルおよび $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル ;

(b) $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ シクロアルキル、ニトロ、シアノ、 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール ;

(c) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}(\text{O})-\text{R}^{11}$ および $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択される) ; ならびに

(d) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ および $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ (ここで、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ および $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$ からなる群から選択され、各 R^9 は、独立して、H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルおよび $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択される) ;

からなる群から選択され、

R^{7a} の任意の $(\text{C}_6\sim\text{C}_{20})$ アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個から3個の Z^{10} 基で必要に応じて独立して置換されており ;

R^{7b} は、以下 :

(a) $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル- $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル- $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_6\sim\text{C}_{20})$ アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル- $(\text{C}_6\sim\text{C}_{20})$ アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル- $(\text{C}_6\sim\text{C}_{20})$ アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル-ヘテロアリール ;

7) 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-\text{ヘテロ環}$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 $-Z^1$ および $-\text{ハロ}$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^3$ (ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 ヘテロ環 および ヘテロアリール は、単独でもしくはある基の一部として、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、各スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または ヘテロ環 を形成し、前記 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または ヘテロ環 は、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個から5個の Z^2 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

(d) $-X$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X$ $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X$ $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X$ $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X$ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、各 X $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび X $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個から5個の Z^3 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されており、各 X $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 X $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび X $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個から5個の Z^4 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

(e) $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 ヘテロアリール 、 ヘテロ環 、 $-X$ $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-X$ ヘテロアリール および $-X$ ヘテロ環 (ここで、各 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 ヘテロアリール および ヘテロ環 は、単独でもしくはある基の一部として、1個から5個の Z^5 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1個から5個の Z^6 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ; ならびに

(g) $-\text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-\text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e \text{R}_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-\text{SO}_2 \text{NR}_e \text{R}_f$ (ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

からなる群から選択され、

あるいは、 R^{5a} および R^{6a} 、または R^{6a} および R^{7a} のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環の ヘテロ環 を形成し、前記5員環もしくは6員環の炭素環または前記4、5、6もしくは7員環の ヘテロ環 は、 ハロ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-\text{N}$ $((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される1個から3個の置換基で必要に応じて独立して置換されているか ;

あるいは、 R^5 および R^6 、または R^6 および R^7 のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環の ヘテロ環 を形成し、各5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環の

10

20

30

40

50

ヘテロ環は独立して、1個から3個の Z^7 基または Z^8 基で独立して置換されており、2個の Z^7 基が同じ原子上にある場合、前記2個の Z^7 基は、それらが結合している原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または4、5もしくは6員環のヘテロ環を形成し；

Xは、独立して、O、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルO $-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルC(O) $-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルC(O)O $-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルS $-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルS(O) $-$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル SO_2- からなる群から選択され；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-S(O)$ 炭素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_a$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-R_aSO_2O(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ からなる群から選択され、 Z^1 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独もしくはある基の一部として、1個から5個のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて独立して置換されており；

各 Z^2 は、独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、スピロヘテロ環、架橋ヘテロ環、スピロ二環式炭素環、架橋二環式炭素環、 $NR_aSO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-NR_aSO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-NR_aSO_2O(C_6 \sim C_{20})$ アリールからなる群から選択され；

各 Z^3 は、独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $=NOR_a$ 、チオキソ、 $-(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-$ ヘテロ環、 $-$ ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、

10

20

30

40

50

—S(O)ヘテロアリール、—SO₂(C₁~C₆)アルキル、—SO₂(C₃~C₇)炭素環、—SO₂(C₃~C₇)ハロ炭素環、—SO₂(C₆~C₂₀)アリール、—SO₂ヘテロ環、—SO₂ヘテロアリール、—NR_aR_b、—NR_aC(O)R_b、—C(O)NR_cR_d、—SO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂O(C₃~C₇)炭素環および—NR_aSO₂O(C₆~C₂₀)アリールからなる群から選択され；

各Z⁴は、独立して、ハロゲン、—(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₇)炭素環、—ハロ(C₁~C₆)アルキル、—NO₂、—CN、—OH、オキソ、=NOR_a、チオキソ、(C₆~C₂₀)アリール、ヘテロ環、ヘテロアリール、(C₃~C₇)ハロ炭素環、—O(C₁~C₆)アルキル、—O(C₃~C₇)炭素環、—O(C₃~C₇)ハロ炭素環、—O(C₆~C₂₀)アリール、—Oヘテロ環、—Oヘテロアリール、—S(C₁~C₆)アルキル、—S(C₃~C₇)炭素環、—S(C₃~C₇)ハロ炭素環、—S(C₆~C₂₀)アリール、—Sヘテロ環、—Sヘテロアリール、—S(O)(C₁~C₆)アルキル、—S(O)(C₃~C₇)炭素環、—S(O)(C₃~C₇)ハロ炭素環、—S(O)(C₆~C₂₀)アリール、—S(O)ヘテロ環、—S(O)ヘテロアリール、—SO₂(C₁~C₆)アルキル、—SO₂(C₃~C₇)炭素環、—SO₂(C₃~C₇)ハロ炭素環、SO₂(C₆~C₂₀)アリール、—SO₂ヘテロ環、—SO₂ヘテロアリール、—NR_aR_b、—NR_aC(O)R_a、—C(O)NR_cR_d、—SO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂O(C₃~C₇)炭素環および—NR_aSO₂O(C₆~C₂₀)アリールからなる群から選択され；

各Z⁵は、独立して、—NO₂、—CN、—NR_aSO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂O(C₃~C₇)炭素環、—NR_aSO₂O(C₆~C₂₀)アリール、—NR_aSO₂(C₁~C₆)アルキル、—NR_aSO₂(C₂~C₆)アルケニル、—NR_aSO₂(C₂~C₆)アルキニル、—NR_aSO₂(C₃~C₇)炭素環、—NR_aSO₂(C₃~C₇)ハロ炭素環、—NR_aSO₂(C₆~C₂₀)アリール、—NR_aSO₂ヘテロアリール、—NR_aSO₂ヘテロ環、—NR_aC(O)アルキル、—NR_aC(O)アルケニル、—NR_aC(O)アルキニル、—NR_aC(O)(C₃~C₇)炭素環、—NR_aC(O)(C₃~C₇)ハロ炭素環、—NR_aC(O)(C₆~C₂₀)アリール、—NR_aC(O)ヘテロアリール、—NR_aC(O)ヘテロ環、NR_aC(O)NR_cR_dおよびNR_aC(O)OR_bからなる群から選択され；

各Z⁶は、独立して、—NO₂、—CN、—NR_aR_a、NR_aC(O)R_b、—C(O)NR_cR_d、—(C₃~C₇)ハロ炭素環、(C₆~C₂₀)アリール、—ヘテロアリール、—ヘテロ環、—O(C₆~C₂₀)アリール、—Oヘテロアリール、—Oヘテロ環、—O(C₃~C₇)ハロ炭素環、—O(C₁~C₆)アルキル、—O(C₁~C₆)アルキル—O—(C₁~C₆)アルキル、—O(C₃~C₇)炭素環、—Oハロ(C₁~C₆)アルキル、—S(C₆~C₂₀)アリール、—Sヘテロアリール、—Sヘテロ環、—S(C₃~C₇)ハロ炭素環、—S(C₁~C₆)アルキル、—S(C₃~C₇)炭素環、—S(C₁~C₆)ハロアルキル、—S(O)(C₆~C₂₀)アリール、—S(O)ヘテロアリール、—S(O)ヘテロ環、—S(O)(C₃~C₇)ハロ炭素環、—S(O)(C₁~C₆)アルキル、—S(O)(C₃~C₇)炭素環、—S(O)ハロ(C₁~C₆)アルキル、—SO₂(C₆~C₂₀)アリール、—SO₂ヘテロアリール、—SO₂ヘテロ環、—SO₂(C₁~C₆)アルキル、—SO₂ハロ(C₁~C₆)アルキル、—SO₂(C₃~C₇)炭素環、—SO₂(C₃~C₇)ハロ炭素環、—SO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂(C₃~C₇)ハロ炭素環、—NR_aSO₂(C₆~C₂₀)アリール、—NR_aSO₂ヘテロアリール、—NR_aSO₂ヘテロアリール、—NR_aSO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂O(C₃~C₇)炭素環および—NR_aSO₂O(C₆~C₂₀)アリールからなる群から選択され；

各Z⁷は、独立して、—NO₂、=NOR_a、—CN、—(C₁~C₆)アルキル—Z^{1 2}、—(C₂~C₆)アルケニル—Z^{1 2}、—(C₂~C₆)アルケニルOH、—(C₂~C₆)アルキニル—Z^{1 2}、—(C₂~C₆)アルキニル—OH、—(C₁~C₆)

10

20

30

40

50

ハロアルキル- Z^{12} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルOH、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^{12} 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環OH、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_cR_d、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_aC(O)R_a、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_aSO₂R_a、 $-(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロ環}$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{12} 、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_cR_d、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_aC(O)R_a、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_aSO₂R_a、 $-O\text{ヘテロアリール}$ 、 $-O\text{ヘテロ環}$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{12} 、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_cR_d、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_aC(O)R_a、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_aSO₂R_a、 $-S(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-S\text{ヘテロアリール}$ 、 $-S\text{ヘテロ環}$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_cR_d、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_aC(O)R_a、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_aSO₂R_a、 $-S(O)(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-S(O)\text{ヘテロアリール}$ 、 $-S(O)\text{ヘテロ環}$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-SO_2\text{ヘテロアリール}$ 、 $-SO_2\text{ヘテロ環}$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_cR_d、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_aC(O)R_a、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキルNR_aSO₂R_a、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ からなる群から選択され、ここで、 Z^7 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個から5個のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロ環}$ 、 $-O\text{ヘテロアリール}$ 、 $-O\text{ヘテロ環}$ 、 $-NH\text{ヘテロアリール}$ 、 $-NH\text{ヘテロ環}$ 、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて独立して置換されており；

各 Z^8 は、独立して、 $-NO_2$ および $-CN$ からなる群から選択され；

各 Z^{11} は、独立して、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4)$ アルキル)₂、 $-C(=O)-(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-C(=O)-\text{ヘテロ環}$ および $-C(=O)-\text{ヘテロアリール}$ からなる群から選択され；

各 Z^{10} は、独立して、以下：

(i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル および $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル)₂；

(ii) $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル で必要に応じて独立して置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；および

(iii) $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、各（

10

20

30

40

50

$C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $COOH$ で必要に応じて独立して置換されている) ;

からなる群から選択され、

各 Z^{12} は、独立して、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、チオキソ、 $-(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-NR_aSO_2O(C_6 \sim C_{20})$ アリールからなる群から選択され；

10

各 Z^{13} は、独立して、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ からなる群から選択され、 Z^{13} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独もしくははある基の一部として、1個から5個のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロ環}$ 、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて独立して置換されており；

20

30

40

各 Z^{14} は、独立して、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、 $-CN$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2O(C_6 \sim C_{20})$ アリールおよび $-OS(O)_2R_a$ からなる群から選択され、 Z^{14} の任意の $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環は、単独もしくははある基の一部として、1個から5個のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロ環}$ 、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環または $-S(O)_2N$

50

R_c 、 R_d で必要に応じて独立して置換されており；

各 R_a は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、— $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、— $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル—、ヘテロアリールまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル—であり、ここで、 R_a の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリールまたはヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1個から5個のハロゲン、OHおよびシアノで必要に応じて独立して置換されており；

各 R_b は、独立して、 $—(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $—(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $—(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル—、ヘテロアリールまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル—であり、ここで、 R_b の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、— $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、— $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリールまたはヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1個から5個のハロゲン、OHおよびシアノで必要に応じて独立して置換されており；

R_c および R_d はそれぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル—、ヘテロ環、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル—からなる群から選択され、ここで、 R_c または R_d の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリールおよびヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1個から5個のハロゲン、OHもしくはシアノで必要に応じて独立して置換されているか；または R_c および R_d は、これらが結合している窒素と共にヘテロ環を形成し、 R_c および R_d とこれらが結合している窒素とを合わせた任意のヘテロ環は、1個から5個のハロゲン、OHまたはシアノで必要に応じて独立して置換されており；

各 R_e は、独立して、 $—OR_a$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環（ここで、各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個から5個の Z^6 で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 で必要に応じて独立して置換されている）、 $—(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $—(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $—(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（各 $—(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $—(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $—(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1個から5個の Z^1 で必要に応じて独立して置換されている）；および $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（各 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、1個から5個の Z^5 で独立して置換されている）からなる群から選択され；

各 R_f は、独立して、 $—R_g$ 、 $—OR_a$ 、 $—(C_1 \sim C_6)$ アルキル— Z^6 、 $—SO_2$ R_g 、 $—C(O)R_g$ 、 $C(O)OR_g$ および $—C(O)NR_eR_g$ からなる群から選択され；そして

各 R_g は、独立して、H、 $—OR_a$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 R_g の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されており、

ここで、各ヘテロアリールは、1個から6個の炭素原子ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1個から4個のヘテロ原子を有し、各複素環は、1個から6個の炭素原子と、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1個から3個のヘテ

10

20

30

40

50

ロ原子を有する]

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R^1 が H である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3】

R^6 が H である、請求項 1 ～ 2 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得る塩。

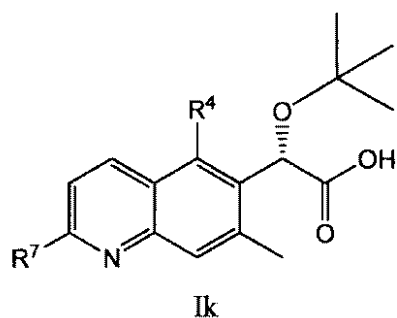
【請求項 4】

R^5 が H または ($C_1 \sim C_6$) アルキルである、請求項 1 ～ 3 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得る塩。

【請求項 5】

式 I k の化合物

【化 198】



である請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

R^7 が、 R^{7a} または R^{7b} であり、

R^{7a} は、

(a) H、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、および ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル；

(b) ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、ニトロ、シアノ、($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリール；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ (各 R^{11} は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される)；ならびに

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ (各 R^9 は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、および ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルからなる群から独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、および $-C(=O)OR^{11}$ からなる群から独立して選択され、各 R^{11} は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択される)、

からなる群から選択され、

ここで、 R^{7a} の任意の ($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環、またはヘテロアリールは、1 個から 3 個の Z^{10} 基で必要に応じて独立して置換され；

R^{7b} は、

(a) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、および $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_6 \sim C_{20})$ アリール (各 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、および $(C_6 \sim C_{20})$ アリールは、単独でまたは基の一部として、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換される)；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル (各 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個から5個の Z^3 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)；

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (各 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1個から5個の Z^6 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)；ならびに

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ (各 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)；

からなる群から選択され；

XはOであり、

各 Z^1 は、ハロおよび $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル からなる群 から独立して選択され；

各 Z^3 は、 $-(C_6 \sim C_{20})$ アリールおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 からなる群 から独立して選択され；

各 Z^{11} は、独立して Z^{10} であり；

各 Z^{10} は、ハロおよび $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル からなる群 から独立して選択され；

各 R_e は、独立して、1個から5個の Z^6 基で独立して置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル であり；

各 Z^6 は、 $-(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、および $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル からなる群 から独立して選択され；
ならびに

各 R_f は、Hである、

請求項1～5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得る塩。

【請求項7】

R^7 が、 R^{7a} または R^{7b} であり、

R^{7a} は、

(a) H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリール；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ (各 R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、およびヘテロ環から独立して選択される)；ならびに

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ (各 R^9 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル からなる群 から独立して選択され、各 R^{10} は、 R^{11} 、および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ からなる群 から独立して選択され、各 R^{11} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環、およびヘテロアリール からなる群 から独立して選択される)、

からなる群 から選択され、

ここで、 R^{7a} の任意の $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環、またはヘテロアリール

10

20

30

40

50

は、1個から2個の Z^{10} 基で必要に応じて独立して置換され；

R^{7b} は、

(a) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、および $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_6 \sim C_{20})$ アリール；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(X(C_1 \sim C_6))$ アルキルは、1個の Z^3 基で置換されている）；

(f) 1個の Z^6 基で置換されている $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル；ならびに

(g) $-NR_e R_f$ ；

からなる群から選択され；

XはOであり、

各 Z^1 は、ハロおよび $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から独立して選択され；

各 Z^3 は、 $-(C_6 \sim C_{20})$ アリールおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環からなる群から独立して選択され；

各 Z^{11} は、独立して Z^{10} であり；

各 Z^{10} は、ハロおよび $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から独立して選択され；

各 R_e は、独立して、1個の Z^6 基で独立して置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

各 Z^6 は、 $-(C_6 \sim C_{20})$ アリール、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロ環}$ 、および $O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から独立して選択され；そして

各 R_f は、Hである、

請求項1～5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得る塩。

【請求項8】

R^4 が

【化200】



である、請求項1～7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得る塩。

【請求項9】

R^7 が、以下：

(a) H、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ニトロ、シアノ、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、各 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個から3個の Z^{10} 基で必要に応じて独立して置換されている）；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2 R^{11}$ （ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択され、各 $(C_6 \sim C_{20})$ アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個から3個の Z^{10} 基で必要に応じて独立して置換されている）；

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

個の Z^5 基で独立して置換されており、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

(i) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、各 ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、1 個から 5 個の Z^6 基で独立して置換されており、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ; ならびに

(j) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2 NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2 NR_e R_f$ (ここで、各 ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)

10

からなる群から選択される、請求項 1～5 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得る塩。

【請求項 10】

R^7 が、以下：

(a) H、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル；

(b) ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール (ここで、各 ($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個から 3 個の Z^{10} 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

20

(c) $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択され、各 ($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個から 3 個の Z^{10} 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ からなる群から選択され、各 R^9 は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルからなる群から選択され、そして各 R^{11} は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールからなる群から選択され、各 ($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個から 3 個の Z^{10} 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

30

(e) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_6 \sim C_{20})$ アリール (ここで、各 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_6 \sim C_{20})$ アリールは、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

40

(f) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ここで、 $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個から 5 個の Z^3 基で独立して置換されており、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されており、X は O である) ;

(g) ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個から 5 個の Z^2 基で独立して置換されており、1 個から 5 個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている) ;

(h) ($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環 (ここで、各 ($C_6 \sim C_{20}$) アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、1 個から 5 個の Z^5 基で独立し

50

て置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)；

(i) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_6$) アルキニル(ここで、各($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、1個から5個の Z^6 基で置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)；ならびに

(j) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ (ここで、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ は、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)

からなる群から選択される、請求項1～5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得る塩。

10

【請求項11】

R^7 が、以下：

(a) H、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル；

(b) ($C_2 \sim C_6$) アルキニルおよび($C_6 \sim C_{20}$) アリール(ここで、各($C_6 \sim C_{20}$) アリールは、1個から3個の Z^{10} 基で必要に応じて独立して置換されている)；

(c) ($C_1 \sim C_6$) アルキル(ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1個から5個の Z^2 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)；

20

(d) ($C_6 \sim C_{20}$) アリール(ここで、($C_6 \sim C_{20}$) アリールは、1個から5個の Z^5 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)；ならびに

(e) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル(ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルは、1個から5個の Z^6 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)

からなる群から選択される、請求項1～5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得る塩。

【請求項12】

R^7 が、以下：

30

(a) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル；ならびに

(b) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル(ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルは、1個から5個の Z^6 基で独立して置換されており、1個から5個の Z^1 基で必要に応じて独立して置換されている)

からなる群から選択される、請求項1～5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得る塩。

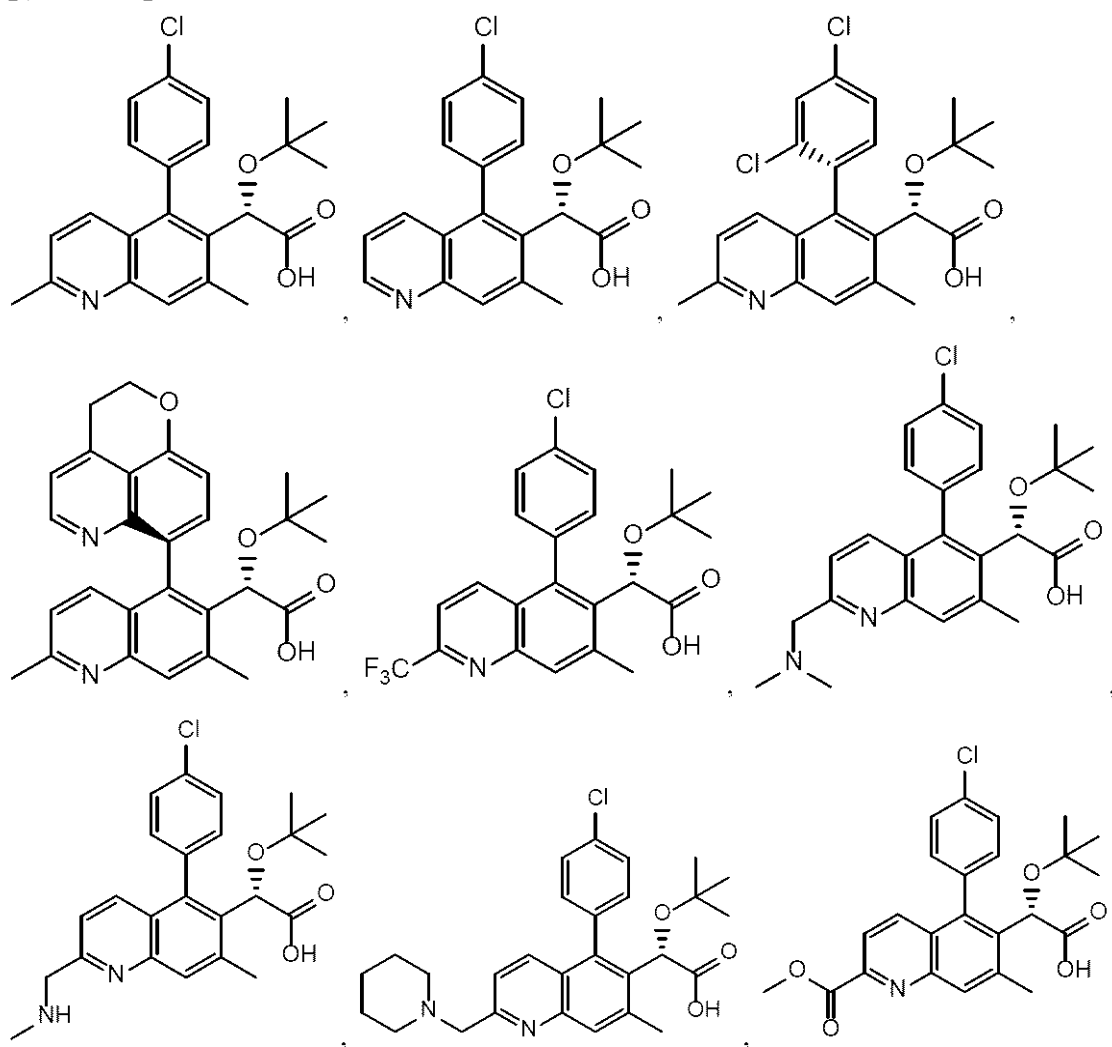
【請求項13】

R^7 が、

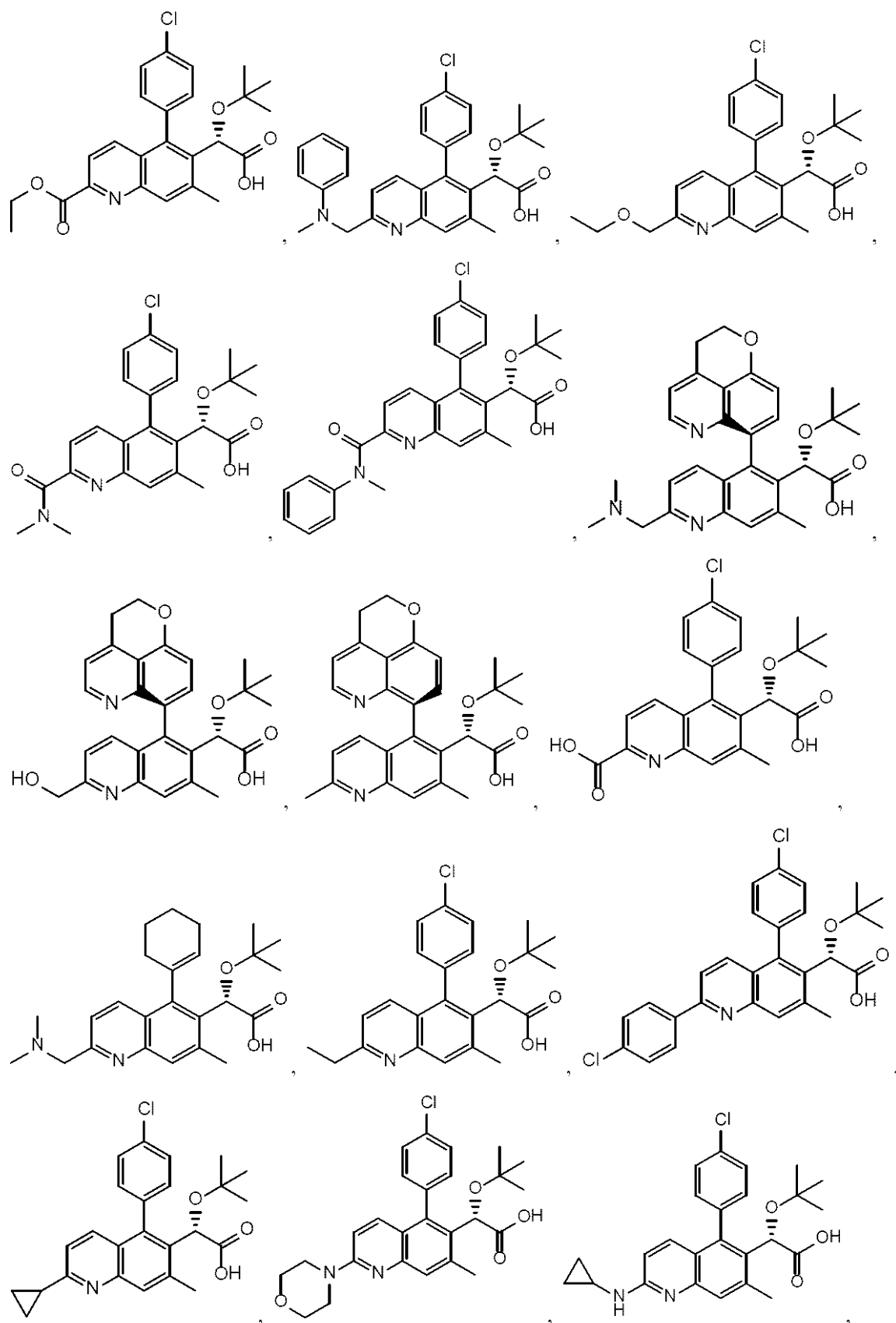
[illegible]

以下：

【化 2 0 4】



【化 205】



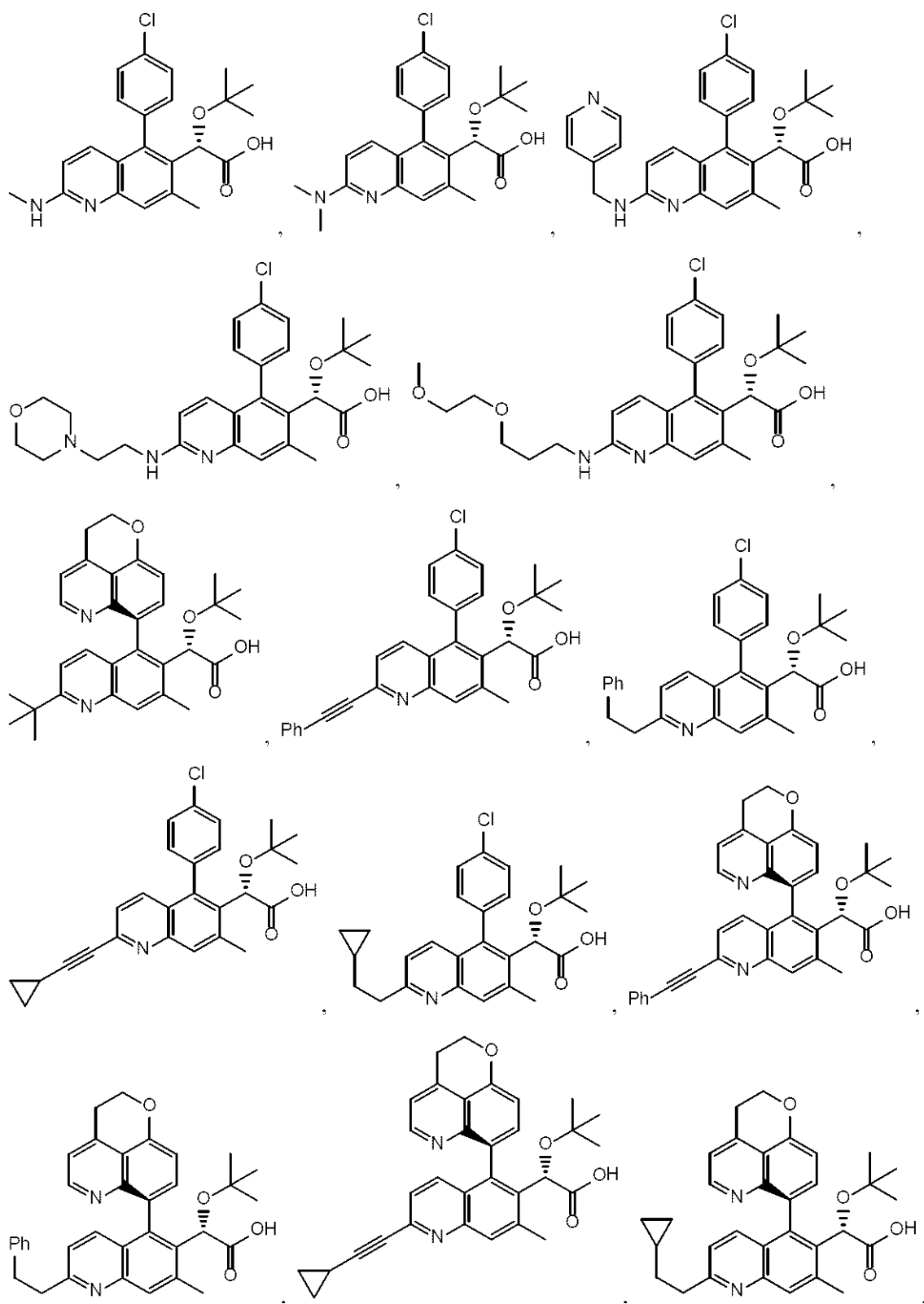
10

20

30

40

【化 2 0 6】



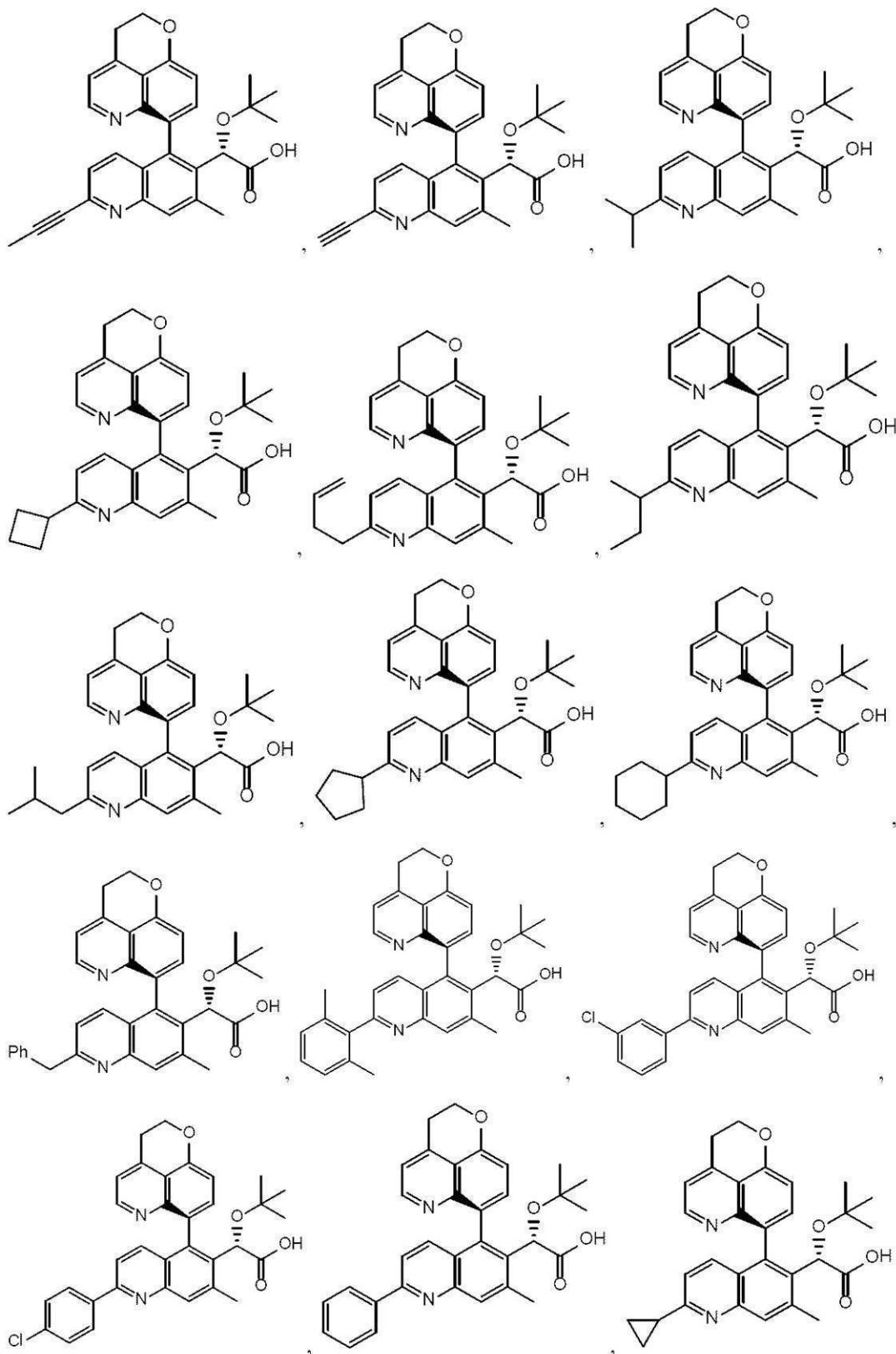
10

20

30

40

【化 2 0 7】



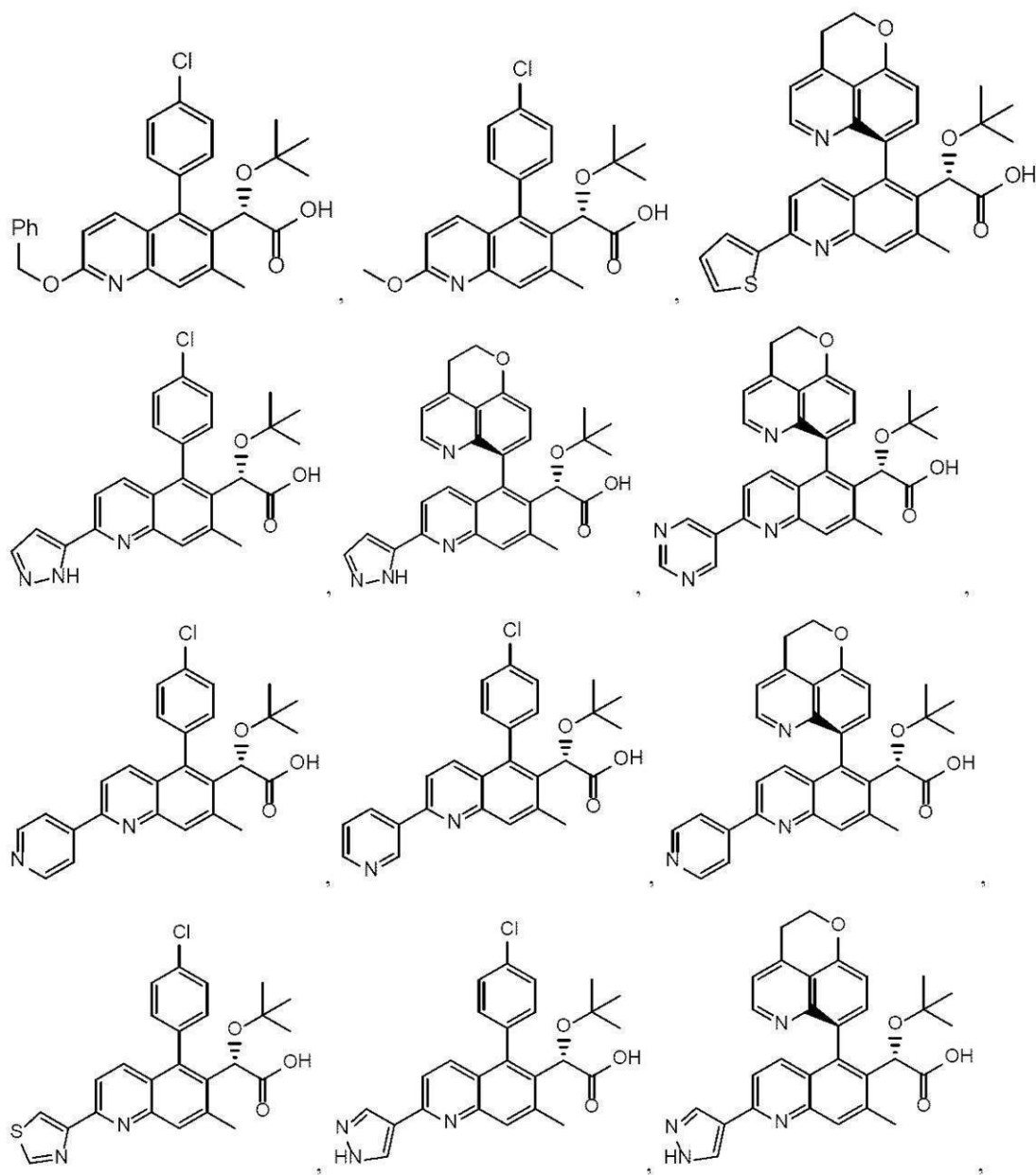
10

20

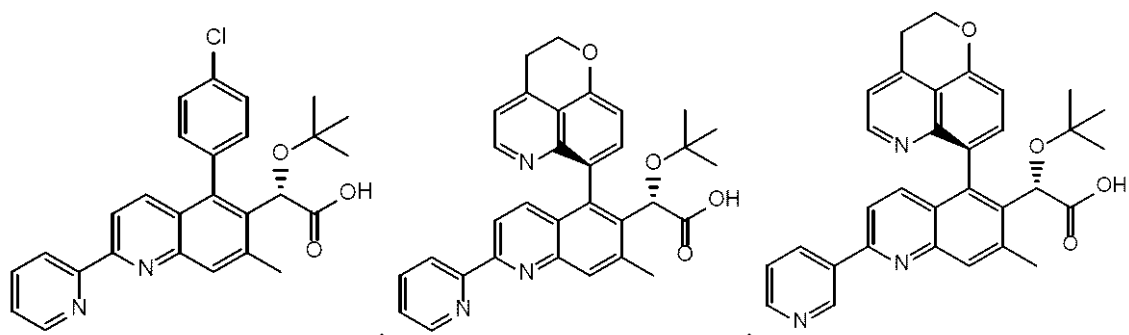
30

40

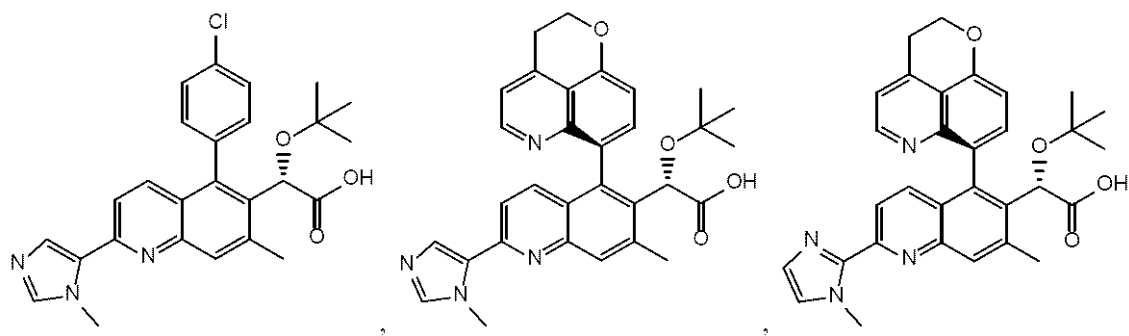
【化 2 0 8】



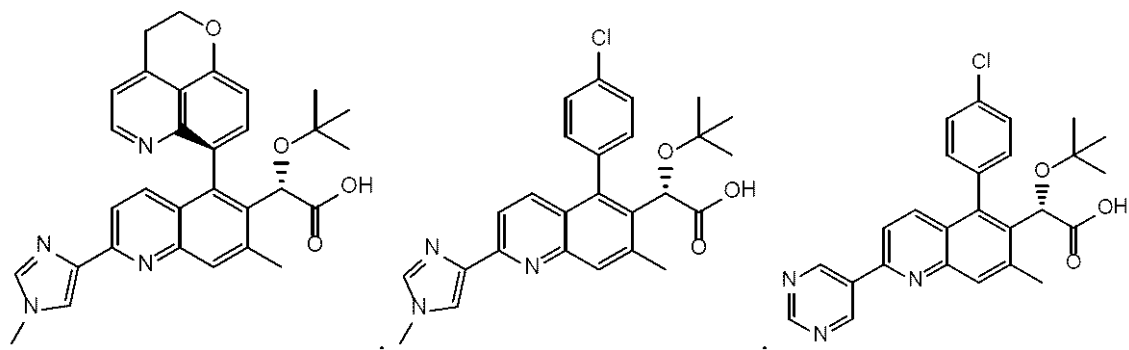
【化 2 0 9】



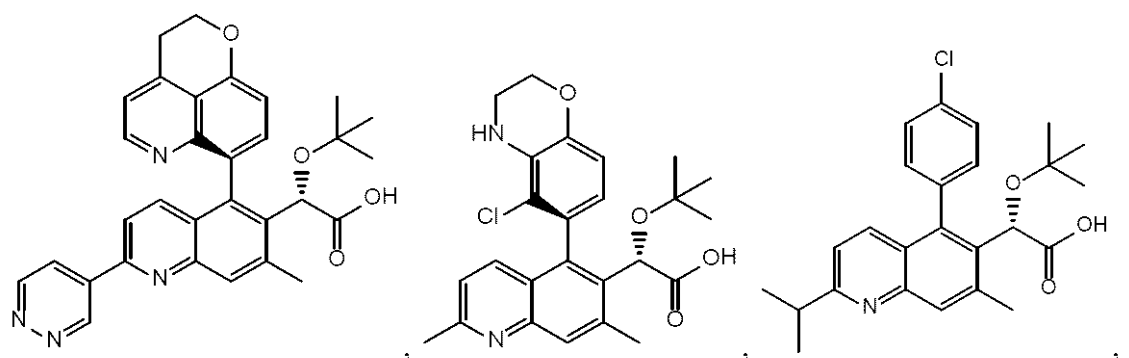
10



20

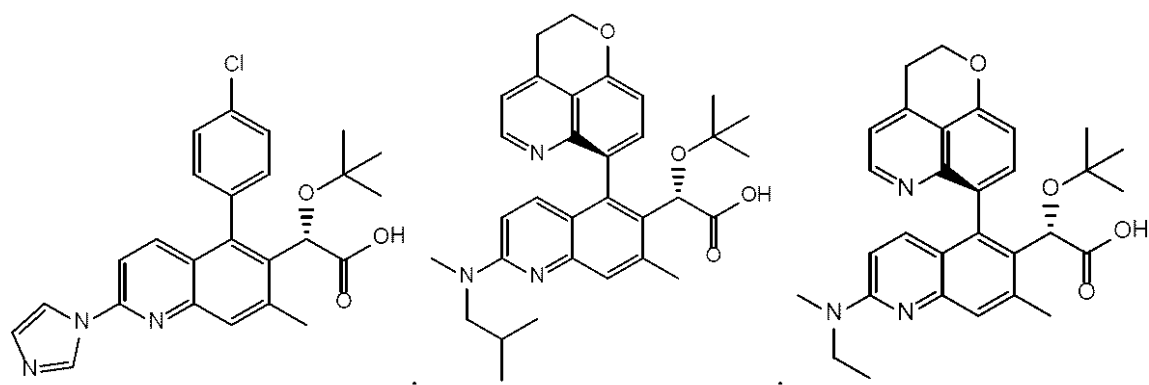


30

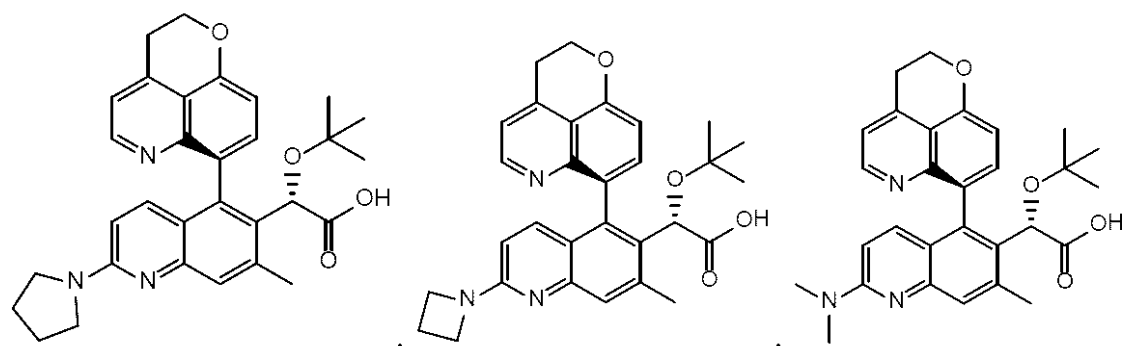


40

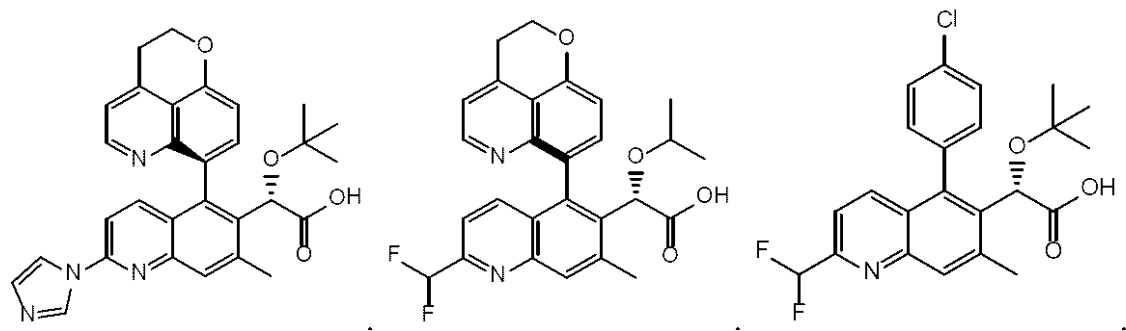
【化 2 1 0】



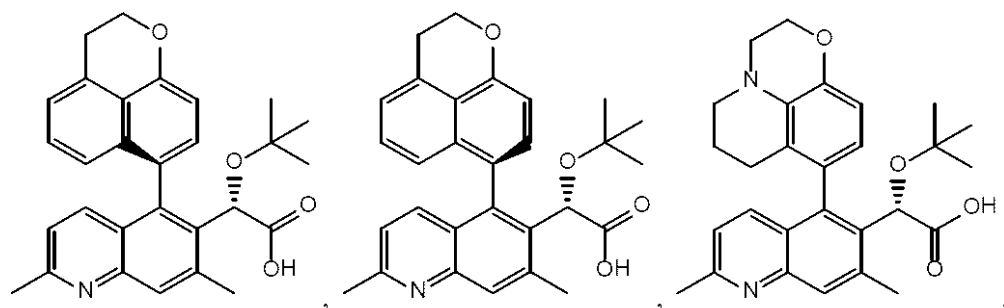
10



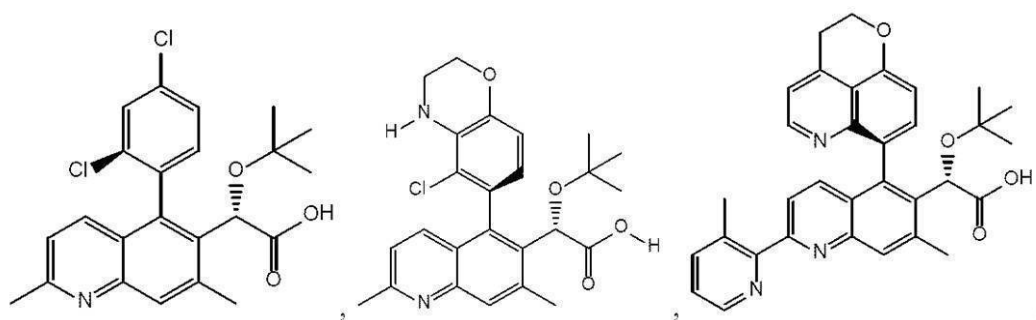
20



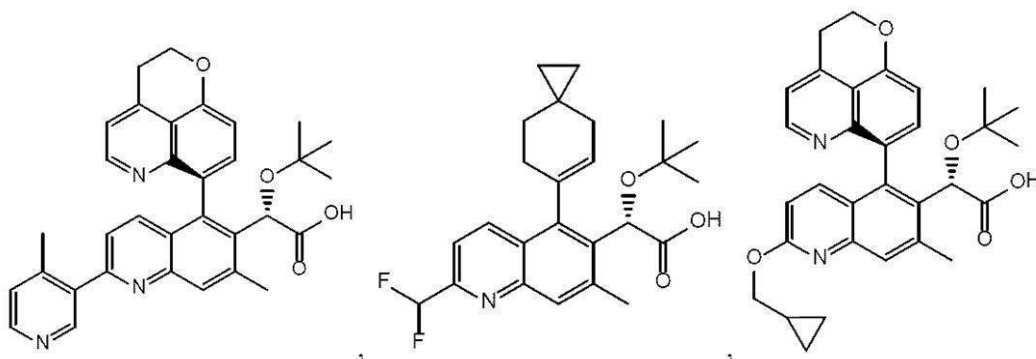
30



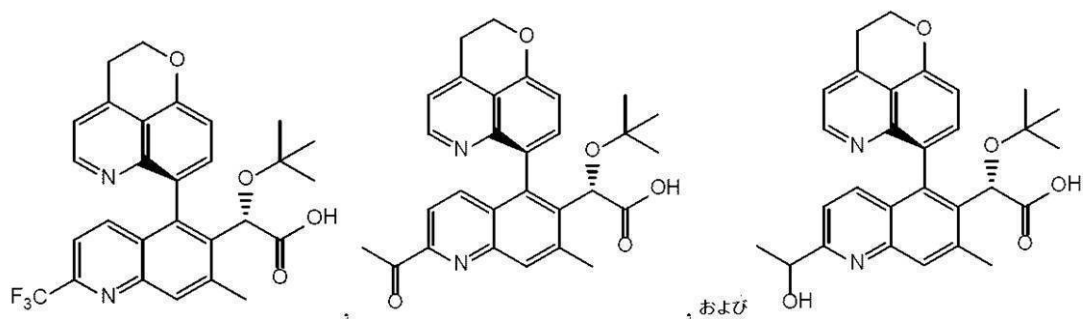
【化 2 1 1】



10



20



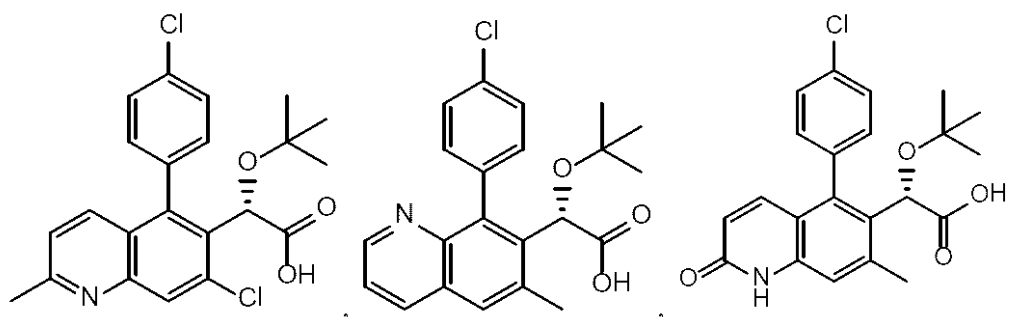
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

30

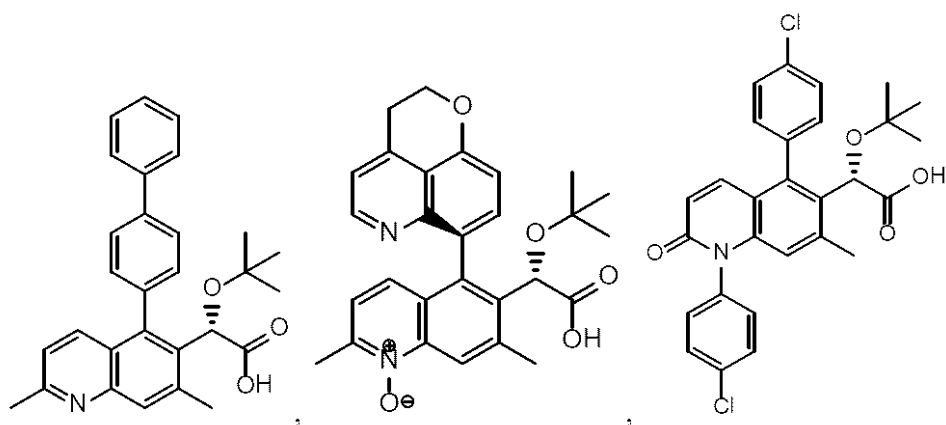
【請求項 1 5】

以下：

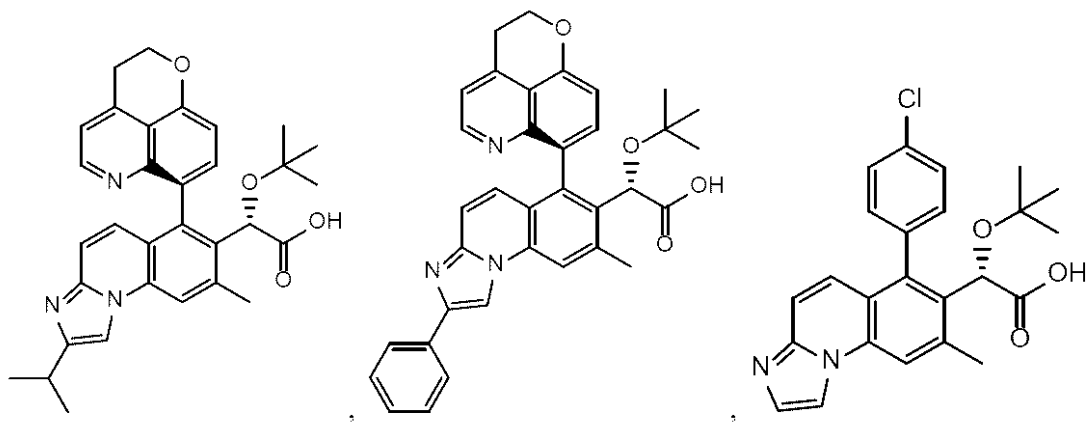
【化 2 1 2】



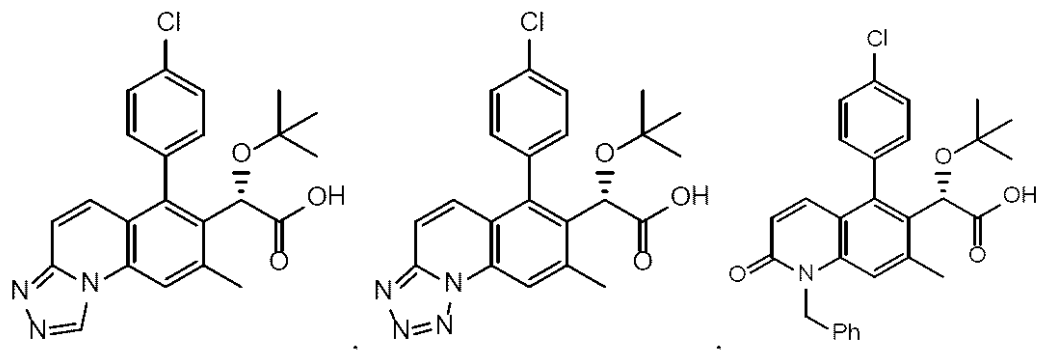
10



20

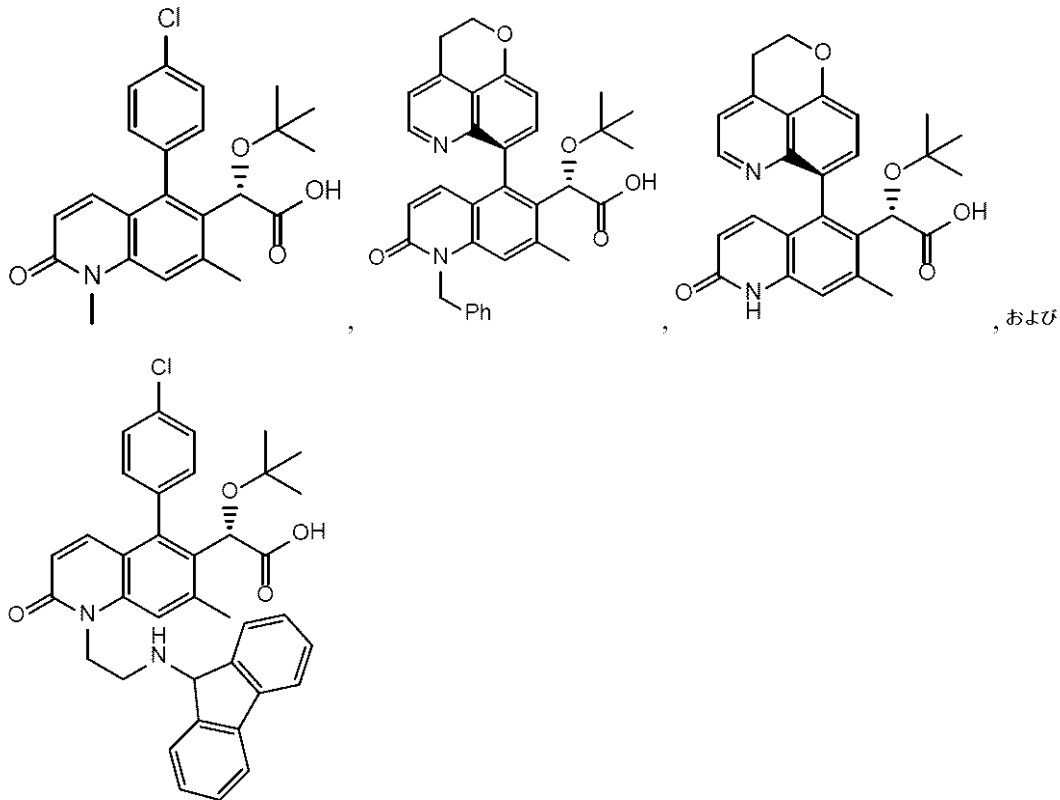


30



40

【化 2 1 3】



10

20

からなる群から選択される、化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩を、
医薬的に許容され得る担体と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

ヒトにおいて H I V ウイルスの増殖を処置するか、A I D S を処置するか、または、A
I D S もしくは A R C の症状の発生を遅らせるための、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に
記載の化合物もしくはその医薬的に許容され得る塩を含む、医薬。

30

【請求項 1 8】

医学的治療において使用するための、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物ま
たはその医薬的に許容され得る塩を含む、組成物。

【請求項 1 9】

ヒトにおいて H I V ウイルスの増殖もしくは A I D S の予防的もしくは治療的処置にお
いて使用するための、または、ヒトにおいて A I D S もしくは A R C の症状の発生を遅ら
せる治療的処置において使用するための、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物
またはその医薬的に許容され得る塩を含む、組成物。

【請求項 2 0】

ヒトにおいて、H I V ウイルスの増殖を処置するため、A I D S を処置するため、また
は A I D S もしくは A R C の症状の発生を遅らせるための医薬を製造するための、請求項
1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩の使用。

40

【請求項 2 1】

ヒトにおいて、H I V 感染を処置するのに使用するための、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか
1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩を含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願への相互参照)

50

本特許出願は、2010年7月2日に出願された米国特許出願第61/361335号の優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染および関連する疾患は、世界的な公衆衛生上の大きな問題である。1型ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）は、ウイルス複製に必要な逆転写酵素、プロテアーゼおよびインテグラーゼという3種類の酵素をコードする。逆転写酵素およびプロテアーゼを標的とする薬物が、広く使用されており、特に組み合わせて使用される場合に有効性を示してきたが、毒性および耐性株の発達が、その有効性を制限してきた（非特許文献1；非特許文献2）。したがって、HIVの複製を阻害する新規剤が必要とされている。また、水晶体上皮細胞由来成長因子（LEDGF/p75）およびHIV-1インテグラーゼの相互作用を標的とする剤を含め、ウイルスのライフサイクルにおいてその他の部位に指向する剤も必要とされている。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Palellaら、N. Engl. J. Med. (1998) 338: 853-860

【非特許文献2】Richman, D. D. Nature (2001) 410: 995-1001

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

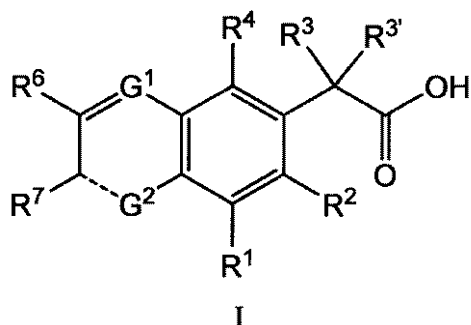
【0004】

（発明の要旨）

1つの実施形態では、本発明は、式Iの化合物である本発明の化合物：

【0005】

【化1】



30

〔式中、

G^1 がNであり、 G^2 がCR⁸であり、点線の結合が二重結合であるか；または

G^1 がCR⁵であり、 G^2 がNであり、点線の結合が二重結合であるか；または

G^1 がCR⁵であり、 G^2 がNR¹³であり、点線の結合が単結合であり、R⁷がオキソ（=O）基であるか；または

40

G^1 がCR⁵であり、 G^2 がNR¹³であり、点線の結合が単結合であり、R⁷およびR¹³が、これらが結合している原子と共にヘテロアリアルを形成し、ヘテロアリアルが、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されており；

R¹が、R^{1a}またはR^{1b}であり；

R²が、R^{2a}またはR^{2b}であり；

R³が、R^{3a}またはR^{3b}であり；

R^{3'}が、R^{3a'}またはR^{3b'}であり；

R⁴が、R^{4a}またはR^{4b}であり；

50

R^5 が、 R^{5a} または R^{5b} であり；
 R^6 が、 R^{6a} または R^{6b} であり；
 R^7 が、 R^{7a} または R^{7b} であり；
 R^8 が、 R^{8a} または R^{8b} であり；
 R^{13} が、 R^{13a} または R^{13b} であり；
 R^{1a} が、以下：

- (a) H、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；
- (b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール；
- (c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される)；および
- (d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される)；

から選択され、

R^{1a} の任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の Z^{10} 基で必要に応じて置換されており；

R^{1b} は、以下：

- (a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アル

キニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール- $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環-Z¹ および-ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-Z³ (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環(ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されており、2個のZ¹ 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル(ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ² 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環(ここで、任意の $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ³ 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁴ 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環(任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁵ 基で置換されており、1個以上のZ¹ (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) 基で必要に応じて置換されている)；

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル(ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁶ 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルはそれぞれ、ある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

から選択され、

R^{2a} は、以下：

(a) H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロアリール、ハロ、ニトロおよびシアノ；

(c) $C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-$

10

20

30

40

50

R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリールおよびヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個または3個)の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-OH$ 、 $-O(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロ環および $-O$ ヘテロアリール；

(e) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される)；

から選択され、

R^{2b} は、以下：

(a) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{14}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-アリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-ヘテロ環$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-アリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-ヘテロ環$ 、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環 $-Z^1$ および $-ハロ(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^3$ (ここで、任意の $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、任意

10

20

30

40

50

のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、($C_3 \sim C_7$)炭素環またはヘテロ環を形成し、($C_3 \sim C_7$)炭素環またはヘテロ環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(c) ($C_1 \sim C_6$)アルキル（ここで、($C_1 \sim C_6$)アルキルは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^2 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(d) $-X$ ($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-X$ ($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、 $-X$ ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、 $-X$ ($C_2 \sim C_6$)アルキニルおよび $-X$ ($C_3 \sim C_7$)炭素環（ここで、任意の $-X$ ($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-X$ ($C_1 \sim C_6$)ハロアルキルは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^3 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X$ ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、 $-X$ ($C_2 \sim C_6$)アルキニルおよび $-X$ ($C_3 \sim C_7$)炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^4 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環（ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^5 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(f) ($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$)炭素環、($C_2 \sim C_6$)アルケニルおよび($C_2 \sim C_6$)アルキニル（ここで、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$)炭素環、($C_2 \sim C_6$)アルケニルおよび($C_2 \sim C_6$)アルキニルはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^6 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ （ここで、任意の($C_1 \sim C_6$)アルキルは、ある基の一部として、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

から選択され、

R^{3a} は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロアリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロ環または $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロアリール（ここで、 R^{3a} の任意の($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニルまたは($C_2 \sim C_6$)アルキニルは、単独でもしくはある基の一部として、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソおよび $-CN$ から選択される1つ以上（例えば、1個、2個、または3個）の基で必要に応じて置換されており、 R^{3a} の任意の($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソおよび $-CN$ から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており； R^3

10

20

30

40

50

a' はHであり；

R^{3b} は、 $-(C_7 \sim C_{14})$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルOH、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-O- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-O- $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-Z¹²、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル-O- $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O)- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O)- $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O)- $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-SO₂- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-SO₂- $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-SO₂- $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-Z¹²、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_aR_b、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルOC(O)-NR_cR_d、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-C(O)-OR_b、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-C(O)-NR_aR_b、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-SO₂(C₁~C₆) アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-SO₂NR_cR_d、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_aSO₂NR_cR_d、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_aSO₂O(C₃~C₇) 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_aSO₂Oアリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-ハロ(C₁~C₆) アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂- $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂- $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-ハロ(C₃~C₇) 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-ヘテロ環、 $-O(C_7 \sim C_{14})$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_aR_b、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルOC(O)-NR_cR_d、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-C(O)-OR_b、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-C(O)-NR_aR_b、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-ハロ(C₁~C₆) アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂- $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂- $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-ハロ(C₃~C₇) 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-ヘテロアリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-ヘテロ環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-NR_aR_b、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-ハロ(C₃~C₇) 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_a-SO₂-アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_aSO₂NR_cR_d、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_aSO₂O(C₃~C₇) 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル-NR_aSO₂Oアリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2$ ヘテロアリールまたは $-SO_2$ ヘテロ環であり、ここで、 R^{3b} の任意の(C₁~C₆) アルキル、 $-(C_7 \sim C_{14})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロアリールまたはヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されており； $R^{3b'}$ は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであるか；または、 R^{3b} および $R^{3b'}$ は、これらが結合している炭素と共に、ヘテロ環または(C₃~C₇) 炭素環を形成し、 R^{3b} および $R^{3b'}$ とこれらが結合している炭素とを合わせたヘテロ環または(C₃~C

7) 炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており；

R^{4a} は、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、 R^{4a} の任意のアリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-N((C_1 \sim C_6)アルキル)_2$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の基で必要に応じて置換されており、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノおよびオキソで必要に応じて置換されており；

10

R^{4b} は、以下：

(a) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(b) $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環（ここで、 $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成する）；

(c) スピロヘテロ環および架橋ヘテロ環（ここで、スピロヘテロ環および架橋ヘテロ環はそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成する）；

20

(d) アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環（ここで、アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^7 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

から選択されるか、または

R^4 および R^3 は、これらが結合している原子と共に、大環状ヘテロ環または大環状炭素環を形成し、 R^4 および R^3 とこれらが結合している原子とを合わせた任意の大環状ヘテロ環または大環状炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されていてもよく； $R^{3'}$ は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

30

R^{5a} は、以下：

(a) ハロ、ニトロおよびシアノ；

(b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)アルキル-SO_2-R^{11}$ （ここで、各 R^{11} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個または3個）の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている）；

40

(c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)アルキル-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)アルキル-SO_2$

50

—N(R⁹)R¹⁰ (ここで、各R⁹は、独立して、H、(C₁～C₆)アルキルおよび(C₃～C₇)シクロアルキルから選択され、各R¹⁰は、独立して、R¹¹、—(C₁～C₆)アルキル—R¹¹、—SO₂—R¹¹、—C(=O)—R¹¹、—C(=O)OR¹¹および—C(=O)N(R⁹)R¹¹から選択され、各R¹¹は、独立して、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され；

R^{5b}は、以下：

(a) —(C₁～C₆)アルキル—O—(C₁～C₆)アルキル—(C₃～C₇)炭素環、—(C₁～C₆)アルキル—S—(C₁～C₆)アルキル—(C₃～C₇)炭素環、
—(C₁～C₆)アルキルS(O)—(C₁～C₆)アルキル—(C₃～C₆)炭素環、
—(C₁～C₆)アルキルSO₂(C₁～C₆)アルキル—(C₃～C₇)炭素環、—(C₂～C₆)アルケニル—(C₁～C₆)ハロアルキル、—(C₂～C₆)アルキニル—
(C₁～C₆)ハロアルキル、—(C₃～C₇)ハロ炭素環、—NR_aSO₂NR_cR_d、
—NR_aSO₂O(C₃～C₇)炭素環、—NR_aSO₂Oアリール、—(C₂～C₆)
アルケニル—(C₃～C₇)炭素環、—(C₂～C₆)アルケニル—アリール、—(C₂～C₆)
アルケニル—ヘテロアリール、—(C₂～C₆)アルケニル—ヘテロ環、—(C₂～C₆)
アルキニル—(C₃～C₇)炭素環、—(C₂～C₆)アルキニル—アリール、
—(C₂～C₆)アルキニル—ヘテロアリール、—(C₂～C₆)アルキニル—ヘテロ環、
—(C₃～C₇)炭素環—Z¹および—ハロ(C₁～C₆)アルキル—Z³ (こ
こで、任意の(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)ハロ
炭素環、(C₃～C₇)炭素環、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、
アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1
個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されて
いる)；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環(ここで、任意
のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上(例えば
、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されており、2個の
Z¹基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、(C₃
～C₇)炭素環またはヘテロ環を形成し、(C₃～C₇)炭素環またはヘテロ環は、1個
以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されて
いる)；

(c) (C₁～C₆)アルキル(ここで、(C₁～C₆)アルキルは、1個以上(例えば
、1個、2個、3個、4個または5個)のZ²基で置換されており、1個以上(例えば
、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

(d) —X(C₁～C₆)アルキル、—X(C₁～C₆)ハロアルキル、—X(C₂～
C₆)アルケニル、—X(C₂～C₆)アルキニルおよび—X(C₃～C₇)炭素環(こ
こで、任意の—X(C₁～C₆)アルキルおよび—X(C₁～C₆)ハロアルキルは、1
個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ³基で置換されており、1個
以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されて
おり、任意の—X(C₂～C₆)アルケニル、—X(C₂～C₆)アルキニルおよび—X
(C₃～C₇)炭素環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁴
基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹
基で必要に応じて置換されている)；

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、—Xアリール、—Xヘテロアリールおよ
び—Xヘテロ環(ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でも
しくはある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の
Z⁵基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹
基で必要に応じて置換されている)；

(f) (C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)炭素環、(C₂～C₆)アルケニ

10

20

30

40

50

ルおよび (C₂~C₆) アルキニル (ここで、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) 炭素環、(C₂~C₆) アルケニルおよび (C₂~C₆) アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z⁶ 基で置換されており、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z¹ 基で必要に応じて置換されている) ;

(g) -NR_eR_f、-C(O)NR_eR_f、-OC(O)NR_eR_f、-SO₂NR_eR_f、-(C₁~C₆) アルキル-NR_eR_f、-(C₁~C₆) アルキルC(O)-NR_eR_f、-(C₁~C₆) アルキル-O-C(O)-NR_eR_f および -(C₁~C₆) アルキル-SO₂NR_eR_f (ここで、任意の (C₁~C₆) アルキルは、ある基の一部として、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z¹ 基で必要に

10

から選択され、

R^{6a} は、以下:

(a) H、ハロ、(C₁~C₆) アルキルおよび (C₁~C₆) ハロアルキル;

(b) (C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₃~C₇) シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール;

(c) -C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹、-O-R¹¹、-S-R¹¹、-S(O)-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-(C₁~C₆) アルキル-R¹¹、-(C₁~C₆) アルキル-C(=O)-R¹¹、-(C₁~C₆) アルキル-C(=O)-O-R¹¹、-(C₁~C₆) アルキル-O-R¹¹、-(C₁~C₆) アルキル-S-R¹¹、-(C₁~C₆) アルキル-S(O)-R¹¹ および -(C₁~C₆) アルキル-SO₂-R¹¹ (ここで、各 R¹¹ は、独立して、H、(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される) ; および

20

(d) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁~C₆) アルキル-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁~C₆) アルキル-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁~C₆) アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ および -(C₁~C₆) アルキル-SO₂-N(R⁹)R¹⁰ (ここで、各 R⁹ は、独立して、H、(C₁~C₆) アルキルおよび (C₃~C₇) シクロアルキルから選択され、各 R¹⁰ は、独立して、R¹¹、-(C₁~C₆) アルキル-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹ および -C(=O)N(R⁹)R¹¹ から選択され、各 R¹¹ は、独立して、H、(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される) ;

30

から選択され、

R^{6a} の任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上 (例えば、1個、2個または3個) の Z¹⁰ 基で必要に応じて置換されており;

R^{6b} は、以下:

40

(a) -(C₁~C₆) アルキル-O-(C₁~C₆) アルキル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₁~C₆) アルキル-S-(C₁~C₆) アルキル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₁~C₆) アルキル-S(O)-(C₁~C₆) アルキル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₁~C₆) アルキル-SO₂-(C₁~C₆) アルキル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₂~C₆) アルケニル-(C₁~C₆) ハロアルキル、-(C₂~C₆) アルキニル-(C₁~C₆) ハロアルキル、-ハロ(C₃~C₇) 炭素環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃~C₇) 炭素環、-NR_aSO₂Oアリール、-(C₂~C₆) アルケニル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₂~C₆) アルケニル-アリール、-(C₂~C₆) アルケニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆) アルケニル-ヘテロ環、-(C₂~C₆) アルキニル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₂~C₆) アルキニル-

50

アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環-Z¹ および-ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-Z³ (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環(ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されており、2個のZ¹ 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、炭素環またはヘテロ環を形成し、炭素環またはヘテロ環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル(ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ² 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環(ここで、任意の $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ³ 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁴ 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環(ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁵ 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル(ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁶ 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；および

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2 NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルC(O)- $NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-O-C(O)- $NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-SO₂NR_eR_f (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、ある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹ 基で必要に

から選択され、

R^{7a} は、以下：

(a) H、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-C(=O)- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-C(=O)-O- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-O- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S-

10

20

30

40

50

R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O)- R^{11} および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-SO₂- R^{11} (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される) ; および

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-N(R^9) R^{10} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-C(=O)-N(R^9) R^{10} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-O-C(=O)-N(R^9) R^{10} および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-SO₂-N(R^9) R^{10} (ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される) ;

から選択され、

R^{7a} の任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の Z^{10} 基で必要に応じて置換されており ;

R^{7b} は、以下 :

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-SO₂-($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル- Z^{13} 、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル- Z^{13} 、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル- Z^{13} 、 $-S(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル- Z^{13} 、 $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-C(O)-($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-C(O)-O($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-O- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-O- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O)- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^{10} および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{10} (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独もしくはある基の一部として、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている) ;

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^{10} 基で必要に応じて置換されており、2 個の Z^{10} 基は、これらが結合している 1 個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^{10} 基で必要に応じて置換されて

いる) ;

(c) ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^2 基で置換されており、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、任意の $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^3 基で置換されており、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^4 基で置換されており、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環 (ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独もしくははある基の一部として、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^5 基で置換されており、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(f) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニルはそれぞれ、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^6 基で置換されており、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ; および

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ (ここで、任意の ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、ある基の一部として、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

から選択され、

R^{8a} は、以下 :

(a) ハロ、ニトロおよびシアノ ;

(b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1 個以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている) ; および

(c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O$

10

20

30

40

50

R^{11} および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個または3個）の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている）；から選択され、

R^{8b} は、以下：

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2 -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^{13} 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^1 およびハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^3 （ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環（ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^2 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環（ここで、任意の $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^3 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^4 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよ

10

20

30

40

50

び-Xヘテロ環（ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独もしくははある基の一部として、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ⁵基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されている）；

(f) (C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニルおよび(C₂~C₆)アルキニル（ここで、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニルおよび(C₂~C₆)アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ⁶基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されている）；および

(g) -NR_eR_f、-C(O)NR_eR_f、-OC(O)NR_eR_f、-SO₂NR_eR_f、-(C₁~C₆)アルキル-NR_eR_f、-(C₁~C₆)アルキルC(O)-NR_eR_f、-(C₁~C₆)アルキル-O-C(O)-NR_eR_fおよび-(C₁~C₆)アルキル-SO₂NR_eR_f（ここで、任意の(C₁~C₆)アルキルは、ある基の一部として、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されている）；

から選択され、

R^{13a}は、以下：

(a) R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹、-O-R¹¹、-S-R¹¹、-S(O)-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-O-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-O-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-S-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-S(O)-R¹¹および-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-R¹¹（ここで、各R¹¹は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、それぞれ1個以上（例えば、1個、2個または3個）のZ¹¹基で必要に応じて置換されている）；および

(b) -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁~C₆)アルキル-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁~C₆)アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰および-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-N(R⁹)R¹⁰（ここで、各R⁹は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₃~C₇)シクロアルキルから選択され、各R¹⁰は、独立して、R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹および-C(=O)N(R⁹)R¹¹から選択され、各R¹¹は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、-(C₁~C₆)アルキルアリール、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個または3個）のZ¹¹基で必要に応じて置換されている）；

から選択され、

R^{13b}は、以下：

(a) -(C₁~C₆)アルキル-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-S-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-S(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-Z¹⁴、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C

10

20

30

40

50

C_7) 炭素環、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $-S-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $-S(O)-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $-SO_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{ハロ}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル $-$ アリール、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル $-$ ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル $-$ ヘテロ環、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル $-$ アリール、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル $-$ ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル $-$ ヘテロ環、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環 $-Z^1$ 、 $-\text{ハロ}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $-Z^3$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリール(ここで、任意の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

10

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環(ここで、スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

20

(c) $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル(ここで、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルは、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^2 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(d) $-X(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-X(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-X(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-X(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルおよび $-X(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環(ここで、任意の $-X(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルおよび $-X(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキルは、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^3 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-X(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルおよび $-X(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^4 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

30

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環(ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^5 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(f) $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニルおよび $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル(ここで、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニルおよび $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^6 基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ; および

40

(g) $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $-NR_eR_f$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $O-C(O)-NR_eR_f$ および $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $-SO_2NR_eR_f$ (ここで、任意の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルは、ある基の一部として、それぞれ1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

50

から選択されるか、

または R^{5a} および R^{6a} 、 R^{6a} および R^{7a} 、 R^{7a} および R^{8a} 、 R^1 および R^8 、 R^1 および R^2 、または R^1 および R^{13} のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環を形成し、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環は、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_6)$ アルキル₂ からそれぞれ独立して選択される1つ以上（例えば、1個、2個または3個）の置換基で必要に応じて置換されているか；

10

または、 R^5 および R^6 、 R^6 および R^7 、または R^7 および R^8 のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環を形成し、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個または3個）の Z^7 基または Z^8 基で置換されており、2個の Z^7 基が同じ原子上にある場合、その2個の Z^7 基は、それらが結合している原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または4、5もしくは6員環のヘテロ環を形成するか；

または、 R^1 および R^8 、 R^1 および R^2 、または R^1 および R^{13} のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環を形成し、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個または3個）の Z^7 基または Z^8 基で置換されており、2個の Z^7 基が同じ原子上にある場合、その2個の Z^7 基は、それらが結合している原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または4、5もしくは6員環のヘテロ環を形成し；

20

X は、独立して、 O 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S(O)-$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル SO_2- から選択され；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)アリール$ 、 $-S(O)$ 炭素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_a$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-R_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ から選択され、 Z の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環

30

40

50

、(C₃～C₇)ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独もしくははある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のハロゲン、-OH、-OR_b、-CN、-NR_aC(O)₂R_b、-ヘテロアリール、-ヘテロ環、-Oヘテロアリール、-Oヘテロ環、-NHヘテロアリール、-NHヘテロ環、または-S(O)₂NR_cR_dで必要に応じて置換されており；

各Z²は、独立して、-NO₂、-CN、スピロヘテロ環、架橋ヘテロ環、スピロ二環式炭素環、架橋二環式炭素環、NR_aSO₂(C₃～C₇)炭素環、-NR_aSO₂アリール、-NR_aSO₂ヘテロアリール、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃～C₇)炭素環および-NR_aSO₂Oアリールから選択され；

各Z³は、独立して、-NO₂、-CN、-OH、オキソ、=NOR_a、チオキソ、-アリール、-ヘテロ環、-ヘテロアリール、(C₃～C₇)炭素環、(C₃～C₇)ハロ炭素環、-O(C₁～C₆)アルキル、-O(C₃～C₇)炭素環、-Oハロ(C₃～C₇)炭素環、-Oアリール、-Oヘテロ環、-Oヘテロアリール、-S(C₁～C₆)アルキル、-S(C₃～C₇)炭素環、-S(C₃～C₇)ハロ炭素環、-Sアリール、-Sヘテロ環、-Sヘテロアリール、-S(O)(C₁～C₆)アルキル、-S(O)(C₃～C₇)炭素環、-S(O)(C₃～C₇)ハロ炭素環、-S(O)アリール、-S(O)ヘテロ環、-S(O)ヘテロアリール、-SO₂(C₁～C₆)アルキル、-SO₂(C₃～C₇)炭素環、-SO₂(C₃～C₇)ハロ炭素環、SO₂アリール、-SO₂ヘテロ環、-SO₂ヘテロアリール、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_b、-C(O)NR_cR_d、-SO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃～C₇)炭素環および-NR_aSO₂Oアリールから選択され；

各Z⁴は、独立して、ハロゲン、-(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)炭素環、-ハロ(C₁～C₆)アルキル、-NO₂、-CN、-OH、オキソ、=NOR_a、チオキソ、-アリール、-ヘテロ環、-ヘテロアリール、-(C₃～C₇)ハロ炭素環、-O(C₁～C₆)アルキル、-O(C₃～C₇)炭素環、-O(C₃～C₇)ハロ炭素環、-Oアリール、-Oヘテロ環、-Oヘテロアリール、-S(C₁～C₆)アルキル、-S(C₃～C₇)炭素環、-S(C₃～C₇)ハロ炭素環、-Sアリール、-Sヘテロ環、-Sヘテロアリール、-S(O)(C₁～C₆)アルキル、-S(O)(C₃～C₇)炭素環、-S(O)(C₃～C₇)ハロ炭素環、-S(O)アリール、-S(O)ヘテロ環、-S(O)ヘテロアリール、-SO₂(C₁～C₆)アルキル、-SO₂(C₃～C₇)炭素環、-SO₂(C₃～C₇)ハロ炭素環、SO₂アリール、-SO₂ヘテロ環、-SO₂ヘテロアリール、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_a、-C(O)NR_cR_d、-SO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃～C₇)炭素環および-NR_aSO₂Oアリールから選択され；

各Z⁵は、独立して、-NO₂、-CN、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃～C₇)炭素環、-NR_aSO₂Oアリール、-NR_aSO₂(C₁～C₆)アルキル、-NR_aSO₂(C₂～C₆)アルケニル、-NR_aSO₂(C₂～C₆)アルキニル、-NR_aSO₂(C₃～C₇)炭素環、-NR_aSO₂(C₃～C₇)ハロ炭素環、-NR_aSO₂アリール、-NR_aSO₂ヘテロアリール、-NR_aSO₂ヘテロアリール、-NR_aSO₂ヘテロ環、-NR_aC(O)アルキル、-NR_aC(O)アルケニル、-NR_aC(O)アルキニル、-NR_aC(O)(C₃～C₇)炭素環、-NR_aC(O)(C₃～C₇)ハロ炭素環、-NR_aC(O)アリール、-NR_aC(O)ヘテロアリール、-NR_aC(O)ヘテロ環、NR_aC(O)NR_cR_dおよびNR_aC(O)OR_bから選択され；

各Z⁶は、独立して、-NO₂、-CN、-NR_aR_a、NR_aC(O)R_b、-C(O)NR_cR_d、-(C₃～C₇)ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、-Oアリール、-Oヘテロアリール、-Oヘテロ環、-O(C₃～C₇)ハロ炭素環、-O(C₁～C₆)アルキル、-O(C₁～C₆)アルキル-O-(C₁～C₆)アルキル、-O(C₃～C₇)炭素環、-Oハロ(C₁～C₆)アルキル、-Sアリール、-Sヘテロアリール、-Sヘテロ環、-S(C₃～C₇)ハロ炭素環、-S(C₁～C₆)アル

10

20

30

40

50

キル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)$ ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2$ ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2$ アリール、 $-NR_aSO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aSO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-NR_aSO_2O$ アリールから選択され；

各 Z^7 は、独立して、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル OH 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル OH 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル OH 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 $-Z^{12}$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 OH 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ から選択され、ここで、 Z^7 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換されており；

各 Z^8 は、独立して、 $-NO_2$ および $-CN$ から選択され；

各 Z^9 は、独立して、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され；

各 Z^{10} は、独立して、以下：

10

20

30

40

50

(i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$;

(ii) $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルが必要に応じて置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル; および

(iii) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール(ここで、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $COOH$ が必要に応じて置換されている);

から選択され、

各 Z^{11} は、独立して、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ ヘテロ環および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから選択され;

各 Z^{12} は、独立して、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、チオキソ、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロ環、 $-$ ヘテロアリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-NR_aSO_2O$ アリールから選択され;

各 Z^{13} は、独立して、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ から選択され、 Z^{13} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独もしくははある基の一部として、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-O$ ヘテロ

10

20

30

40

50

アリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1-4} は、独立して、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、 $-CN$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリールおよび $-OS(O)_2R_a$ から選択され、 Z^{1-4} の任意の $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環は、単独もしくははある基の一部として、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換されており；

10

各 R_a は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 R_a の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のハロゲン、 OH およびシアノで必要に応じて置換されており；

各 R_b は、独立して、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 R_b の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のハロゲン、 OH およびシアノで必要に応じて置換されており；

20

R_c および R_d はそれぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロ環、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され、ここで、 R_c または R_d の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリールおよびヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のハロゲン、 OH およびシアノで必要に応じて置換されているか；または R_c および R_d は、これらが結合している窒素と共にヘテロ環を形成し、 R_c および R_d とこれらが結合している窒素とを合わせた任意のヘテロ環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のハロゲン、 OH またはシアノで必要に応じて置換されており；

30

各 R_e は、独立して、 $-OR_a$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^6 で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 で必要に応じて置換されている）、 $-(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（任意の $-(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 で必要に応じて置換されている）；およびアリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^5 で置換されている）から選択され；

40

各 R_f は、独立して、 $-R_g$ 、 $-OR_a$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^6$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-C(O)R_g$ 、 $C(O)OR_g$ および $-C(O)NR_eR_g$ から選択され；および

各 R_g は、独立して、 H 、 $-OR_a$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素

50

環、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、ここで、R_gの任意の(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)炭素環、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、1個以上(例えば、1、2、3、4または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている]

またはその塩を提供する。

【0006】

本発明はまた、式Iの化合物またはその医薬的に許容され得る塩を、医薬的に許容され得る担体と組み合わせて含む、医薬組成物を提供する。

10

【0007】

本発明はまた、式Iの化合物またはその医薬的に許容され得る塩を、哺乳動物(例えば、ヒト)に投与することを含む、哺乳動物においてHIVウイルスの増殖を処置する(例えば、予防するか、調節するか、または阻害するか)、AIDSを処置するか、または、AIDSまたはARCの症状の発生を遅らせる方法を提供する。

【0008】

本発明はまた、医学的治療において使用するための(例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)において、HIVウイルスの増殖またはAIDSを処置する(例えば、予防するか、調節するか、または阻害するか)、または、AIDSまたはARCの症状の発生を遅らせるのに使用するための)式Iの化合物またはその医薬的に許容され得る塩を提供する。

20

【0009】

本発明はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)において、HIVウイルスの増殖を処置する(例えば、予防するか、調節するか、または阻害する)ため、AIDSを処置するため、またはAIDSもしくはARCの症状の発生を遅らせるための医薬を製造するのに使用するための式Iの化合物またはその医薬的に許容され得る塩を提供する。

【0010】

本発明はまた、HIVウイルスの増殖またはAIDSの予防的もしくは治療的処置(例えば、予防するか、調節するか、または阻害する)において使用するため、またはAIDSもしくはARCの症状の発生を遅らせる治療的処置において使用するための式Iの化合物またはその医薬的に許容され得る塩を提供する。

30

【0011】

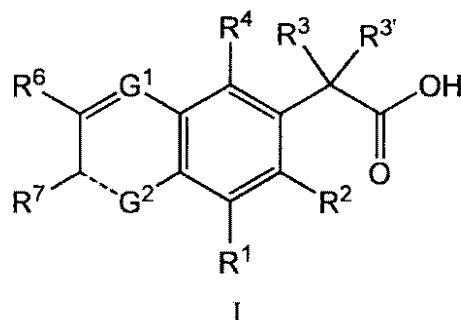
本発明はまた、式Iの化合物またはその塩を調製するのに有用な、本明細書に開示されるプロセスおよび中間体を提供する。

一実施形態において、たとえば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式Iの化合物：

【化196】



40

[式中、

G¹がNであり、G²がCR⁸であり、点線の結合が二重結合であるか；または
G¹がCR⁵であり、G²がNであり、点線の結合が二重結合であるか；または

50

G^1 が CR^5 であり、 G^2 が NR^{13} であり、点線の結合が単結合であり、 R^7 がオキソ (=O) 基であるか；または

G^1 が CR^5 であり、 G^2 が NR^{13} であり、点線の結合が単結合であり、 R^7 および R^{13} が、これらが結合している原子と共にヘテロアリールを形成し、ヘテロアリールが、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており；

R^1 が、 R^{1a} または R^{1b} であり；

R^2 が、 R^{2a} または R^{2b} であり；

R^3 が、 R^{3a} または R^{3b} であり；

$R^{3'}$ が、 $R^{3'a'}$ または $R^{3'b'}$ であり；

R^4 が、 R^{4a} または R^{4b} であり；

R^5 が、 R^{5a} または R^{5b} であり；

R^6 が、 R^{6a} または R^{6b} であり；

R^7 が、 R^{7a} または R^{7b} であり；

R^8 が、 R^{8a} または R^{8b} であり；

R^{13} が、 R^{13a} または R^{13b} であり；

R^{1a} が、以下：

(a) H、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル；

(b) ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される)；および

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される)；

から選択され、

R^{1a} の任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されており；

R^{1b} は、以下：

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-SO_2-$

10

20

30

40

50

$-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール- $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^1 およびハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^3 (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

10

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

20

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、任意の $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上の Z^3 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上の Z^4 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

30

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環 (任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上の Z^5 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1個以上の Z^6 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- NR_eR_f 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(O)-NR_eR_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2NR_eR_f$ (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルはそれぞれ、ある基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

40

から選択され、

R^{2a} は、以下：

(a) H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロアリール、ハロ、ニトロおよびシアノ；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)$

50

$-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリールおよびヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-OH$ 、 $-O(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロ環および $-O$ ヘテロアリール；ならびに

(e) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される)；

から選択され、

R^{2b} は、以下：

(a) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{14}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(O)-O(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-アリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-ヘテロ環$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-アリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-ヘテロ環$ 、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環 $-Z^1$ および $-ハロ(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^3$ (ここで、任意の $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独もしくはある基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上の Z^1 基

10

20

30

40

50

で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル(ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環(ここで、任意の $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上の Z^3 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上の Z^4 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環(ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上の Z^5 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル(ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1個以上の Z^6 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

ならびに
(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2 NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2 NR_e R_f$ (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルはそれぞれ、1個以上の Z^1 で必要に応じて置換されている)；

から選択され、

R^{3a} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロアリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロ環または $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロアリール(ここで、 R^{3a} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、単独でもしくはある基の一部として、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソおよび $-CN$ から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、 R^{3a} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソおよび $-CN$ から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており)；

$R^{3a'}$ はHであり；

R^{3b} は、 $-(C_7 \sim C_{14})$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルOH、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ ア

10

20

30

40

50

$\text{ルキル-Z}^{1\ 2}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-S(O)}-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルケニル-Z}^{1\ 2}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-S(O)}-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルキニル-Z}^{1\ 2}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-Z}^{1\ 2}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-SO}_2-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルケニル-Z}^{1\ 2}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-SO}_2-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルキニル-Z}^{1\ 2}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキルOC(O)-NR}_c\text{R}_d$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{C(O)-NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-SO}_2(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a\text{SO}_2\text{Oアリール}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{ハロ}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{ハロ}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{アリール}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_7\sim\text{C}_{14})\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキルOC(O)-NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{C(O)-NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{ハロ}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルケニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルキニル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{ハロ}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{ハロ}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a-\text{SO}_2-\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル-NR}_a\text{SO}_2\text{Oアリール}$ 、 $-\text{Oヘテロアリール}$ 、 $-\text{Oヘテロ環}$ 、 $-\text{Sヘテロアリール}$ 、 $-\text{Sヘテロ環}$ 、 $-\text{S(O)}\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{S(O)}\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{SO}_2\text{ヘテロアリール}$ または $-\text{SO}_2\text{ヘテロ環}$ であり、ここで、 $\text{R}^{3\ b}$ の任意の $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルケニル}$ 、 $(\text{C}_7\sim\text{C}_{14})\text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルキニル}$ 、 アリール 、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ 、 ヘテロアリール または ヘテロ環 は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており；

