(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7189368号
(P7189368)

(45)発行日　令和4年12月13日(2022.12.13)

(24)登録日　令和4年12月5日(2022.12.5)

(51)国際特許分類		FI	
C07C 233/87 (2006.01)		C07C	233/87
A61K 31/166 (2006.01)		A61K	31/166
A61K 31/343 (2006.01)		A61K	31/343
A61K 31/353 (2006.01)		A61K	31/353
A61K 31/357 (2006.01)		A61K	31/357

請求項の数　56　（全318頁）　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-548531(P2021-548531)
(86)(22)出願日	令和1年10月29日(2019.10.29)
(65)公表番号	特表2022-509509(P2022-509509A)
(43)公表日	令和4年1月20日(2022.1.20)
(86)国際出願番号	PCT/US2019/058583
(87)国際公開番号	WO2020/092383
(87)国際公開日	令和2年5月7日(2020.5.7)
審査請求日	令和3年6月16日(2021.6.16)
(31)優先権主張番号	62/752,859
(32)優先日	平成30年10月30日(2018.10.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73)特許権者　500029420
ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４，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　ブロムグレン， ピーター エー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド
最終頁に続く

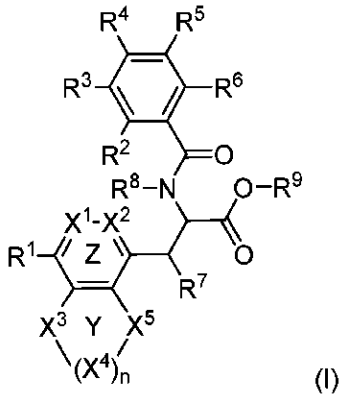
(54)【発明の名称】　アルファ４ベータ７インテグリンの阻害のための化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）：

【化３０１】



(I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式（Ｉ）において：

X^1およびX^2は各々独立して、CR^{10}およびＮから選択され；

X^3およびX^5は各々独立して、NR^{11}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、および$C(R^{10})_2$から選択され；

各X^4は独立して、NR^{11}、O、S、C（O）、および$C(R^{10})_2$から選択され；
R^1は、－L－A^1、－L－A^2、－L－A^3、および－L－A^4から選択され；
Lは、結合、－O－、－O－C（O）－＊、－NH－、－C（O）－N（H）－＊、および－N（H）－C（O）－＊から選択され；ここで＊は、LのA^1、A^2、A^3、またはA^4への結合点を示し；
A^1は、１個～６個のR^aで必要に応じて置換された$C_{6\sim10}$アリールであり；
A^2は、S、N、およびOから独立して選択される１個～５個のヘテロ原子、ならびに必要に応じて１個または２個のC（O）を含む、５員～１０員ヘテロアリールであり；ここでA^2は、１個～６個のR^aで必要に応じて置換されており；
A^3は、５員～１０員シクロアルキルまたは５員～１４員ヘテロシクリルであり；ここでA^3は、１個～６個のR^aで必要に応じて置換されており；そして
A^4は－$NR^{a1}R^{a2}$であり；
ここで各R^aは独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルコキシル、－S（O）$_m$－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、－O－（３員～６員ヘテロシクリル）、－O－$C_{1\sim4}$アルキレン－$C_{3\sim8}$シクロアルキル、－O－フェニル、および－O－$C_{3\sim8}$シクロアルキルから選択され；
R^aの$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルコキシル、および－S（O）$_m$－$C_{1\sim6}$アルキルの各々は、１個～３個のR^{a3}で必要に応じて置換されており；ここで各R^{a3}は独立して、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1\sim6}$アルコキシル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、フェニル、および３員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^{a3}の$C_{3\sim8}$シクロアルキル、フェニル、および３員～６員ヘテロシクリルの各々は独立して、１個～３個のR^{a4}で必要に応じて置換されており；ここで各R^{a4}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、$C_{1\sim6}$ハロアルコキシル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、および３員～６員ヘテロシクリルから選択され；そして
R^aの$C_{3\sim8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、－O－（３員～６員ヘテロシクリル）、－O－$C_{1\sim4}$アルキレン－$C_{3\sim8}$シクロアルキル、－O－フェニル、および－O－$C_{3\sim8}$シクロアルキルの各々は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、および$C_{1\sim6}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；
R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6の各々は独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、$C_{1\sim8}$ハロアルキル、$C_{1\sim8}$ハロアルコキシル、－$NR^{b1}R^{b2}$、－R^{b3}S（O）$_m$$R^{b4}$、－S（O）$_m$$R^{b4}$、－$NR^{b1}$S（O）$_v$$R^{b4}$、－$COOR^{b1}$、－$CONR^{b1}R^{b2}$、－$NR^{b1}COOR^{b2}$、－$NR^{b1}COR^{b4}$、－$R^{b3}NR^{b1}R^{b2}$、－S（O）$_v$$NR^{b1}R^{b2}$、$C_{3\sim12}$シクロアルキル、$C_{6\sim10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および３員～１２員ヘテロシクリルから選択され；
R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6の$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、$C_{1\sim8}$ハロアルキル、および$C_{1\sim8}$ハロアルコキシルの各々は独立して、１個～２個のR^cで必要に応じて置換されており；ここで各R^cは独立して、アジド、オキソ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1\sim4}$アルコキシル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{6\sim10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^cの$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{6\sim10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、および$C_{3\sim6}$シクロアルキルから独立して選択さ