$\text{R}^{3\ b'}$ は、 H 、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ または $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ であるか；または、 $\text{R}^{3\ b}$ および $\text{R}^{3\ b'}$ は、これらが結合している炭素と共に、ヘテロ環または $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ を形成し、 $\text{R}^{3\ b}$ および $\text{R}^{3\ b'}$ とこれらが結合している炭素とを合わせたヘテロ環または $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{炭素環}$ は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており；

$\text{R}^{4\ a}$ は、 アリール 、 ヘテロ環 および ヘテロアリール から選択され、 $\text{R}^{4\ a}$ の任意の アリール 、 ヘテロ環 および ヘテロアリール は、 ハロ 、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)\text{アルケニル}$ 、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{ハロアルキル}$ 、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ および $-\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル})_2$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}$ は、

R^{4b} は、以下：

(b) (C₃~C₁₄)炭素環(ここで、(C₃~C₁₄)炭素環は、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されており、2個のZ¹基は、これらが結合している1個または複数の原子と共に、必要に応じて、(C₃~C₇)炭素環またはヘテロ環を形成する)；

10

から選択されるか、または

20

(a) ハロ、ニトロおよびシアノ；

30

40

50

$C_2 \sim C_6$) アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_a SO_2 O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、ヘテロ環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-Z^1$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-Z^3$ (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

10

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、任意の $X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上の Z^3 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、独立して、1個以上の Z^4 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

20

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環 (ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、それぞれ独立して、1個以上の Z^5 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

30

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上の Z^6 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；ならびに

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2 NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O-C(O)NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2 NR_e R_f$ (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、ある基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

40

から選択され、

R^{6a} は、以下：

(a) H、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル

50

$-SO_2-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される) ; および

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される) ;

から選択され、

R^{6a} の任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されており ;

R^{6b} は、以下 :

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O)- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-ハロ(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^1 および $-ハロ(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^3 (ここで、任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2 個の Z^1 基は、これらが結合している 1 個または複数個の原子と共に、必要に応じて、炭素環またはヘテロ環を形成し、炭素環またはヘテロ環は、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニル および $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、任意の $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル および $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1 個以上の Z^3 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニル および $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1 個以上の Z^4 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリール およ

10

20

30

40

50

び-Xヘテロ環（ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上のZ⁵基で置換されており、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている）；

(f) (C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニルおよび(C₂~C₆)アルキニル（ここで、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニルおよび(C₂~C₆)アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上のZ⁶基で置換されており、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている）；および

(g) -NR_eR_f、-C(O)NR_eR_f、-OC(O)NR_eR_f、-SO₂NR_eR_f、-(C₁~C₆)アルキル-NR_eR_f、-(C₁~C₆)アルキルC(O)-NR_eR_f、-(C₁~C₆)アルキル-O-C(O)-NR_eR_fおよび-(C₁~C₆)アルキル-SO₂NR_eR_f（ここで、任意の(C₁~C₆)アルキルは、ある基の一部として、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている）；

から選択され、

R^{7a}は、以下：

(a) H、ハロ、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)ハロアルキル；

(b) (C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₇)シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール；

(c) -C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹、-O-R¹¹、-S-R¹¹、-S(O)-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-O-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-O-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-S-R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-S(O)-R¹¹および-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-R¹¹（ここで、各R¹¹は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される）；および

(d) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁~C₆)アルキル-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁~C₆)アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰および-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-N(R⁹)R¹⁰（ここで、各R⁹は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₃~C₇)シクロアルキルから選択され、各R¹⁰は、独立して、R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)-OR¹¹および-C(=O)-N(R⁹)R¹¹から選択され、各R¹¹は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される）；

から選択され、

R^{7a}の任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上のZ¹⁰基で必要に応じて置換されており；

R^{7b}は、以下：

(a) -(C₁~C₆)アルキル-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-S-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-S(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-Z¹⁴、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)

C_7) 炭素環、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル-S- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル-S(O)- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル-SO₂- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{NR}_a \text{SO}_2 \text{NR}_c \text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a \text{SO}_2 \text{O}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a \text{SO}_2 \text{O}$ アリール、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル- $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル-アリール、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル- $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル-アリール、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環-Z¹ およびハロ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル-Z³ (ここで、任意の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1個以上のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

10

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上のZ¹ 基で必要に応じて置換されており、2個のZ¹ 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個以上のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

20

(c) $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル (ここで、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルは、1個以上のZ² 基で置換されており、1個以上のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-\text{X}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{X}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{X}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{X}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルおよび $-\text{X}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環 (ここで、任意の $-\text{X}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルおよび $-\text{X}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキルは、1個以上のZ³ 基で置換されており、1個以上のZ¹ 基で必要に応じて置換されており、任意の $-\text{X}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{X}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルおよび $-\text{X}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環は、1個以上のZ⁴ 基で置換されており、1個以上のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-\text{X}$ アリール、 $-\text{X}$ ヘテロアリールおよび $-\text{X}$ ヘテロ環 (ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上のZ⁵ 基で置換されており、1個以上のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

30

(f) $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニルおよび $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル (ここで、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニルおよび $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルはそれぞれ、1個以上のZ⁶ 基で置換されており、1個以上のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；
 および

(g) $-\text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル- $\text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルC(O)- $\text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル-O-C(O)- $\text{NR}_e \text{R}_f$ および $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル-SO₂- $\text{NR}_e \text{R}_f$ (ここで、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルはそれぞれ、1個以上のZ¹ 基で必要に応じて置換されている)；

40

から選択され、

R^{8a} は、以下：

(a) ハロ、ニトロおよびシアノ；

(b) R^{11} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル-C(=O)- R^{11} 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル-C(=O)-O- R^{11} 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル-O- R^{11} 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキ

50

ル-S-R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-S(O)-R^{1 1}および-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-R^{1 1}(ここで、各R^{1 1}は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上のZ^{1 1}基で必要に応じて置換されている)；および

(c) -N(R⁹)R^{1 0}、-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-O-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-SO₂-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆)アルキル-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆)アルキル-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆)アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}および-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-N(R⁹)R^{1 0}(ここで、各R⁹は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₃~C₇)シクロアルキルから選択され、各R^{1 0}は、独立して、R^{1 1}、-(C₁~C₆)アルキル-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)OR^{1 1}および-C(=O)N(R⁹)R^{1 1}から選択され、各R^{1 1}は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上のZ^{1 1}基で必要に応じて置換されている)；

から選択され、

R^{8 b}は、以下：

(a) -(C₁~C₆)アルキル-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 3}、-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 3}、-O-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 3}、-S-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 3}、-S(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 3}、-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 3}、-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 4}、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 3}、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-O-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 3}、-(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 3}、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-Z^{1 3}、-(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルケニル-(C₁~C₆)ハロアルキル、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₁~C₆)ハロアルキル、-ハロ(C₃~C₇)炭素環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃~C₇)炭素環、-NR_aSO₂Oアリール、-(C₂~C₆)アルケニル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルケニル-アリール、-(C₂~C₆)アルケニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆)アルケニル-ヘテロ環、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルキニル-アリール、-(C₂~C₆)アルキニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆)アルキニル-ヘテロ環、-(C₃~C₇)炭素環-Z¹および-ハロ(C₁~C₆)アルキル-Z³(ここで、任意の(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環(ここで、任意のスピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されており、2個のZ¹基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、(C₃~C₇)炭素環またはヘテロ環を形成し、(C₃~C₇)炭素環またはヘテロ環は、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

(c) (C₁~C₆)アルキル(ここで、(C₁~C₆)アルキルは、1個以上のZ²基で置換されており、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環（ここで、任意の $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1個以上の Z^3 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上の Z^4 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環（ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独もしくははある基の一部として、1個以上の Z^5 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

10

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上の Z^6 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；および

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ （ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルはそれぞれ、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

20

から選択され、

R^{13a} は、以下：

(a) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ （ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、それぞれ1個以上の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている）；および

30

(b) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ （ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルアリール、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている）；

40

から選択され、

R^{13b} は、以下：

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-$

50

$\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{Z}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{C}(\text{O}) - \text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{S} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{S} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{S}(\text{O}) - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルケニル} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ハロアルキル}$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルキニル} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{ハロ}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルケニル} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルケニル} - \text{アリール}$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルケニル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルケニル} - \text{ヘテロ環}$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルキニル} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルキニル} - \text{アリール}$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルキニル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルキニル} - \text{ヘテロ環}$ 、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環} - \text{Z}^1$ 、 $-\text{ハロ}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{Z}^3$ 、 $-\text{NR}_a \text{SO}_2 \text{NR}_c \text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a \text{SO}_2 \text{O}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ および $-\text{NR}_a \text{SO}_2 \text{O}$ アリール（ここで、任意の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ハロアルキル}$ 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ 、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルケニル}$ 、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルキニル}$ 、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

10

20

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環（ここで、スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数の原子と共に、必要に応じて $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ またはヘテロ環を形成し、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ またはヘテロ環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(c) $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ （ここで、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ は、1個以上の Z^2 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(d) $-\text{X}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ 、 $-\text{X}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{X}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルケニル}$ 、 $-\text{X}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルキニル}$ および $-\text{X}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ （ここで、任意の $\text{X}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ および $-\text{X}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ハロアルキル}$ は、1個以上の Z^3 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-\text{X}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルケニル}$ 、 $-\text{X}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルキニル}$ および $-\text{X}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ は、1個以上の Z^4 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

30

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-\text{X}$ アリール、 $-\text{X}$ ヘテロアリールおよび $-\text{X}$ ヘテロ環（ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上の Z^5 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(f) $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ハロアルキル}$ 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ 、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルケニル}$ および $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルキニル}$ （ここで、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ハロアルキル}$ 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7) \text{炭素環}$ 、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルケニル}$ および $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6) \text{アルキニル}$ はそれぞれ独立して、1個以上の Z^6 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；および

40

(g) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} \text{C}(\text{O}) - \text{NR}_e \text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}_e \text{R}_f$ および $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル} - \text{SO}_2 \text{NR}_e \text{R}_f$ （ここで、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{アルキル}$ は、それぞれ1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

から選択されるか、

または R^{5a} および R^{6a} 、 R^{6a} および R^{7a} 、 R^{7a} および R^{8a} 、 R^1 および R^2

50

8、 R^1 および R^2 、または R^1 および R^{13} のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環を形成し、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環は、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-N(C_1 \sim C_6)$ アルキル₂からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で必要に応じて置換されているか；

または、 R^5 および R^6 、 R^6 および R^7 、または R^7 および R^8 のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環を形成し、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上の Z^7 基または Z^8 基で置換されており、2個の Z^7 基が同じ原子上にある場合、その2個の Z^7 基は、それらが結合している原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または4、5もしくは6員環のヘテロ環を形成するか；

または、 R^1 および R^8 、 R^1 および R^2 、または R^1 および R^{13} のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環を形成し、5員環もしくは6員環の炭素環または4、5、6もしくは7員環のヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上の Z^7 基または Z^8 基で置換されており、2個の Z^7 基が同じ原子上にある場合、その2個の Z^7 基は、それらが結合している原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または4、5もしくは6員環のヘテロ環を形成し；

X は、独立して、 O 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S(O)-$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル SO_2- から選択され；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-ヘテロ環$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-Oアリール$ 、 $-Oヘテロアリール$ 、 $-Oヘテロ環$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-Sアリール$ 、 $-Sヘテロアリール$ 、 $-Sヘテロ環$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)アリール$ 、 $-S(O)$ 炭素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、

$-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2アリール$ 、 $-SO_2ヘテロアリール$ 、 $-SO_2ヘテロ環$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_a$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-R_aSO_2Oアリール$ 、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ から選択され、 Z^1 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $アリール$ 、 $ヘテロアリール$ および $ヘテロ環$ は、単独でもしくはある基の一部として、1個以

10

20

30

40

50

上のハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{O}$ ヘテロ環、 $-\text{NH}$ ヘテロアリール、 $-\text{NH}$ ヘテロ環、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ で必要に応じて置換されており；

各 Z^2 は、独立して、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スピロヘテロ環、架橋ヘテロ環、スピロ二環式炭素環、架橋二環式炭素環、 $\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリールから選択され；

各 Z^3 は、独立して、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $=\text{NOR}_a$ 、チオキソ、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}$ ハロ $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{O}$ ヘテロ環、 $-\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}$ アリール、 $-\text{S}$ ヘテロ環、 $-\text{S}$ ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロ環、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-\text{SO}_2$ ヘテロ環、 $-\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリールから選択され；

各 Z^4 は、独立して、ハロゲン、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $=\text{NOR}_a$ 、チオキソ、アリール、ヘテロ環、ヘテロアリール、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{O}$ ヘテロ環、 $-\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}$ アリール、 $-\text{S}$ ヘテロ環、 $-\text{S}$ ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロ環、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-\text{SO}_2$ ヘテロ環、 $-\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリールから選択され；

各 Z^5 は、独立して、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ ヘテロ環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アルケニル、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アルキニル、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ ヘテロ環、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ および $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ から選択され；

各 Z^6 は、独立して、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{O}$ ヘテロ環、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}$ ハロ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}$ アリール、 $-\text{S}$ ヘテロアリール、 $-\text{S}$ ヘテロ環、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})$ アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロ環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ハロ炭

10

20

30

40

50

素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)$ ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2$ ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2$ アリール、 $-NR_aSO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aSO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-NR_aSO_2O$ アリールから選択され；

各 Z^7 は、独立して、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル OH 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル OH 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル OH 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 $-Z^{12}$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 OH 、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ から選択され、ここで、 Z^7 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1 個以上のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換されており；

各 Z^8 は、独立して、 $-NO_2$ および $-CN$ から選択され；

各 Z^9 は、独立して、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル および $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル から選択され；

各 Z^{10} は、独立して、以下：

(i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、

10

20

30

40

50

$-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{SO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルおよび $-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル) $_2$ ；

(i i) $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、または $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルで必要に応じて置換された $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル；および

(i i i) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、ハロ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたは COOH で必要に応じて置換されている）；

から選択され、

各 Z^{11} は、独立して、 Z^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ アリール、 $-\text{C}(=\text{O})$ ヘテロ環および $-\text{C}(=\text{O})$ ヘテロアリールから選択され；

各 Z^{12} は、独立して、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{NOR}_a$ 、チオキソ、アリール、ヘテロ環、ヘテロアリール、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}$ ハロ $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{O}$ ヘテロ環、 $-\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}$ ハロ $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}$ アリール、 $-\text{S}$ ヘテロ環、 $-\text{S}$ ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ ハロ $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロ環、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{SO}_2$ アリール、 $-\text{SO}_2$ ヘテロ環、 $-\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環および $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリールから選択され；

各 Z^{13} は、独立して、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{NOR}_a$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{O}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{O}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{O}$ ヘテロ環、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{S}(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{S}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}$ アリール、 $-\text{S}$ ヘテロアリール、 $-\text{S}$ ヘテロ環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{O})$ アリール、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})$ ヘテロ環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{SO}_2(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{SO}_2(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{SO}_2$ アリール、 $-\text{SO}_2$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ ヘテロ環、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ および $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ から選択され、 Z^{13} の任意の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ 炭素環、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1個以上のハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{O}$ ヘテロ環、 $-\text{NH}$ ヘテロアリール、 $-\text{NH}$ ヘテロ環、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ で必要に応じて置換されており；

各 Z^{14} は、独立して、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{NOR}_a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{O}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$ ハロ炭素環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3 \sim$

10

20

30

40

50

C_7) ハロ炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリールおよび $-OS(O)_2R_a$ から選択され、 Z^{1-4} の任意の $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環は、単独もしくははある基の一部として、1 個以上のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換されており；

各 R_a は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 R_a の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1 個以上のハロゲン、 OH およびシアノで必要に応じて置換されており；

各 R_b は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 R_b の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1 個以上のハロゲン、 OH およびシアノで必要に応じて置換されており；

R_c および R_d はそれぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロ環、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され、ここで、 R_c または R_d の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリールおよびヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1 個以上のハロゲン、 OH およびシアノで必要に応じて置換されているか；または R_c および R_d は、これらが結合している窒素と共にヘテロ環を形成し、 R_c および R_d とこれらが結合している窒素とを合わせた任意のヘテロ環は、1 個以上のハロゲン、 OH またはシアノで必要に応じて置換されており；

各 R_e は、独立して、 $-OR_a$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1 個以上の Z^6 で置換されており、1 個以上の Z^1 で必要に応じて置換されている）、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（任意の $(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、1 個以上の Z^1 で必要に応じて置換されている）；およびアリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^5 で置換されている）から選択され；

各 R_f は、独立して、 $-R_g$ 、 $-OR_a$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^6$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-C(O)R_g$ 、 $C(O)OR_g$ および $-C(O)NR_eR_g$ から選択され；および

各 R_g は、独立して、 H 、 $-OR_a$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、ここで、 R_g の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている

またはその塩。

(項目 2)

R^3 が、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R^3 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルが、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソおよび $-CN$ から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、 $R^{3'}$ がHである、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R^3 が $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 $R^{3'}$ がHである、項目1に記載の化合物。

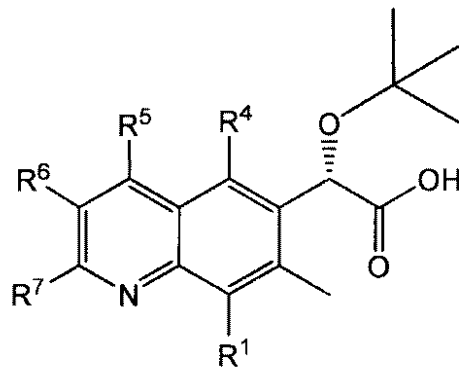
(項目4)

R^2 が、ハロ、Hまたは $-CH_3$ である、項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

(項目5)

式Ihの化合物

【化197】



Ih

である項目1に記載の化合物、またはその塩。

(項目6)

R^1 がHである、項目1～5のいずれか1項に記載の化合物。

(項目7)

R^6 がHである、項目1～6のいずれか1項に記載の化合物。

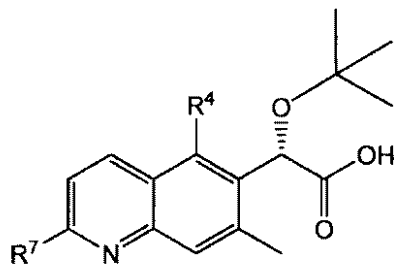
(項目8)

R^5 がHまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、項目1～7のいずれか1項に記載の化合物。

(項目9)

式Ikの化合物

【化198】



Ik

である項目1に記載の化合物、またはその塩。

(項目10)

R^4 が、以下：

10

20

30

40

50

(a) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、任意のアリール、ヘテロ環およびヘテロアリールが、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-N((C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})_2$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルが、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている）；

(b) $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環（ここで、 $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成する）；および

(c) アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環（ここで、アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上の Z^7 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）

から選択される、項目1～9のいずれか1項に記載の化合物。

(項目11)

R^4 が、以下；

(a) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、任意のアリール、ヘテロ環およびヘテロアリールが、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-N((C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})_2$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルが、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている）；および

(b) アリール、ヘテロアリールおよび縮合ヘテロ環（ここで、アリール、ヘテロアリールおよび縮合ヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上の Z^7 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）

から選択される、項目1～9のいずれか1項に記載の化合物。

(項目12)

R^4 が、以下；

(a) ヘテロ環（ここで、ヘテロ環は、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-N((C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})_2$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルが、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている）；および

(b) 縮合ヘテロ環（ここで、縮合ヘテロ環は、1個以上の Z^7 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）

から選択される、項目1～9のいずれか1項に記載の化合物。

(項目13)

R^4 が

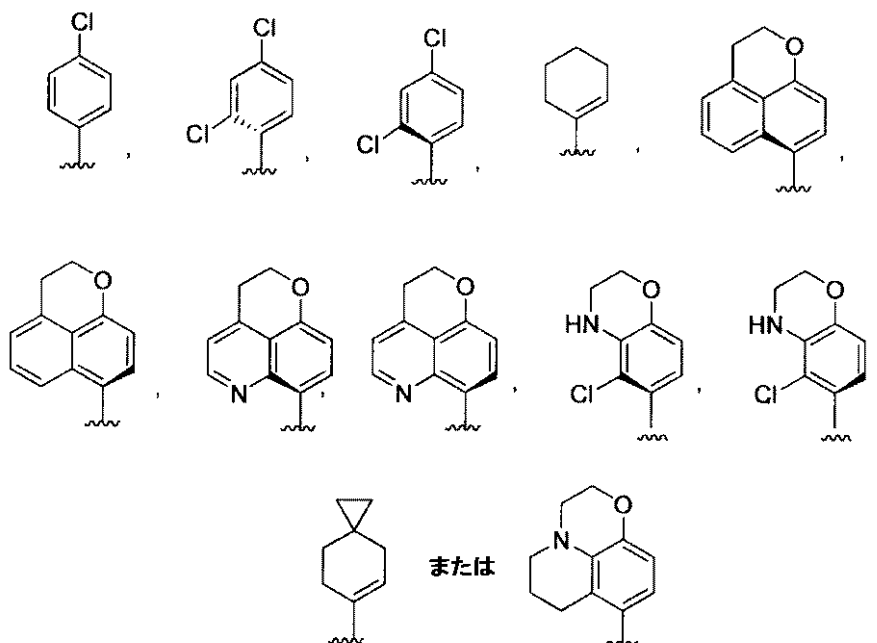
10

20

30

40

【化 1 9 9】



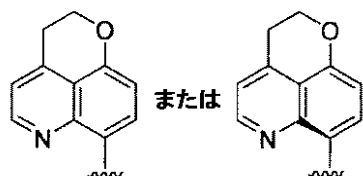
10

である、項目 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4)

R⁴ が

【化 2 0 0】



30

である、項目 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5)

R⁷ が、以下：

(a) H、ハロ、(C₁～C₆) アルキルおよび (C₁～C₆) ハロアルキル；

(b) (C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₃～C₇) シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z¹⁰ 基で必要に応じて置換されている）；

(c) -C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹、-O-R¹¹、-S-R¹¹、-S(O)-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-C(=O)-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-C(=O)-O-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-O-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-S-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-S(O)-R¹¹ および -(C₁～C₆) アルキル-SO₂-R¹¹（ここで、各 R¹¹ は、独立して、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z¹⁰ 基で必要に応じて置換されている）

40

(d) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N

50

(R⁹) R¹⁰、-SO₂-N(R⁹) R¹⁰、-(C₁~C₆) アルキル-N(R⁹) R¹⁰、-(C₁~C₆) アルキル-C(=O)-N(R⁹) R¹⁰、-(C₁~C₆) アルキル-O-C(=O)-N(R⁹) R¹⁰ および -(C₁~C₆) アルキル-SO₂-N(R⁹) R¹⁰ (ここで、各 R⁹ は、独立して、H、(C₁~C₆) アルキルおよび (C₃~C₇) シクロアルキルから選択され、各 R¹⁰ は、独立して、R¹¹、-(C₁~C₆) アルキル-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)O R¹¹ および -C(=O)N(R⁹) R¹¹ から選択され、各 R¹¹ は、独立して、H、(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上の Z¹⁰ 基で必要に応じて置換されている)；

(e) -(C₁~C₆) アルキル-SO₂-(C₁~C₆) アルキル-Z¹³、-C(O)-(C₁~C₆) アルキル-Z¹³、-O-(C₁~C₆) アルキル-Z¹³、-S-(C₁~C₆) アルキル-Z¹³、-S(O)-(C₁~C₆) アルキル-Z¹³、-SO₂-(C₁~C₆) アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆) アルキル-Z¹⁴、-(C₁~C₆) アルキル-C(O)-(C₁~C₆) アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆) アルキル-C(O)-O(C₁~C₆) アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆) アルキル-O-(C₁~C₆) アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆) アルキル-S-(C₁~C₆) アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆) アルキル-O-(C₁~C₆) アルキル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₁~C₆) アルキル-S-(C₁~C₆) アルキル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₁~C₆) アルキル-S(O)-(C₁~C₆) アルキル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₁~C₆) アルキル-SO₂-(C₁~C₆) アルキル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₂~C₆) アルケニル-(C₁~C₆) ハロアルキル、-(C₂~C₆) アルキニル-(C₁~C₆) ハロアルキル、-(C₃~C₇) ハロ炭素環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃~C₇) 炭素環、-NR_aSO₂Oアリール、-(C₂~C₆) アルケニル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₂~C₆) アルケニル-アリール、-(C₂~C₆) アルケニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆) アルケニル-ヘテロ環、-(C₂~C₆) アルキニル-(C₃~C₇) 炭素環、-(C₂~C₆) アルキニル-アリール、-(C₂~C₆) アルキニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆) アルキニル-ヘテロ環、-(C₃~C₇) 炭素環-Z¹または-ハロ(C₁~C₆) アルキル-Z³ (任意の(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) 炭素環、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独もしくははある基の一部として、1個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(f) -X(C₁~C₆) アルキル、X(C₁~C₆) ハロアルキル、X(C₂~C₆) アルケニル、-X(C₂~C₆) アルキニルおよび-X(C₃~C₇) 炭素環 (ここで、任意の X(C₁~C₆) アルキルおよび X(C₁~C₆) ハロアルキルは、1個以上の Z³ 基で置換されており、1個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されており、任意の X(C₂~C₆) アルケニル、-X(C₂~C₆) アルキニルおよび-X(C₃~C₇) 炭素環は、1個以上の Z⁴ 基で置換されており、1個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(g) (C₁~C₆) アルキル (ここで、(C₁~C₆) アルキルは、1個以上の Z² 基で置換されており、1個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(h) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、-Xアリール、-Xヘテロアリールおよび-Xヘテロ環 (ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独もしくははある基の一部として、1個以上の Z⁵ 基で置換されており、1個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている)；

(i) (C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) 炭素環、(C₂~C₆) アルケニルおよび(C₂~C₆) アルキニル (ここで、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) 炭素環、(C₂~C₆) アルケニルおよび(C₂~C₆) アルキニルはそれぞれ、1

10

20

30

40

50

個以上の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;
 (j) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_eR_f$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_eR_f$ (ここで、各 $(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)

から選択される、項目 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 16)

R^7 が、以下：

(a) H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル；

(b) $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール (ここで、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている)；

(c) $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている)；

(e) $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環および $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-アリール$ (ここで、任意の $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環および $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-アリール$ は、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(f) $-X(C_1\sim C_6)$ アルキル (ここで、 $-X(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1 個以上の Z^3 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、X は O である)；

(g) $(C_1\sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(h) アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環 (ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、1 個以上の Z^5 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(i) $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2\sim C_6)$ アルキニル (ここで、任意の $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2\sim C_6)$ アルキニルは、1 個以上の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；および

(j) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-NR_eR_f$ (ここで、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-NR_eR_f$ は、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)

から選択される、項目 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 17)

10

20

30

40

50

R^7 が、以下：

(a) H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよびアリール（ここで、アリールは、1 個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている）；

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(d) アリール（ここで、アリールは、1 個以上の Z^5 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(e) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1 個以上の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）
から選択される、項目 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 18)

R^7 が、以下：

(a) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；および

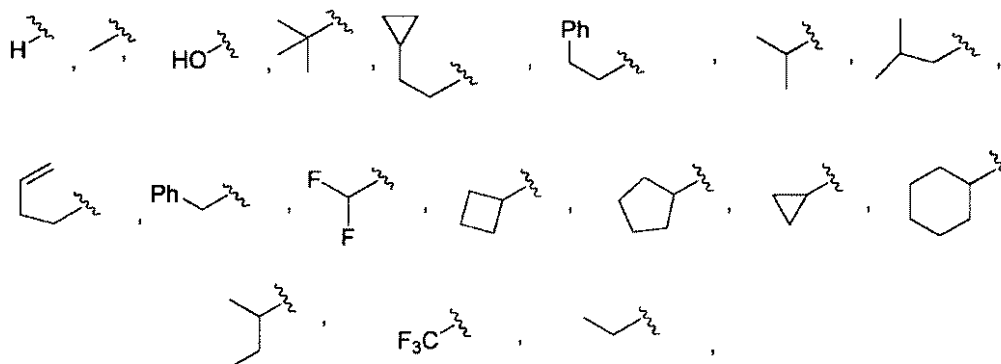
(b) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1 個以上の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）
から選択される、項目 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 19)

R^7 が、

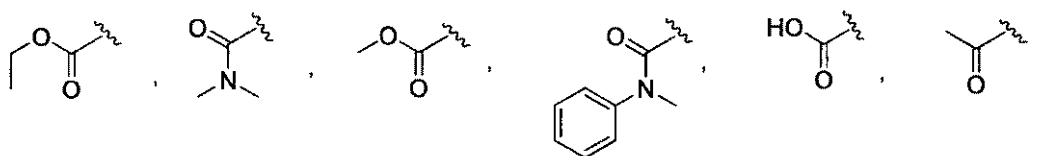
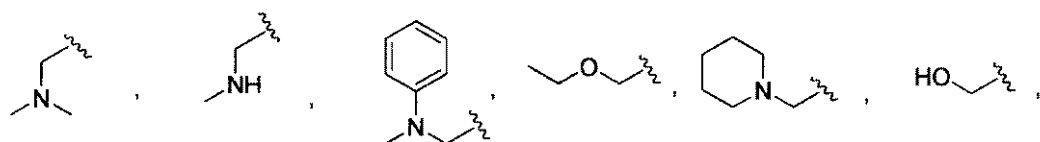
【化 201】

20

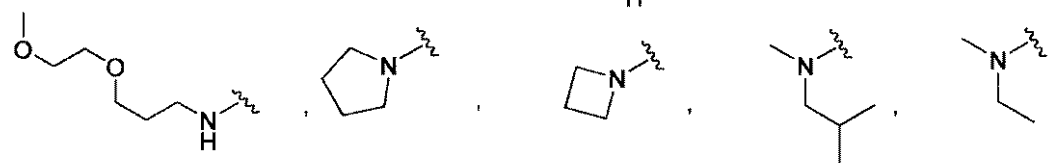
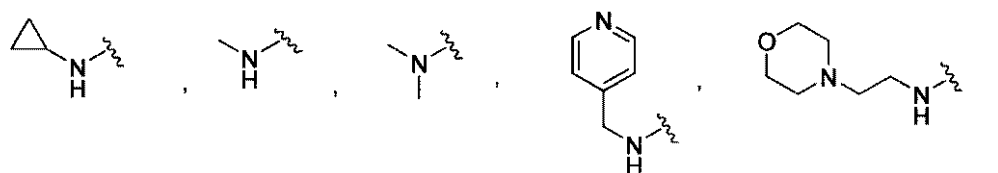


30

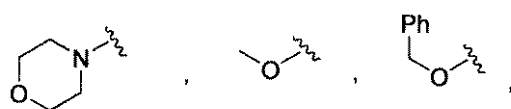
【化 2 0 2】



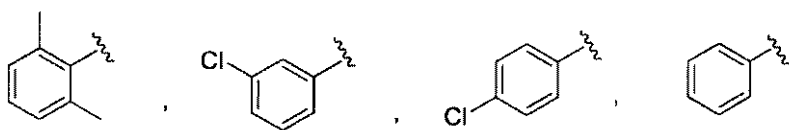
10



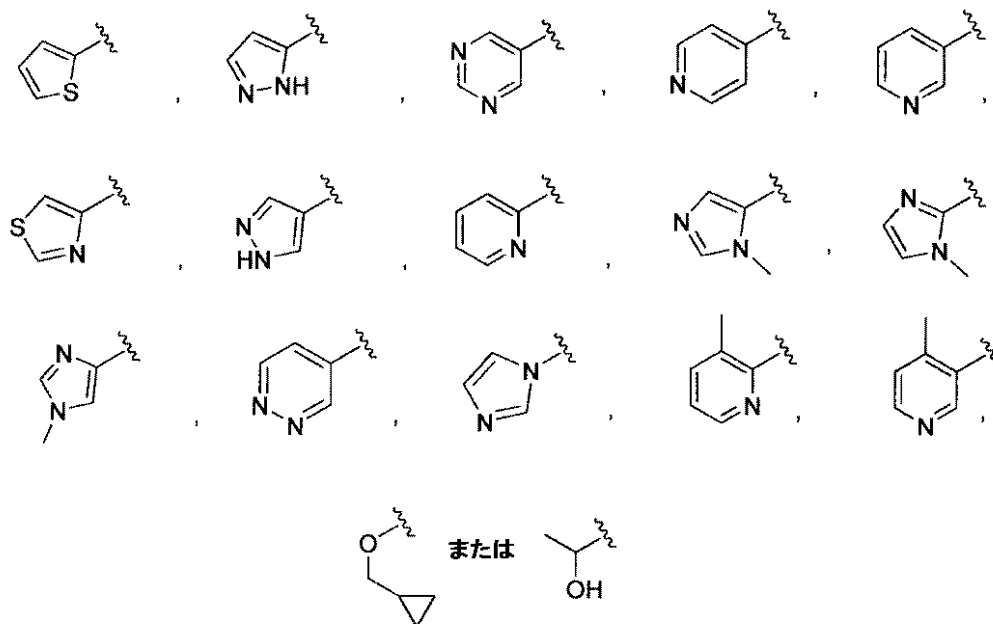
20



30



【化 2 0 3】



10

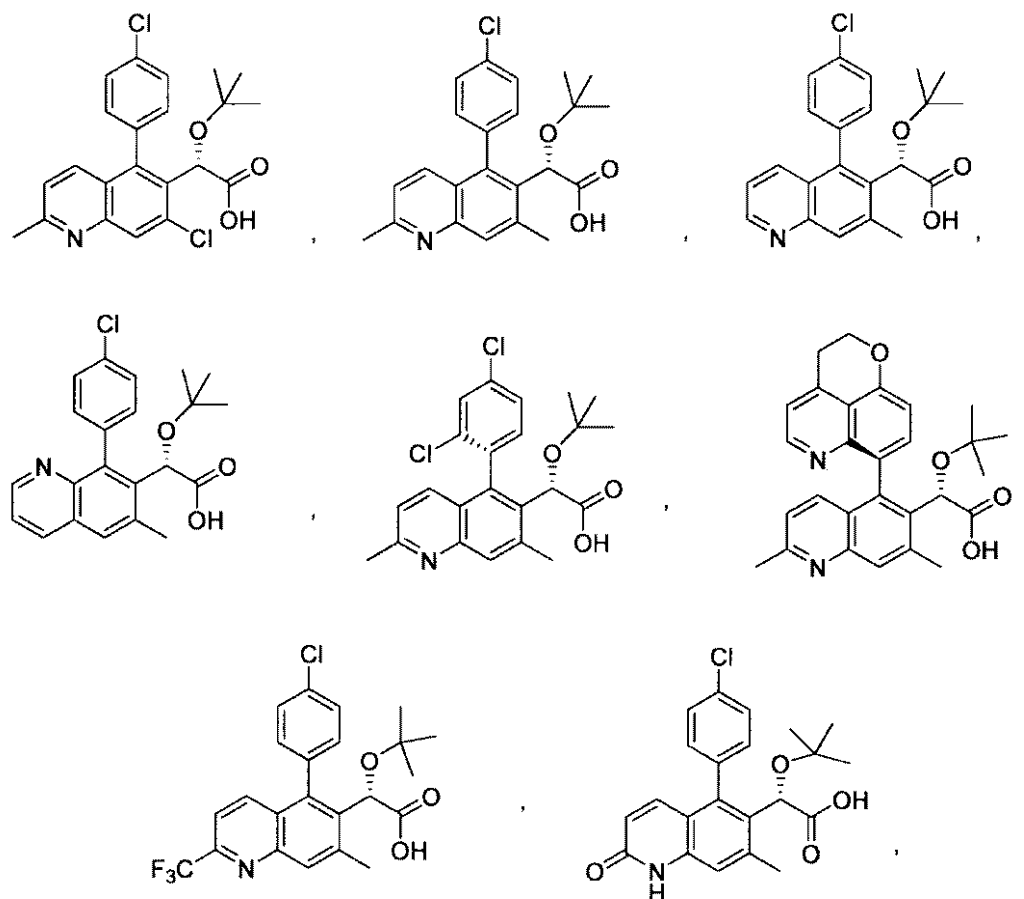
20

である、項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 0)

以下：

【化 2 0 4】

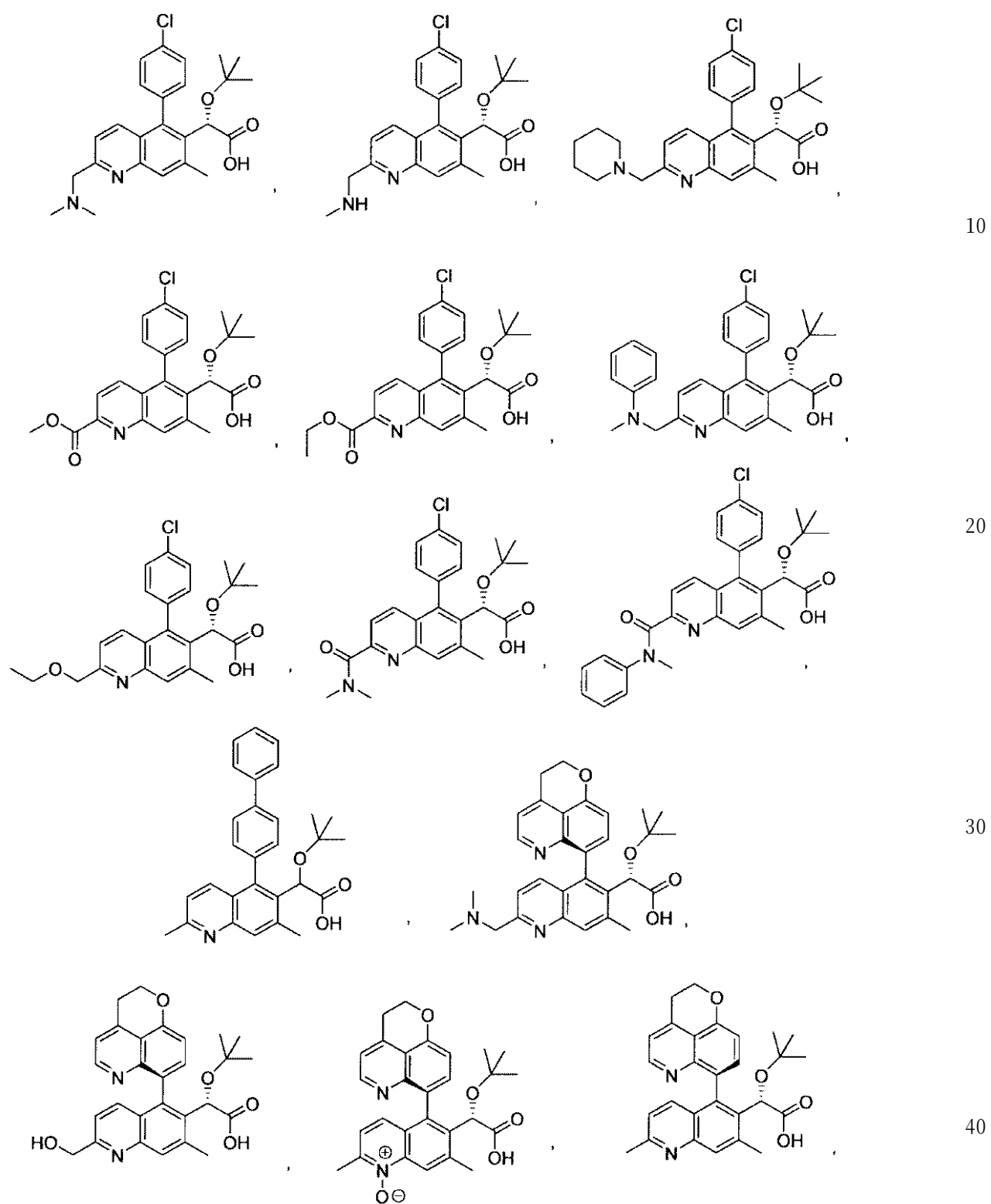


30

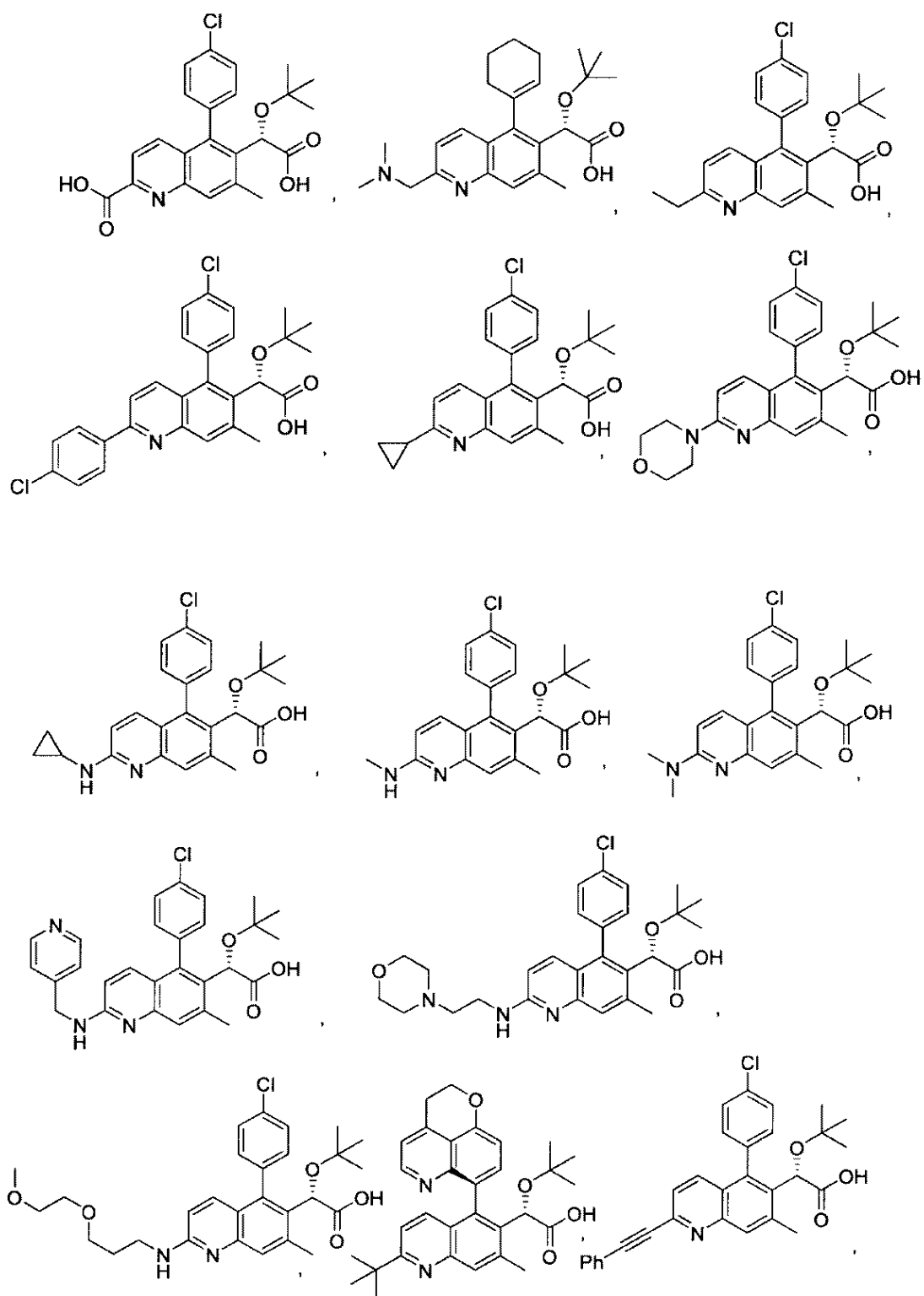
40

50

【化 2 0 5】



【化 2 0 6】



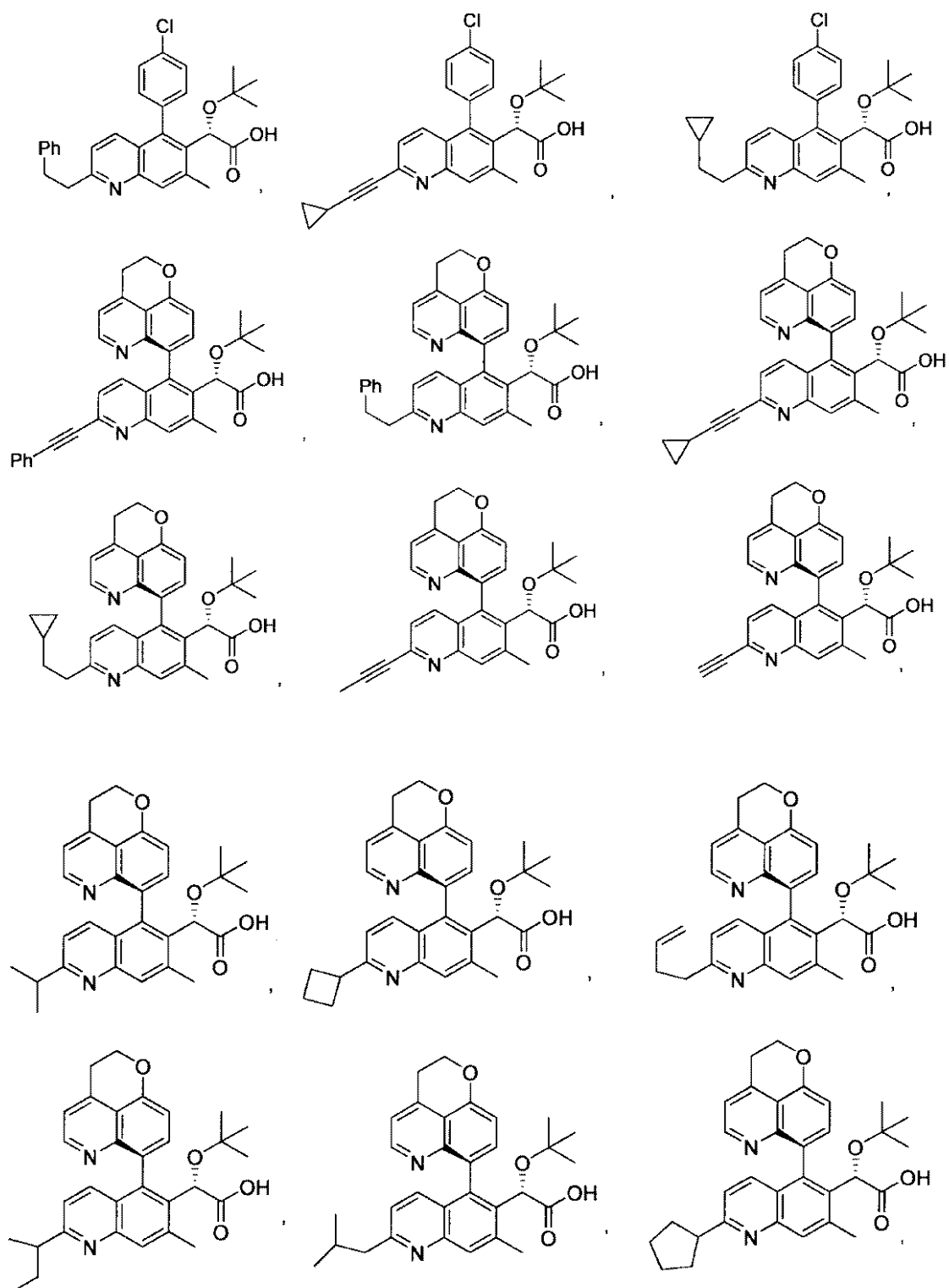
10

20

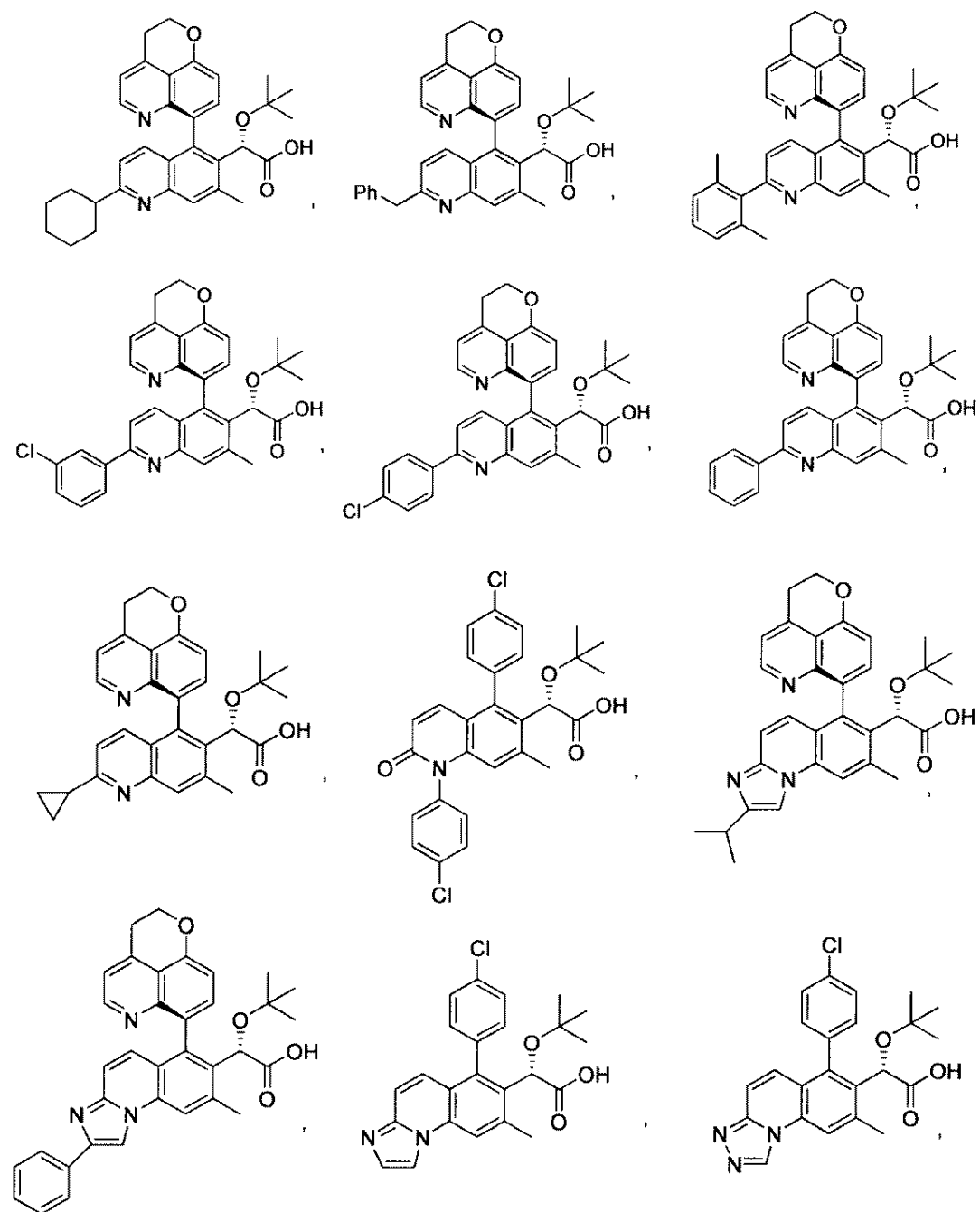
30

40

【化 2 0 7】



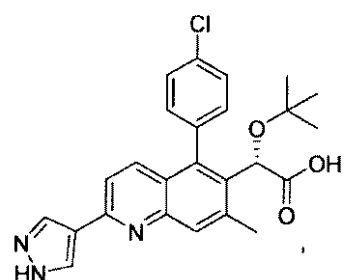
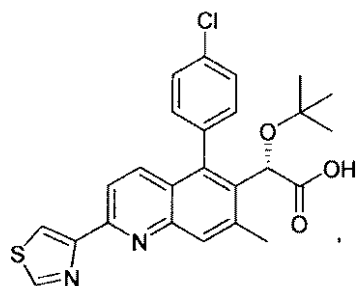
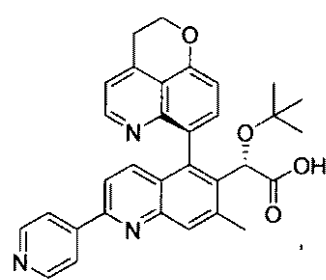
【化 208】



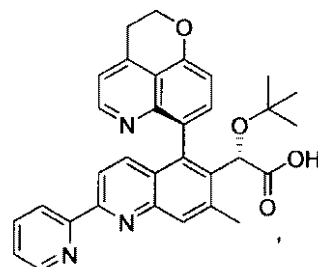
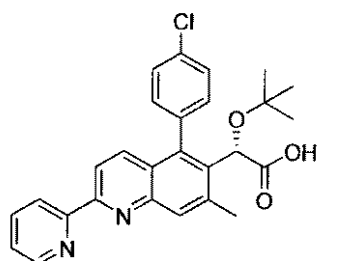
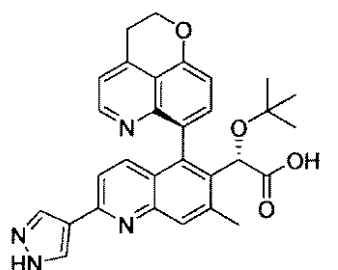
【化 2 0 9】



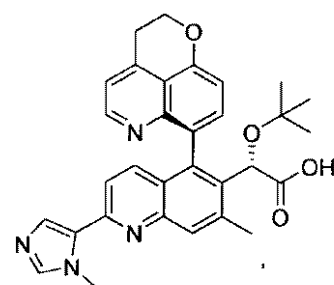
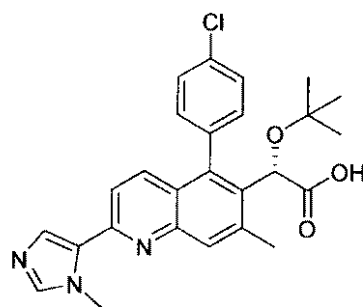
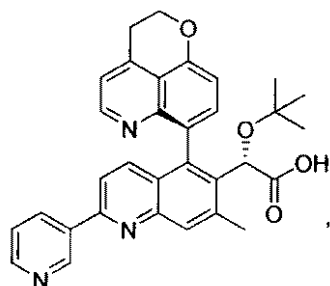
【化 2 1 0】



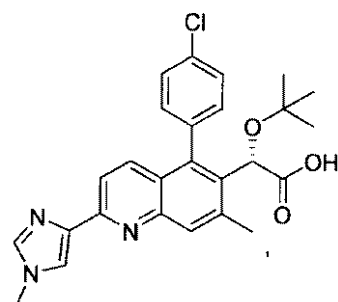
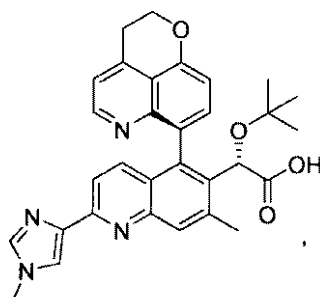
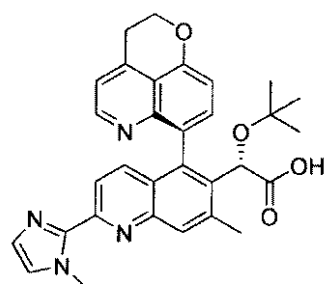
10



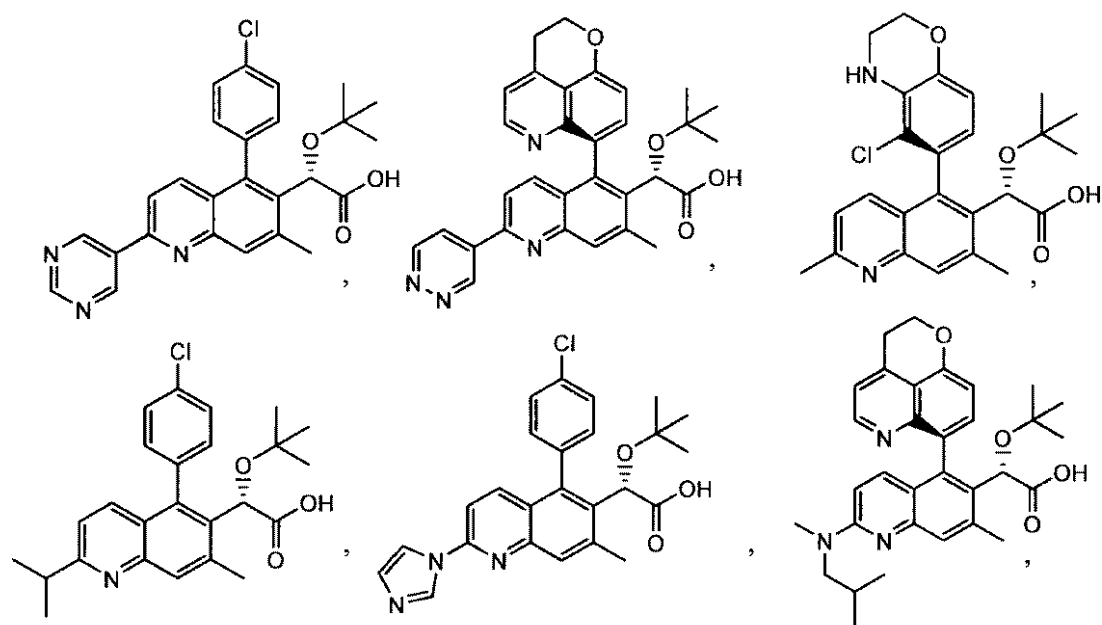
20



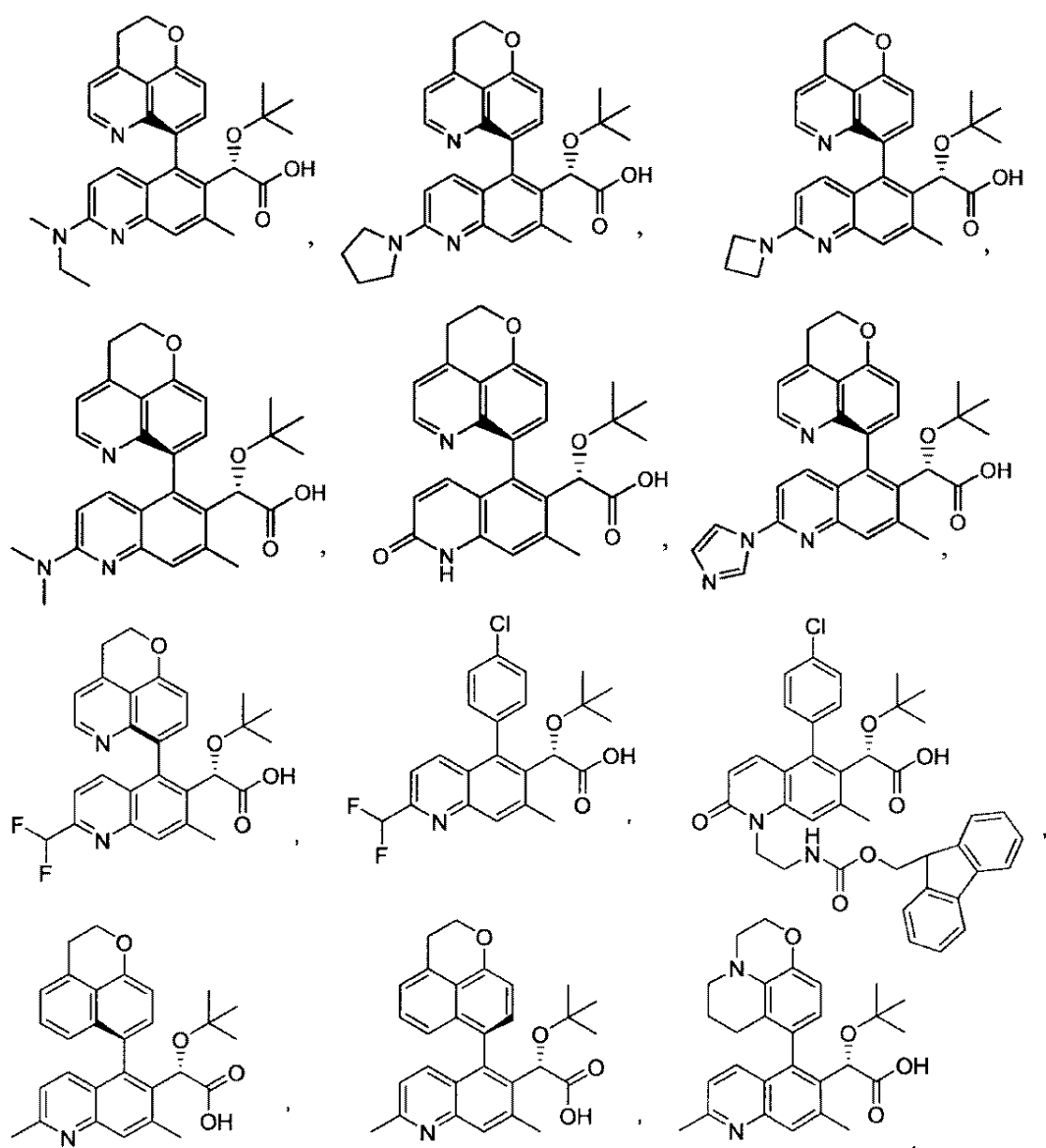
30



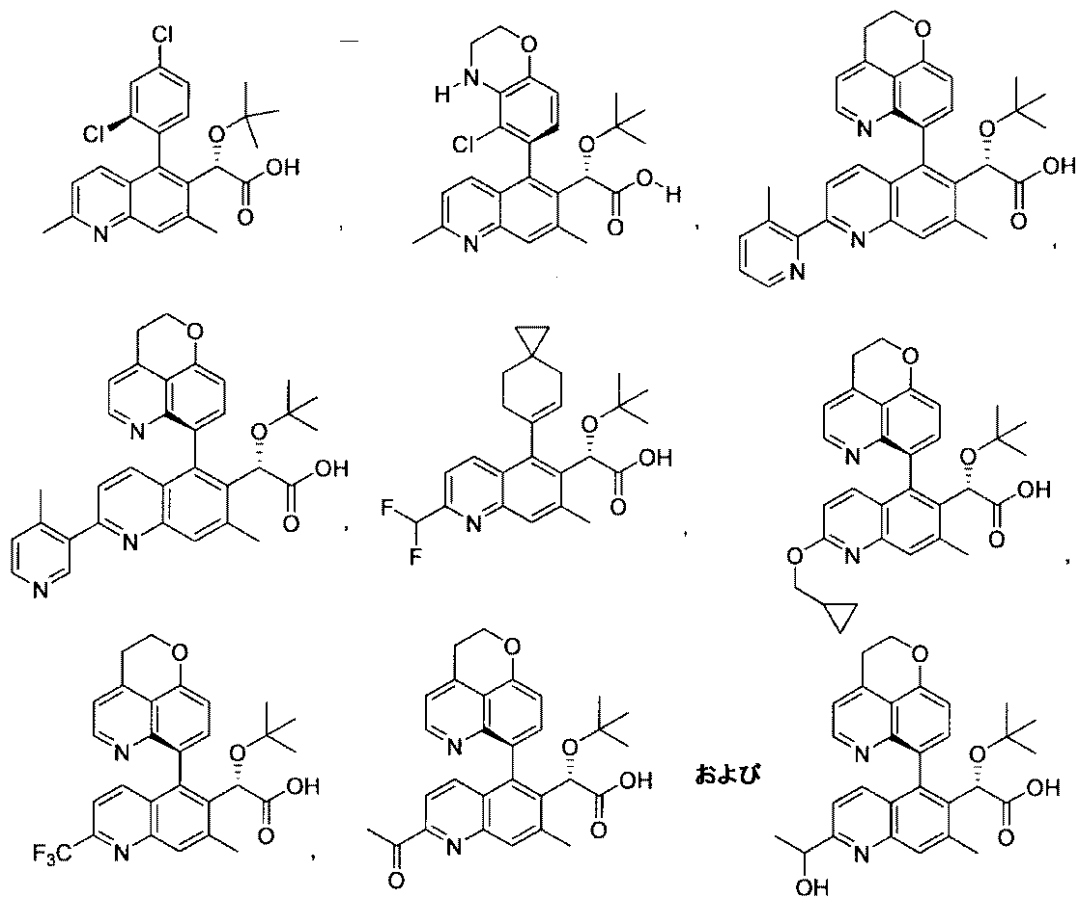
【化 2 1 1】



【化 2 1 2】



【化 2 1 3】



10

20

ならびにこれらの塩

から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 1)

項目 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物またはその医薬的に許容され得る塩を、医薬的に許容され得る担体と組み合わせて含む、医薬組成物。

(項目 2 2)

項目 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物もしくはその医薬的に許容され得る塩、または項目 2 1 に記載の組成物を哺乳動物に投与することを含む、前記哺乳動物において H I V ウイルスの増殖を処置するか、A I D S を処置するか、または、A I D S もしくは A R C の症状の発生を遅らせる方法。

(項目 2 3)

医学的治療において使用するための項目 1 ～ 2 0 のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(項目 2 4)

H I V ウイルスの増殖もしくは A I D S の予防的もしくは治療的処置において使用するため、または、A I D S もしくは A R C の症状の発生を遅らせる治療的処置において使用するための項目 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(項目 2 5)

哺乳動物において、H I V ウイルスの増殖を処置するため、A I D S を処置するため、または A I D S もしくは A R C の症状の発生を遅らせるための医薬を製造するための、項目 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩の使用。

【発明を実施するための形態】

30

40

50

【0012】

(発明の詳細な説明)

(定義)

別段の定めをした場合を除き、本明細書で使用される以下の用語および句は、以下の意味を有することが意図されている。

【0013】

本明細書で商用名が用いられる場合、出願人らは、商用名付き製品 (trade name product) および商用名付き製品の活性な医薬成分を独立して含むことを意図しています。

【0014】

「アルキル」は、ノルマル、二級または三級の原子を含む炭化水素である。例えば、アルキル基は、炭素原子を1～20個有していてもよく (すなわち、 $(C_1 \sim C_{20})$ アルキル)、炭素原子を1～10個有していてもよく (すなわち、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル)、炭素原子を1～8個有していてもよく (すなわち、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル)、または炭素原子を1～6個有していてもよい (すなわち、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)。適切なアルキル基の例としては、限定されないが、メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル (n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル (i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル (s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2, 3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)CH_3$)、3, 3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) およびオクチル ($-(CH_2)_7CH_3$) が挙げられる。「アルキル」は、親アルカンの同じ炭素原子または2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって誘導される、2個の1価ラジカル中心 (radical center) を有する飽和の分枝鎖または直鎖炭化水素基も指す。例えば、アルキル基は、炭素原子を1～10個有していてもよく (すなわち、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル)、または炭素原子を1～6個有していてもよく (すなわち、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、または炭素原子を1～3個有していてもよい (すなわち、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル)。典型的なアルキル基としては、限定されないが、メチレン ($-CH_2-$)、1, 1-エチル ($-CH(CH_3)-$)、1, 2-エチル ($-CH_2CH_2-$)、1, 1-プロピル ($-CH(CH_2CH_3)-$)、1, 2-プロピル ($-CH_2CH(CH_3)-$)、1, 3-プロピル ($-CH_2CH_2CH_2-$)、1, 4-ブチル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) などが挙げられる。

【0015】

「アルケニル」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) とともに、ノルマル、二級または三級の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素である。例えば、アルケニル基は、炭素原子を2～20個有していてもよく (すなわち、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル)、炭素原子を2～8個有していてもよく (すなわち、 $C_2 \sim$

C₈アルケニル)、または炭素原子を2~6個有していてもよい(すなわち、C₂~C₆アルケニル)。適切なアルケニル基の例としては、限定されないが、エチレンまたはビニル(—CH=CH₂)、アリル(—CH₂CH=CH₂)、シクロペンテニル(—C₅H₇)および5-ヘキセニル(—CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂)が挙げられる。

【0016】

「アルキニル」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)とともに、ノルマル、二級または三級の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖状炭化水素である。例えば、アルキニル基は、炭素原子を2~20個有していてもよく(すなわち、C₂~C₂₀アルキニル)、炭素原子を2~8個有していてもよく(すなわち、C₂~C₈アルキン)、または炭素原子を2~6個有していてもよい(すなわち、C₂~C₆アルキニル)。適切なアルキニル基の例としては、限定されないが、アセチレン(—C≡CH)、プロパルギル(—CH₂C≡CH)などが挙げられる。

10

【0017】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、本明細書で使用される場合、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指す。

【0018】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、1個以上の水素原子が、それぞれハロ置換基と置き換わっている、本明細書に定義されるようなアルキルを指す。例えば、(C₁~C₆)ハロアルキルは、1個以上の水素原子がハロ置換基と置き換わっている(C₁~C₆)アルキルである。このような範囲には、アルキル基に1個のハロ置換基があるものから、アルキル基が完全にハロゲン化されたものまでが含まれる。

20

【0019】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、芳香族の単環または二環または多環を指す。例えば、アリール基は、炭素原子を6~20個、6~14個、または6~12個有していてもよい。アリールは、フェニル基、または少なくとも1つの環が芳香族である、約9~14個の原子を有するオルト位で縮合した二環基または多環基を含む(例えば、1個以上のアリールまたは炭素環と縮合したアリール)。このような二環または多環は、二環または多環の任意の炭素環部分で1個以上の(例えば、1個、2個または3個)のオキシ基で必要に応じて置換されていてもよい。二環基または多環基の結合点は、上に定義されるように、環のアリールまたは炭素環部分を含む、環の任意の位置であってもよいことが理解されるべきである。典型的なアリール基としては、限定されないが、フェニル、インデニル、ナフチル、1、2、3、4-テトラヒドロナフチル、アントラセニルなどが挙げられる。

30

【0020】

「アリールアルキル」は、炭素原子に結合した水素原子の1つが、本明細書に記載されるようなアリール基と置き換わっている、本明細書で定義されるようなアルキル基を指す(すなわち、アリール-アルキル部分)。「アリールアルキル」のアルキル基は、典型的には、炭素原子が1~6個である(すなわち、アリール(C₁~C₆)アルキル)。アリールアルキル基としては、限定されないが、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、1-フェニルプロパン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イルなどが挙げられる。

40

【0021】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、芳香族の単環または複数縮合した環を指す。この用語は、環中の、炭素原子約1~6個と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子約1~4個からなる芳香族単環を含む。硫黄原子および窒素原子は、環が芳香族である限り、酸化形態で存在していてもよい。このような環としては、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリルまたはフリルが挙げられる。また、この用語は、上に定義されるようなヘテロアリール基が1個以上のヘテロアリール(例えば、ナフチリジニル)、炭素環(例えば、5、6、7、8-テトラヒドロキノリル)またはアリール(例えば、インダゾリル)と縮合し、複数縮合した環を形成

50

するような複数縮合した環系（例えば、2個または3個の環を含む環系）である。このような複数縮合した環は、縮合した環の炭素環部分で1個以上の（例えば、1個、2個または3個）のオキソ基で必要に応じて置換されていてもよい。ヘテロアリアルが複数縮合した環の結合点は、上に定義されるように、環のヘテロアリアル部分、アリアル部分または炭素環部分を含む環の任意の位置であってもよいことが理解されるべきである。ヘテロアリアルの例としては、限定されないが、ピリジル、ピローリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサニル、キナゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニルベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリルおよびチアナフテニルが挙げられる。

10

【0022】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和または部分的な不飽和の単環または複数縮合した環系を指す。この用語は、環中の、炭素原子約1～6個と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子約1～3個との飽和または部分的な不飽和の単環（例えば、3、4、5、6または7員環）を含む。この環は、1個以上（例えば、1個、2個または3個）のオキソ基で置換されていてもよく、硫黄原子および窒素原子も酸化形態で存在していてもよい。このような環としては、限定されないが、アゼチジニル、テトラヒドロフラニルまたはピペリジニルが挙げられる。この用語は、ヘテロ環基（上に定義されるような）が、1つ以上のヘテロ環（例えば、デカヒドロナフチリジニル）、ヘテロアリアル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチリジニル）、炭素環（例えば、デカヒドロキノリル）またはアリアルと共に2個の隣接する原子に接続していてもよい（縮合したヘテロ環）、複数縮合した環系（例えば、2個または3個の環を含む環系）を指す。ヘテロ環が複数縮合した環系の結合点は、上に定義されるように、環のヘテロ環部分、ヘテロアリアル部分、アリアル部分または炭素環部分を含む環の任意の位置であってもよいことが理解されるべきである。例示的なヘテロ環としては、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロオキサゾリル、クロマニル、1, 2-ジヒドロピリジニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニルが挙げられる。

20

30

【0023】

「架橋ヘテロ環」という用語は、本明細書で使用される場合、4、5、6、7または8員環のヘテロ環の隣接しない2個の原子で、本明細書に定義されるような1個以上（例えば、1個または2個）の3、4、5または6員環のヘテロ環または（ $C_3 \sim C_7$ ）炭素環と接続した、本明細書に定義されるような4、5、6、7または8員環のヘテロ環を指す。このような架橋ヘテロ環としては、二環および三環の環系（例えば、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンおよび4-アザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン）が挙げられる。

40

【0024】

「スピロヘテロ環」という用語は、本明細書で使用される場合、3、4、5、6、7または8員環のヘテロ環の1個以上（例えば、1個または2個）の単一原子に、本明細書に定義されるような1個以上（例えば、1個または2個）の3、4、5、6員環のヘテロ環または（ $C_3 \sim C_7$ ）炭素環と共に接続した、本明細書に定義されるような3、4、5、6、7または8員環のヘテロ環を指す。このようなスピロヘテロ環としては、二環および三環の環系（例えば、1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エニル）が挙げられる。

【0025】

「大環状ヘテロ環」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子約5～11個

50

と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子約1～3個とを環に含む、飽和または部分的な不飽和の8、9、10、11または12員環を指し、この環は、必要に応じて、大環状ヘテロ環の2個の隣接する原子において、1個以上（例えば、1個、2個または3個）のアリール、炭素環、ヘテロアリールまたはヘテロ環と縮合していてもよい。大環状ヘテロ環は、1個以上（例えば、1個、2個または3個）のオキシ基で置換されていてもよく、硫黄原子および窒素原子も酸化形態で存在していてもよい。

【0026】

「ヘテロアリールアルキル」は、炭素原子に結合した水素原子の1個が、本明細書に記載されるようなヘテロアリール基と置き換わった、本明細書に定義されるようなアルキル基を指す（すなわち、ヘテロアリールアルキル部分）。「ヘテロアリールアルキル」のアルキル基は、典型的には、炭素原子が1～6個である（すなわち、ヘテロアリール（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル）。ヘテロアリールアルキル基としては、限定されないが、ヘテロアリール- CH_2 -、ヘテロアリール- $CH(CH_3)$ -、ヘテロアリール- CH_2CH_2 -、2-（ヘテロアリール）エタン-1-イルなどが挙げられ、ここで、「ヘテロアリール」部分は、上述のヘテロアリール基のいずれかを含む。当業者は、得られる基が化学的に安定である限り、ヘテロアリール基が炭素-炭素結合または炭素-ヘテロ原子結合によってヘテロアリールアルキルのアルキル部分に結合していてもよいことも理解する。ヘテロアリールアルキルの例としては、一例としてであり限定されないが、硫黄、酸素および/または窒素を含有する5員環ヘテロアリール（例えば、チアゾリルメチル、2-チアゾリルエタン-1-イル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアジアゾリルメチルなど）、硫黄、酸素および/または窒素を含有する6員環ヘテロアリール（例えば、ピリジニルメチル、ピリジジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチルなど）が挙げられる。

【0027】

「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子に結合した水素原子の1個が、本明細書に記載されるようなヘテロシクリル基と置き換わった、本明細書に定義されるようなアルキル基を指す（すなわち、ヘテロシクリルアルキル部分）。「ヘテロシクリルアルキル」のアルキル基は、典型的には、炭素原子が1～6個である（すなわち、ヘテロシクリル（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル）。典型的なヘテロシクリルアルキル基としては、限定されないが、ヘテロシクリル- CH_2 -、ヘテロシクリル- $CH(CH_3)$ -、ヘテロシクリル- CH_2CH_2 -、2-（ヘテロシクリル）エタン-1-イルなどが挙げられ、ここで、「ヘテロシクリル」部分は、上述のヘテロシクリル基のいずれかを含む。当業者は、得られる基が化学的に安定である限り、ヘテロシクリル基が炭素-炭素結合または炭素-ヘテロ原子結合によってヘテロシクリルアルキルのアルキル部分に結合していてもよいことも理解する。ヘテロシクリルアルキルの例としては、一例としてであり限定されないが、硫黄、酸素および/または窒素を含有する5員環ヘテロ環（例えば、テトラヒドロフランニルメチルおよびピロリジニルメチルなど）および硫黄、酸素および/または窒素を含有する6員環ヘテロ環（例えば、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチルなど）が挙げられる。

【0028】

「炭素環」または「カルボシクリル」という用語は、複数環系または単環として炭素原子を3～7個有する飽和（すなわち、シクロアルキル）または部分的な不飽和（例えば、シクロアルケニル、シクロアルカジエニルなど）の環を指す。1つの実施形態では、炭素環は、3～6個の環炭素を含む単環である（すなわち、（ $C_1 \sim C_6$ ）炭素環）。炭素環としては、二環として炭素原子を7～12個有する複数環式炭素環、および多環として炭素原子を最大約20個有する複数環式炭素環が挙げられるが、但し、複数環式炭素環の最も大きな単環は、炭素原子7個である。「スピロ二環式炭素環」という用語は、二環式環系の環が1個の炭素原子に接続した炭素環二環式環系を指す（例えば、スピロペンタン、スピロ[4, 5]デカン、スピロ[4, 5]デカンなど）。「縮合二環式炭素環」という用語は、二環式環系の環が、2個の隣接する炭素原子に接続する炭素環二環式環系を指す（例え

ば、ビシクロ [4, 5]、[5, 5]、[5, 6] もしくは [6, 6] 系、または 9 個または 10 個の環原子がビシクロ [5, 6] または [6, 6] 系として整列したもの（例えば、デカヒドロナフタレン、ノルサビナン、ノルカラン）。「架橋二環式炭素環」との用語は、二環式環系の環が、2 個の隣接していない炭素原子に接続する炭素環二環式環系を指す（例えば、ノルボルナン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタンなど）。「炭素環」または「カルボシクリル」は、1 個以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）のオキシ基で必要に応じて置換されていてもよい。単環の炭素環の非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター 1-エニル、1-シクロペンター 2-エニル、1-シクロペンター 3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニルおよび 1-シクロヘキサ-3-エニルが挙げられる。

10

【0029】

「ハロ炭素環」との用語は、本明細書で使用される場合、1 個以上の水素原子が、それぞれハロ置換基と置き換わった本明細書に定義されるような炭素環を指す。例えば、($C_3 \sim C_7$) ハロ炭素環は、1 個以上の水素原子がハロ置換基と置き換わった ($C_3 \sim C_7$) 炭素環である。このような範囲には、炭素環基上に 1 個のハロ置換基があるものから、炭素環基が完全にハロゲン化されたものまでが含まれる。

【0030】

「大環状炭素環」との用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子を 8~12 個含む、飽和または部分的な飽和の 8、9、10、11 または 12 員環を指し、この環は、大環状炭素環の 2 個の隣接する原子で、1 個以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）のアリール、炭素環、ヘテロアリールまたはヘテロ環と縮合していてもよい。大環状炭素環は、1 個以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）のオキシ基で置換されていてもよい。

20

【0031】

「カルボシクリルアルキル」は、炭素原子に結合した水素原子の 1 個が、本明細書に記載されるようなカルボシクリル基と置き換わった、本明細書に定義されるようなアルキル基を指す（すなわち、カルボシクリル-アルキル部分）。「カルボシクリルアルキル」のアルキル部分は、典型的には、炭素原子が 1~6 個である（すなわち、カルボシクリル ($C_1 \sim C_6$) アルキル）。典型的なカルボシクリルアルキル基としては、限定されないが、カルボシクリル- CH_2 -、カルボシクリル- $CH(CH_3)$ -、カルボシクリル- CH_2CH_2 -、2-(カルボシクリル)エタン-1-イルなどが挙げられ、ここで、「カルボシクリル」部分は、上述のカルボシクリル基のいずれかを含む。

30

【0032】

ある変数が置換されている場合、例えば、「($C_1 \sim C_6$) アルキルは、単独でもしくはある基の一部として、必要に応じて置換される」という句によって記載される場合、この句は、変数である ($C_1 \sim C_6$) アルキルが、単独である場合に置換されていてもよく、また、変数「($C_1 \sim C_6$) アルキル」が、より大きな基の一部である場合（例えば、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは-($C_1 \sim C_6$) アルキル- SO_2 -($C_1 \sim C_6$) アルキル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環基) に、置換されていてもよいことが理解されるべきである。同様に、述べられている場合、他の変数（例えば、($C_1 \sim C_6$) アルケニル、($C_1 \sim C_6$) アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環など）も、「単独でもしくはある基の一部として」置換されていてもよい。

40

【0033】

2 個の化学基を接続する式 I の特定の変数は、どちらの向きを向いていてもよいことが理解されるべきである。したがって、式 I の X 基の場合（例えば、O、-C(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-、- SO_2 -、-($C_1 \sim C_6$) アルキルO-、-($C_1 \sim C_6$) アルキルC(O)-、-($C_1 \sim C_6$) アルキルC(O)O-、-($C_1 \sim C_6$) アルキルS-、-($C_1 \sim C_6$) アルキルS(O)-および-($C_1 \sim C_6$) アルキル SO_2 -)、対称形ではない X の特定の意味が、どちらの向きを向いていてもよい。例えば、-C(O)O- は、接続する基に対し、-C(O)O- または -OC(O)-

50

のどちらの向きを向いていてもよい。

【0034】

式 I の化合物のコアに含まれる窒素が、酸化形態で存在していてもよいことも理解されるべきである。例えば、式 I の G^1 または G^2 のキノリン窒素が N-オキシドであってもよい。したがって、本発明は、式 I の化合物（発明の概要に定義されるように）またはその塩または N-オキシドを含む。

【0035】

許容され得る安定な医薬組成物へと製剤化可能な医薬的に有用な化合物を与えるのに十分に安定である化合物を提供するように、式 I の化合物の置換基および他の部分が、選択されるべきであることを当業者は理解するだろう。このような安定性を有する式 I の化合物は、本発明の範囲内に入ることが想定されている。

10

【0036】

ある量と組み合わせて用いられる修飾語「約」は、記載されている値を含み、その文脈で示されている意味を有する（例えば、特定の量の測定と関連する程度の誤差を含む）。

【0037】

「キラル」との用語は、鏡像パートナーと重ね合わせることができないという性質を有する分子を指し、一方、「アキラル」との用語は、鏡像パートナーを重ね合わせることができる分子を指す。

【0038】

「立体異性体」との用語は、同一の化学構造を有するが、空間内の原子または基の配置が異なる化合物を指す。

20

【0039】

「ジアステレオマー」は、2 個以上のキラル中心またはキラル軸を有し、その分子が互いに鏡像体ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、典型的には異なる物理的性質（例えば、融点、沸点、スペクトル特性および反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物を、電気泳動およびクロマトグラフィーのような高解像度分析手順で分離してもよい。

【0040】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像体である、ある化合物の 2 つの立体異性体を指す。

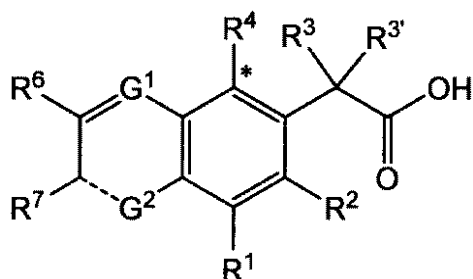
30

【0041】

本発明の特定の化合物は、アトロプ異性体として存在してもよい。例えば、以下の式にアスタリスクによって記されているように、アトロプ異性体が、式 I の R^4 位にある特定の置換基について存在することが発見された。

【0042】

【化 2】



40

このアスタリスクの位置でのアトロプ異性体から得られるキラリティは、本発明の特定の化合物の特徴である。したがって、本発明は、アトロプ異性体の混合物、およびあるアトロプ異性体を豊富に含む混合物、および単独のアトロプ異性体を含め、本発明の化合物のあらゆるアトロプ異性体を含み、この混合物または化合物は、本明細書に記載される有用な性質を有する。

【0043】

50

1つの実施形態では、式Iの本発明の化合物は、このアステリスクの位置にあるR⁴置換基の1種類のアトロプ異性体が少なくとも60%である。別の実施形態では、式Iの本発明の化合物は、このアステリスクの位置にあるR⁴置換基の1種類のアトロプ異性体が少なくとも70%である。別の実施形態では、式Iの本発明の化合物は、このアステリスクの位置にあるR⁴置換基の1種類のアトロプ異性体が少なくとも80%である。別の実施形態では、式Iの本発明の化合物は、このアステリスクの位置にあるR⁴置換基の1種類のアトロプ異性体が少なくとも90%である。別の実施形態では、式Iの本発明の化合物は、このアステリスクの位置にあるR⁴置換基の1種類のアトロプ異性体が少なくとも95%である。1つの実施形態では、式Iについて上に示したようなアステリスクで示される炭素の上にあるR⁴置換基に関する立体化学は、(R)立体化学である。別の実施形態では、式Iについて上に示したようなアステリスクで示される炭素の上にあるR⁴置換基に関する立体化学は、(S)立体化学である。

10

【0044】

ある疾患または状態に関連するならば、「処置」または「処置すること」との用語は、その疾患または状態が起こるのを防ぐこと、その疾患または状態を抑制すること、その疾患または状態をなくすこと、および／またはその疾患または状態の1つ以上の症状を軽減することを含む。

【0045】

本明細書で使用する立体化学の定義および規則は、一般的に、S. P. Parker編集、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; および Eliel, E. および Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York にしたがう。多くの有機化合物は、光学活性な形態で存在し、すなわち、多くの有機化合物は、平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性な化合物を記述するとき、(DおよびL)または(RおよびS)という接頭語は、分子のキラル中心付近の分子の絶対配置を示すために用いられる。dおよびlまたは(+)および(-)という接頭語は、化合物による平面偏光の回転の向き (sign of rotation) を示すために使用され、(-) または l の場合は、その化合物が左旋性であることを示す。(+) または d という接頭語がついた化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像体であるという以外は同一である。特定の立体異性体は、エナンチオマーと呼ばれることもあり、このような異性体の混合物は、エナンチオマー混合物と呼ばれることが多い。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれ、これは、化学反応またはプロセスにおいて立体選択性も立体特異性もない場合に生じる。「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」との用語は、2つのエナンチオマー種の等モル混合物であり、光学活性が失われているものを指す。

20

30

【0046】

(保護基)

本発明の状況において、保護基は、プロドラッグ部分および化学保護基を含む。

40

【0047】

「保護基」は、官能基の性質もしくは全体としての化合物の性質を覆い隠すか、または変えてしまう化合物の部分の指す。保護／脱保護のための化学保護基および戦略は、当該技術分野で周知である。例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991を参照のこと。保護基は、特定の官能基の反応性を覆い隠し、望ましい化学反応の効率を助けるために使用されることが多く、例えば、規則的かつ計画的な様式で化学結合を作成し、破壊する。ある化合物の官能基を保護すると、保護された官能基の反応性以外の他の物理的性質 (例えば、極性、親油性 (疎水性) および一般的な分析ツールによって測定可能な他の性質) が変わる。

50

化学的に保護された中間体自体が生物学的に活性であってもよく、不活性であってもよい。

【0048】

また、保護された化合物は、*in vitro*および*in vivo*で変更された性質、ある場合には最適化された性質（例えば、細胞膜の通過および酵素変性または酵素捕捉に対する耐性）を示してもよい。この役割において、目的の治療効果を有する保護された化合物は、プロドラッグと呼ばれることがある。保護基の別の機能は、親薬物をプロドラッグに変換することであり、それにより、*in vivo*でプロドラッグが変換されると、親薬物が放出される。活性なプロドラッグは、親薬物よりも高い効率で吸収され得るため、プロドラッグは、親薬物よりも*in vivo*で高い効能を有することがある。保護基は、化学中間体の場合には*in vitro*で、または、プロドラッグの場合には*in vivo*で除去されてもよい。化学中間体を用いるとき、脱保護後に得られるプロドラッグ（例えば、アルコール）が、生理学的に許容され得ることは特に重要ではないが、一般的に、その生成物が薬理学的に無害である場合がさらに望ましい。

【0049】

保護基は、入手可能であり、一般的に知られており、一般的に使用されており、必要に応じて、合成手順（すなわち、本発明の化合物を調製するための経路または方法）の間に保護された基との副反応を防ぐために用いられる。ほとんどの部分で、どの基を保護するか、いつ保護するか、化学保護基「PG」の性質の決定は、反応の化学（この反応の化学（例えば、酸性条件、塩基性条件、酸化条件、還元条件または他の条件）に対して保護される）および意図する合成方向によって変わるだろう。PGは、化合物が複数のPGで置換されている場合、同じである必要はなく、一般的に、同じではない。一般的に、PGは、カルボキシ基、ヒドロキシ基、チオ基またはアミノ基のような官能基を保護するため、したがって、副反応を防ぐため、またはその他の方法で合成効率をよくするために使用されるだろう。脱保護された遊離基を得るための脱保護の順序は、意図する合成方向および直面する反応条件によって代わり、当業者が決定するような任意の順序で行ってもよい。

【0050】

本発明の化合物の種々の官能基を保護してもよい。例えば、-OH基の保護基（ヒドロキシ基、カルボン酸、ホスホン酸または他の官能基であるかによらない）は、「エーテルまたはエステルを生成する基」を含む。エーテルまたはエステルを生成する基は、本明細書に記載する合成スキームにおける化学保護基として機能することが可能である。しかし、いくつかのヒドロキシ基保護基およびチオ保護基は、当業者に理解されたとおり、エーテルを生成する基でもエステルを生成する基でもなく、以下に記載されるアミドを伴って含まれる。

【0051】

非常に多くのヒドロキシ基保護基およびアミドを生成する基および対応する化学開裂反応は、Protective Groups in Organic Synthesis、Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6)（「Greene」）に記載されている。また、Kocienski、Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)も参照（本明細書にその全体が参考として援用される）。特に、Chapter 1、Protecting Groups: An Overview、1～20ページ、Chapter 2、Hydroxyl Protecting Groups、21～94ページ、Chapter 3、Diol Protecting Groups、95～117ページ、Chapter 4、Carboxyl Protecting Groups、118～154ページ、Chapter 5、Carbonyl Protecting Groups、155～184ページ。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸の保護基および酸の他の保護基

については、以下に記載する Greene を参照のこと。

【0052】

(立体異性体)

本発明の化合物は、キラル中心を有していてもよい（例えば、キラル炭素原子またはキラルリン原子）。したがって、本発明の化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびアトロプ異性体を含め、あらゆる立体異性体のラセミ混合物を含む。加えて、本発明の化合物は、任意またはすべての不斉キラル原子での光学異性体を豊富に含むもの、または分割された光学異性体を含む。言い換えると、この記述から明らかなキラル中心は、キラル異性体またはラセミ混合物として提供される。ラセミ混合物およびジアステレオマー混合物の両方、およびそれらのエナンチオマーまたはジアステレオマーのパートナーを実質的に含まない単離または合成された個々の光学異性体は、すべて本発明の範囲に入る。周知技術（例えば、光学活性な付加物（例えば、酸または塩基）を用いて作られたジアステレオマー塩の分離、次いで、光学活性な基質への変換によって戻す）によって、ラセミ混合物を個々の実質的に光学的に純粋な異性体に分割することができる。ほとんどの場合に、望ましい光学異性体は、望ましい出発物質の適切な立体異性体から始め、立体特異的な反応を用いることによって合成される。

10

【0053】

また、本発明の化合物は、特定の場合に、互変異性体として存在してもよい。非局在化した1つの共鳴構造だけが示されているが、あらゆるこのような形態が本発明の範囲内であると想定されている。例えば、エン-アミン互変異性体が、プリン系、ピリミジン系、イミダゾール系、グアニジン系、アミジン系およびテトラゾール系に存在していてもよく、これらのすべての可能な互変異性体形態が本発明の範囲内である。

20

【0054】

(塩および水和物)

本発明の化合物の医薬的に許容され得る塩の例としては、適切な塩基（例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび NX_4^+ （Xは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである））から誘導される塩である。水素原子またはアミノ基の医薬的に許容され得る塩としては、例えば、有機カルボン酸（例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸）；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸および p-トルエンスルホン酸）；および無機酸（例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸）の塩が挙げられる。ヒドロキシ基の化合物の医薬的に許容され得る塩としては、適切なカチオン（例えば、 Na^+ および NX_4^+ （Xは、独立して、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基から選択される））と組み合わせた上記化合物のアニオンが挙げられる。

30

【0055】

治療用途の場合、本発明の化合物の活性成分の塩が、典型的には、医薬的に許容され得る。すなわち、これらの塩は、生理学的に許容され得る酸または塩基から誘導される塩である。しかし、医薬的に許容することができない酸または塩基の塩も、例えば、式 I の化合物または本発明の別の化合物の調製または精製において有用である。あらゆる塩は、生理学的に許容され得る酸または塩基から誘導されているか否かにかかわらず、本発明の範囲内である。

40

【0056】

金属塩は、典型的には、金属水酸化物と本発明の化合物とを反応させることによって調製される。この様式で調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ および K^+ を含む塩である。ほとんど溶解しない金属塩は、適切な金属化合物を加えることによって、より可溶性の塩の溶液から析出させることができる。

【0057】

さらに、特定の有機酸および無機酸（例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 ）または有機スルホン酸を塩基性中心（典型的には、アミン）に酸付加させるか、また

50

は、酸性基に酸付加させることによって塩を生成してもよい。最後に、本発明の組成物は、本発明の化合物をイオン化していない形態および双性イオン形態で、また、化学量論量の水と組み合わせて水和物の形態で含むことが理解されるべきである。

【0058】

また、親化合物と1つ以上のアミノ酸との塩も、本発明の範囲に含まれる。天然または非天然の任意のアミノ酸が適しており、特に、タンパク質の構成要素として発見される天然に存在するアミノ酸が適しているが、アミノ酸は、典型的には、塩基性基または酸性基を有する側鎖をもつアミノ酸（例えば、リジン、アルギニンまたはグルタミン酸）であるか、または中性基を有する側鎖をもつアミノ酸（例えば、グリシン、セリン、トレオニン、アラニン、イソロイシンまたはロイシン）である。

10

【0059】

本発明の実施形態における基、置換基および範囲について以下に列挙した具体的な意味および値は、単なる説明のためであり、基および置換基の定義された範囲内にある他の定義された意味および値または他の意味および値を除外するものではない。

【0060】

（同位体）

本発明は、天然に存在する同位体の比率よりも、すべての原子を豊富に含んでいてもよい特許請求の範囲に記載の任意の化合物も含むことが、当業者に理解される。1つ以上の同位体は、例えば、限定されないが、重水素（ ^2H またはD）である。非限定的な例として、 $-\text{CH}_3$ 基が、 $-\text{CD}_3$ 基で置換されていてもよい。

20

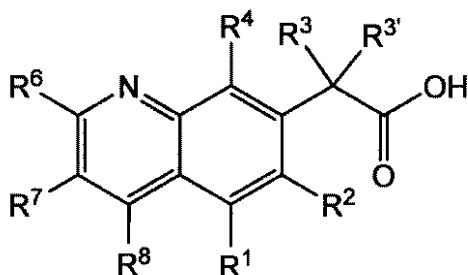
【0061】

（式Iの化合物）

式Iの化合物の具体的な群は、式Iaの化合物

【0062】

【化3】



Ia

30

である。

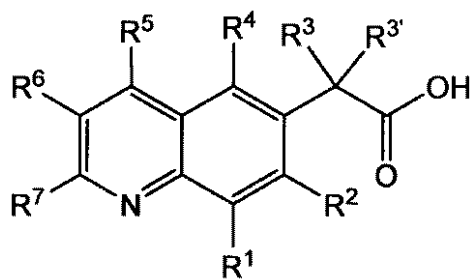
【0063】

式Iの化合物の別の具体的な群は、式Ibの化合物

40

【0064】

【化 4】



Ib

10

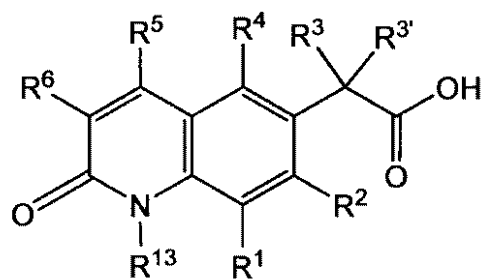
である。

【 0 0 6 5】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I c の化合物

【 0 0 6 6】

【化 5】



Ic

20

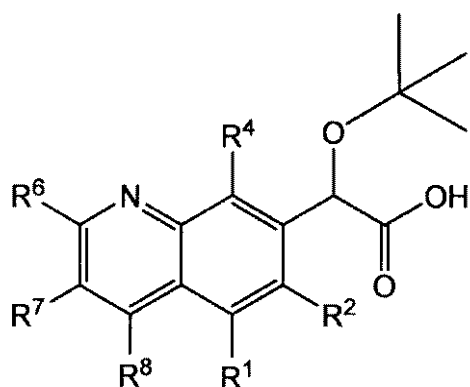
である。

【 0 0 6 7】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I d の化合物

【 0 0 6 8】

【化 6】



Id

40

である。

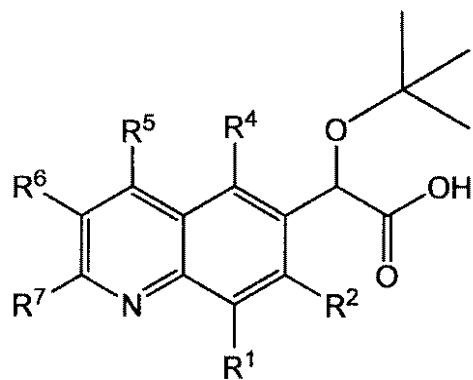
【 0 0 6 9】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I e の化合物

【 0 0 7 0】

50

【化 7】



1e

10

である。

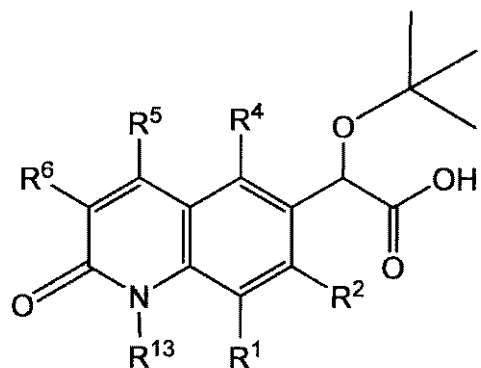
【 0 0 7 1】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I f の化合物

【 0 0 7 2】

【化 8】

20



1f

30

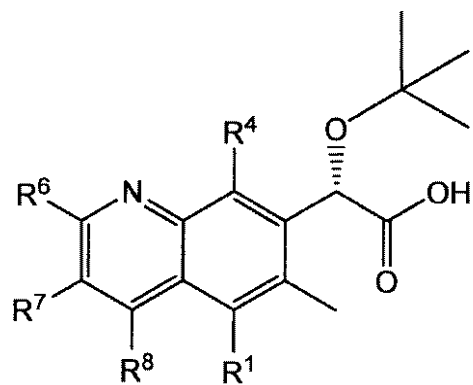
である。

【 0 0 7 3】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I g の化合物

【 0 0 7 4】

【化 9】



1g

40

50

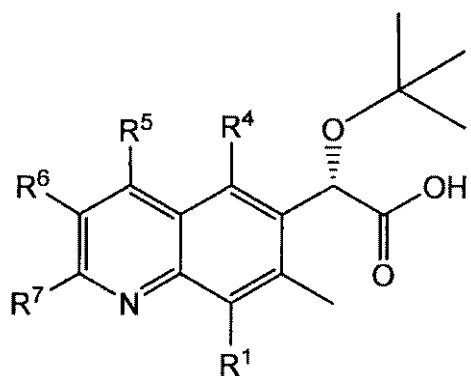
である。

【0075】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I h の化合物

【0076】

【化10】



Ih

10

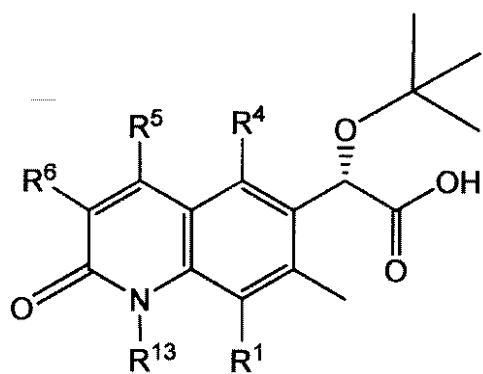
である。

【0077】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I i の化合物

【0078】

【化11】



Ii

20

30

である。

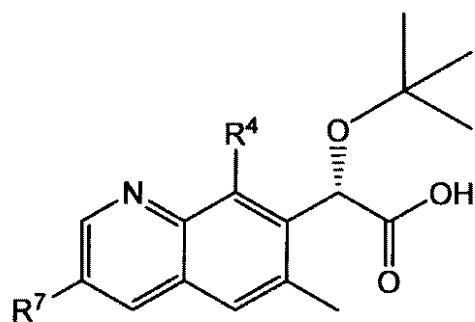
【0079】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I j の化合物

【0080】

40

【化 1 2】



10

Ij

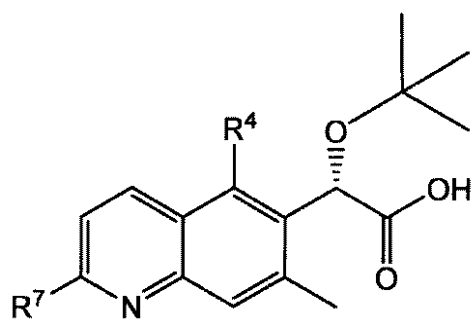
である。

【 0 0 8 1】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I k の化合物

【 0 0 8 2】

【化 1 3】



20

Ik

である。

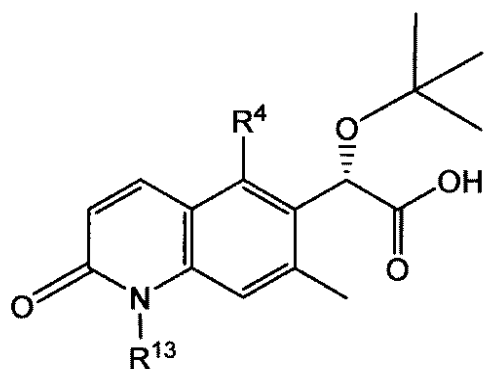
【 0 0 8 3】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I m の化合物

【 0 0 8 4】

30

【化 1 4】



Im

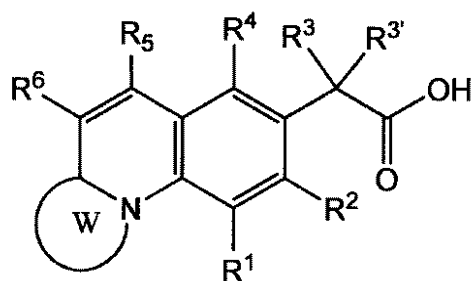
である。

【0085】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 In の化合物

【0086】

【化 1 5】



In

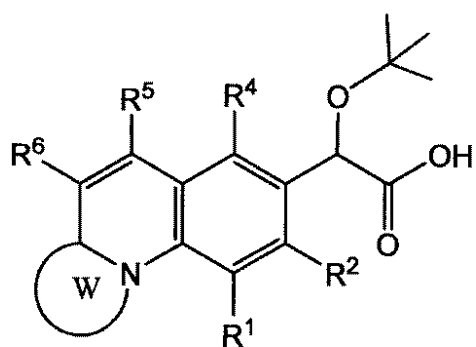
であり、式中、環Wは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されたヘテロアリールである。

【0087】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 Io の化合物

【0088】

【化 1 6】



Io

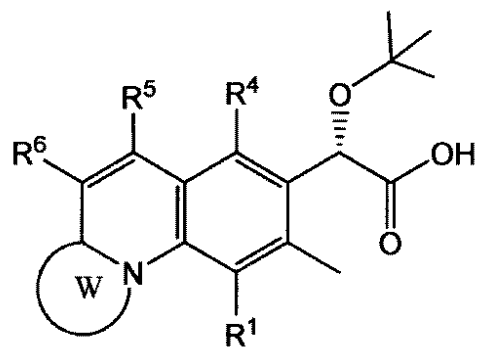
であり、式中、環Wは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されたヘテロアリールである。

【0089】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I p の化合物

【0090】

【化17】



Ip

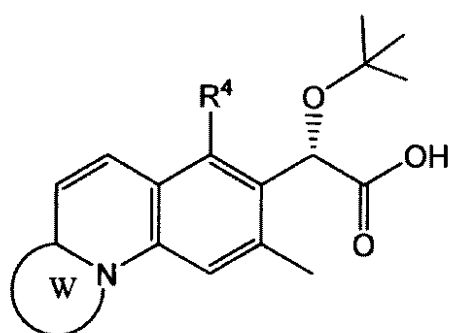
であり、式中、環Wは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されたヘテロアリールである。

【0091】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I q の化合物

【0092】

【化18】



Iq

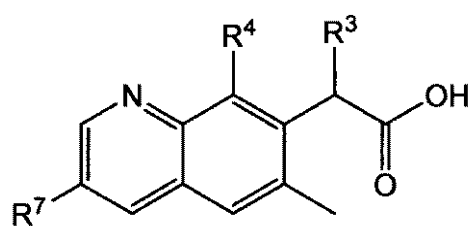
であり、式中、環Wは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されたヘテロアリールである。

【0093】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I r の化合物

【0094】

【化19】



Ir

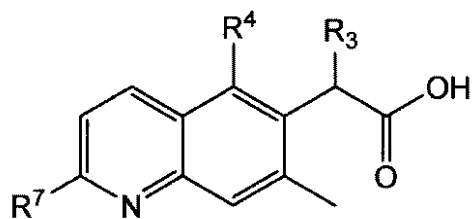
である。

【0095】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I s の化合物

【0096】

【化20】



Is

10

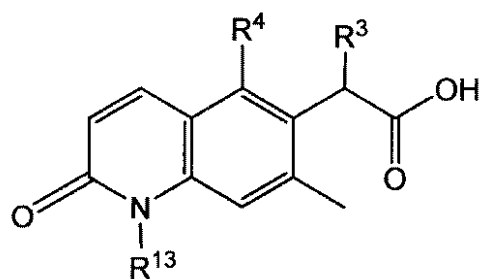
である。

【0097】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I t の化合物

【0098】

【化21】



It

20

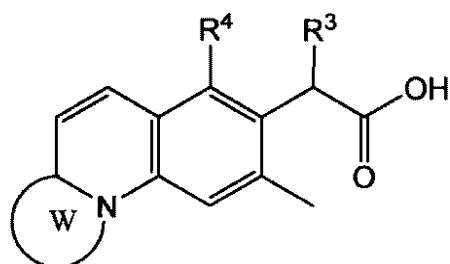
である。

【0099】

式 I の化合物の別の具体的な群は、式 I u の化合物

【0100】

【化22】



Iu

40

であり、式中、環Wは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されたヘテロアリールである。

【0101】

以下に列挙した具体的な意味は、式 I の化合物および式 I a、I b、I c、I d、I e

50

、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I m、I n、I o、I p、I q、I r、I s、I t および I u の化合物についての意味である。

【0102】

式 I の化合物の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 または R^{13} のうち、少なくとも1つが、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} および R^{13b} から選択される化合物である。

【0103】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 または R^{13} のうち、少なくとも2つが、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} および R^{13b} から選択される化合物である。

10

【0104】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 または R^{13} のうち、少なくとも3つが、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} および R^{13b} から選択される化合物である。

【0105】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 または R^{13} のうち、少なくとも4つが、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} および R^{13b} から選択される化合物である。

【0106】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 または R^{13} のうち、少なくとも5つが、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} および R^{13b} から選択される化合物である。

20

【0107】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 または R^{13} のうち、少なくとも6つが、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} および R^{13b} から選択される化合物である。

【0108】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 または R^{13} のうち、少なくとも7つが、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} および R^{13b} から選択される化合物である。

30

【0109】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 または R^{13} のうち、少なくとも8つが、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} および R^{13b} から選択される化合物である。

【0110】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 または R^{13} のうち、少なくとも9つが、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} および R^{13b} から選択される化合物である。

【0111】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^{13} が、 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^{8b} および R^{13b} から選択される化合物である。

40

【0112】

R^3 の具体的な意味は R^{3b} である。

【0113】

R^{3b} の具体的な意味は、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ または $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ (フェニル) である。

【0114】

50

R^{3b} の別の具体的な意味は、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルOH または $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_cR_d$ である。

【0115】

R^3 の別の具体的な意味は、 R^{3a} である。

【0116】

R^{3a} の具体的な意味は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 R^{3a} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルは、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソおよび CN から選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換されている。

【0117】

R^{3a} の別の具体的な意味は、 $-OC(CH_3)$ である。

【0118】

$R^{3'}$ の具体的な意味は、 $R^{3b'}$ である。

【0119】

$R^{3b'}$ の具体的な意味は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0120】

$R^{3'}$ の具体的な意味は、 $R^{3a'}$ である。

【0121】

$R^{3a'}$ の具体的な意味は、H である。

【0122】

式 I の化合物の具体的な群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、これらが結合している炭素と共に $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、ここで、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環が、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

【0123】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、これらが結合している炭素と共に $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環または 4、5 もしくは 6 員環のヘテロ環を形成し、ここで、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環または 4、5 もしくは 6 員環のヘテロ環が、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

【0124】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、これらが結合している炭素と共に $(C_4 \sim C_6)$ 炭素環または 5 もしくは 6 員環のヘテロ環を形成し、ここで、 $(C_4 \sim C_6)$ 炭素環または 5 もしくは 6 員環のヘテロ環が、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

【0125】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、これらが結合している炭素と共に 5 または 6 員環のヘテロ環を形成し、ここで、5 または 6 員環のヘテロ環が、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

【0126】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、これらが結合している炭素と共にテトラヒドロピランまたは 1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されたテトラヒドロフランを形成する化合物である。

【0127】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^{3b} および $R^{3b'}$ が、これらが結合している炭素と共に

【0128】

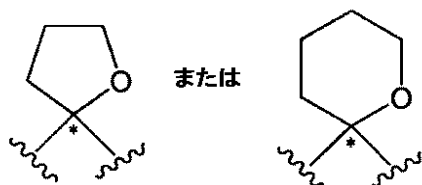
10

20

30

40

【化 2 3】



を形成する化合物であり、上記式のそれぞれが、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、「*」は、式 I の化合物の炭素に対する結合点を示す。

【0 1 2 9】

R^{4b} の具体的な意味は、 R^{4b} である。

【0 1 3 0】

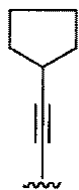
R^{4b} の具体的な意味は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは($C_2 \sim C_6$) アルキニルはそれぞれ、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている。

【0 1 3 1】

R^{4b} の別の具体的な意味は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換された、

【0 1 3 2】

【化 2 4】



である。

【0 1 3 3】

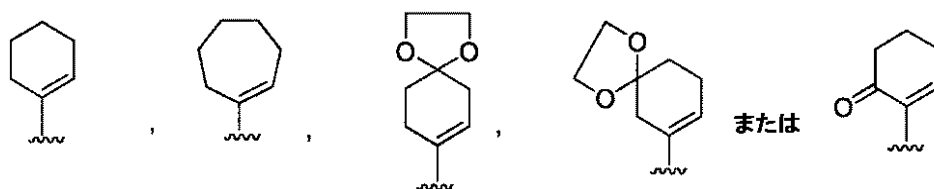
R^{4b} の別の具体的な意味は、($C_3 \sim C_7$) 炭素環であり、ここで、($C_3 \sim C_7$) 炭素環は、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されているか、または、2個の Z^1 基が、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、($C_3 \sim C_6$) 炭素環または5～6員環のヘテロ環を形成する。

【0 1 3 4】

R^{4b} の別の具体的な意味は、

【0 1 3 5】

【化 2 5】



であり、上記式のそれぞれが、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている。

【0 1 3 6】

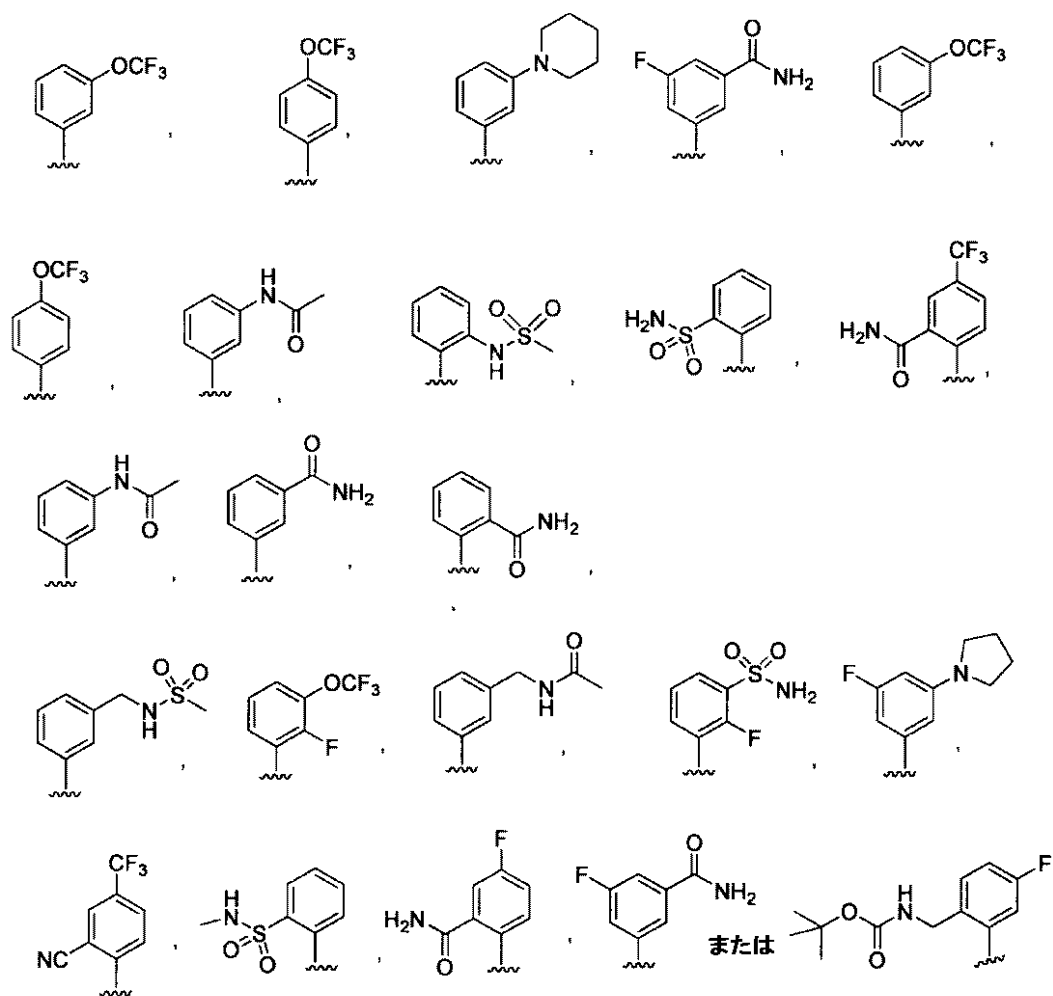
R^{4b} の別の具体的な意味は、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ独立して、1個以上の Z^7 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている。

【0 1 3 7】

R^{4b} の別の具体的な意味は、

【0 1 3 8】

【化 2 6】



10

20

である。

【0139】

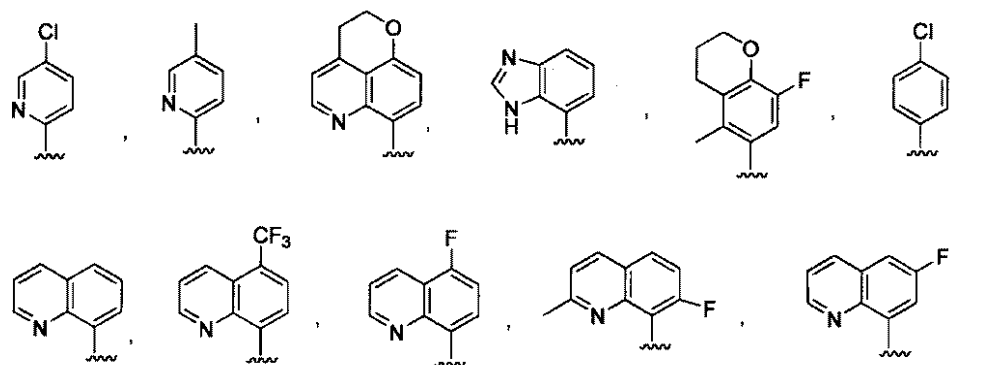
R⁴ の別の具体的な意味は、R^{4a} である。

【0140】

R^{4a} の別の具体的な意味は、

【0141】

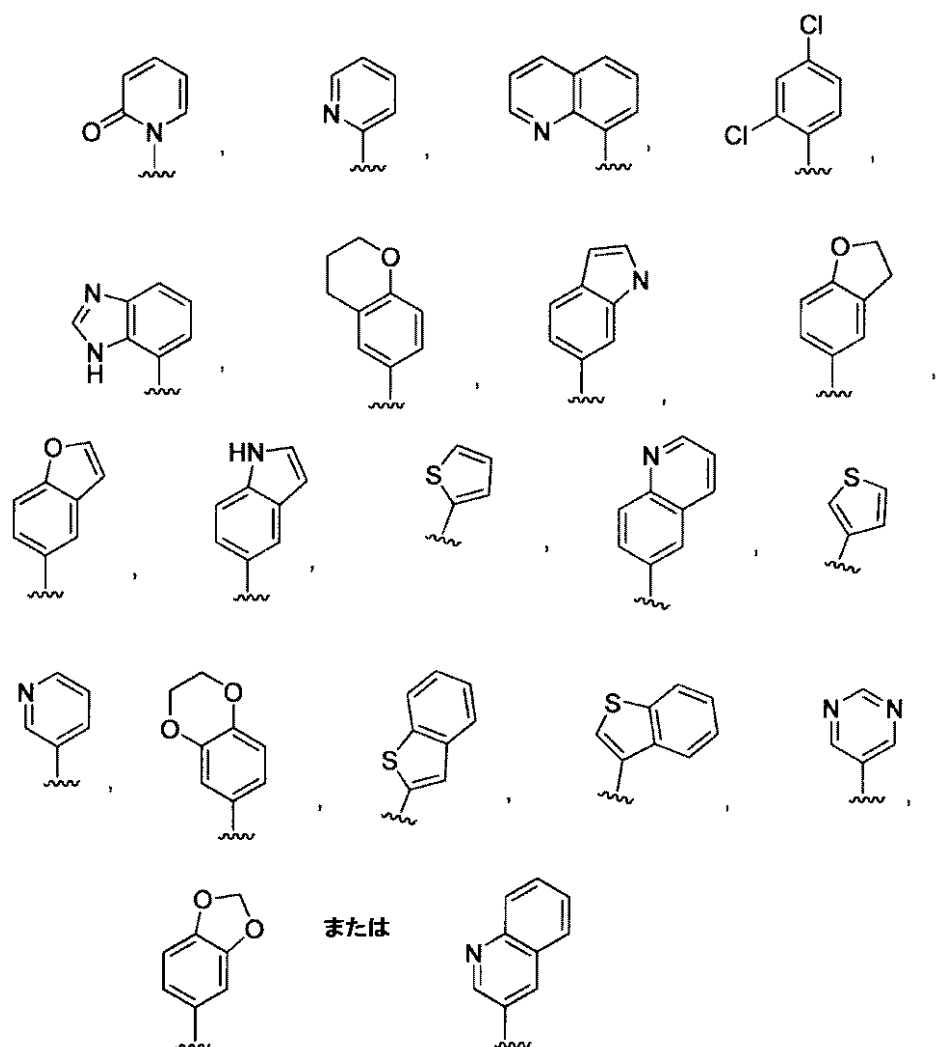
【化 2 7】



40

【0142】

【化 2 8】



10

20

30

である。

【0143】

式 I の化合物の具体的な群は、 R^4 および R^3 が、これらが結合している原子と共に大環状ヘテロ環または大環状炭素環を形成し、ここで、 R^4 および R^3 とこれらが結合している原子とを合わせた任意の大環状ヘテロ環または大環状炭素環が、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され； $R^{3'}$ が、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである化合物である。

【0144】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^4 および R^3 が、これらが結合している原子と共に大環状ヘテロ環または大環状炭素環を形成し、ここで、 R^4 および R^3 とこれらが結合している原子とを合わせた任意の大環状ヘテロ環または大環状炭素環が、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換され； $R^{3'}$ が H である化合物である。

40

【0145】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^4 および R^3 が、これらが結合している原子と共に、 Z 基とさらに縮合した大環状ヘテロ環または大環状炭素環

【0146】

10

ここで、「*」は、式 I の化合物に対する大環状ヘテロ環または大環状炭素環の R⁴ 結合点を示し、「**」は、式 I の化合物に対する大環状ヘテロ環または大環状炭素環の R³ 結合点を示し、大環状ヘテロ環または大環状炭素環が、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている化合物である。

20

[illegible]

n 1 は、3 または 4 であり；n 2 は、2、3 または 4 であり；n 3 は、2、3 または 4 であり；W は、O、NH または N (C₁ ~ C₄) アルキルであり；ここで、「*」は、式 I の化合物に対する大環状ヘテロ環の R⁴ 結合点を示し、「**」は、式 I の化合物に対する大環状ヘテロ環の R³ 結合点を示し、大環状ヘテロ環または大環状炭素環が、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている化合物である。

40

50

R^5 の具体的な意味は、 R^{5b} である。

【0157】

R^5 の別の具体的な意味は、 R^{5a} である。

【0158】

R^{5a} の具体的な意味は、H である。

【0159】

R^6 の具体的な意味は、 R^{6b} である。

【0160】

R^6 の別の具体的な意味は、 R^{6a} である。

【0161】

R^{6a} の具体的な意味は、H である。

【0162】

R^7 の具体的な意味は、 R^{7b} である。

【0163】

R^7 の別の具体的な意味は、 R^{7a} である。

【0164】

R^{7a} の具体的な意味は、H、 $-CH_3$ 、 CF_3 またはハロゲンである。

【0165】

R^8 の具体的な意味は、 R^{8b} である。

【0166】

R^8 の別の具体的な意味は、 R^{8a} である。

【0167】

R^{8a} の別の具体的な意味は、H である。

【0168】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^{4b} が、以下のものから選択される化合物である：

(a) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(b) $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環（ここで、 $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(c) スピロヘテロ環および架橋ヘテロ環（ここで、スピロヘテロ環および架橋ヘテロ環は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(d) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ独立して、1 個以上の Z^7 基で置換されており、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）。

【0169】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^{4b} が、以下のものから選択される化合物である：

(a) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(b) $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環（ここで、 $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2 個の Z^1 基が、これらが結合している 1 個または複数個の原子と共に、必要に応じて $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成する）；および

(c) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、アリール、ヘテロ環および

10

20

30

40

50

ヘテロアリールはそれぞれ独立して、1個以上の Z^7 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）。

【0170】

式Iの化合物の別の具体的な群は、 R^{4b} が、以下のものから選択される化合物である：

(a) ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_6$) アルキニル（ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_6$) アルキニルはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(b) ($C_3 \sim C_{14}$) 炭素環（ここで、($C_3 \sim C_{14}$) 炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(c) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上の Z^7 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）。

【0171】

式Iの化合物の別の具体的な群は、 R^3 が、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R^3 の任意の($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは($C_2 \sim C_6$) アルケニルが、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソおよび $-CN$ から選択される1個以上の基で必要に応じて置換され、 $R^{3'}$ がHである化合物である。

【0172】

R^3 の別の具体的な意味は、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0173】

R^3 の別の具体的な意味は、 $-OtBu$ である。

【0174】

$R^{3'}$ の別の具体的な意味は、Hである。

【0175】

R^2 の別の具体的な意味は、ハロ、Hまたは $-CH_3$ である。

【0176】

R^2 の別の具体的な意味は、クロロまたは $-CH_3$ である。

【0177】

R^2 の別の具体的な意味は、 $-CH_3$ である。

【0178】

R^1 の別の具体的な意味は、Hである。

【0179】

R^6 の別の具体的な意味は、Hである。

【0180】

R^5 の別の具体的な意味は、Hまたは($C_1 \sim C_6$) アルキルである。

【0181】

R^5 の別の具体的な意味は、Hまたは $-CH_3$ である。

【0182】

R^5 の別の具体的な意味は、Hである。

【0183】

式Iの化合物の別の具体的な群は、 R^4 が、以下のものから選択される化合物である：

(a) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、ヒドロキシ、-

O (C₁ ~ C₆) アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている) ; および

(b) (C₃ ~ C₁₄) 炭素環 (ここで、(C₃ ~ C₁₄) 炭素環は、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されており、2 個の Z¹ 基が、これらが結合している 1 個または複数個の原子と共に、必要に応じて (C₃ ~ C₇) 炭素環またはヘテロ環を形成する) ; および

(c) アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環 (ここで、アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環はそれぞれ独立して、1 個以上の Z⁷ 基で置換されており、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている) 。

10

【0184】

式 I の化合物の別の具体的な群は、R⁴ が、以下のものから選択される化合物である :

(a) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール (ここで、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル、-OH、-O (C₁ ~ C₆) アルキル、-SH、-S (C₁ ~ C₆) アルキル、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆) アルキルおよび -N ((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換されており、(C₁ ~ C₆) アルキルは、ヒドロキシ、-O (C₁ ~ C₆) アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている) ;

(b) アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環 (ここで、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環はそれぞれ独立して、1 個以上の Z⁷ 基で置換されており、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている) 。

20

【0185】

式 I の化合物の別の具体的な群は、R⁴ が、以下のものから選択される化合物である :

(a) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール (ここで、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル、-OH、-O (C₁ ~ C₆) アルキル、-SH、-S (C₁ ~ C₆) アルキル、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆) アルキルおよび -N ((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換されており、(C₁ ~ C₆) アルキルは、ヒドロキシ、-O (C₁ ~ C₆) アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている) ; および

30

(b) アリール、ヘテロアリールおよび縮合ヘテロ環 (ここで、アリール、ヘテロアリールおよび縮合ヘテロ環はそれぞれ独立して、1 個以上の Z⁷ 基で置換されており、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている) 。

【0186】

式 I の化合物の別の具体的な群は、R⁴ が、以下のものから選択される化合物である :

(a) ヘテロ環 (ここで、ヘテロ環は、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル、-OH、-O (C₁ ~ C₆) アルキル、-SH、-S (C₁ ~ C₆) アルキル、-NH₂、-NH (C₁ ~ C₆) アルキルおよび -N ((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換されており、(C₁ ~ C₆) アルキルは、ヒドロキシ、-O (C₁ ~ C₆) アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている) ; および

40

(b) 縮合ヘテロ環 (ここで、縮合ヘテロ環は、1 個以上の Z⁷ 基で置換されており、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている) 。

【0187】

式 I の化合物の別の具体的な群は、R⁴ が、以下のものから選択される化合物である :

(a) 二環アリール、三環アリール、二環ヘテロ環、三環ヘテロ環、二環ヘテロアリールおよび三環ヘテロアリール (ここで、二環アリール、三環アリール、二環ヘテロ環、三

50

環ヘテロ環、二環ヘテロアリールおよび三環ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、-OH、-O(C₁～C₆)アルキル、-SH、-S(C₁～C₆)アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆)アルキルおよび-N((C₁～C₆)アルキル)₂からそれぞれ独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、(C₁～C₆)アルキルは、ヒドロキシ、-O(C₁～C₆)アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている)；および

(b) 二環アリール、三環アリール、二環ヘテロアリール、三環ヘテロアリール、二環縮合ヘテロ環および三環縮合ヘテロ環(ここで、二環アリール、三環アリール、二環ヘテロアリール、三環ヘテロアリール、二環縮合ヘテロ環および三環縮合ヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上のZ⁷基で置換されており、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている)。

10

【0188】

式Iの化合物の別の具体的な群は、R⁴が、以下のものから選択される化合物である：

(a) 二環ヘテロ環および三環ヘテロ環(ここで、二環ヘテロ環および三環ヘテロ環はそれぞれ、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、-OH、-O(C₁～C₆)アルキル、-SH、-S(C₁～C₆)アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆)アルキルおよび-N((C₁～C₆)アルキル)₂からそれぞれ独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、(C₁～C₆)アルキルは、ヒドロキシ、-O(C₁～C₆)アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている)；および

20

(b) 二環縮合ヘテロ環および三環縮合ヘテロ環(ここで、二環縮合ヘテロ環および三環縮合ヘテロ環はそれぞれ、1個以上のZ⁷基で置換されており、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている)。

【0189】

式Iの化合物の別の具体的な群は、R⁴が、以下のものから選択される化合物である：

(a) 二環ヘテロ環、三環ヘテロ環、二環ヘテロアリールおよび三環ヘテロアリール(ここで、二環ヘテロ環、三環ヘテロ環、二環ヘテロアリールおよび三環ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、-OH、-O(C₁～C₆)アルキル、-SH、-S(C₁～C₆)アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆)アルキルおよび-N((C₁～C₆)アルキル)₂からそれぞれ独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、(C₁～C₆)アルキルは、ヒドロキシ、-O(C₁～C₆)アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている)；および

30

(b) 二環縮合ヘテロ環および三環縮合ヘテロ環(ここで、二環縮合ヘテロ環および三環縮合ヘテロ環はそれぞれ、1個以上のZ⁷基で置換されており、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている)。

【0190】

式Iの化合物の別の具体的な群は、R⁴が、以下のものから選択される化合物である：

(a) 三環ヘテロ環(ここで、三環ヘテロ環は、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、-OH、-O(C₁～C₆)アルキル、-SH、-S(C₁～C₆)アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆)アルキルおよび-N((C₁～C₆)アルキル)₂からそれぞれ独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、(C₁～C₆)アルキルは、ヒドロキシ、-O(C₁～C₆)アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されている)；および

40

(b) 三環縮合ヘテロ環(ここで、三環縮合ヘテロ環は、1個以上のZ⁷基で置換されており、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている)。

【0191】

式Iの化合物の別の具体的な群は、R⁴が、以下のものから選択される化合物である：

50

(a) ($C_3 \sim C_{14}$) 炭素環 (ここで、($C_3 \sim C_{14}$) 炭素環は、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2 個の Z^1 基は、これらが結合している 1 個または複数個の原子と共に、必要に応じて ($C_3 \sim C_7$) 炭素環またはヘテロ環を形成する) ; および

(b) アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環 (ここで、アリール、ヘテロアリールまたはスピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環はそれぞれ独立して、1 個以上の Z^7 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) 。

【0192】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^4 が、アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環から選択され、ここで、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環および架橋ヘテロ環はそれぞれ独立して、1 個以上の Z^7 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

10

【0193】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^4 が、アリール、ヘテロアリールおよび縮合ヘテロ環から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリールおよび縮合ヘテロ環はそれぞれ独立して、1 個以上の Z^7 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

【0194】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^4 が縮合ヘテロ環であり、ここで、縮合ヘテロ環は、1 個以上の Z^7 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

20

【0195】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^4 が、二環アリール、三環アリール、二環ヘテロアリール、三環ヘテロアリール、二環縮合ヘテロ環および三環縮合ヘテロ環から選択され、ここで、二環アリール、三環アリール、二環ヘテロアリール、三環ヘテロアリール、二環縮合ヘテロ環および三環縮合ヘテロ環はそれぞれ独立して、1 個以上の Z^7 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

【0196】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^4 が、二環縮合ヘテロ環および三環縮合ヘテロ環から選択され、ここで、二環縮合ヘテロ環および三環縮合ヘテロ環はそれぞれ、1 個以上の Z^7 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

30

【0197】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^4 が、三環縮合ヘテロ環であり、ここで、三環縮合ヘテロ環が、1 個以上の Z^7 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

【0198】

Z^{10} の具体的な意味は、

(i) ハロ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル ; または

(ii) $-OH$ 、 $-O-$ ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルで必要に応じて置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。

40

【0199】

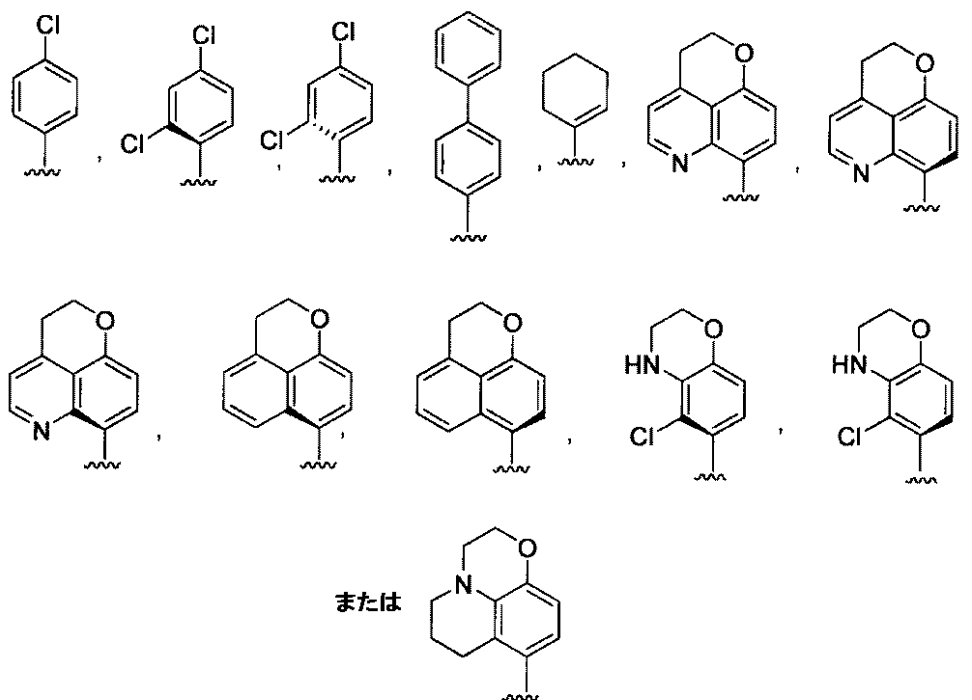
Z^{10} の別の具体的な意味は、ハロである。

【0200】

R^4 の別の具体的な意味は、

【0201】

【化 3 1】



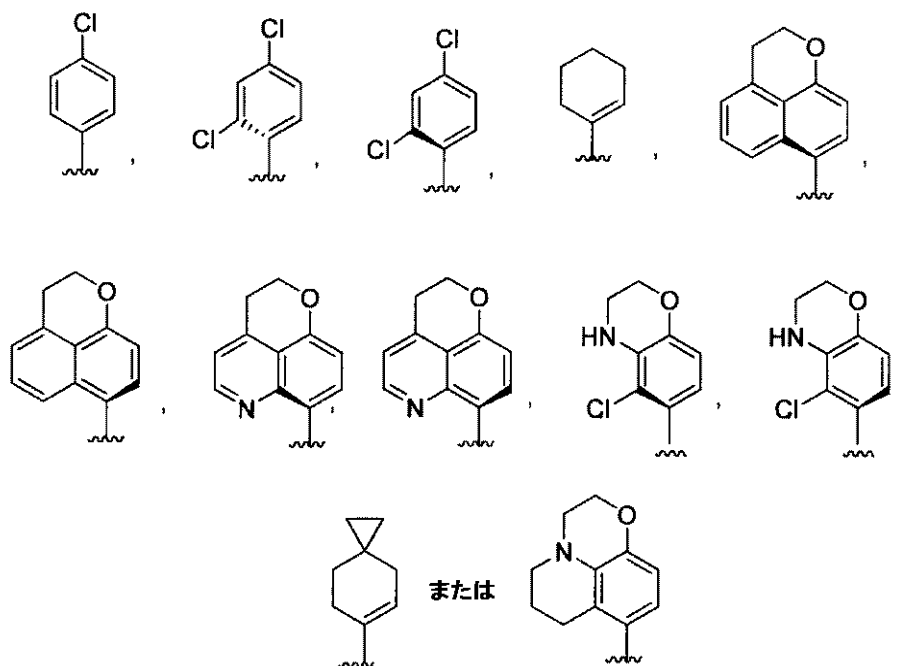
である。

【0 2 0 2】

R⁴ の別の具体的な意味は、

【0 2 0 3】

【化 3 2】



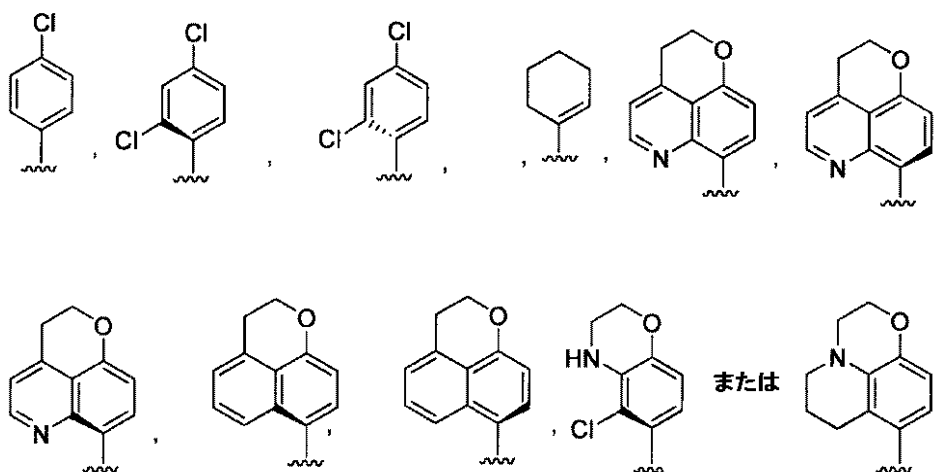
である。

【0 2 0 4】

R⁴ の別の具体的な意味は、

【0 2 0 5】

【化 3 3】



10

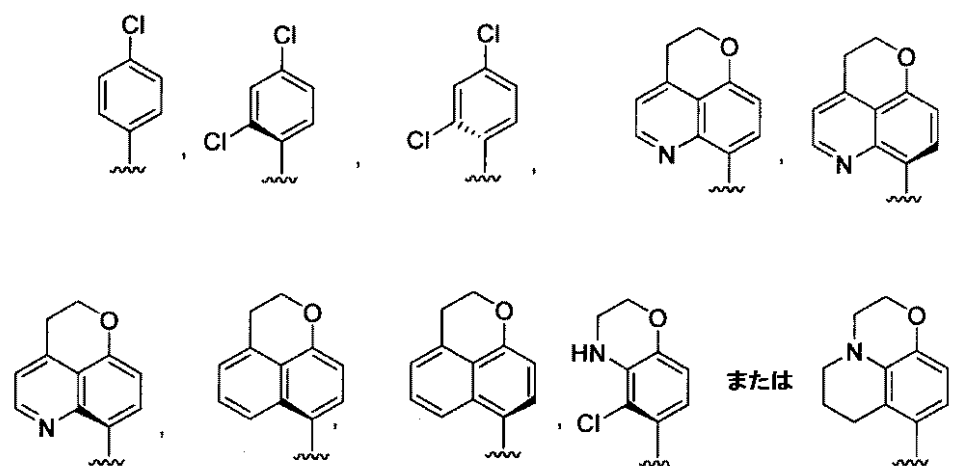
である。

【0206】

R⁴の別の具体的な意味は、

【0207】

【化 3 4】



20

30

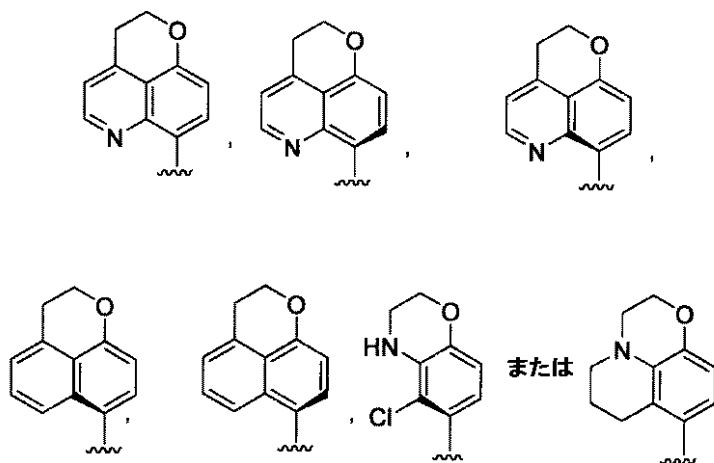
である。

【0208】

R⁴の別の具体的な意味は、

【0209】

【化 3 5】



10

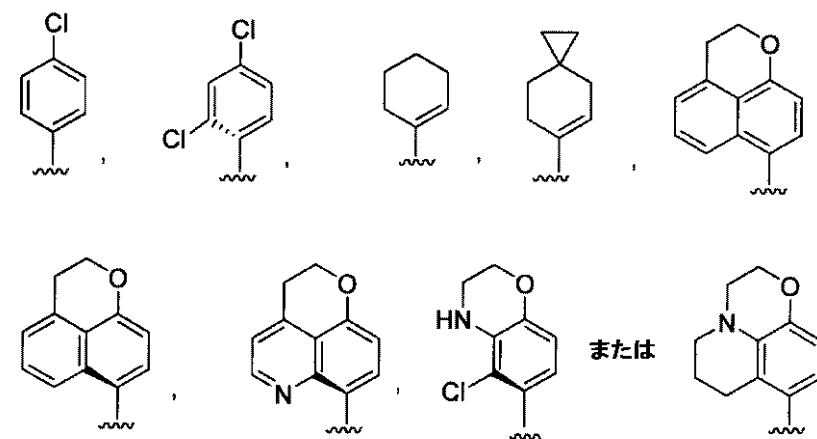
である。

【0 2 1 0】

R⁴ の別の具体的な意味は、

【0 2 1 1】

【化 3 6】



20

である。

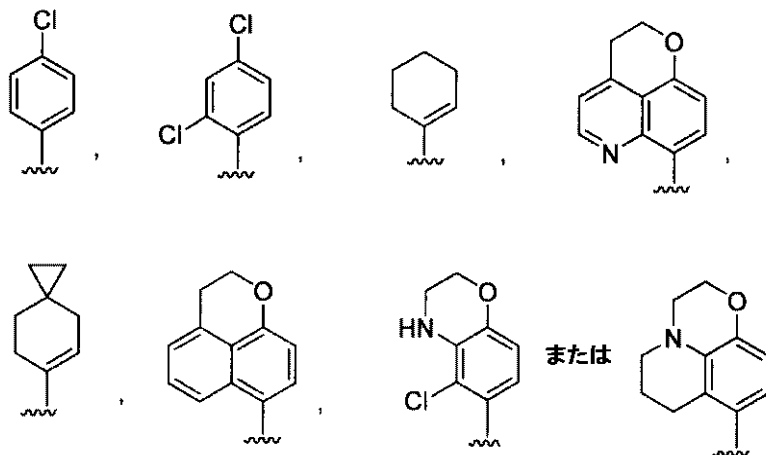
【0 2 1 2】

R⁴ の別の具体的な意味は、

【0 2 1 3】

30

【化 3 7】



10

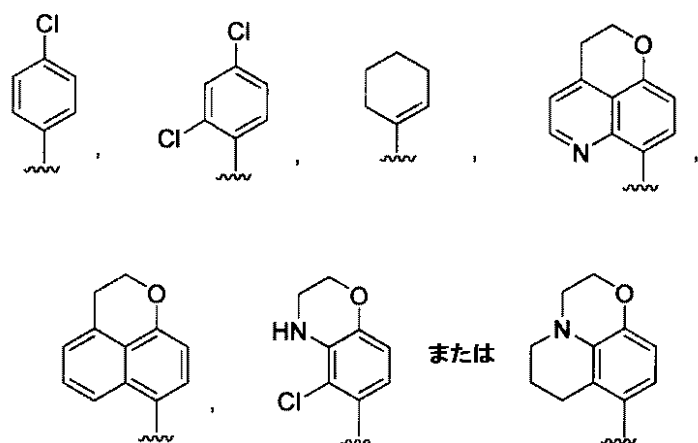
である。

【0 2 1 4】

R⁴ の別の具体的な意味は、

【0 2 1 5】

【化 3 8】



20

30

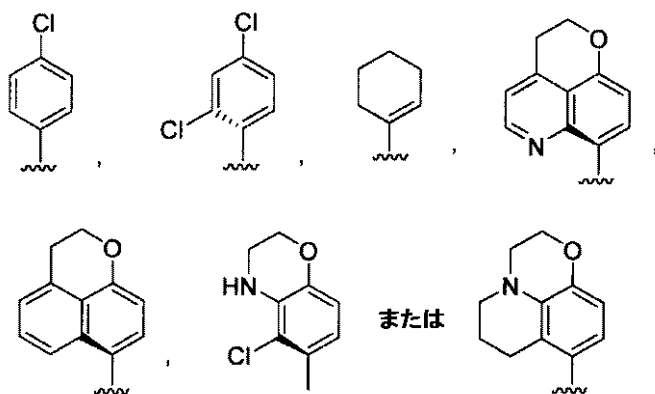
である。

【0 2 1 6】

R⁴ の別の具体的な意味は、

【0 2 1 7】

【化 3 9】



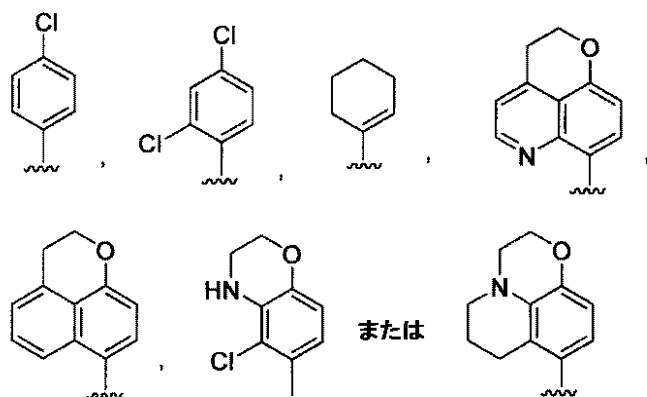
40

である。

【0 2 1 8】

50

R⁴の別の具体的な意味は、
 【0219】
 【化40】

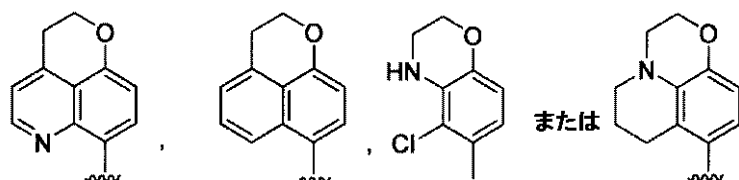


10

である。

【0220】

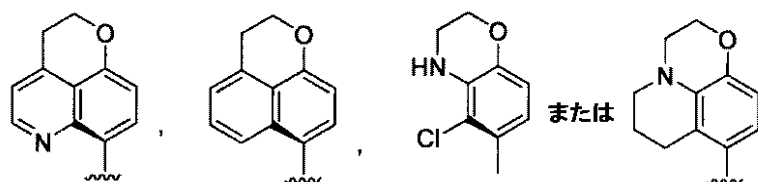
R⁴の別の具体的な意味は、
 【0221】
 【化41】



である。

【0222】

R⁴の別の具体的な意味は、
 【0223】
 【化42】



である。

【0224】

R⁴の別の具体的な意味は、
 【0225】
 【化43】



である。

【0226】

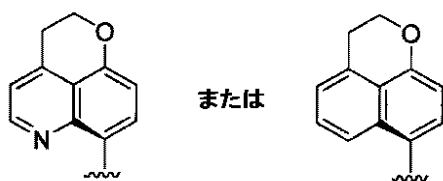
20

30

40

50

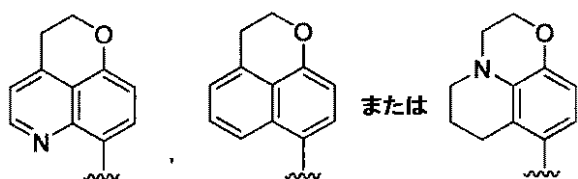
R⁴の別の具体的な意味は、
 【0227】
 【化44】



である。

【0228】

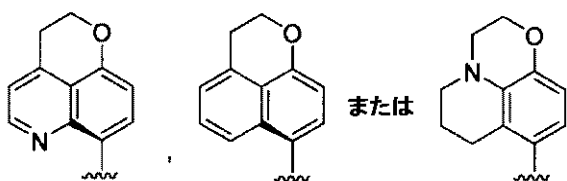
R⁴の別の具体的な意味は、
 【0229】
 【化45】



である。

【0230】

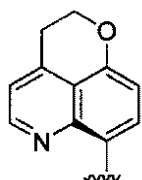
R⁴の別の具体的な意味は、
 【0231】
 【化46】



である。

【0232】

R⁴の別の具体的な意味は、
 【0233】
 【化47】



である。

【0234】

R⁴の別の具体的な意味は、
 【0235】

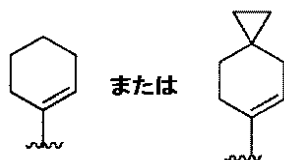
10

20

30

40

【化 4 8】



である。

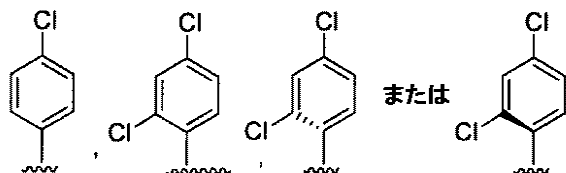
【0 2 3 6】

R⁴ の別の具体的な意味は、

【0 2 3 7】

10

【化 4 9】



である。

【0 2 3 8】

式 I の化合物の別の具体的な群は、R⁴ 置換基が結合している式 I の炭素に関する R⁴ 置換基の立体化学が、(R) 立体化学である化合物である。

20

【0 2 3 9】

式 I の化合物の別の具体的な群は、R⁴ 置換基が結合している式 I の炭素に関する R⁴ 置換基の立体化学が、(S) 立体化学である化合物である。

【0 2 4 0】

式 I の化合物の別の具体的な群は、R⁷ が、以下のものから選択される化合物である：

(a) H、ハロ、(C₁～C₆) アルキルおよび (C₁～C₆) ハロアルキル；

(b) (C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₃～C₇) シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z¹⁰ 基で必要に応じて置換されている）；

30

(c) -C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹、-O-R¹¹、-S-R¹¹、-S(O)-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-C(=O)-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-C(=O)-O-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-O-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-S-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-S(O)-R¹¹ および -(C₁～C₆) アルキル-SO₂-R¹¹（ここで、各 R¹¹ は、独立して、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z¹⁰ 基で必要に応じて置換されている）；

40

(d) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁～C₆) アルキル-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁～C₆) アルキル-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁～C₆) アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ および -(C₁～C₆) アルキル-SO₂-N(R⁹)R¹⁰（ここで、各 R⁹ は、独立して、H、(C₁～C₆) アルキルおよび (C₃～C₇) シクロアルキルから選択され、各 R¹⁰ は、独立して、R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹ および -C(=O)-N(R⁹)R¹¹ から選択され、各 R¹¹ は、独立して、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C

50

$_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(e) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2 -($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^1 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^1 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^1 、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^1 、 $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^1 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^1 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^1 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^1 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^1 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^1 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S-($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^1 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-O-($C_1 \sim C_6$) アルキル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S-($C_1 \sim C_6$) アルキル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O)-($C_1 \sim C_6$) アルキル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-($C_3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^1 およびハロ($C_1 \sim C_6$) アルキル- Z^3 (ここで、任意の($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(f) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、任意の $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1 個以上の Z^3 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1 個以上の Z^4 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(g) ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(h) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環 (ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でもしくはある基の一部として、1 個以上の Z^5 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(i) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび($C_2 \sim C_6$) アルキニルはそれぞれ、1 個以上の Z^6 で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ; および

(j) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- NR_eR_f 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(O)-NR_eR_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2NR_eR_f$ (ここで、各($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)。

【0241】

10

20

30

40

50

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である：

- (a) H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；
- (b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている）；
- (c) $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ （ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている）；
- (d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ （ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている）；
- (e) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール（ここで、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリールは、それぞれ 1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；
- (f) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル（ここで、 $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個以上の Z^3 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、X は O である）；
- (g) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；
- (h) アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環（ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環はそれぞれ、1 個以上の Z^5 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；
- (i) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1 個以上の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；
- (j) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_e R_f$ （ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルはそれぞれ、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）。

【0242】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である：

- (a) H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；
- (b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている）；
- (c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ （ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリー

ル、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている)；

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている)；

10

(e) $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環および $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-$ アリール (ここで、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環および $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-$ アリールはそれぞれ、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(f) $-X(C_1\sim C_6)$ アルキル (ここで、 $-X(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^3 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、XはOである)；

(g) $(C_1\sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

20

(h) アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環 (ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環はそれぞれ、1個以上の Z^5 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

(i) $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2\sim C_6)$ アルキニル (ここで、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2\sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1個以上の Z^6 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；および

(j) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-NR_eR_f$ (ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルはそれぞれ、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)。

30

【0243】

式Iの化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である：

(a) H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル；

(b) $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール (ここで、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている)；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている)；

40

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およ

50

(e) - (C₂ ~ C₆) アルキニル - (C₃ ~ C₇) 炭素環および - (C₂ ~ C₆) アルキニル - アリール (ここで、- (C₂ ~ C₆) アルキニル - (C₃ ~ C₇) 炭素環および - (C₂ ~ C₆) アルキニル - アリールはそれぞれ、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている) ;

$$(g) = N R_e R_f o$$

10

(a) (C₁ ~ C₆) ハロアルキル；および

【 0 2 4 5 】

(a) (C₁ ~ C₆) アルキルおよび (C₁ ~ C₆) ハロアルキル;

20

(d) - (C₂ ~ C₆) アルキニル - (C₃ ~ C₇) 炭素環および - (C₂ ~ C₆) アルキニル - アリール (ここで、- (C₂ ~ C₆) アルキニル - (C₃ ~ C₇) 炭素環および - (C₂ ~ C₆) アルキニル - アリールはそれぞれ、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている) ;

30

(g) (C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) 炭素環および (C₂~C₆) アルキニル (ここで、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) 炭素環および (C₂~C₆) アルキニルはそれぞれ、1 個以上の Z⁶ 基で置換されており、1 個以上の Z¹ 基で必要に応じて置換されている)。

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である：

40

(c) - (C₁ ~ C₆) アルキル-R^{1 1} (ここで、各R^{1 1}は、独立して、(C₃ ~ C₇) シクロアルキルおよびアリアルから選択され、任意のアリアルは、1 個以上のZ^{1 0} 基で必要に応じて置換されている) ;

(e) ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)；

50

(f) アリール（ここで、アリールは、1個以上の Z^5 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；および

(g) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニル（ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニルはそれぞれ、1個以上の Z^6 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）。

【0247】

式Iの化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である：

(a) ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル；

(b) ($C_2 \sim C_6$) アルキニルおよびアリール（ここで、任意のアリールは、1個以上の Z^{10} 基で必要に応じて置換されている）；

(c) ($C_1 \sim C_6$) アルキル（ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；および

(d) アリール（ここで、アリールは、1個以上の Z^5 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）。

【0248】

式Iの化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である：

(a) ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル；および

(b) ($C_2 \sim C_6$) アルキニルおよびアリール（ここで、任意のアリールは、1個以上の($C_1 \sim C_6$) アルキルで必要に応じて置換されている）。

【0249】

式Iの化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニルから選択される化合物である。

【0250】

式Iの化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である：

(a) $-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - SO_2 - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{13}$ 、 $-C(O) - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{13}$ 、 $-O - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{13}$ 、 $-S - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{13}$ 、 $-S(O) - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{13}$ 、 $-SO_2 - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{14}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - C(O) - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - C(O) - O - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - O - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - S - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^{13}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - O - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - (C_3 \sim C_7) \text{ 炭素環}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - S - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - (C_3 \sim C_7) \text{ 炭素環}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - S(O) - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - (C_3 \sim C_7) \text{ 炭素環}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - SO_2 - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - (C_3 \sim C_7) \text{ 炭素環}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) \text{ アルケニル} - (C_1 \sim C_6) \text{ ハロアルキル}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) \text{ アルケニル} - (C_1 \sim C_6) \text{ ハロアルキル}$ 、 $-(C_3 \sim C_7) \text{ ハロ炭素環}$ 、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O - (C_3 \sim C_7) \text{ 炭素環}$ 、 $-NR_a SO_2 O \text{ アリール}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) \text{ アルケニル} - (C_3 \sim C_7) \text{ 炭素環}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) \text{ アルケニル} - \text{アリール}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) \text{ アルケニル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) \text{ アルケニル} - \text{ヘテロ環}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) \text{ アルキニル} - (C_3 \sim C_7) \text{ 炭素環}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) \text{ アルキニル} - \text{アリール}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) \text{ アルキニル} - \text{ヘテロアリール}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) \text{ アルキニル} - \text{ヘテロ環}$ 、 $-(C_3 \sim C_7) \text{ 炭素環} - Z^1$ および $-\text{ハロ} - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} - Z^3$ （ここで、任意の($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、単独でもしくはある基の一部として、それぞれ、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(b) $-X(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル}$ 、 $-X(C_1 \sim C_6) \text{ ハロアルキル}$ 、 $-X(C_2 \sim C_6) \text{ アルケニル}$ 、 $-X(C_2 \sim C_6) \text{ アルキニル}$ および $-X(C_3 \sim C_7) \text{ 炭素環}$ （ここで、 $-X(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル}$ および $-X(C_1 \sim C_6) \text{ ハロアルキル}$ はそれぞれ、

10

20

30

40

50

1 個以上の Z^3 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、
 $-X$ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 $-X$ ($C_2 \sim C_6$) アルキニルおよび $-X$ ($C_3 \sim C_7$)
炭素環はそれぞれ、1 個以上の Z^4 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に
に応じて置換されている) ;

(c) ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上の Z^2
基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(d) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよ
び $-X$ ヘテロ環 (ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、単独でも
しくはある基の一部として、1 個以上の Z^5 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必
要に応じて置換されている) ;

(e) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケ
ニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$)
炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニルはそれぞれ、1
個以上の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;
および

(f) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2 NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル
 $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$
および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2 NR_e R_f$ (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルはそれぞれ、1 個
以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている)。

【0251】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である：

(a) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-(C_2 \sim C_6)$ アル
キニル $-アリール$ (ここで、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環およ
び $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-アリール$ はそれぞれ、1 個以上の Z^1 基で必要に
に応じて置換されている) ;

(b) $-X$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、 $-X$ ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以
上の Z^3 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、 X は O
である) ;

(c) ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上の Z^2
基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(d) アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環 (ここで、アリール、ヘテロアリール
およびヘテロ環はそれぞれ、1 個以上の Z^5 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必
要に応じて置換されている) ;

(e) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケ
ニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$)
炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニルはそれぞれ、1
個以上の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;
および

(f) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$
(R_f (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されて
いる)。

【0252】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^7 が ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルであり、ここで
、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルが、1 個以上の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1
基で必要に応じて置換されている化合物である。

【0253】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である：

(a) $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-(C_2 \sim C_6)$ アル
キニル $-アリール$ (ここで、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環およ

10

20

30

40

50

びー ($C_2 \sim C_6$) アルキニル-アリールはそれぞれ、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(b) ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(c) アリール (ここで、アリールは、1 個以上の Z^5 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ; および

(d) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環および ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環および ($C_2 \sim C_6$) アルキニルはそれぞれ、1 個以上の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) 。

10

【0254】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である :

(a) - ($C_2 \sim C_6$) アルキニル- ($C_3 \sim C_7$) 炭素環および- ($C_2 \sim C_6$) アルキニル-アリール (ここで、- ($C_2 \sim C_6$) アルキニル- ($C_3 \sim C_7$) 炭素環および- ($C_2 \sim C_6$) アルキニル-アリールはそれぞれ、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(b) ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(c) アリール (ここで、アリールは、1 個以上の Z^5 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ; および

20

(d) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニルはそれぞれ、1 個以上の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) 。

【0255】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、以下のものから選択される化合物である :

(a) ($C_1 \sim C_6$) アルキル (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ; および

(b) アリール (ここで、アリールは、1 個以上の Z^5 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている) 。

【0256】

30

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^{7a} が、以下のものから選択される化合物である :

(a) H、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル ;

(b) ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール ;

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される) ; および

40

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキルおよび ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1$

50

$\sim C_6$) アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、

R^{7a} の任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の Z^{10} 基で必要に応じて置換されており、 R^{7a} は、OH ではない）。

【0257】

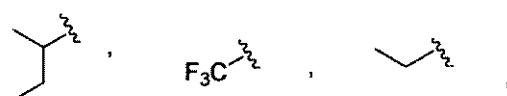
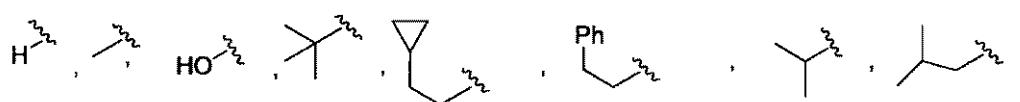
式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^7 が、 R^7 について上で列挙した意味のいずれかを有するが、但し、 R^7 が OH ではない化合物である。 10

【0258】

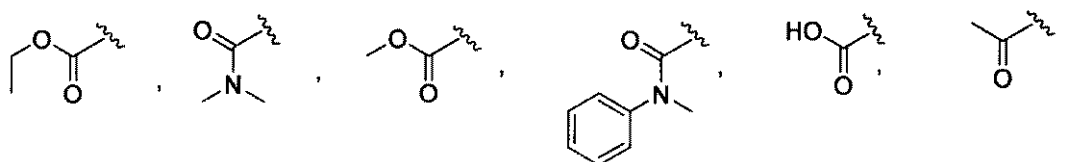
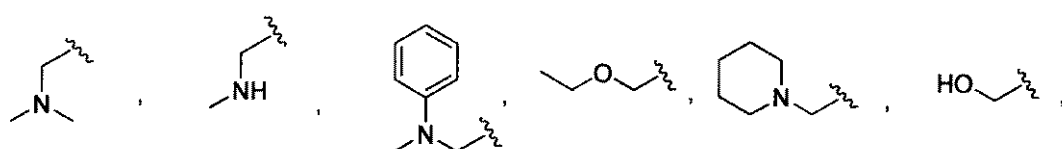
R^7 の別の具体的な意味は、

【0259】

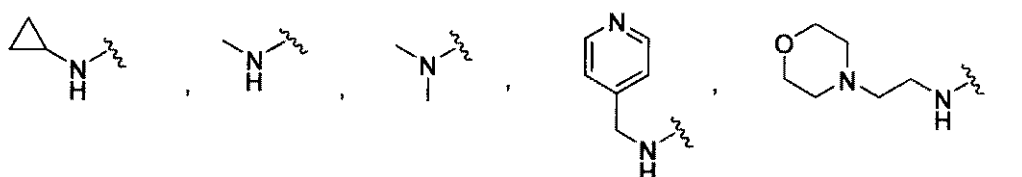
【化 5 0】



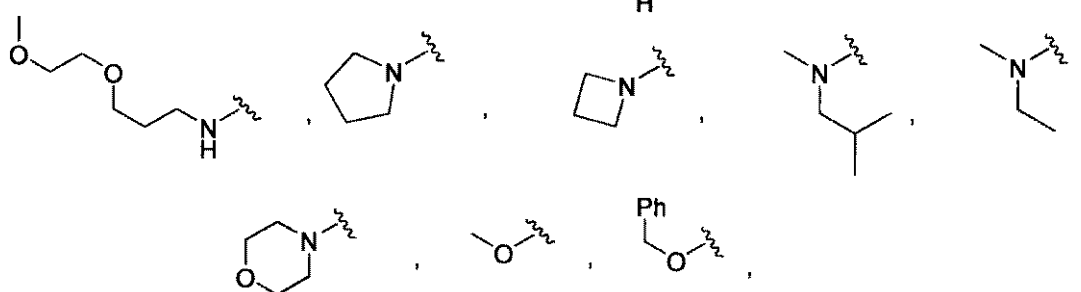
10



20



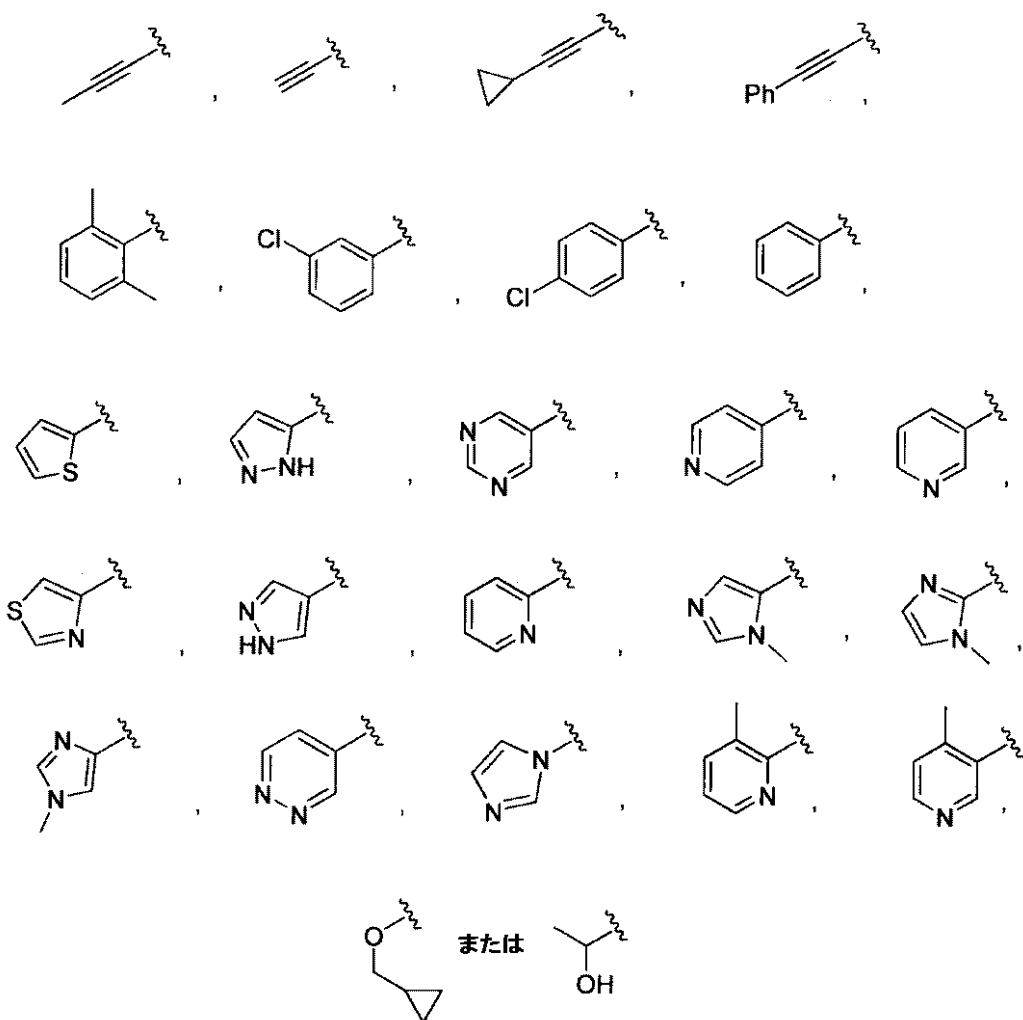
30



40

【 0 2 6 0】

【化 5 1】



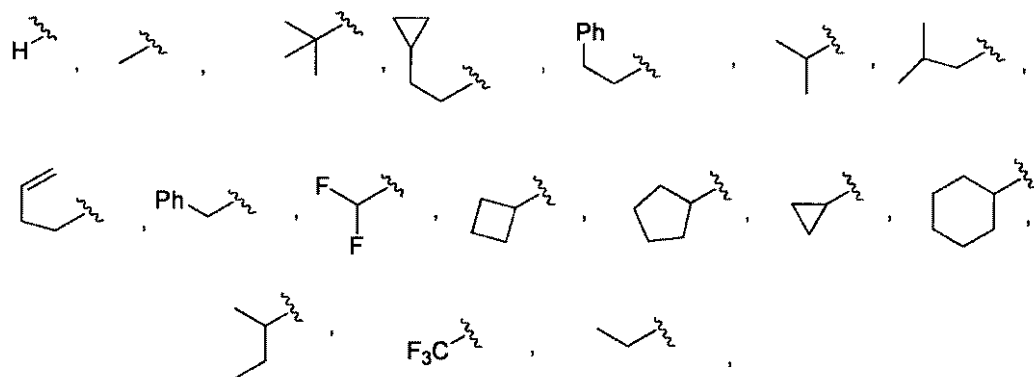
である。

【 0 2 6 1 】

$\mathbb{R}^7$ の別の具体的な意味は、

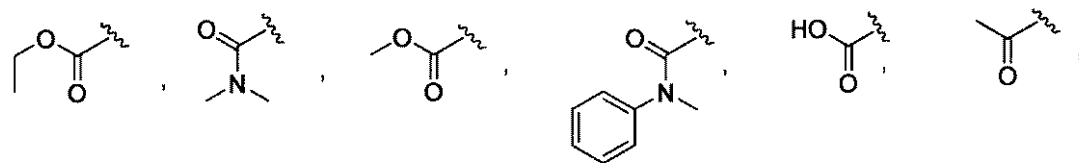
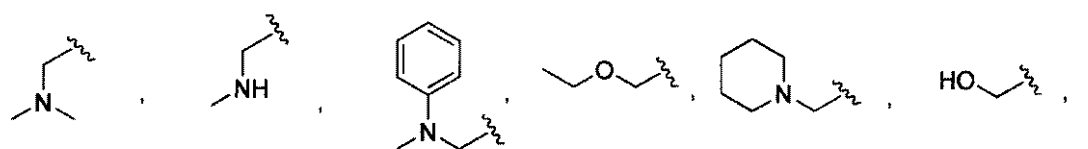
【 0 2 6 2 】

【化 5 2】

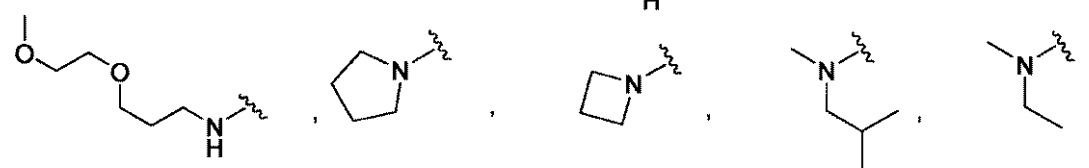
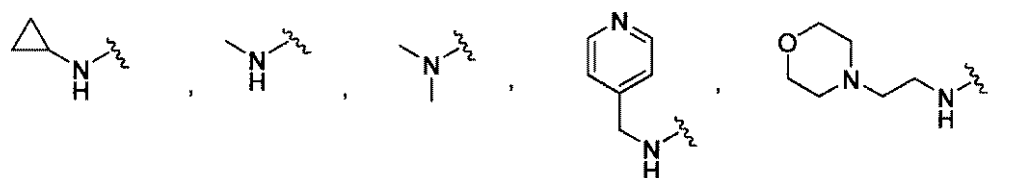


【 0 2 6 3 】

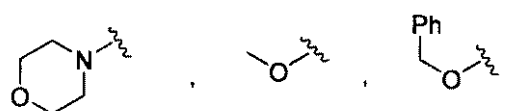
【化 5 3】



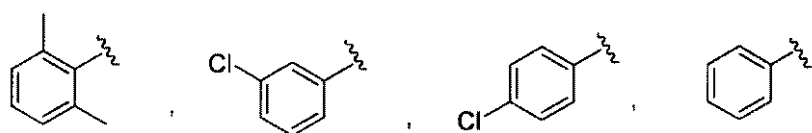
10



20

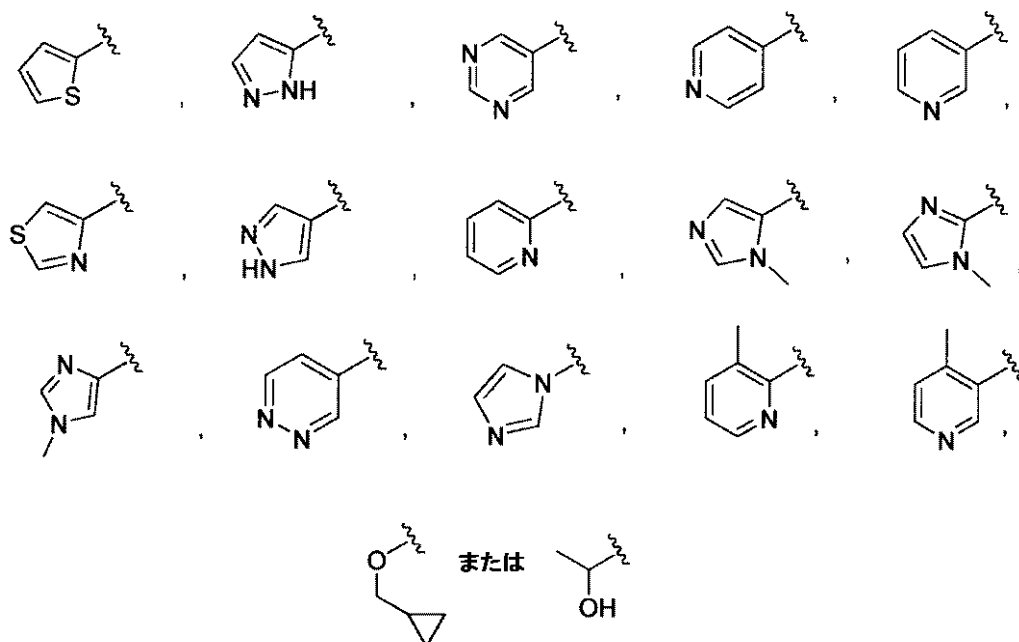


30



【 0 2 6 4】

【化 5 4】



10

である。

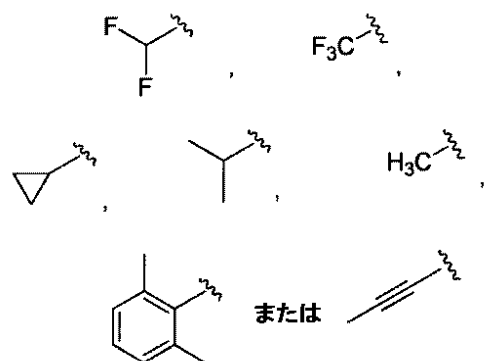
20

【0 2 6 5】

 R^7 の別の具体的な意味は、

【0 2 6 6】

【化 5 5】



30

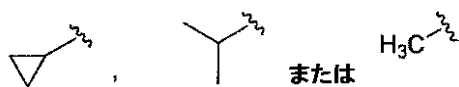
である。

【0 2 6 7】

 R^7 の別の具体的な意味は、

【0 2 6 8】

【化 5 6】



40

である。

【0 2 6 9】

 R^7 の別の具体的な意味は、

【0 2 7 0】

【化 5 7】



である。

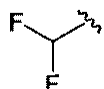
【0 2 7 1】

R⁷ の別の具体的な意味は、

【0 2 7 2】

【化 5 8】

10



である。

【0 2 7 3】

式 I n、I o、I p および I q の化合物の別の具体的な群は、W が、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z¹ 基で必要に応じて置換された 5 員環のヘテロアリールである化合物である。

【0 2 7 4】

式 I n、I o、I p および I q の化合物の別の具体的な群は、W が、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z¹ 基でそれぞれ必要に応じて置換されたイミダゾリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルである化合物である。

20

【0 2 7 5】

Z¹ の具体的な意味は、-(C₁~C₆) アルキルまたは-アリールであり、ここで、Z¹ の任意の (C₁~C₆) アルキルまたはアリールは、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）のハロゲン、-OH、-OR_b、-CN、-NR_aC(O)₂R_b、-ヘテロアリール、-ヘテロ環、-Oヘテロアリール、-Oヘテロ環、-NHヘテロアリール、-NHヘテロ環または-S(O)₂NR_cR_d で必要に応じて置換されている。

【0 2 7 6】

30

式 I の化合物の別の具体的な群は、R^{1 3 a} が、以下のものから選択される化合物である：

(a) R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)-O-R^{1 1}、-O-R^{1 1}、-S-R^{1 1}、-S(O)-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-(C₁~C₆) アルキル-R^{1 1}、-(C₁~C₆) アルキル-C(=O)-R^{1 1}、-(C₁~C₆) アルキル-C(=O)-O-R^{1 1}、-(C₁~C₆) アルキル-O-R^{1 1}、-(C₁~C₆) アルキル-S-R^{1 1}、-(C₁~C₆) アルキル-S(O)-R^{1 1} および -(C₁~C₆) アルキル-SO₂-R^{1 1}（ここで、各 R^{1 1} は、独立して、H、(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆) アルキニル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₃~C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1 個以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の Z^{1 1} 基で必要に応じて置換されている）；および

40

(b) -C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-SO₂-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆) アルキル-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆) アルキル-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁~C₆) アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0} および -(C₁~C₆) アルキル-SO₂-N(R⁹)R^{1 0}（ここで、各 R⁹ は、独立して、H、(C₁~C₆) アルキルおよび (C₃~C₇) シクロアルキルから選択され、各 R^{1 0} は、独立して、R^{1 1}、-(C₁~C₆) アルキル-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)-O-R^{1 1} および -C(=O)-N(R⁹)R^{1 1}（ここで、各 R^{1 1} は、独立して、H、(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₂~C₆)

50

₆) アルキニル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個または3個)のZ^{1 1}基で必要に応じて置換されており、但し、R^{1 3 a}はHではない)。

【0277】

式Iの化合物の別の具体的な群は、R^{1 3 a}が、以下のものから選択される化合物である：

(a) R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)-O-R^{1 1}、-O-R^{1 1}、-S-R^{1 1}、-S(O)-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-(C₁～C₆) アルキル-R^{1 1}、-(C₁～C₆) アルキル-C(=O)-R^{1 1}、-(C₁～C₆) アルキル-C(=O)-O-R^{1 1}、-(C₁～C₆) アルキル-O-R^{1 1}、-(C₁～C₆) アルキル-S-R^{1 1}、-(C₁～C₆) アルキル-S(O)-R^{1 1}および-(C₁～C₆) アルキル-SO₂-R^{1 1}(ここで、各R^{1 1}は、独立して、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個または3個)のZ^{1 1}基で必要に応じて置換されている)；および

(b) -C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-SO₂-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁～C₆) アルキル-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁～C₆) アルキル-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}、-(C₁～C₆) アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R^{1 0}および-(C₁～C₆) アルキル-SO₂-N(R⁹)R^{1 0}(ここで、各R⁹は、独立して、H、(C₁～C₆) アルキルおよび(C₃～C₇) シクロアルキルから選択され、各R^{1 0}は、独立して、R^{1 1}、-(C₁～C₆) アルキル-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)OR^{1 1}および-C(=O)N(R⁹)R^{1 1}から選択され、各R^{1 1}は、独立して、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個または3個)のZ^{1 1}基で必要に応じて置換されている)。

【0278】

式Iの化合物の別の具体的な群は、R^{1 3}が、以下のものから選択される化合物である：

(a) R^{1 1}および-(C₁～C₆) アルキル-R^{1 1}(ここで、各R^{1 1}は、独立して、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個または3個)のZ^{1 1}基で必要に応じて置換されている)；

(b) -(C₁～C₆) アルキル-N(R⁹)R^{1 0}(ここで、各R⁹は、独立して、H、(C₁～C₆) アルキルおよび(C₃～C₇) シクロアルキルから選択され、各R^{1 0}は、独立して、R^{1 1}、-(C₁～C₆) アルキル-R^{1 1}、-SO₂-R^{1 1}、-C(=O)-R^{1 1}、-C(=O)OR^{1 1}および-C(=O)N(R⁹)R^{1 1}から選択され、各R^{1 1}は、独立して、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個または3個)のZ^{1 1}基で必要に応じて置換されている)；

(c) (C₁～C₆) アルキル(ここで、(C₁～C₆) アルキルは、1個以上のZ²基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ^{1 1}基で必要に応じて置換されている)；

(d) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環（ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^5 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(e) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^6 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；および

(f) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_e R_f$ （ここで、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_e R_f$ は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）。

【0279】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^{13} が、以下のものから選択される化合物である：

(a) R^{11} および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} （ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個または3個）の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている）；

(b) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ （ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個または3個）の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている）；

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で必要に応じて置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(d) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環（ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^5 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(e) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^6 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；および

(f) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR_e R_f$ （ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）。

【0280】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R^{13} が、以下のものから選択される化合物である：

10

20

30

40

50

(a) R^{11} および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} (ここで、各 R^{11} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個または3個)の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている) ; および

(b) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-N(R^9) R^{10} (ここで、各 R^9 は、独立して、H および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびアリールから選択され、アリールは、1個以上(例えば、1個、2個または3個)の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている)。

【0281】

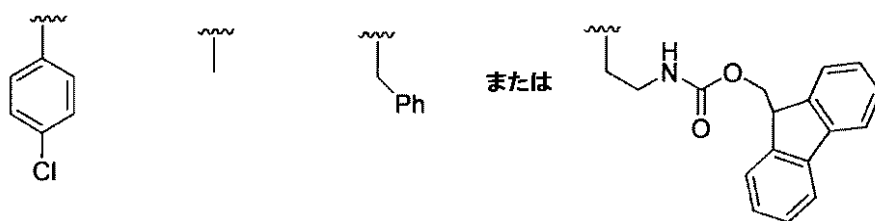
R^{13} の別の具体的な意味は、Hである。

【0282】

R^{13} の別の具体的な意味は、

【0283】

【化59】



である。

【0284】

式 I の化合物の別の具体的な群は、 R_g が、独立して、 $-OR_a$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、 R_g の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールが、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)の Z^1 基で必要に応じて置換されている化合物である。

【0285】

1つの実施形態では、本発明は、式 I の化合物である本発明の化合物：

[式中、

G^1 が N であり、 G^2 が CR^8 であり、点線の結合が二重結合であるか；または

G^1 が CR^5 であり、 G^2 が N であり、点線の結合が二重結合であるか；または

G^1 が CR^5 であり、 G^2 が NR^{13} であり、点線の結合が単結合であり、 R^7 がオキソ(=O)基であり；

R^2 が、 R^{2a} または R^{2b} であり；

R^3 が、 R^{3a} または R^{3b} であり；

$R^{3'}$ が、 $R^{3a'}$ または $R^{3b'}$ であり；

R^4 が、 R^{4a} または R^{4b} であり；

R^5 が、 R^{5a} または R^{5b} であり；

R^6 が、 R^{6a} または R^{6b} であり；

R^7 が、 R^{7a} または R^{7b} であり；

R^8 が、 R^{8a} または R^{8b} であり；

R^{13} が、 R^{13a} または R^{13b} であり；

R^{1a} が、以下：

(a) H、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール；

10

20

30

40

50

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される) ; および

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される) ;

から選択され、

R^{1a} の任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1 個以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の Z^{10} 基で必要に応じて置換されており ;

R^{1b} は、以下 :

(a) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_6)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $C(O)-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1\sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル- $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3\sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル- $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール- $(C_2\sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環- Z^1 または $-H$ (ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、アリールまたはヘテロアリールは、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環は、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2 個の Z^1 基

10

20

30

40

50

は、これらが結合している 1 個または複数個の原子と共に、必要に応じて、炭素環またはヘテロ環を形成し、炭素環またはヘテロ環は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1 個以上の Z^2 基で置換されており、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルは、1 個以上の Z^3 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^4 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環（任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^5 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ （ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルはそれぞれ、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）の Z^6 基で置換されており、1 個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

から選択され、

R^{2a} は、以下：

(a) H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、ヘテロアリール、ハロ、ニトロおよびシアノ；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ （ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリールおよびヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールはそれぞれ、1 個以上（例えば、1 個、2 個または 3 個）の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている）；

(d) $-OH$ 、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロ環および $-O$ ヘテロアリール；

(e) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$

10

20

30

40

50

アルキル-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、および-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-N(R⁹)R¹⁰(ここで、各R⁹は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₃~C₇)シクロアルキルから選択され、各R¹⁰は、独立して、R¹¹、-(C₁~C₆)アルキル-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹および-C(=O)N(R⁹)R¹¹から選択され、各R¹¹は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される)；

から選択され、

R^{2b}は、以下：

(a) -(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-S(O)-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルケニル-(C₁~C₆)ハロアルキル、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₁~C₆)ハロアルキル、-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-S-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-S(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-SO₂-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-Z¹⁴、-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-O-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₁~C₆)アルキル-S-(C₁~C₆)アルキル-Z¹³、-(C₃~C₇)ハロ炭素環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃~C₇)炭素環、-NR_aSO₂Oアリール、-(C₂~C₆)アルケニル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルケニル-アリール、-(C₂~C₆)アルケニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆)アルケニル-ヘテロ環、-(C₂~C₆)アルキニル-(C₃~C₇)炭素環、-(C₂~C₆)アルキニル-アリール、-(C₂~C₆)アルキニル-ヘテロアリール、-(C₂~C₆)アルキニル-ヘテロ環、-(C₃~C₇)炭素環-Z¹または-ハロ(C₁~C₆)アルキル-Z³(ここで、(C₁~C₆)アルキル、-(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)炭素環、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、アリールまたはヘテロアリールはそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環(スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環または架橋二環式炭素環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されており、2個のZ¹基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、(C₃~C₇)炭素環またはヘテロ環を形成し、(C₃~C₆)炭素環またはヘテロ環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

(c) (C₁~C₆)アルキル(ここで、(C₁~C₆)アルキルは、1個以上のZ²基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

(d) -X(C₁~C₆)アルキル、X(C₁~C₆)ハロアルキル、X(C₂~C₆)アルケニル、-X(C₂~C₆)アルキニルおよび-X(C₃~C₇)炭素環(ここで、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)ハロアルキルはそれぞれ、1個以上のZ³基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されており、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニルおよび(C₃~C₇)炭素環はそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁴基で置換されており、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

10

20

30

40

50

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環（ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環はそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^5 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^6 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

10

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ （ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^6 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

から選択され、

R^{3a} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロアリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロ環および $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-$ ヘテロアリール（ここで、 R^{3a} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソおよび $-CN$ から選択される1個以上（例えば、1個、2個または3個）の基で必要に応じて置換されており、 R^{3a} の任意の $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、オキソおよび $-CN$ から選択される1個以上（例えば、1個、2個または3個）の基で必要に応じて置換されており； $R^{3a'}$ はHであり；

20

30

R^{3b} は、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル OH 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-O-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-S-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a R_b$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $OC(O)-NR_c R_d$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-C(O)-OR_b$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-C(O)-NR_a R_b$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_c R_d$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a SO_2NR_c R_d$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a SO_2O(C$

40

50

$3 \sim C_7$) 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ ヘテロ環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $OC(O)-NR_cR_d$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-C(O)-OR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ ヘテロ環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_a-SO_2-NR_cR_d$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aSO_2O$ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2$ ヘテロアリールまたは $-SO_2$ ヘテロ環であり、ここで、 R^{3b} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロアリールまたはヘテロ環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており； $R^{3b'}$ は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであるか；または、 R^{3b} および $R^{3b'}$ は、これらが結合している炭素と共に、ヘテロ環または $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環を形成し、 R^{3b} および $R^{3b'}$ とこれらが結合している炭素とを合わせたヘテロ環または $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており；

R^{4a} は、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、 R^{4a} の任意のアリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ からそれぞれ独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の基で必要に応じて置換されており、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、ヒドロキシ、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、シアノまたはオキソで必要に応じて置換されており；