れる１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6の$C_{6～10}$アリールおよび５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、１個～５個のR^bで必要に応じて置換されており；そして

R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6の$C_{3～12}$シクロアルキルおよび３員～１２員ヘテロシクリルの各々は独立して、＝$CR^{b1}R^{b2}$、およびR^bから独立して選択される１個～６個の基で必要に応じて置換されており；

ここで各R^bは独立して、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^bの$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$アルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

R^{b1}およびR^{b2}の各々は独立して、H、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および３員～８員ヘテロシクリルから選択され；

R^{b1}およびR^{b2}の$C_{1～8}$アルキルおよび$C_{1～6}$ハロアルキルの各々は、１個～２個のR^{b5}で必要に応じて置換されており；そして

R^{b1}およびR^{b2}の$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および３員～８員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

R^{b3}は$C_{1～4}$アルキレンであり；

R^{b4}は、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^{b4}の$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および該４員～６員ヘテロシクリルの各々は、１個～３個のR^{b6}で必要に応じて置換されており；

各R^{b5}は独立して、シアノ、ヒドロキシル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^{b5}の$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、およびフェニルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；そして

各R^{b6}は独立して、ハロ、シアノ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、４員～６員ヘテロシクリル、および５員～６員ヘテロアリールから選択され；ここでR^{b6}の$C_{3～6}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリル、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$アルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；あるいは

R^2とR^3、R^3とR^4、またはR^5とR^6は、これらが結合している原子と一緒になって、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、$C_{3～6}$シクロアルキル、または５員～６員ヘテロシクリルを形成し得；ここで$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、$C_{3～6}$シクロアルキル、または５員～６員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、$C_{1～4}$アルキレン－$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{1～4}$アルキレン－$C_{6～1}$

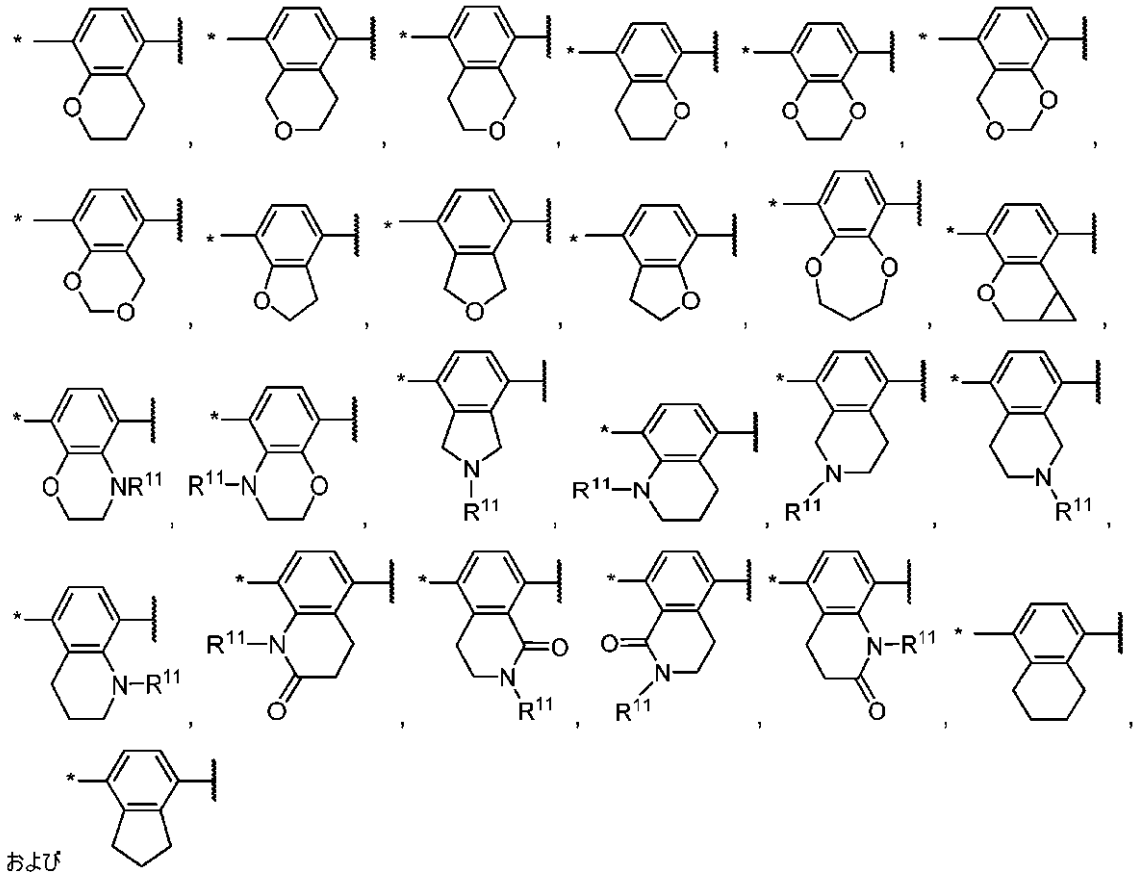
$_{0}$アリール、および$C_{1\sim4}$アルキレン－（５員～６員ヘテロアリール）から独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；
R^{7}は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルから選択され；
R^{8}は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルから選択され；
R^{9}は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim4}$アルキレン－$NR^{a1}R^{a2}$、－$C_{1\sim4}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）$NR^{a1}R^{a2}$、－$C_{1\sim4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキル、－$C_{1\sim4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－$C_{1\sim4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキレン－$NR^{a1}R^{a2}$、－$C_{1\sim4}$アルキレン－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、－$C_{1\sim4}$アルキレン－$C_{3\sim8}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリル、および－$C_{1\sim4}$アルキレン－（４員～６員ヘテロシクリル）から選択され；
ここでR^{9}の$C_{3\sim8}$シクロアルキル、－$C_{1\sim4}$アルキレン－$C_{3\sim8}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリルおよび－$C_{1\sim4}$アルキレン－（４員～６員ヘテロシクリル）の各々は、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；あるいは
R^{9}は、R^{8}に結合しているＮと一緒になって、５員ヘテロシクリルを形成し；ここで該５員ヘテロシクリルは、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、および$C_{6\sim10}$アリールから独立して選択される１個～２個の基で必要に応じて置換されており；ここで$C_{6\sim10}$アリールは、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、および$C_{1\sim6}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；
各R^{10}は独立して、Ｈ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－Ｃ（Ｏ）R^{b1}、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシル、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール、および５員～６員ヘテロアリールから選択され；ここで$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシル、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、および$C_{3\sim6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；
あるいは、同じ原子または隣接する原子に結合している２個のR^{10}は、$C_{3\sim12}$シクロアルキルまたは３員～１０員ヘテロシクリルを形成し；ここで$C_{3\sim12}$シクロアルキルおよび３員～１０員ヘテロシクリルの各々は、Ｈ、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；
各R^{11}は独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルから選択され；ここでR^{11}の$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）R^{b1}、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、および$C_{3\sim6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；
あるいはR^{10}とR^{11}、または２個のR^{11}は、これらが結合している原子と一緒になって、３員～１２員ヘテロシクリルを形成し；ここで３員～１２員ヘテロシクリルは、Ｈ、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；
R^{a1}およびR^{a2}の各々は独立して、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、および$C_{1\sim6}$ハロアルキルから選択され；
ｎは、１、２、および３から選択され；
ｍは、０、１、および２から選択され；そして
ｖは、１および２から選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項２】