R^{4b} は、以下：

(a) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(b) $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環（ここで、 $(C_3 \sim C_{14})$ 炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成する）；

10

20

30

40

50

(c) スピロヘテロ環または架橋ヘテロ環（ここで、スピロヘテロ環または架橋ヘテロ環はそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成する）；

(d) アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環または架橋ヘテロ環（ここで、アリール、ヘテロアリール、スピロヘテロ環、縮合ヘテロ環または架橋ヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上の Z^7 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；
から選択されるか、または

R^4 および R^3 は、これらが結合している原子と共に、大環状ヘテロ環または大環状炭素環を形成し、 R^4 および R^3 とこれらが結合している原子とを合わせた任意の大環状ヘテロ環または大環状炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されていてもよく； $R^{3b'}$ は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^{5a} は、以下：

(a) ハロ、ニトロおよびシアノ；

(b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- SO_2-R^{11} （ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個または3個）の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている）；

(c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ （ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され；

R^{5b} は、以下：

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^1 または $-ハロ(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^3 （ここ

10

20

30

40

50

で、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) 炭素環、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、アリールまたはヘテロアリールはそれぞれ、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環(ここで、スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環または架橋二環式炭素環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されており、2個のZ¹基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、(C₃～C₇)炭素環またはヘテロ環を形成し、(C₃～C₇)炭素環またはヘテロ環は、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

10

(c) (C₁～C₆) アルキル(ここで、(C₁～C₆) アルキルは、1個以上のZ²基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

(d) -X(C₁～C₆) アルキル、-X(C₁～C₆) ハロアルキル、-X(C₂～C₆) アルケニル、-X(C₂～C₆) アルキニルおよび-X(C₃～C₇) 炭素環(ここで、(C₁～C₆) アルキルまたは(C₁～C₆) ハロアルキルはそれぞれ、1個以上のZ³基で置換されており、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されており、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニルおよび(C₃～C₇) 炭素環はそれぞれ独立して、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁴基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

20

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、-Xアリール、-Xヘテロアリールおよび-Xヘテロ環(ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁵基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

(f) (C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) 炭素環、(C₂～C₆) アルケニルおよび(C₂～C₆) アルキニル(ここで、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₃～C₇) 炭素環、(C₂～C₆) アルケニルおよび(C₂～C₆) アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁶基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；ならびに

30

(g) -NR_eR_f、-C(O)NR_eR_f、-OC(O)NR_eR_f、-SO₂NR_eR_f、-(C₁～C₆) アルキル-NR_eR_f、-(C₁～C₆) アルキルC(O)-NR_eR_f、-(C₁～C₆) アルキル-O-C(O)-NR_eR_fおよび-(C₁～C₆) アルキル-SO₂NR_eR_f(ここで、(C₁～C₆) アルキルはそれぞれ独立して、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ⁶基で置換されており、1個以上(例えば、1個、2個、3個、4個または5個)のZ¹基で必要に応じて置換されている)；

40

から選択され、

R^{6a}は、以下：

(a) H、ハロ、(C₁～C₆) アルキルおよび(C₁～C₆) ハロアルキル；

(b) (C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₃～C₇) シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリール；

(c) -C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹、-O-R¹¹、-S-R¹¹、-S(O)-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-C(=O)-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-C(=O)-O-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-O-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-S-R¹¹、-(C₁～C₆) アルキル-S(O)-R¹¹および-(C₁～C₆) アルキル

50

—SO₂—R^{1 1}（ここで、各R^{1 1}は、独立して、H、（C₁～C₆）アルキル、（C₂～C₆）アルケニル、（C₂～C₆）アルキニル、（C₁～C₆）ハロアルキル、（C₃～C₇）シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される）；および

（d）—N（R⁹）R^{1 0}、—C（=O）—N（R⁹）R^{1 0}、—O—C（=O）—N（R⁹）R^{1 0}、—SO₂—N（R⁹）R^{1 0}、—（C₁～C₆）アルキル—N（R⁹）R^{1 0}、—（C₁～C₆）アルキル—C（=O）—N（R⁹）R^{1 0}、—（C₁～C₆）アルキル—O—C（=O）—N（R⁹）R^{1 0}および—（C₁～C₆）アルキル—SO₂—N（R⁹）R^{1 0}（ここで、各R⁹は、独立して、H、（C₁～C₆）アルキルおよび（C₃～C₇）シクロアルキルから選択され、

各R^{1 0}は、独立して、R^{1 1}、—（C₁～C₆）アルキル—R^{1 1}、—SO₂—R^{1 1}、—C（=O）—R^{1 1}、—C（=O）OR^{1 1}および—C（=O）N（R⁹）R^{1 1}から選択され、各R^{1 1}は、独立して、H、（C₁～C₆）アルキル、（C₂～C₆）アルケニル、（C₂～C₆）アルキニル、（C₁～C₆）ハロアルキル、（C₃～C₇）シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される）；

R^{1 a}の任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上（例えば、1個、2個または3個）のZ^{1 0}基で必要に応じて置換されており；

R^{6 b}は、以下：

（a）—（C₁～C₆）アルキル—O—（C₁～C₆）アルキル—（C₃～C₇）炭素環、—（C₁～C₆）アルキル—S—（C₁～C₆）アルキル—（C₃～C₇）炭素環、—（C₁～C₆）アルキル—S（O）—（C₁～C₆）アルキル—（C₃～C₇）炭素環、—（C₁～C₆）アルキル—SO₂—（C₁～C₆）アルキル—（C₃～C₇）炭素環、—（C₂～C₆）アルケニル—（C₁～C₆）ハロアルキル、—（C₂～C₆）アルキニル—（C₁～C₆）ハロアルキル、—ハロ（C₃～C₇）炭素環、—NR_aSO₂NR_cR_d、—NR_aSO₂O（C₃～C₇）炭素環、—NR_aSO₂Oアリール、—（C₂～C₆）アルケニル—（C₃～C₇）炭素環、—（C₂～C₆）アルケニル—アリール、—（C₂～C₆）アルケニル—ヘテロアリール、—（C₂～C₆）アルケニル—ヘテロ環、—（C₂～C₆）アルキニル—（C₃～C₇）炭素環、—（C₂～C₆）アルキニル—アリール、—（C₂～C₆）アルキニル—ヘテロアリール、—（C₂～C₆）アルキニル—ヘテロ環、—（C₃～C₇）炭素環—Z¹または—ハロ（C₁～C₆）アルキル—Z³（ここで、（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）ハロアルキル、（C₃～C₇）炭素環、（C₂～C₆）アルケニル、（C₂～C₆）アルキニル、アリールまたはヘテロアリールは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されている）；

（b）スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環（ここで、スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環または架橋二環式炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されており、2個のZ¹基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、炭素環またはヘテロ環を形成し、炭素環またはヘテロ環は、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されている）；

（c）（C₁～C₆）アルキル（ここで、（C₁～C₆）アルキルは、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ²基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ¹基で必要に応じて置換されている）；

（d）—X（C₁～C₆）アルキル、—X（C₁～C₆）ハロアルキル、—X（C₂～C₆）アルケニル、—X（C₂～C₆）アルキニルおよび—X（C₃～C₇）炭素環（ここで、（C₁～C₆）アルキルまたは（C₁～C₆）ハロアルキルはそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）のZ³基で置換されており、1個以上のZ¹基で必要に応じて置換されており、（C₂～C₆）アルケニル、（C₂～C₆）アルキニルおよび（C₃～C₇）炭素環はそれぞれ独立して、1個以上のZ⁴基で置

10

20

30

40

50

換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環（ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上の Z^5 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^6 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；および

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ （ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルはそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^6 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

から選択され、

R^{7a} は、以下：

(a) H、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル；

(b) $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール；

(c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ （ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される）；および

(d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ （ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、

各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される）；

から選択され、

R^{1a} の任意のアリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上（例えば、1個、2個または3個）の Z^{10} 基で必要に応じて置換されており；

R^{7b} は、以下：

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S$

$-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-S(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-SO_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-O- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-S(O)- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-SO₂- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル- $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環- Z^1 または-ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^3 (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリールまたはヘテロアリールはそれぞれ、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

10

20

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環 (ここで、スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環または架橋二環式炭素環は、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(C_3 \sim C_6)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換されており、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

30

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルはそれぞれ、1個以上の Z^3 基で置換されており、1個以上の Z^1 基で必要に応じて置換されており、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環はそれぞれ、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z^4 基で置換されており、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環 (ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環はそれぞれ、1個以上の Z^5 基で置換されており、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

40

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ、1個以上の Z^6 基で置換されており、1個以上 (例えば、1個、2個、3個、4個または5個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ; および

(g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- NR_eR_f 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-$

50

NR_eR_f 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e\text{R}_f$ および $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{SO}_2\text{NR}_e\text{R}_f$ (ここで、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルはそれぞれ、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^6 基で置換されており、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

から選択され、

R^{8a} は、以下 :

(a) ハロ、ニトロおよびシアノ ;

(b) R^{11} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}(\text{O})-\text{R}^{11}$ および $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ (ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールはそれぞれ、1 個以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている) ; および

(c) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ および $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ (ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルおよび $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ シクロアルキルから選択され、

各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- R^{11} 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ および $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される) ;

から選択され、

R^{8b} は、以下 :

(a) $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{14} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- Z^{13} 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル- $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル- $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ ハロアルキル、 $-\text{H}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル-アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル-ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル-ヘテロ環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル- $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル-アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル-ヘテロアリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル-ヘテロ環、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ 炭素環- Z^1 または $-\text{H}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキ

ル- Z^3 （ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリールまたはヘテロアリールはそれぞれ、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環（ここで、スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環または架橋二環式炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

10

(c) $(C_1 \sim C_6)$ アルキル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(d) $-X(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3 \sim C_7)$ 炭素環（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルはそれぞれ独立して、1個以上の Z^3 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルおよび $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環はそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^4 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

20

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環（ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環はそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^5 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(f) $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルはそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^6 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；および

30

(g) $-NR_e R_f$ 、 $-C(O)NR_e R_f$ 、 $-OC(O)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_e R_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_e R_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_e R_f$ （ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルはそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^6 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

40

から選択され、

R^{13a} は、以下：

(a) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-S(O)-R^{11}$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2-R^{11}$ （ここで、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択

50

され、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、それぞれ1個以上（例えば、1個、2個または3個）の Z^{11} 基で必要に応じて置換されている）；および

(b) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ および $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ （ここで、各 R^9 は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキルから選択され、各 R^{10} は、独立して、 R^{11} 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ および $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ から選択され、各 R^{11} は、独立して、H、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールから選択される）；

10

から選択され、

R^{13b} は、以下：

(a) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{14}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-C(O)-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^{13}$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-S(O)-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-SO_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-ハロ(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-アリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $-ヘテロ環$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-アリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-ヘテロアリール$ 、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $-ヘテロ環$ 、 $-(C_3\sim C_7)$ 炭素環 $-Z^1$ または $-ハロ(C_1\sim C_6)$ アルキル $-Z^3$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール（ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、アリールまたはヘテロアリールはそれぞれ独立して、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

20

30

(b) スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環および架橋二環式炭素環（ここで、スピロ二環式炭素環、縮合二環式炭素環または架橋二環式炭素環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されており、2個の Z^1 基は、これらが結合している1個または複数個の原子と共に、必要に応じて $(C_3\sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環を形成し、 $(C_3\sim C_7)$ 炭素環またはヘテロ環は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

40

(c) $(C_1\sim C_6)$ アルキル（ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルは、1個以上の Z^2 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または5個）の Z^1 基で必要に応じて置換されている）；

(d) $-X(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-X(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-X(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-X(C_2\sim C_6)$ アルキニルおよび $-X(C_3\sim C_7)$ 炭素環（ここで、 $(C_1\sim C_6)$ アルキルおよび $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキルはそれぞれ独立して、1個以上の Z^3 基で置換されており、1個以上（例えば、1個、2個、3個、4個または

50

5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されており、任意の ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニルおよび ($C_3 \sim C_7$) 炭素環はそれぞれ独立して、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^4 基で置換されており、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(e) アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-X$ アリール、 $-X$ ヘテロアリールおよび $-X$ ヘテロ環 (ここで、任意のアリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環はそれぞれ独立して、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^5 基で置換されており、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

(f) ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニル (ここで、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) 炭素環、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニルはそれぞれ独立して、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^6 基で置換されており、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ; および

(g) $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-O-C(O)-NR_eR_f$ および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-SO_2NR_eR_f$ (ここで、($C_1 \sim C_6$) アルキルはそれぞれ独立して、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^6 基で置換されており、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) の Z^1 基で必要に応じて置換されている) ;

から選択されるか、

または R^5a および R^6a 、 R^6a および R^7a 、 R^7a および R^8a 、 R^1 および R^8 、 R^1 および R^2 、または R^1 および R^{13} のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5 員環もしくは 6 員環の炭素環または 4、5、6 もしくは 7 員環のヘテロ環を形成し、5 員環もしくは 6 員環の炭素環または 4、5、6 もしくは 7 員環のヘテロ環は、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル および $-N(C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ からそれぞれ独立して選択される 1 個以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の置換基で必要に応じて置換されているか ;

または、 R^5 および R^6 、 R^6 および R^7 、または R^7 および R^8 のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5 員環もしくは 6 員環の炭素環または 4、5、6 もしくは 7 員環のヘテロ環を形成し、5 員環もしくは 6 員環の炭素環または 4、5、6 もしくは 7 員環のヘテロ環はそれぞれ独立して、1 個以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の Z^7 基または Z^8 基で置換されており、2 個の Z^7 基が同じ原子上にある場合、その 2 個の Z^7 基は、それらが結合している原子と共に、必要に応じて、($C_3 \sim C_7$) 炭素環または 4、5 もしくは 6 員環のヘテロ環を形成するか ;

または、 R^1 および R^8 、 R^1 および R^2 、または R^1 および R^{13} のうち任意のものが、これらが結合している原子と共に、5 員環もしくは 6 員環の炭素環または 4、5、6 もしくは 7 員環のヘテロ環を形成し、5 員環もしくは 6 員環の炭素環または 4、5、6 もしくは 7 員環のヘテロ環はそれぞれ独立して、1 個以上 (例えば、1 個、2 個または 3 個) の Z^7 基または Z^8 基で置換されており、2 個の Z^7 基が同じ原子上にある場合、その 2 個の Z^7 基は、それらが結合している原子と共に、必要に応じて、($C_3 \sim C_7$) 炭素環または 4、5 もしくは 6 員環のヘテロ環を形成し ;

X は、独立して、 O 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $C(O)O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $S(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル SO_2- から選択され ;

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-(C$

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ 炭素環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_a$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ から選択され、 Z^1 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環は、1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個) のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換されており；

各 Z^2 は、独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、スピロヘテロ環、架橋ヘテロ環、スピロ二環式炭素環、架橋二環式炭素環、 $NR_aSO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2$ アリール、 $-NR_aSO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-NR_aSO_2O$ アリールから選択され；

各 Z^3 は、独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $=NOR_a$ 、チオキソ、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロ環、 $-$ ヘテロアリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロ環、 $-$ ヘテロアリール、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロ環、 $-$ ヘテロアリール、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-NR_aSO_2O$ アリールから選択され；

各 Z^4 は、独立して、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-$ ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $=NOR_a$ 、チオキソ、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロ環、 $-$ ヘテロアリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロ環、 $-$ ヘテロアリール、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロ環、 $-$ ヘテロアリール、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロ環

、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_a R_b$ 、 $-NR_a C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_c R_d$ 、 $-SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-NR_a SO_2 O$ アリールから選択され；

各 Z^5 は、独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_a SO_2 O$ アリール、 $-NR_a SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_a SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-NR_a SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-NR_a SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_a SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_a SO_2$ アリール、 $-NR_a SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_a SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_a SO_2$ ヘテロ環、 $-NR_a C(O)$ アルキル、 $-NR_a C(O)$ アルケニル、 $-NR_a C(O)$ アルキニル、 $-NR_a C(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_a C(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_a C(O)$ アリール、 $-NR_a C(O)$ ヘテロアリール、 $-NR_a C(O)$ ヘテロ環、 $NR_a C(O)NR_c R_d$ および $NR_a C(O)OR_b$ から選択され；

各 Z^6 は、独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $NR_a C(O)R_b$ 、 $-C(O)NR_c R_d$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O$ ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)$ ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2$ ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_a SO_2$ アリール、 $-NR_a SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_a SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_a SO_2 NR_c R_d$ 、 $-NR_a SO_2 O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-NR_a SO_2 O$ アリールから選択され；

各 Z^7 は、独立して、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル OH 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $-Z^{12}$ 、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル OH 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル $-Z^{12}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル OH 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 $-Z^{12}$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環 OH 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_c R_d$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a C(O)R_a$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_c R_d$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a C(O)R_a$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-Z^{12}$ 、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_c R_d$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a C(O)R_a$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a SO_2 R_a$ 、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_c R_d$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_a C(O)$

10

20

30

40

50

) R_a 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル NR_cR_d 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aC(O)R_a$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル $NR_aSO_2R_a$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ から選択され、ここで、 Z^7 の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロ環は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換されており；

各 Z^8 は、独立して、 $-NO_2$ または $-CN$ から選択され；

各 Z^9 は、独立して、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され；

各 Z^{10} は、独立して、以下：

(i) ハロ、オキソ、チオキソ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ ；

(ii) $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキルで必要に応じて置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；および

(iii) アリール、ヘテロ環およびヘテロアリール（ここで、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $COOH$ で必要に応じて置換されている）；

から選択され、

各 Z^{11} は、独立して、 Z^{10} 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(=O)-N((C_1 \sim C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)-$ アリール、 $-C(=O)-$ ヘテロ環および $-C(=O)-$ ヘテロアリールから選択され；

各 Z^{12} は、独立して、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、チオキソ、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロ環、 $-$ ヘテロアリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)$ ハロ $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 SO_2 アリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環および $-NR_aSO_2O$ アリールから選択され；

各 Z^{13} は、独立して、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-O(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_3 \sim C_7)$ 炭素

10

20

30

40

50

環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-S(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S$ アリール、 $-S$ ヘテロアリール、 $-S$ ヘテロ環、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-S(O)(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-S(O)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)$ アリール、 $-S(O)$ ヘテロアリール、 $-S(O)$ ヘテロ環、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-SO_2(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-SO_2(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロ環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ および $-OC(O)NR_cR_d$ から選択され、 Z^{1-3} の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロ環は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環、または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換されており；

各 Z^{1-4} は、独立して、 $-NO_2$ 、 $=NOR_a$ 、 $-CN$ 、 $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-O(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-S(O)(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-SO_2(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-NR_aSO_2O$ アリール、 $-OS(O)_2R_a$ から選択され、 Z^{1-4} の任意の $-(C_3 \sim C_7)$ ハロ炭素環は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個）のハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロ環、 $-NH$ ヘテロアリール、 $-NH$ ヘテロ環または $-S(O)_2NR_cR_d$ で必要に応じて置換されており；

各 R_a は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 R_a の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、 OH およびシアノで必要に応じて置換されており；

各 R_b は、独立して、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、ここで、 R_b の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、 OH およびシアノで必要に応じて置換されており；

R_c および R_d はそれぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロ環、ヘテロアリールまたはヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され、ここで、 R_c または R_d の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、 OH およびシアノで必要に応じて置換されているか；または R_c および R_d は、これらが結合している窒素と共にヘテロ環を形成し、 R_c および R_d とこれらが結合している窒素とを合わせた任意のヘテロ環は、ハ

10

20

30

40

50

ロゲン、OHまたはシアノで必要に応じて置換されており；

各 R_e は、独立して、 $-OR_a$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環（ここで、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環は、1個以上の Z_d で置換されており、1個以上の Z_1 で必要に応じて置換されている）、 $-(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（任意のハロアルキル、アルケニルまたはアルキニルは、1個以上の Z_1 で必要に応じて置換されている）；アリール、ヘテロ環またはヘテロアリール（アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上の Z_c で置換されている）から選択され；

各 R_f は、独立して、 $-R_g$ 、 $-OR_a$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- Z^6 、 $-SO_2R_g$ 、 $-C(O)R_g$ 、 $C(O)OR_g$ または $-C(O)NR_eR_g$ から選択され；および

各 R_g は、独立して、 $-OR_a$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールから選択され、ここで、 R_g の任意の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ 炭素環、 $-(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、アリール、ヘテロ環またはヘテロアリールは、1個以上の Z_1 基で必要に応じて置換されている]

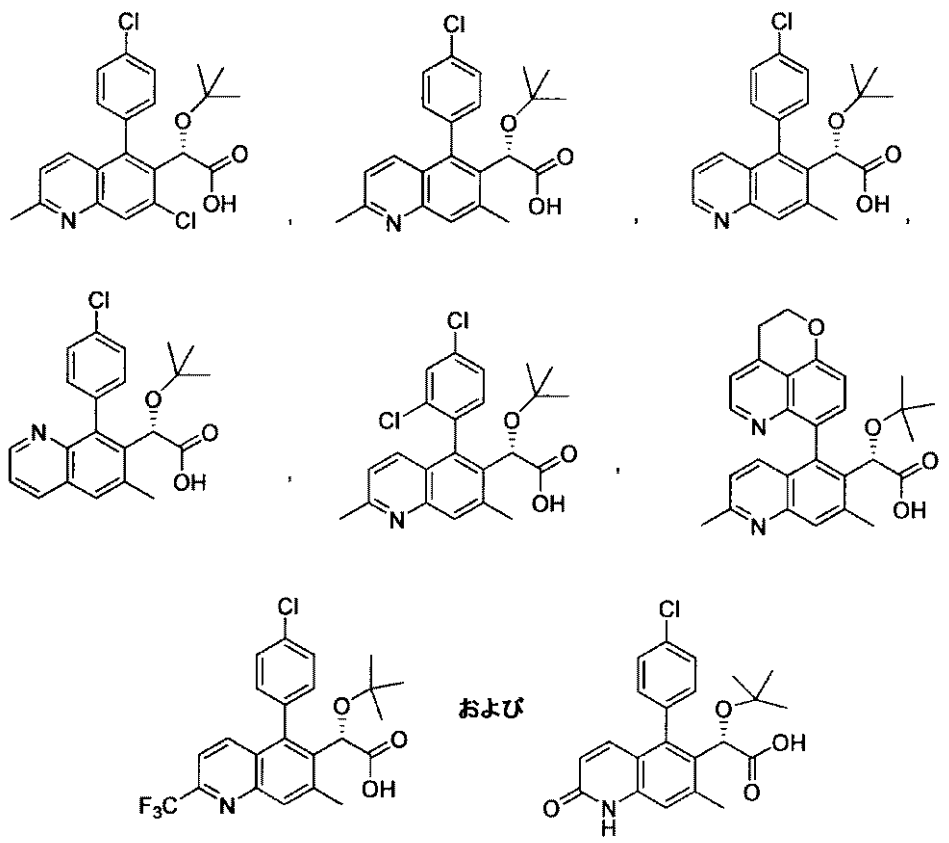
またはその塩を提供する。

【0286】

1つの実施形態では、式Iの化合物は、

【0287】

【化60】



ならびにこれらの塩を含む。

【0288】

別の実施形態では、式Iの化合物は、

【0289】

10

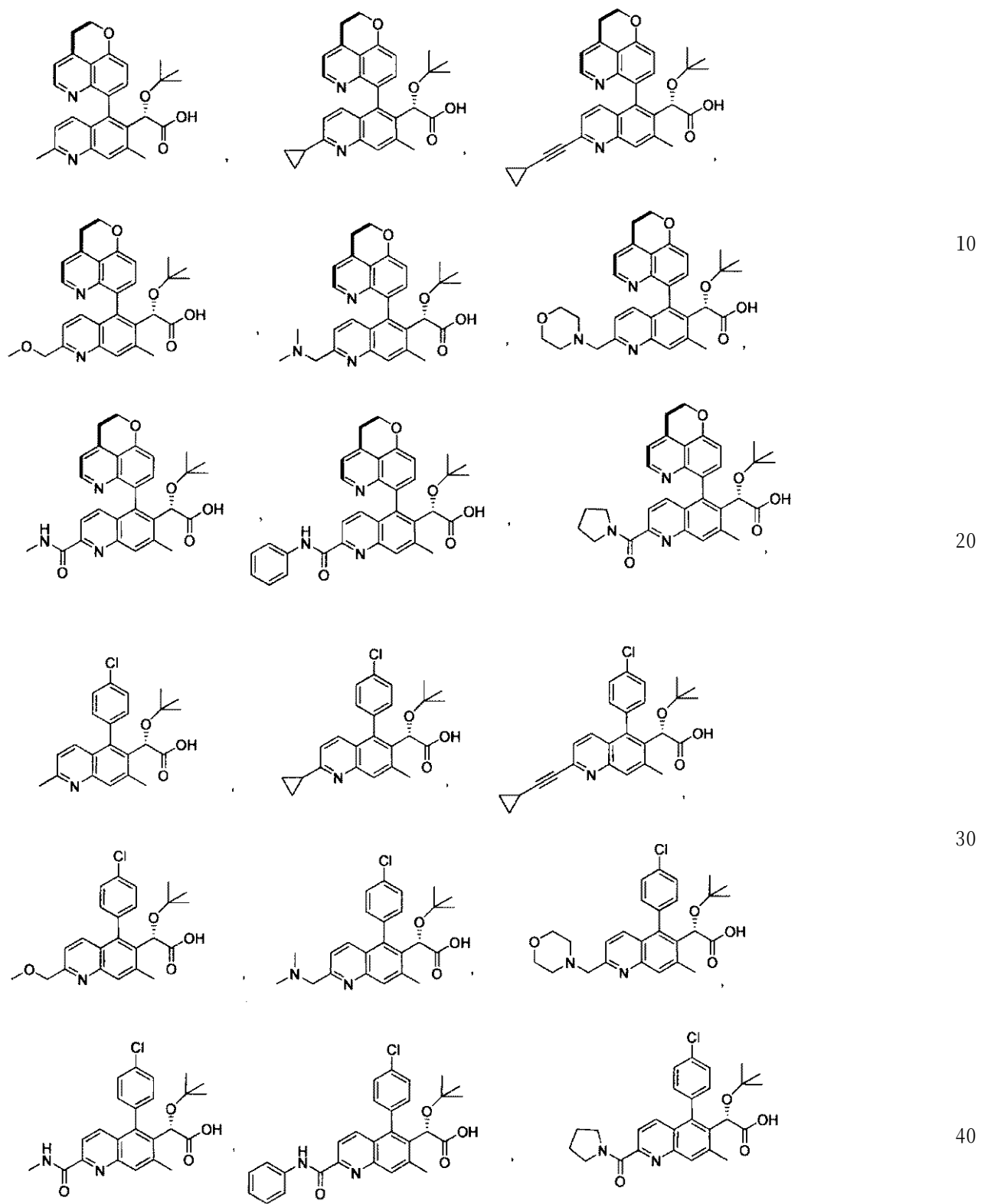
20

30

40

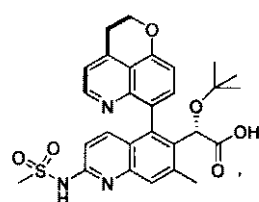
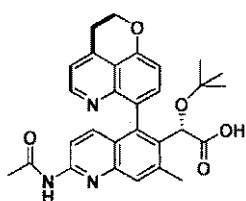
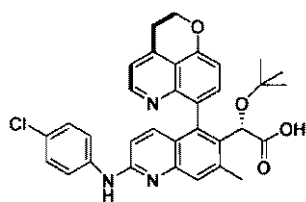
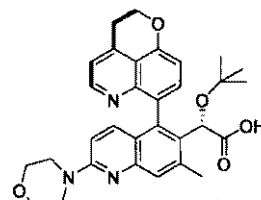
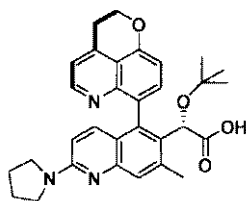
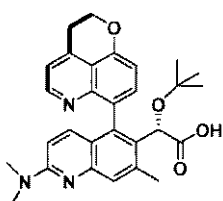
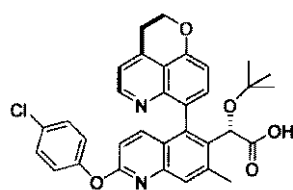
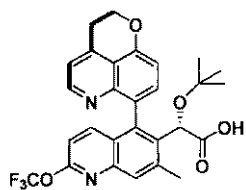
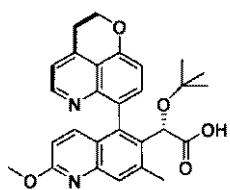
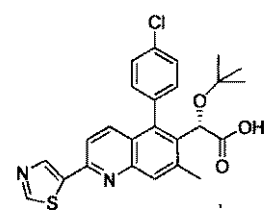
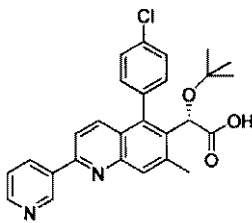
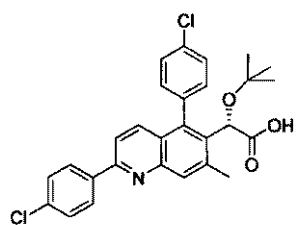
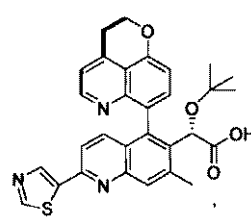
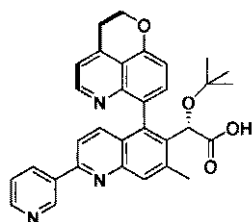
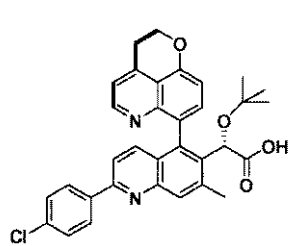
50

【化 6 1】



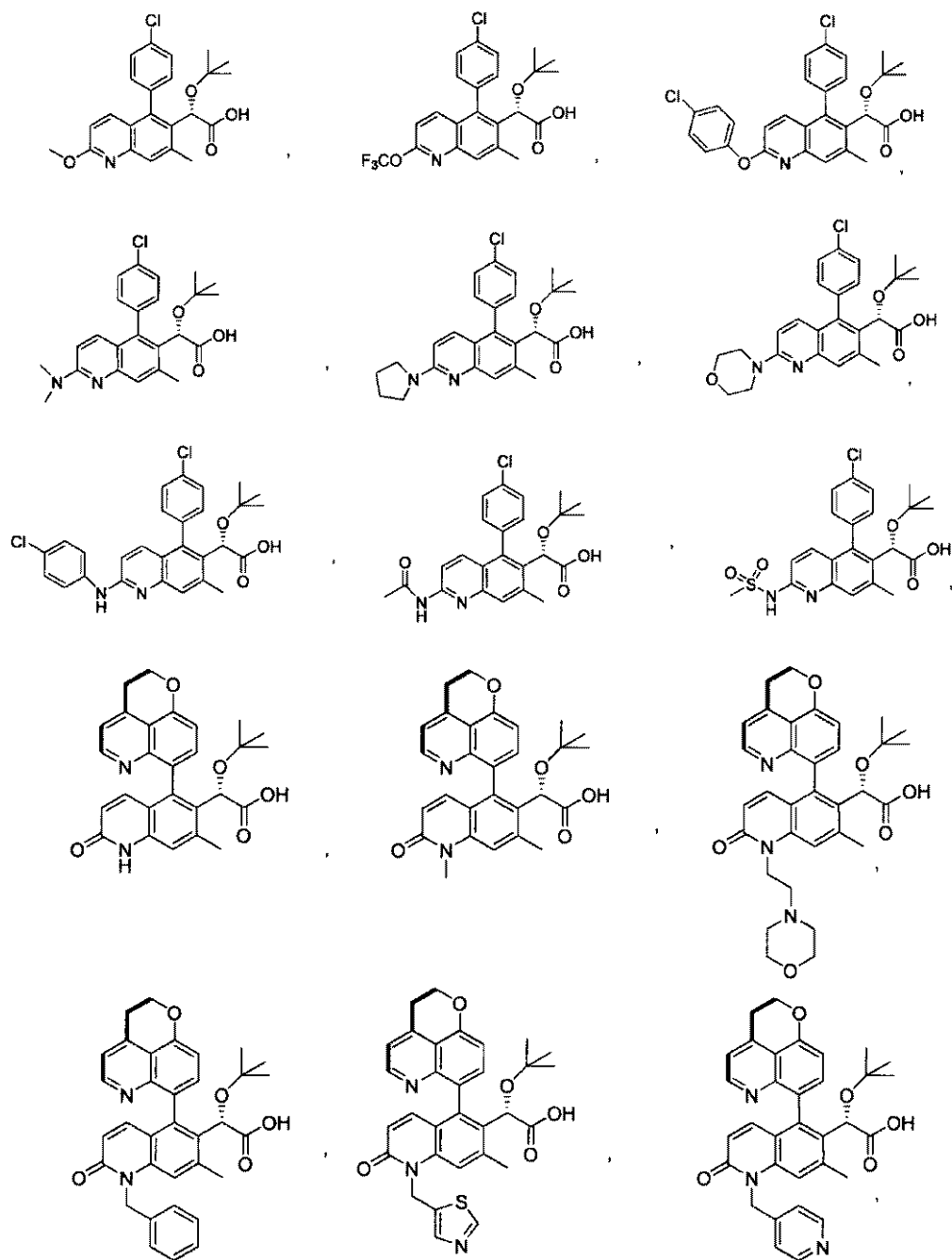
【 0 2 9 0 】

【化 6 2】



【 0 2 9 1】

【化 6 3】



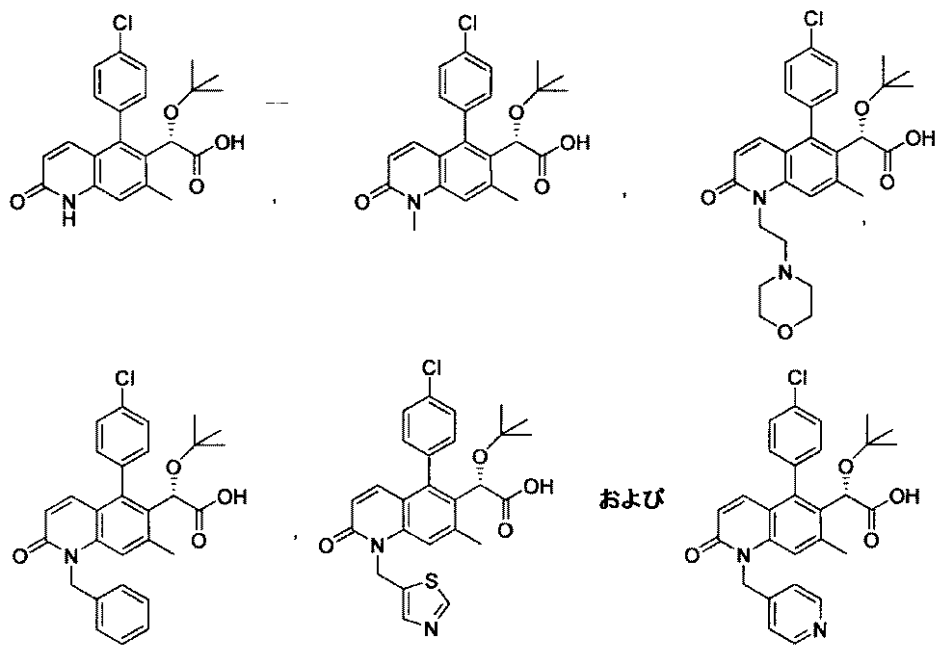
10

20

30

【 0 2 9 2 】

【化 6 4】



10

ならびにこれらの塩を含む。

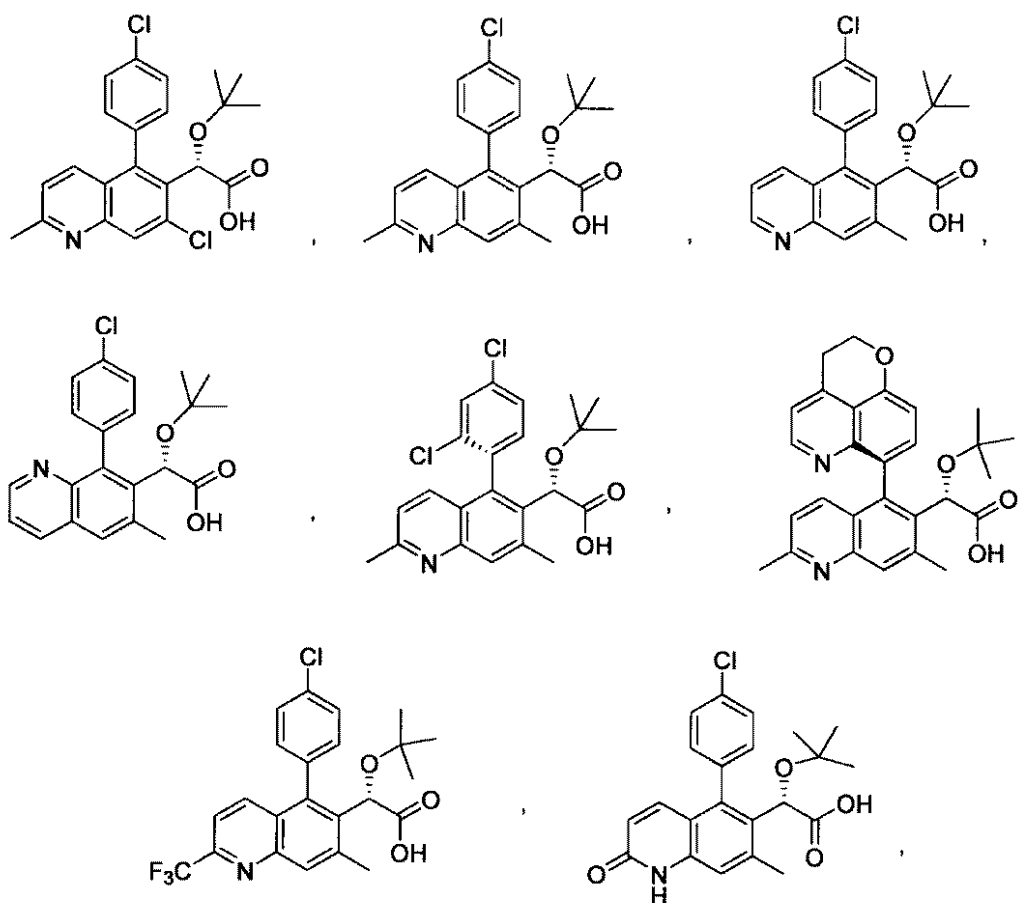
20

【 0 2 9 3】

1つの実施形態では、式 I の化合物は、

【 0 2 9 4】

【化 6 5】

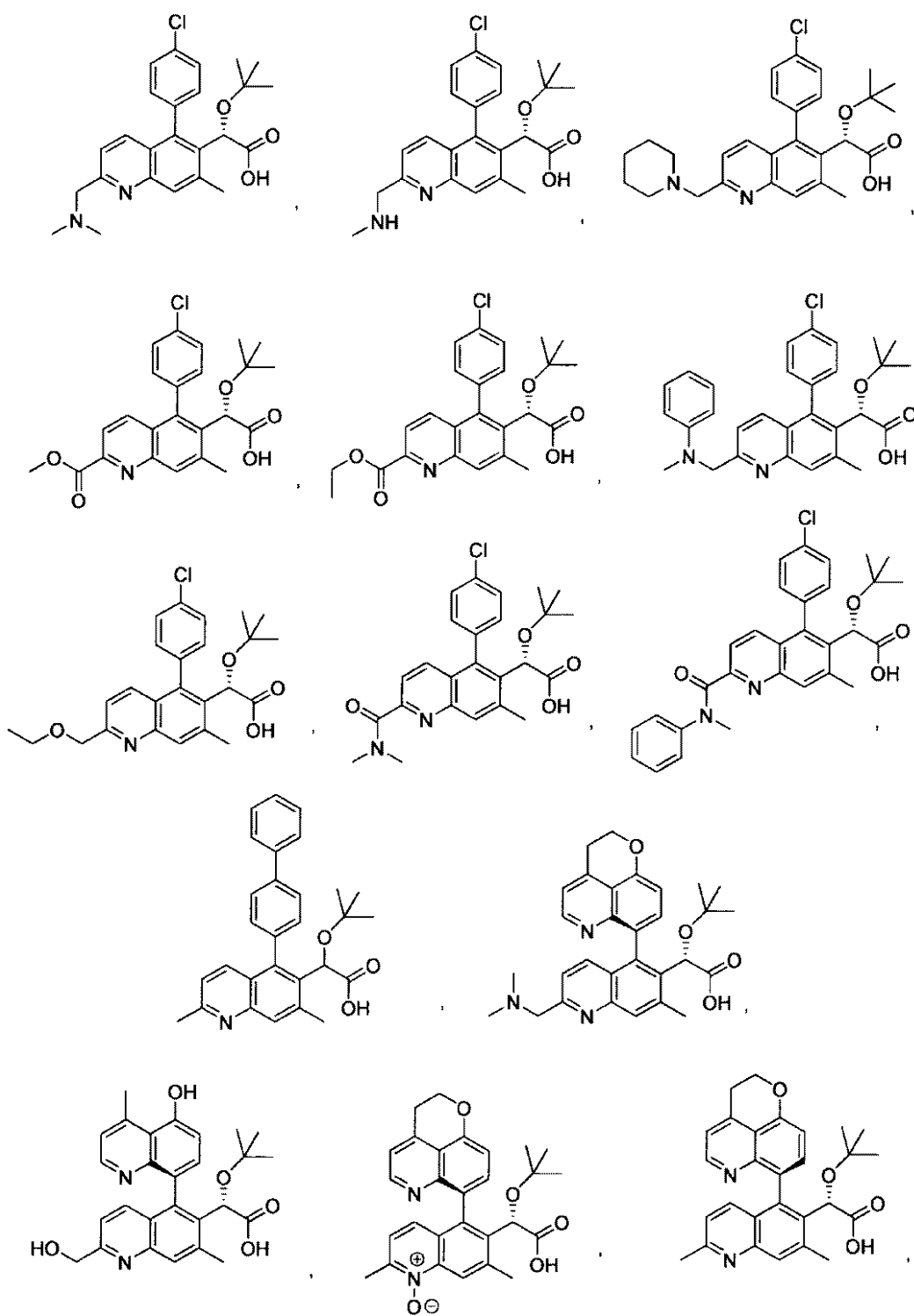


30

40

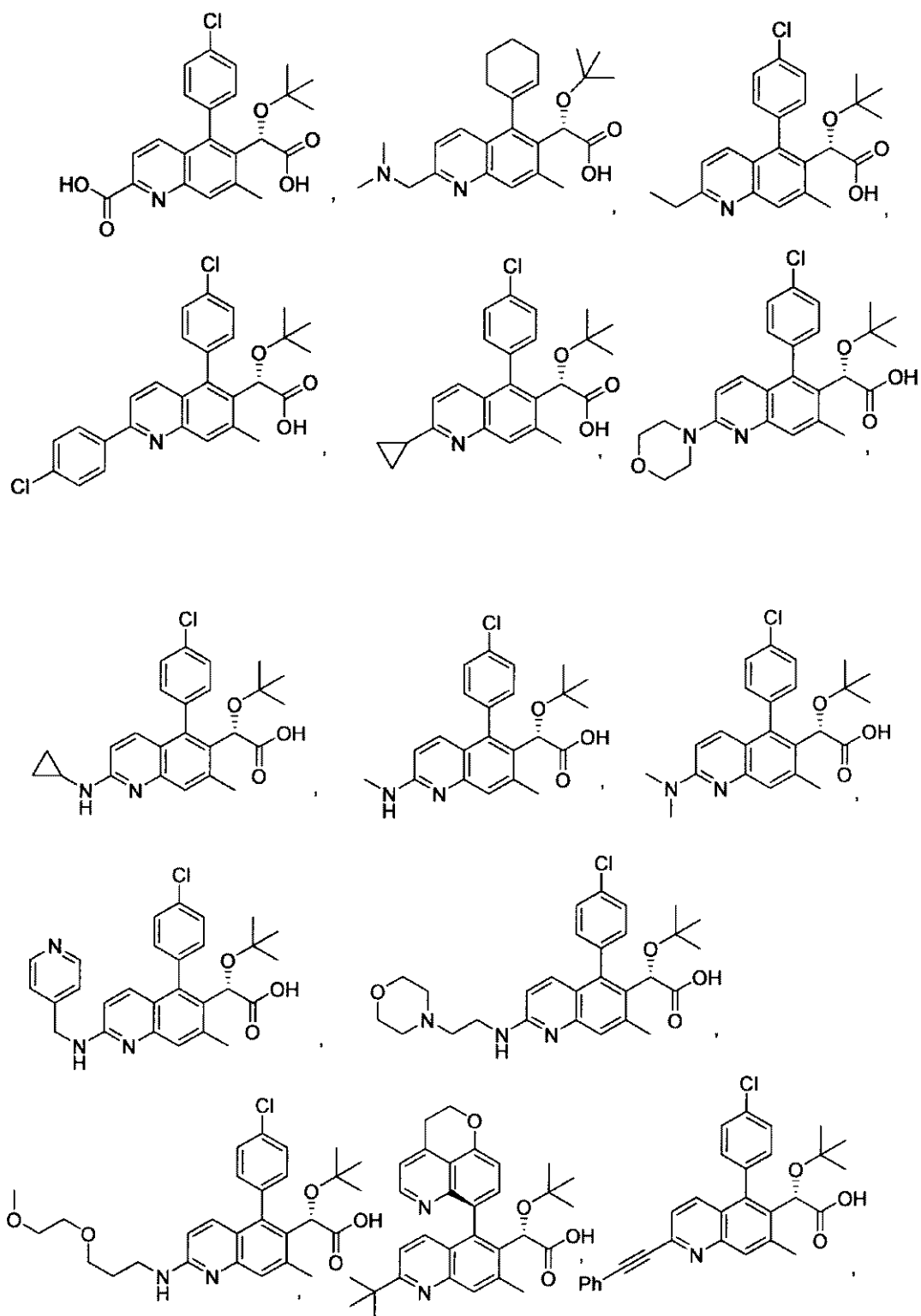
【 0 2 9 5】

【化 6 6】



【 0 2 9 6 】

【化 6 7】



10

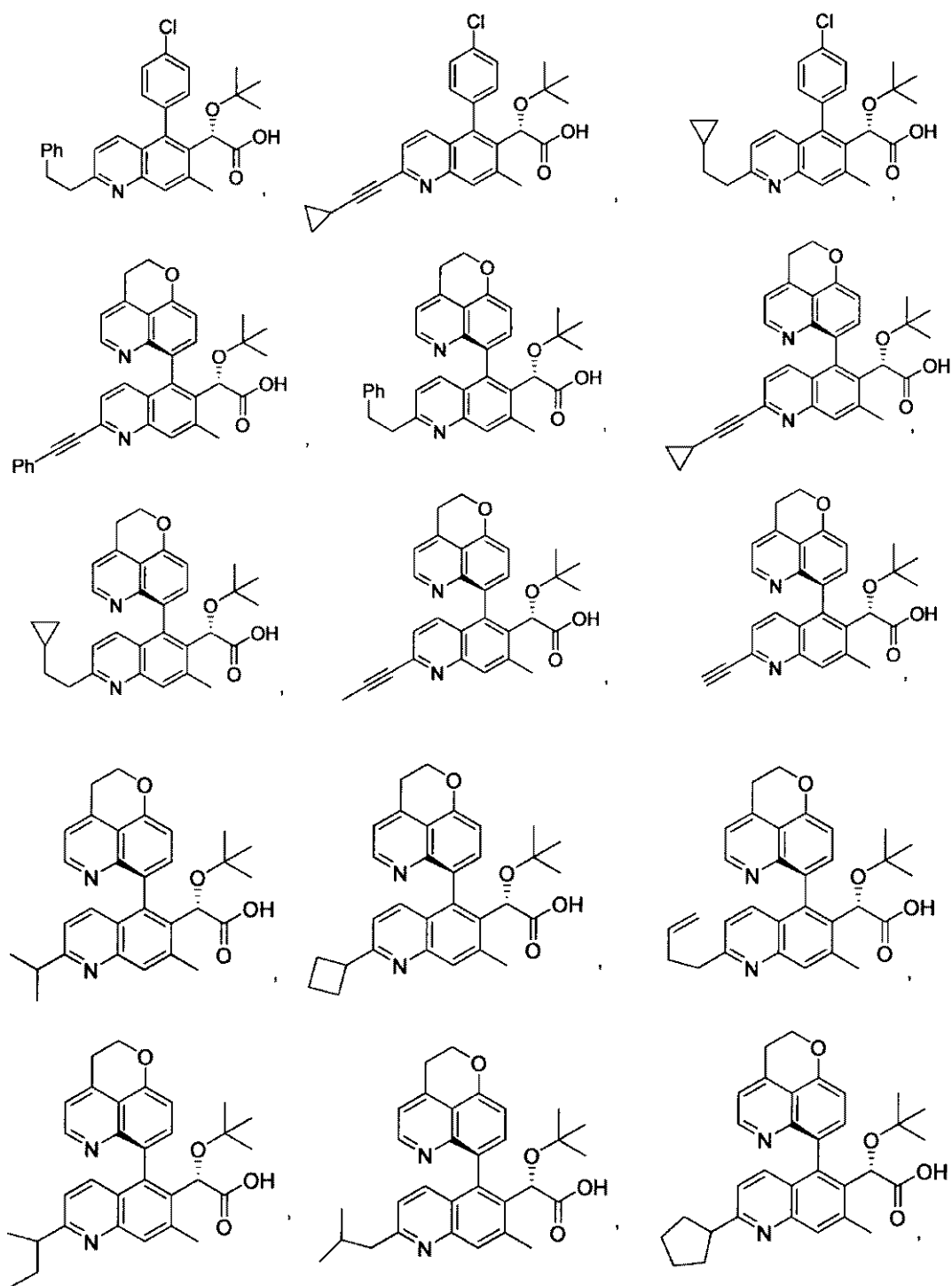
20

30

40

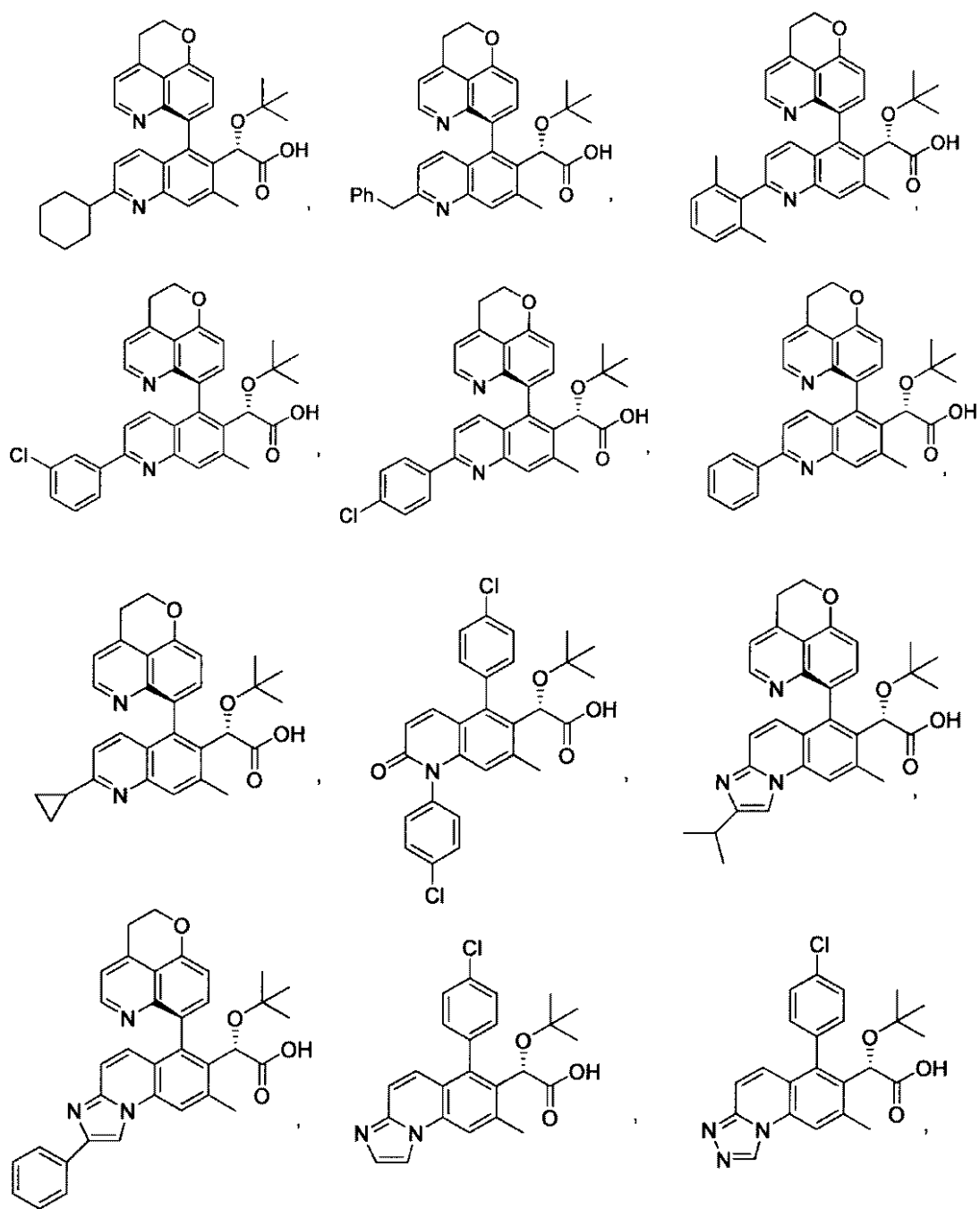
【 0 2 9 7】

【化 6 8】



【 0 2 9 8】

【化 6 9】



【 0 2 9 9】

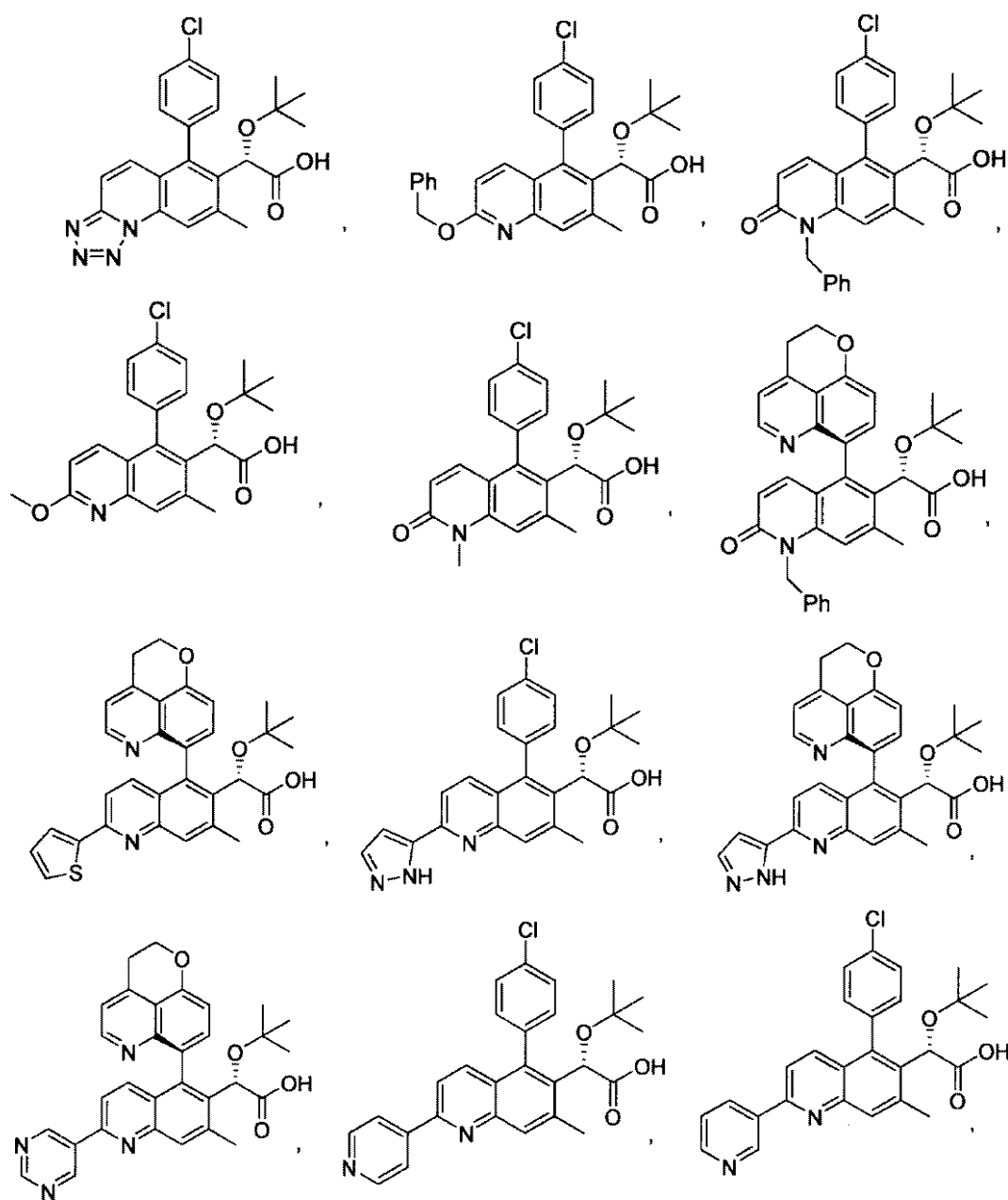
10

20

30

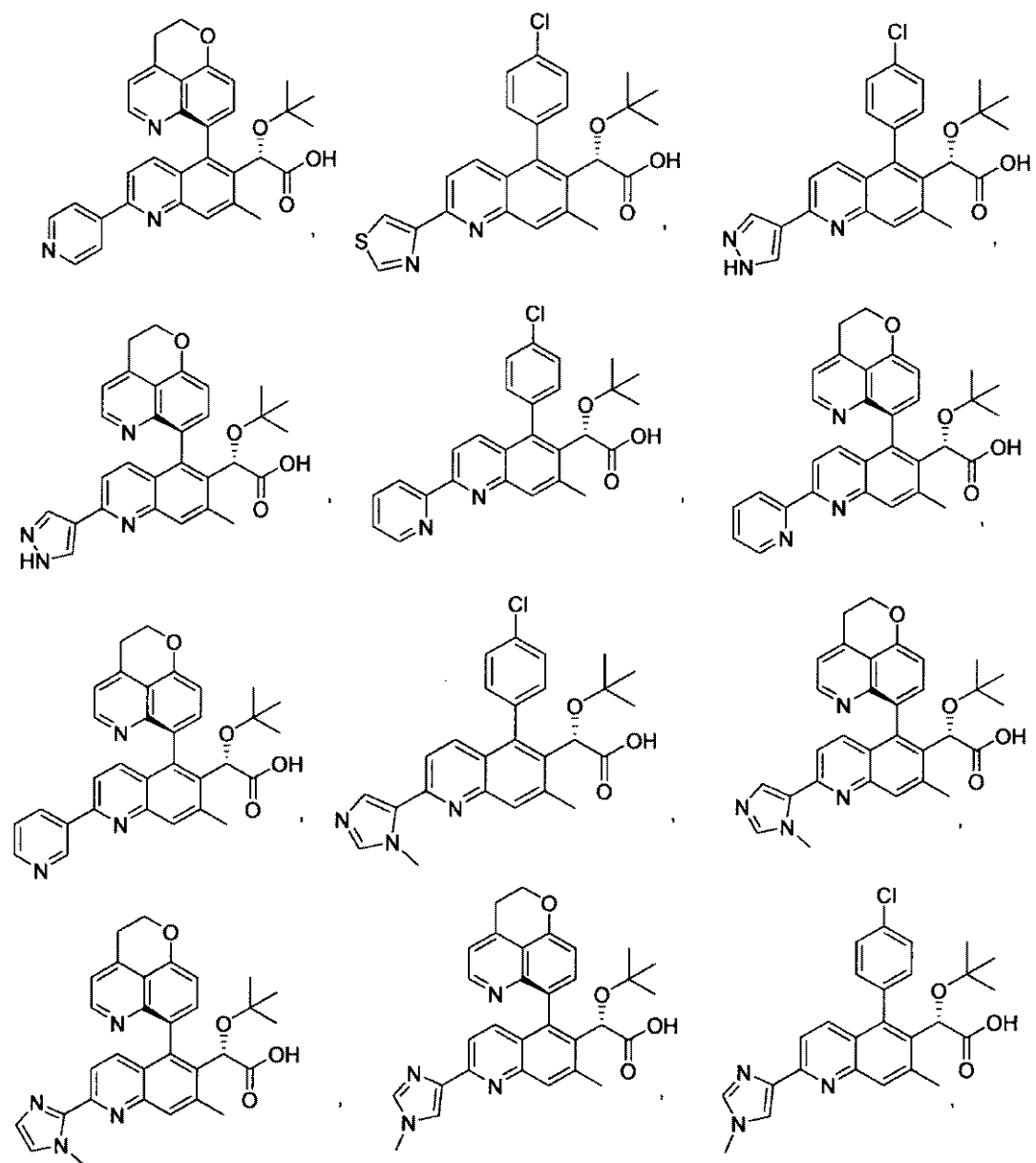
40

【化 7 0】



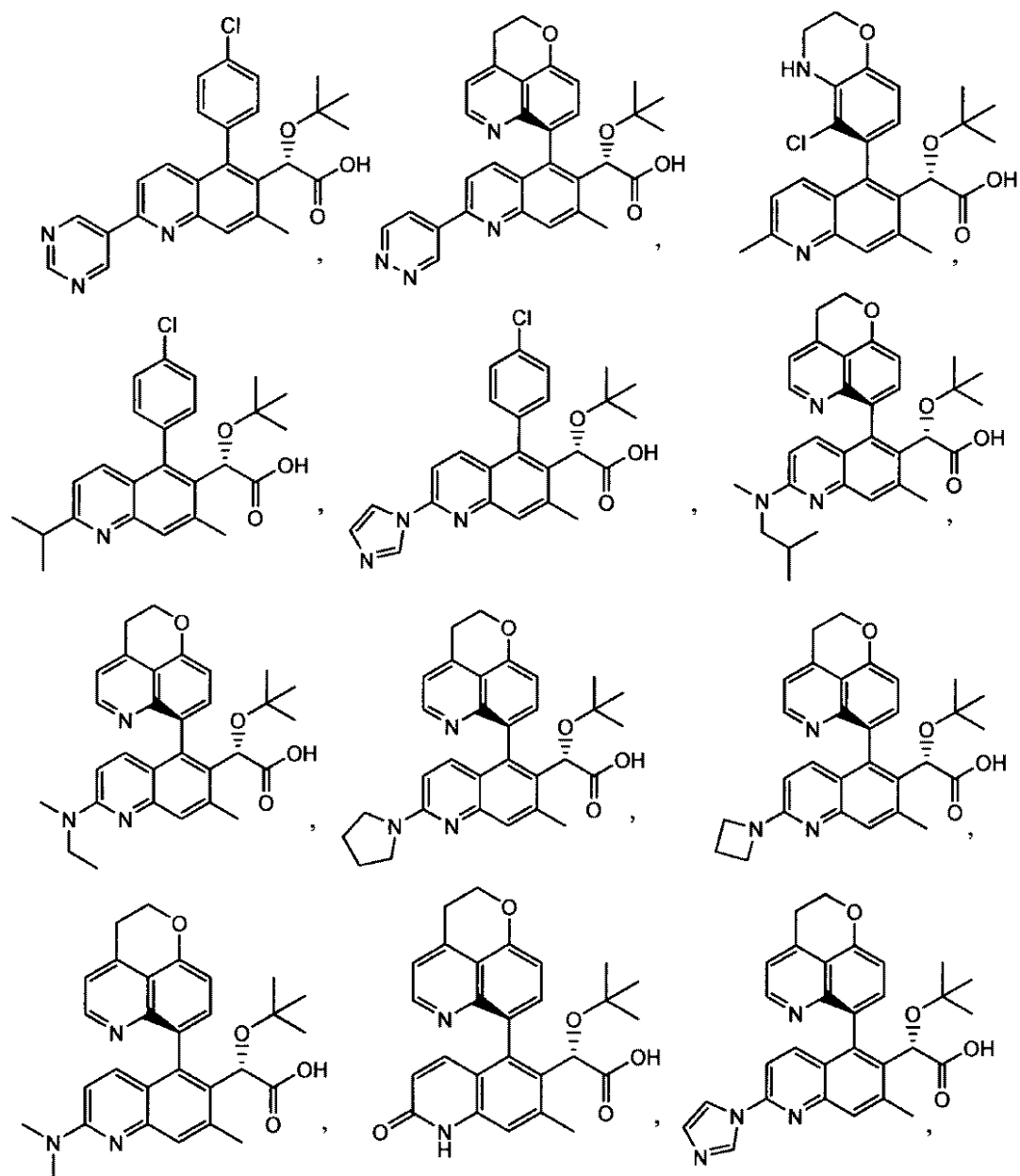
【 0 3 0 0 】

【化 7 1】



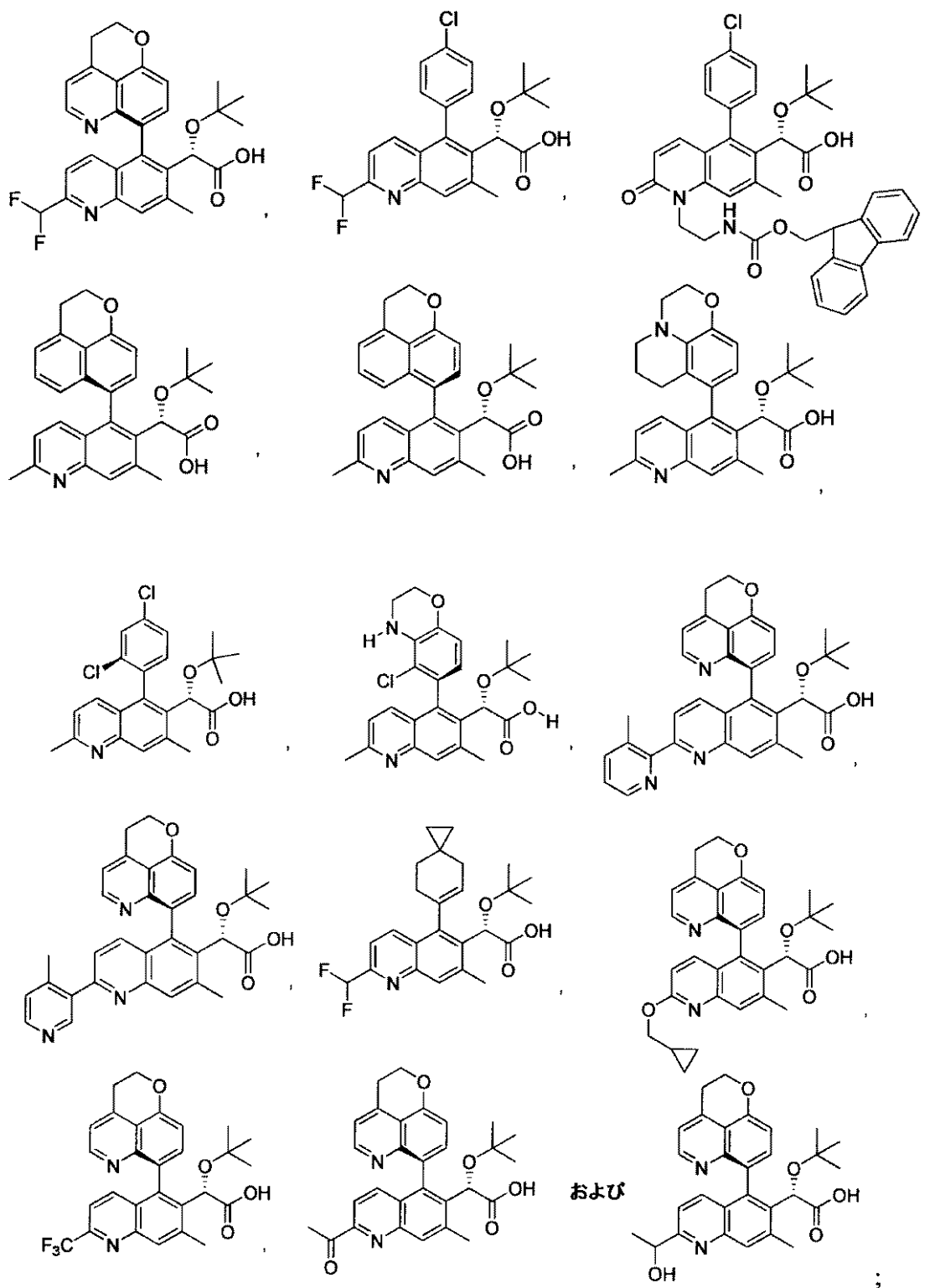
【 0 3 0 1】

【化 7 2】



【 0 3 0 2 】

【化 7 3】



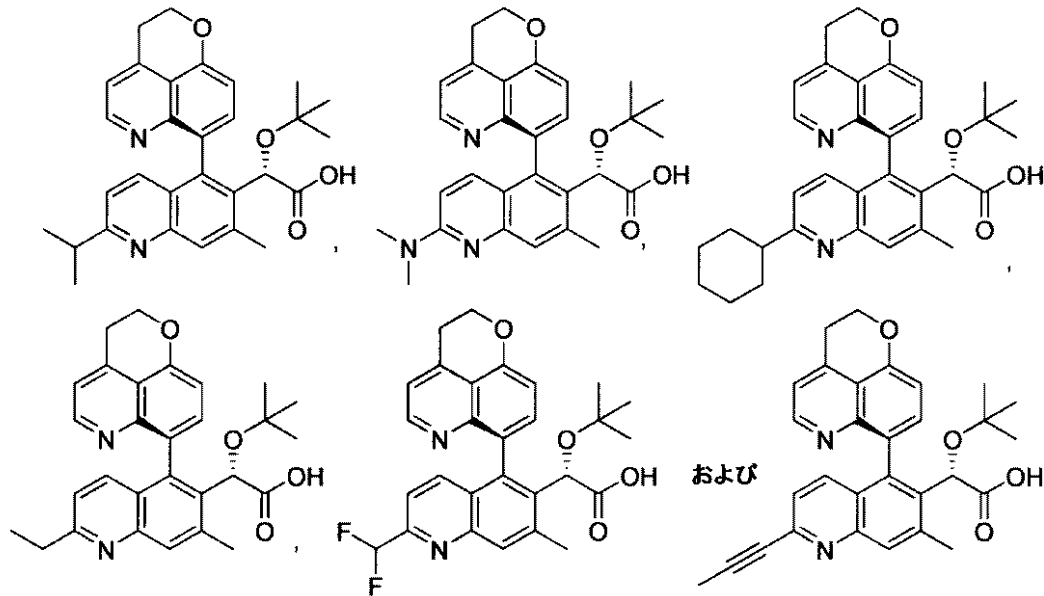
ならびにこれらの塩を含む。

【0303】

1つの実施形態では、式 I の化合物は、

【0304】

【化 7 4】



ならびにこれらの塩を含む。

【0305】

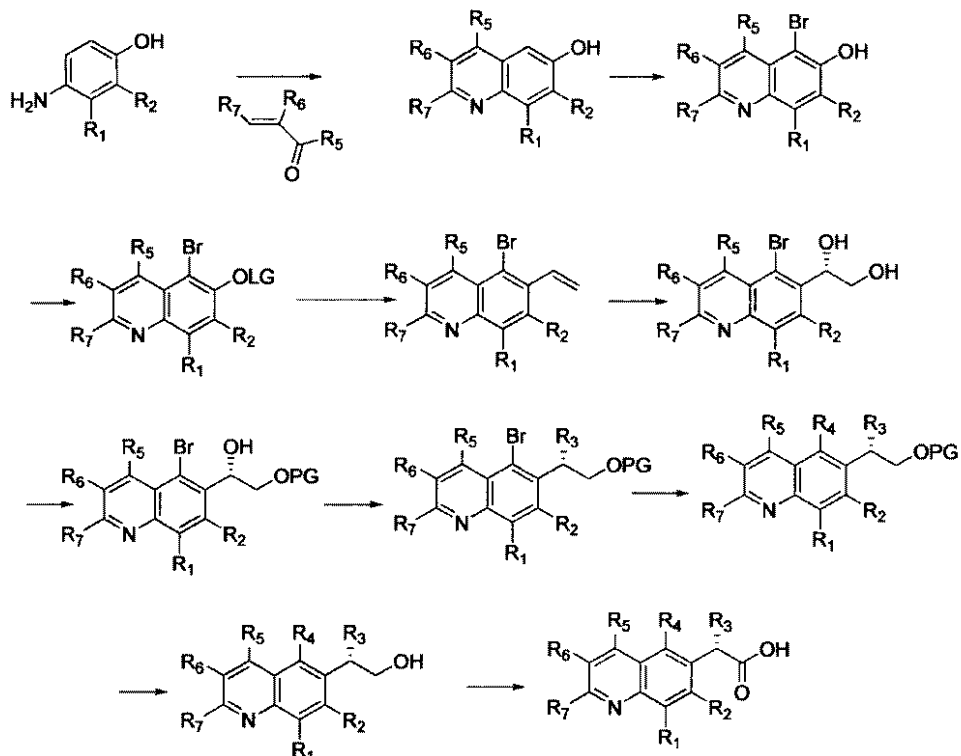
(一般的な合成手順)

スキーム 1、2 および 3 が、本発明のさらなる実施形態として与えられており、式 I の化合物を調製するために使用され、式 I のさらなる化合物を調製するために使用可能な一般的な方法を示す。スキーム 4～11 は、式 I の化合物を調製するために使用されたかまたは使用可能な方法の概要を示す。

【0306】

【化 7 5】

スキーム 1



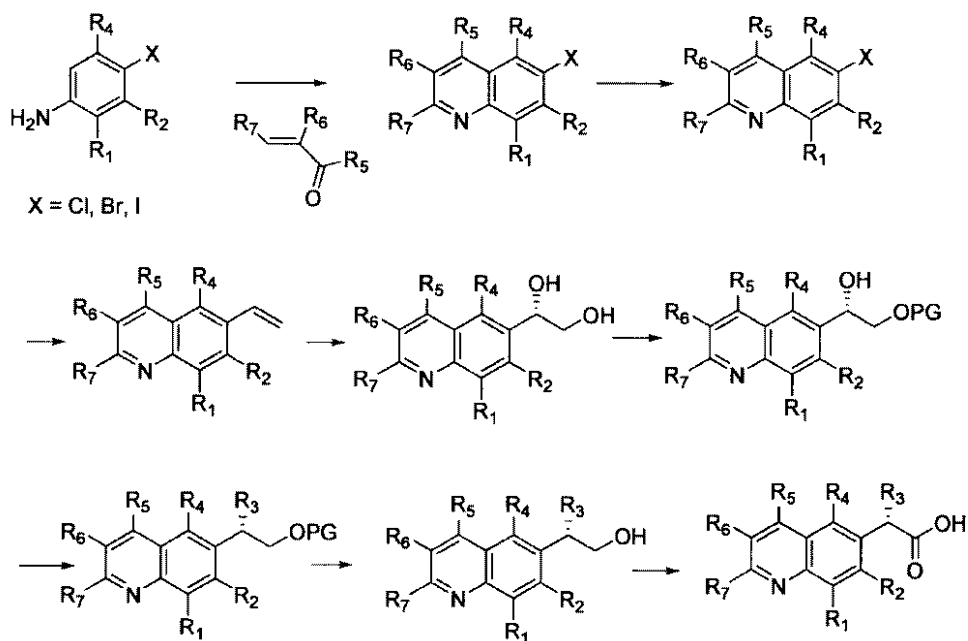
置換ヒドロキシアニリンと、置換不飽和アルデヒドとの環化縮合によって、キノリノー

ルが得られる。臭素化は、NBSのような求電子性臭素源を用いることによって達成することができる。フェノールは、トリフルオロメタンスルホン酸無水物および適切な塩基（例えば、2,6-ルチジン）を用いた処理によって、トリフルオロメタンスルホネートのような脱離基に変換することによって活性化することができる。位置選択的なパラジウム触媒によるクロスカップリング反応（例えば、SuzukiまたはStille）を用い、ビニル基を有するキノリンをアルキル化することができ、次いで、AD-mix- α のような試薬混合物を用い、非対称にジヒドロキシル化することができる。一級ヒドロキシルの選択的な保護は、嵩高い保護基（例えば、ピバロイルクロリド）を用いて達成することができる。R³基の生成は、種々の方法による二級アルコールのアルキル化によって達成することができる。パラジウム触媒によるクロスカップリング反応（例えば、SuzukiまたはStille）を用い、R⁴基を付けることができる。保護基を加水分解した後、一級アルコールを酸化して所望の化合物を製造してもよい。

【0307】

【化76】

スキーム 2



または、R⁴で置換されたハロゲン化アニリン出発物質の環化縮合は、置換不飽和アルデヒドとの環化縮合を経て、R⁴が置換されて、R³がハロゲン化されたキノリンを直接得ることができる。これらをスキーム1に記載の方法と同様にさらに加工し、所望の化合物を製造することができる。

【0308】

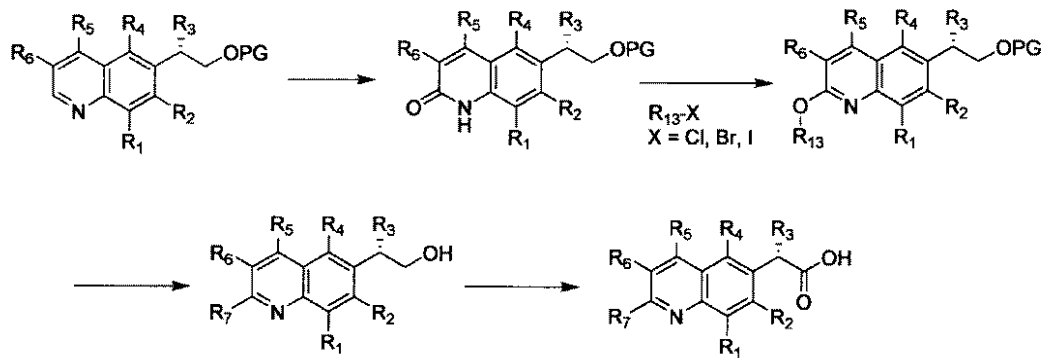
10

20

30

【化 7 7】

スキーム 3



10

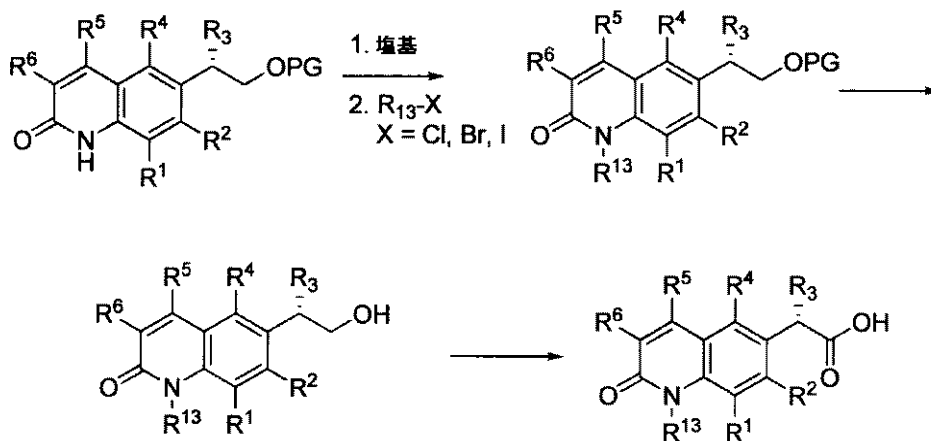
キノリノン中間体の生成は、mCPBAのような試薬を用いたキノリンのN-酸化、次いでアシル化、熱転位およびアセテートの選択的な除去によって達成される。キノリノンの脱プロトン化の後、適切な求電子試薬を用いて処理したときにO-アルキル化し易くするための方法によって、R⁷での置換基を生成することができ、ここで、R⁷基はエーテルである。その後の加水分解および酸化によって、R⁷にエーテル基を有する式Iの化合物を提供することができる。

【0309】

20

【化 7 8】

スキーム 4



30

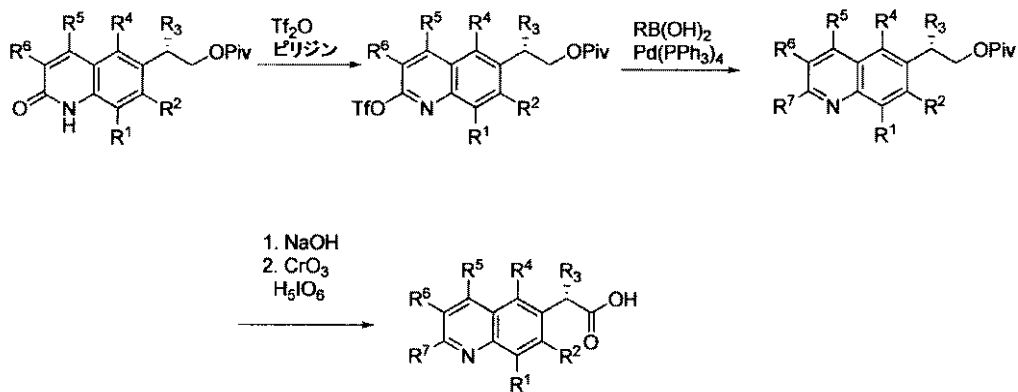
キノリノンの脱プロトン化の後、適切な求電子試薬を用いて処理したときにN-アルキル化し易くするための方法によって、R¹³に修飾を有する望ましいアルキル化キノリノン類似体を得ることができる。その後の加水分解および酸化によって、望ましい化合物を製造する。

【0310】

40

【化 7 9】

スキーム 5



10

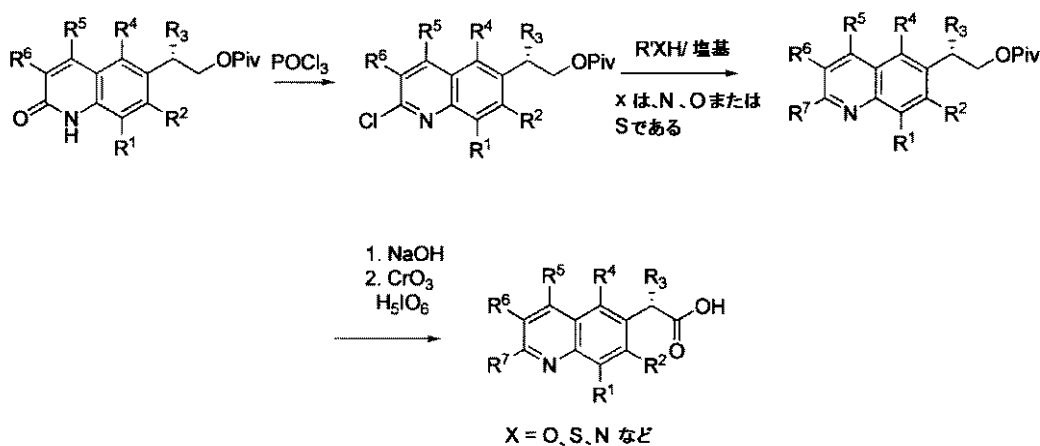
キノリニルトリフラートは、キノリノンから作ることができる。トリフラートを用いたクロスカップリング反応（例えば、Suzuki 反応および Sonagashira 反応）は、異なる R^7 部分を導入することができる。加水分解および酸化によって、所望の化合物を得ることができる。

【 0 3 1 1】

20

【化 8 0】

スキーム 6



30

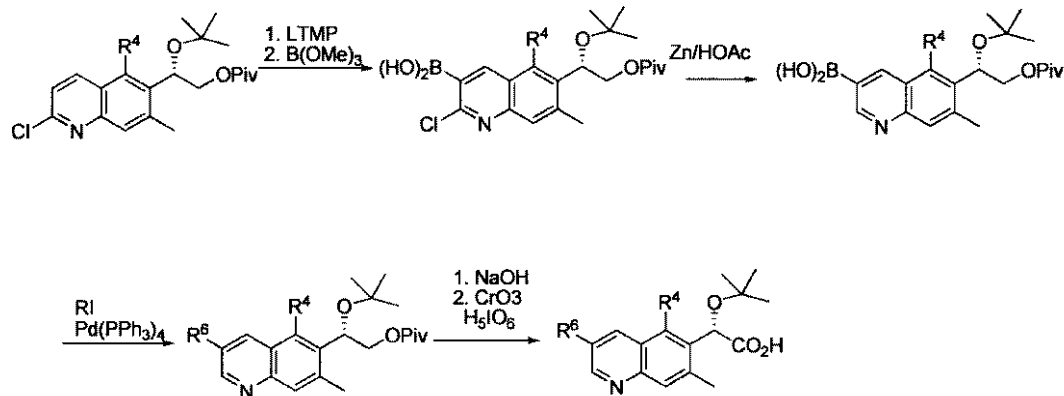
オキシ塩化リンのような試薬を用いた処理によって、キノリノンをも 2-クロロキノリンに変換することができる。求核芳香族置換によって、 R^7 がヘテロ原子を介して連結されるような、異なる R^7 基を導入することができる。加水分解および酸化によって、所望の類似体を得ることができる。

【 0 3 1 2】

40

【化 8 1】

スキーム 7



10

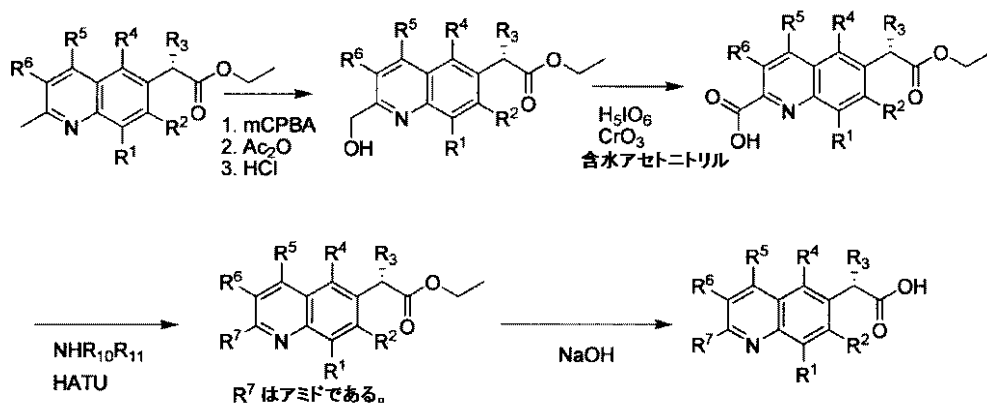
2-クロロキノリンの脱保護の後、ホウ酸トリメチルとの反応によってボロン酸を生成することができる。亜鉛および酢酸を用い、置換クロロキノリンを還元してキノリンにすることができる。クロスカップリング、その後に加水分解および酸化によって、異なる R⁶ 部分を有する類似体を提供することができる。

【0313】

【化 8 2】

20

スキーム 8



30

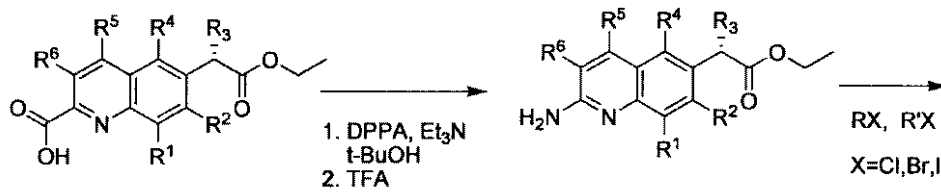
メチルキノリンを、mCPBAを用いて酸化し、N-オキシドを得て、これを無水酢酸と反応させ、転位させ、ヒドロキシメチルキノリンを得ることができる。アルコールの酸化によって、カルボン酸を提供することができる。異なるアミンとのカップリングによって、R⁷ アミド部分を提供することができる。その後の加水分解によって、R⁷ アミドを有する式 I の化合物を生成することができる。

【0314】

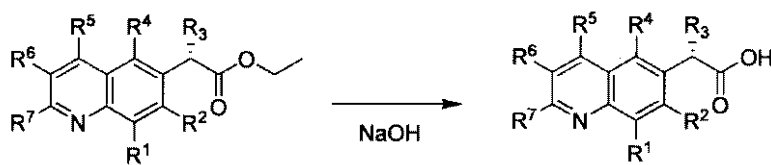
40

【化 8 3】

スキーム 9



10



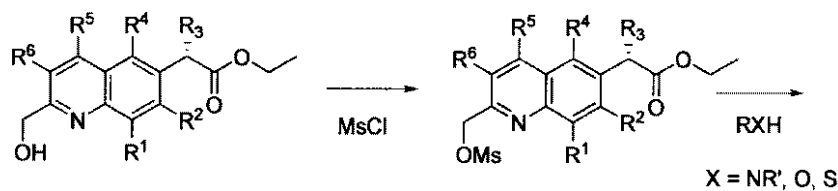
Curtius 転位によってキノリンカルボン酸を一級アミンに変換することができ、これを追加の R⁷ 基に変換することができ、ここで、R⁷ 基はアミンである。その後の加水分解によって、R⁷ アミン基を有する式 I の化合物を提供することができる。

20

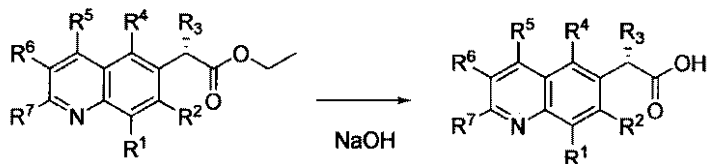
【0315】

【化 8 4】

スキーム 10



30



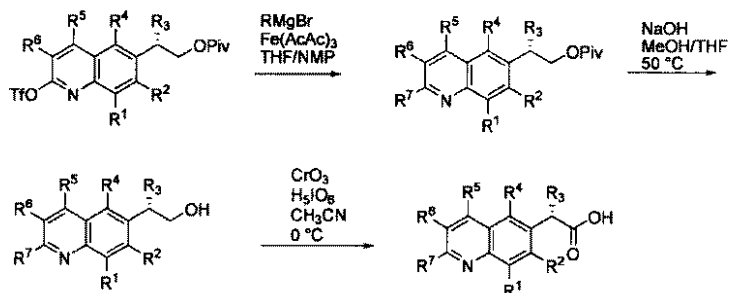
40

ヒドロキシメチルキノリンをメシレートに変換することができ、これを異なる求核試薬と反応させて R⁷ 基を得ることができ、ここで、R⁷ 基は一般式「-CH₂XR」で表され、XはO、SまたはNR'である。その後の加水分解によって、式 I の化合物を生成することができる。

【0316】

【化 8 5】

スキーム 11



10

キノリニルトリフラートを、 $\text{Fe}(\text{AcAc})_3$ のような触媒存在下、Grignard 試薬またはアルキルリチウム試薬と反応させ、対応するキノリンを得ることができる。その後の脱保護および酸化によって、式 I の化合物を生成することができる。

【0317】

(プロドラッグ)

1つの実施形態では、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグを提供する。「プロドラッグ」との用語は、本明細書で使用される場合、生物学的系に投与される場合、HIV の複製を阻害する本発明の化合物（「活性な阻害化合物」）を生成する任意の化合物を指す。この化合物は、以下の (i) 自然発生的な化学反応、(ii) 酵素触媒による化学反応、(iii) 光分解および／または (iv) 代謝化学反応の結果として、プロドラッグから生成されてもよい。

20

【0318】

「プロドラッグ部分」は、代謝中、全身で、細胞の中で、加水分解によって、酵素による開裂によって、またはある他のプロセスによって、活性な阻害化合物から分離する不安定な官能基を指す (Bundgaard, Hans, 「Design and Application of Prodrugs」、A Textbook of Drug Design and Development (1991)、P. Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard 編集。Harwood Academic Publishers, pp. 113-191)。本発明のプロドラッグ化合物を用いる酵素的活性化機構を可能にする酵素としては、限定されないが、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼおよびホスファゼが挙げられる。プロドラッグ部分は、薬物送達、バイオアベイラビリティおよび有効性を最適化するために、溶解度、吸収率および親油性を高めるのに役立ち得る。プロドラッグ部分は、活性代謝物または薬物自体を含んでいてもよい。

30

【0319】

例示的なプロドラッグ部分としては、加水分解に感受性の高いまたは不安定なアシルオキシメチルエステル $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{99}}$ およびアシルオキシメチルカーボネート $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{99}}$ が挙げられ、ここで、 R^{99} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 置換アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリールまたは $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ 置換アリールである。Farquharら (1983) J Pharm. Sci. 72:324; また、米国特許第 4816570 号、同第 4968788 号、同第 5663159 号および同第 5792756 号によって、まず、アシルオキシアルキルエステルをカルボン酸のためのプロドラッグ戦略として用い、次いで、ホスフェートおよびホスホネートに適用した。その後、アシルオキシアルキルエステルを使用し、細胞膜を通してホスホン酸を送達し、経口バイオアベイラビリティを高めた。アシルオキシアルキルエステルの類似の改変体であるアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル（カーボネート）は本発明の組み合わせの化合物中のプロドラッグ部分として経口バイオアベイラビリティを高め得る。例示的なアシル

40

50

オキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ (POM) -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃ である。例示的なアシルオキシメチルカーボネートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカーボネート (POC) -CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃ である。

【0320】

リン基のアリールエステル、特にフェニルエステルは、経口バイオアベイラビリティを高めることが報告されている (De Lombaertら (1994) J Med. Chem. 37:498)。ホスフェートに対してオルト位置にカルボン酸エステルを含むフェニルエステルも記載されている (KhamneiおよびTorrence、(1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115)。ベンジルエステルが親のホスホン酸を生成することが報告されている。ある場合には、オルト位またはパラ位の置換基は、加水分解を促進するだろう。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジル類似体から、酵素 (例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど) の作用によってフェノール系化合物を生成してもよく、これらはまた、ベンジルのC-O結合で開裂を受け、リン酸およびキノンメチド中間体を生成する。この種のプロドラッグの例は、Mitchellら (1992) J Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO91/19721に記載されている。さらに、ベンジル系メチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含む他のベンジル系プロドラッグが記載されている (Glazier WO91/19721)。チオ含有プロドラッグは、ホスホネート薬物の細胞内送達に有用であることが報告されている。これらのプロドラッグは、エチルチオ基を含み、チオール基は、アシル基でエステル化されているか、または別のチオール基と合わせてジスルフィドを生成する。ジスルフィドの脱エステル化または還元によって、遊離チオ中間体を生成し、その後、リン酸およびエピスルフィドに分解する (Puechら (1993) Antiviral Res.、22:155-174; Benzariraら (1996) J Med. Chem. 39:4958)。