ＹとＺとにより形成される環は、

【化３０２】



および

から選択され；

ここで＊は、Ｒ^{1}への結合点を示し；

ここで各基は、１個～７個のＲ^{10}で必要に応じて置換されており；そして

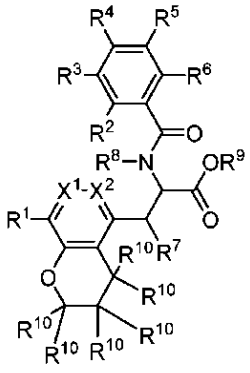
ここで各Ｒ^{10}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}から選択され；ここでＲ^{10}のＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、およびＣ$_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されている、

請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

式（ＩＩ）

【化３０３】



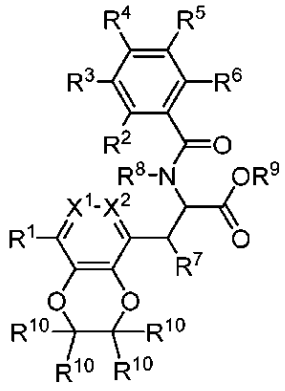
(II)

の、請求項１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項４】

式（ＩＩＩ）

【化３０４】



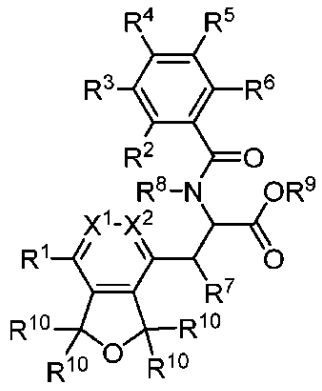
(III)

の、請求項１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項５】

式（ＩＶ）

【化３０５】



(IV)

の、請求項１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

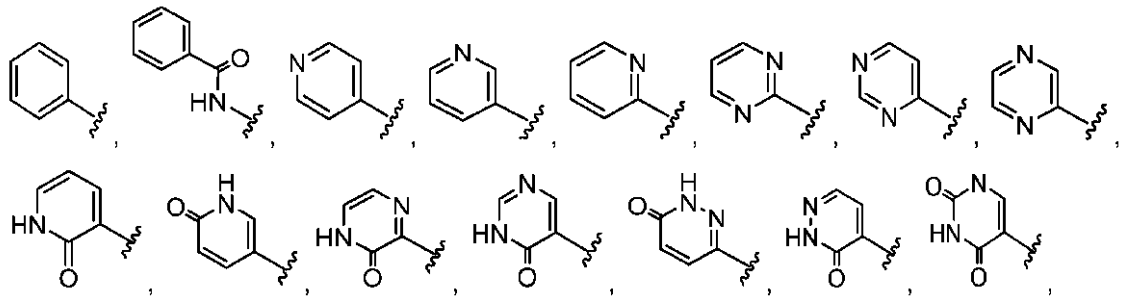
【請求項６】

Ｌは結合であり、そしてＲ^{1}は、Ａ^{1}、Ａ^{2}、およびＡ^{3}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受容可能な塩。

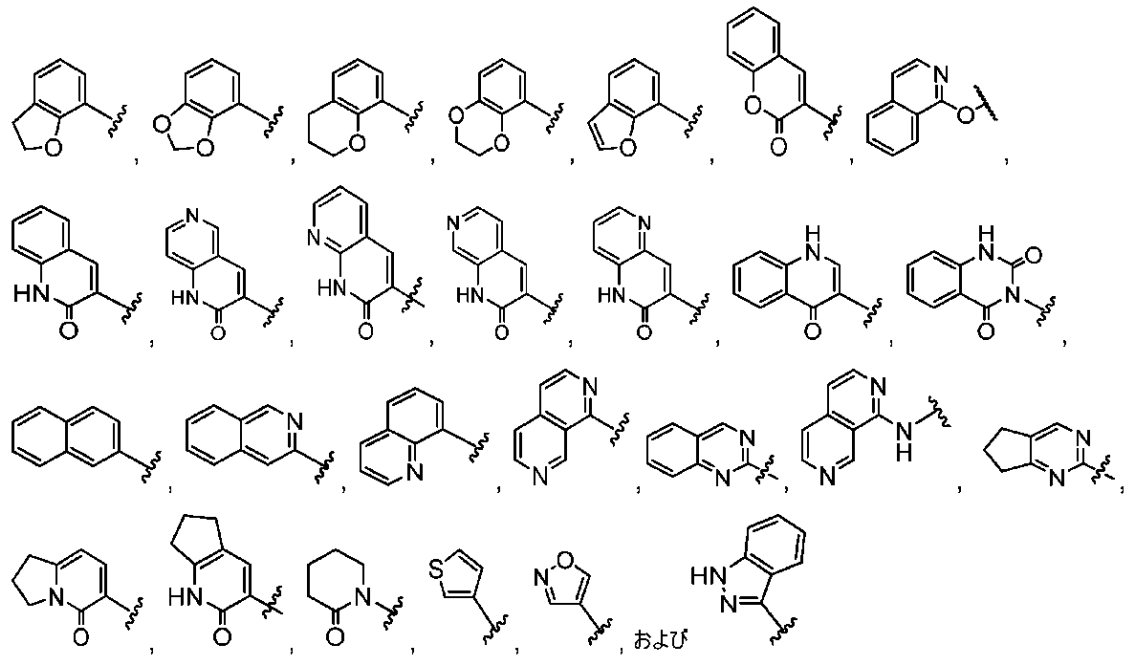
【請求項７】

ｎは、１、２、および３から選択され、そしてＸ^{3}、Ｘ^{4}、およびＸ^{5}のうちの少なくと

も１つはＯである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項８】
Ｒ^{1}は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリジノニル、キノリノニル、イソキノリノニル、キナゾリンジオニル、ピラジノニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリダジノニル、キナゾリノニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジノニル、ナフチリジノニル、クロマニル、イソクロマニル、およびクロメノニルから選択され、そしてここで各Ｒ^{1}は独立して、１個～４個のＲ^{a}で必要に応じて置換されている、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受容可能な塩。
【請求項９】
Ｒ^{1}は、
【化３０６】

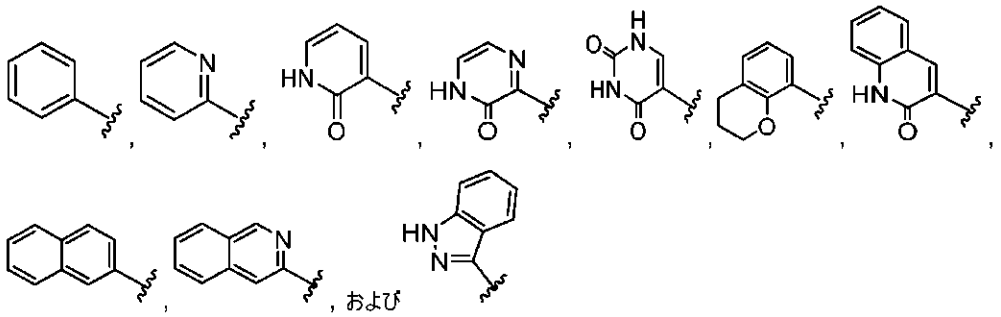


【化３０７】



から選択され；ここで各Ｒ^{1}は、１個～４個のＲ^{a}で必要に応じて置換されている、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項１０】
Ｒ^{1}は、

【化３０８】



から選択され；ここで各Ｒ^{1}は、１個～４個のＲ^{a}で必要に応じて置換されている、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

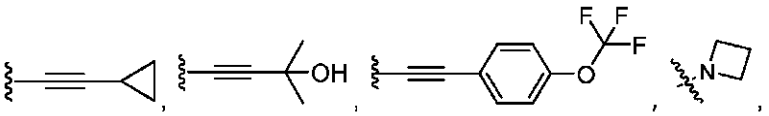
【請求項１１】

Ｒ^{1}は、１個～４個のＲ^{a}で置換されており、そしてここで各Ｒ^{a}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルから選択される、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項１２】

Ｒ^{1}は、１個～３個のＲ^{a}で置換されており、そしてここで各Ｒ^{a}は独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＤ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、