【0321】

(医薬製剤)

本発明の化合物は、従来の担体および賦形剤と製剤化され、担体および賦形剤は通常の業務にしたがって選択される。錠剤は、賦形剤、流動促進剤、フィラー、バインダーなどを含む。水系製剤は、滅菌形態で調製され、経口投与以外によって送達されることを意図する場合、一般的に、等張性である。あらゆる製剤は、必要に応じて、Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)に記載されるような賦形剤を含む。賦形剤としては、アスコルビン酸および他の酸化防止剤、キレート化剤、例えば、EDTA、炭水化物、例えば、デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。製剤のpHは、約3~約11の範囲であるが、通常は、約7~10である。

【0322】

活性成分を単独で投与することも可能であるが、医薬製剤として与えることが好ましい場合がある。動物用途およびヒト用途の両方の本発明の製剤は、上に定義したような少なくとも1つの活性成分を、1つ以上の許容され得る担体と、必要に応じて、他の治療成分とともに含む。担体は、製剤の他の成分と適合性であり、その受容者に生理学的に無害であるという観点で「許容され」なければならない。

【0323】

製剤は、上述の投与経路に適したものを含む。製剤は、簡便には、単位投薬剤形で与えられてもよく、医薬品分野で周知の任意の方法によって調製されてもよい。技術および製剤は、一般的に、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.、Easton、PA) 中に見いだされる。このような方法は、活性成分と、1つ以上の補助成分を構成する担体とを会合させる工程を含む。一般的に、製剤は、均一かつ密接に活性成分と液体担体とを会合させることによって調製されるか、または、固体担体に微細に分割されるか、またはその両方によ

って調製され、必要な場合、成型されて製品になる。

【0324】

経口投与に適した本発明の製剤は、別個の単位として、例えば、それぞれの所定量の活性成分が入ったカプセル、小袋または錠剤として；粉末または顆粒として；水系または非水系の液体の溶液または懸濁物として；または水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして存在していてもよい。活性成分は、ボーラス剤、舐剤またはペーストとして投与されてもよい。

【0325】

錠剤は、必要に応じて、1つ以上の補助成分とともに、圧縮または成型によって作られる。圧縮した錠剤は、必要に応じて、バインダー、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、表面活性剤または分散剤と混合し、適切な機械で活性成分を自由に流動する形態（例えば、粉末または顆粒）を圧縮することによって調製されてもよい。成型した錠剤は、粉末状態の活性成分の混合物を不活性液体希釈剤で湿らせ、適切な機械で成型することによって作られてもよい。錠剤は、必要に応じて、コーティングされていてもよく、または、刻み目が入れられていてもよく、必要に応じて、錠剤から活性成分がゆっくりと、または制御された速度で放出するように製剤化されていてもよい。

【0326】

目または他の外組織（例えば、口および皮膚）に投与する場合、製剤は、好ましくは、活性成分を例えば、0.075～20%（w/w）（0.1%（w/w）の増分で、0.1%から20%（w/w）の範囲の活性成分を含む（例えば、0.6%（w/w）、0.7%（w/w）など）、好ましくは、0.2～15%（w/w）、最も好ましくは、0.5～10%（w/w）の量で含有する局所用軟膏またはクリームとして塗布される。軟膏に製剤化される場合、活性成分は、パラフィンまたは水に混和性の軟膏基剤とともに使用されてもよい。または、活性成分は、水中油型クリーム基材と一緒にクリームに製剤化されてもよい。

【0327】

所望される場合、クリーム基材の水相は、例えば、少なくとも30%（w/w）の多価アルコール、すなわち、2個以上のヒドロキシル基を含むアルコール、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、グリセロールおよびポリエチレングリコール（PEG 400を含む）およびこれらの混合物を含んでもよい。局所用製剤は、望ましくは、活性成分が皮膚または他の罹患領域へ吸収または浸透するのを高める化合物を含んでもよい。このような皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連する類似体が挙げられる。

【0328】

本発明のエマルジョンの油相は、公知の様式で公知の成分から構成されてもよい。この油相は、単に、乳化剤（エマルジェント（emulgent）としても知られる）だけを含んでもよいが、所望される場合、少なくとも1種の乳化剤と油脂または油との混合物を含んでもよく、または、少なくとも1種の乳化剤と油脂および油の両方ともを含む混合物を含んでもよい。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。また、油および油脂を両方とも含むことも好ましい。これと共に、安定化剤を含むか、または含まない乳化剤は、いわゆる乳化性ワックスを構成し、油および油脂とワックスとは、いわゆる乳化性軟膏基材を構成し、この基材はクリーム製剤の油性分散相を形成する。

【0329】

本発明の製剤で使用するのに適した乳化剤およびエマルジョン安定化剤としては、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）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、グリセリルモノステアレートおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0330】

製剤に適した油または油脂の選択は、所望の化粧品の性質を達成することに基づく。ク

10

20

30

40

50

リームは、好ましくは、油っぽくなく、油焼けがなく、洗い流せる製品であり、管および他の容器から漏れないように適切な稠度を有するべきである。直鎖または分枝鎖の一塩基性または二塩基性のアルキルエステル、例えば、ジ-イソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸 2-エチルヘキシル、または Crodamol CAP のような公知の分枝鎖エステルのブレンドを使用してもよく、後者 3 種類が好ましいエステルである。必要な性質によっては、これらを単独で使用してもよく、または組み合わせて使用してもよい。または、高融点脂質（例えば、白色軟質パラフィンおよび／または液体パラフィンまたは他の鉱物油）を使用する。

10

【0331】

本発明の医薬製剤は、本発明の 1 つ以上の化合物を、1 種類以上の医薬的に許容され得る担体または賦形剤と共に、そして必要に応じて他の治療剤と共に含む。活性成分を含む医薬製剤は、目的の投与方法に適した任意の形態であってもよい。経口用途で使用する場合は、例えば、錠剤、トローチ剤、舐剤、水系または油系の懸濁物、分散性の粉末または顆粒、エマルジョン、硬質カプセルまたは軟質カプセル、シロップまたはエリキシル剤を調製してもよい。経口での使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造分野で公知の任意の方法にしたがって調製されてもよく、このような組成物は、味のよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および防腐剤を含め、1 種類以上の剤を含んでいてもよい。錠剤を製造するのに適した非毒性の医薬的に許容され得る賦形剤との混合物中に活性成分を含む錠剤が、許容される。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってもよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、また、崩壊を遅らせ、胃腸管への吸着を遅らせ、それによって、長期間にわたって持続的に作用させるマイクロカプセル化を含む公知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、徐放性物質（例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレート）を単独でまたはワックスと共に使用してもよい。

20

30

【0332】

また、経口で使用するための製剤は、活性成分を不活性固体希釈剤（例えば、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合した硬質ゼラチンカプセルとして、または活性成分を水媒体または油媒体（例えば、ピーナツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油）と混合した軟質ゼラチンカプセルとして与えられてもよい。

【0333】

本発明の水系懸濁物は、水系懸濁物を製造するのに適した賦形剤との混合物中に活性物質を含む。このような賦形剤としては、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、トラガカントガムおよびアカシアガム、および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の縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物（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およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が挙げられる。また、水系懸濁物は、1 種類以上の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシー安息香酸エチルまたは p-ヒドロキシー安息香酸 n-プロピル、1 種類以上の着色剤、1 種類以上の香味剤、および 1 種類以上の甘味剤（例えば、ショ糖またはサッカリン）を含んでいてもよい。

40

【0334】

油懸濁物は、活性成分を植物油（例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはコ

50

コナツ油)、または鉱物油(例えば、液体パラフィン)に懸濁させることによって製剤化されてもよい。経口懸濁物は、増粘剤(例えば、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコール)を含んでいてもよい。味のよい経口製剤を得るために、甘味剤(例えば、上述のようなもの)および香味剤を加えてもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような酸化防止剤を加えることによって保存されてもよい。

【0335】

水を加えることによって水系懸濁物を調製するのに適した本発明の分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1種類以上の防腐剤との混合物で活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上に開示されているものによって例示される。さらなる賦形剤(例えば、甘味剤、香味剤および着色剤)も存在していてもよい。

10

【0336】

また、本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油相は、植物油、例えば、オリーブ油もしくはラッカセイ油、鉱物油、例えば、液体パラフィン、またはこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤としては、天然に存在するゴム類、例えば、アカシアゴムおよびトラガカントゴム、天然に存在するホスファチド、例えば、大豆レシチン、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、およびこれらの部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートが挙げられる。エマルジョンは、甘味剤および香味剤も含んでいてもよい。シロップおよびエリキシル剤を、甘味剤(例えば、グリセロール、ソルビトールまたはショ糖)と共に製剤化してもよい。このような製剤は、粘滑剤、防腐剤、香味剤または着色剤を含んでいてもよい。

20

【0337】

本発明の医薬組成物は、滅菌注射可能調製物の形態であってもよい(例えば、滅菌の注射可能な水系または油系懸濁物)。この懸濁物は、上述の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いる公知の技術にしたがって製剤化されてもよい。また、滅菌注射可能調製物は、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒の滅菌注射可能溶液または懸濁物であってもよい(例えば、1, 3-ブタンジオール溶液、または凍結乾燥した粉末として調製)。使用可能な許容され得るビヒクルおよび溶媒は、水、Ringer溶液および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌固定化油は、従来から溶媒または懸濁媒体として使用されていてもよい。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含め、任意の無刺激性の固定化油を使用してもよい。さらに、オレイン酸のような脂肪酸を、注射可能調製物に同様に使用してもよい。

30

【0338】

担体材料と組み合わせ、単位投薬剤形を製造することが可能な活性成分の量は、治療される宿主および特定の投与態様に基づいて変わる。例えば、ヒトに経口投与することを意図する徐放性製剤は、適切な量および簡便な量の担体材料と混合した約1~1000mgの活性物質を含んでいてもよく、この適切な量は、組成物全体の約5~約95%で変わり得る(重量:重量)。医薬組成物は、投与のための測定可能な量を簡単に提供することができるように調製され得る。例えば、静脈点滴を意図した水溶液は、約30mL/時間の速度で適切な容積の点滴を行うことができるように、溶液1mLあたり、約3~500μgの活性成分を含んでいてもよい。

40

【0339】

目への投与に適した製剤は、活性成分が適切な担体(特に、活性成分のための水系溶媒)に溶解または懸濁している点眼薬を含む。活性成分は、好ましくは、このような製剤中に、0.5~20%(w/w)、有利には、0.5~10%(w/w)、特に、約1.5%(w/w)の量で存在する。

【0340】

口への局所投与に適した製剤は、味のついた基剤(通常は、ショ糖およびアカシアまたはトラガカント)中に活性成分を含む舐剤;不活性基剤(例えば、ゼラチンおよびグリセ

50

リン、またはショ糖およびアカシア)中に活性成分を含む香錠;および適切な液体担体中に活性成分を含むマウスウォッシュを含む。

【0341】

直腸投与用の製剤は、適切な基剤(例えば、ココアバターまたはサリチレートを含む)を含む坐剤として与えられてもよい。

【0342】

肺内投与または経鼻投与に適した製剤は、粒径が、例えば、0.1~500ミクロン(ミクロン単位の増分での0.1~500ミクロンの範囲の粒径(例えば、0.5、1、30ミクロン、35ミクロンなど)を含む)であり、肺胞嚢に届けるために、鼻腔を通しての急速な吸入または口腔を通しての吸入によって投与される。適切な配合物は、活性成分の水系または油系溶液を含む。エアロゾルまたは乾燥粉末の投与に適した製剤は、従来の方法にしたがって調製されてもよく、他の治療剤と共に送達されてもよい。

10

【0343】

膣投与に適した製剤は、活性成分に加えて、当該技術分野で適切であることが公知の担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡状物またはスプレー製剤として存在していてもよい。

【0344】

非経口投与に適した製剤は、酸化防止剤、バッファー、静菌剤、および意図する受容者の血液と製剤を等張性にする溶質を含んでもよい水系および非水系滅菌注射溶液;および懸濁剤と増粘剤を含んでもよい水系および非水系懸濁物を含む。

20

【0345】

製剤は、単回投与用または複数回投与用の容器(例えば、密封したアンプルおよびバイアル)中に与えられており、使用直前に滅菌液体担体(例えば、注射用水)を加えることのみが必要な、冷凍して乾燥させた(凍結乾燥させた)状態で保存されてもよい。即時注射溶液および懸濁物は、上述の種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製される。好ましい単位投薬製剤は、本明細書中、上で引用したような活性成分の1日分の投薬量または1日の一部の投薬量となる単位投薬量を含むもの、またはその適切な一部である。

【0346】

上に特定の述べた成分に加え、本発明の製剤は、問題となる製剤の種類に関し、当該技術分野で従来からある他の剤を含んでもよいことを理解すべきである。例えば、経口投与に適した製剤は、香味剤を含んでもよい。

30

【0347】

本発明は、さらに、上に定義するような少なくとも1つの活性成分を、獣医学的担体と共に含む獣医学的組成物を提供する。

【0348】

獣医学的担体は、組成物を投与する目的に有用な物質であり、固体、液体または気体の物質であり得、これらの物質は、他の点で獣医学的分野において不活性であるか、または許容され、活性成分と適合性である。これらの獣医学的組成物は、経口、非経口または他の望ましい経路によって投与されてもよい。

【0349】

本発明の化合物は、投薬回数を減らすか、または活性成分の薬物動態プロファイルまたは毒性プロファイルを改善するために、活性成分の制御放出をもたらすように製剤化され得る。したがって、本発明は、本発明の1種類以上の化合物を含む組成物であって、持続性放出または制御放出のために製剤化された組成物も提供する。

40

【0350】

活性成分の有効投薬量は、少なくとも、治療される状態の性質、毒性、その化合物が予防的に投与されているかどうか(より少ない投薬量で)、送達方法および医薬製剤に依存し、従来の用量増加試験を用いることによって医師が決定するだろう。

【0351】

(投与経路)

50

本発明の1種類以上の化合物（本明細書で、活性成分と呼ぶ）を、治療される状態に適した任意の経路で投与する。適切な経路としては、経口、直腸、局所（口腔および舌下を含む）、膣および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内および硬膜外）などが挙げられる。好ましい経路は、例えば、受容者の状態に応じて変わり得ることが理解される。本発明の化合物の長所は、経口で生物学的に利用可能（bioavailable）であり、経口投薬可能であることである。

【0352】

本発明の化合物の抗ウイルス性は、以下に記載する試験Aを用いて決定されてもよい。

【0353】

（試験A：MT4細胞における抗ウイルスアッセイ）

10

MT-4細胞を利用する抗ウイルスアッセイの場合、189×試験濃度の、DMSO中の3倍に連続希釈した化合物の0.4μLを、384ウェルアッセイプレートの各ウェルに、4連で、細胞成長培地（RPMI 1640、10%FBS、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、1%L-グルタミン、1%HEPES）40μLに加えた（10種類の濃度）。

【0354】

2×10⁶のMT-4細胞のアリコート1mLを、25μL（MT4）、または細胞成長培地（mock感染した）もしくはHIV-1IIb濃縮ABIストックの新鮮な1:250希釈物（MT4細胞について0.004m.o.i.）のいずれかを用い、37℃で1時間および3時間それぞれあらかじめ感染させておく。感染した細胞および感染していない細胞を細胞成長培地で希釈し、35μLの2000個（MT4の場合）の細胞をアッセイプレートの各ウェルに加える。

20

【0355】

次いで、アッセイプレートを37℃のインキュベータでインキュベートした。インキュベートして5日後、25μlの2倍濃縮CellTiter-Glo（商標）試薬（カタログ番号G7573、Promega Biosciences, Inc.、Madison, WI）をアッセイプレートの各ウェルに加えた。室温で2~3分インキュベートすることによって細胞溶解を行い、次いで、Envision Reader（PerkinElmer）を用いて化学発光を読み取った。

【0356】

30

本発明の化合物は、以下の表に示すように、このアッセイ（試験A）で抗ウイルス活性を示す。

【0357】

【表 1 - 1】

化合物番号	EC50 (nM)
1L	170
2K	55
3L	1059
4J	543
5J	19
6D	20
7J	160
8L	559
9	173
10	897
11	479
12	210
13	150
14	983
15	334
16	220
17	359

【 0 3 5 8】

10

20

30

【表 1 - 2】

19	53000
20	1744
21	231
22	1075
23	26185
24	29783
25	346
26	45
27	23
28	43
29	939
30	153
31	105
32	108
33	95
34	266
35	157
36	20
37A	36
37B	46
38	68
39	11
40	51
41	26
42	46
43	27
44	18
45	29150
46	20
47	14
48	26

10

20

30

40

【 0 3 5 9】

【表 1 - 3】

49	27
50	24
51	30
52	25
53	360
54	87
55	41
56	40
57	20
58	14
59	321
60	305
61	119
62	72
63	183
64	290
65A	85
65B	55
66	297
67	273
68	29150
69	82
70	206
71	118
72	194
73	247
74	92
75	38
76	267
77	135
78	163

10

20

30

40

【 0 3 6 0 】

【表 1－4】

79	86
80	52
81	69
82	171
83	42
84	330
85	131
86	78
87	175
88	514
89	42
90	67
91	73
92	300
93	94
94	149
95	54
96	37
97	898
98	251
99	12
100	75
101	367
102A	13
102B	110
103	25
104	720
105	105
106	25
107	n.d.
108	n.d.

10

20

30

40

【 0 3 6 1 】

【表 1 - 5】

109	n.d
110	n.d.
111	352
112	n.d.

n.d. (決定されず)

特定の実施形態では、化合物は、 $50 \mu\text{M}$ 未満の EC_{50} を示す。特定の実施形態では、化合物は、 $30 \mu\text{M}$ 未満の EC_{50} を示す。特定の実施形態では、化合物は、 $10 \mu\text{M}$ 未満の EC_{50} を示す。特定の実施形態では、化合物は、 $1 \mu\text{M}$ 未満の EC_{50} を示す。

10

【0362】

観察される特定の薬理学的応答は、選択される特定の活性化合物、または医薬担体が存在するかどうか、ならびに使用する製剤の種類および投与態様にしたがって、またはこれらに依存して変わり得、これらの結果におけるこのような予想された変化または差は、本発明の実施にしたがって企図される。

【0363】

本発明を、種々の具体的な実施形態および技術、ならびに好ましい実施形態および技術を参照して記載してきた。しかし、本発明の精神および範囲の範囲内にありつつ、多くの

20

【0364】

ここで、以下の非限定的な実施例によって本発明を説明する。

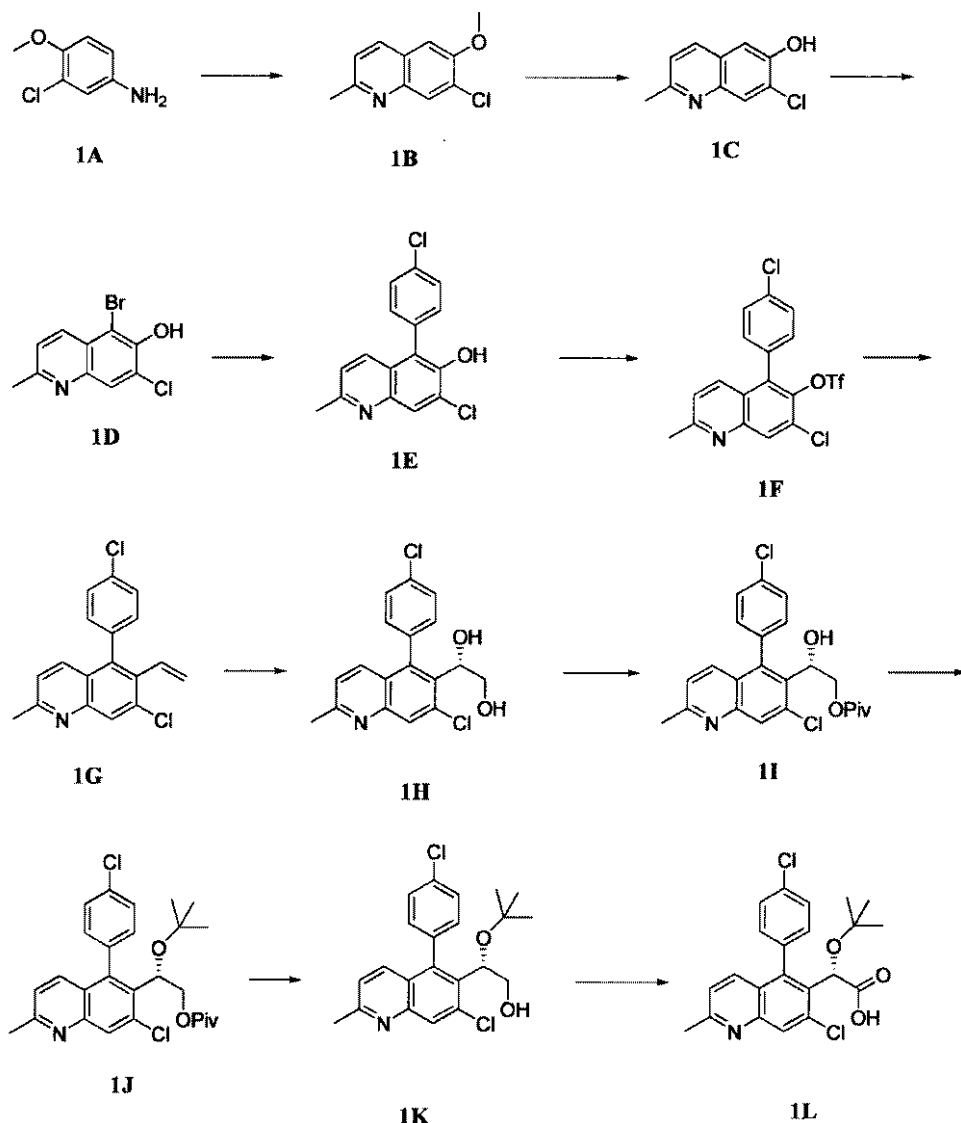
【実施例】

【0365】

(実施例 1: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (1 L) の調製)

【0366】

【化 8 6 - 1】



WO 99 / 5 2 8 5 0 号にしたがって、過ヨウ素酸 (11.4 g、50.0 mmol) および三酸化クロム (23 mg、1.2 mol%) を、容積が 114 mL になるように含水アセトニトリル (0.75% H₂O) に溶解させることによって、過ヨウ素酸 / 三酸化クロムの保存溶液を調製した。この保存溶液 (0.80 mL) を、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル)エタノール (1K) (11 mg、0.027 mmol) の含水アセトニトリル (3.0 mL、0.75% H₂O) 溶液に 0℃ で加えた。この反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、1.5 M K₂HPO₄ 溶液でクエンチした。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、1:1 食塩水 / H₂O で洗浄し (2 回)、飽和 NaHSO₃ / 塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、分取 HPLC によって精製し、1 L を TFA 塩として得た (8 mg、57%)。

【0367】

【化 8 6 - 2】

¹H-NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ

8.19 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.70-7.52 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.01 (s, 9H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂Cl₂NO₃ として計算した [M+H]⁺

: 419.3; 実測値: 418.1, 420.1, 422.1。

【0368】

((S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル)エタノール(1K)の調製)

工程1

7-クロロ-6-メトキシ-2-メチルキノリン(1B)の調製: 3-クロロ-4-メトキシアニリン(1A)(5.0g、31.7mmol)に6M HCl(100mL)を加え、反応物を攪拌しつつ、100℃に加熱した。トルエン(30mL)を加えた後、クロトンアルデヒド(5.3mL、63.5mmol)を100℃でゆっくり加えた。この混合物を100℃で2時間攪拌し、室温まで冷却した。水層を分離し、2M NaOH溶液でpHが約8になるまで中和した。生成した固体を濾過し、集めた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、1Bを白色固体として得た(3.3g、50%)。LCMS-ESI⁺(m/z): 208.2, 210.2 (M+H)⁺。

10

【0369】

工程2

7-クロロ-2-メチルキノリン-6-オール(1C)の調製: ジクロロメタン(15mL)中の7-クロロ-6-メトキシ-2-メチルキノリン(1B)(1.22g、5.9mmol)の攪拌溶液に、BBr₃(23.6mLの1M DCM溶液、23.6mmol)を0℃で加えた。この混合物を0℃で2時間攪拌し、NaHCO₃溶液をゆっくり加えることによってクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な生成物1Cを得た(0.91g、80%)。LCMS-ESI⁺(m/z): 194.1, 196.1 (M+H)⁺。

20

【0370】

工程3

5-ブロモ-7-クロロ-2-メチルキノリン-6-オール(1D)の調製: 酢酸(15mL)中の7-クロロ-2-メチルキノリン-6-オール(1C)(450mg、2.3mmol)の攪拌溶液に、Br₂(0.13mL、2.4mmol)を周囲温度で加えた。この混合物を周囲温度で2時間攪拌した。生成した固体を濾過し、集め、1Dをオフホワイト色固体のHBr塩として得た(847mg、100%)。LCMS-ESI⁺(m/z): 281.1, 283.1 (M+H)⁺。

30

【0371】

工程4

7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-オール(1E)の調製: Pd(PPh₃)₄(120mg、0.1mmol)を、1,2-ジメトキシエタン(10mL)中の5-ブロモ-7-クロロ-2-メチルキノリン-6-オール(1D)(345mg、1.04mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(326mg、2.09mmol)およびK₂CO₃(2.3mL、水中2M、4.7mmol)の混合物に加えた。この反応混合物に窒素を流し、80℃で16時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解させ、NaHCO₃溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1Eを白色固体として得た(147mg、47%)。LCMS-ESI⁺(m/z): 304.2, 306.2 (M+H)⁺。

40

【0372】

工程5

7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(1F)の調製: ジクロロメタン(4mL)およびピリジン(1.5mL)中の7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-オール(1E)(138mg、0.46mmol)の攪拌溶液に、Tf₂O(0.16mL

50

、0.92 mmol) を0℃で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、NaHCO₃ 溶液をゆっくりと加えることによってクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、褐色固体を得た(194 mg、97%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 436.0, 437.9 (M+H)⁺。粗生成物1Fをさらに精製することなく、次の工程で使用した。

【0373】

工程6

7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ビニルキノリン(1G)の調製: Pd(PPh₃)₄ (52 mg、0.045 mmol) および PdCl₂(PPh₃)₂ (32 mg、0.045 mmol) を、1,4-ジオキサン(8 mL)中の7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(1F) (194 mg、0.45 mmol)、トリブチル(ビニル)スタナン(0.17 mL、0.58 mmol)、塩化リチウム(57 mg、1.4 mmol) および 2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(触媒量)の混合物に加えた。この反応混合物に窒素を流し、80℃で16時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(100 mL)に溶解させ、NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物1Gを得た(50 mg、35%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 314.2, 316.2 (M+H)⁺。

【0374】

工程7

(S)-1-(7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル)エタン-1,2-ジオール(1H)の調製: AD-mix-α(1 g、過剰)を、tert-ブタノールおよび水(4 mL/4 mL)の混合溶媒に加え、室温で5分間攪拌し、0℃まで冷却した。混合物を、7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ビニルキノリン(1G) (30 mg、0.096 mmol)の入った別のフラスコに移し、0℃で16時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物1Hを得た(28 mg、84%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 348.2, 350.2 (M+H)⁺。

【0375】

工程8

(S)-2-(7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート(1I)の調製: ジクロロメタン(2 mL) およびピリジン(0.5 mL)中の(S)-1-(7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル)エタン-1,2-ジオール(1H) (28 mg、0.081 mmol)の攪拌溶液に、トリメチルアセチルクロリド(0.020 mL、0.16 mmol)を0℃で加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、NaHCO₃ 溶液をゆっくり加えることによってクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物1I(25 mg、72%)を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 432.2, 434.2 (M+H)⁺。

【0376】

工程9

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレート(1J)の調製: 酢酸tert-ブチル(3 mL)中の(S)-2-(7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート(1I) (25 mg、0.058 mmol)の攪拌溶液に、0℃で70%過塩素酸(0.02 mL、0.23 mmol)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、NaHCO₃ 溶液をゆっくり加えることによって

クエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物 1 J を得た (22 mg、78%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 488.2, 490.2 (M+H)⁺。

【0377】

工程 10

(S)-2-tert-butyl-2-(7-chloro-5-(4-chlorophenyl)-2-methylquinolin-6-yl) ethanol (1 K) の調製: THF および メタノール (3 mL / 1 mL) 中の (S)-2-tert-butyl-2-(7-chloro-5-(4-chlorophenyl)-2-methylquinolin-6-yl) ethyl pivalate (1 J) (22 mg、0.045 mmol) の攪拌溶液に、0℃で 1 M NaOH 溶液 (1 mL、過剰) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌し、水で希釈した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物 1 K (11 mg、61%) を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 404.2, 406.2 (M+H)⁺。

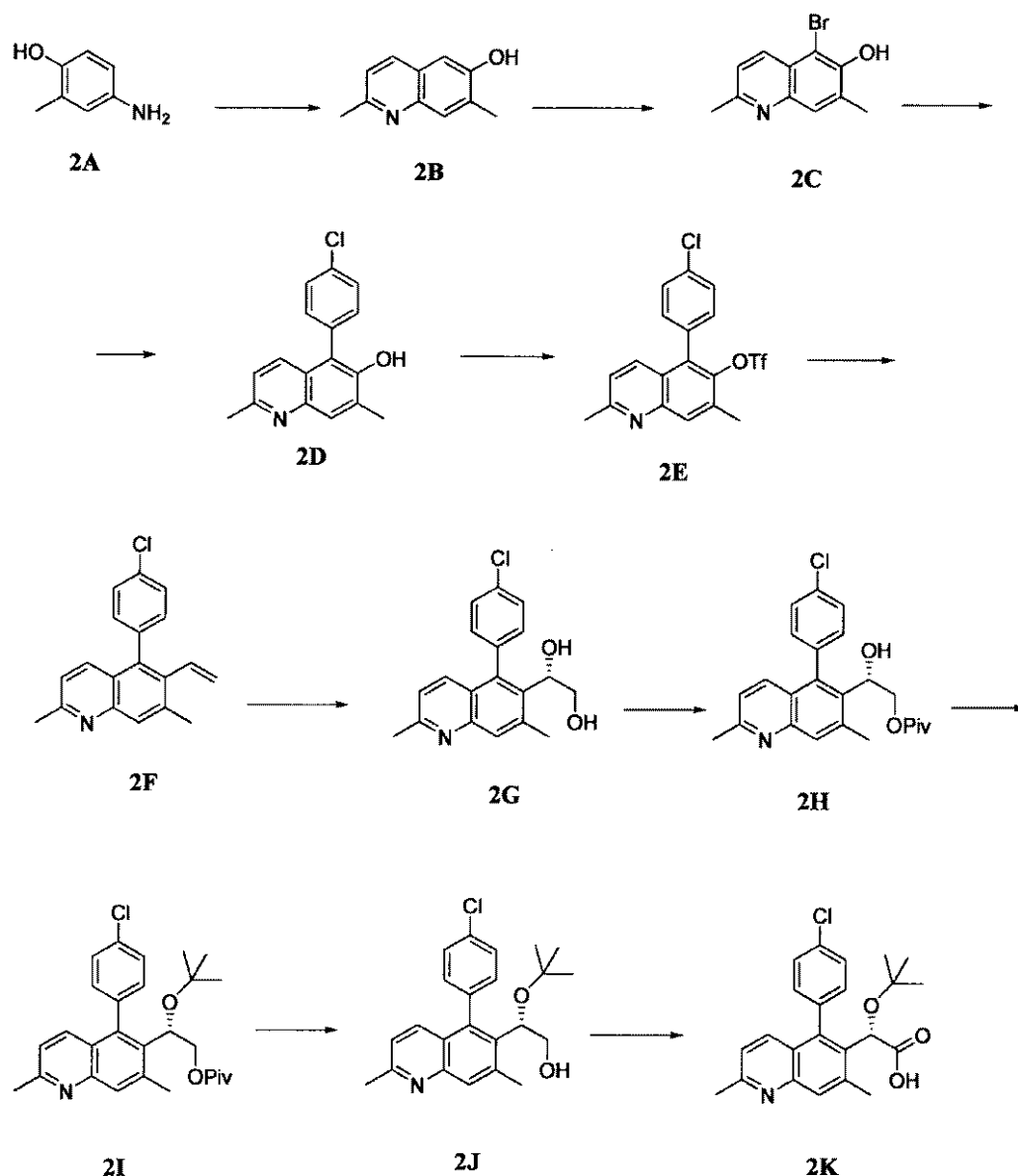
10

【0378】

(実施例 2: (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2,7-dimethylquinolin-6-yl) acetate (2 K) の調製)

【0379】

【化 8 7 - 1】



実施例 1 の化合物 1 L を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 K の代わりに (S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) エタノール (2 J) を用い、(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) 酢酸 (2 K) を調製した。

【0380】

【化 8 7 - 2】

¹H-NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ

8.31 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 0.98 (s, 9H);

LCMS - ESI⁺ (m/z) : C₂₃H₂₅ClNO₃ として計算した [M+H]⁺ : 398.9 ; 実測値 : 398.2 , 400.1。

【0381】

(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) エタノール (2 J) の調製 :

10

20

30

40

50

工程 1

2, 7-ジメチルキノリン-6-オール (2 B) の調製: 実施例 1 の化合物 1 B を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 A の代わりに 4-アミノ-2-メチルフェノール (2 A) を用い、化合物 2 B を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 174. 2 (M+H)⁺。

【0382】

工程 2

5-ブロモ-2, 7-ジメチルキノリン-6-オール (2 C) の調製: 実施例 1 の化合物 1 D を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 C の代わりに 2, 7-ジメチルキノリン-6-オール (2 B) を用い、化合物 2 C を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 252. 2, 254. 2 (M+H)⁺。

10

【0383】

工程 3

5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン-6-オール (2 D) の調製: 実施例 1 の化合物 1 E を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 D の代わりに 5-ブロモ-2, 7-ジメチルキノリン-6-オール (2 C) を用い、化合物 2 D を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 284. 2, 286. 2 (M+H)⁺。

【0384】

工程 4

5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (2 E) の調製: 実施例 1 の化合物 1 F を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 E の代わりに 5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン-6-オール (2 D) を用い、化合物 2 E を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 416. 0, 418. 0 (M+H)⁺。

20

【0385】

工程 5

5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチル-6-ビニルキノリン (2 F) の調製: 実施例 1 の化合物 1 G を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 F の代わりに 5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (2 E) を用い、化合物 2 F を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 294. 3, 296. 3 (M+H)⁺。

30

【0386】

工程 6

(S)-1-(5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)エタン-1, 2-ジオール (2 G) の調製: 実施例 1 の化合物 1 H を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 G の代わりに 5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチル-6-ビニルキノリン (2 F) を用い、化合物 2 G を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 328. 2, 330. 2 (M+H)⁺。

【0387】

工程 7

(S)-2-(5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート (2 H) の調製: 実施例 1 の化合物 1 I を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 H の代わりに (S)-1-(5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)エタン-1, 2-ジオール (2 G) を用い、化合物 2 H を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 412. 3, 414. 3 (M+H)⁺。

40

【0388】

工程 8

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメ

50

チルキノリン-6-イル) エチルピバレート (2 I) の調製: 実施例 1 の化合物 1 J を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 I の代わりに (S)-2-(5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート (2 H) を用い、化合物 2 I を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 468.3, 470.3 (M+H)⁺。

【0389】

工程 9

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル) エタノール (2 J) の調製: 実施例 1 の化合物 1 K を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 J の代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル) エチルピバレート (2 I) を用い、化合物 2 J を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 384.2, 386.2 (M+H)⁺。

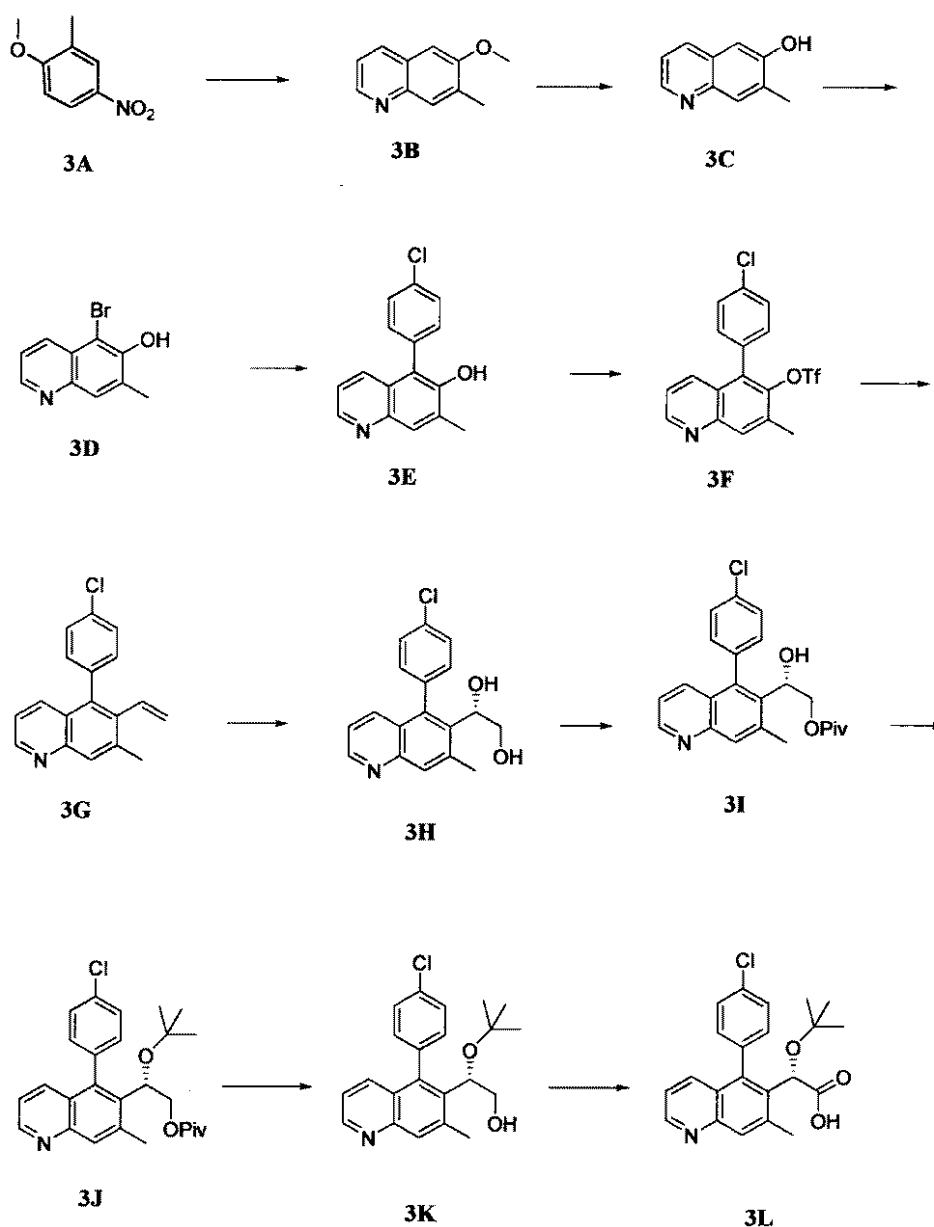
10

【0390】

(実施例 3: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (3 L) の調製)

【0391】

【化 8 8 - 1】



実施例 1 の化合物 1 L を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 L の代わりに (S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) エタノール (3 K) を使用し、(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) 酢酸 (3 L) を調製した。

【0 3 9 2】

【化 8 8 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz, (CDCl_3) δ 8.89-8.86 (m,

1H), 7.98 (s, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 5.30 (s,

1H), 2.66 (s, 3H), 1.02 (s, 9H);

LCMS - ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClNO}_3$ として計算した $[\text{M} + \text{H}]^+$: 384.9 ; 実測値 : 384.1, 386.1。

【0 3 9 3】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノール(3K)の調製:

工程1

6-メトキシ-7-メチルキノリン(3B)の調製: ジオキサン/H₂O(67mL/7mL)中の1-メトキシ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(3A)(5g、30.0mmol)、3-アミノ-1-プロパノール(0.57mL、7.5mmol)、イソプロパノール(3.43mL、4.5mmol)、塩化ルテニウム(III)水和物(156mg、0.75mmol)、トリフェニルホスフィン(588mg、2.24mmol)および塩化スズ(II)二水和物(1.69g、7.5mmol)をステンレス加圧容器に入れた。系にアルゴンを流した後、混合物を180℃で20時間攪拌した。この反応混合物を短いシリカゲルカラム(酢酸エチル/クロロホルム混合物)で濾過し、無機化合物を除外し、減圧下で濃縮した。有機層を飽和塩水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残った油状物質をカラムクロマトグラフィーで分離し、生成物3Bを得た(200mg、15%)。LCMS-ESI⁺(m/z): 174.2 (M+H)⁺。

10

【0394】

工程2

7-メチルキノリン-6-オール(3C)の調製: 実施例1の化合物1Cを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Bの代わりに6-メトキシ-7-メチルキノリン(3B)を用い、化合物3Cを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z) 160.2 (M+H)⁺。

20

【0395】

工程3

5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-オール(3D)の調製: 実施例1の化合物1Dを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Cの代わりに7-メチルキノリン-6-オール(3C)を用い、化合物3Dを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z) 238.1, 240.1 (M+H)⁺。

【0396】

工程4

5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-オール(3E)の調製: 実施例1の化合物1Eを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Dの代わりに5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-オール(3D)を用い、化合物3Eを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 270.2, 272.2 (M+H)⁺。

30

【0397】

工程5

5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(3F)の調製: 実施例1の化合物1Fを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Eの代わりに5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-オール(3E)を用い、化合物3Fを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z) 402.0, 404.0 (M+H)⁺。

40

【0398】

工程6

5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-6-ビニルキノリン(3G)の調製: 実施例1の化合物1Gを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Fの代わりに5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(3F)を用い、化合物3Gを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 280.2, 282.2 (M+H)⁺。

【0399】

工程7

(S)-1-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタン

50

－1，2－ジオール（3H）の調製：実施例1の化合物1Hを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Gの代わりに5－（4－クロロフェニル）－7－メチル－6－ビニルキノリン（3G）を用い、化合物3Hを調製した。LCMS－ESI⁺（m/z）：314.2，316.2（M+H）⁺。

【0400】

工程8

（S）－2－（5－（4－クロロフェニル）－7－メチルキノリン－6－イル）－2－ヒドロキシエチルピバレート（3I）の調製：実施例1の化合物1Iを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Hの代わりに（S）－1－（5－（4－クロロフェニル）－7－メチルキノリン－6－イル）エタン－1，2－ジオール（3H）を用い、化合物3Iを調製した。LCMS－ESI⁺（m/z）：398.2，400.2（M+H）⁺。

10

【0401】

工程9

（S）－2－tert－ブトキシ－2－（5－（4－クロロフェニル）－7－メチルキノリン－6－イル）エチルピバレート（3J）の調製：実施例1の化合物1Jを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Iの代わりに（S）－2－（5－（4－クロロフェニル）－7－メチルキノリン－6－イル）－2－ヒドロキシエチルピバレート（3I）を用い、化合物3Jを調製した。LCMS－ESI⁺（m/z）：454.3，456.3（M+H）⁺。

20

【0402】

工程10

（S）－2－tert－ブトキシ－2－（5－（4－クロロフェニル）－7－メチルキノリン－6－イル）エタノール（3K）の調製：実施例1の化合物1Kを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Jの代わりに（S）－2－tert－ブトキシ－2－（5－（4－クロロフェニル）－7－メチルキノリン－6－イル）エチルピバレート（3J）を用い、化合物3Kを調製した。LCMS－ESI⁺（m/z）：370.2，372.2（M+H）⁺。

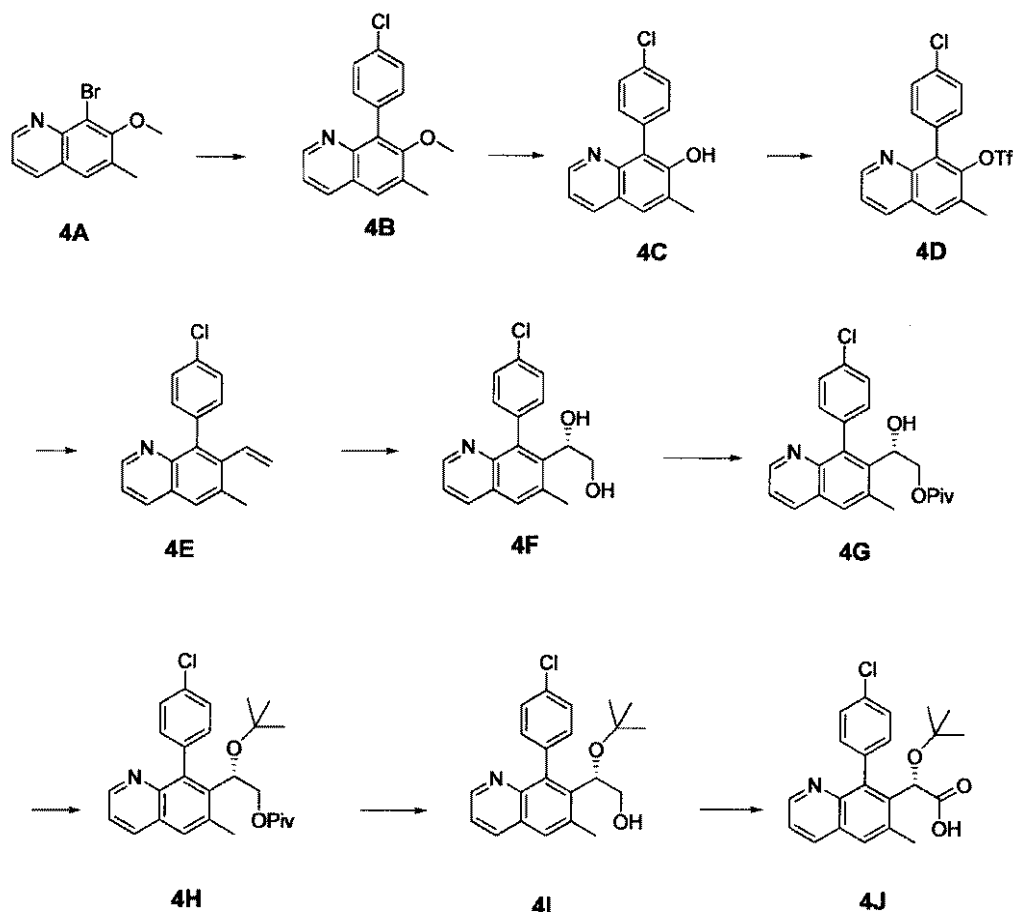
【0403】

（実施例4：（S）－2－tert－ブトキシ－2－（8－（4－クロロフェニル）－6－メチルキノリン－7－イル）酢酸（4J）の調製）

30

【0404】

【化 8 9 - 1】



実施例 1 の化合物 1 L を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 K の代わりに (S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (8 - (4 - クロロフェニル) - 6 - メチルキノリン - 7 - イル) エタノール (4 I) を用い、(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (8 - (4 - クロロフェニル) - 6 - メチルキノリン - 7 - イル) 酢酸 (4 J) を調製した。

【0405】

【化 8 9 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ 8.97-8.91 (m, 1H), 8.86-8.82 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 0.99 (s, 9H);

LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClNO}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.9 ; 実測値 : 384.1, 386.1。

【0406】

(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (8 - (4 - クロロフェニル) - 6 - メチルキノリン - 7 - イル) エタノール (4 I) の調製 :

工程 1

8 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - メチルキノリン (4 B) の調製 :

実施例 1 の化合物 1 E を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 D の代わりに 8 - ブロモ - 7 - メトキシ - 6 - メチルキノリン (4 A) を用い、化合物 4 B を調製した。LCMS-ESI $^+$ (m/z) : 284.2, 286.2 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0407】

工程 2

10

20

30

40

50

8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-オール(4C)の調製：実施例1の化合物1Cを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Bの代わりに8-(4-クロロフェニル)-7-メトキシ-6-メチルキノリン(4B)を用い、化合物4Cを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 270.2, 272.2 (M+H)⁺。

【0408】

工程3

8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート(4D)の調製：実施例1の化合物1Fを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Eの代わりに8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-オール(4C)を用い、化合物4Dを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 402.0, 403.9 (M+H)⁺。

10

【0409】

工程4

8-(4-クロロフェニル)-6-メチル-7-ビニルキノリン(4E)の調製：実施例1の化合物1Gを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Fの代わりに8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート(4D)を用い、化合物4Eを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 280.2, 282.2 (M+H)⁺。

20

【0410】

工程5

(S)-1-(8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-イル)エタン-1,2-ジオール(4F)の調製：実施例1の化合物1Hを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Gの代わりに8-(4-クロロフェニル)-6-メチル-7-ビニルキノリン(4E)を用い、化合物4Fを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 314.1, 316.1 (M+H)⁺。

【0411】

工程6

(S)-2-(8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート(4G)の調製：実施例1の化合物1Iを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Hの代わりに(S)-1-(8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-イル)エタン-1,2-ジオール(4F)を用い、化合物4Gを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 398.2, 400.2 (M+H)⁺。

30

【0412】

工程7

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-イル)エチルピバレート(4H)の調製：実施例1の化合物1Jを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Iの代わりに(S)-2-(8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート(4G)を用い、化合物4Hを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 454.3, 456.3 (M+H)⁺。

40

【0413】

工程8

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-イル)エタノール(4I)の調製：実施例1の化合物1Kを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Jの代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-(8-(4-クロロフェニル)-6-メチルキノリン-7-イル)エチルピバレート(4H)を用い、化合物4Iを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 370.2, 372.1 (M+H)⁺。

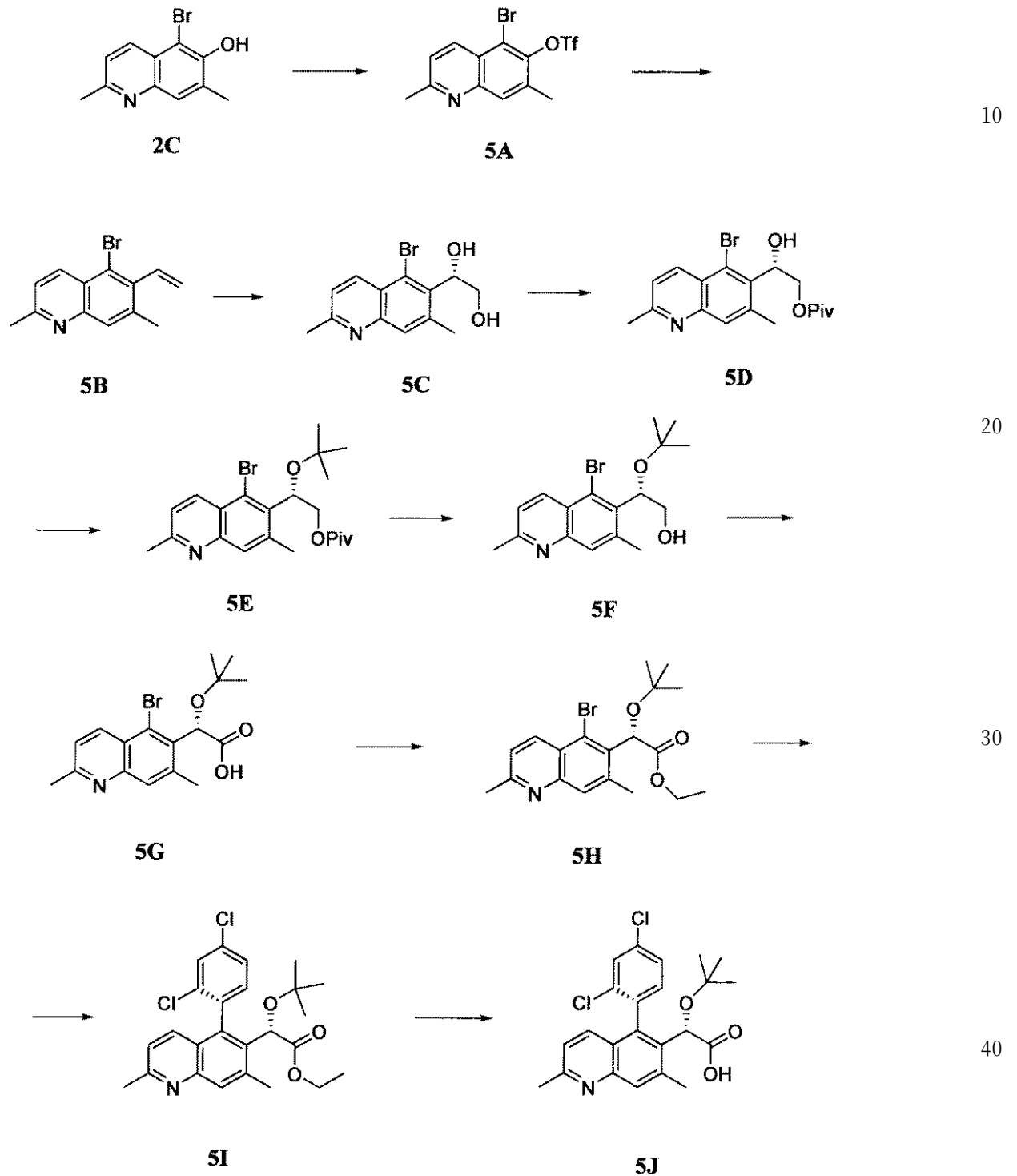
50

【0414】

(実施例5: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)酢酸(5J)の調製)

【0415】

【化90-1】



THFおよびメタノール(3 mL/1 mL)中の(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((S)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテート(5I)(TFA塩として15 mg、0.027 mmol)の攪拌溶液に、1 M NaOH溶液(1 mL、過剰)を0℃で加えた。この混合物を50℃で4時間攪拌し、水で希釈した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLCによって精製し、5Jの望ま

しい異性体を T F A 塩として得た (1 1 m g 、 7 7 %) 。

【 0 4 1 6 】

【 化 9 0 - 2 】

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ

8.14 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.36 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.11 (s, 9H);

L C M S - E S I $^+$ (m/z) : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.3 ; 実測値 : 432.1, 434.1。

10

【 0 4 1 7 】

上に記載したのと同じ手順を用い、但し、この反応においては 5 I の (S , R) 異性体を用い、5 J の (S , R) 異性体を得た。

【 0 4 1 8 】

【 化 9 0 - 3 】

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz,

(CD_3OD) δ 8.18 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66-7.62 (m 1H), 5.17 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.05 (s, 9H);

20

L C M S - E S I $^+$ (m/z) : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.3 ; 実測値 : 432.1, 434.1。

【 0 4 1 9 】

(S) - エチル 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - ((S) - 5 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) アセテート (5 I) の調製 :

工程 1

5 - ブロモ - 2 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホネート (5 A) の調製 : 実施例 1 の化合物 1 F を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 E の代わりに 5 - ブロモ - 2 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - オール (2 C) を用い、化合物 5 A を調製した。L C M S - E S I $^+$ (m/z) : 383.9, 385.9 (M+H) $^+$ 。

30

【 0 4 2 0 】

工程 2

5 - ブロモ - 2 , 7 - ジメチル - 6 - ビニルキノリン (5 B) の調製 : D M F (3 0 m L) 中の 5 - ブロモ - 2 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホネート (5 A) (1 . 1 3 g , 2 . 9 5 m m o l) 、トリブチル (ビニル) スタンナン (0 . 9 5 m L , 3 . 2 5 m m o l) および塩化リチウム (3 7 5 m g , 8 . 8 5 m m o l) の混合物に、P d C l $_2$ (P P h $_3$) $_2$ (2 0 7 m g , 0 . 3 0 m m o l) を加えた。反応混合物にアルゴンを通じ、80℃で4時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、N a H C O $_3$ 溶液、水および塩水で洗

40

浄し、N a $_2$ S O $_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュ

クロマトグラフィーによって精製し、5 B を得た (6 7 8 m g , 8 8 %) 。L C M S - E S I $^+$ (m/z) : 262.1, 264.1 (M+H) $^+$ 。

【 0 4 2 1 】

工程 3

(S) - 1 - (5 - ブロモ - 2 , 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオール (5 C) の調製 : 実施例 1 の化合物 1 H を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 G の代わりに 5 - ブロモ - 2 , 7 - ジメチル - 6 - ビニルキノリン (5 B) を用い、化合物 5 C を調製した。L C M S - E S I $^+$ (m/z) : 296.1, 298.1 (M+H) $^+$ 。

50

【0422】

工程4

(S)-2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート(5D)の調製: 実施例1の化合物1Iを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Hの代わりに(S)-1-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)エタン-1, 2-ジオール(5C)を用い、化合物5Dを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 380. 2, 382. 2 (M+H)⁺。

【0423】

工程5

(S)-2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート(5E)の調製: 実施例1の化合物1Jを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Iの代わりに(S)-2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート(5D)を用い、化合物5Eを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 436. 2, 438. 2 (M+H)⁺。

【0424】

工程6

(S)-2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエタノール(5F)の調製: 実施例1の化合物1Kを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Jの代わりに(S)-2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート(5E)を用い、化合物5Fを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 352. 2, 354. 2 (M+H)⁺。

【0425】

工程7

(S)-2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(5G)の調製: 実施例1の化合物1Lを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Kの代わりに(S)-2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエタノール(5F)を用い、化合物5Gを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 366. 1, 368. 1 (M+H)⁺。

【0426】

工程8

(S)-エチル2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート(5H)の調製: DMF(15mL)中の(S)-2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(5G)(180mg、0. 49mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(321mg、0. 98mmol)を0℃で加えた。10分間攪拌した後、ヨードエタン(0. 059mL、0. 74mmol)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、NaHCO₃溶液をゆっくりと加えることによってクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な生成物5Hを得た(168mg、87%)。LCMS-ESI⁺(m/z): 394. 1, 396. 1 (M+H)⁺。

【0427】

工程9

(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((S)-5-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテート(5I)の調製: トルエン(1. 5mL)中の(S)-エチル2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート(5H)(24mg、0. 061mmol)、2, 4-ジクロロフェニルボロン酸(23mg、0. 12mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル(「Sphos」、5mg、0. 0

10

20

30

40

50

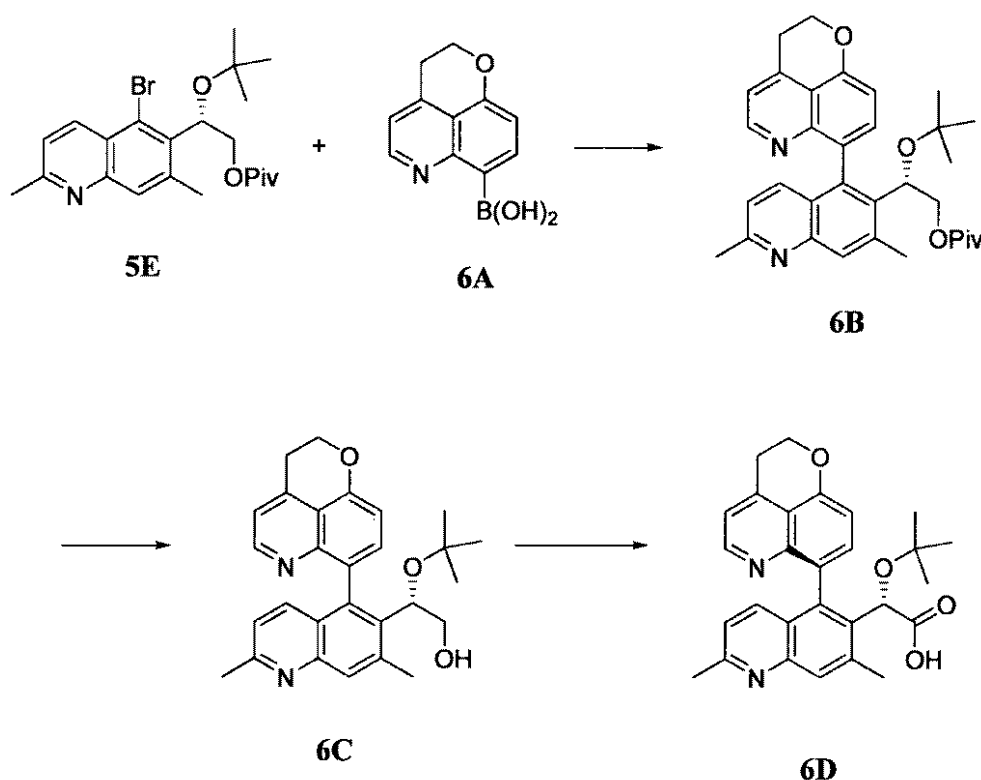
12 mmol) および K_3PO_4 (39 mg, 0.18 mmol) の混合物に、 $Pd_2(dba)_3$ (3.5 mg, 0.006 mmol) を加えた。反応混合物にアルゴンを流し、110℃で16時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(100 mL)に溶解させ、 $NaHCO_3$ 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLCによって精製し、5Iの2つの異性体を白色固体として得た。それぞれ、TFA塩として得た(望ましい(S, R)エナンチオマー: 18 mg, 53%)。LCMS-ESI⁺ (m/z): 460.2, 462.2 (M+H)⁺。

【0428】

(実施例6: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)酢酸(6D)の調製)

【0429】

【化91-1】



実施例1の化合物1Lを調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物1Kの代わりに(2S)-2-tert-ブトキシ-2-((5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)エタノール(6C)を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)酢酸(6D)を調製した。

【0430】

【化91-2】

¹H-NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 8.59 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 0.91 (s, 9H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) C₂₈H₂₉N₂O₄ として計算した [M+H]⁺: 457.5; 実測値: 457.1。

【0431】

(2S)-2-tert-butyl-2-(5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)-7-methylquinolin-6-yl)ethanol (6C) の調製；

工程 1

(2S)-2-tert-butyl-2-(5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)-7-methylquinolin-6-yl)ethyl pivalate (6B) の調製：1,2-dimethylsilyl-2-methyl-2-(5-bromo-7-methylquinolin-6-yl)-2-tert-butyl-2-ethyl pivalate (5E) (16 mg, 0.037 mmol)、2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl-7-methylquinolin-6-yl boronate (6A) (23 mg, 0.073 mmol) および K_2CO_3 (0.083 mL, 水中 2 M, 1.66 mmol) の混合物に、 $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0.0037 mmol) を加えた。この反応混合物に窒素を流し、120℃で90分間マイクロ波照射し、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解させ、 $NaHCO_3$ 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製し、6B を白色固体として得た (TFA 塩として 4 mg, 18%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 527.3 (M+H)⁺。

10

【0432】

工程 2

(2S)-2-tert-butyl-2-(5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)-7-methylquinolin-6-yl)ethanol (6C) の調製：実施例 1 の化合物 1K を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1J の代わりに (2S)-2-tert-butyl-2-(5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)-7-methylquinolin-6-yl)ethyl pivalate (6B) を用い、化合物 6C を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 433.3 (M+H)⁺。

20

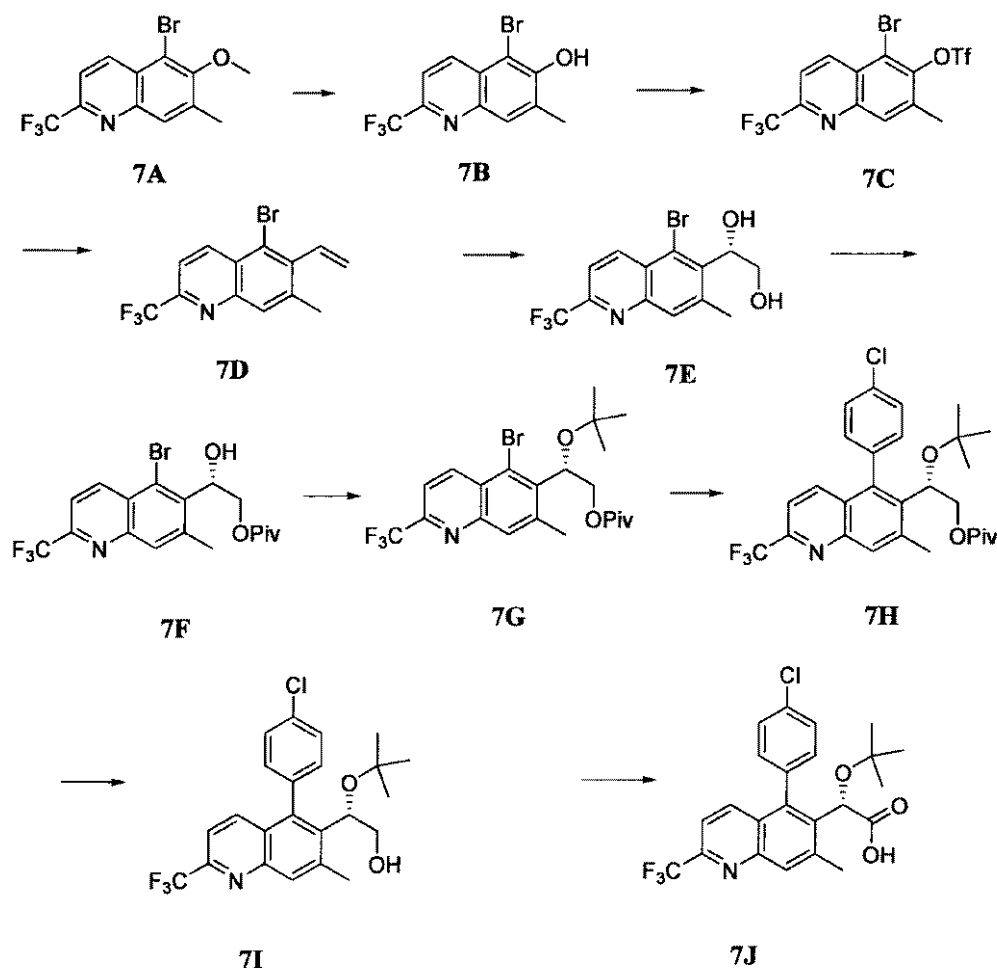
【0433】

(実施例 7：(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)acetate (7J) の調製)

30

【0434】

【化 9 2 - 1】



実施例 1 の化合物 1 L を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 K の代わりに (S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) キノリン - 6 - イル) エタノール (7 I) を用い、(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) キノリン - 6 - イル) 酢酸 (7 J) を調製した。

【0 4 3 5】

【化 9 2 - 2】

¹H-NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 8.01(s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H),

7.35 (d, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 0.99 (s, 9H);

LCMS - ESI⁺ (m/z) : C₂₃H₂₂ClF₃NO₃ として計算した [M+H]⁺ : 452.9 ; 実測値 : 452.1, 454.1。

【0 4 3 6】

(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) キノリン - 6 - イル) エタノール (7 I) の調製 :

工程 1

5 - ブロモ - 7 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) キノリン - 6 - オール (7 B) の調製 :

実施例 1 の化合物 1 C を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1 B の代わりに 5 - ブロモ - 6 - メトキシ - 7 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) キノ

リン (7A) を用い、化合物 7B を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 306.1, 308.1 (M+H)⁺。

【0437】

工程 2

5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (7C) の調製：実施例 1 の化合物 1F を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1E の代わりに 5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-オール (7B) を用い、化合物 7C を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 437.8, 439.8 (M+H)⁺。

【0438】

工程 3

5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)-6-ビニルキノリン (7D) の調製：実施例 5 の化合物 5B を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 5A の代わりに 5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (7C) を用い、化合物 7D を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 316.1, 318.1 (M+H)⁺。

【0439】

工程 4

(S)-1-(5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)エタン-1, 2-ジオール (7E) の調製：実施例 1 の化合物 1H を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1G の代わりに 5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)-6-ビニルキノリン (7D) を用い、化合物 7E を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 350.1, 352.1 (M+H)⁺。

【0440】

工程 5

(S)-2-(5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート (7F) の調製：実施例 1 の化合物 1I を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1H の代わりに (S)-1-(5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)エタン-1, 2-ジオール (7E) を用い、化合物 7F を調製した。

【0441】

工程 6

(S)-2-(5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (7G) の調製：実施例 1 の化合物 1J を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1I の代わりに (S)-2-(5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)-2-ヒドロキシエチルピバレート (7F) を用い、化合物 7G を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 490.2, 492.2 (M+H)⁺。

【0442】

工程 7

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)エチルピバレート (7H) の調製：実施例 1 の化合物 1E を調製するために使用された手順にしたがって、但し、化合物 1D の代わりに (S)-2-(5-ブロモ-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (7G) を用い、化合物 7H を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 522.2, 524.2 (M+H)⁺。

【0443】

工程 8

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)エタノール (7I) の調製：実施例 1

10

20

30

40

50

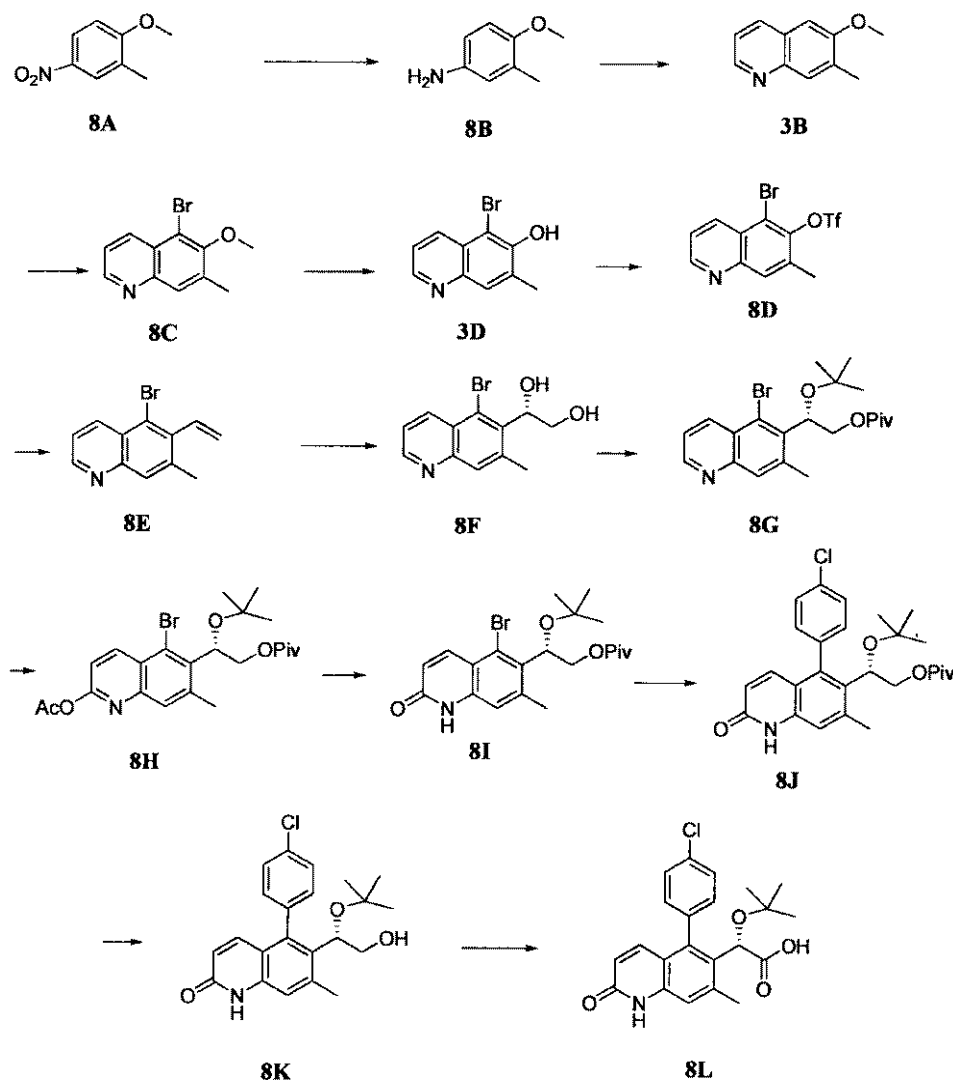
の1 Kを調製するために使用される手順にしたがって、但し、化合物1 Jの代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)エチルピバレート (7 H) を用いた。LCMS-ESI⁺ (m/z): 438.2, 440.2 (M+H)⁺。

【0444】

(実施例8: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)酢酸 (8 L) の調製)

【0445】

【化93-1】



WO 99/52850号にしたがって、過ヨウ素酸 (11.4 g、50.0 mmol) および三酸化クロム (23 mg、1.2 mol%) を、容積が114 mLになるように含水アセトニトリル (0.75% H₂O) に溶解させることによって、過ヨウ素酸/三酸化クロムの保存溶液を調製した。この保存溶液 (0.40 mL) を、(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1 H)-オン (8 K、4.4 mg) の含水アセトニトリル (1.5 mL、0.75% H₂O) 溶液に0℃で加えた。0℃で60分間攪拌した後、1.5 M K₂HPO₄ 溶液を用いて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した (2回)。有機層を合わせ、塩水/H₂O (1:1) で洗浄し (2回)、飽和 NaHSO₃/塩水で洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。濃縮し、分取HPLCによって精製し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒド

ロキノリン-6-イル)酢酸(8 L)(2 mg)を得た。

【0446】

【化93-2】

¹H-

NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 7.56-7.53 (3 H, m), 7.35 (1 H, d, J = 9.7 Hz), 7.28 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (1 H, s), 6.43 (1 H, d, J = 9.8 Hz), 5.06 (1 H, s), 2.55 (3 H, s), 0.95 (9 H, s).

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₃ClNO₄として計算した [M+H]⁺ : 400.9; 実測値 : 400.2。LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₂₂H₂₁ClNO₄として計算した [M-H]⁻ : 398.9; 実測値 : 397.9。

【0447】

(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1H)-オン(8K)の調製:

工程1

4-メトキシ-3-メチルアニリン(8B)の調製: EtOHおよびEtOAc(250 mL、3:2)中の1-メトキシ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(10 g、60 mmol)の溶液に、10% Pd/C(2 g)を加えた。この混合物を水素1気圧で24時間攪拌した。セライトを加え、混合物を10分間攪拌した。この混合物をセライトパッドで濾過した。減圧下で濃縮し、4-メトキシ-3-メチルアニリン(8B)(8.2 g)を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 138.2 (M+H)⁺。

【0448】

工程2

6-メトキシ-7-メチルキノリン(3B)の調製: 4-メトキシ-3-メチルアニリン(6.7 g)に、濃H₂SO₄(12.4 mL)を加えた後、グリセリン(21.1 g)、m-ニトロベンゼンスルホン酸(6.53 g)、H₃BO₃(3.4 g)およびFeSO₄·7H₂O(3.2 g)を加えた。混合物を140℃で1時間攪拌した。反応物を25℃まで冷却し、氷水でクエンチし、30% KOHで中和した。混合物をDCMで抽出し(2回)、抽出物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc)で精製し、6-メトキシ-7-メチルキノリン(4.3 g)を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 174.1 (M+H)⁺。

【0449】

工程3

5-ブロモ-6-メトキシ-7-メチルキノリン(8C)の調製: 濃H₂SO₄(50 mL)中の6-メトキシ-7-メチルキノリン(4.28 g、24.6 mmol)の溶液に、NBS(4.41 g、14.6 mmol)を15℃に加え、反応物を15℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を氷水(600 mL)に注いだ。水系混合物のpHを50% KOH溶液を用いて約10に調節し、次いで、DCMで抽出した(3回)。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、5-ブロモ-6-メトキシ-7-メチルキノリン(6.3 g)を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 252.1, 254.1 (M+H)⁺。

【0450】

工程4

5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-オール(3D)の調製: 5-ブロモ-6-メトキシ-7-メチルキノリン(6.5 g、25.8 mmol)のDCM(150 mL)溶液にBBr₃(77.3 mL、DCM中1.0 M、77.3 mmol)をゆっくりと加えた。混合物を3時間攪拌し、0℃まで冷却した。メタノール(40 mL)をゆっくりと加え、混合物を20分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した。固体をメタノール(100 mL)に溶解させ、1.0 N水酸化ナトリウム溶液(50 mL)を用いて処理した(pH約1

2)。混合物を12時間攪拌し、酢酸を加え、pHを4～5に調節した。混合物を濾過し、水で洗浄した。灰色の固体を減圧下で乾燥させ、5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-オール(5.0g)を得た。LCMS-ESI⁺(m/z): 238.2, 240.1 (M+H)⁺, 236.1, 238.0 (M-H)。

【0451】

工程5

5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(8D)の調製: ジクロロメタン(10mL)およびピリジン(2mL)中の5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-オール(238mg, 1.0mmol)の溶液に、Tf₂O(0.34mL, 2.0mmol)を-30℃で加えた。混合物を攪拌し、2時間かけて0℃まで加温した。NaHCO₃溶液をゆっくりと加えることによって反応をクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): 369.9, 371.9 (M+H)⁺。

【0452】

工程6

5-ブロモ-7-メチル-6-ビニルキノリン(8E)の調製: DMF(10mL)中の5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(230mg, 0.62mmol)、トリブチル(ビニル)スタナン(200μL, 0.68mmol)、塩化リチウム(78mg, 1.86mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(43mg)の混合物を80℃で16時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解させ、NaHCO₃溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によって精製し、5-ブロモ-7-メチル-6-ビニルキノリン(120mg)を得た。LCMS-ESI⁺(m/z): 248.2, 250.2 (M+H)⁺。

【0453】

工程7

(S)-1-(5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イル)エタン-1,2-ジオール(8F)の調製: AD-mix-α(0.7g)をt-ブタノールおよび水(2.5mL/2.5mL)混合溶媒に加え、25℃で5分間攪拌し、0℃まで冷却した。混合物を、5-ブロモ-7-メチル-6-ビニルキノリン(120mg)の入った別のフラスコに移し、0℃で48時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)によって精製し、(S)-1-(5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イル)エタン-1,2-ジオール(118mg)を得た。LCMS-ESI⁺(m/z): 282.1, 284.1 (M+H)⁺。

【0454】

工程8

(S)-2-(5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート(8G)の調製: ジクロロメタン(5mL)およびピリジン(1mL)中の(S)-1-(5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イル)エタン-1,2-ジオール(118mg, 0.42mmol)の攪拌溶液に、トリメチルアセチルクロリド(100μL, 0.84mmol)を0℃で加えた。この混合物を室温で12時間攪拌し、NaHCO₃溶液をゆっくりと加えてクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮によって、中間体(124mg)を得た。m/z 366.1, 368.1 (M+H)⁺。上記中間体(124mg, 0.34mmol)の酢酸t-ブチル(3mL)溶液に、70%過塩素酸(67μL, 1.1mmol)を25℃で加えた。混合物を25℃で2時間攪拌し、NaHCO₃溶液をゆっくりと加えてクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗

浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc）によって精製し、（S）-2-（5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イル）-2-tert-ブトキシエチルピバレート（133mg）を得た。LCMS-ESI⁺（m/z）：422.1, 424.2（M+H）⁺。

【0455】

工程9

（S）-2-（2-アセトキシ-5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イル）-2-tert-ブトキシエチルピバレート（8H）の調製：（S）-2-（5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イル）-2-tert-ブトキシエチルピバレート（130mg、0.31mmol）のDCM（2mL）溶液に、mCPBA（70%、95mg、0.39mmol）を加えた。混合物を12時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、中間体であるN-オキシド（147mg）を得た。LCMS-ESI⁺（m/z）：438.2, 440.2（M+H）⁺。上記中間体に無水酢酸（5mL）を加えた。混合物を140℃で10時間加熱した。過剰な試薬を減圧下で除去した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、（S）-2-（2-アセトキシ-5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イル）-2-tert-ブトキシエチルピバレート（130mg）を得た。LCMS-ESI⁺（m/z）：480.0, 482.0（M+H）⁺。

【0456】

工程10

（S）-2-（5-ブロモ-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）-2-tert-ブトキシエチルピバレート（8I）の調製：（S）-2-（2-アセトキシ-5-ブロモ-7-メチルキノリン-6-イル）-2-tert-ブトキシエチルピバレート（130mg）のエタノール（7.5mL）溶液に、メチルアミン水溶液（0.5mL、50%）を加えた。混合物を78℃で80分間加熱した。濃縮し、精製し、（S）-2-（5-ブロモ-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）-2-tert-ブトキシエチルピバレート（68mg）を得た。LCMS-ESI⁺（m/z）：438.2, 440.2（M+H）⁺。

【0457】

工程11

（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）エチルピバレート（8J）の調製：1,2-ジメトキシエタン（2mL）中の（S）-2-（5-ブロモ-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）-2-tert-ブトキシエチルピバレート（34mg、0.078mmol）、Pd（PPh₃）₄（9mg）、4-クロロフェニルボロン酸（16mg、0.1mmol）、K₂CO₃水溶液（0.15mL、2M、0.3mmol）の混合物を100℃で90分間加熱した。残渣を酢酸エチル（100mL）で希釈し、NaHCO₃溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮し、精製し、（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）エチルピバレートを得た（22mg）。LCMS-ESI⁺（m/z）：470.3（M+H）⁺。

【0458】

工程12

（S）-6-（1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル）-5-（4-クロロフェニル）-7-メチルキノリン-2（1H）-オン（8K）の調製：THFおよびメタノール（1.5mL/0.5mL）中の（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル）エチルピバレート（5.8mg）の溶液に、1MのNaOH溶液（0.6mL）を加えた。混合物を25℃で16時間攪拌し、水で希釈した。この混合物を酢酸エチルで抽出し

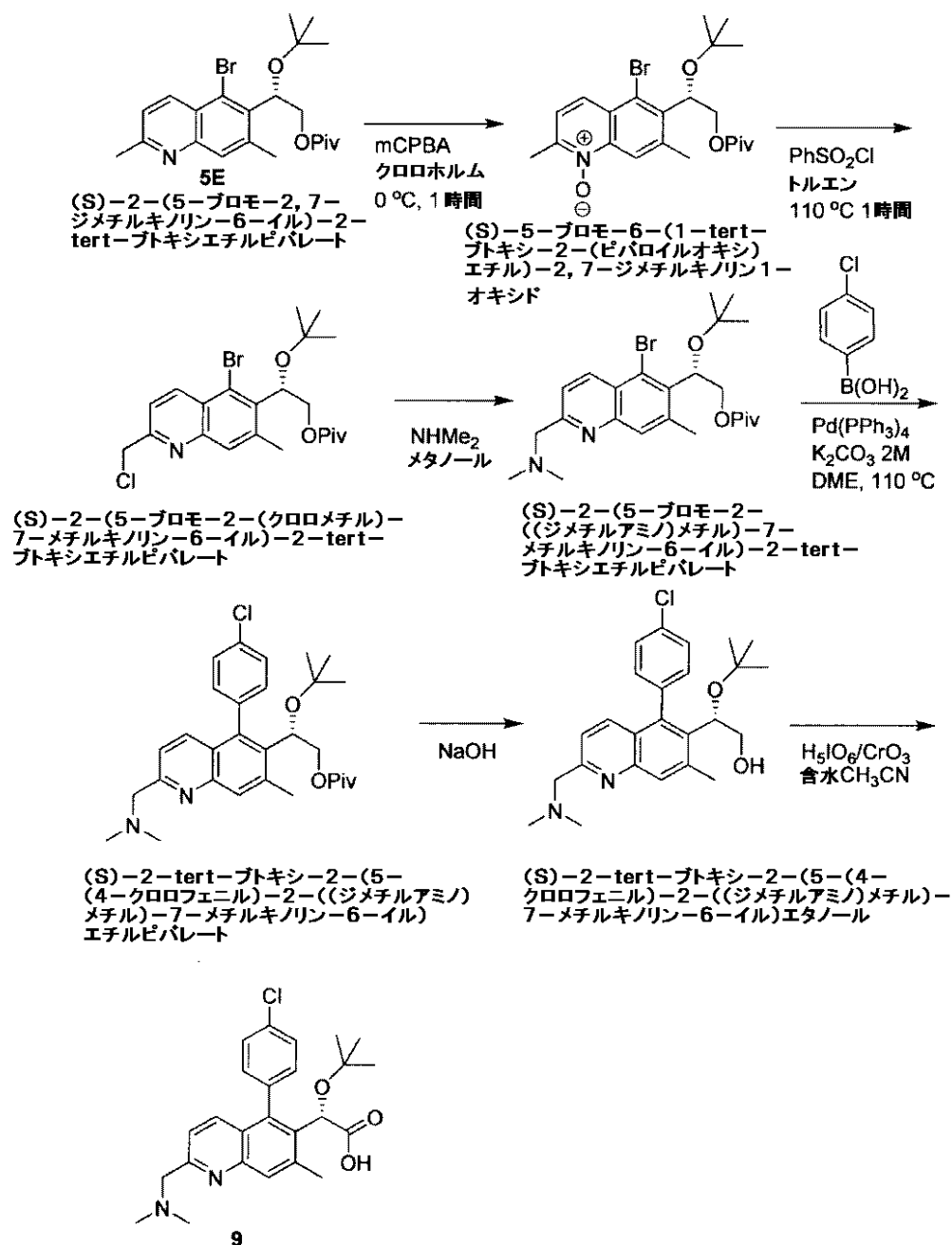
た。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、(S)-6-(1-tert-butyl-2-hydroxyethyl)-5-(4-chlorophenyl)-7-methylキノリン-2(1H)-オン(4.4 mg)を得た。LCMS-ESI⁺(m/z): 386.2 (M+H)⁺。

【 0 4 5 9 】

(実施例 9 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (9) の調製)

【 0 4 6 0 】

【化 9 4 - 1】



(S)-5-ブromo-6-(1-tert-butoxy-2-(pivaloyloxy)ethyl)-2,7-dimethylキノリン1-オキシドの調製：クロロホルム(5 mL)中の(S)-2-(5-ブromo-2,7-dimethylキノリン-6-yl)-2-tert-butoxyエチルピバレート(5 E)(118 mg, 0.31 mmol)の攪拌溶液に、0℃でmCPBA(209 mg, 77%, 0.93 mmol)を加えた。この混合物を0℃で1時

間攪拌した後、 NaHCO_3 溶液を加えてクエンチした。この混合物を DCM (30 mL) で抽出し、 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た (52 mg、37%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 452.1, 454.1 (M+H)⁺。

【0461】

(S)-2-(5-bromo-2-((dimethylamino)methyl)-7-methylquinolin-6-yl)-2-tert-butyl ethyl pivalate の調製：トルエン (3 mL) 中の (S)-5-bromo-6-(1-tert-butyl ethoxy-2-(pivaloyloxy)ethyl)-2,7-dimethylquinolin-1-oxide (25 mg, 0.055 mmol) の攪拌溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド (0.06 mL, 0.24 mmol) を加えた。この混合物を 110℃ で 16 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。ジメチルアミン (2 mL、2 M メタノール溶液、過剰) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を HPLC によって精製し、所望の生成物を白色固体として得た (11 mg、42%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 479.3, 481.3 (M+H)⁺。

【0462】

(S)-2-tert-butyl ethoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-((dimethylamino)methyl)-7-methylquinolin-6-yl) ethyl pivalate の調製：Pd (PPh₃)₄ (2.5 mg, 0.002 mmol) を、1,2-ジメトキシエタン (1 mL) 中の (S)-2-(5-bromo-2-((dimethylamino)methyl)-7-methylquinolin-6-yl)-2-tert-butyl ethyl pivalate (11 mg, 0.023 mmol)、4-クロロフェニル硼酸 (7 mg, 0.046 mmol)、K₂CO₃ (0.06 mL、水中 2 M、0.13 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物に窒素を流し、マイクロ波を照射して 110℃ で 30 分間加熱し、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を HPLC によって精製し、所望の生成物を白色固体として得た (5.6 mg、48%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 511.3, 513.3 (M+H)⁺。

【0463】

(S)-2-tert-butyl ethoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-((dimethylamino)methyl)-7-methylquinolin-6-yl) ethanol の調製：THF およびメタノール (1.5 mL/0.5 mL) 中の (S)-2-tert-butyl ethoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-((dimethylamino)methyl)-7-methylquinolin-6-yl) ethyl pivalate (5.6 mg, 0.011 mmol) の攪拌溶液に、0℃ で 2 M NaOH 溶液 (0.5 mL、過剰) を加えた。この混合物を 50℃ で 3 時間攪拌し、水で希釈し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC によって精製し、所望の生成物を得た (3.0 mg、64%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 427.3, 429.2 (M+H)⁺。

【0464】

(S)-2-tert-butyl ethoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-((dimethylamino)methyl)-7-methylquinolin-6-yl) acetate (9) の調製：WO99/52850 号にしたがって、過ヨウ素酸 (11.4 g、50.0 mmol) および三酸化クロム (23 mg、1.2 mol%) を、容積が 114 mL になるように含水アセトニトリル (0.75% H₂O) に溶解させることによって、過ヨウ素酸/三酸化クロムの保存溶液を調製した。この保存溶液 (0.50 mL) を、(S)-2-tert-butyl ethoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-((dimethylamino)methyl)-7-methylquinolin-6-yl) ethanol (3 mg、0.007 mmol) の含水アセトニトリル (

10

20

30

40

50

2.0 mL、0.75% H_2O 溶液に 0°C で加えた。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、 NaHCO_3 溶液でクエンチした。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、塩水/ H_2O (1:1) で洗浄し (2 回)、次いで、飽和 NaHSO_3 / 塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、逆相 HPLC によって精製し、生成物を TFA 塩として得た (2.5 mg、81%)。

【0465】

【化94-2】

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ

7.97 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 0.98 (s, 9H);

10

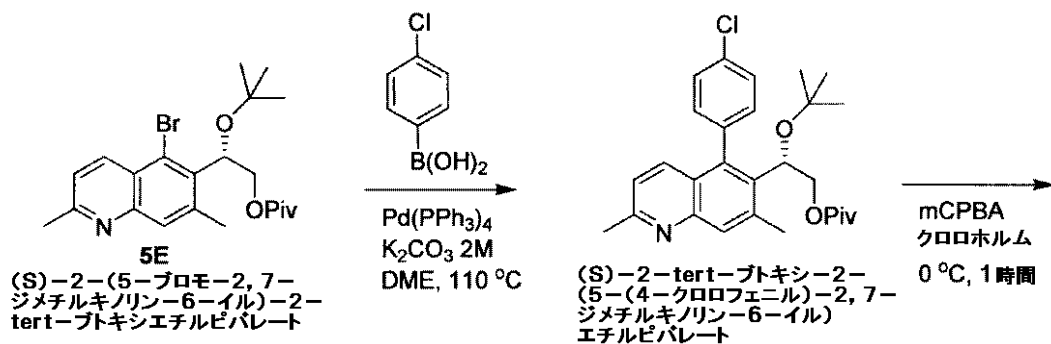
LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.9 ; 実測値 : 441.2, 443.3。

【0466】

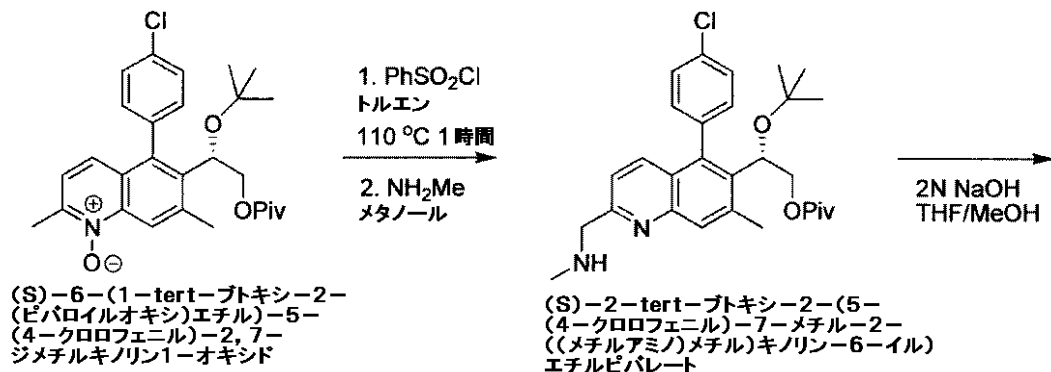
(実施例 10 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチルアミノ)メチル)キノリン-6-イル)酢酸 (10))

【0467】

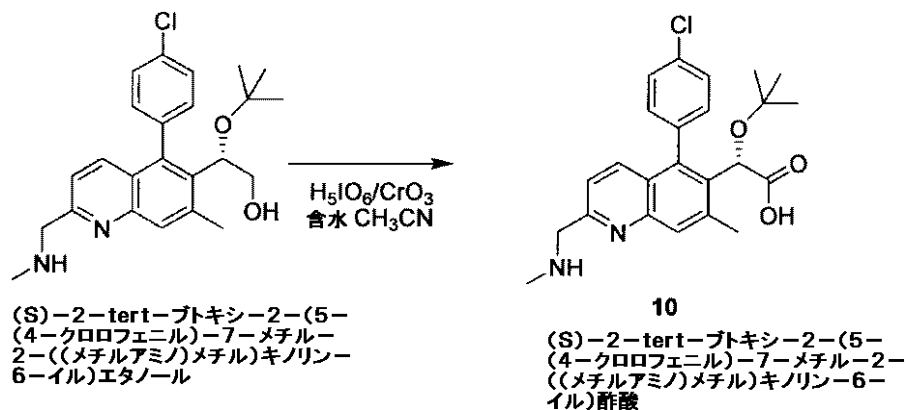
【化 9 5 - 1】



10



20



30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)エチルピバレートの調製: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (69 mg, 0.06 mmol) を、1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 中の (S)-2-(5-ブロモ-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (5E) (325 mg, 0.75 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (175 mg, 1.1 mmol)、 K_2CO_3 (1.3 mL、水中 2 M、2.6 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物に窒素を流し、マイクロ波を照射して 110 °C で 30 分間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た (256 mg, 73%)。LCMS-ESI⁺ (m/z): 468.3, 469.3 (M+H)⁺。

40

【0468】

(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-(ピバロイルオキシ)エチル)-5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン1-オキシドの調製: 実施例 9 の化合