【化３０９】

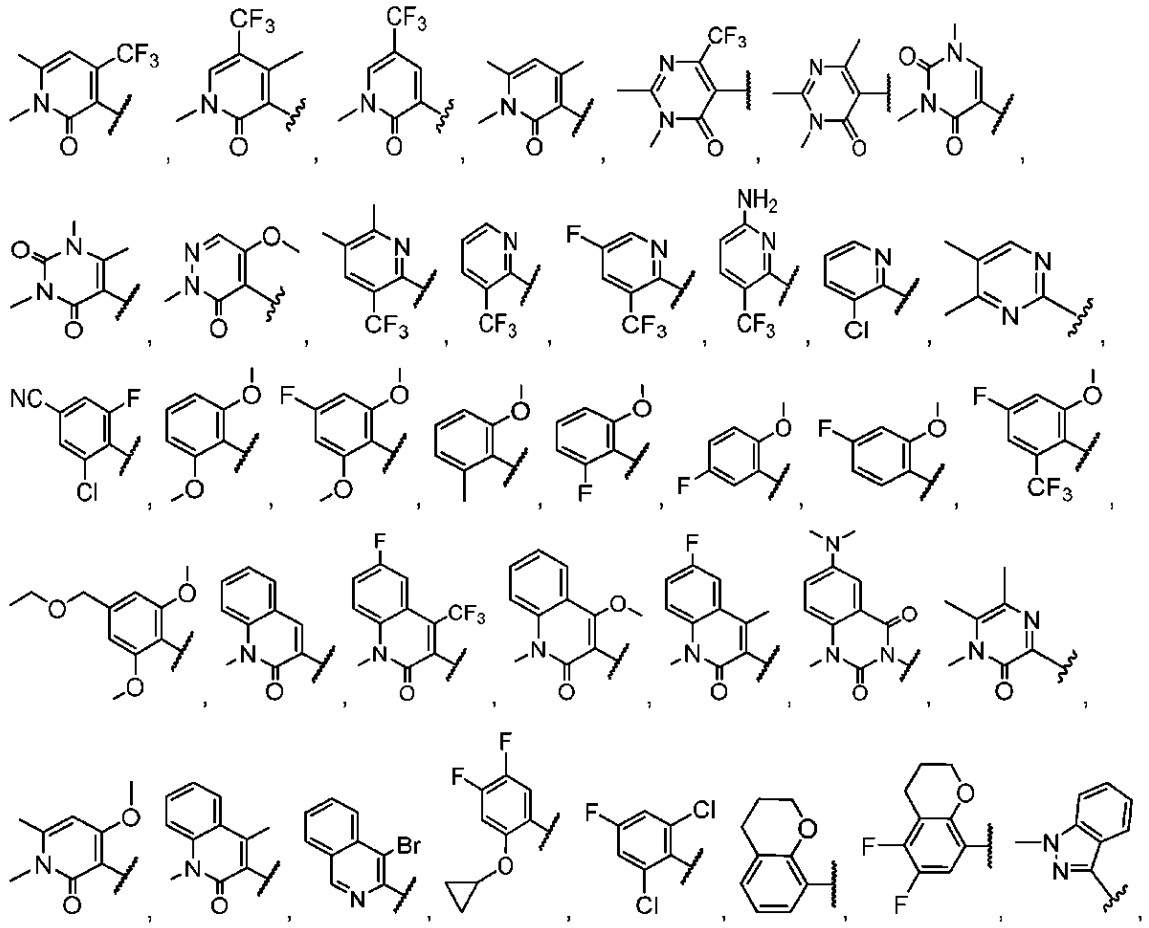


シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、－Ｏ－シクロプロピル、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－シクロプロピル、－Ｏ－シクロブチル、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$シクロブチル、－Ｏ－シクロペンチル、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$シクロペンチル、－Ｏ－シクロヘキシル、－Ｏ－ＣＨ$_{2}$シクロヘキシル、および－Ｏ－フェニルから選択される、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、または薬学的に受容可能な塩。

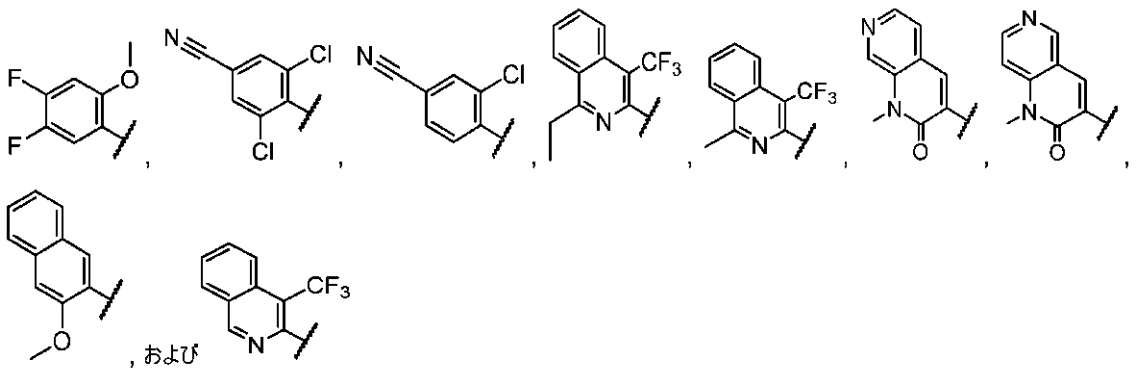
【請求項１３】

Ｒ^{1}は、

【化３１０】



【化３１１】

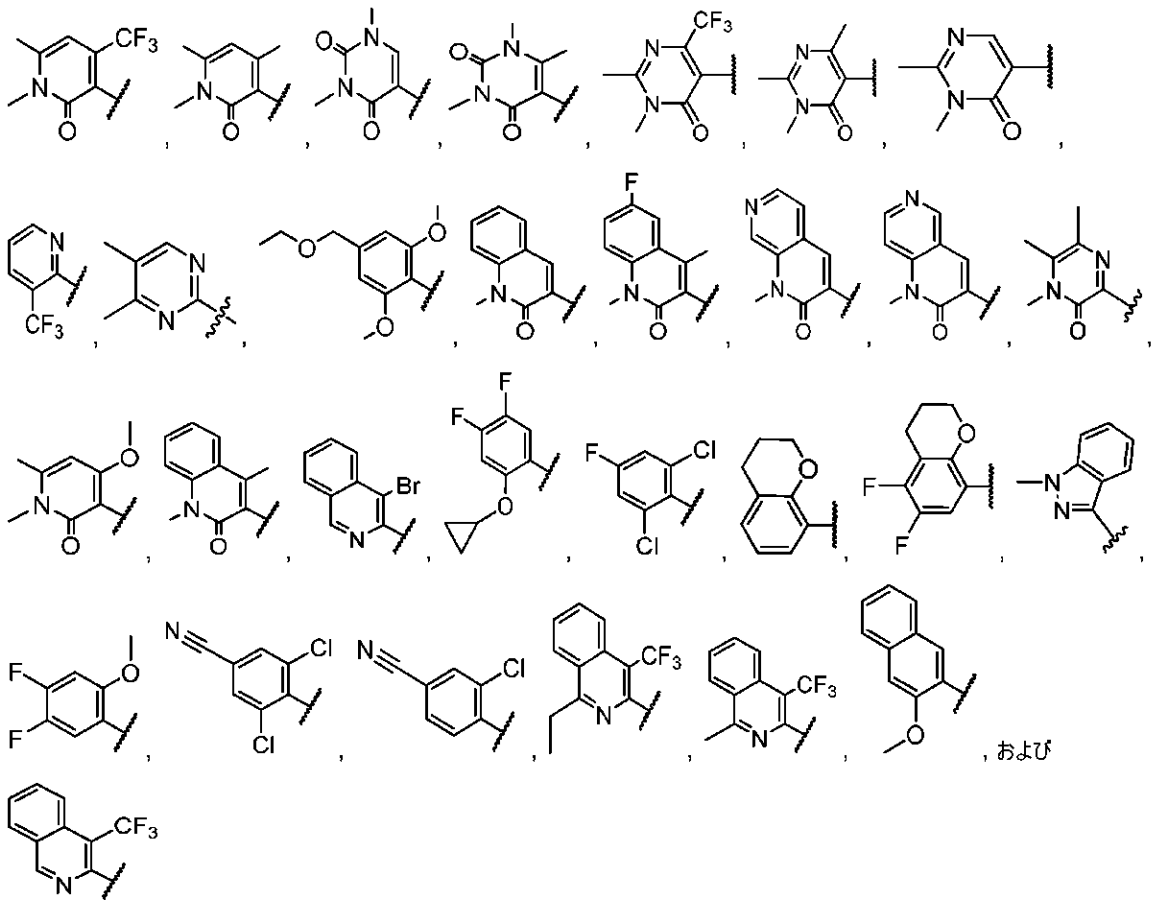


から選択される、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項１４】

Ｒ^{1}は、

【化３１２】

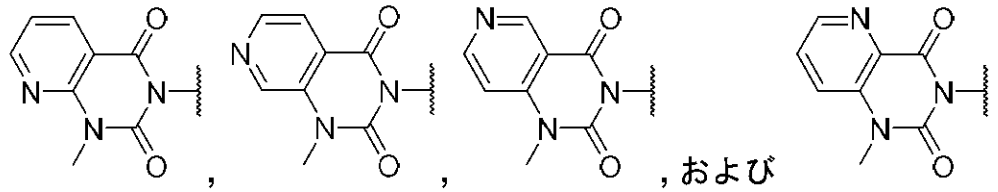


から選択される、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項１５】

Ｒ^{1}が以下：

【化１５】



から選択される、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受容可能な塩。

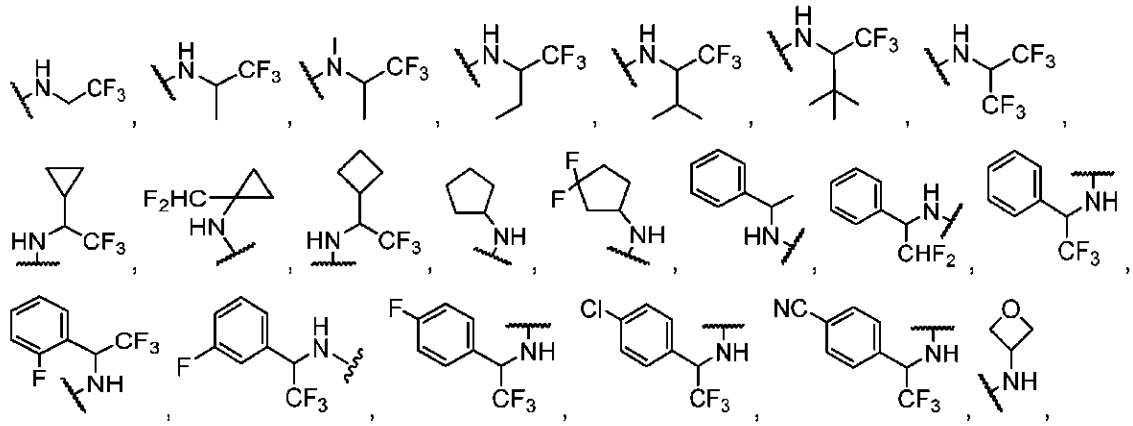
【請求項１６】

Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}の各々は独立して、Ｈ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{b1}Ｒ^{b2