50

物 (S) - 5 - ブロモ - 6 - (1 - t e r t - ブトキシ - 2 - (ピバロイルオキシ) エチル) - 2, 7 - ジメチルキノリン 1 - オキシドを調製するために使用された手順にしたがって、但し、(S) - 2 - (5 - ブロモ - 2, 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) - 2 - t e r t - ブトキシエチルピバレートの代わりに (S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2, 7 - ジメチルキノリン - 6 - イル) エチルピバレートを用いた。LCMS - ESI⁺ (m/z) : 484. 3, 486. 3 (M+H)⁺。

【0469】

(S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチルアミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) エチルピバレートの調製：実施例 9 の化合物 (S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) - 2 - t e r t - ブトキシエチルピバレートを調製するために使用された手順にしたがって、但し、(S) - 5 - ブロモ - 6 - (1 - t e r t - ブトキシ - 2 - (ピバロイルオキシ) エチル) - 2, 7 - ジメチルキノリン 1 - オキシドの代わりに (S) - 6 - (1 - t e r t - ブトキシ - 2 - (ピバロイルオキシ) エチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2, 7 - ジメチルキノリン 1 - オキシドを用い、N, N - ジメチルアミン溶液の代わりにメチルアミン溶液を用いた。LCMS - ESI⁺ (m/z) : 497. 3, 499. 3 (M+H)⁺。

【0470】

(S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチルアミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) エタノールの調製：実施例 9 の化合物 (S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) エタノールを調製するために使用された手順にしたがって、但し、(S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) エチルピバレートの代わりに (S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチルアミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) エチルピバレートを用いた。LCMS - ESI⁺ (m/z) : 413. 3, 415. 3 (M+H)⁺。

【0471】

(S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチルアミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) 酢酸 (10) の調製：実施例 9 の化合物 (S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) 酢酸 (9) を調製するために使用された手順にしたがって、但し、(S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) エタノールの代わりに、(S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチルアミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) エタノールを用いた。

【0472】

【化95-2】

¹H-

NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 0.98 (s, 9H);

LCMS - ESI⁺ (m/z) : C₂₄H₂₇ClN₂O₃ として計算した [M+H]⁺ : 427. 9 ; 実測値 : 427. 2, 429. 2。

【0473】

(実施例 11 : (S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) キノリン - 6 - イル) 酢酸 : (11

10

20

30

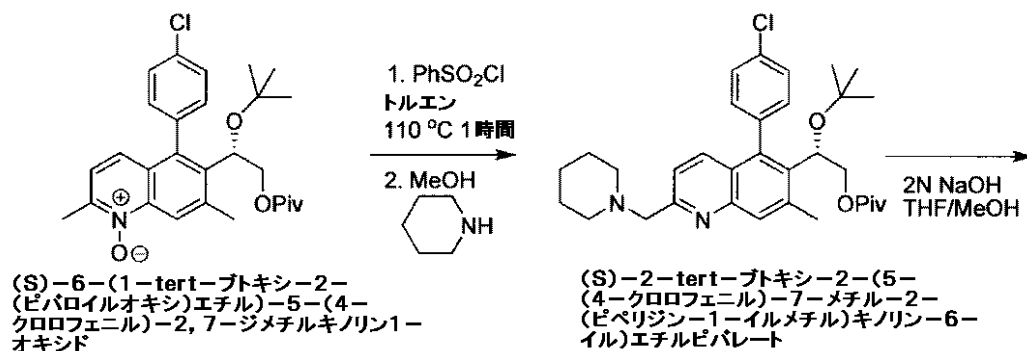
40

50

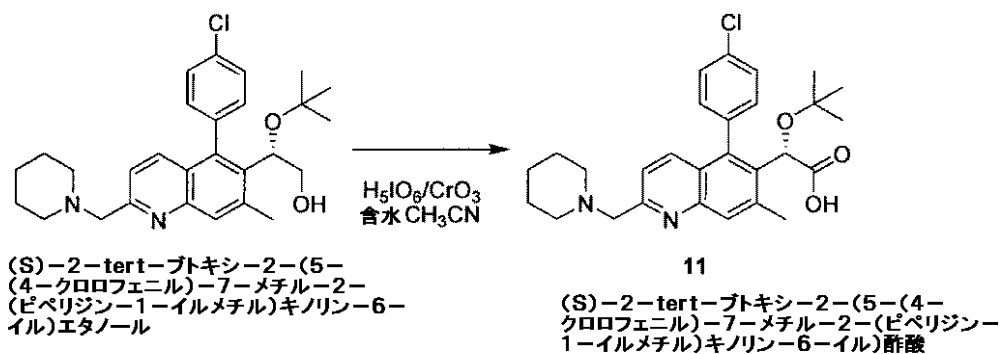
))

【0474】

【化96-1】



10



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピペリジン-1-イルメチル)キノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：実施例9の化合物(S)-2-(5-ブロモ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレートを調製するために使用された手順にしたがって、但し、(S)-5-ブロモ-6-(1-tert-ブトキシ-2-(ピバロイルオキシ)エチル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシドの代わりに(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-(ピバロイルオキシ)エチル)-5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシドを使用し、N,N-ジメチルアミン溶液の代わりにピペリジンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピペリジン-1-イルメチル)キノリン-6-イル)エチルピバレートを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 551.3, 553.3 (M+H)⁺。

30

【0475】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピペリジン-1-イルメチル)キノリン-6-イル)エタノールの調製：実施例9の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートを調製するために使用された手順にしたがって、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピペリジン-1-イルメチル)キノリン-6-イル)エチルピバレートをを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピペリジン-1-イルメチル)キノリン-6-イル)エタノールを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 467.4, 469.3 (M+H)⁺。

40

【0476】

50

(S)-2-tert-butoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)quinolin-6-yl)acetic acid (11) の調製：実施例 9 の化合物 (S)-2-tert-butoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-((dimethylamino)methyl)-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid (9) を調製するために使用された手順にしたがって、但し、(S)-2-tert-butoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-((dimethylamino)methyl)-7-methylquinolin-6-yl)ethanol の代わりに (S)-2-tert-butoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)quinolin-6-yl)ethanol を用い、(S)-2-tert-butoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(piperidin-1-ylmethyl)quinolin-6-yl)acetic acid を調製した。

10

【0477】

【化96-2】

¹H-NMR

300 MHz, (CD₃OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.60-3.20 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 0.98 (s, 9H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₈H₃₃ClN₂O₃ として計算した [M+H]⁺ : 482.0 ; 実測値 : 481.3, 483.3。

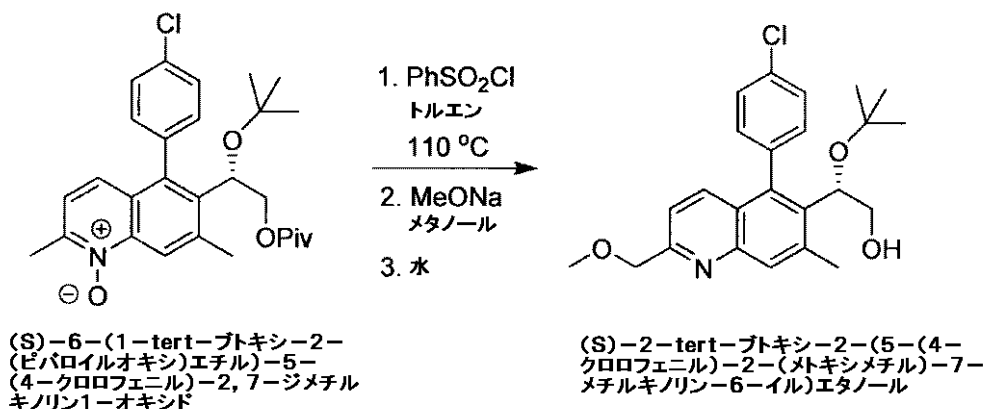
20

【0478】

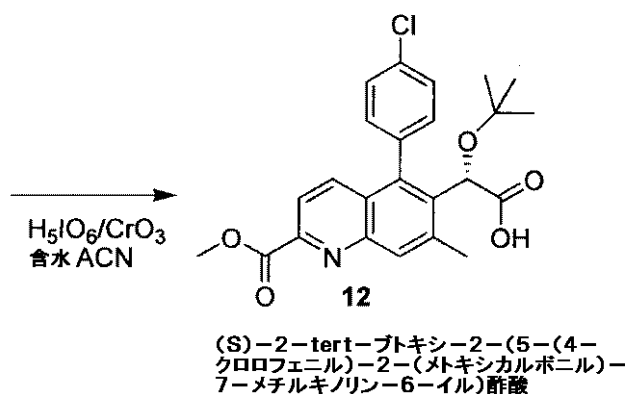
(実施例 12 : (S)-2-tert-butoxy-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-(methoxycarbonyl)-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid : (12))

【0479】

【化 9 7 - 1】



10



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(メトキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールの調製：トルエン (2 mL) 中の (S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-(ピバロイルオキシ)エチル)-5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシド (実施例 10 の化合物) (14 mg、0.03 mmol) の攪拌溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド (0.04 mL、0.29 mmol) を加えた。混合物を 110 °C で 16 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。ナトリウムメトキシド (1 mL、25% メタノール溶液、過剰) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで水 (1 mL) を加えた。この混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を HPLC によって精製し、所望の生成物を TFA 塩として得た (4.8 mg、33%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 414.2, 416.2 (M+H)⁺。

30

【0480】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(メトキシカルボニル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (12) の調製：WO99/52850 号にしたがって、過ヨウ素酸 (11.4 g、50.0 mmol) および三酸化クロム (23 mg、1.2 mmol%) を、容積が 114 mL になるように含水アセトニトリル (0.75% H_2O) に溶解させることによって、過ヨウ素酸/三酸化クロムの保存溶液を調製した。この保存溶液 (0.50 mL) を、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(メトキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノール (4.8 mg、0.01 mmol) の含水アセトニトリル (2.0 mL、0.75% H_2O) 溶液に 0 °C で加えた。次いで、反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、 NaHCO_3 溶液を用いてクエンチした。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、塩水/ H_2O (1:1) で洗浄し (2 回)、次いで、飽和 NaHSO_3 /塩水で洗浄した。有機層を

40

50

乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、逆相 HPLC によって精製し、生成物を TFA 塩として得た (2.7 mg, 61%)。

【0481】

【化97-2】

^1H -

NMR 300 MHz, (CD_3OD) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.70-7.57 (m, 3H), 7.35

(d, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 0.98 (s, 9H);

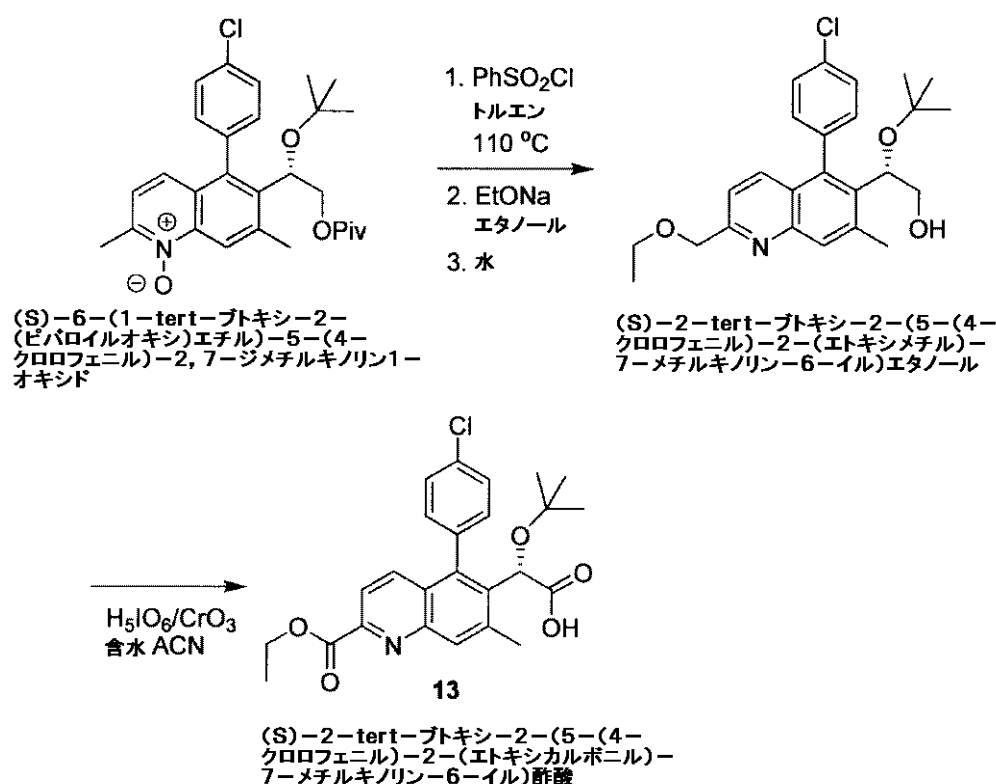
LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClNO}_5$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442.9; 実測値: 442.2, 444.2。

【0482】

(実施例 13: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(エトキシカルボニル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (13))

【0483】

【化98-1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(エトキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールの調製：実施例 12 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(メトキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールを調製するために使用される手順にしたがって、但し、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液の代わりに、ナトリウムエトキシドのエタノール溶液を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(エトキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールを調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 428.2, 430.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0484】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(エトキシカルボニル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (13) の調製：実施例 12 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(メト

20

30

40

50

キシメチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) 酢酸を調製するために使用される手順にしたがって、但し、(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) エタノールの代わりに、(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (エトキシメチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) エタノールを用い、(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (エトキシカルボニル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) 酢酸を調製した。

【0485】

【化98-2】

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.90

10

(d, 1H), 7.70-7.57 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.50 (q, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.46

(t, 3H) 0.98 (s, 9H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 456.9 ; 実測値 : 456.2, 458.2。

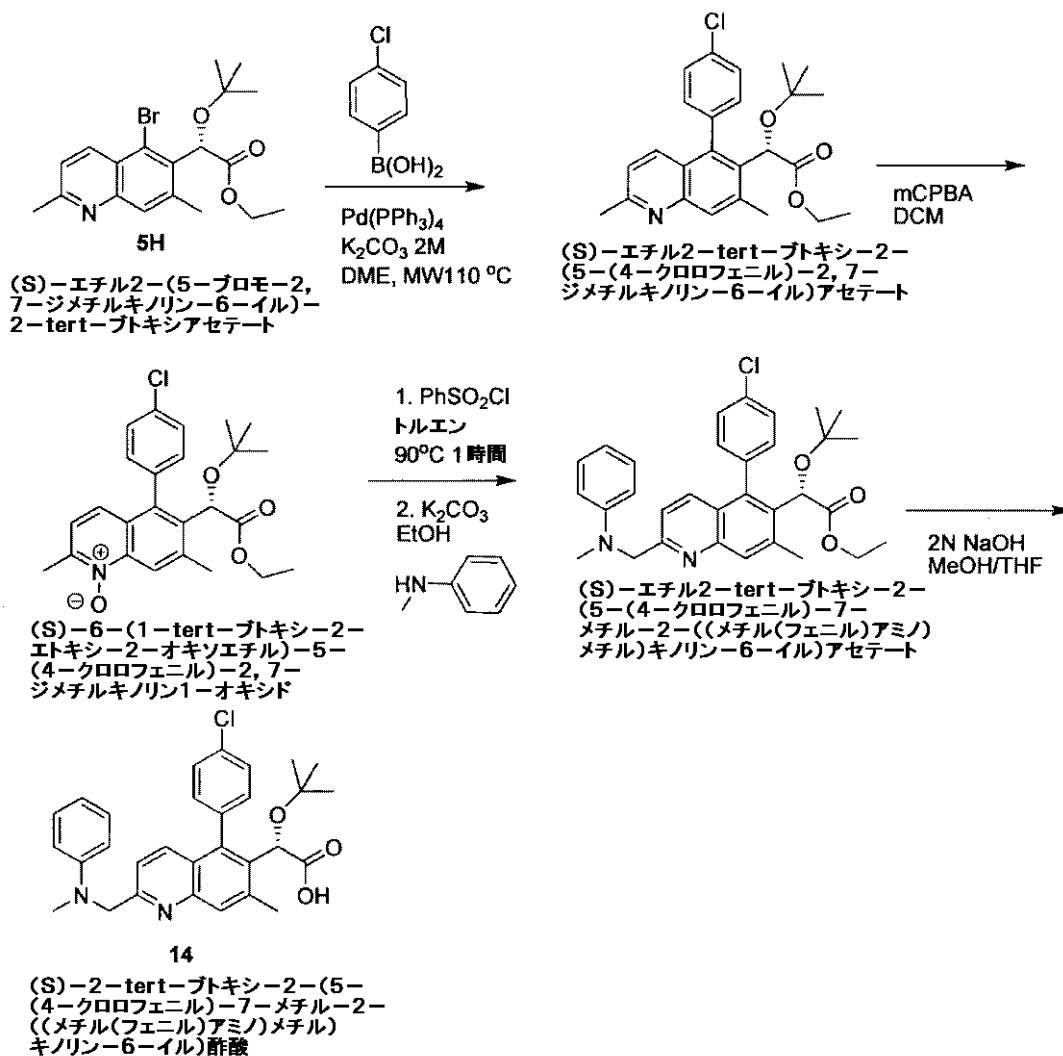
【0486】

(実施例14 : (S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン - 6 - イル) 酢酸 (14))

20

【0487】

【化 99-1】



10

20

30

(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテートの調製: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (68 mg、0.06 mmol) を、1,2-ジメトキシエタン (8 mL) 中の (S)-エチル2-(5-ブromo-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート (5H) (230 mg、0.59 mmol) および4-クロロフェニルボロン酸 (183 mg、1.17 mmol)、 K_2CO_3 (1.0 mL、水中2 M、2.06 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物に窒素を流し、マイクロ波を照射して110 °Cで30分間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をHPLCによって精製し、所望の生成物を得た (200 mg、80%)。LCMS-ESI⁺ (m/z): 426.2, 428.2 (M+H)⁺。

40

【0488】

(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシドの調製: ジクロロメタン (5 mL) 中の (S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテート (100 mg、0.25 mmol) の攪拌溶液に、mCPBA (114 mg、77%、0.51 mmol) のDCM (2 mL) 溶液を0 °Cで加えた。この混合物を0 °Cで1時間攪拌した後、 NaHCO_3 溶液を用いてクエンチした。混合物をDCM (30 mL) で抽出し、 NaHCO_3 溶液、水およ

50

び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た（104 mg、94 %）。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 442. 2, 444. 3 (M+H)⁺。

【0489】

(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)アセテートの調製：トルエン(2 mL)中の(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-クロロフェニル)-2, 7-ジメチルキノリン1-オキシド(13 mg、0. 029 mmol)の攪拌溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド(0. 2 mL、過剰)を加えた。この混合物を80℃で1時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。N-メチルアニリン(0. 2 mL、過剰)および K_2CO_3 (250 mg、過剰)を加えた。この混合物を60℃で16時間攪拌し、次いで、酢酸エチル(30 mL)で希釈し、 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た(12 mg、78 %)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 531. 3, 533. 2 (M+H)⁺。

10

【0490】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)酢酸(14)の調製：THFおよびメタノール(2 mL/1 mL)中の(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)アセテート(12 mg、0. 023 mmol)の攪拌溶液に、2 M NaOH溶液(0. 5 mL、過剰)を0℃で加えた。混合物を50℃で3時間攪拌し、水で希釈した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLCによって精製し、所望の生成物をTFA塩として得た(9. 0 mg、65 %)。

20

【0491】

【化99-2】

¹H-NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 8.21 (d, 1H), 8.07 (s, 1H),

30

7.70-7.55 (m, 4H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.24 (s,

1H), 5.01 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 0.98 (s, 9H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₀H₃₂ClN₂O₃として計算した[M+H]⁺ : 504. 0 ; 実測値 : 503. 3, 505. 2。

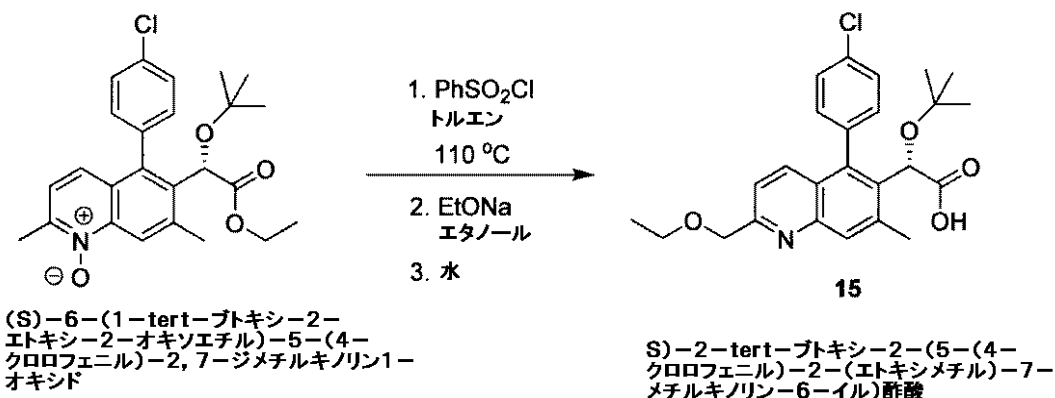
【0492】

(実施例15 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)酢酸(15))

【0493】

40

【化 100-1】



10

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(エトキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (15) の調製：トルエン (2 mL) 中の (S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシド (実施例 14 の化合物) (12 mg、0.027 mmol) の攪拌溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド (0.2 mL、過剰) を加えた。この混合物を 80 °C で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。ナトリウムエトキシド (0.5 mL、21% エタノール溶液、過剰) を加えた。この混合物を 60 °C で 16 時間攪拌した。水 (1 mL) を加え、混合物を 60 °C でさらに 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製し、所望の生成物を TFA 塩として得た (3.0 mg、21%)。

20

【0494】

【化 100-2】

¹H-NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ

8.19 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.75 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.32 (t, 3H), 0.98 (s, 9H);

30

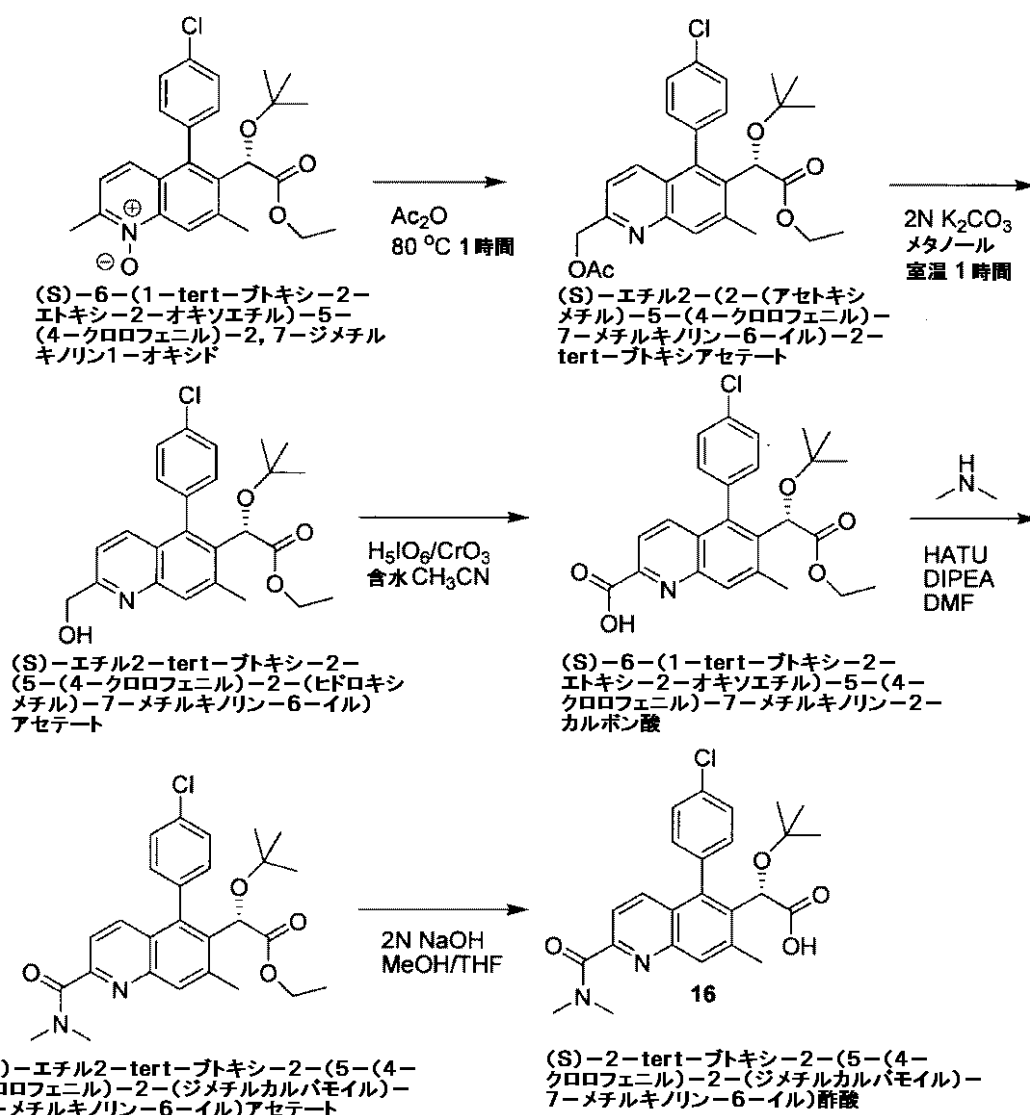
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₅H₂₉ClNO₄ として計算した [M+H]⁺ : 442.9 ; 実測値 : 442.2, 444.2。

【0495】

(実施例 16 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 : (16))

【0496】

【化101-1】



10

20

30

(S)-エチル2-(2-(アセトキシメチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートの調製: (S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキシエチル)-5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシド (実施例14の化合物) (42 mg、0.095 mmol)が入ったフラスコに無水酢酸を加えた。この混合物を80 °Cで1時間攪拌した。無水酢酸を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解させた。有機層をNaHCO₃ 溶液および水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を精製することなく次の工程の反応に使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) 484.2, 486.2 (M+H)⁺。

40

【0497】

(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートの調製: メタノール (2 mL) 中の (S)-エチル2-(2-(アセトキシメチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート (0.095 mmol) の攪拌溶液に、室温で2M K₂CO₃ (0.5 mL、過剰) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、水で希釈した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た (26 mg、62%)。LCMS-ES

50

$I^+ (m/z) : 442.2, 444.2 (M+H)^+$ 。

【0498】

(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2-カルボン酸の調製：実施例9の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールの代わりに(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートを用い、(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2-カルボン酸を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 456.2, 458.2 (M+H)⁺。

10

【0499】

(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートの調製：DMF (1 mL) 中の(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2-カルボン酸 (14 mg, 0.032 mmol)、ジメチルアミンHCl塩 (13 mg, 0.16 mmol) およびDIPEA (0.056 mL, 0.32 mmol) の攪拌溶液に、0℃でHATU (61 mg, 0.16 mmol) を加えた。この混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水および塩水で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物を得た (7 mg, 45%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 483.2, 485.3 (M+H)⁺。

20

【0500】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (16) の調製：実施例14の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)酢酸を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)アセテートの代わりに(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸を調製した。

30

【0501】

【化101-2】

¹H-

40

NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 0.99 (s, 9H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₅H₂₈ClN₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 455.9; 実測値 : 455.2, 457.2。

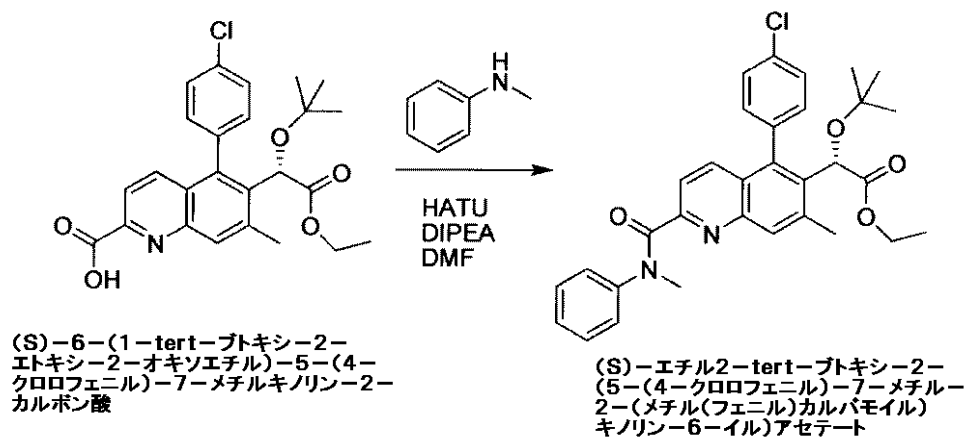
【0502】

(実施例17 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチル(フェニル)カルバモイル)キノリン-6-イル)酢酸 : (17))

【0503】

50

【化 1 0 2 - 1】



10

20

(S)-エチル2-*tert*-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチル(フェニル)カルバモイル)キノリン-6-イル)アセテートの調製：実施例16の化合物(S)-エチル2-*tert*-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ジメチルカルバモイル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートを調製するための手順にしたがって、但し、ジメチルアミンHCl塩の代わりにN-メチルアニリンを用い、(S)-エチル2-*tert*-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチル(フェニル)カルバモイル)キノリン-6-イル)アセテートを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): 545.2, 547.2 (M+H)⁺。

30

【0504】

(S)-2-*tert*-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチル(フェニル)カルバモイル)キノリン-6-イル)酢酸(17)の調製：実施例14の化合物(S)-2-*tert*-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)アセテートを調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-エチル2-*tert*-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)アセテートの代わりに(S)-エチル2-*tert*-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチル(フェニル)カルバモイル)キノリン-6-イル)アセテートを使用し、(S)-2-*tert*-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチル(フェニル)カルバモイル)キノリン-6-イル)酢酸を調製した。

40

【0505】

【化102-2】

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ 7.80-7.50 (m, 6H), 7.40-7.10 (m, 6H), 5.16 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 0.95 (s, 9H);

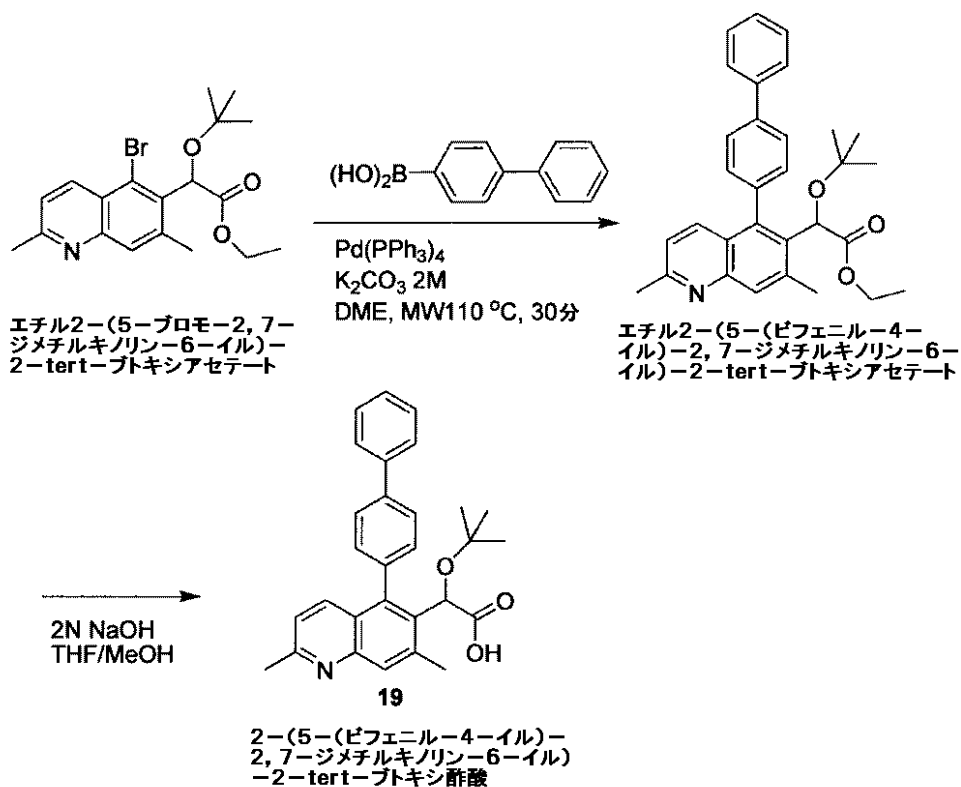
LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.0 ; 実測値 : 517.2, 519.2。

【0506】

(実施例19: 2-(5-(ビフェニル-4-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(19))

【0507】

【化103-1】



エチル2-(5-(ビフェニル-4-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートの調製: 実施例14の化合物(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテートを調製するために使用した手順にしたがって、但し、4-クロロフェニルボロン酸の代わりにビフェニル-4-イルボロン酸を使用し、エチル2-(5-(ビフェニル-4-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートを調製した。LCMS-ESI $^+$ (m/z) : 468.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0508】

2-(5-(ビフェニル-4-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(19)の調製: 実施例14の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)酢酸を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)アセテートの代わりにエチル2-(5-(ビフェニル-4-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートを使用し、2-(5-(ビフェニル-

4-イル)-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸を調製した。

【0509】

【化103-2】

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ 8.40 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 4H), 7.55-7.40 (m, 4H), 5.39 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 0.98 (s, 9H);

10

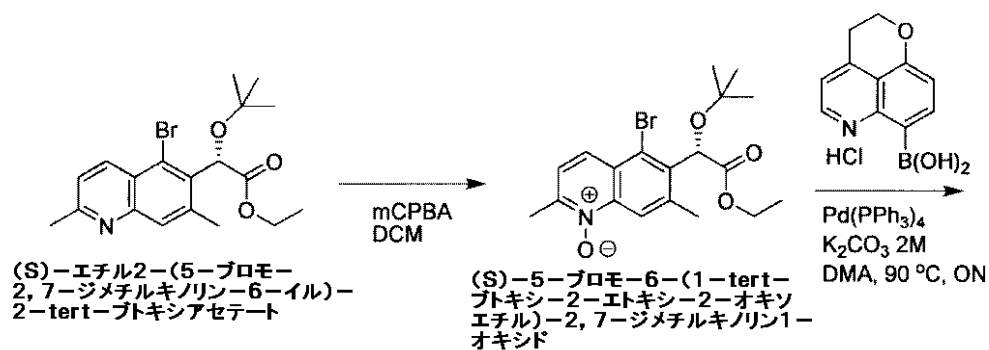
LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 440.6 ; 実測値 : 440.2。

【0510】

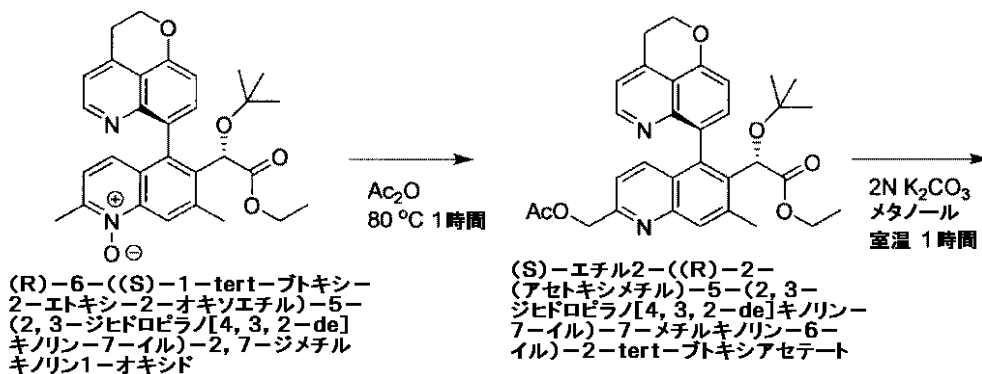
(実施例20 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2, 3-ジヒドロピラノ[4, 3, 2-de]キノリン-7-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(20))

【0511】

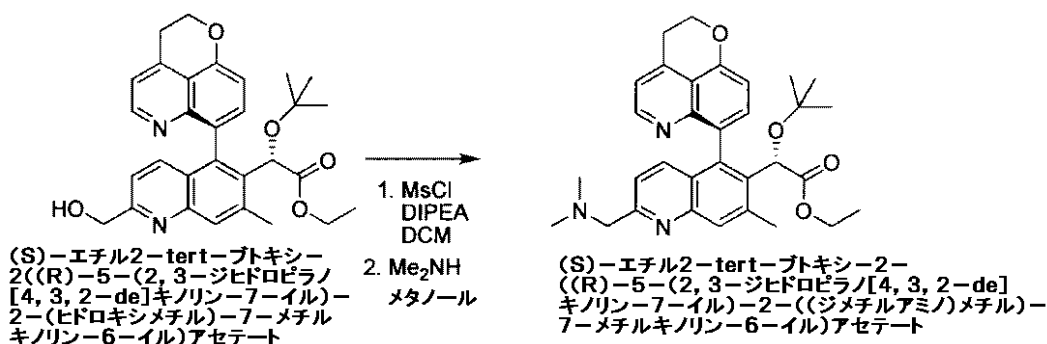
【化104-1】



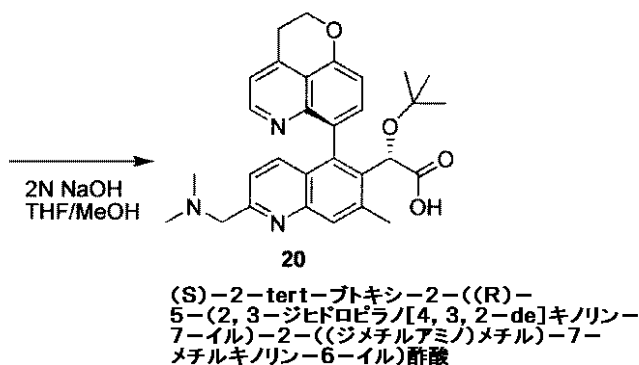
10



20



30



40

(S)-5-ブロモ-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-2,7-ジメチルキノリン-1-オキシドの調製: ジクロロメタン (8 mL) 中の (S)-エチル2-(5-ブロモ-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート (5 H) (248 mg, 0.63 mmol) の攪拌溶液に、mCPBA (283 mg, 77%, 1.26 mmol) のDCM (5 mL) 溶液を0 °Cで添加した。混合物を0 °Cで1時間攪拌した後、NaHCO₃ 溶液でクエンチした。混合物をDCM (30 mL) で抽出し、NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た (212 mg, 82%)。LCMS-ESI⁺ (m/z

50

) : 410. 2, 412. 2 (M+H)⁺.

【0512】

(R)-6-((S)-1-tert-butoxy-2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-(2,3-dihydropyrro[4,3,2-de]pyrrolin-7-yl)-2,7-dimethylpyrrolin-1-oxideの調製: Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0.03 mmol) を、N,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中の (S)-5-bromo-6-((1-tert-butoxy-2-ethoxy-2-oxoethyl)-2,7-dimethylpyrrolin-1-oxide)キノリン-7-イルボロン酸塩酸塩 (105 mg, 0.42 mmol)、K₂CO₃ (0.47 mL, 水中 2 M, 0.95 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物に窒素を流し、90℃で16時間加熱した。混合物を酢酸エチル (50 mL) に溶解させ、NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をHPLCによって精製し、所望の生成物を得た (87 mg, 69%)。LCMS-ESI⁺ (m/z): 501. 2 (M+H)⁺.

10

【0513】

(S)-ethyl 2-((R)-2-(acetoxymethyl)-5-(2,3-dihydropyrro[4,3,2-de]pyrrolin-7-yl)-7-methylpyrrolin-6-yl)-2-tert-butoxyacetateの調製: 実施例16の化合物 (S)-ethyl 2-((2-(acetoxymethyl)-5-(4-chlorophenyl)-7-methylpyrrolin-6-yl)-2-tert-butoxyacetate) を調製するために使用した手順にしたがって、但し、2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-(4-chlorophenyl)-2,7-dimethylpyrrolin-1-oxideの代わりに (R)-6-((S)-1-tert-butoxy-2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-(2,3-dihydropyrro[4,3,2-de]pyrrolin-7-yl)-2,7-dimethylpyrrolin-1-oxideを使用し、(S)-ethyl 2-((R)-2-(acetoxymethyl)-5-(2,3-dihydropyrro[4,3,2-de]pyrrolin-7-yl)-7-methylpyrrolin-6-yl)-2-tert-butoxyacetateを調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 543. 1 (M+H)⁺.

20

【0514】

(S)-ethyl 2-tert-butoxy-2-((R)-5-(2,3-dihydropyrro[4,3,2-de]pyrrolin-7-yl)-2-(hydroxymethyl)-7-methylpyrrolin-6-yl)acetateの調製: 実施例16の化合物 (S)-ethyl 2-tert-butoxy-2-((5-(4-chlorophenyl)-2-(hydroxymethyl)-7-methylpyrrolin-6-yl)acetate) を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-ethyl 2-((2-(acetoxymethyl)-5-(4-chlorophenyl)-7-methylpyrrolin-6-yl)-2-tert-butoxyacetate)の代わりに (S)-ethyl 2-((R)-2-(acetoxymethyl)-5-(2,3-dihydropyrro[4,3,2-de]pyrrolin-7-yl)-7-methylpyrrolin-6-yl)-2-tert-butoxyacetateを使用し、(S)-ethyl 2-tert-butoxy-2-((R)-5-(2,3-dihydropyrro[4,3,2-de]pyrrolin-7-yl)-2-(hydroxymethyl)-7-methylpyrrolin-6-yl)acetateを調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 501. 2 (M+H)⁺.

30

40

【0515】

(S)-ethyl 2-tert-butoxy-2-((R)-5-(2,3-dihydropyrro[4,3,2-de]pyrrolin-7-yl)-2-((dimethylamino)methyl)-7-methylpyrrolin-6-yl)acetateの調製: ジクロロメタン (1 mL) 中の (S)-ethyl 2-tert-butoxy-2-((R)-5-(2,3-dihydropyrro[4,3,2-de]pyrrolin-7-yl)-2-(hydroxymethyl)-7-methylpyrrolin-6-yl)acetate (15 mg, 0.03 mmol) およびDIPEA (0.013 mL, 0.075 mmol) の攪拌溶液に、メタンスルホンクロリド (6.8 mg, 0.06 mmol) を0℃に加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した後、メタノール中

50

のN, N-ジメチルアミン (0.5 mL, 2 M, 過剰) を加えた。混合物を室温でさらに1時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をHPLCによって精製し、所望の生成物をTFA塩として得た (18 mg, 97%)。LCMS-ESI⁺ (m/z): 528.3 (M+H)⁺。

【0516】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(20)の調製: 実施例14の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)酢酸を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)アセテートの代わりに(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートを使用し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸を調製した。

【0517】

【化104-2】

¹H-NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 8.70 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83-

7.75 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.75-5.68 (m, 2H),

4.66 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 0.93 (s, 9H);

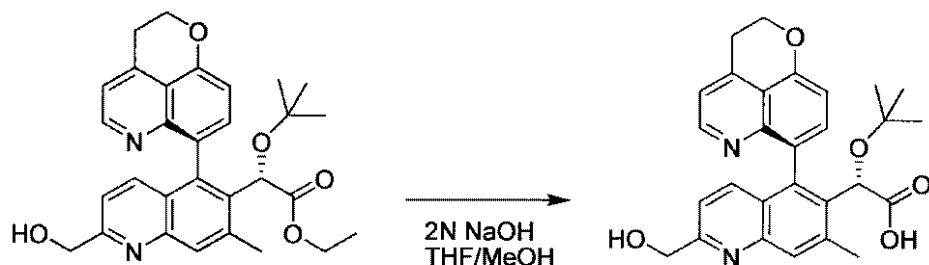
LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₀H₃₄N₃O₄ として計算した [M+H]⁺: 500.6; 実測値: 500.2。

【0518】

(実施例21: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(21))

【0519】

【化105-1】



(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテート

21

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(21)の調製: THFおよびメタノール (2 mL/1 mL) 中の (S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[

4, 3, 2-de]キノリン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテート(実施例20の化合物)(10mg、0.02mmol)の攪拌溶液に、2M NaOH溶液(0.5mL、過剰)を加えた。この混合物を50℃で3時間攪拌し、水で希釈した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLCによって精製し、所望の生成物をTFA塩として得た(9.0mg、79%)。

【0520】

【化105-2】

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ

8.66 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.37 (d, 1H),

5.26 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.75-4.65 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 0.93 (s, 9H);

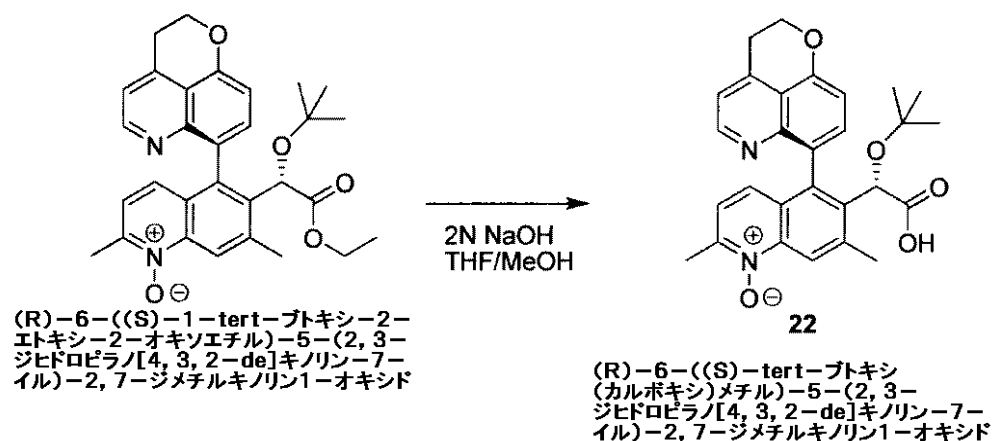
LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473.5; 実測値: 473.1。

【0521】

(実施例22: (R)-6-((S)-tert-ブトキシ(カルボキシ)メチル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシド(22))

【0522】

【化106-1】



実施例21の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートの代わりに(R)-6-((S)-1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシドを用い、(R)-6-((S)-tert-ブトキシ(カルボキシ)メチル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシド(22)を調製した。

【0523】

10

20

30

40

【化106-2】

¹H-NMR 300

MHz, (CD₃OD) δ 8.78-8.70 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.75-5.65 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 0.93 (s, 9H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₈H₂₉N₂O₅ として計算した [M+H]⁺ : 473.5 ; 実測値 : 473.2。

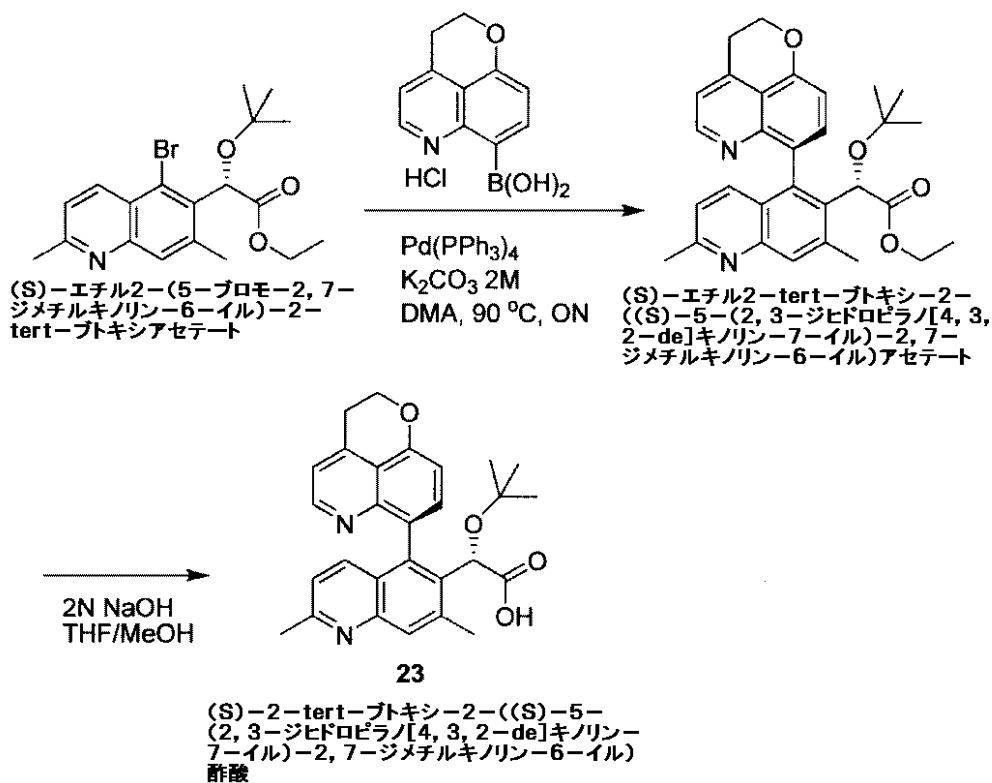
【0524】

10

(実施例23 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)酢酸(23))

【0525】

【化107-1】



20

30

(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((S)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテートの調製: Pd(PPh₃)₄ (103 mg, 0.09 mmol) を、N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 中の (S)-エチル2-(5-ブromo-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート (5H) (350 mg, 0.89 mmol)、2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イルボロン酸塩酸塩 (447 mg, 1.78 mmol)、K₂CO₃ (2.0 mL、水中2 M、4.0 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物に窒素を流し、90 °Cで16時間加熱した。混合物を酢酸エチル (150 mL) に溶解させ、NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をHPLCによって精製し、所望の生成物を得た (407 mg, 43%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 485.2 (M+H)⁺。

40

50

【0526】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)酢酸(23)の調製：実施例21の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートの代わりに(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((S)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテートを使用し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)酢酸を調製した。

【0527】

【化107-2】

 $^1\text{H-NMR}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ 8.51

(d, 2H), 8.02-7.95 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.60

(t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 0.72 (s, 9H);

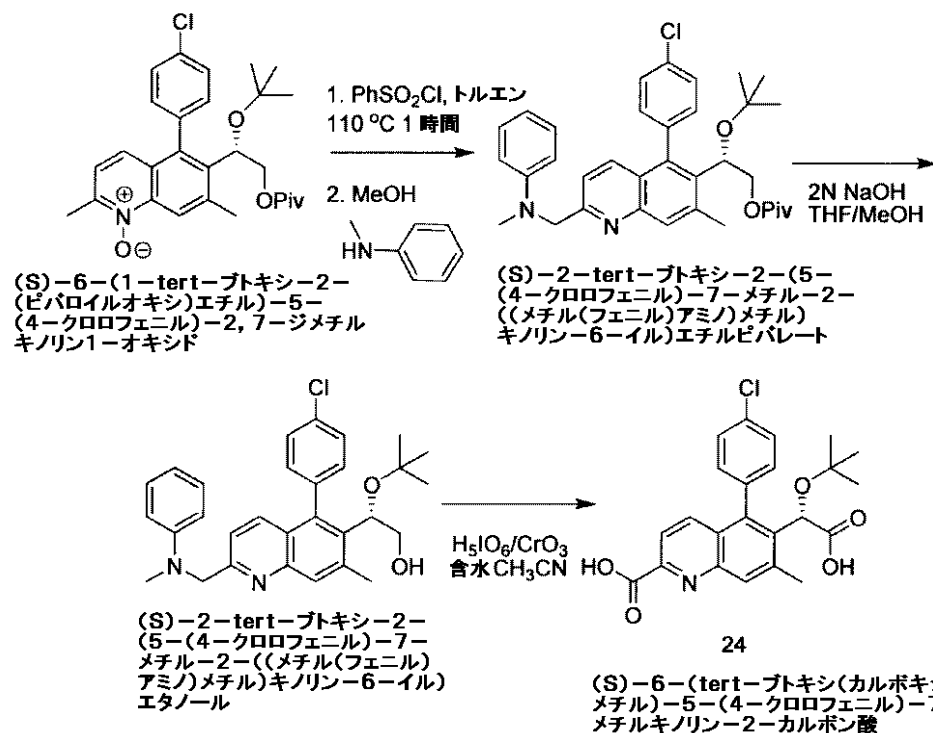
LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457.5; 実測値 : 457.1。

【0528】

(実施例24 : (S)-6-(tert-ブトキシ(カルボキシ)メチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2-カルボン酸(24))

【0529】

【化108-1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：実施例14の化合物(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-ク

ロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチル (フェニル) アミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) アセテートを調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S) - 6 - (1 - tert - ブトキシ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2, 7 - ジメチルキノリン 1 - オキシドの代わりに (S) - 6 - (1 - tert - ブトキシ - 2 - (ピバロイルオキシ) エチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2, 7 - ジメチルキノリン 1 - オキシドを使用し、(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチル (フェニル) アミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) エチルピバレート) を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 573. 3, 575. 4 (M+H)⁺。

【0530】

(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチル (フェニル) アミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) エタノールの調製：実施例 21 の化合物 (S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - ((R) - 5 - (2, 3 - ジヒドロピラノ [4, 3, 2 - de] キノリン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) 酢酸を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S) - エチル 2 - tert - ブトキシ - 2 - ((R) - 5 - (2, 3 - ジヒドロピラノ [4, 3, 2 - de] キノリン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) アセテートの代わりに (S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチル (フェニル) アミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) エチルピバレート) を使用し、(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチル (フェニル) アミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) エタノール) を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 489. 3, 491. 3 (M+H)⁺。

【0531】

(S) - 6 - (tert - ブトキシ (カルボキシ) メチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチルキノリン - 2 - カルボン酸 (24) の調製：実施例 12 の化合物 (S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (メトキシカルボニル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) 酢酸を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) エタノールの代わりに (S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - ((メチル (フェニル) アミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) エタノール) を使用し、(S) - 6 - (tert - ブトキシ (カルボキシ) メチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチルキノリン - 2 - カルボン酸) を調製した。

【0532】

【化108-2】

¹H-NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 8.15-

8.05 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 0.99 (s, 9H);

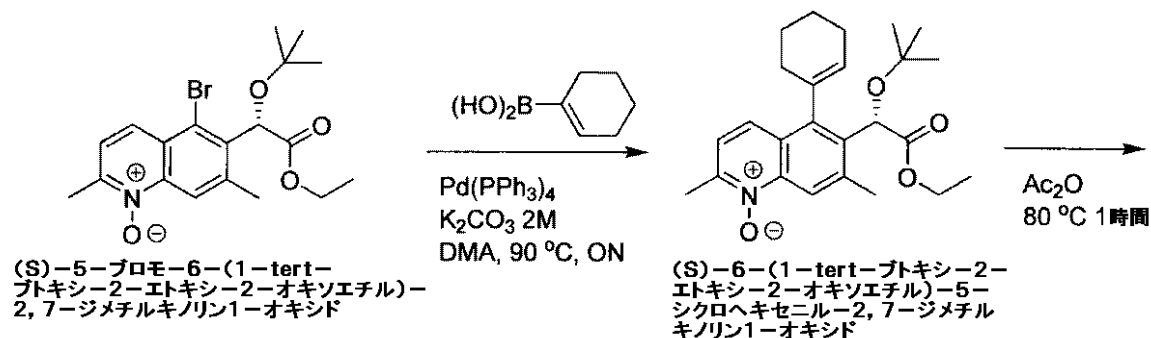
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₃H₂₃ClNO₅ として計算した [M+H]⁺ : 428. 9 ; 実測値 : 428. 1, 430. 1。

【0533】

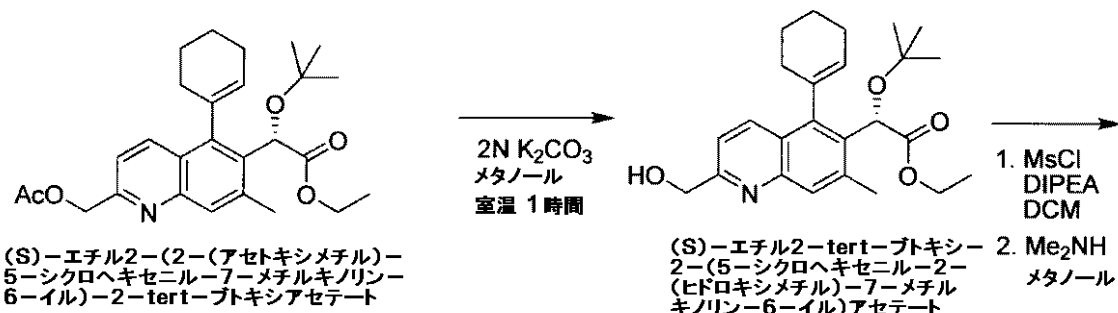
(実施例 25 : (S) - 2 - tert - ブトキシ - 2 - (5 - シクロヘキセニル - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 7 - メチルキノリン - 6 - イル) 酢酸 (25))

【0534】

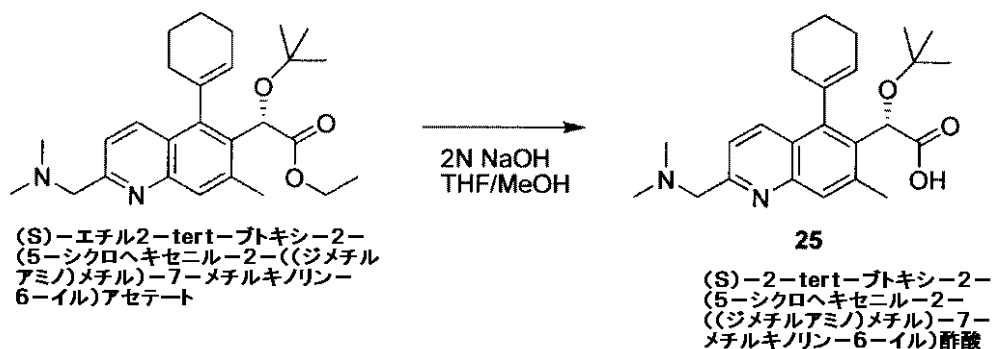
【化 109-1】



10



20



30

(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-シクロヘキセニル-2,7-ジメチルキノリン1-オキシドの調製： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg、0.006 mmol)を、1,2-ジメトキシエタン (1 mL)中の(S)-5-ブロモ-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシド (実施例20の化合物) (20 mg、0.05 mmol)、シクロヘキセニルボロン酸 (12 mg、0.1 mmol)、 K_2CO_3 (0.09 mL、水中2 M、0.17 mmol)の混合物に加えた。反応混合物に窒素を流し、85 °Cで一晩加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (30 mL)に溶解させ、 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をHPLCによって精製し、所望の生成物を得た (17 mg、68%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) 412.3 (M+H)⁺。

40

【0535】

(S)-エチル2-(2-(アセトキシメチル)-5-シクロヘキセニル-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートの調製：実施例16の化合物 (S)-エチル2-(2-(アセトキシメチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートを調製するために使用した手順にしたがって、但し、2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシドの代わりに(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-シクロヘキセニル-2,7-ジメチルキノリン1-オキシドを使用し、(S)-エチル2-(2-(アセトキシメチル)-

50

5-シクロヘキセニル-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートを調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 454. 3 (M+H)⁺。

【0536】

(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-シクロヘキセニル-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートの調製：実施例16の化合物(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートを調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-エチル2-(2-(アセトキシメチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートの代わりに(S)-エチル2-(2-(アセトキシメチル)-5-シクロヘキセニル-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートを使用し、(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-シクロヘキセニル-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートを調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 412. 3 (M+H)⁺。

10

【0537】

(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-シクロヘキセニル-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートの調製：実施例20の化合物(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートを調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートの代わりに(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-シクロヘキセニル-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートを使用し、(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-シクロヘキセニル-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートを調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 439. 4 (M+H)⁺。

20

【0538】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-シクロヘキセニル-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(25)の調製：実施例14の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)酢酸を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-((メチル(フェニル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)アセテートの代わりに(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-シクロヘキセニル-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテートを使用し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-シクロヘキセニル-2-((ジメチルアミノ)メチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸を調製した。

30

【0539】

【化109-2】

40

¹H-

NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 8.40-8.30 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.04, 5.70 (br, br, 1H), 5.80, 5.64 (s, s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.40-1.80 (m, 6H), 1.30-1.20 (m, 9H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₅H₃₄N₂O₃ として計算した [M+H]⁺ : 411. 6 ; 実測値 : 411. 3。

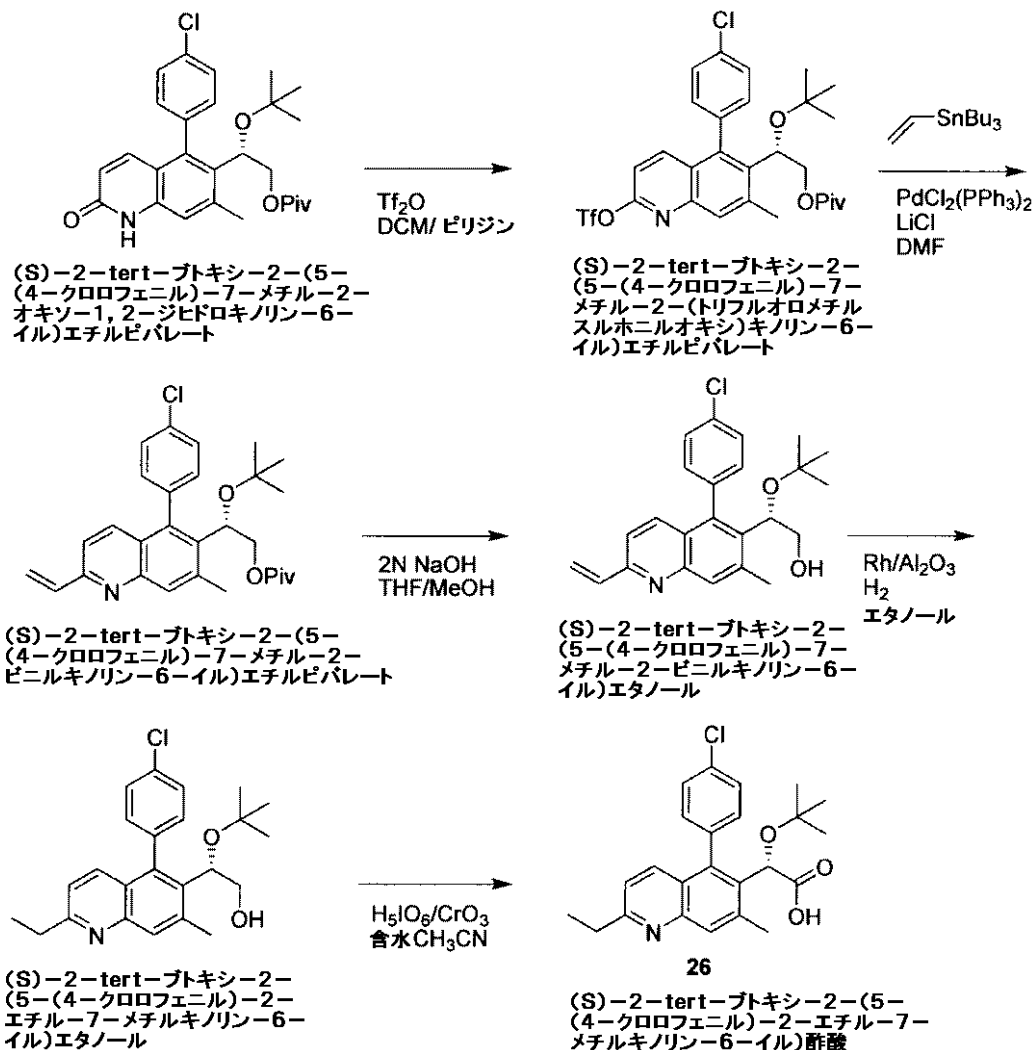
【0540】

50

(実施例 26: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (26))

【0541】

【化110-1】



10

20

30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートの調製: ジクロロメタン (10 mL) およびピリジン (0.35 mL) 中の (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレート (8 J) (200 mg, 0.43 mmol) の攪拌溶液に、Tf₂O (0.1 mL, 0.87 mmol) を -78 °C で加えた。温度を 0 °C までゆっくりと上げた。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し、NaHCO₃ 溶液を

40

【0542】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-ビニルキノリン-6-イル)エチルピバレートの調製: PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mg, 0.004 mmol) を、DMF (2 mL) 中の (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート (25 mg, 0.04 mmol)、

50

トリブチルービニルースタンナン (0.024 mL、0.08 mmol) および塩化リチウム (7 mg、0.16 mmol) に加えた。この反応混合物に窒素を流し、90℃で16時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をHPLCによって精製し、所望の生成物をTFA塩として得た (14 mg、59%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 480.3, 482.3 (M+H)⁺。

【0543】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-ビニルキノリン-6-イル) エタノールの調製：THFおよびメタノール (3 mL / 1 mL) 中の (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-ビニルキノリン-6-イル) エチルピバレートTFA塩 (14 mg、0.024 mmol) の攪拌溶液に、1 M NaOH溶液 (0.5 mL、過剰) を加えた。混合物を0℃で6時間攪拌し、水で希釈した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を精製することなく、次の反応に使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 396.2, 398.2 (M+H)⁺。

10

【0544】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-エチル-7-メチルキノリン-6-イル) エタノールの調製：エタノール中の (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-ビニルキノリン-6-イル) エタノール (9 mg、0.024 mmol) およびロジウム担持活性アルミナ (2 mg、触媒量) の混合物を脱気し、これと、水素を満たした風船を接続した。この混合物を室温で2時間攪拌し、濾過し、乾燥するまで濃縮した。得られた残渣を精製することなく次の工程の反応で使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 398.2, 400.2 (M+H)⁺。

20

【0545】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-エチル-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (26) の調製：実施例1の化合物tert-ブトキシ-[7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル]-酢酸を調製するために使用した手順にしたがって、但し、2-tert-ブトキシ-2-[7-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノリン-6-イル]-エタノールの代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-エチル-7-メチルキノリン-6-イル) エタノールを使用し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-エチル-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸を調製した。

30

【0546】

【化110-2】

¹H-NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 8.31 (d, 1H),

40

7.98 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.21 (q, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.48 (t, 3H), 0.98 (s, 9H);

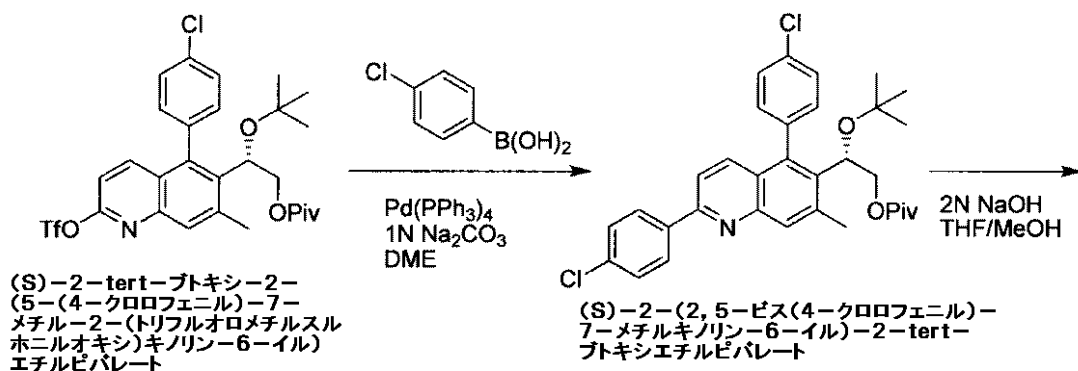
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₄H₂₇ClNO₃ として計算した [M+H]⁺ : 412.9; 実測値 : 412.2, 414.2。

【0547】

(実施例27 : (S)-2-(2,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (27))

【0548】

【化 1 1 1 - 1】



10

20

(S)-2-(2,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレートの調製：Pd(PPh₃)₄ (4.6 mg、0.004 mmol) を、1,2-ジメトキシエタン (2 mL) 中の (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニル)キノリン-6-イル)エチルピバレート (実施例 26 の化合物) (25 mg、0.04 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (13 mg、0.08 mmol)、Na₂CO₃ (0.14 mL、水中 1 M、0.14 mmol) の混合物に加えた。この反応混合物に窒素を流し、90℃で 16 時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、NaHCO₃ 溶液、水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を HPLC によって精製し、所望の生成物を TFA 塩として得た (15 mg、55%)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 564.3, 566.3, 568.3 (M+H)⁺。

30

【0549】

(S)-2-(2,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエタノールの調製：化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-ビニルキノリン-6-イル)エタノール (実施例 26 の化合物) を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-ビニルキノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに (S)-2-(2,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレートをを用い、(S)-2-(2,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエタノールを調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : 480.2, 482.2, 484.2 (M+H)⁺。

40

【0550】

(S)-2-(2,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (27) の調製：化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-エチル-7-メチルキノリン-6-イル)

50

酢酸（実施例 26 の化合物）を調製するために使用した手順にしたがって、但し、（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-2-エチル-7-メチルキノリン-6-イル）エタノールの代わりに（S）-2-（2,5-ビス（4-クロロフェニル）-7-メチルキノリン-6-イル）-2-tert-ブトキシエタノールを使用し、（S）-2-（2,5-ビス（4-クロロフェニル）-7-メチルキノリン-6-イル）-2-tert-ブトキシ酢酸を調製した。

【0551】

【化111-2】

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz, (CD_3OD) δ

8.15-8.02 (m, 4H), 7.98 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 5H), 7.38 (d, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 0.98 (s, 9H);

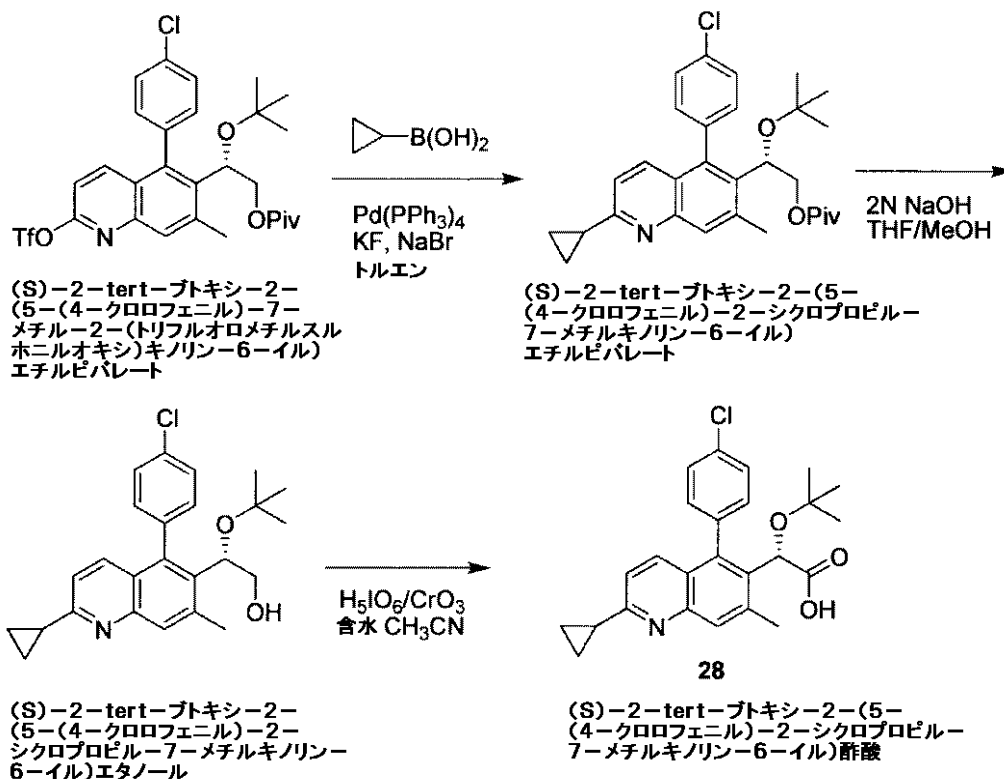
LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 495.4; 実測値: 494.2, 496.2, 498.2。

【0552】

（実施例 28：（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-2-シクロプロピル-7-メチルキノリン-6-イル）酢酸（28））

【0553】

【化112-1】



（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-2-シクロプロピル-7-メチルキノリン-6-イル）エチルピバレートの調製：Pd(PPh₃)₄（4.7 mg、0.004 mmol）を、トルエン（2 mL）中の（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-7-メチル-2-（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）キノリン-6-イル）エチルピバレート（実施例 26 の化合物）（25 mg、0.04 mmol）、シクロプロピルボロン酸（7 mg、0.08 mmol）、KF（8 mg、0.14）および NaBr（6 mg、0.06 mmol）の混合物に加えた。この混合物に 1 滴の水を加えた。この反応混合物に窒素を流し、90℃で 16 時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル（100 mL）に溶

解させ、 NaHCO_3 溶液、水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を HPLC によって精製し、所望の生成物を TFA 塩として得た (11 mg, 47%)。LCMS-ESI⁺ (m/z): 494.3, 496.3 (M+H)⁺。

【0554】

(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-7-methylkinoline-6-yl) ethanol の調製：化合物 (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-vinylkinoline-6-yl) ethanol (実施例 26 の化合物) を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-vinylkinoline-6-yl) ethanol の代わりに (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-7-methylkinoline-6-yl) ethanol を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): 410.3, 412.2 (M+H)⁺。

【0555】

(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-7-methylkinoline-6-yl) acetate (28) の調製：化合物 (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-ethyl-7-methylkinoline-6-yl) acetate (実施例 26 の化合物) を調製するために使用した手順にしたがって、但し、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-ethyl-7-methylkinoline-6-yl) ethanol の代わりに (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-7-methylkinoline-6-yl) ethanol を用い、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-cyclopropyl-7-methylkinoline-6-yl) acetate を調製した。

【0556】

【化 112-2】

¹H-NMR 300 MHz, (CD₃OD) δ 8.19 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H, 7.40-7.30 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.58-2.48 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 2H), 0.98 (s, 9H);

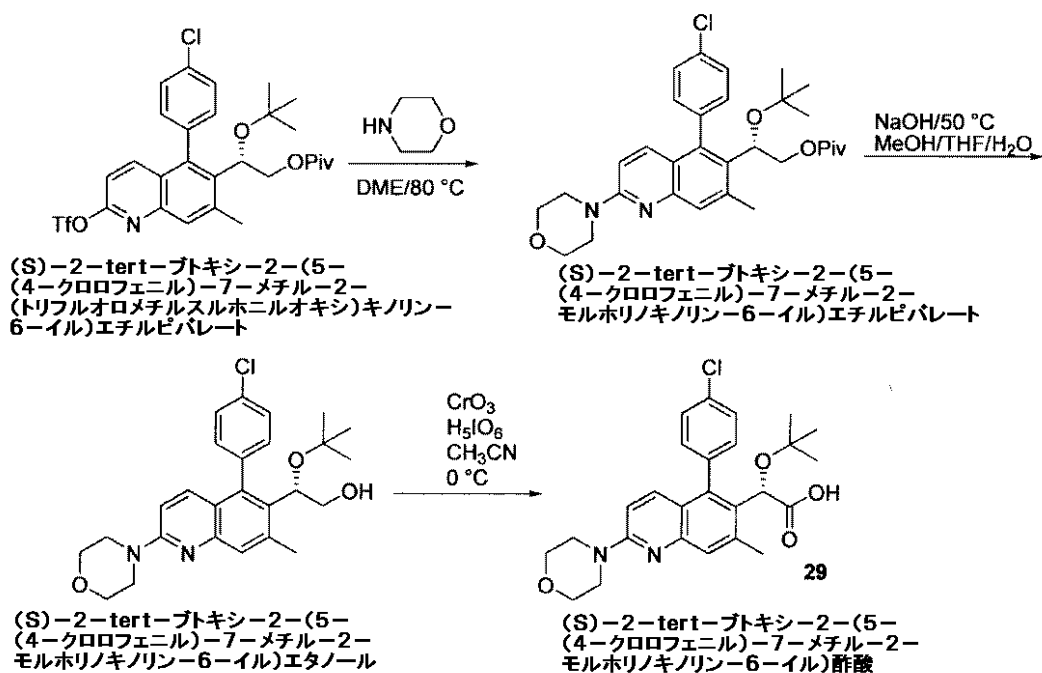
LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₅H₂₆ClNO₃ として計算した [M+H]⁺: 424.9; 実測値: 424.2, 426.2。

【0557】

(実施例 29: (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-morpholinoquinoline-6-yl) acetate (29))

【0558】

【化 1 1 3 - 1】



10

20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：DME中の(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート(12mg、実施例26のように調製した)およびモルホリン(0.2mL)の混合物を80℃で12時間加熱した。減圧下で濃縮し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エチルピバレート(15mg)を得た。LCMS-ESI⁺(m/z)：C₃₁H₄₀ClN₂O₄として計算した[M+H]⁺：539.3；実測値：539.4。

【0559】

30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールの調製：(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エチルピバレート(15mg)のTHF/MeOH(1mL/1mL)溶液に、水酸化ナトリウム溶液(1.0N、1mL)を加えた。この混合物を50℃で16時間加熱し、水で希釈した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノール(10mg)を得た。LCMS-ESI⁺(m/z)：C₂₆H₃₂ClN₂O₃として計算した[M+H]⁺：454.2；実測値：455.3。

40

【0560】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸(29)の調製：WO99/52850号にしたがって、過ヨウ素酸(11.4g、50.0mmol)および三酸化クロム(23mg、1.2mol%)を、容積が114mLになるように含水アセトニトリル(0.75% H₂O)に溶解させることによって、過ヨウ素酸/三酸化クロムの保存溶液を調製した。この保存溶液(0.40mL)を、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノール(10mg)の含水アセトニトリル(1.5mL、0.75% H₂O)溶液に0℃で加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。濾過し、逆相HPLC(0.1% TFA/CH₃C

50

N～0.1% TFA/H₂O) によって精製し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル) 酢酸 (7.2 mg) を得た。

【0561】

【化113-2】

¹H-NMR 400 MHz, (CD₃OD)

δ. 7.76 (m, 2 H), 7.62 (m, 3 H), 7.30 (m, 2 H), 5.14 (s, 1 H), 3.89 (m, 8 H), 2.66 (s, 3 H), 0.97 (s, 9 H);

10

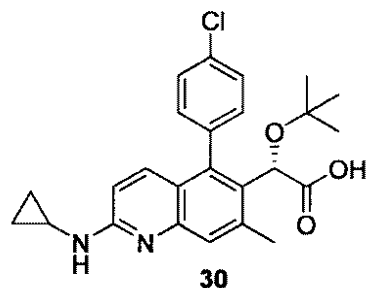
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₆H₃₀ClN₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 469.2; 実測値: 469.3; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₂₆H₂₈ClN₂O₄ として計算した [M-H]⁻ : 467.2、実測値: 467.0。

【0562】

(実施例30: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルアミノ)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (30))

【0563】

【化114-1】



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルアミノ)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸

実施例29の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル) 酢酸と同様の様式で、但し、モルホリンの代わりにシクロプロピルアミンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルアミノ)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (30) を調製した。

30

【0564】

【化114-2】

¹H-NMR

400 MHz, (CD₃OD) δ. 7.82 (m, 1 H), 7.61 (m, 4 H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 1.10 (m, 2 H), 0.97 (s, 9 H), 0.81 (m, 2 H);

40

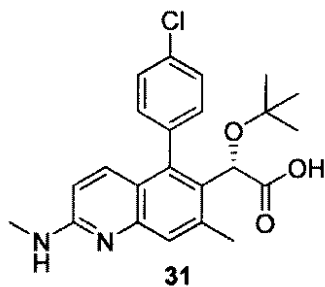
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₅H₂₈ClN₂O₃ として計算した [M+H]⁺ : 439.2; 実測値: 439.2; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₂₅H₂₆ClN₂O₃ として計算した [M-H]⁻ : 437.2; 実測値: 437.0。

【0565】

(実施例31: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(メチルアミノ)キノリン-6-イル) 酢酸 (31))

【0566】

【化 1 1 5 - 1】



(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(methylamino)quinolin-6-yl)acetic acid 10

実施例 29 の化合物 (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-morpholinoquinolin-6-yl)acetic acid と同様の様式で、但し、モルホリンの代わりにメチルアミンを用い、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(methylamino)quinolin-6-yl)acetic acid (31) を調製した。

【0 5 6 7】

【化 1 1 5 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, (CD_3OD) δ . 7.7

20

(m, 1 H), 7.58 (m, 4 H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.82 (m, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 0.97 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.2; 実測値: 413.2。

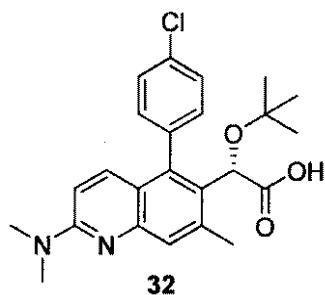
【0 5 6 8】

(実施例 32: (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid (32))

【0 5 6 9】

【化 1 1 6 - 1】

30



(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid 40

実施例 29 の化合物 (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-morpholinoquinolin-6-yl)acetic acid と同様の様式で、但し、モルホリンの代わりにジメチルアミンを用い、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid (32) を調製した。

【0 5 7 0】

【化 1 1 6 - 2】

¹H-NMR 400 MHz, (CD₃OD)

δ 7.79 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 3.42 (s, 6 H), 2.66 (s, 3 H), 0.97 (s, 9 H);

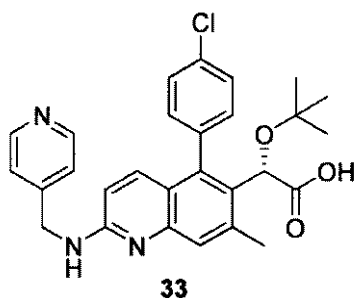
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₄H₂₈ClN₂O₃ として計算した [M+H]⁺ : 427.2 ; 実測値 : 427.2 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₂₄H₂₆ClN₂O₃ として計算した [M-H]⁻ : 425.2 ; 実測値 : 425.0。

【0571】

(実施例 33 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)キノリン-6-イル)酢酸 (33))

【0572】

【化 1 1 7 - 1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)キノリン-6-イル)酢酸

実施例 29 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、モルホリンの代わりにピリジン-4-イルメチルアミンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)キノリン-6-イル)酢酸 (33) を調製した。

【0573】

【化 1 1 7 - 2】

¹H-NMR 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.67 (m, 2 H), 7.72 (m, 3 H), 7.60 (m, 4 H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 5.0 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₈H₂₉ClN₃O₃ として計算した [M+H]⁺ : 490.2 ; 実測値 : 490.2 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₂₈H₂₇ClN₃O₃ として計算した [M-H]⁻ : 488.2 ; 実測値 : 488.0。

【0574】

(実施例 34 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(2-モルホリノエチルアミノ)キノリン-6-イル)酢酸 (34))

【0575】

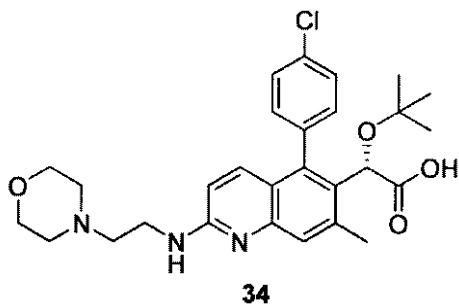
10

20

30

40

【化 1 1 8 - 1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(2-モルホリノエチルアミノ)キノリン-6-イル)酢酸 10

実施例 29 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、モルホリンの代わりに 2-モルホリノエタンアミンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(2-モルホリノエチルアミノ)キノリン-6-イル)酢酸 (34) を調製した。

【0 5 7 6】

【化 1 1 8 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.73-7.55 (m, 5 H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 4.05-3.81 (m, 6 H), 3.45-3.35 (m, 6 H), 2.65 (s, 3 H), 0.97 (s, 9 H); 20

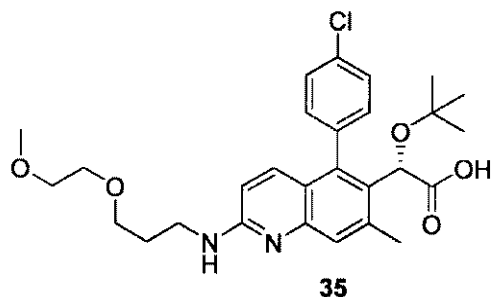
LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 512.2; 実測値: 512.2; LCMS-ESI⁻ (m/z): $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}-\text{H}]^-$: 510.2; 実測値: 510.1。

【0 5 7 7】

(実施例 35: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-メトキシエトキシ)プロピルアミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (35)) 30

【0 5 7 8】

【化 1 1 9 - 1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-メトキシエトキシ)プロピルアミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 40

実施例 29 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、モルホリンの代わりに 3-(2-メトキシエトキシ)プロパン-1-アミンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-メトキシエトキシ)プロピルアミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (35) を調製した。

【0 5 7 9】

50

【化 1 1 9 - 2】

¹H-NMR 400 MHz, (CD₃OD)

δ 7.7-7.55 (m, 5 H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 3.7-3.5 (m, 8 H), 3.35 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 0.97 (s, 9 H);

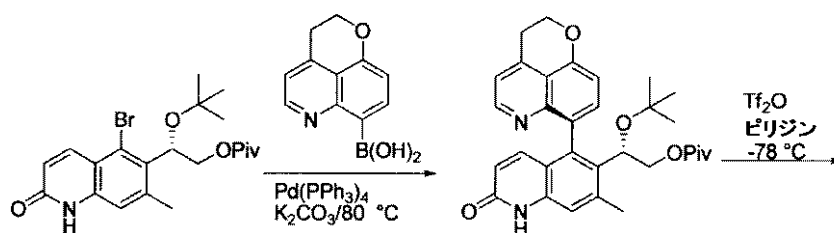
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₈H₃₆ClN₂O₅として計算した [M+H]⁺ : 515.2; 実測値 : 515.3; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₂₈H₃₄ClN₂O₅として計算した [M-H]⁻ : 513.2; 実測値 : 513.0。

【0580】

(実施例 36 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (36))

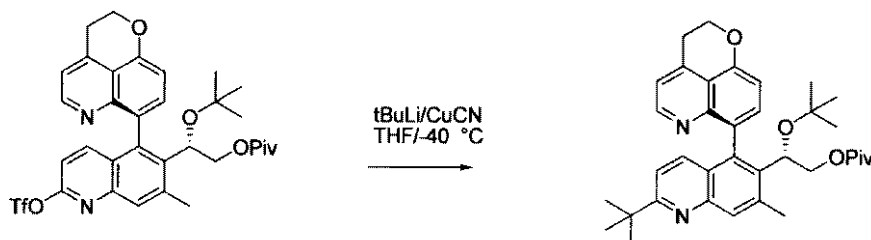
【0581】

【化 1 2 0 - 1】



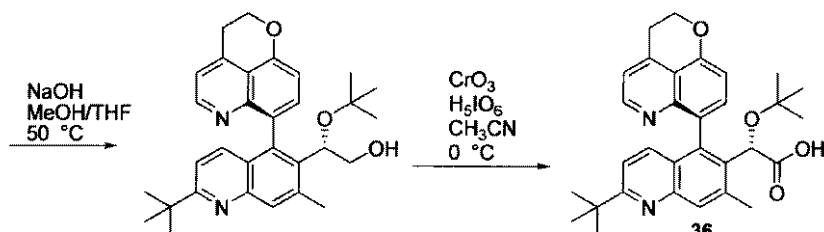
(S)-2-(5-ブロモ-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレート



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレート



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノール

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸
36

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：実施例 29 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレートと同様の様式で、但し、4-クロロフェニルボロン酸の代わりに 2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル

10

20

30

40

50

ボロン酸塩酸塩を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレート(800mg)を調製した。LCMS-ESI⁺(m/z):C₃₂H₃₇N₂O₅として計算した[M+H]⁺:529.3;実測値:529.0。

【0582】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートの調製:実施例29の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートと同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z):C₃₃H₃₆F₃N₂O₇Sとして計算した[M+H]⁺:661.2;実測値:661.0。

【0583】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートの調製:THF(1mL)中のシアン化銅(I)(40mg、0.44mmol)の懸濁物に、-40℃でtert-ブチルリチウム(0.48mL、1.7N、0.82mmol)をゆっくりと加えた。この混合物を5分間攪拌し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート(40mg、0.06mmol)のTHF(0.5mL)溶液を滴下した。反応混合物を-45~-35℃で4時間維持し、ゆっくりと25℃まで加温し、12時間攪拌した。水で反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)で精製し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレート(14mg)を得た。LCMS-ESI⁺(m/z):C₃₆H₄₅N₂O₄として計算した[M+H]⁺:569.3;実測値:569.4。

【0584】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールの調製:実施例29の化合物((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールと同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノール(13mg)を調製した。LCMS-ESI⁺(m/z):C₃₁H₃₇N₂O₃として計算した[M+H]⁺

: 485.2; 実測値: 485.1。

【0585】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(36)の調製: 実施例29の化合物((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールの代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(11.6mg)を調製した。

10

【0586】

【化120-2】

¹H-NMR 400 MHz

(CD₃OD) δ 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.66 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 0.92 (s, 9 H);

20

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₁H₃₅N₂O₄として計算した[M+H]⁺: 499.2; 実測値: 499.2; LCMS-ESI⁻ (m/z): C₃₁H₃₃N₂O₄として計算した[M-H]⁻: 497.2; 実測値: 497.2。

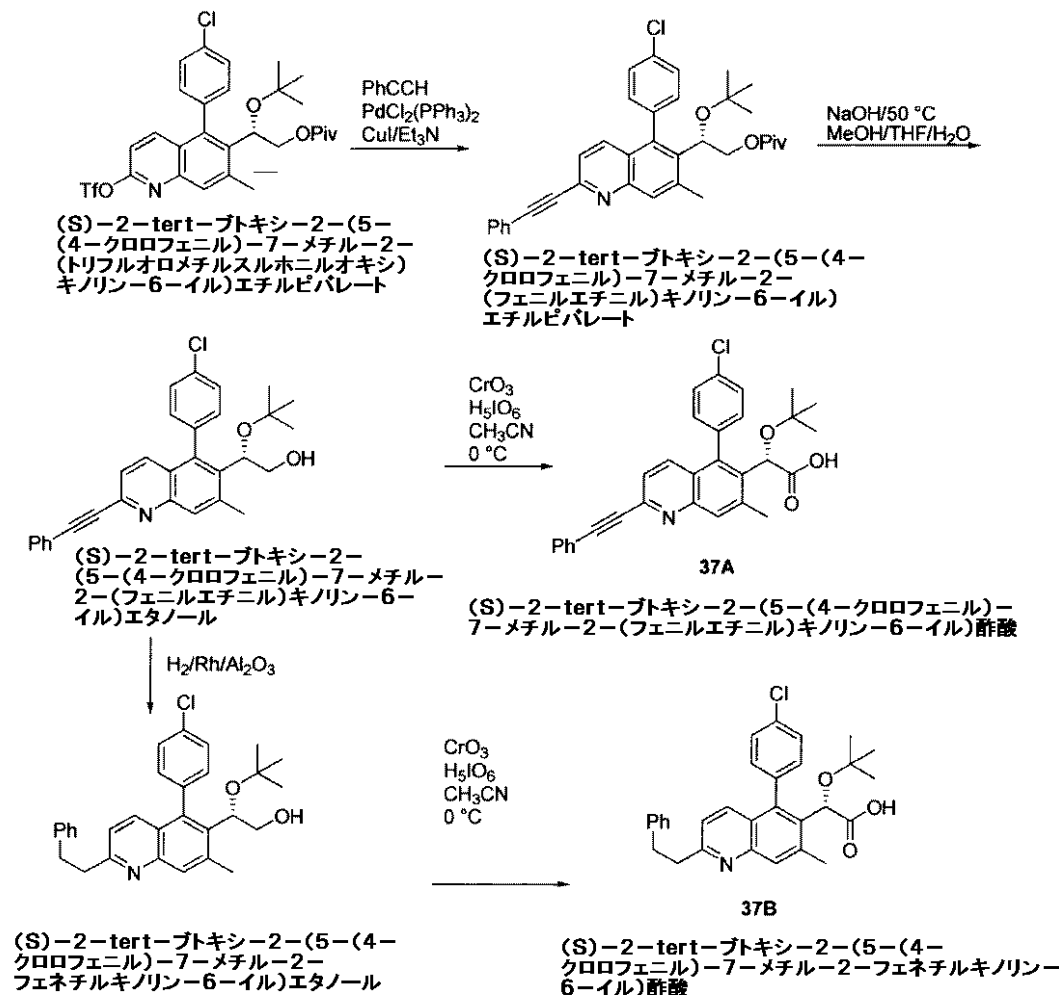
【0587】

(実施例37: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)酢酸(37A)および(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)酢酸(37B))

30

【0588】

【化 1 2 1 - 1】



10

20

30

40

50

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート（実施例 26 の化合物）（35 mg、0.06 mmol）、エチニルベンゼン（8 μ L、0.08 mmol）およびトリエチルアミン（1 mL）の酢酸エチル（0.5 mL）溶液を窒素で脱気した。ヨウ化銅（I）（1 mg）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（7 mg）を加え、混合物を 12 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)エチルピバレートを得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₅H₃₇ClNO₃ として計算した [M+H]⁺ : 554.2 ; 実測値 : 554.3。

【0589】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)エタノールの調製：実施例 29 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールと同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)エチルピバレートを調製した。

ル) エチルピバレートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)エタノール (12 mg) を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₀H₂₉ClNO₂ として計算した [M+H]⁺ : 470.2 ; 実測値 : 470.2。

【0590】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)酢酸 (37A) の調製：実施例29の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールの代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)エタノールを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)酢酸 (4.9 mg) を調製した。

【0591】

【化121-2】

¹H-NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 7.95 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.7-7.6 (m, 6 H), 7.50 (m, 3 H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₀H₂₇ClNO₃ として計算した [M+H]⁺ : 484.2 ; 実測値 : 484.2。

【0592】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-フェネチルキノリン-6-イル)エタノールの調製：エタノール (1.5 mL) 中の (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)エタノール (6 mg) およびロジウム担持アルミナ (2 mg) の混合物を、水素 1 atm 下で 3 時間攪拌した。セライトを加え、混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。母液を減圧下で濃縮し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-フェネチルキノリン-6-イル)エタノール (6.5 mg) を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₀H₃₃ClNO₂ として計算した [M+H]⁺ : 474.2 ; 実測値 : 474.3。

【0593】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-フェネチルキノリン-6-イル)酢酸 (37B) の調製：実施例29の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールの代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-フェネチルキノリン-6-イル)エタノールを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-フェネチルキノリン-6-イル)酢酸 (4.8 mg) を調製した。

【0594】

【化 1 2 1 - 3】

¹H-NMR 400 MHz

(CD₃OD) δ 8.21 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.7-7.6 (m, 4 H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.3-7.15 (m, 5 H), 5.24 (s, 1 H), 3.46 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.18 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₀H₃₁ClNO₃ として計算した [M+H]⁺ : 488.2 ; 実測値 : 488.2。

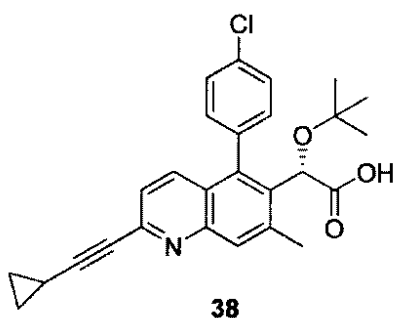
【0595】

10

(実施例 38 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルエチニル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (38))

【0596】

【化 1 2 2 - 1】



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルエチニル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸

実施例 37 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル) 酢酸と同様の様式で、但し、エチニルベンゼンの代わりにエチニルシクロプロパンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルエチニル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (38) (5.5 mg) を調製した。

30

【0597】

【化 1 2 2 - 2】

¹H-NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.0

(m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.64-7.55 (4 H, m), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 1.65 (m, 1 H), 1.13-1.02 (m, 4 H), 0.98 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₇H₂₇ClNO₃ として計算した [M+H]⁺ : 448.2 ; 実測値 : 448.2。

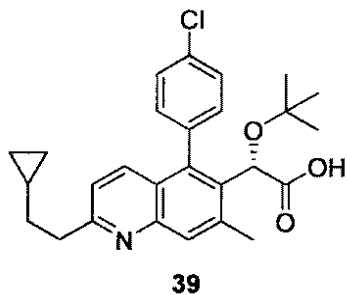
【0598】

40

(実施例 39 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(2-シクロプロピルエチル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (39))

【0599】

【化 1 2 3 - 1】



(S)-2-(tert-butyl)-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-(2-cyclopropylethyl)-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid 10

実施例 37 の化合物 (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-phenylethylquinolin-6-yl)acetic acid と同様の様式で、但し、エチニルベンゼンの代わりにエチニルシクロプロパンを用い、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-(2-cyclopropylethyl)-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid (39) (5.7 mg) を調製した。

【0600】

【化 1 2 3 - 2】

¹H-NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.6-7.5 (m, 3 H), 7.31 (m, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 3.21 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 0.92 (s, 9 H), 0.75 (m, 1 H), 0.41 (m, 2 H), 0.02 (m, 2 H); 20

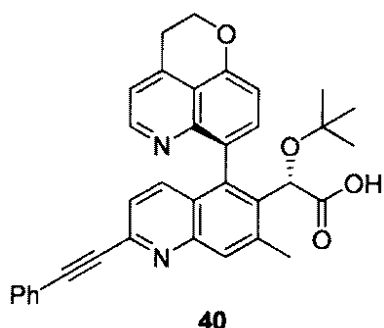
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₇H₃₁ClNO₃ として計算した [M+H]⁺ : 452.2 ; 実測値 : 452.2。

【0601】

(実施例 40 : (S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-phenylethylquinolin-6-yl)acetic acid : (40)) 30

【0602】

【化 1 2 4 - 1】



(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-phenylethylquinolin-6-yl)acetic acid 40

実施例 37 の化合物 (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-phenylethylquinolin-6-yl)acetic acid と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)ethylquinolin-6-yl)ethyl pivalate の代わりに (S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-phenylethylquinolin-6-yl)acetic acid (40) を調製した。

ロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル) エチルピバレートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2, 3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-(フェニルエチニル) キノリン-6-イル) 酢酸 (40) (4.9 mg) を調製した。

【0603】

【化124-2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8.71 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.9-7.8 (m, 2 H), 7.65 (m, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.45 (m, 4 H), 5.26 (s, 1 H), 4.75 (m, 2 H), 3.64 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 0.94 (s, 9 H);

10

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 543.2; 実測値: 543.1; LCMS-ESI⁻ (m/z): $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}-\text{H}]^-$: 541.2; 実測値: 541.0。

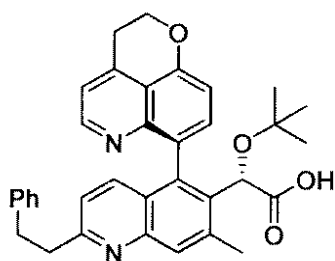
【0604】

(実施例 41: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2, 3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-フェネチルキノリン-6-イル) 酢酸: (41))

【0605】

20

【化125-1】



41

30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2, 3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-フェネチルキノリン-6-イル) 酢酸

実施例 37 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル) -7-メチル-2-フェネチルキノリン-6-イル) 酢酸と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル) -7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル) エチルピバレートの代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2, 3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル) エチルピバレートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2, 3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-フェネチルキノリン-6-イル) 酢酸 (41) (5.2 mg) を調製した。

40

【0606】

【化 1 2 5 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.2-7.05 (m, 6 H), 5.15 (s, 1 H), 4.56 (m, 2 H), 3.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 3.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 0.82 (s, 9 H);

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547.2; 実測値: 547.2; LCMS-ESI $^-$ (m/z): $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}-\text{H}]^-$: 545.2; 実測値: 545.1。

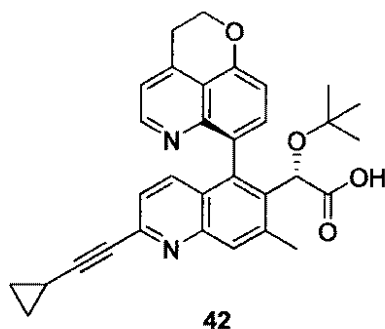
10

【0607】

(実施例 42: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(シクロプロピルエチニル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(42))

【0608】

【化 1 2 6 - 1】



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(シクロプロピルエチニル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

実施例 37 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートおよびエチニルベンゼンの代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートおよびエチニルシクロプロパンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(シクロプロピルエチニル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(42) (5.2 mg) を調製した。

30

40

【0609】

【化 1 2 6 - 2】

 $^1\text{H-NMR}$

400 MHz (CD_3OD) δ 8.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.0 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.5 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 1.60 (m, 1 H), 1.05-0.88 (m, 4 H), 0.93 (s, 9 H);

50

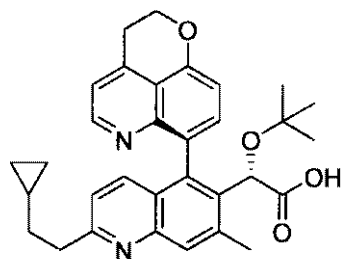
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₂H₃₁N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 507.2 ; 実測値 : 507.1 ; LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₂H₂₉N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 505.2 ; 実測値 : 505.1。

【0610】

(実施例43 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(2-シクロプロピルエチル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (43))

【0611】

【化127-1】



43

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(2-シクロプロピルエチル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸

実施例37の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-フェネチルキノリン-6-イル) 酢酸と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル) エチルピバレートおよびエチルベンゼンの代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル) エチルピバレートおよびエチルシクロプロパンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(2-シクロプロピルエチル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (43) (5.9 mg) を調製した。

【0612】

【化127-2】

¹H-NMR

400 MHz (CD₃OD) δ 8.55 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.62-7.45 (m, 3 H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.19 (s, 1 H), 4.78 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 3.20 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 0.84 (s, 9 H), 0.7 (m, 1 H), 0.4 (m, 2 H), 0.02 (m, 2 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₂H₃₅N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 511.2 ; 実測値 : 511.2 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₃₂H₃₃N₂O₄ として計算した [M-H]⁻ : 509.2 ; 実測値 : 509.1。

【0613】

(実施例44 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(プロパー-1-イニル)キノリン-6-イル) 酢酸 (44))

【0614】

10

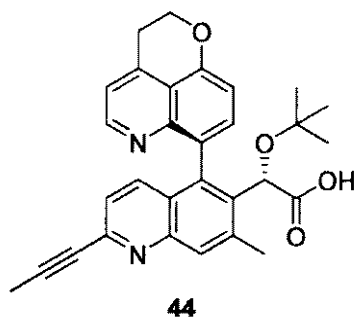
20

30

40

50

【化 1 2 8 - 1】



10

(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-((2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)methyl)-7-methyl-2-(prop-1-en-1-yl)quinolin-6-yl)acrylate

実施例 37 の化合物 (S)-2-tert-butyl-2-((5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(phenylethynyl)quinolin-6-yl)acrylate と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-butyl-2-((5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)quinolin-6-yl)ethyl pivalate およびエチニルベンゼンの代わりに (S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-((2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)methyl)-7-methyl-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)quinolin-6-yl)ethyl pivalate およびプロパー 1-インを用い、(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-((2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)methyl)-7-methyl-2-(prop-1-en-1-yl)quinolin-6-yl)acrylate (44) (4.6 mg) を調製した。

20

【0 6 1 5】

【化 1 2 8 - 2】

 $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.6$

Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.85-7.75 (m, 2 H), 7.5-7.4 (m, 1 H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1 H),

30

7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.15

(s, 3 H), 0.93 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481.2; 実測値: 481.4; LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.2; 実測値: 479.1。

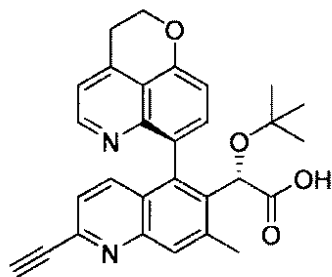
【0 6 1 6】

(実施例 45: (S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-((2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)methyl)-2-ethynyl-7-methylquinolin-6-yl)acrylate (45))

40

【0 6 1 7】

【化 1 2 9 - 1】

**45**

10

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-エチニル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

実施例 37 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(フェニルエチニル)キノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートおよびエチニルベンゼンの代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートおよびエチニルトリメチルシランを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-エチニル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (45) (5 mg) を調製した。

20

【0618】

【化 1 2 9 - 2】

¹H-NMR

400 MHz (CD₃OD) δ 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.85-7.75 (m, 2 H), 7.5-

7.4 (m, 3 H), 5.24 (s, 1 H), 4.75 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H),

30

0.93 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₉H₂₇N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 467.2 ; 実測値 : 467.1 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₂₉H₂₅N₂O₄ として計算した [M-H]⁻ : 465.2 ; 実測値 : 465.0。

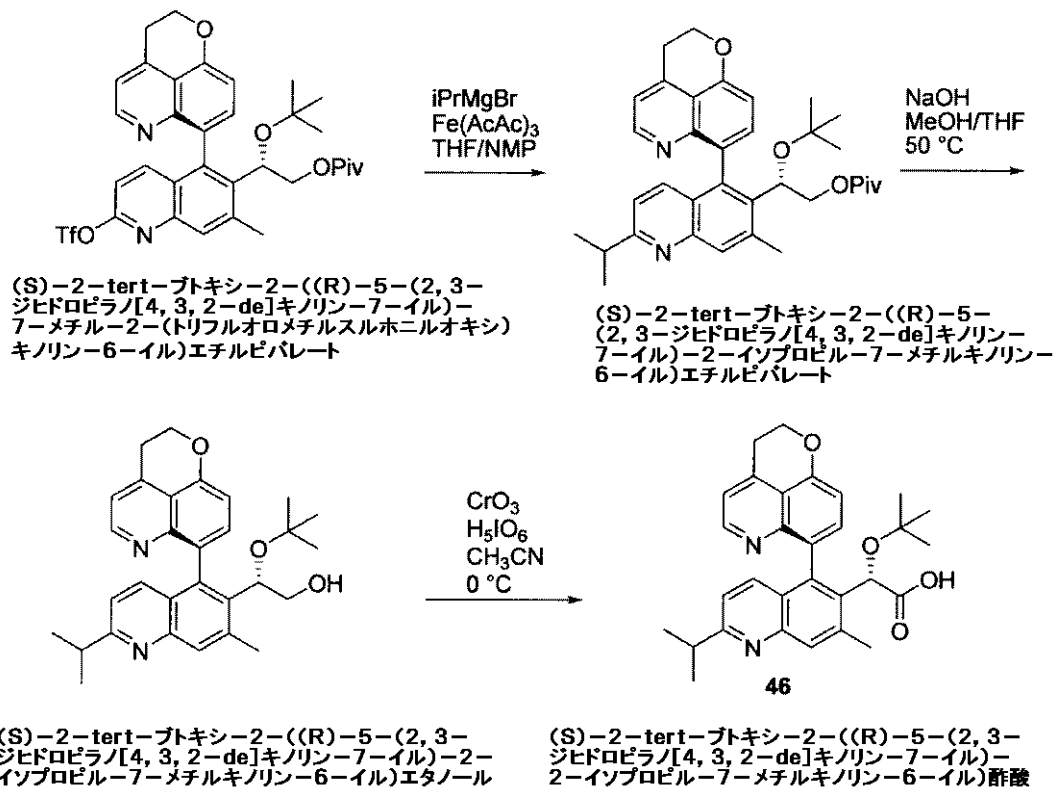
【0619】

(実施例 46 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (46))

【0620】

40

【化 1 3 0 - 1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート（実施例36の化合物）（40mg、0.06mmol）のTHF/NMP（0.75mL/75μL）の溶液に、鉄（III）アセチルアセトネート（2mg）を加えた後、臭化イソプロピルマグネシウム（1.0N、0.14mL、0.14mmol）をゆっくりと加えた。混合物を30分間攪拌し、水でクエンチした。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）で精製し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレート（11mg）を得た。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₃₅H₄₃N₂O₄として計算した[M+H]⁺：555.3；実測値：555.4。

【0621】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールの調製：実施例29の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールと同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロ

ピル-7-メチルキノリン-6-イル) エタノール (8 mg) を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₀H₃₅N₂O₃ として計算した [M+H]⁺ : 471.3 ; 実測値 : 471.3。

【0622】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(46)の調製：実施例29の化合物((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールの代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(7 mg)を調製した。

【0623】

【化130-2】

¹H-NMR 400 MHz

(CD₃OD) δ 8.60 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.7-7.6 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.64 (m, 2 H), 3.55-3.40 (m, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 1.46 (m, 6 H), 0.91 (s, 9 H);

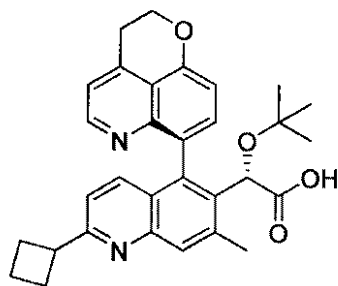
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₀H₃₃N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 485.2 ; 実測値 : 485.2 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₃₀H₃₁N₂O₄ として計算した [M-H]⁻ : 483.2 ; 実測値 : 483.2。

【0624】

(実施例47 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-シクロブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(47))

【0625】

【化131-1】



47

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-シクロブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

実施例46の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、臭化イソプロピルマグネシウムの代わりに臭化シクロブチルマグネシウムを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-シクロブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノ

リン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (47) (10 mg) を調製した。

【0626】

【化131-2】

¹H-NMR 400

MHz (CD₃OD) δ 8.60 (m, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 3.5 (m, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.6-2.4 (m, 4 H), 2.3 (m, 1 H), 2.0 (m, 1 H), 0.91 (s, 9 H);

10

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₁H₃₃N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 497.2 ; 実測値 : 497.2 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₃₁H₃₁N₂O₄ として計算した [M-H]⁻ : 495.2 ; 実測値 : 495.2。

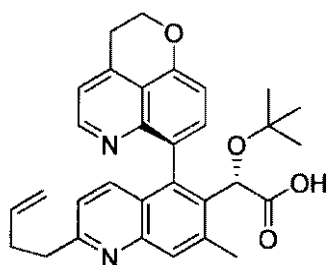
【0627】

(実施例48 : (S)-2-((R)-2-(ブター3-エニル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (48))

【0628】

【化132-1】

20



48

(S)-2-((R)-2-(ブター3-エニル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸

30

実施例46の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸と同様の様式で、但し、臭化イソプロピルマグネシウムの代わりに臭化ブター3-エニルマグネシウムを用い、(S)-2-((R)-2-(ブター3-エニル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (48) (12 mg) を調製した。

【0629】

【化132-2】

40

¹H-NMR 400 MHz

(CD₃OD) δ 8.62 (m, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 5.08 (m, 2 H), 4.64 (m, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.62 (m, 2 H), 0.91 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₁H₃₃N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 497.2 ; 実測値 : 497.2 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₃₁H₃₁N₂O₄ として計算した [M-H]⁻ : 495.2 ; 実測値 : 495.1。

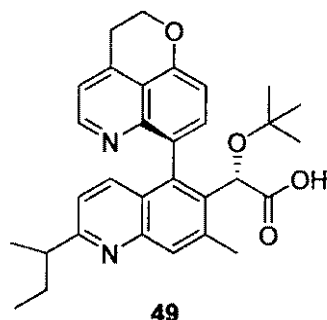
50

【0630】

(実施例49: (2S)-2-tert-ブトキシ-2-((5R)-2-sec-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(49))

【0631】

【化133-1】



10

(2S)-2-tert-ブトキシ-2-((5R)-2-sec-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

実施例46の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、臭化イソプロピルマグネシウムの代わりに臭化sec-ブチルマグネシウムを用い、(2S)-2-tert-ブトキシ-2-((5R)-2-sec-ブチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(49)(9.4mg)を調製した。

20

【0632】

【化133-2】

¹H-NMR

400 MHz (CD₃OD) δ 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 7.67-7.58 (m, 2 H), 7.48 (m, 1 H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.44 (m, 3 H), 0.91 (m, 12 H);

30

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₁H₃₅N₂O₄として計算した[M+H]⁺: 499.2; 実測値: 499.2; LCMS-ESI⁻ (m/z): C₃₁H₃₃N₂O₄として計算した[M-H]⁻: 497.2; 実測値: 497.2。

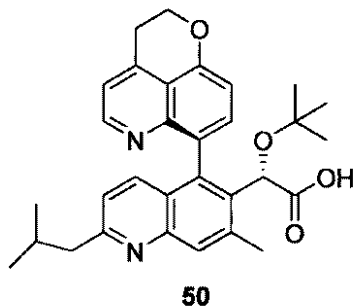
【0633】

(実施例50: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソブチル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(50))

40

【0634】

【化 1 3 4 - 1】



(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-((2,3-dihydro-1H-pyran-4-yl)methyl)quinolin-7-yl)-2-isopropyl-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid

実施例 46 の化合物 (S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-((2,3-dihydro-1H-pyran-4-yl)methyl)quinolin-7-yl)-2-isopropyl-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid と同様の様式で、但し、臭化イソプロピルマグネシウムの代わりに臭化イソブチルマグネシウムを用い、(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-((2,3-dihydro-1H-pyran-4-yl)methyl)quinolin-7-yl)-2-isopropyl-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid (50) (10 mg) を調製した。

【0635】

【化 1 3 4 - 2】

¹H-NMR 400

MHz (CD₃OD) δ 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.63-7.58 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.05 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.2 (m, 1 H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.92 (s, 9 H);

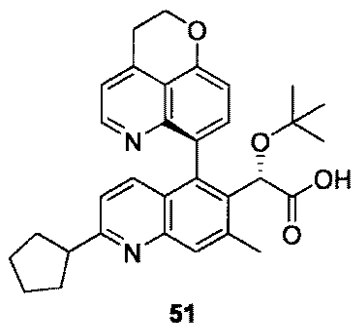
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₁H₃₅N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 499.2 ; 実測値 : 499.2 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₃₁H₃₃N₂O₄ として計算した [M-H]⁻ : 497.2 ; 実測値 : 497.2 。

【0636】

(実施例 51 : (S)-2-tert-butyl-2-((R)-2-cyclopentyl-5-((2,3-dihydro-1H-pyran-4-yl)methyl)quinolin-7-yl)-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid (51))

【0637】

【化 1 3 5 - 1】



(S)-2-tert-butyl-2-((R)-2-cyclopentyl-5-((2,3-dihydro-1H-pyran-4-yl)methyl)quinolin-7-yl)-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid

実施例 46 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、臭化イソプロピルマグネシウムの代わりに臭化シクロペンチルマグネシウムを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-シクロペンチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (51) (8 mg) を調製した。

【0638】

【化135-2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8.63 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 3.52 (m, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 2.30 (m, 2 H), 2.0-1.8 (m, 6 H), 0.91 (s, 9 H);

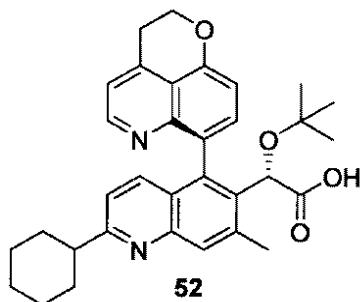
LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 511.2; 実測値: 511.1; LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509.2、実測値: 509.1。

【0639】

(実施例 52: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-シクロヘキシル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (52))

【0640】

【化136-1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-シクロヘキシル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

実施例 46 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、臭化イソプロピルマグネシウムの代わりに臭化シクロヘキシルマグネシウムを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-シクロヘキシル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (52) (11 mg) を調製した。

【0641】

【化136-2】

$^1\text{H-NMR}$ 400

MHz (CD_3OD) δ 8.62 (m, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 3.15 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 2.1-1.35 (m, 10 H), 0.91 (s, 9 H);

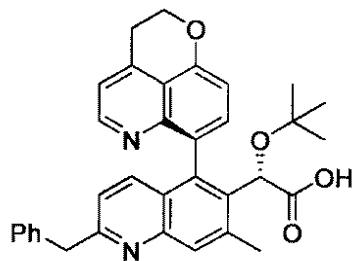
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₃H₃₇N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 525.3 ; 実測値 : 525.2 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₃₃H₃₅N₂O₄ として計算した [M-H]⁻ : 523.3 ; 実測値 : 523.2。

【0642】

(実施例53 : (S)-2-((R)-2-ベンジル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 : (53))

【0643】

【化137-1】



53

実施例46の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、臭化イソプロピルマグネシウムの代わりに臭化ベンジルマグネシウムを用い、(S)-2-((R)-2-ベンジル-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(53)(8mg)を調製した。

【0644】

【化137-2】

¹H-NMR 400

MHz (CD₃OD) δ 8.61 (m, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.82-7.70 (m, 2 H), 7.60 (m, 1 H), 7.4-7.2 (m, 7 H), 5.24 (s, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₄H₃₃N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 533.3 ; 実測値 : 533.2 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : C₃₄H₃₁N₂O₄ として計算した [M-H]⁻ : 531.3 ; 実測値 : 531.1。

【0645】

(実施例54 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(54))

【0646】

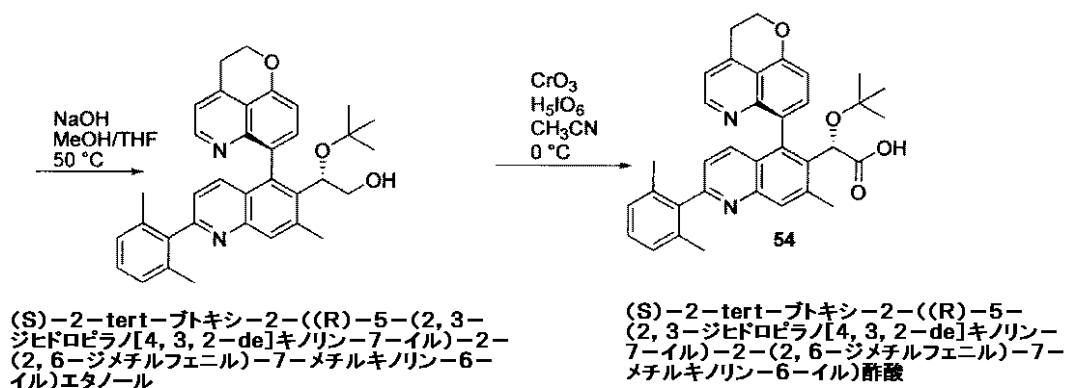
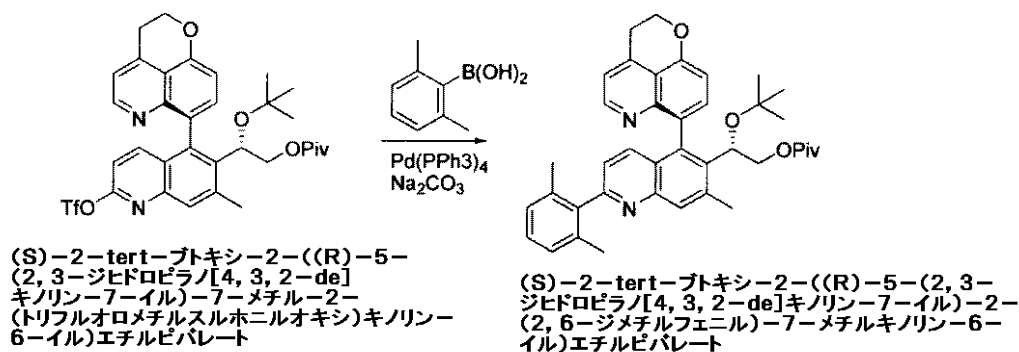
10

20

30

40

【化 1 3 8 - 1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：実施例8の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-((5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレートと同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシエチルピバレートおよび4-クロロフェニルボロン酸の代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートおよび2,6-ジメチルフェニルボロン酸を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレート(7.5mg)を調製した。LCMS-E SI⁺(m/z): C₄₀H₄₅N₂O₄として計算した[M+H]⁺: 617.3; 実測値: 617.5。

30

【0647】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールの調製：実施例29の化合物((S)-2-tert-ブトキシ-2-((5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールと同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートを

40

50

キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノール(5.5mg)を調製した。LCMS-ESI⁺(m/z):C₃₅H₃₇N₂O₃として計算した[M+H]⁺:533.3;実測値:533.4。

【0648】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(54)の調製:実施例29の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノール 10
の代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(3.5mg)を調製した。

【0649】

【化138-2】

¹H-NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.66 (m, 1

20

H), 8.13 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.4-7.25

(m, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 5.29 (s, 1 H), 4.68 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.06

(s, 6 H), 0.94 (s, 9 H);

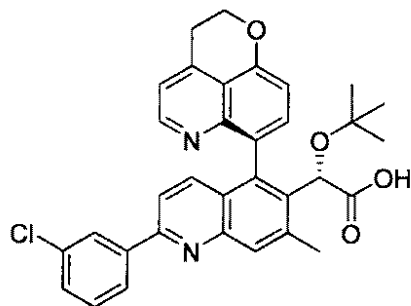
LCMS-ESI⁺(m/z):C₃₅H₃₅N₂O₄として計算した[M+H]⁺:547.3;実測値:547.2;LCMS-ESI⁻(m/z):C₃₅H₃₃N₂O₄として計算した[M-H]⁻:545.3;実測値:545.2。

【0650】

(実施例55:(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(3-クロロフェニル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(55)) 30

【0651】

【化139-1】



40

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(3-クロロフェニル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

実施例54の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(3.5mg)と同様の様式で、但し、2,6-ジメチルフェニルボロン酸の代わりに3-クロロフェニルボロン酸を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(3-クロロフェニル)-5-(2, 50

3-ジヒドロピラノ[4, 3, 2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(55)を調製した。

【0652】

【化139-2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 7.9-7.75 (m, 3 H), 7.6-7.4 (m, 4 H), 5.27 (s, 1 H), 4.74 (m, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H);

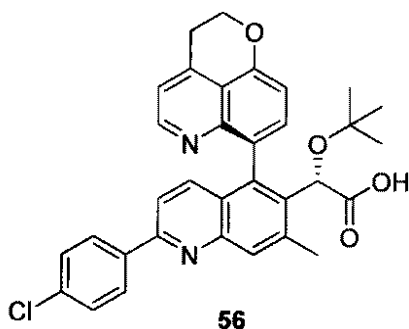
LCMS-LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 553.2; 実測値: 553.1; LCMS-ESI⁻ (m/z): $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}-\text{H}]^-$: 551.2; 実測値: 551.1。

【0653】

(実施例56: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(4-クロロフェニル)-5-(2, 3-ジヒドロピラノ[4, 3, 2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(56))

【0654】

【化140-1】



実施例54の化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2, 3-ジヒドロピラノ[4, 3, 2-de]キノリン-7-イル)-2-(2, 6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(3.5 mg)と同様の様式で、但し、2, 6-ジメチルフェニルボロン酸の代わりに4-クロロフェニルボロン酸を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(4-クロロフェニル)-5-(2, 3-ジヒドロピラノ[4, 3, 2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(56)を調製した。

【0655】

【化140-2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.9-7.75 (m, 3 H), 7.6-7.5 (m, 2 H), 7.46 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 4.75 (m, 2 H), 3.64 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H).

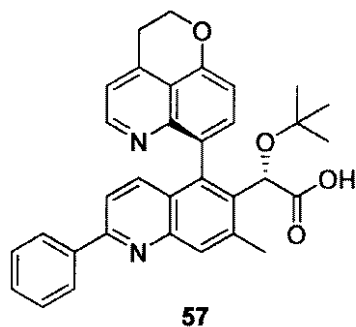
LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 553.2; 実測値: 553.1; LCMS-ESI⁻ (m/z): $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}-\text{H}]^-$: 551.2; 実測値: 551.1。

【0656】

(実施例57: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2, 3-ジヒドロピラノ[4, 3, 2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-フェニルキノリン-6-イル)酢酸(57))

【0657】

【化 1 4 1 - 1】



実施例 54 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (3.5 mg) と同様の様式で、但し、2,6-ジメチルフェニルボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル)-7-メチル-2-フェニルキノリン-6-イル) 酢酸 (57) を調製した。

【0658】

【化 1 4 1 - 2】

¹H-NMR 400

MHz (CD₃OD) δ 8.71 (m, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 8.12 (m, 2 H), 7.85 (m, 2 H), 7.75 (m, 2 H), 7.60 (m, 3 H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 4.69 (m, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H);

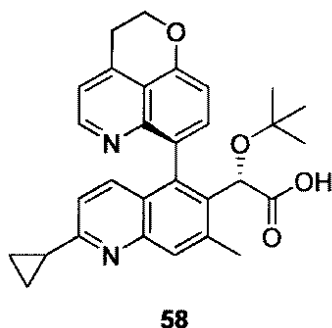
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₃H₃₁N₂O₄ とし計算した [M+H]⁺ : 519.2 ; 実測値 : 519.1。

【0659】

(実施例 58 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-シクロプロピル-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (58))

【0660】

【化 1 4 2 - 1】



実施例 54 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (3.5 mg) と同様の様式で、但し、2,6-ジメチルフェニルボロン酸の代わりにシクロプロピルボロン酸を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-シクロプロピル-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル) 酢酸 (58) を調製した。

【0661】

10

20

30

40

50

【化 1 4 2 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.50 (m, 1 H), 1.54 (m, 2 H), 1.30 (m, 2 H), 0.92 (s, 9 H);

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 483.2; 実測値: 483.2; LCMS-ESI $^-$ (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}-\text{H}]^-$: 481.2; 実測値: 481.2。

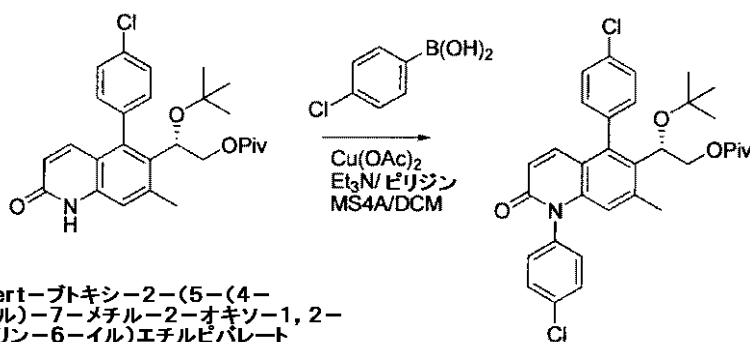
10

【0662】

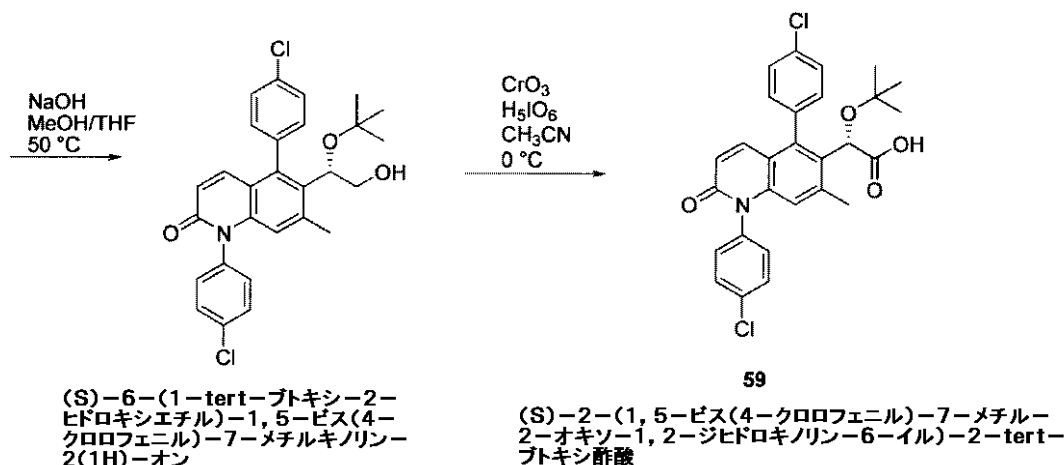
(実施例 59: (S)-2-(1, 5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸: (59))

【0663】

【化 1 4 3 - 1】



20



30

40

(S)-2-(1, 5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレートの調製:
(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレート (8 J) (23 mg、0.05 mmol) および 4-クロロフェニルボロン酸 (16 mg、0.10 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、酢酸銅 (II) (9 mg) を加え、次いで、モレキュラーシーブ 4 Å およびピリジン (82 μL) を加えた。混合物を 5 日間攪拌し、濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/

50

EtOAc) によって精製し、(S)-2-(1,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレート (25 mg) を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₃H₃₆Cl₂NO₄ として計算した [M+H]⁺: 580.2; 実測値: 580.0。

【0664】

((S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-1,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1H)-オンの調製: 実施例29の化合物((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールと同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに(S)-2-(1,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエチルピバレートを用い、(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-1,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1H)-オンを調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₈H₂₈Cl₂NO₃ として計算した [M+H]⁺: 496.1; 実測値: 496.3。

【0665】

((S)-2-(1,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(59)の調製: 実施例29の化合物((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールの代わりに(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-1,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1H)-オンを用い、(S)-2-(1,5-ビス(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸を調製した。

【0666】

【化143-2】

¹H-

NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 7.51 (m, 3 H), 7.46 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.2-7.15 (m, 3 H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 0.93 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₈H₂₆Cl₂NO₄ として計算した [M+H]⁺: 510.1; 実測値: 510.1。

【0667】

(実施例60: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-6-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル)酢酸: (60))

【0668】

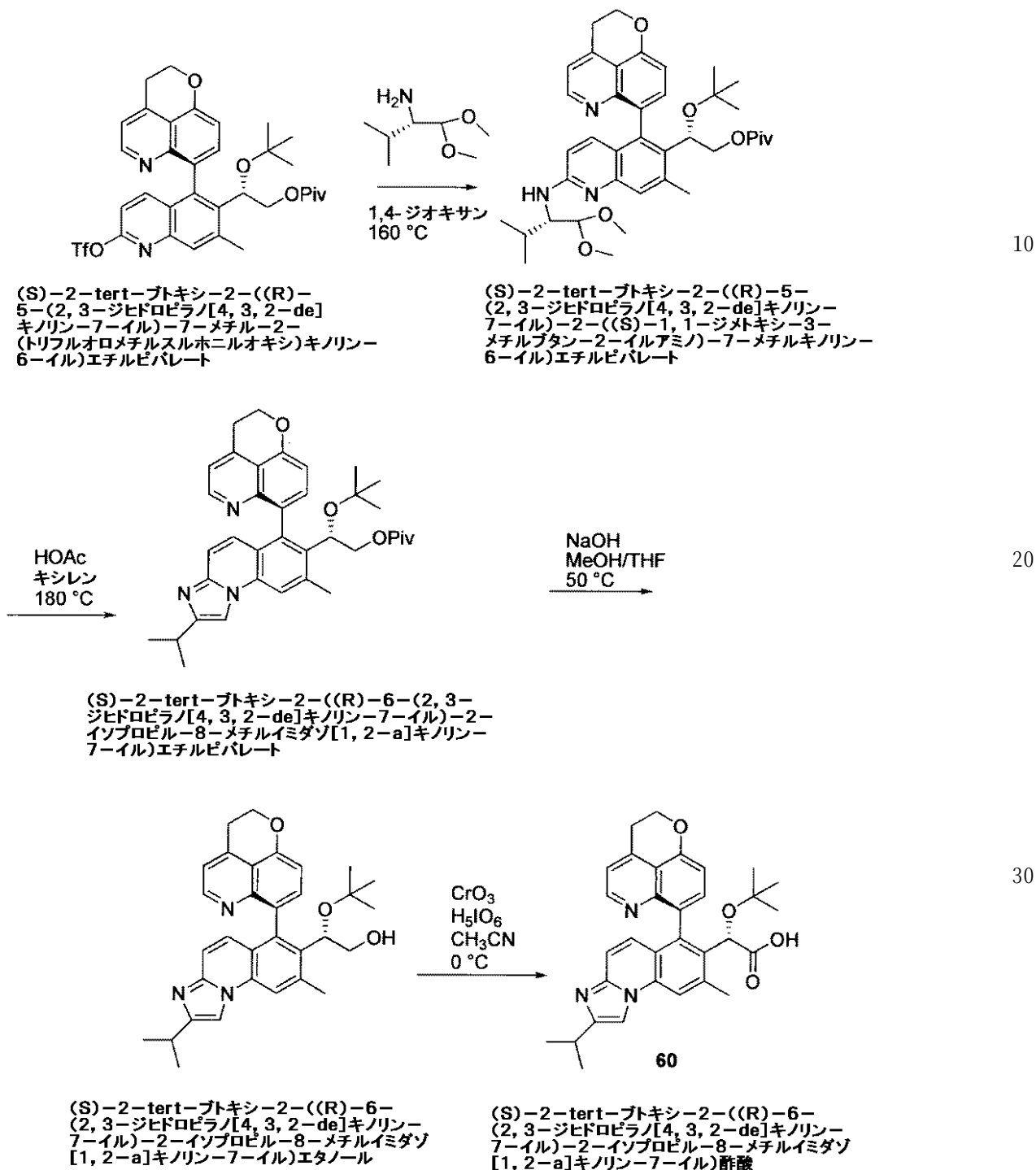
10

20

30

40

【化 1 4 4 - 1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-((S)-1,1-ジメトキシ-3-メチルブタン-2-イルアミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートの調製: 1,4-ジオキサン(1 mL)中の(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート(実施例36の化合物)(30 mg)および(S)-1,1-ジメトキシ-3-メチルブタン-2-アミン(70 mg)の混合物を160 °Cで10時間加熱した。この溶液を酢酸エチルで希釈し、1.0 N水酸化ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで

乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc）によって精製し、（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-5-（2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル）-2-（（S）-1,1-ジメトキシ-3-メチルブタン-2-イルアミノ）-7-メチルキノリン-6-イル）エチルピバレート（22mg）を得た。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₃₉H₅₂N₃O₆として計算した[M+H]⁺：658.4；実測値：658.3。

【0669】

（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-6-（2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル）-2-イソプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル）エチルピバレートの調製：キシレン（2mL）中の（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-5-（2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル）-2-（（S）-1,1-ジメトキシ-3-メチルブタン-2-イルアミノ）-7-メチルキノリン-6-イル）エチルピバレート（22mg）および酢酸（0.1mL）の混合物を180℃で90分間加熱した。この溶液を酢酸エチルで希釈し、1.0N水酸化ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc）によって精製し、（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-6-（2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル）-2-イソプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル）エチルピバレート（8.7mg）を得た。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₃₇H₄₄N₃O₄として計算した[M+H]⁺：594.3；実測値：594.4。

【0670】

（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-6-（2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル）-2-イソプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル）エタノールの調製：実施例29の化合物（（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル）エタノールと同様の様式で、但し、（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル）エチルピバレートの代わりに（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-6-（2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル）-2-イソプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル）エチルピバレートを用い、（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-6-（2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル）-2-イソプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル）エタノールを調製した。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₃₂H₃₆N₃O₃として計算した[M+H]⁺：510.3；実測値：510.3。

【0671】

（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-6-（2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル）-2-イソプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル）酢酸（60）の調製：実施例29の化合物（（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル）酢酸と同様の様式で、但し、（（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル）エタノールの代わりに（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-6-（2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル）-2-イソプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル）エタノールを用い、（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-6-（2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル）-2-イソプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル）酢酸を調製した。

【0672】

【化 1 4 4 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8.8 (s, 1 H), 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.7 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.4-7.2 (m, 3 H), 5.23 (s, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.3 (m, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 0.93 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 524.3; 実測値: 524.2; LCMS-ESI⁻ (m/z): $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}-\text{H}]^-$: 522.3; 実測値: 522.1。

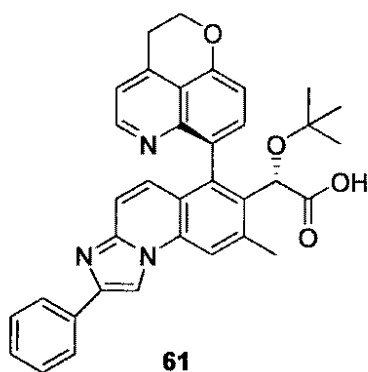
10

【0673】

(実施例 61: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-6-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-8-メチル-2-フェニルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル)酢酸(61))

【0674】

【化 1 4 5 - 1】



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-6-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-8-メチル-2-フェニルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル)酢酸

30

実施例 60 の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-6-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-イソプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル)酢酸と同様の様式で、但し、(S)-1,1-ジメトキシ-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに 2,2-ジメトキシ-1-フェニルエタンアミンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-6-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-8-メチル-2-フェニルイミダゾ[1,2-a]キノリン-7-イル)酢酸(61)(2.9 mg)を調製した。

【0675】

【化 1 4 5 - 2】

40

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 9.34 (s, 1 H), 8.67 (m, 1 H), 8.60 (m, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 7.7 (m, 1 H), 7.6-7.4 (m, 5 H), 7.3 (m, 2 H), 5.25 (s, 1 H), 4.66 (m, 2 H), 3.54 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 558.2; 実測値: 558.2; LCMS-ESI⁻ (m/z): $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}-\text{H}]^-$: 556.2; 実測値: 556.1。

【0676】

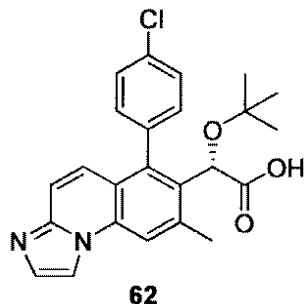
(実施例 62: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)

50

－8－メチルイミダゾ〔1，2－a〕キノリン－7－イル）酢酸（62）

【0677】

【化146－1】



10

（S）－2－tert－ブトキシ－2－（6－（4－クロロフェニル）－8－メチルイミダゾ〔1，2－a〕キノリン－7－イル）酢酸

実施例60の化合物（S）－2－tert－ブトキシ－2－（（R）－6－（2，3－ジヒドロピラノ〔4，3，2－de〕キノリン－7－イル）－2－イソプロピル－8－メチルイミダゾ〔1，2－a〕キノリン－7－イル）酢酸と同様の様式で、但し、（S）－2－tert－ブトキシ－2－（（R）－5－（2，3－ジヒドロピラノ〔4，3，2－de〕キノリン－7－イル）－7－メチル－2－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）キノリン－6－イル）エチルピバレートおよび（S）－1，1－ジメトキシ－3－メチルブタン－2－アミンの代わりに（S）－2－tert－ブトキシ－2－（5－（4－クロロフェニル）－7－メチル－2－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）キノリン－6－イル）エチルピバレートおよび2，2－ジメトキシエタンアミンを用い、（S）－2－tert－ブトキシ－2－（6－（4－クロロフェニル）－8－メチルイミダゾ〔1，2－a〕キノリン－7－イル）酢酸（62）を調製した。

20

【0678】

【化146－2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 8.92 (m, 1 H), 8.45 (m, 1 H),

8.10 (m, 1 H), 7.7-7.6 (m, 5 H), 7.38 (m, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H);

30

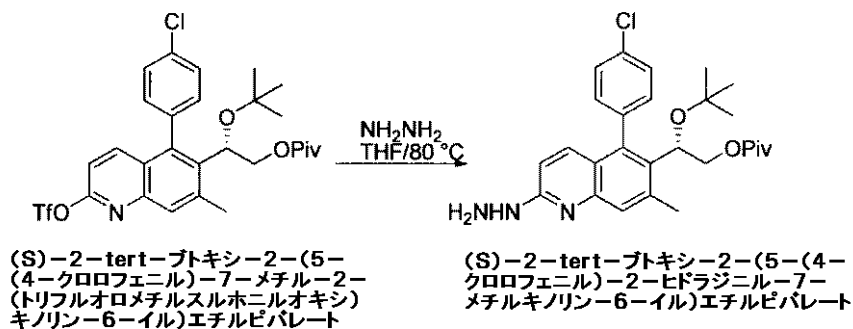
LCMS－ESI $^+$ （m/z）：C₂₄H₂₄ClN₂O₃として計算した[M+H] $^+$ ：423.；実測値：423.2；LCMS－ESI $^+$ （m/z）：C₂₄H₂₂ClN₂O₃として計算した[M+H] $^+$ ：421.1；実測値：421.0。

【0679】

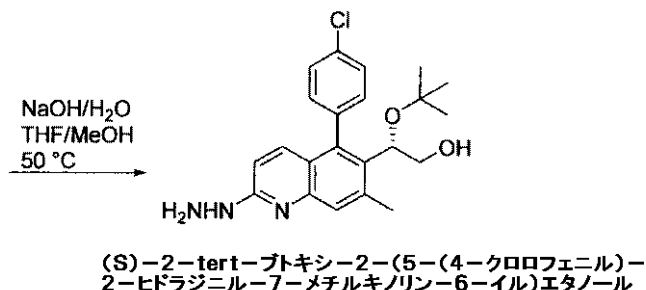
（実施例63：（S）－2－tert－ブトキシ－2－（6－（4－クロロフェニル）－8－メチル－〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3－a〕キノリン－7－イル）酢酸（63））

【0680】

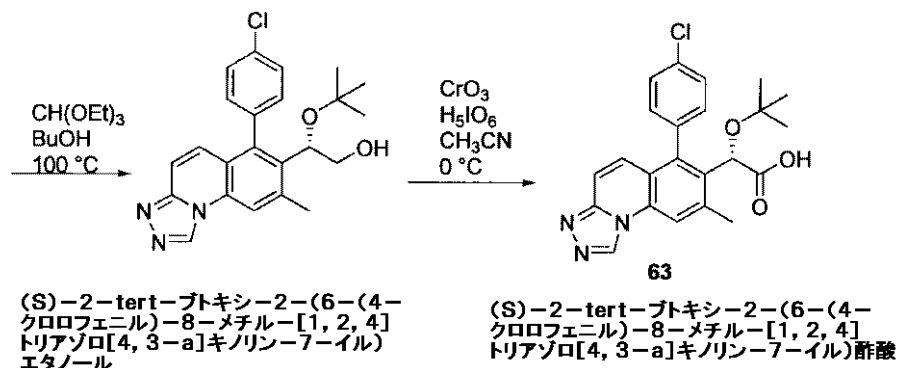
【化 1 4 7 - 1】



10



20



30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-ヒドラジニル-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：THF中のヒドラジン（1.0N、1mL、1mmol）および（S）-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート（実施例26の化合物）（10mg）の混合物を、80℃で12時間加熱した。減圧下で濃縮し、（S）-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-ヒドラジニル-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートを得て、これを精製することなく次の工程に使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₂₇H₃₅ClN₃O₃として計算した[M+H]⁺：484.2；実測値：484.3。

40

【0681】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-ヒドラジニル-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールの調製：実施例29の化合物（（S）-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールと同様の様式で、但し、（S）-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに（S）-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-ヒドラジニル-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバ

50

レートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-ヒドラジニル-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールを調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): C₂₂H₂₇ClN₃O₂として計算した[M+H]⁺: 400.2; 実測値: 400.2。

【0682】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-7-イル)エタノールの調製: ブタノール(5 mL)中の(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-ヒドラジニル-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールおよびオルトギ酸トリエチル(0.5 mL)の混合物を100℃で12時間加熱した。溶液を酢酸エチルで希釈し、1.0 N水酸化ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によって精製し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-7-イル)エタノール(3.3 mg)を得た。LCMS-ESI⁺(m/z): C₂₃H₂₅ClN₃O₂として計算した[M+H]⁺: 410.2; 実測値: 410.2。

【0683】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-7-イル)酢酸(63)の調製: 実施例29の化合物((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールの代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-7-イル)エタノールを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノリン-7-イル)酢酸を調製した。

【0684】

【化147-2】

¹H-NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 9.95 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.6 (m, 3 H), 7.54 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 5.17 (s, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺(m/z): C₂₃H₂₃ClN₃O₃として計算した[M+H]⁺: 424.1; 実測値: 424.2; LCMS-ESI⁻(m/z): C₂₃H₂₁ClN₃O₃として計算した[M-H]⁻: 422.1、実測値: 421.9。

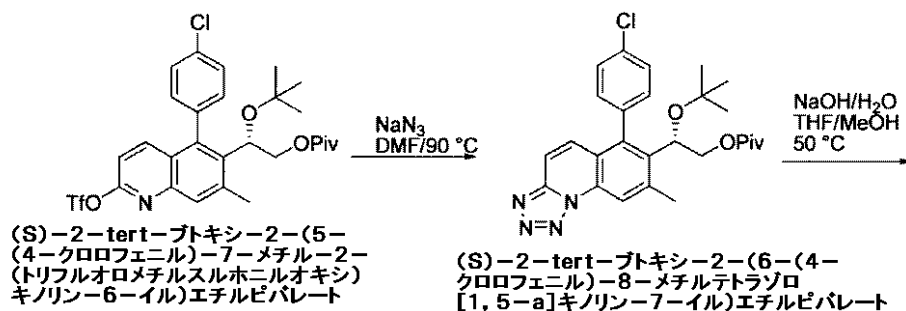
【0685】

(実施例64: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチルテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-イル)酢酸(64))

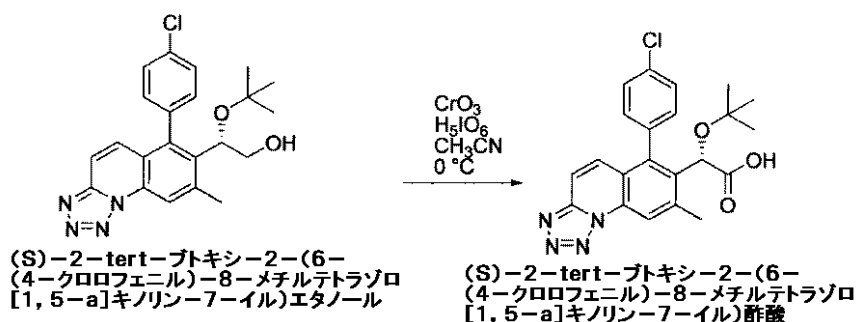
スキーム9

【0686】

【化 1 4 8 - 1】



10



20

64

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル)エチルピバレートの調製：DMF (1 mL) 中の (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート (実施例 26 の化合物) (30 mg) およびナトリウムアジド (32 mg) の混合物を 90 °C で 4 時間加熱した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) によって精製し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル)エチルピバレート (5.9 mg) を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₇H₃₂ClN₄O₃ として計算した [M+H]⁺ : 495.2 ; 実測値 : 495.2。

30

【0687】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル)エタノールの調製：実施例 29 の化合物 ((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールと同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル)エチルピバレートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル)エタノール (5 mg) を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₄ClN₄O₂ として計算した [M+H]⁺ : 411.2 ; 実測値 : 411.1。

40

【0688】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル)酢酸 (64) の調製：実施例 29 の化合物 ((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-

50

2-モルホリノキノリン-6-イル) 酢酸と同様の様式で、但し、((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル) エタノール)の代わりに((S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチルテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-イル) エタノール)を用い、((S)-2-tert-ブトキシ-2-(6-(4-クロロフェニル)-8-メチルテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-イル) 酢酸 (4.9 mg) を調製した。

【0689】

【化148-2】

¹H-

10

NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.61 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.67-7.55 (m, 4 H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.2 (s, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 1.00 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₂H₂₂ClN₄O₃ として計算した [M+H]⁺ : 425.1 ; 実測値 : 425.1。

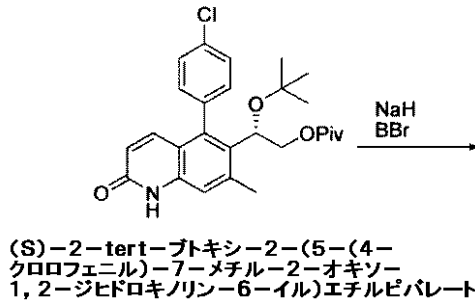
【0690】

(実施例65 : (S)-2-(2-(ベンジルオキシ)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (65A) および (S)-2-(1-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (65B))

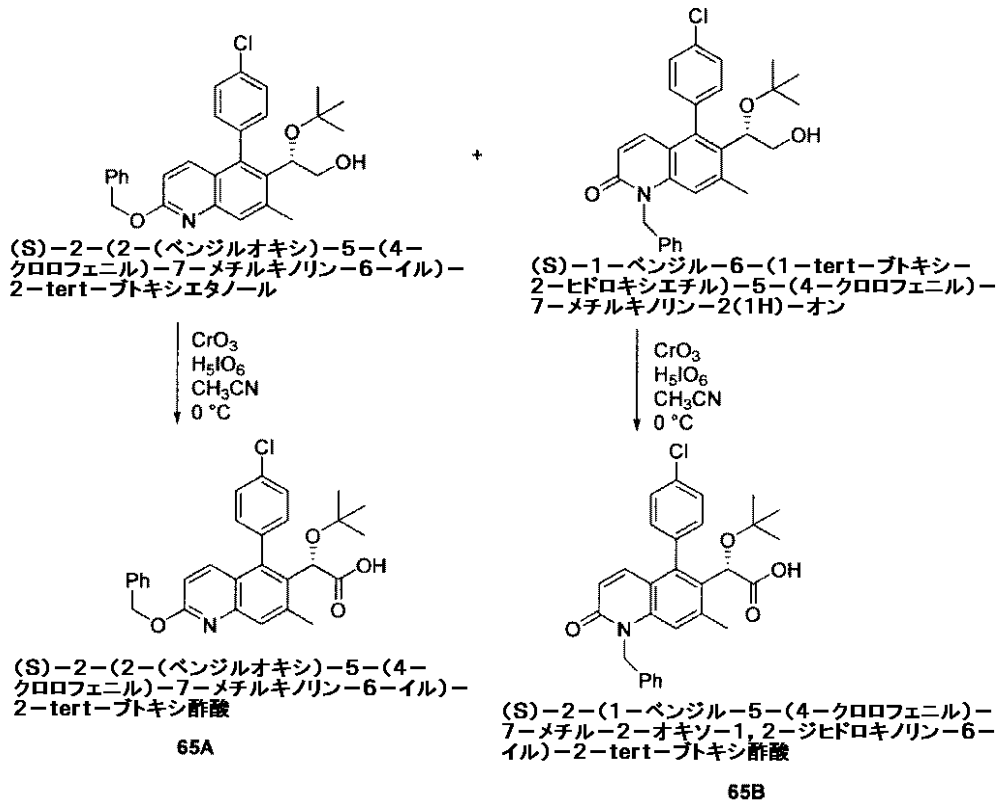
20

【0691】

【化 1 4 9 - 1】



10



20

30

(S)-2-(2-(ベンジルオキシ)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエタノールおよび(S)-1-ベンジル-6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1H)-オンの調製：(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレート(8J)(16mg、0.03mmol)のDMF(1mL)溶液に、水素化ナトリウム(7mg、60%油、0.17mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、臭化ベンジル(6μL、0.05mmol)を加えた。この混合物をさらに90分間攪拌し、水でクエンチし、12時間放置した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によって精製し、(S)-2-(2-(ベンジルオキシ)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエタノール(3.1mg)を得た。LCMS-ESI⁺(m/z)：C₂₉H₃₀ClNO₃として計算した[M+H]⁺：476.2；実測値：476.1。(S)-1-ベンジル-6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1H)-オンも6.1mg単離した。LCMS-ESI⁺(m/z)：LCMS-ESI⁺(m/z)で計算した

40

50

$[M+H]^+ : C_{29}H_{31}ClNO_3$ として計算した $[M+H]^+ : 476.2$; 実測値 : 476.2 。

【0692】

(S)-2-(2-(ベンジルオキシ)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸の調製：実施例29の化合物((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールの代わりに(S)-2-(2-(ベンジルオキシ)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシエタノールを用い、(S)-2-(2-(ベンジルオキシ)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(65A)(3.3mg)を調製した。

【0693】

【化149-2】

^1H -NMR 400 MHz

(CD₃OD) δ 7.82 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.80 (m, 3 H), 7.51 (m, 2 H), 7.41-7.10 (m, 4 H), 7.12 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.18 (s, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 0.97 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : $C_{29}H_{29}ClNO_4$ として計算した $[M+H]^+ : 490.2$; 実測値 : 490.2 。

【0694】

(S)-2-(1-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸の調製：実施例29の化合物((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)酢酸と同様の様式で、但し、((S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-モルホリノキノリン-6-イル)エタノールの代わりに(S)-1-ベンジル-6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1H)-オンを用い、(S)-2-(1-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(65B)(5.4mg)を調製した。

【0695】

【化149-3】

^1H -NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 7.6-7.5 (m, 3 H),

7.4-7.2 (m, 8 H), 6.59 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.64 (s, 2 H), 5.02 (s, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 0.94 (s, 9 H);

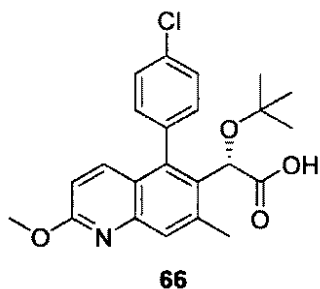
LCMS-ESI⁺ (m/z) : $C_{29}H_{29}ClNO_4$ として計算した $[M+H]^+ : 490.2$; 実測値 : 490.2 ; LCMS-ESI⁺ (m/z) : $C_{29}H_{27}ClNO_4$ として計算した $[M+H]^+ : 488.2$; 実測値 : 488.0 。

【0696】

(実施例66 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-メトキシ-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 : (66))

【0697】

【化 1 5 0 - 1】



(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-methoxy-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid 10

実施例 65 の化合物 (S)-2-(2-(ベンジルオキシ)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-butylacetate と同様の様式で、但し、臭化ベンジルの代わりにヨードメタンを用い、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-methoxy-7-methylquinolin-6-yl)acetic acid (66) (2.3 mg) を調製した。

【0 6 9 8】

【化 1 5 0 - 2】

¹H-NMR 400 MHz

(CD₃OD) δ 7.68 (s, 1 H), 7.6-7.5 (m, 4 H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 0.97 (s, 9 H);

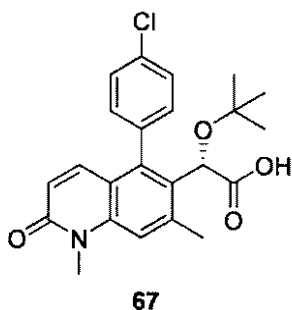
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₃H₂₅ClNO₄ として計算した [M+H]⁺ : 414.1 ; 実測値 : 414.2 ; LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₃H₂₃ClNO₄ として計算した [M+H]⁺ : 412.1 ; 実測値 : 412.0。

【0 6 9 9】

(実施例 67 : (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-1,7-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)acetic acid (67))

【0 7 0 0】

【化 1 5 1 - 1】



(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-1,7-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)acetic acid

実施例 65 の化合物 (S)-2-(1-benzyl-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-イル)-2-tert-butylacetate と同様の様式で、但し、臭化ベンジルの代わりにヨードメタンを用い、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-クロロフェニル)-1,7-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)acetic acid (67) (2.0 mg) を調製した。

【0 7 0 1】

20

30

40

【化 1 5 1 - 2】

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD) δ 7.6-7.5 (m, 4 H), 7.3-7.26 (m, 2 H), 6.49 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 0.97 (s, 9 H);

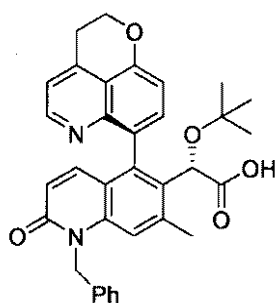
LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClNO}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414.1 ; 実測値 : 414.2 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4$ として計算した $[\text{M}-\text{H}]^-$: 412.1 ; 実測値 : 412.0。

【0702】

(実施例 68 : (S)-2-((R)-1-ベンジル-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4,3,2-de] キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (68))

【0703】

【化 1 5 2 - 1】



68

(S)-2-((R)-1-ベンジル-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4,3,2-de] キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸

実施例 65 の化合物 (S)-2-(1-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレートに代わって (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4,3,2-de] キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレートを用い、(S)-2-((R)-1-ベンジル-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4,3,2-de] キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (68) (1.0 mg) を調製した。

【0704】

【化 1 5 2 - 2】

 $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CD_3OD)

δ 8.68 (m, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.6 (m, 3 H), 7.43 (m, 4 H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.07 (s, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 549.2 ; 実測値 : 549.1 ; LCMS-ESI⁻ (m/z) : $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ として計算した $[\text{M}-\text{H}]^-$: 547.22 ; 実測値 : 547.1。

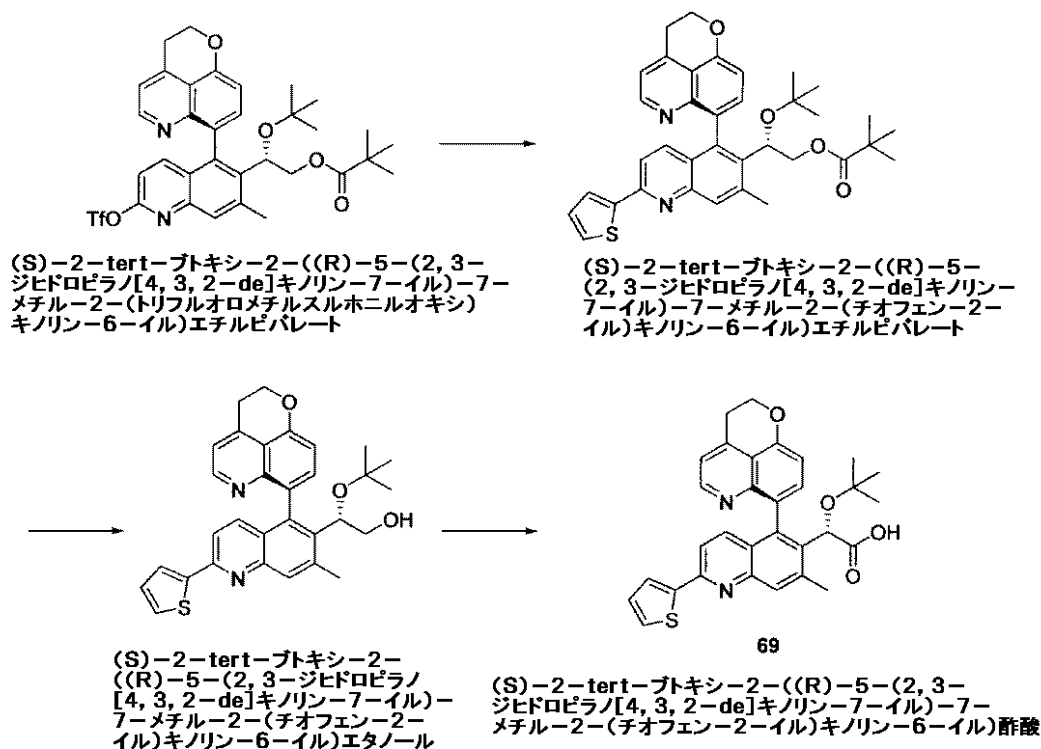
【0705】

(実施例 69 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒ

ドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-(チオフェン-2-イル) キノリン-6-イル) 酢酸 (69))

【0706】

【化153-1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-(チオフェン-2-イル) キノリン-6-イル) エチルピバレートの調製：(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ) キノリン-6-イル) エチルピバレート (実施例36の化合物) (50 mg、0.08 mmol) の1,2-ジメトキシエタン溶液に、チオフェン-2-イルボロン酸 (15 mg、0.114 mmol)、2 M 炭酸カリウム (0.15 mL、0.30 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (9 mg、0.008 mmol) を加え、得られた溶液を、アルゴンを用いて5分間脱気した。次いで、マイクロ波反応器中、混合物を110℃で20分間加熱した。未精製反応物をシリカゲルに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、褐色の膜を得た (23.2 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₆H₃₉N₂O₄Sとして計算した [M+H]⁺ : 595.26 ; 実測値 : 595.48。

【0707】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-(チオフェン-2-イル) キノリン-6-イル) エタノールの調製：テトラヒドロフランおよびメタノール (5:1、3 mL) 中の (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン-7-イル) -7-メチル-2-(チオフェン-2-イル) キノリン-6-イル) エチルピバレート (23 mg、0.039 mmol) の溶液に、1 M 水酸化ナトリウム (2 mL) を加え、反応物を45℃で一晩加熱した。1 M 水酸化ナトリウムをさらに2 mL加え、反応物を室温で週末にわたって攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、黄色の膜を得た (14 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃

$_{1}H_{31}N_2O_3S$ として計算した $[M+H]^+$: 511.20 ; 実測値 : 511.40。

【0708】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(チオフェン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸(69)の調製: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(チオフェン-2-イル)キノリン-6-イル)エタノールの含水アセトニトリル溶液に、0℃で0.4Mの CrO_3/H_5IO_6 (0.206mL、0.082mmol)を加えた。この溶液を0℃で3時間攪拌し、0.4Mの CrO_3/H_5IO_6 (0.082mmol)をさらに加えた。1Mの $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ を用いて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、逆相HPLC (Gemini、10~55%ACN/ H_2O +0.1%TFA)によって精製した。生成物を凍結乾燥し、黄色の粉末を得た(4mg)。

10

【0709】

【化153-2】

^1H -NMR: 400 MHz, (CD_3CN) δ :

8.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.48 (t, $J=6.0$, 2H), 2.72 (s, 3H), 0.92 (s, 9H).

20

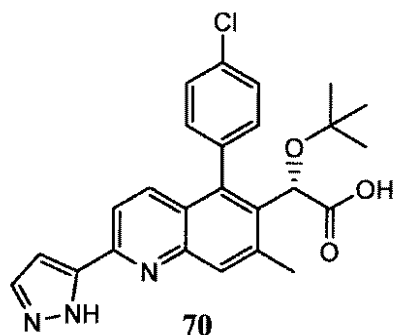
LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $C_{31}H_{29}N_2O_4S$ として計算した $[M+H]^+$: 425.18 ; 実測値 : 425.25。

【0710】

(実施例70: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸(70))

【0711】

【化154-1】



40

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸

実施例69の(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(チオフェン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸を調製するための手順を用い、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキ

50

シ) キノリン-6-イル) エチルピバレートを用い、チオフェン-2-イルボロン酸の代わりに1H-ピラゾール-5-イルボロン酸を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸(70)を調製した。さらに、第2の工程で、未精製抽出物をアセトニトリルと共に2回蒸発させ、最終工程で、 $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$ を一度に加え、2時間攪拌した。

【0712】

【化154-2】

$^1\text{H-NMR}$: 400

MHz, (CD_3CN) δ : 8.06 (s, 1H), 7.98 (AB_q, $J = 22.4, 8.8$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).

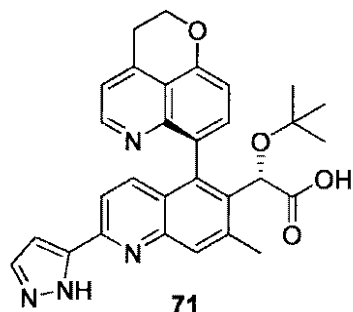
LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3$ として計算した $[\text{M} + \text{H}]^+$: 450.15; 実測値: 450.62。

【0713】

(実施例71: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸(71))

【0714】

【化155-1】



71

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸

実施例69の(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(チオフェン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸を調製するための手順を用い、但し、チオフェン-2-イルボロン酸の代わりに1H-ピラゾール-5-イルボロン酸を用い、第2の工程で未精製抽出物をアセトニトリルと共に2回蒸発させ、最終工程で、 $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$ を一度に加え、2時間攪拌し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸(71)を調製した。

【0715】

10

20

30

40

【化 1 5 5 - 2】

¹H-NMR:

400 MHz, (CD₃CN) δ: 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz,
1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74
(s, 3H), 0.91 (s, 9H).

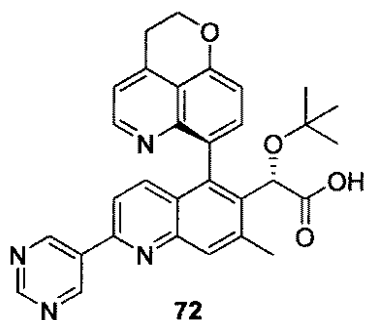
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₀H₂₉N₄O₄ として計算した [M+H]⁺ : 509.21 ; 実測値 : 509.26。

【0716】

(実施例 72 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸 (72))

【0717】

【化 1 5 6 - 1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸

実施例 71 の (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸を調製するための手順を用い、但し、1H-ピラゾール-5-イルボロン酸の代わりにピリミジン-5-イルボロン酸を用い、最終反応物を 1 時間攪拌し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸 (72) を調製した。

【0718】

【化 1 5 6 - 2】

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 9.43 (s, 2H), 9.19

(s, 1H), 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8
Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.22
(s, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 0.94 (s, 9H).

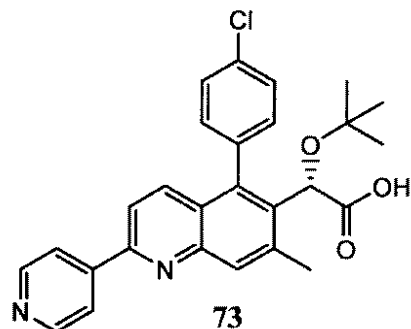
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₁H₂₉N₄O₄ として計算した [M+H]⁺ : 521.21 ; 実測値 : 521.18。

【0719】

(実施例 73 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸 (73))

【0720】

【化 1 5 7 - 1】



10

(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(pyridin-4-yl)quinolin-6-yl)acetic acid

実施例 70 の (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(1H-pyrazol-5-yl)quinolin-6-yl)acetic acid のために使用される手順にしたがって、但し、1H-pyrazol-5-ylboronic acid の代わりにピリジン-4-ylboronic acid を用い、最終工程で、反応物を 3 時間攪拌し、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(pyridin-4-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (73) を調製した。

【0 7 2 1】

20

【化 1 5 7 - 2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.84 (s, 2H), 8.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 0.99 (s, 9H).

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.16; 実測値: 461.64。

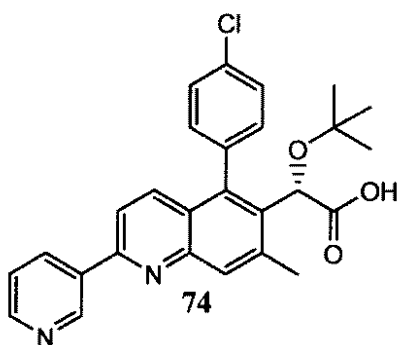
【0 7 2 2】

(実施例 74: (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(pyridin-3-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (74))

30

【0 7 2 3】

【化 1 5 8 - 1】



40

(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(pyridin-3-yl)quinolin-6-yl)acetic acid

実施例 73 の (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(pyridin-4-yl)quinolin-6-yl)acetic acid のための手順にしたがって、但し、ピリジン-4-ylboronic acid の代わりにピリジン-3-ylboronic acid を用い、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(pyridin-3-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (74) を調製した。

50

【0724】

【化158-2】

¹H-NMR:

400 MHz, (CD₃CN) δ: 9.49 (s, 1H), 8.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.80 (Abq, J = 26.2, 8.8 Hz, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₇H₂₆ClN₂O₃ として計算した [M+H]⁺ : 461.16 ; 実測値 : 461.00。

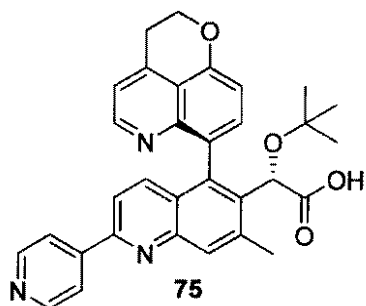
10

【0725】

(実施例75: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸(75))

【0726】

【化159-1】



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸

実施例71の(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、1H-ピラゾール-5-イルボロン酸の代わりにピリジン-4-イルボロン酸を用い、最終反応物を1時間攪拌し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸(75)を調製した。

30

【0727】

【化159-2】

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8.82 (br s, 2H), 8.63 (d, J =

4.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J =

40

8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 1H),

5.24 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.44 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 0.92 (s, 9H).

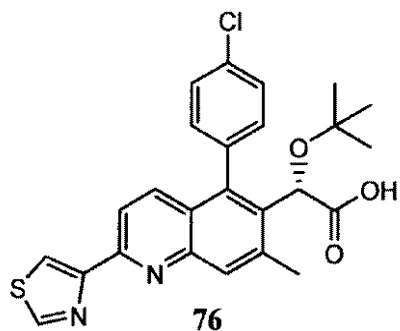
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₂H₃₀N₃O₄ として計算した [M+H]⁺ : 520.22 ; 実測値 : 520.22。

【0728】

(実施例76: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(チアゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸(76))

【0729】

【化 1 6 0 - 1】



10

(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(thiazol-4-yl)quinolin-6-yl)acetic acid

実施例 70 の (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(1H-pyrazol-5-yl)quinolin-6-yl)acetic acid のための手順にしたがって、但し、1H-pyrazol-5-ylboronic acid の代わりにチアゾール-4-ylboronic acid を用い、最終工程で、反応物を 1.5 時間攪拌し、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(thiazol-4-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (76) を調製した。

【0730】

【化 1 6 0 - 2】

20

¹H-NMR: 400 MHz,

(CD₃CN) δ: 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₅H₂₄ClN₂O₃S とし計算した [M+H]⁺: 467.11; 実測値: 467.49.

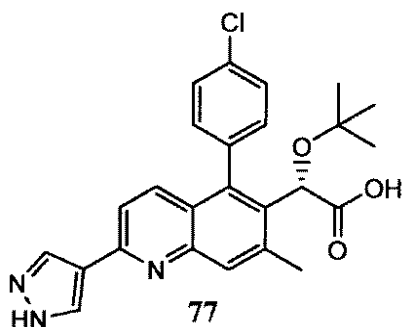
【0731】

(実施例 77: (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (77))

30

【0732】

【化 1 6 1 - 1】



40

(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)quinolin-6-yl)acetic acid

実施例 70 の (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(1H-pyrazol-5-yl)quinolin-6-yl)acetic acid のための手順にしたがって、但し、1H-pyrazol-5-ylboronic acid の代わりに 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasaborolan-2-yl)-1H-pyrazole

50

を用い、最終工程で、反応物を1時間攪拌し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸(77)を調製した。

【0733】

【化161-2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.45 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.73 9 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).

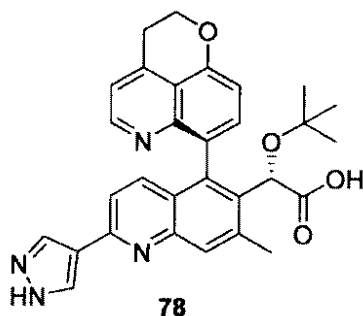
LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 450.15; 実測値: 450.53。

【0734】

(実施例78: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸(78))

【0735】

【化162-1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸

実施例71の(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、1H-ピラゾール-5-イルボロン酸の代わりに4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸(78)を調製した。

【0736】

【化162-2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.50 (br s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 0.89 (s, 9H).

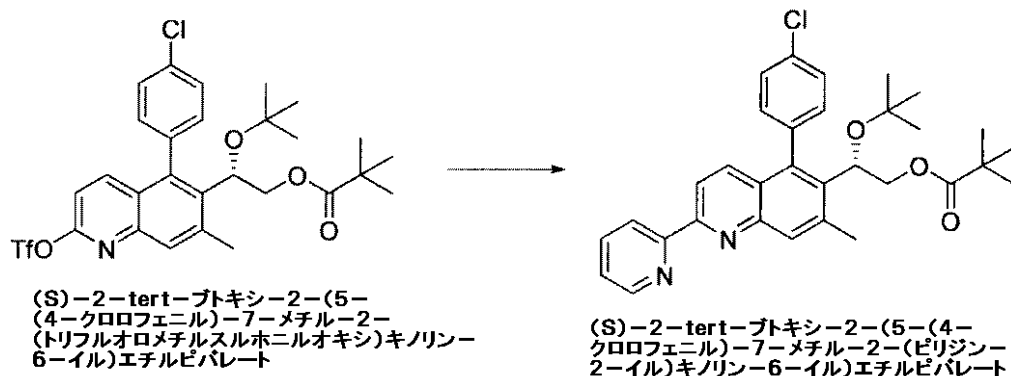
LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509.21; 実測値: 509.07。

【0737】

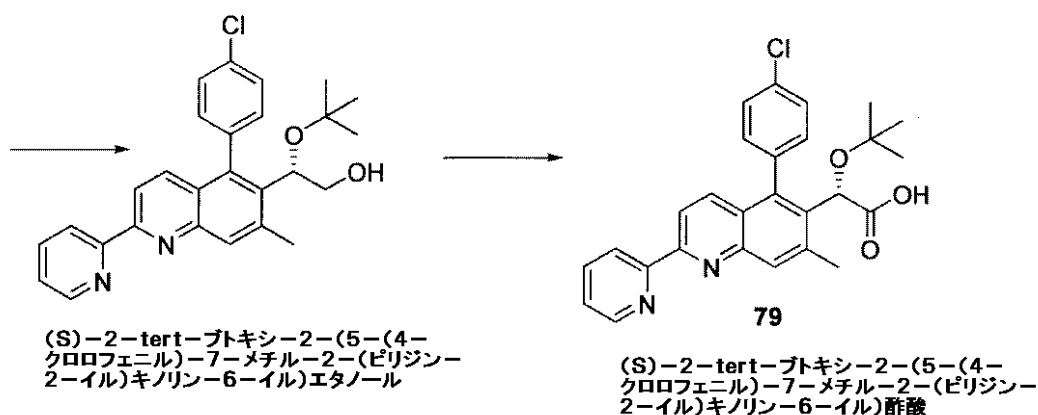
(実施例79: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸(79))

【0738】

【化163-1】



10



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート（実施例26の化合物；50mg、0.08mmol）の1,2-ジメトキシエタン（1mL）溶液に、2-(トリブチルスタニル)ピリジン（0.040mL、0.125mmol）およびPd(PPh₃)₄を加え、反応混合物をアルゴンで5分間脱気した。マイクロ波反応器中で反応物を20分間110℃に加熱した。未精製反応混合物をシリカゲルに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、透明な油状物を得た（45.2mg）。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₃₂H₃₆ClN₂O₃として計算した[M+H]⁺：531.23；実測値：531.68。

30

【0739】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)エタノールの調製：テトラヒドロフランおよびメタノール（5：1、1mL）中の(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)エチルピバレート（45.2mg、0.085mmol）の溶液に、1M水酸化ナトリウム（2mL）を加え、反応物を45℃で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。未精製抽出物をアセトニトリルと共に2回蒸発させ、透明油状物を得た（33.8mg）。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₂₇H₂₈ClN₂O₂として計算した[M+H]⁺：447.18；実測値：447.72。

40

【0740】

50

(S)-2-tert-butoksi-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸(79)の調製: (S)-2-tert-butoksi-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)エタノール(33.8mg, 0.076mmol)の含水アセトニトリル溶液に、0℃で0.4M $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$ (1.13mL, 0.454mmol)を加え、反応物を0℃で2時間撹拌した。1M $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を用いて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、逆相HPLC (Gemini、10~70% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{TFA}$)によって精製し、所望の生成物を凍結乾燥し、白色アモルファス粉末を得た(5.1mg)。

【0741】

【化163-2】

10

^1H -

NMR: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.77 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.31

(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.59

(m, 4H), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.16; 実測値: 461.91。

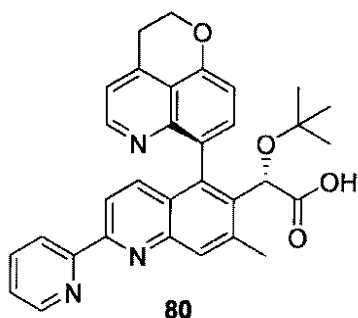
【0742】

20

(実施例80: (S)-2-tert-butoksi-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸(80))

【0743】

【化164-1】



80

30

(S)-2-tert-butoksi-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸

実施例79の(S)-2-tert-butoksi-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、(S)-2-tert-butoksi-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートの代わりに(S)-2-tert-butoksi-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートを用い、第1の工程で触媒量の塩化リチウムを用い、最終工程では1時間撹拌し、(S)-2-tert-butoksi-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸(80)を調製した。

【0744】

40

50

【化 1 6 4 - 2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.72 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.47 (t, $J = 6.0$, 2H), 2.75 (s, 3H), 0.92 (s, 9H).

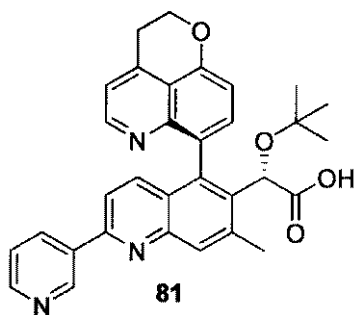
LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 520.22; 実測値: 520.23。

【0745】

(実施例 81: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル)酢酸 (81))

【0746】

【化 1 6 5 - 1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル)酢酸

実施例 71 の (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、1H-ピラゾール-5-イルボロン酸の代わりにピリジン-3-イルボロン酸を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル)酢酸 (81) を調製した。

【0747】

【化 1 6 5 - 2】

 $^1\text{H-NMR}$:

400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 0.88 (s, 9H).

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 520.22; 実測値: 520.22。

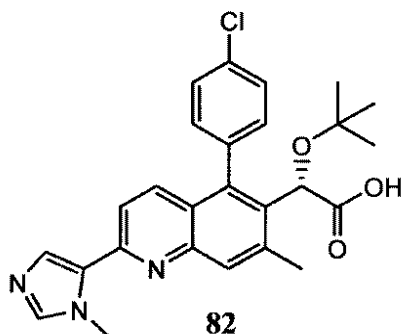
【0748】

(実施例 82: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)キノリン-6-イル)

) 酢酸 (82))

【0749】

【化166-1】



10

(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)quinolin-6-yl)acetic acid

実施例79の(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(pyridin-2-yl)quinolin-6-yl)acetic acidのための手順にしたがって、但し、2-(トリブチルスタンニル)ピリジンの代わりに1-methyl-5-(トリブチルスタンニル)-1H-imidazoleを用い、第1の工程で触媒量の塩化リチウムを用い、最終反応物を3時間攪拌し、(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (82)を調製した。

20

【0750】

【化166-2】

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ:

8.47 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 0.96 (s, 9H).

30

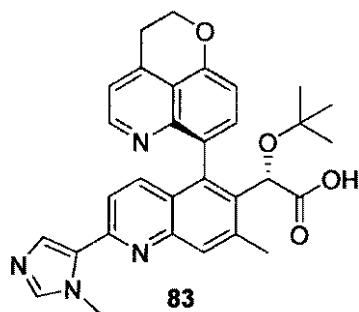
LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₆H₂₇ClN₃O₃として計算した[M+H]⁺: 464.17; 実測値: 464.51。

【0751】

(実施例83: (S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (83))

【0752】

【化167-1】



40

(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)quinolin-6-yl)acetic acid

50

実施例 80 の (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、2-(トリブチルスタンニル)ピリジンの代わりに1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾールを用い、第1の反応は25分間行いかつ触媒量の塩化リチウムを用い、第2の工程では45℃で一晩の代わりに室温で週末にわたって攪拌し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸(83)を調製した。

【0753】

【化167-2】

10

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.66 (d, J

= 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 0.92 (s, 9H).

LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 523.23; 実測値: 523.28。

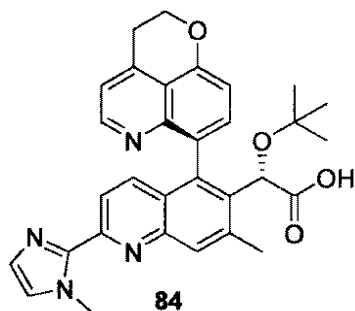
【0754】

20

(実施例 84 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸(84))

【0755】

【化168-1】



30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸

実施例 80 の (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、2-(トリブチルスタンニル)ピリジンの代わりに1-メチル-2-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾールを用い、第1の工程で触媒量の塩化リチウムを用い、第2の工程では45℃で一晩の代わりに室温で週末にわたって攪拌し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸(84)を調製した。

【0756】

40

【化 1 6 8 - 2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.63 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 0.92 (s, 9H).

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 523.23; 実測値: 523.12。

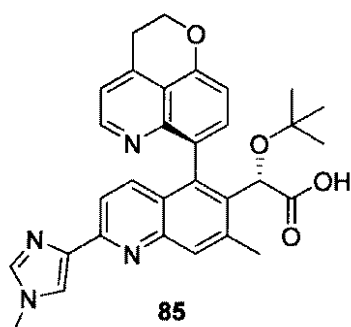
【0757】

10

(実施例 85: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸 (85))

【0758】

【化 1 6 9 - 1】



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸

実施例 80 の (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、2-(トリブチルスタンニル)ピリジンの代わりに 1-メチル-4-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾールを用い、第 1 の工程で触媒量の塩化リチウムを用い、25 分間加熱し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸 (85) を調製した。第 2 の工程は、室温で週末にわたって行い、その後、45℃で 4 時間行った。

30

【0759】

【化 1 6 9 - 2】

 $^1\text{H-NMR}$: 400

40

MHz, (CD_3CN) δ : 8.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 0.88 (s, 9H).

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 523.23; 実測値: 523.28。

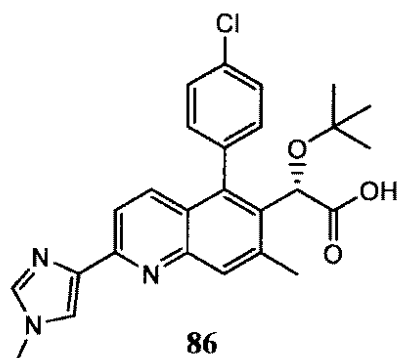
【0760】

50

(実施例 86: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸(86))

【0761】

【化170-1】



10

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸

実施例 79 の (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、2-(トリブチルスタンニル)ピリジンの代わりに1-メチル-4-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾールを用い、第1の工程で触媒量の塩化リチウムを用い、20分の代わりに25分間加熱し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キノリン-6-イル)酢酸(86)を調製した。最終工程で、反応物を4時間攪拌した。

20

【0762】

【化170-2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (m, 5H),

7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 0.93 (s, 9H).

30

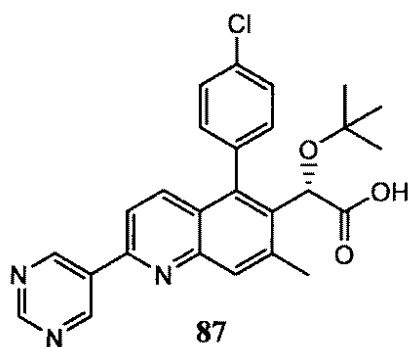
LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 464.17; 実測値: 464.48。

【0763】

(実施例 87: (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸: (87))

【0764】

【化171-1】



40

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)キノリン-6-イル)酢酸

50

実施例 70 の (S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) キノリン - 6 - イル) 酢酸のための手順にしたがって、但し、1 H - ピラゾール - 5 - イルボロン酸の代わりにピリミジン - 5 - イルボロン酸を用い、(S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 7 - メチル - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) キノリン - 6 - イル) 酢酸 (87) を調製した。

【0765】

【化171-2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 9.52 (br s, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 2.65 9s, 3H), 0.99 (s, 9H).

10

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3$ として計算した $[\text{M} + \text{H}]^+$: 462.15; 実測値: 462.45。

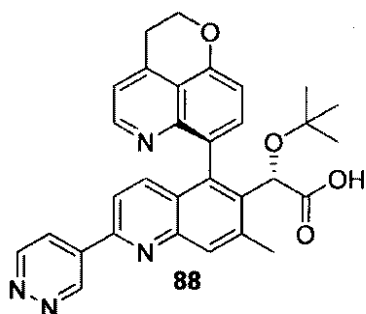
【0766】

(実施例 88: (S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - ((R) - 5 - (2, 3 - ジヒドロピラノ [4, 3, 2 - de] キノリン - 7 - イル) - 7 - メチル - 2 - (ピリダジン - 4 - イル) キノリン - 6 - イル) 酢酸 (88))

【0767】

20

【化172-1】



30

(S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - ((R) - 5 - (2, 3 - ジヒドロピラノ [4, 3, 2 - de] キノリン - 7 - イル) - 7 - メチル - 2 - (ピリダジン - 4 - イル) キノリン - 6 - イル) 酢酸

実施例 80 の (S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - ((R) - 5 - (2, 3 - ジヒドロピラノ [4, 3, 2 - de] キノリン - 7 - イル) - 7 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) キノリン - 6 - イル) 酢酸のための手順にしたがって、但し、2 - (トリブチルスタンニル) ピリジンの代わりに 4 - (トリブチルスタンニル) ピリダジンを用い、(S) - 2 - t e r t - ブトキシ - 2 - ((R) - 5 - (2, 3 - ジヒドロピラノ [4, 3, 2 - de] キノリン - 7 - イル) - 7 - メチル - 2 - (ピリダジン - 4 - イル) キノリン - 6 - イル) 酢酸 (88) を調製した。第 1 の工程は、触媒量の塩化リチウムを用いて行い、最後の工程は、完了させるのに、さらに 1 mL の 0.4 M $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$ と 3 滴の水を必要とした。

40

【0768】

【化 1 7 2 - 2】

¹H-

NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 9.80 (br s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 0.94 (s, 9H).

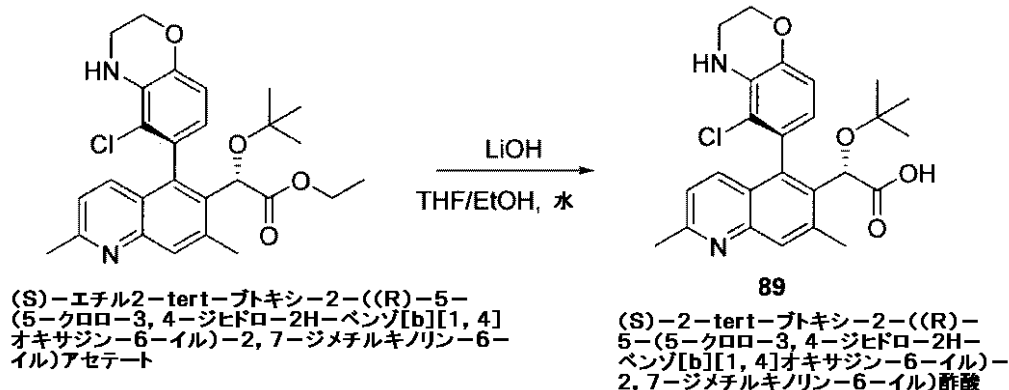
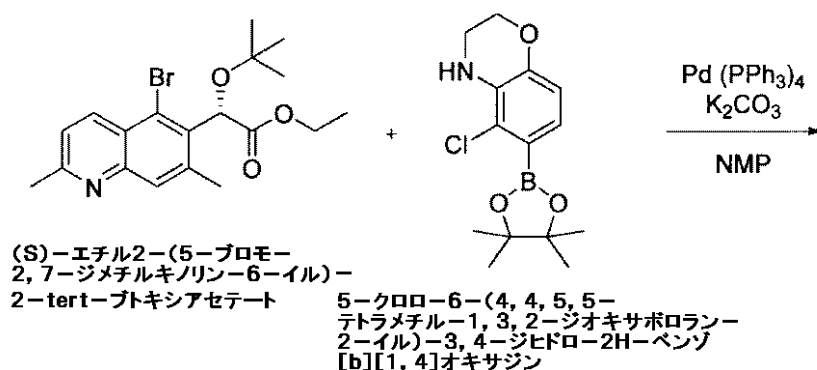
LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₁H₂₉N₄O₄ として計算した [M+H]⁺ : 521.21 ; 実測値 : 521.18。

【0769】

(実施例 89 : (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテート (89))

【0770】

【化 1 7 3 - 1】



(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテートの調製: (S)-エチル2-(5-ブromo-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート (5H) (50 mg, 0.126 mmol) および 5-クロロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (74 mg, 0.252 mmol) の1-メチル-2-ピロリジノン溶液に、2M炭酸カリウム (0.252 mL, 0.504 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (15 mg, 0.013 mmol) を加え、反応物をアルゴンで5分間脱気した。マイクロ波反応器中、反応物を30分間110℃に加熱した。未精製反応物をシリカに吸収させ、

フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、黄色油状物を得た（44 mg）。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₂₇H₃₂ClN₂O₄として計算した[M+H]⁺：483.20；実測値：483.93。

【0771】

（S）-2-tert-ブトキシ-2-（（R）-5-（5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル）-2,7-ジメチルキノリン-6-イル）酢酸（89）の調製：（S）-エチル2-tert-ブトキシ-2-（（R）-5-（5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル）-2,7-ジメチルキノリン-6-イル）アセテート（44 mg、0.092 mmol）のテトラヒドロフラン：エタノール：水（2：2：1、3 mL）溶液に、水酸化リチウム（11 mg、0.459 mmol）を加え、反応物を一晩45℃に加熱した。未精製物質を逆相HPLC（Gemini、10～48% ACN/H₂O+0.1% TFA）によって精製し、所望の精製物を凍結乾燥し、黄色粉末を得た（3.8 mg）。

【0772】

【化173-2】

¹H-NMR: 400

MHz, (CD₃CN) δ: 8.22 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.50 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.10 (s, 9H).

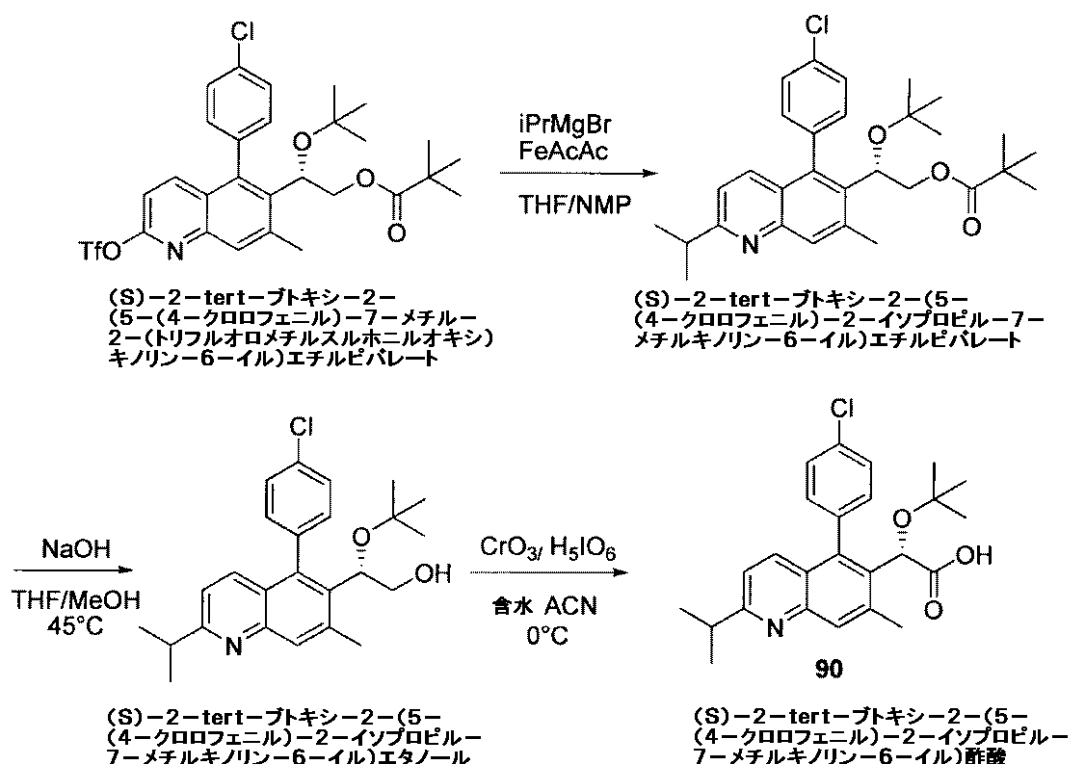
LCMS-ESI⁺（m/z）：C₂₅H₂₈ClN₂O₄として計算した[M+H]⁺：455.17；実測値：455.51。

【0773】

（実施例90：（S）-2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-2-イソプロピル-7-メチルキノリン-6-イル）酢酸（90））

【0774】

【化174-1】



10

20

30

40

50

(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-7-methylquinolin-6-yl)ethyl pivalate の調製: (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)quinolin-6-yl)ethyl pivalate (実施例 26 の化合物) (200 mg, 0.33 mmol) および鉄(III)アセチルアセトナト (6 mg, 0.017 mmol) の無水テトラヒドロフラン/1-メチル-2-ピロリジノン (5 mL/0.5 mL) 溶液に、0℃でテトラヒドロフラン中の 2.9 M 臭化イソプロピルマグネシウム (0.149 mL, 0.431 mmol) を滴下した。反応物を室温で 3 時間加熱した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。未精製反応物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、黄色油状物を得た (77 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₃₀H₃₉ClNO₃ として計算した [M+H]⁺: 496.25; 実測値: 496.83。

【0775】

(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-7-methylquinolin-6-yl) ethanol の調製: (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-7-methylquinolin-6-yl)ethyl pivalate (77 mg, 0.156 mmol) のテトラヒドロフラン/メタノール (2:1, 1 mL) 溶液に、1 M 水酸化ナトリウム (2 mL) を加え、反応物を一晩 45℃に加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、アセトニトリルと共に蒸発させ、透明油状物を得た (62 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₅H₃₁ClNO₂ として計算した [M+H]⁺: 412.20; 実測値: 412.96。

【0776】

(S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-7-methylquinolin-6-yl) pivalate (90) の調製: (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-isopropyl-7-methylquinolin-6-yl) ethanol (62 mg, 0.149 mmol) の含水アセトニトリル溶液に、0℃で 0.4 M CrO₃/H₅IO₆ (2.24 mL, 0.897 mmol) を滴下し、0℃で 3 時間攪拌した。2 M NaH₂PO₄・2H₂O で反応をクエンチし、逆相 HPLC (Gemini, 15~56% ACN/H₂O + 0.1% TFA) によって精製し、所望の生成物を凍結乾燥し、白色粉末を得た (38 mg)。

【0777】

【化 174-2】

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.57 (dq, J = 6.8, 6.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H).

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₅H₂₉ClNO₃ として計算した [M+H]⁺: 426.18; 実測値: 426.78。

【0778】

(実施例 91: (S)-2-tert-butyl-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-7-methylquinolin-6-yl) pivalate (91))

【0779】

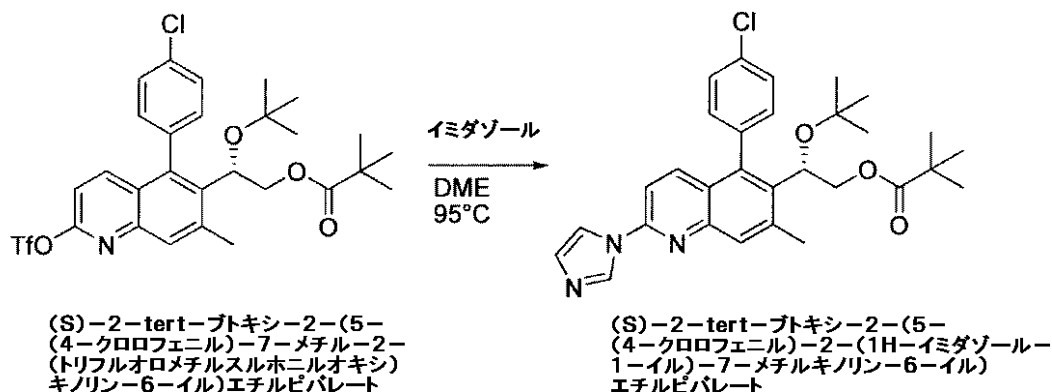
10

20

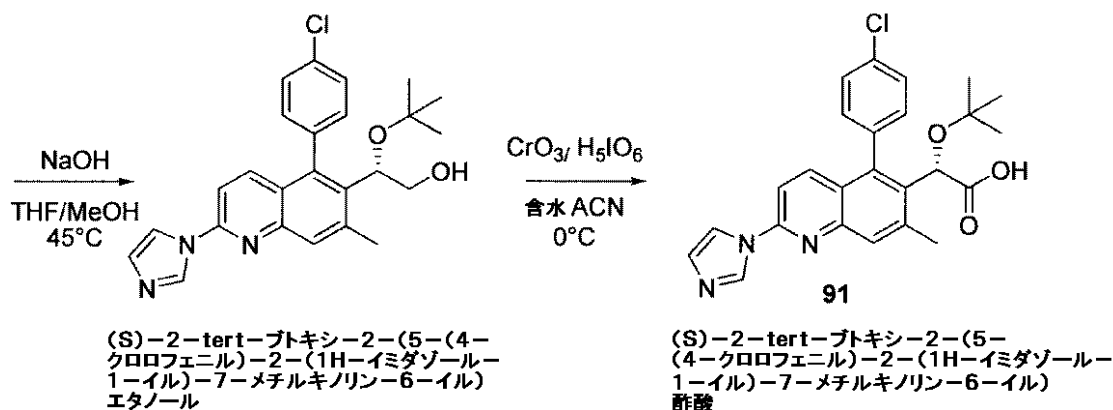
30

40

【化 1 7 5 - 1】



10



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：
(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート（実施例 26 の化合物）（200 mg、0.332 mmol）の 1,2-ジメトキシエタン溶液に、イミダゾール（226 mg、3.32 mmol）を加え、反応物を密封し、一晚 95°C に加熱した。未精製反応混合物をシリカゲルに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、黄色油状物を得た（33.2 mg）。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₀H₃₅ClN₃O₃ として計算した [M+H]⁺ : 520.23 ; 実測値 : 520.35。

30

【0780】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールの調製：テトラヒドロフランおよびメタノール（5 : 1、1 mL）中の (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレート（39.2 mg、0.075 mmol）の溶液に 1 M 水酸化ナトリウム（2 mL）を加え、反応物を一晚 45°C に加熱した。反応物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。未精製抽出物をアセトニトリルと共に 2 回蒸発させ、透明白色油状物を得た（32.1 mg）。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₅H₂₇ClN₃O₂ として計算した [M+H]⁺ : 436.17 ; 実測値 : 436.86。

40

【0781】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸（91）の調製：(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノール（32.1 mg、0.

50

0.74 mmol) の含水アセトニトリル溶液に、0℃で0.4 M $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$ (1.1 mL、0.442 mmol) を加え、反応物を0℃で3時間攪拌した。1 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を用いて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、逆相HPLC (Gemini、10~55% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{TFA}$) によって精製し、所望の生成物を凍結乾燥し、白色アモルファス粉末を得た (11.1 mg)。

【0782】

【化175-2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 9.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 0.97 (s, 9H).

10

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 450.15; 実測値: 450.59。

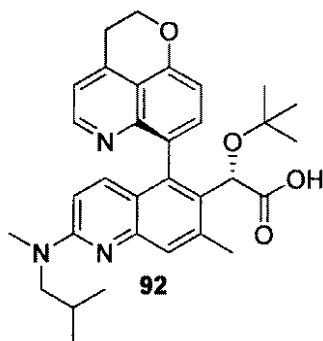
【0783】

(実施例92: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(イソブチル(メチル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(92))

【0784】

【化176-1】

20



30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(イソブチル(メチル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

実施例91の(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレート代わりに(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キノリン-6-イル)エチルピバレートを用い、イミダゾールの代わりにN,2-ジメチルプロパン-1-アミンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(イソブチル(メチル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(92)を調製した。

40

【0785】

【化 1 7 6 - 2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.40 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 0.93 (m, 6H), 0.86 (s, 9H).

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M} + \text{H}]^+$: 528.28; 実測値: 528.34。

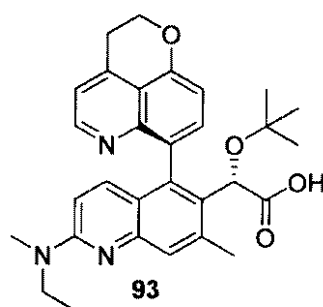
【0786】

10

(実施例 93: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(エチル(メチル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(93))

【0787】

【化 1 7 7 - 1】



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(エチル(メチル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

実施例 92 の (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(イソブチル(メチル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、N,2-ジメチルプロパン-1-アミンの代わりに N-エチル-N-メチルアミンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(エチル(メチル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(93)を調製した。

30

【0788】

【化 1 7 7 - 2】

 $^1\text{H-}$

NMR: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H).

40

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M} + \text{H}]^+$: 500.25; 実測値: 500.32。

【0789】

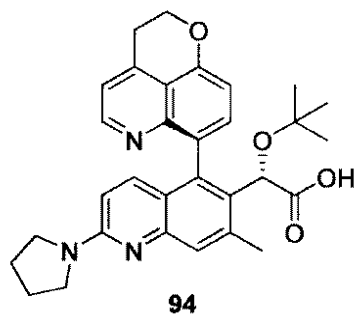
(実施例 94: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(ピロリジン

50

－１－イル）キノリン－６－イル）酢酸（９４））

【０７９０】

【化１７８－１】



10

（Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－（（Ｒ）－５－（２，３－ジヒドロピラノ〔４，３，２－ｄｅ〕キノリン－７－イル）－７－メチル－２－（ピロリジン－１－イル）キノリン－６－イル）酢酸

実施例９２の（Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－（（Ｒ）－５－（２，３－ジヒドロピラノ〔４，３，２－ｄｅ〕キノリン－７－イル）－２－（イソブチル（メチル）アミノ）－７－メチルキノリン－６－イル）酢酸のための手順にしたがって、但し、Ｎ，２－ジメチルプロパン－１－アミンの代わりにピロリジンを用い、（Ｓ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２－（（Ｒ）－５－（２，３－ジヒドロピラノ〔４，３，２－ｄｅ〕キノリン－

20

【０７９１】

【化１７８－２】

¹H-NMR: 400 MHz,

(CD₃CN) δ: 8.64 (d, 4.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.09 (m, 4H), 0.85 (s, 9H).

30

LCMS－ESI⁺（m/z）：C₃₁H₃₄N₃O₄として計算した〔M＋H〕⁺：512.25；実測値：512.18。

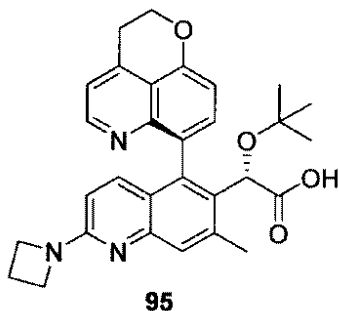
【０７９２】

（実施例９５：（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－（アゼチジン－１－イル）－５－（２，３－ジヒドロピラノ〔４，３，２－ｄｅ〕キノリン－７－イル）－７－メチルキノリン－６－イル）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシ酢酸（９５））

【０７９３】

【化１７９－１】

40



（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－（アゼチジン－１－イル）－５－（２，３－ジヒドロピラノ

50

[4, 3, 2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸

実施例92の(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(イソブチル(メチル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、N,2-ジメチルプロパン-1-アミンの代わりにアゼチジンを用い、(S)-2-((R)-2-(アゼチジン-1-イル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(95)を調製した。

【0794】

【化179-2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, 10.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.40 (m, 4H), 3.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.51 (p, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.85 (s, 9H).

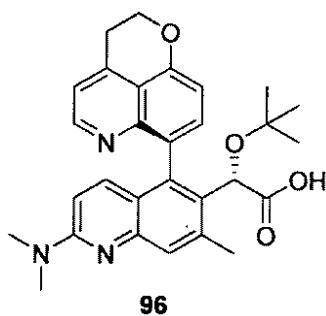
LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 498.23; 実測値: 498.14。

【0795】

(実施例96: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(96))

【0796】

【化180-1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

実施例92の(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(イソブチル(メチル)アミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸のための手順にしたがって、但し、N,2-ジメチルプロパン-1-アミンの代わりにジメチルアミンを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(96)を調製した。

【0797】

10

20

30

40

【化 1 8 0 - 2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.63 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 0.86 (s, 9H).

LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 486.23; 実測値: 486.25。

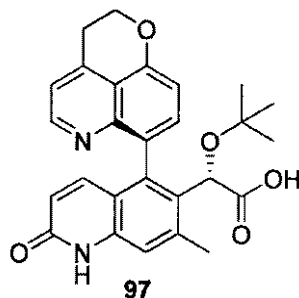
10

【0798】

(実施例 97: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)酢酸(97))

【0799】

【化 1 8 1 - 1】



20

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)酢酸

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)酢酸(97)の調製: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(実施例 98 の化合物 98)の合成の副生成物として、化合物 97 を単離した。

30

【0800】

【化 1 8 1 - 2】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.69

(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.19 (J = 9.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 0.87 (s, 9H).

40

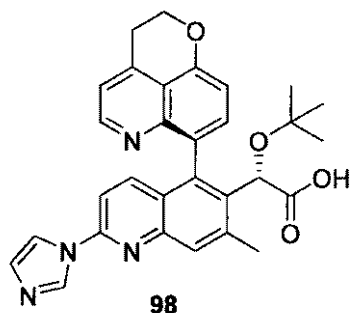
LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.51; 実測値: 459.20。

【0801】

(実施例 98: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(98))

【0802】

【化 1 8 2 - 1】



10

(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)-7-methylquinolin-6-yl)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)quinolin-7-yl carboxylic acid

実施例 92 の (S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)-7-methylquinolin-6-yl)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)quinolin-7-yl carboxylic acid のための手順にしたがって、但し、N,2-dimethylpropan-1-amine の代わりにイミダゾールを用い、最後の工程は、さらに 6 当量の $0.4 \text{ CrO}_3 / \text{H}_5\text{IO}_6$ を反応物中に 2 時間で加え、次いで、さらに 3 時間攪拌し、(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)-7-methylquinolin-6-yl)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)quinolin-7-yl carboxylic acid (98) を調製した。

20

【0803】

【化 1 8 2 - 2】

 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 9.16 (s, 1H), 8.63
(d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (m, 3H),7.42 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.74 (s,

3H), 0.91 (s, 9H).

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$ として計算した $[\text{M} + \text{H}]^+$: 509.21; 実測値: 509.14。

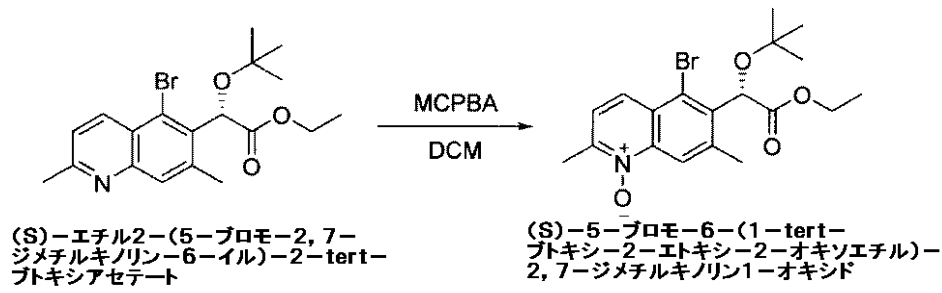
30

【0804】

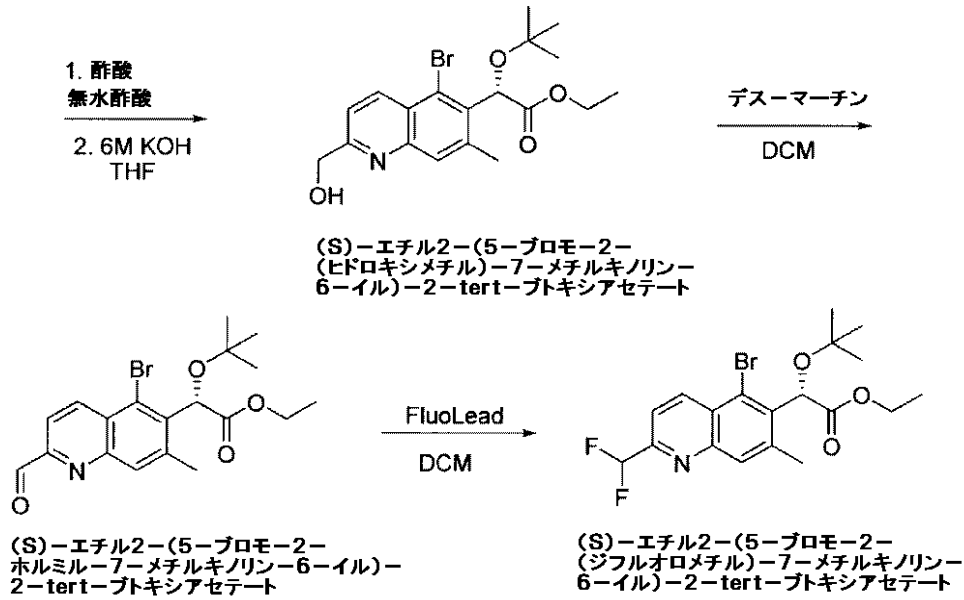
(実施例 99: (S)-2-tert-butyl-2-((R)-2-(difluoromethyl)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)-7-methylquinolin-6-yl)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran-4-yl)quinolin-7-yl carboxylic acid (99))

【0805】

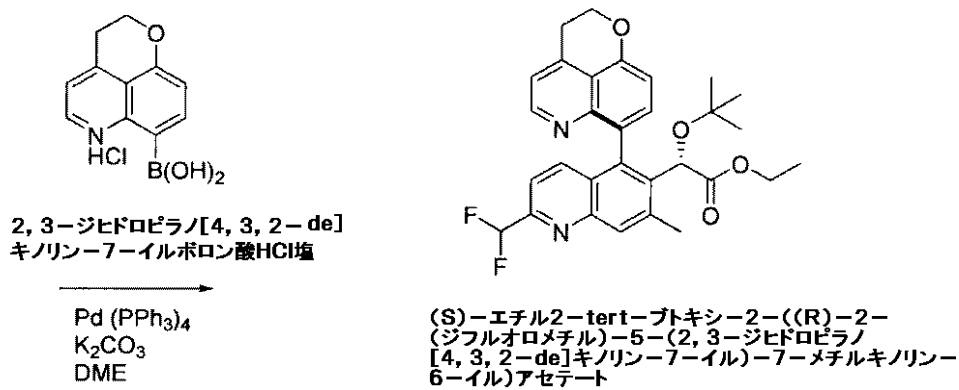
【化 1 8 3】



10



20

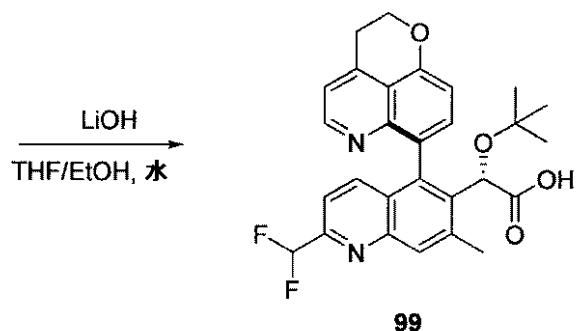


30

【0 8 0 6】

40

【化 1 8 4 - 1】



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(ジフルオロメチル)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

10

(S)-5-ブロモ-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキシエチル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシドの調製：(S)-エチル2-(5-ブロモ-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート(5H)(500mg、1.27mmol)のジクロロメタン(13mL)溶液に、0℃で3-クロロペルオキシ安息香酸(269mg、77%、1.21mmol)を加え、反応混合物を3時間かけて室温までゆっくりと加温した。反応混合物を酢酸エチルと水とに分配し、有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル)によって精製し、黄色油状物を得た(497mg、95%)。LCMS-ESI⁺(m/z)：C₁₉H₂₄BrNO₄として計算した[M]⁺：410.3；実測値：410.8。

20

【0807】

(S)-エチル2-(5-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートの調製：(S)-5-ブロモ-6-(1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキシエチル)-2,7-ジメチルキノリン1-オキシド(497mg、1.21mmol)の酢酸(12mL)溶液を80℃で15分間加熱した。この溶液に、無水酢酸(1.37mL、14.5mmol)を加え、得られた溶液を110℃で2時間加熱した。反応混合物を50℃まで冷却し、メタノール(6mL)を加え、1時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた油状物をテトラヒドロフラン(20mL)に溶かし、これに6M水酸化カリウム(20mL)を加え、1時間攪拌した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、黄色油状物を得た(366mg、74%)。LCMS-ESI⁺(m/z)：C₁₉H₂₅BrNO₄として計算した[M+H]⁺：411.3；実測値：410.7。

30

【0808】

(S)-エチル2-(5-ブロモ-2-ホルミル-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートの調製：(S)-エチル2-(5-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート(200mg、0.49mmol)の無水ジクロロメタン(13mL)溶液に、0℃でDess-Martinペルヨージナン(248mg、0.58mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと水とに分配し、有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、白色固体を得た(160mg、80%)。LCMS-ESI⁺(m/z)：C₁₉H₂₃BrNO₄として計算した[M+H]⁺：408.07；実測値：408.88, 410.14。

40

【0809】

(S)-エチル2-(5-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-7-メチルキノリン-

50

6-イル) - 2-tert-ブトキシアセテートの調製: Fluolead (392 mg、1.57 mmol) の無水ジクロロメタン (2 mL) 溶液に、0 °C で (S) - エチル 2 - (5-ブロモ - 2-ホルミル - 7-メチルキノリン - 6-イル) - 2-tert-ブトキシアセテート (160 mg、0.39 mmol) を無水ジクロロメタン (2 mL) 溶液として加え、反応混合物を一晩かけて室温までゆっくりと加温した。反応混合物を 0.5 M 水酸化ナトリウム (10 mL) でクエンチし、1 時間攪拌し、ジクロロメタンと 0.5 M 水酸化ナトリウムとに分配し、有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、白色固体を得た (137 mg、81%)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₉H₂₃BrNO₄ として計算した [M+H]⁺: 430.08; 実測値: 430.61, 431.85。

10

【0810】

(S) - エチル 2-tert-ブトキシ - 2 - ((R) - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2, 3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン - 7-イル) - 7-メチルキノリン - 6-イル) アセテートの調製: (S) - エチル 2 - (5-ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 7-メチルキノリン - 6-イル) - 2-tert-ブトキシアセテート (70 mg、0.16 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (2 mL) 溶液に 2, 3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン - 7-イルボロン酸 HCl 塩 (82 mg、0.325 mmol)、2 M 炭酸カリウム (0.326 mL、0.65 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (19 mg、0.016 mmol) を加えた。反応混合物にアルゴンを 5 分間注入し、次いで、マイクロ波で 100 °C で 40 分間加熱した。反応混合物をシリカに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、褐色の膜を得た (35 mg、41%)。LCMS-ES (m/z): C₃₀H₃₁F₂N₂O₄ として計算した [M+H]⁺: 521.22; 実測値: 521.20。

20

【0811】

(S) - 2-tert-ブトキシ - 2 - ((R) - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2, 3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン - 7-イル) - 7-メチルキノリン - 6-イル) 酢酸 (99) の調製: テトラヒドロフランおよびエタノール (1:1、2.4 mL) 中の (S) - エチル 2-tert-ブトキシ - 2 - ((R) - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2, 3-ジヒドロピラノ [4, 3, 2-de] キノリン - 7-イル) - 7-メチルキノリン - 6-イル) アセテート (35 mg、0.07 mmol) の溶液に、水 0.6 mL 中の水酸化リチウム (8 mg、0.34 mmol) を加えた。反応物を一晩 45 °C に加熱した。反応混合物を逆相 HPLC (Gemini、15 から 55 % ACN/H₂O + 0.1 % TFA) によって精製し、所望の生成物を凍結乾燥し、黄色粉末を得た (15.9 mg)。

30

【0812】

【化184-2】

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.83 (t, J_{H-F} = 55.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.49 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 0.91 (s, 9H).

40

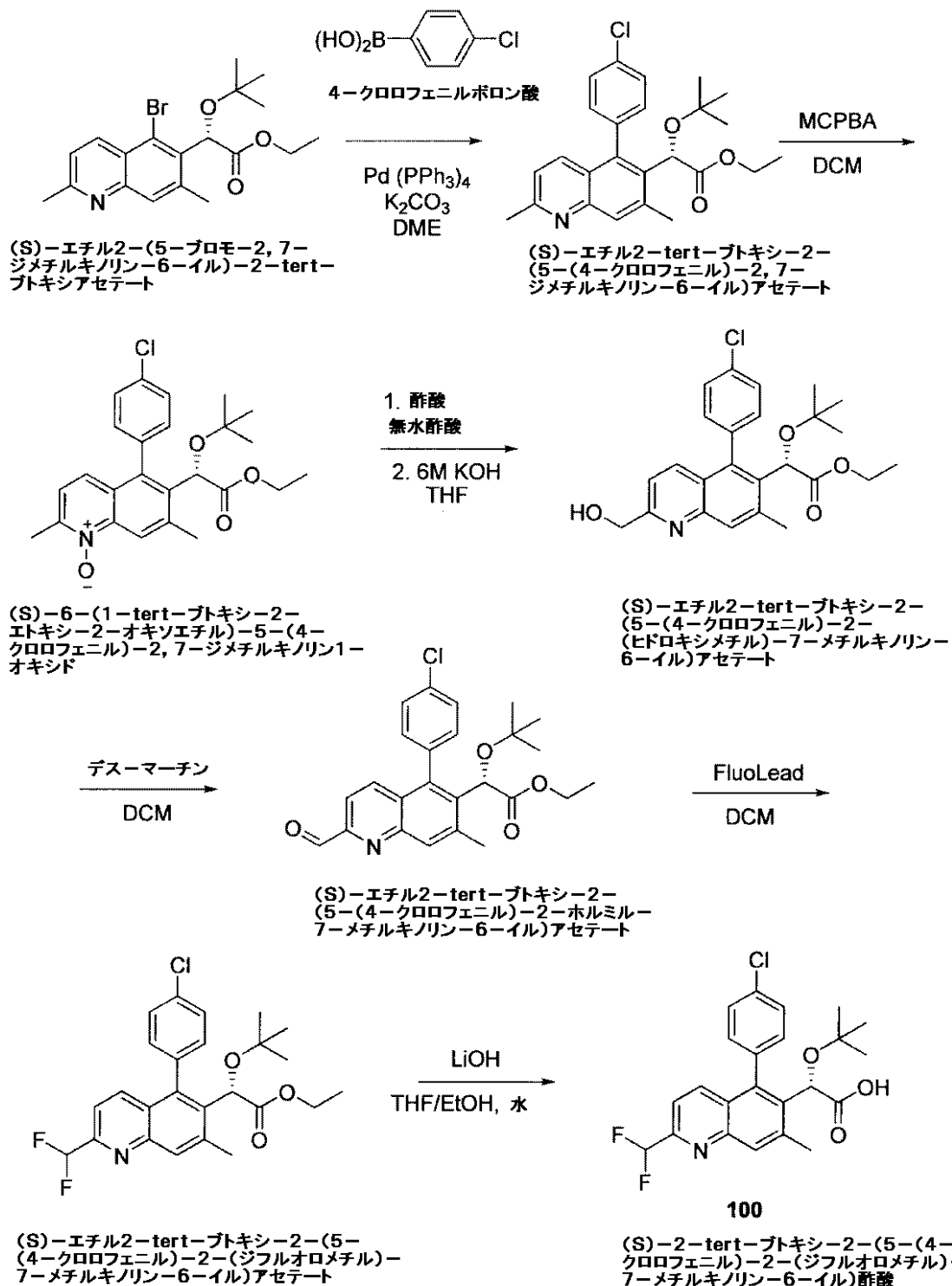
LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₈H₂₇F₂N₂O₄ として計算した [M+H]⁺: 493.19; 実測値: 493.12。

【0813】

(実施例 100: (S) - 2-tert-ブトキシ - 2 - (5 - (4-クロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 7-メチルキノリン - 6-イル) 酢酸 (100))

【0814】

【化 1 8 5 - 1】



(S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテートの調製：(S)-エチル2-(5-ブロモ-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート (5H) (500 mg、1.27 mmol) および4-クロロフェニルボロン酸 (238 mg、1.52 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (8 mL) 溶液に、Pd (PPh₃)₄ (147 mg、0.13 mmol) および2 M炭酸カリウム (1.91 mL) を加えた。反応物をアルゴンで15分間脱気し、次いで、マイクロ波反応器中、20分間110℃に加熱した。未精製反応物をシリカに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ

10

20

30

40

50

ゲル、酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、桃色の泡状物を得た（489mg）。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₂₅H₂₉ClNO₃として計算した[M+H]⁺：426.18；実測値：426.75。

【0815】

（S）-6-（1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル）-5-（4-クロロフェニル）-2,7-ジメチルキノリン1-オキシドの調製：（S）-エチル2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-2,7-ジメチルキノリン-6-イル）アセテート（489mg、1.15mmol）の無水ジクロロメタン溶液に、0℃で3-クロロペルオキシ安息香酸（243mg、77%、1.09mmol）を加え、反応物を3時間攪拌した。未精製反応物をシリカゲルに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン、メタノール／酢酸エチル）によって精製し、白色泡状物を得た（261mg）。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₂₅H₂₉ClNO₄として計算した[M+H]⁺：442.17；実測値：442.88。

【0816】

（S）-エチル2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-2-（ヒドロキシメチル）-7-メチルキノリン-6-イル）アセテートの調製：（S）-6-（1-tert-ブトキシ-2-エトキシ-2-オキソエチル）-5-（4-クロロフェニル）-2,7-ジメチルキノリン1-オキシド（261mg、0.59mmol）の酢酸（6mL）溶液を15分間80℃に加熱した。この溶液に、無水酢酸（0.67mL、7.09mmol）を加え、得られた溶液を110℃で2時間加熱した。反応混合物を50℃まで冷却し、メタノール3mLを加え、1時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた油状物をテトラヒドロフランに溶かし、6M水酸化カリウムを加え、pHを12に調節し、3時間攪拌した。次いで、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、透明油状物を得た（213mg）。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₂₅H₂₉ClNO₄として計算した[M+H]⁺：442.17；実測値：442.69。

【0817】

（S）-エチル2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-2-ホルミル-7-メチルキノリン-6-イル）アセテートの調製：（S）-エチル2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-2-（ヒドロキシメチル）-7-メチルキノリン-6-イル）アセテート（160mg、0.36mmol）の無水ジクロロメタン溶液に、0℃でDesse-Martinペルヨージナン（184mg、0.43mmol）を加え、反応物を0℃で1時間攪拌した。次いで、水を用いて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、濃縮した。未精製生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、透明油状物を得た（139mg）。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₂₅H₂₇ClNO₄として計算した[M+H]⁺：440.16；実測値：440.55。

【0818】

（S）-エチル2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-2-（ジフルオロメチル）-7-メチルキノリン-6-イル）アセテートの調製：（S）-エチル2-tert-ブトキシ-2-（5-（4-クロロフェニル）-2-ホルミル-7-メチルキノリン-6-イル）アセテート（139mg、0.32mmol）の無水ジクロロメタン（3mL）溶液に、0℃でFluolead（174mg、0.695mmol）を加え、反応物を0℃で0.5時間攪拌し、次いで、一晩かけて室温まで加温した。0.5M水酸化ナトリウムを用いて反応をクエンチし、1時間攪拌した。未精製生成物をジクロロメタンで抽出し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、透明油状物を得た（111mg）。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₂₅H₂₇ClF₂NO₃として計算した[M+H]⁺：462.1

6 ; 実測値 : 462.54。

【0819】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(100)の調製: (S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)アセテート(111mg、0.24mmol)のテトラヒドロフラン:エタノール:水(2:2:1、3mL)溶液に、水酸化リチウム(29mg、1.2mmol)を加え、反応物を一晩45℃に加熱した。未精製生成物を逆相HPLC(Gemini、20~29%ACN/H₂O+0.1%TFA)によって精製し、所望の生成物を凍結乾燥し、白色粉末を得た(77.5mg)。

10

【0820】

【化185-2】

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J_{H-F} = 55.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). ¹⁹F-NMR: 377 MHz, (CD₃CN) δ: -116.71 (dd, J = 62.02, 55.42 Hz).

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₃H₂₃ClF₂NO₃として計算した [M+H]⁺ : 434.88 ; 実測値 : 434.47。

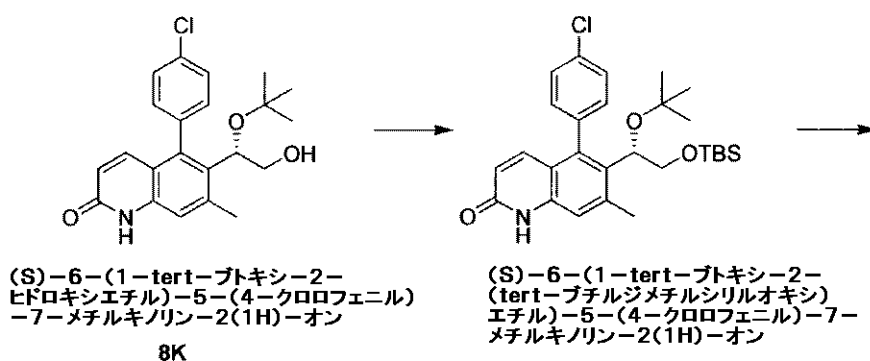
【0821】

20

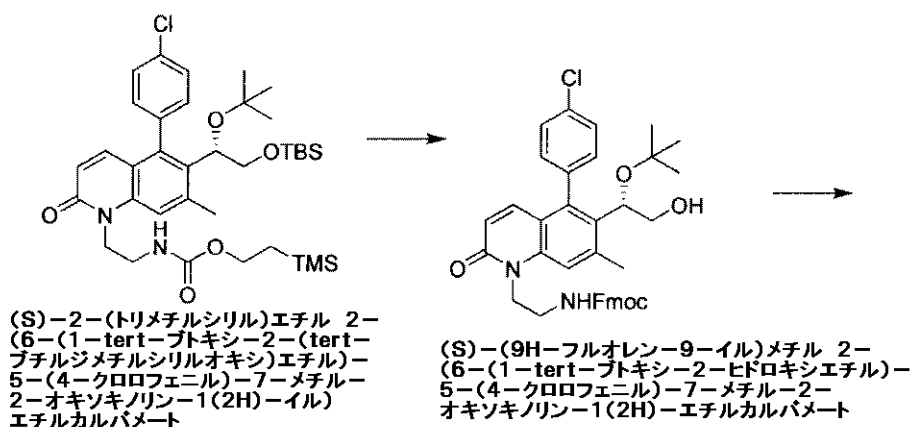
(実施例101: (S)-2-(1-(2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)エチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(101))

【0822】

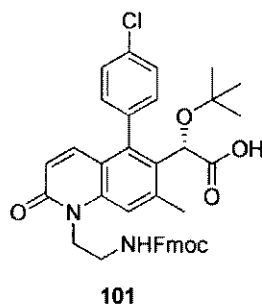
【化 1 8 6 - 1】



10

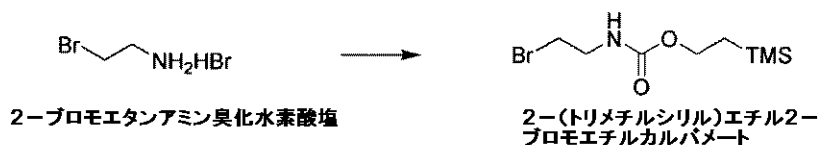


20



30

(S)-2-(1-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)エチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸



(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1H)-オンの調製：(S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1H)-オン(8K)(0.5175g、1.34mmol)のDMF(5.0mL)溶液に、イミダゾール(0.204g、4.02mmol)を加えた後、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.243g、1.61mmol)を0℃で加えた。反応混合物を一晩かけて室温まで加温した。さらなるイミダゾール(0.2g)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(0.30g)を加え、混合物をさらに2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、5%塩化リチウム溶液で洗浄し(2回)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、20から60%酢酸エチル/ヘ

40

50

キサン)によって精製し、黄色泡状物を得た(0.500g)。LCMS-ESI⁺(m/z): C₂₈H₃₉ClNO₃Siとして計算した[M+H]⁺: 501.1; 実測値: 500.3、502.2。

【0823】

(S)-2-(トリメチルシリル)エチル 2-(6-(1-tert-ブトキシ-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチルカルバメートの調製: (S)-6-(1-tert-ブトキシ-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチルキノリン-2(1H)-オン(0.4061g、0.812mmol)のDMF(8.0mL)溶液に、カリウム tert-ブトキシド(0.137g、1.22mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した。2-(トリメチルシリル)エチル 2-ブロモエチルカルバメート(0.327g、1.22mmol)のDMF(1mL)溶液を加え、反応混合物を一晩かけて室温までゆっくりと加温した。反応混合物を0℃まで冷却し、カリウム tert-ブトキシド(0.200g)を加え、得られた反応混合物を30分間攪拌した。2-(トリメチルシリル)エチル 2-ブロモエチルカルバメート(0.5g)のDMF(1mL)溶液を加え、反応混合物を一晩かけて室温まで加温した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、5%塩化リチウム溶液で洗浄し(2回)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、10から50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、所望の生成物を黄色泡状物として得た(0.2725g)。あるオー
アルキル化副生成物も観察された。LCMS-ESI⁺(m/z): C₃₆H₅₆ClN₂O₅Si₂として計算した[M+H]⁺: 688.5; 実測値: 687.1、689.1。

【0824】

(S)-(9H-フルオレン-9-イル)メチル 2-(6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチルカルバメートの調製: (S)-2-(トリメチルシリル)エチル 2-(6-(1-tert-ブトキシ-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチルカルバメート(0.456g、0.663mmol)のTHF(6.6mL)溶液に、0℃でTHF中の1M TBAF(1.99mL、1.99mmol)を加え、反応混合物を一晩かけて室温まで加温した。反応混合物を0℃まで冷却し、さらにTHF中の1M TBAF(1.0mL、1.0mmol)を加え、8時間かけて室温まで加温した。反応混合物を0℃まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(1.0mL)および9-フルオレニルメトキシカルボニルクロリド(0.257g、0.995mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩、激しく攪拌し、酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、30から70%酢酸エチル/ヘキサン)によって生成し、白色泡状物を得た(0.389g)。LCMS-ESI⁺(m/z): C₃₉H₄₀ClN₂O₅として計算した[M+H]⁺: 652.2; 実測値: 651.2、652.2、653.2。

【0825】

(S)-2-(1-(2-(9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)エチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(101)の調製: (S)-(9H-フルオレン-9-イル)メチル 2-(6-(1-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシエチル)-5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソキノリン-1(2H)-イル)エチルカルバメート(0.3443g、0.529mmol)のジクロロメタン(5.0mL)溶液にDesse-Martinペルヨージナン(0.449g、1.06mmol)を加えた。反応混合物を1.5時間かけて室温まで加温し、チオ硫酸

ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、さらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{ClN}_2\text{O}_5$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 650.2; 実測値: 649.1, 650.1。

【0826】

アセトニトリル (5.0 mL) および 1M NaH_2PO_4 バッファー (5.0 mL) 中の上記残渣の溶液に 80% 亜塩素酸ナトリウム (0.44 g, 1.587 mmol) を加えた。反応混合物を 1.5 時間攪拌し、水および酢酸エチルで希釈した。1N HCl 溶液を用い、pH を約 5 に調節し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 から 10% メタノール/ジクロロメタン) によって精製し、黄色粉末を得た (0.1943 g)。

10

【0827】

【化186-2】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 6.4$, 6.4 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.49 (dd, $J = 8.4$, 8.4 Hz, 2H), 4.36-4.28 (m, 2H), 4.15 (dd, $J = 7.2$, 7.2 Hz, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 0.92 (s, 9H).

LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{ClN}_2\text{O}_6$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 666.2; 実測値: 665.1, 666.1。

20

【0828】

2-(トリメチルシリル)エチル 2-ブロモエチルカルバメートの調製: Sekine ら、*Let. Org. Chem.* 2004、1、179-182 にしたがって、クロロギ酸トリメチルシリルエチルを調製した。THF (20 mL) 中の 2-ブロモエチルアミン臭化水素酸塩 (1.0 g, 4.88 mmol) の混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、その後、未精製クロロギ酸トリメチルシリルエチル (8.8 g, 14.64 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液とに分配した。水層を酢酸エチルで抽出し (2 回)、有機層を合わせて乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 から 20% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、無色油状物を得た (1.321 g)。

30

【0829】

【化186-3】

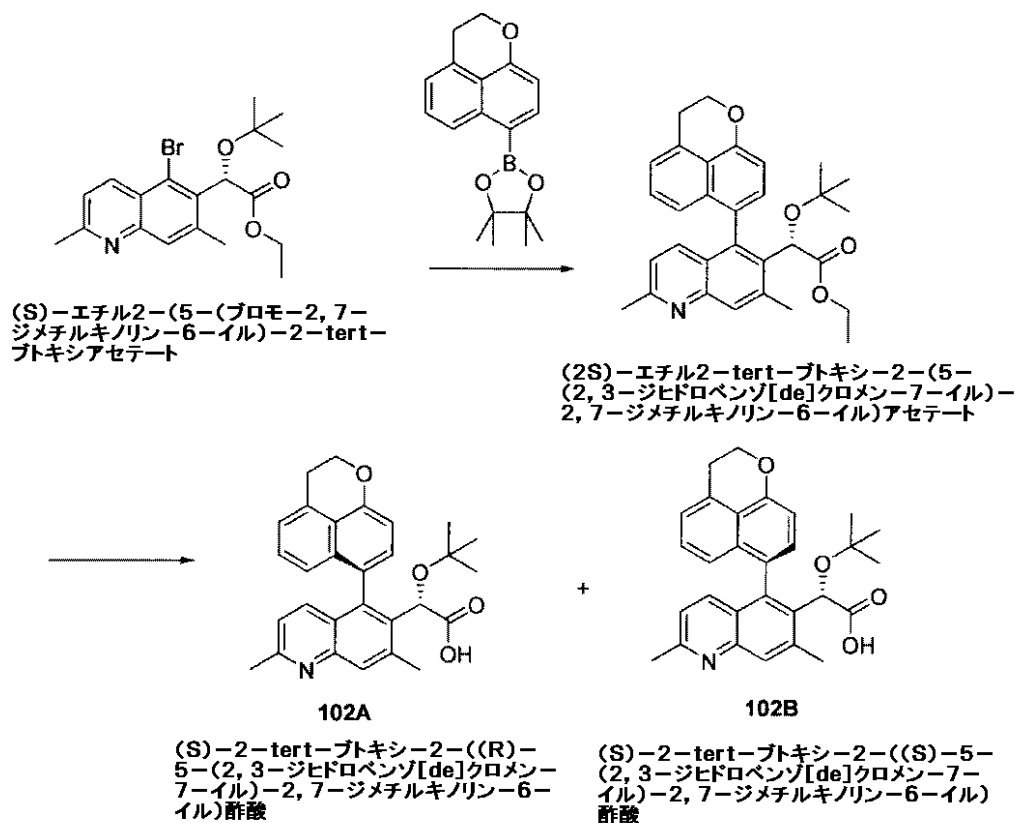
^1H -NMR: 400 MHz, (CD_3Cl) δ : 4.14 (dd, $J = 8.4$, 8.4 Hz, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.55 (dd, $J = 5.6$, 5.6 Hz, 2H), 3.44 (dd, $J = 5.6$, 5.6 Hz, 2H), 0.99-0.92 (m, 2H), -0.008 (s, 9H).

(実施例 102: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]クロメン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)酢酸 (102A) および (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-5-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]クロメン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)酢酸 (102B))

40

【0830】

【化 1 8 7 - 1】



10

20

(2S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]クロメン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテートの調製：5～10 mL マイクロ波バイアル中、(S)-エチル2-(5-ブロモ-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート (5H) (82.4 mg、0.21 mmol) を DMA 4.0 mL に溶解させた。これに、2-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]クロメン-7-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (110 mg、0.37 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (24.2 mg、0.021 mmol) および 2M K₂CO₃ 225 μL を加え、反応容器を密封し、80℃で4時間、熱によって加熱した。混合物を EtOAc で400%まで希釈し、5% LiCl で洗浄し (8 mL × 4 回)、飽和 NH₄Cl および塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、抽出物を減圧下で濃縮し、シリカゲルでヘプタン中の EtOAc を用いたクロマトグラフィーにより、所望の生成物が生じた (42.4 mg、0.088 mmol)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₁H₃₄NO₄ として計算した [M+H]⁺ : 483.6 ; 実測値 : 484.47、485.49。

30

【0831】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]クロメン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)酢酸 (102A) および (S)-2-tert-ブトキシ-2-((S)-5-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]クロメン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)酢酸 (102B) の調製：(2S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(5-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]クロメン-7-イル)-2,7-ジメチルキノリン-6-イル)アセテート (42.4 mg、0.088 mmol) の THF-MeOH-H₂O (3:1:1、v/v/v、10 mL) 溶液に LiOH (170 mg、4.05 mmol) を加え、反応物を 23℃で一晩撹拌した。加水分解は不完全であったため、NaOH (約200 mg) を加え、混合物を 23℃でさらに90分間撹拌した。反応物を EtOAc で400%まで希釈し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後、調製 HPLC 精製

40

50

し、2種類のアトロプ異性体混合物を生じた。

【0832】

一番目に溶出するアトロプ異性体混合物は、主要な構成要素としての (S)-2-tert-butyl-2-(2,3-dihydrobenzo[d]chromen-7-yl)-7-methylquinoline-6-carboxylic acid (102A)、および不純物としての (S)-2-tert-butyl-2-(2,3-dihydrobenzo[d]chromen-7-yl)-7-methylquinoline-6-carboxylic acid の95:5混合物 (NMRによって決定される比率) であった。

【0833】

【化187-2】

10

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD): δ: 8.02 (s, 1H); 7.94 (d, J=9.2 Hz, 1H); 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H); 7.31 (d, J=7.6 Hz, 1H); 7.26-7.20 (m, 2H); 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.02 (d, J=7.6 Hz, 1H); 5.20 (s, 1H); 4.55-4.48 (m, 2H); 2.92 (s, 3H); 2.86 (s, 3H); 1.04 (s, 9H).

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₉H₃₀NO₄ として計算した [M+H]⁺: 456.5; 実測値: 456.44。

【0834】

他のアトロプ異性体である (S)-2-tert-butyl-2-(2,3-dihydrobenzo[d]chromen-7-yl)-7-methylquinoline-6-carboxylic acid (102B) (これは、後に溶出され、不純物としての (S)-2-tert-butyl-2-(2,3-dihydrobenzo[d]chromen-7-yl)-7-methylquinoline-6-carboxylic acid との混合物 (2.61:1 (NMRによって決定される比率)) の混合物として得た。)

20

【0835】

【化187-3】

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD): δ:

7.99 (s, 1H); 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H); 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H); 7.24-7.20 (m, 2H); 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H); 6.81 (d, J=8.0 Hz, 1H); 5.32 (s, 1H); 4.53-4.51 (m, 2H); 2.91 (s, 3H); 2.82 (s, 3H); 0.73 (s, 9H).

30

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₉H₃₀NO₄ として計算した [M+H]⁺: 456.5; 実測値: 456.44。

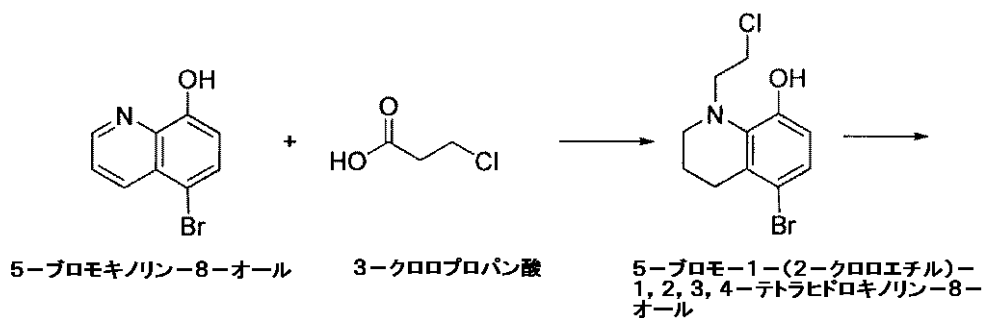
【0836】

(実施例103: (2S)-2-tert-butyl-2-(2,7-dimethyl-5-(3,5,6,7-tetrahydro-2H-[1,4]oxasajino[2,3,4-ij]quinoline-8-yl)quinoline-6-yl)carboxylic acid (103))

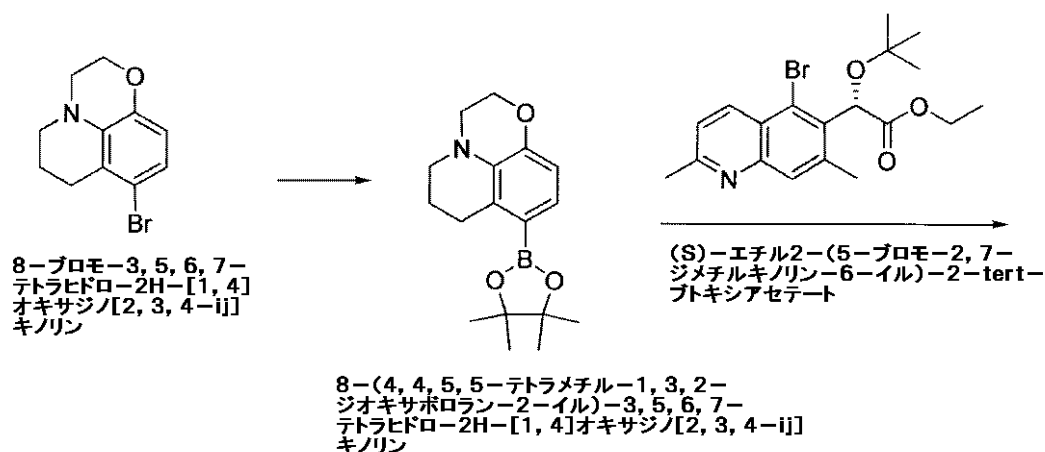
【0837】

40

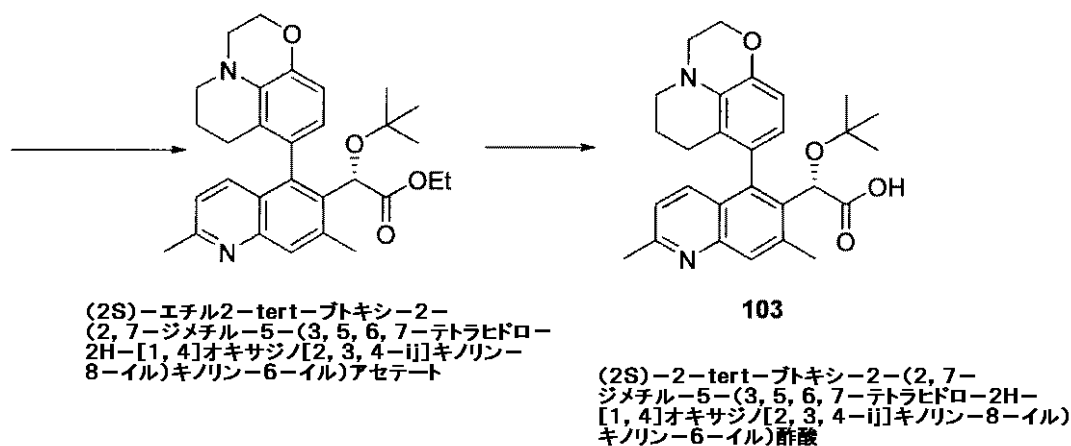
【化 1 8 8 - 1】



10



20



30

5-ブロモ-1-(2-クロロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-オールの調製：丸底フラスコ中、3-クロロプロパン酸（8.44 g、89.3 mmol、20当量）を、THF 15 mL中の5-ブロモキノリン-8-オール（1 g、4.46 mmol、1当量）に0℃で加えた。NaBH₄（759 mg、20 mmol、4.5当量）を0℃で50分かけて滴下した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで、2時間80℃に加熱した。反応物を冷却した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮し、未精製5-ブロモ-1-(2-クロロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-オールを得た。LCMS-ESI⁺（m/z）：C₁₁H₁₄BrClNOとして計算した[M+H]⁺：291.58；実測値：292.0。

40

【0838】

8-ブロモ-3,5,6,7-テトラヒドロ-2H-[1,4]オキサジノ[2,3,4-ij]キノリンの調製：上記の反応粗製物をMeOH 20 mLに溶解させた。2 N

50

NaOH水溶液50 mLを加えた。反応物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、0から20%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、8-ブromo-3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-ij]キノリンを淡青色固体として得た（374 mg、33%）。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₁H₁₃BrNOとして計算した[M+H]⁺ : 255.12 ; 実測値 : 255.41。

【0839】

8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-ij]キノリンの調製：丸底フラスコに、ジオキサン3 mL中の8-ブromo-3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-ij]キノリン（104 mg、0.409 mmol、1当量）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5', -オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（208 mg、0.818 mmol、2当量）、Pd(dppf)Cl₂（33 mg、10%）およびKOAc（201 mg、5当量）を入れた。反応物をAr下、80℃で一晩加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、0から20%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-ij]キノリンを淡青色固体として得た（146 mg、100%）。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₇H₂₅BN₂O₃として計算した[M+H]⁺ : 302.19 ; 実測値 : 302.2。

【0840】

(2S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(2, 7-ジメチル-5-(3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-ij]キノリン-8-イル)キノリン-6-イル)アセテートの調製：Smithプロセスバイアルに、(S)-エチル2-(5-ブromo-2, 7-ジメチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート（52 mg、0.133 mmol、1当量）、8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-ij]キノリン（48 mg、0.159 mmol）、Pd(PPh₃)₄（15 mg、10%）を入れ、窒素を流した。ジメトキシエタン（1.6 mL）および2M K₂CO₃（0.24 mL、0.48 mmol）を加えた。反応物を油浴中、80℃で5時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、0から20%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、(2S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(2, 7-ジメチル-5-(3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-ij]キノリン-8-イル)キノリン-6-イル)アセテートをアトロプ異性体混合物（39 mg、60%）として得た。LCMS-ESI⁺ : C₃₀H₃₇N₂O₄として計算した : 489.52 [M+H]⁺ ; 実測値 : 489.3。

【0841】

(2S)-2-tert-ブトキシ-2-(2, 7-ジメチル-5-(3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-ij]キノリン-8-イル)キノリン-6-イル)酢酸（103）の調製：テトラヒドロフラン（0.5 mL）およびエタノール（2 mL）中の(2S)-エチル2-tert-ブトキシ-2-(2, 7-ジメチル-5-(3, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-[1, 4]オキサジノ[2, 3, 4-ij]キノリン-8-イル)キノリン-6-イル)アセテート（39 mg）および2M水酸化ナトリウム（0.8 mL）の溶液を60℃で8時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルで逆抽出し、有機層を合わせて乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮し、逆相HPLC（Gemini、5から100%

10

20

30

40

50

ACN/H₂O+0.1% TFA) によって精製した。生成物を凍結乾燥し、橙色粉末を得た (18 mg)。

【0842】

【化188-2】

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD): δ 8.31, 8.20 (d,d, 1H), 7.92, 7.88 (s, s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.42, 5.37 (s, s, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.81, 2.78 (s, s, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.17, 1.04 (s, s, 9H).

10

LCMS-ESI⁺: C₂₈H₃₃N₂O₄として計算した: 461.56 [M+H]⁺; 実測値: 461.3。

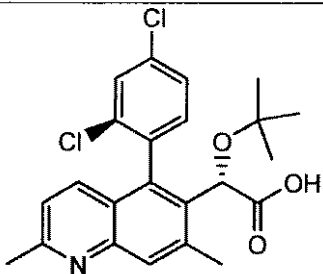
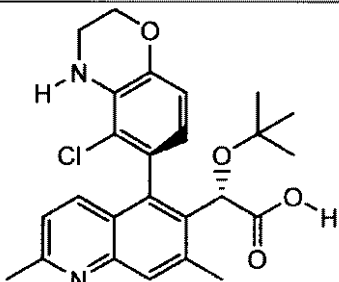
【0843】

(実施例104: 化合物104および105)

化合物104および105を、上記実施例で示したのと似た方法によって調製した。

【0844】

【表2】

化合物番号	化合物	親 MW	測定した質量
104		432.35	432.1/434.1
105		454.95	455.6

20

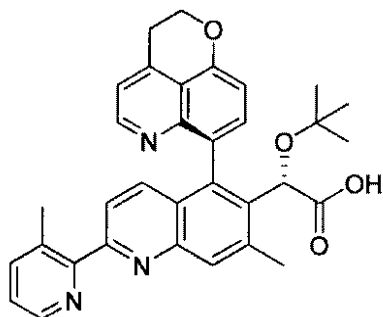
30

(実施例105: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(3-メチルピリジン-2-イル)キノリン-6-イル)酢酸(106))

40

【0845】

【化 1 8 9 - 1】

**106**

(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(3-methylpyridin-2-yl)quinolin-6-yl)acetic acid

実施例 80 の (S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(ピリジン-2-yl)quinolin-6-yl)acetic acid のための手順にしたがって、但し、2-(ジブチル(ペンチル)スタニル)-3-メチルピリジンおよび触媒量のヨウ化銅を第 1 の反応に加え、(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(3-methylpyridin-2-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (106) を調製した。

【0 8 4 6】

【化 1 8 9 - 2】

 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.63 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H),

 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H),

 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.62-4.56 (m, 2H), 3.44 (t, $J =$

6.2 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 0.93 (s, 9H).

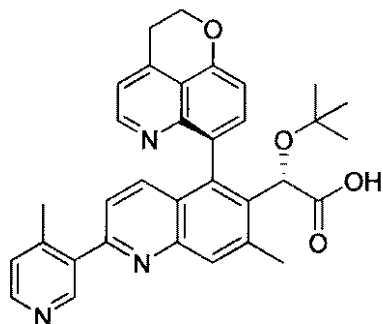
LCMS-ESI⁺ (m/z): $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ として計算した $[\text{M} + \text{H}]^+ : 534.23$; 実測値: 534.27。

【0 8 4 7】

(実施例 106: (S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(4-methylpyridin-3-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (107))

【0 8 4 8】

【化 1 9 0 - 1】

**107**

(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyran[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(4-methylpyridin-3-yl)quinolin-6-yl)acetic acid

10

20

30

40

50

ル) キノリン-6-イル) 酢酸

実施例 105 の (S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-pyran[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(3-methylpyridin-2-yl)quinolin-6-yl)acetic acid のための手順にしたがって、2-(ジブチル(ペンチル)スタンニル)-3-メチルピリジンの代わりに3-(ジブチル(ペンチル)スタンニル)-4-メチルピリジンを用い、(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-pyran[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(4-methylpyridin-3-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (107) を調製した。

【0849】

【化190-2】

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8.71 (s, 1H), 8.64-8.60 (m, 2H), 8.05

(s, 1H), 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.27 (d, J

= 8.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.63-4.59 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H),

2.63 (s, 3H), 0.94 (s, 9H).

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₃₃H₃₂N₃O₄ として計算した [M+H]⁺ : 534.23 ; 実測値 : 534.34。

【0850】

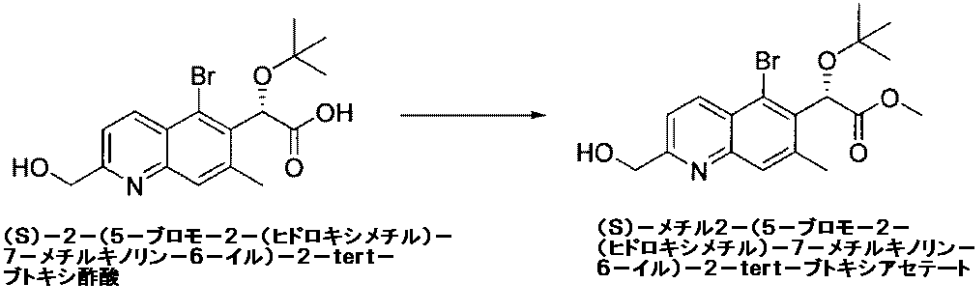
(実施例 107 : (S)-2-tert-butyl-2-(2-(ジフルオロメチル)-7-methyl-5-(スピロ[2.5]okta-5-en-6-yl)quinolin-6-yl)acetic acid (108))

【0851】

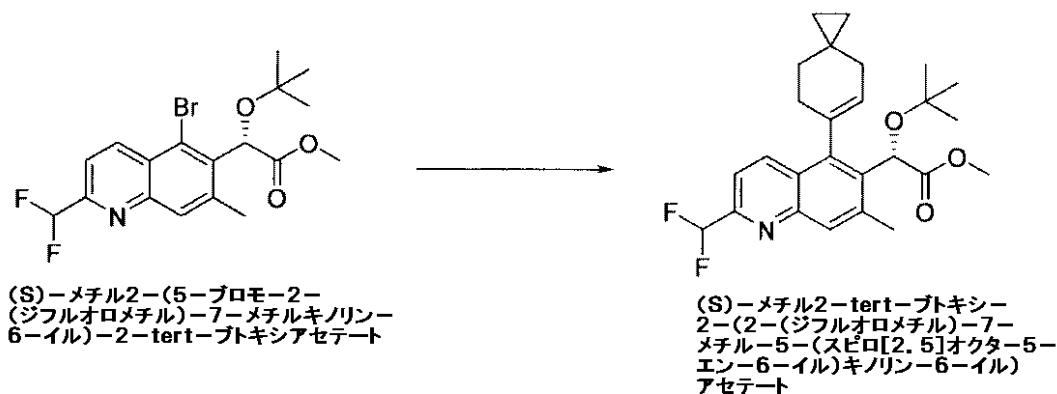
10

20

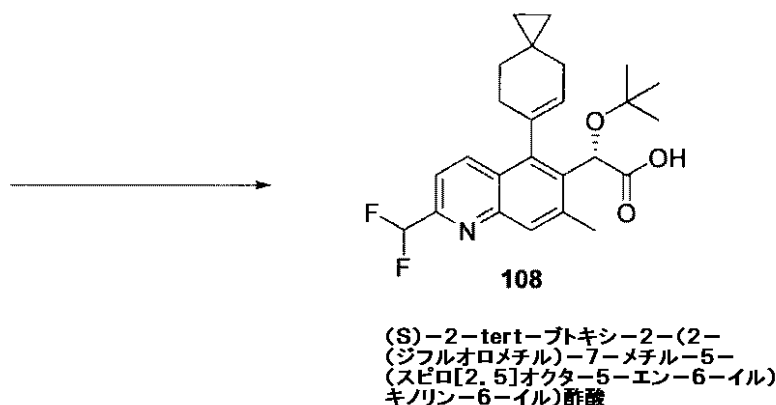
【化 1 9 1 - 1】



10



20



30

(S)-2-(5-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸の調製：(S)-2-(5-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸を、実施例 99 から (S)-エチル 2-(5-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートを生成する反応の副生成物として単離した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₁₇H₂₁BrNO₄ として計算した [M+H]⁺ : 382.06 ; 実測値 : 382.72。

40

【0852】

(S)-メチル 2-(5-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートの調製：無水ジクロロメタンおよびメタノール (1 : 1、20 mL) 中の (S)-2-(5-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (3.6 g、9.4 mmol)

50

mol) の溶液に (トリメチルシリル) ジアゾメタン (ヘキサン中 2 M、5. 17 mL、10. 34 mmol) を加え、反応物を室温で 3 時間攪拌した。さらに 2 mL の (トリメチルシリル) ジアゾメタンを加え、2 時間攪拌した後、さらに 1 mL の (トリメチルシリル) ジアゾメタンを 1 時間かけて加え、次いで、1 mL の (トリメチルシリル) ジアゾメタンを加え、一晩放置した。さらに 3. 5 mL の (トリメチルシリル) ジアゾメタンを加え、1 時間攪拌した。酢酸 30 mL を加えて反応をクエンチし、15 分間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、次いで、シリカに吸収させた。未精製反応物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、黄色泡状物を得た (2. 37 g)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₈H₂₃BrNO₄ として計算した [M+H]⁺: 396. 07; 実測値: 396. 71。

10

【0853】

(S)-メチル 2-(5-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートの調製: (S)-エチル 2-(5-ブromo-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートの代わりに (S)-メチル 2-(5-ブromo-2-(ヒドロキシメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートを用い、実施例 99 の (S)-エチル 2-(5-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテートと同様に調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₁₈H₂₁BrF₂NO₃ として計算した [M+H]⁺: 416. 06; 実測値: 416. 75。

20

【0854】

(S)-メチル 2-tert-ブトキシ-2-(2-(ジフルオロメチル)-7-メチル-5-(スピロ [2. 5] オクター-5-エン-6-イル) キノリン-6-イル) アセテートの調製: テトラヒドロフランおよび水 (1 mL および 0. 1 mL) 中の (S)-メチル 2-(5-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシアセテート (50 mg、0. 12 mmol) の溶液に 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(スピロ [2. 5] オクター-5-エン-6-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (42 mg、0. 18 mmol)、リン酸カリウム (84 mg、0. 36 mmol) および (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II) クロリド-メチル-tert-ブチルエーテル付加物、(SPhos) パラジウム (II) フェネチルアミンクロリド (8. 1 mg、0. 012 mmol) を加えた。マイクロ波反応器中、反応物を 110 °C で 30 分間加熱し、次いで、シリカに吸収させた。未精製反応物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、透明白色油状物を得た (44. 7 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₆H₃₂F₂NO₃ として計算した [M+H]⁺: 444. 23; 実測値: 444. 54。

30

【0855】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-(2-(ジフルオロメチル)-7-メチル-5-(スピロ [2. 5] オクター-5-エン-6-イル) キノリン-6-イル) 酢酸 (108) の調製: テトラヒドロフラン: メタノール: 水 (2: 2: 1、2 mL) 中の (S)-メチル 2-tert-ブトキシ-2-(2-(ジフルオロメチル)-7-メチル-5-(スピロ [2. 5] オクター-5-エン-6-イル) キノリン-6-イル) アセテート (44. 7 mg、0. 101 mmol) の溶液に水酸化リチウム (12 mg、0. 504 mmol) を加え、反応物を一晩 50 °C に加熱した。反応物をアセトニトリルで希釈し、逆相 HPLC (Gemini、15 から 95 ACN/H₂O + 0. 1% TFA) によって精製し、所望の生成物を凍結乾燥し、白色粉末を得た (29. 2 mg)。

40

【0856】

【化 1 9 1 - 2】

 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3CN) δ : 8.49

(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J_{\text{H-F}} = 55.2$ Hz, 1H),
 5.93 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H),
 1.66 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 0.54-0.40 (m, 4H).

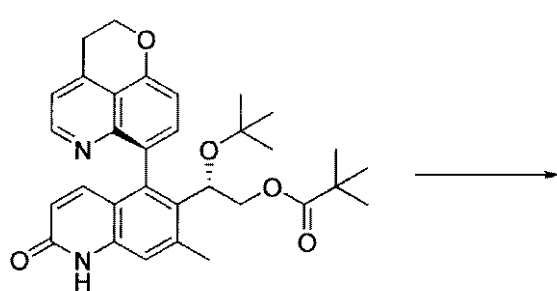
LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{NO}_3$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$:
 430.21; 実測値: 430.32。

【0857】

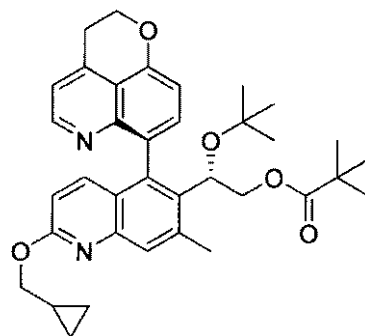
(実施例 108: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(シクロプロピルメトキシ)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸 (109))

【0858】

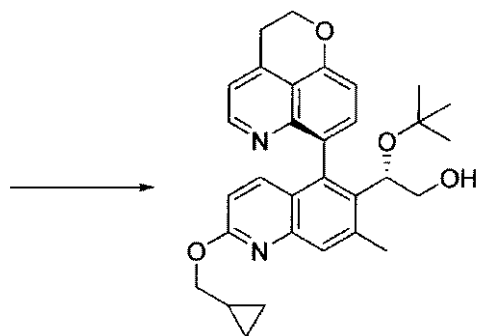
【化 1 9 2 - 1】



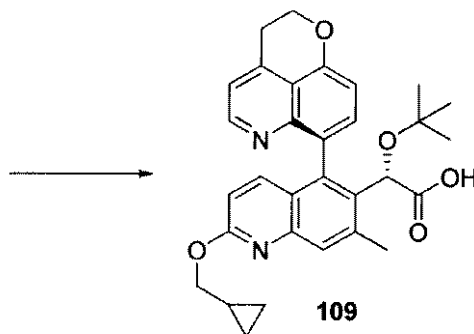
(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(
 (2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-
 7-イル)-7-メチル-2-オキソ-1,2-
 ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレート



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-
 (シクロプロピルメトキシ)-5-(2,3-ジヒドロピラノ
 [4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-
 6-イル)エチルピバレート



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-
 (シクロプロピルメトキシ)-5-(2,3-ジヒドロピラノ
 [4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-
 6-イル)エタノール



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-
 (シクロプロピルメトキシ)-5-(2,3-
 ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-
 7-メチルキノリン-6-イル)酢酸

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(シクロプロピルメトキシ)-
 5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル
 キノリン-6-イル)エチルピバレートの調製: (S)-2-tert-ブトキシ-2-
 ((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-
 7-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)エチルピバレート (1
 00mg、0.189mmol) および炭酸銀 (156mg、0.567mmol) のベ
 ンゼン:ジクロロエタン (1:1、1mL) 溶液に、(ブロモメチル)シクロプロパン (

10

20

30

40

50

0.037 mL、0.38 mmol)を加え、反応物を45℃で一晩加熱した。未精製反応物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、褐色油状物を得た(65.8 mg)。LCMS-ESI⁺(m/z): C₃₆H₄₃N₂O₅として計算した[M+H]⁺: 583.31; 実測値: 583.67。
【0859】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(シクロプロピルメトキシ)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノールの調製: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(シクロプロピルメトキシ)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エチルピバレート(65.8 mg、0.113 mmol)のテトラヒドロフラン:メタノール(5:1、3 mL)溶液に1 M水酸化ナトリウム(3 mL)を加え、反応物を45℃で一晩加熱した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、次いで、アセトニトリルと共に2回蒸発させ、褐色油状物を得た(55 mg)。LCMS-ESI⁺(m/z): C₃₁H₃₅N₂O₄として計算した[M+H]⁺: 499.25; 実測値: 499.54。

【0860】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(シクロプロピルメトキシ)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(109)の調製: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-2-(シクロプロピルメトキシ)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)エタノール(55 mg、0.11 mmol)の含水アセトニトリル(2 mL)溶液に、CrO₃/H₅IO₆(0.4 M、1.65 mL、0.662 mmol)を0℃で加えた。反応物を3時間攪拌し、次いで、メタノールで希釈した。未精製物質を逆相HPLC(Gemini、15から65%ACN/H₂O=0.1%TFA)によって精製し、所望の生成物を凍結乾燥し、黄色粉末を得た(18.1 mg)。

【0861】

【化192-2】

¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ: 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.64-4.58 (m, 2H), 4.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.60-0.57 (m, 2H), 0.40-0.37 (m, 2H).

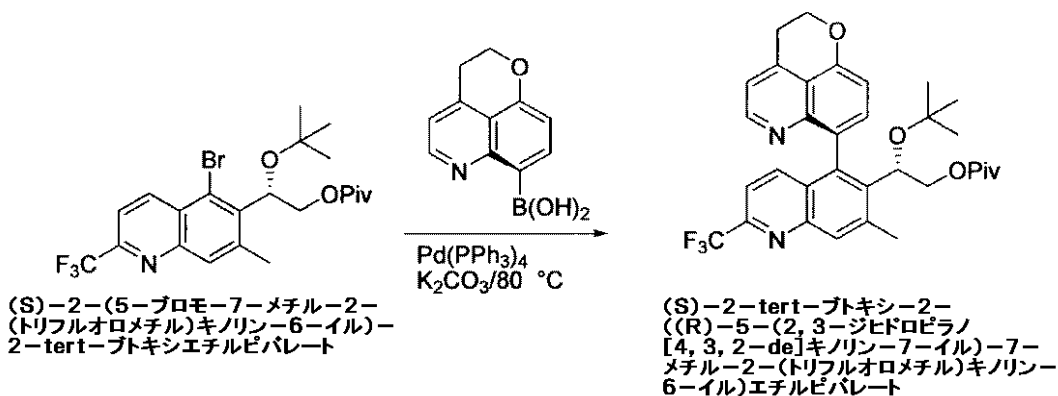
LCMS-ESI⁺(m/z): C₃₁H₃₃N₂O₅として計算した[M+H]⁺: 513.23; 実測値: 513.31。

【0862】

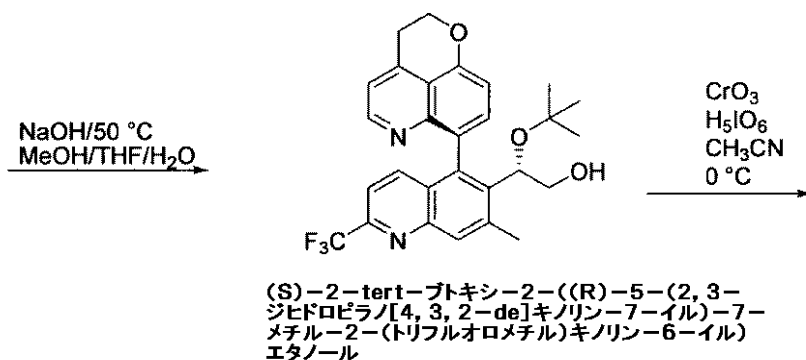
(実施例109: (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)酢酸(110))

【0863】

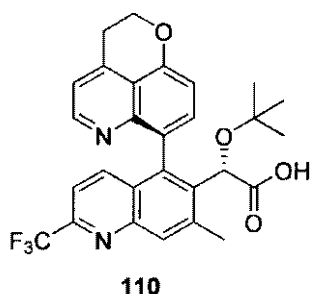
【化 1 9 3 - 1】



10



20



(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)酢酸

30

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)エチルピバレートの調製：実施例7Jの化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)エチルピバレート(7H)と同様の様式で、但し、4-クロロフェニルボロン酸の代わりに2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イルボロン酸塩酸塩を用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)エチルピバレート(72mg)を調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): C₃₃H₃₆F₃N₂O₄として計算した[M+H]⁺: 581.2; 実測値: 581.1。

40

【0864】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル)エタノールの調製：実施例7Jの化合物(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノ

50

リン-6-イル) エタノール (7 I) と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル) エチルピバレート (7 H) の代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4,3,2-de] キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル) キノリン-6-イル) エチルピバレートを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4,3,2-de] キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル) キノリン-6-イル) エタノール (60 mg) を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₈H₂₈F₃N₂O₃ として計算した [M+H]⁺ : 497.2 ; 実測値 : 497.0。

10

【0865】

(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4,3,2-de] キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル) キノリン-6-イル) 酢酸 (110) の調製：実施例 7 J の化合物 (S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル) キノリン-6-イル) 酢酸 (7 J) と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-ブトキシ-2-(5-(4-クロロフェニル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル) キノリン-6-イル) エタノール (7 I) の代わりに (S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4,3,2-de] キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル) キノリン-6-イル) エタノールを用い、(S)-2-tert-ブトキシ-2-((R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4,3,2-de] キノリン-7-イル)-7-メチル-2-(トリフルオロメチル) キノリン-6-イル) 酢酸を調製した。

20

【0866】

【化193-2】

¹H-NMR 400

MHz, (CD₃OD) δ 8.70 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 4.74 (m, 2 H), 3.66 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H);

30

LCMS-ESI⁺ (m/z) : C₂₈H₂₆F₃N₂O₄ として計算した [M+H]⁺ : 511.20 ; 実測値 : 511.10。

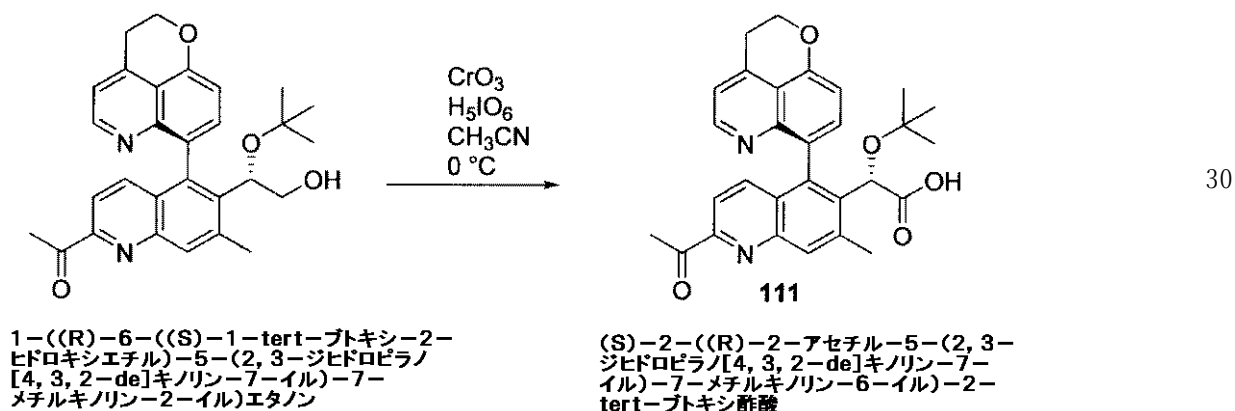
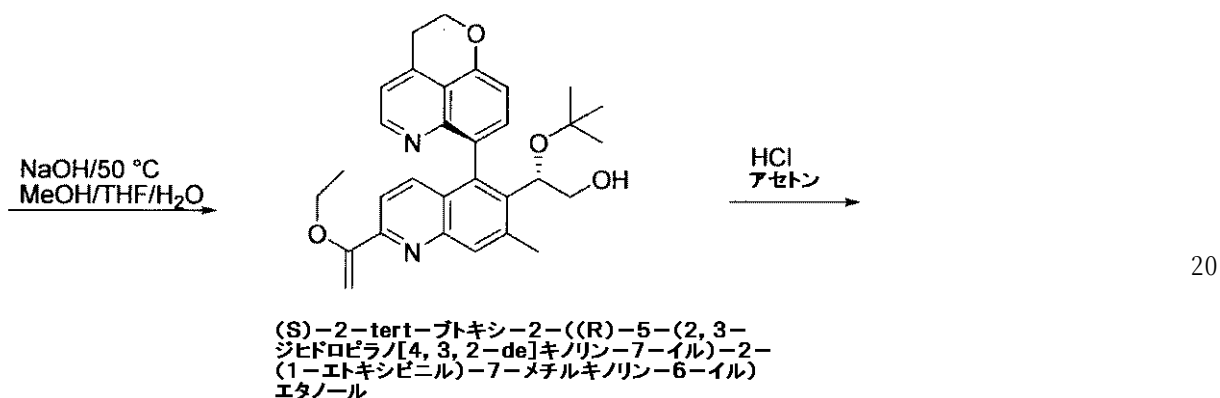
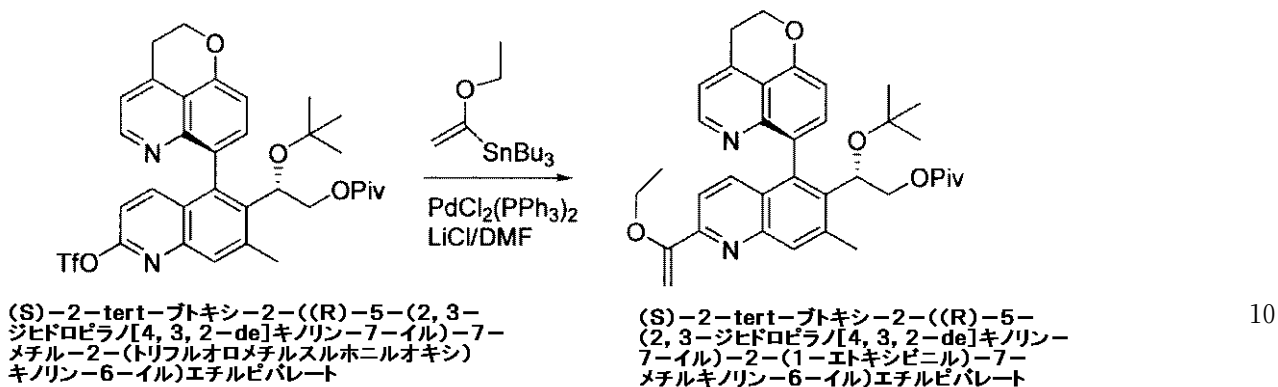
【0867】

(実施例 110 : (S)-2-((R)-2-アセチル-5-(2,3-ジヒドロピラノ [4,3,2-de] キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸 (111))

【0868】

40

【化 1 9 4 - 1】



(S)-2-tert-butyl 2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(1-ethoxyvinyl)quinolin-6-yl)ethyl pivalate の調製：実施例 8 L の 5-ブromo-7-methyl-6-vinylquinolin (8 E) と同様の様式で、但し、5-ブromo-7-methylquinolin-6-yl trifluoromethylsulfonyl (8 D) およびトリブチル (ビニル) スタンナンの代わりに (S)-2-tert-butyl 2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(trifluoromethylsulfonyl)quinolin-6-yl)ethyl pivalate およびトリブチル (1-ethoxyvinyl) スタンナンを、(S)-2-tert-butyl 2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methyl-2-(1-ethoxyvinyl)quinolin-6-yl)ethyl pivalate (46 mg) を調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_5$ として計算した $[\text{M}+\text{H}]^+$: 583.30 ; 実測値 : 583.30。

【0869】

(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-2-(1-ethoxyvinyl)-7-methylquinolin-6-yl)ethanolの調製：実施例7Jの化合物(S)-2-tert-butyl-2-((5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)ethanol(7I)と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-butyl-2-((5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)ethylpivalate(7H)の代わりに(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-2-(1-ethoxyvinyl)-7-methylquinolin-6-yl)ethylpivalateを用い、(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-2-(1-ethoxyvinyl)-7-methylquinolin-6-yl)ethanol(16mg)を調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): C₃₁H₃₅N₂O₄として計算した[M+H]⁺: 499.31; 実測値: 499.30。

10

【0870】

1-((R)-6-((S)-1-tert-butyl-2-hydroxyethyl)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methylquinolin-2-yl)ethanolの調製：(S)-2-tert-butyl-2-((R)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-2-(1-ethoxyvinyl)-7-methylquinolin-6-yl)ethanol(16mg)をアセトン(1.6mL)に溶解させ、塩酸水溶液(2N、0.16mL)を加えた。混合物を12時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈した。有機溶液を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc)によって精製し、1-((R)-6-((S)-1-tert-butyl-2-hydroxyethyl)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methylquinolin-2-yl)ethanol(15mg)を得た。LCMS-ESI⁺(m/z): C₂₉H₃₁N₂O₄として計算した[M+H]⁺: 471.2; 実測値: 471.1。

20

【0871】

(S)-2-((R)-2-acetyl-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methylquinolin-6-yl)-2-tert-butyl-2-hydroxyethyl acetate(111): 実施例7Jの化合物(S)-2-tert-butyl-2-((5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)ethanol(7I)と同様の様式で、但し、(S)-2-tert-butyl-2-((5-(4-chlorophenyl)-7-methyl-2-(trifluoromethyl)quinolin-6-yl)ethanol(7I)の代わりに1-((R)-6-((S)-1-tert-butyl-2-hydroxyethyl)-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methylquinolin-2-yl)ethanolを用い、(S)-2-((R)-2-acetyl-5-(2,3-dihydro-4H-pyrido[4,3,2-de]quinolin-7-yl)-7-methylquinolin-6-yl)-2-tert-butyl-2-hydroxyethyl acetate(7.2mg)を調製した。

30

40

【0872】

【化194-2】

¹H-NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.69 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.89-7.79 (m, 3 H), 7.53 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 3.66 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H);

LCMS-ESI⁺(m/z): C₂₉H₂₉N₂O₅として計算した[M+H]⁺: 4

50

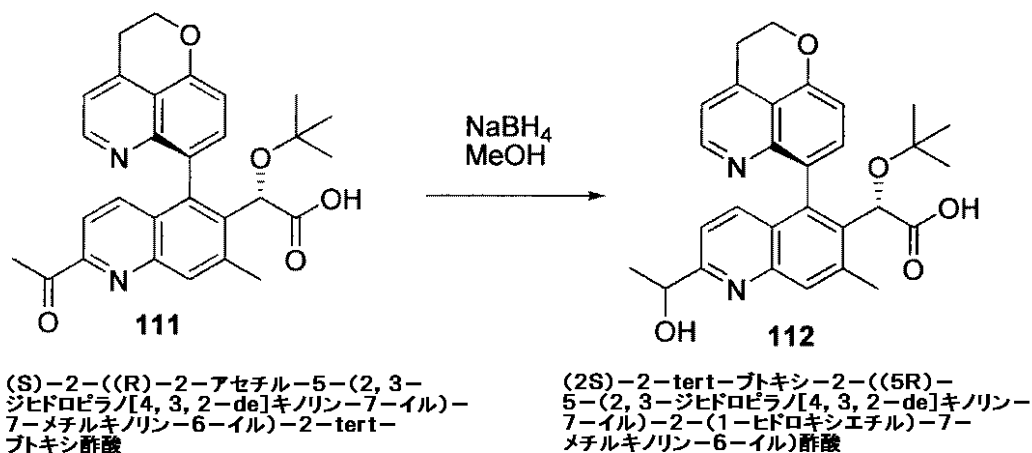
85.2; 実測値: 485.1; LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₉H₂₇N₂O₅ として計算した [M-H]⁺: 483.2; 実測値: 483.2。

【0873】

(実施例111: (2S)-2-tert-ブトキシ-2-((5R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(112))

【0874】

【化195-1】



(2S)-2-tert-ブトキシ-2-((5R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(112)の調製: (S)-2-((R)-2-アセチル-5-((2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)-2-tert-ブトキシ酢酸(4.4mg)のメタノール(0.2mL)溶液に0℃で水素化ホウ素ナトリウム(1mg)を加えた。この混合物を25℃まで加温し、1時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、メタノールを減圧下で除去した。濾過し、逆相HPLC(0.1%TFA/CH₃CN~0.1%TFA/H₂O)によって精製し、(2S)-2-tert-ブトキシ-2-((5R)-5-(2,3-ジヒドロピラノ[4,3,2-de]キノリン-7-イル)-7-メチルキノリン-6-イル)酢酸(112)(0.5mg)を得た。

【0875】

【化195-2】

¹H-NMR 400 MHz (CD₃OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.60 (m, 3H), 0.92 (s, 9H);

LCMS-ESI⁺ (m/z): C₂₉H₃₁N₂O₅ として計算した [M+H]⁺: 487.2; 実測値: 487.2。

【0876】

(実施例112)

以下のものは、ヒトに治療的または予防的に使用するための式Iの化合物(「化合物X」)を含む代表的な医薬投薬形態を示す。

【0877】

【表 3】

(i) 錠剤 1	mg / 錠剤	
化合物 X =	100.0	
ラクトース	77.5	
ボビドン	15.0	
クロスカルメロースナトリウム	12.0	
微結晶性セルロース	92.5	
ステアリン酸マグネシウム	3.0	
	300.0	
(ii) 錠剤 2	mg / 錠剤	10
化合物 X =	20.0	
微結晶性セルロース	410.0	
デンプン	50.0	
ナトリウムデンプングリコレート	15.0	
ステアリン酸マグネシウム	5.0	
	500.0	
(iii) カプセル	mg / カプセル	
化合物 X =	10.0	
コロイド状二酸化ケイ素	1.5	
ラクトース	465.5	20
アルファデンプン	120.0	
ステアリン酸マグネシウム	3.0	
	600.0	
(iv) 注射液 1 (1mg/mL)	mg/mL	
化合物 X = (遊離酸形態)	1.0	
二塩基性リン酸ナトリウム	12.0	
一塩基性リン酸ナトリウム	0.7	
塩化ナトリウム	4.5	
1.0N 水酸化ナトリウム溶液	適量	
(pH を 7.0 ~ 7.5 に調節)		30
注射するための水	1mL にするのに適した量	
(v) 注射液 2 (10mg/mL)	mg/mL	
化合物 X = (遊離酸形態)	10.0	
一塩基性リン酸ナトリウム	0.3	
二塩基性リン酸ナトリウム	1.1	
ポリエチレングリコール 400	200.0	
0.1N 水酸化ナトリウム溶液	適量	
(pH を 7.0 ~ 7.5 に調節)		
注射するための水	1mL にするのに適した量	
(vi) エアロゾル	mg / 缶	40
化合物 X =	20.0	
オレイン酸	10.0	
トリクロロモノフルオロメタン	5,000.0	
ジクロロジフルオロメタン	10,000.0	
ジクロロテトラフルオロエタン	5,000.0	

上記配合物は、医薬分野で周知の従来の手順によって得てもよい。

【0878】

あらゆる刊行物、特許および特許文書は、個々に参考として援用されるかのように、本明細書に参考として組み込まれる。本発明を、種々の具体的な実施形態および技術、なら

びに好ましい実施形態および技術を参照して記載してきた。しかし、本発明の精神および範囲の範囲内にありつつ、多くの改変例および変形例を作成し得ることを理解すべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 491/06	(2006.01)	C 0 7 D 491/06	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 5 E
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 1
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 498/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	C 0 7 D 498/06	
A 6 1 K 31/4741	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/4741	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/536	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 47/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/536	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/00	
		A 6 1 P 31/18	

(72)発明者 ビヨンソン, カイラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, サウス ノーフォーク ストリート 2 7 2 1, アパートメント 2 0 7

(72)発明者 グオ, ホンヤン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 1, サン マテオ, マクシーン アベニュー 1 7 4 3

(72)発明者 ハルコム, ランダー エル.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティー, ガル アベニュー 8 9 2

(72)発明者 リンク, ジョン オー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 0, サンフランシスコ, プロスペクト アベニュー 7 4

(72)発明者 リウ, ホンタオ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 1 4, クパチーノ, オレンジ アベニュー 1 0 3 2 0

(72)発明者 ミッチェル, マイケル エル.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 4 4, ヘイワード, クロッシング コート 1 0 8

(72)発明者 スン, ジェンユ

カナダ国 ブイ5ジー 2エム1 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, キャッスルウッド クレセント 4 1 3 7

(72)発明者 ビビアン, ランダー ダブリュー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, サン マテオ, ビア ビスタ 1 4 3 0

(72)発明者 シュー, リャンホン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, ブレア コート 9 7 0

(72)発明者 テイラー, ジェイムズ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 1, サン マテオ, ステート ストリート 1 0 0

審査官 堀 洋樹

- (56)参考文献 特表2009-538899 (JP, A)
特表2009-537459 (JP, A)
特表2001-518890 (JP, A)
国際公開第2009/062285 (WO, A1)
国際公開第2009/062289 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)