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、および－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルから選択される、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

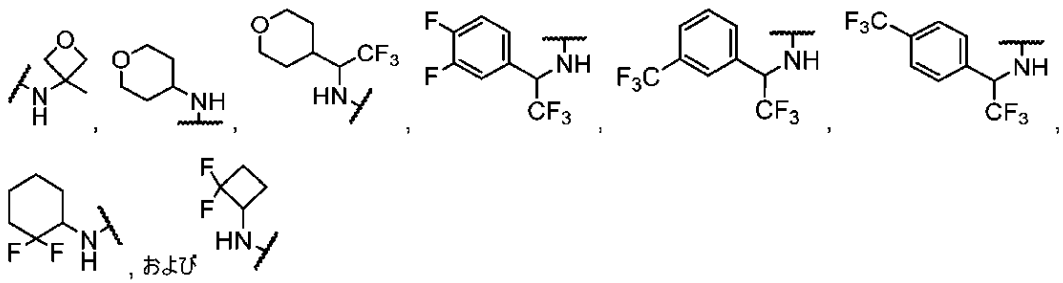
【請求項１７】

Ｒ^{2}およびＲ^{6}の各々は独立して、Ｆ、Ｃｌ、シアノ、ヒドロキシル、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、シクロプロピル、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＮＨ$_2$、および－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択され

る、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項１８】
R^2およびR^6の各々は独立して、－CH_3、－CD_3、Ｆ、およびＣｌから選択される、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項１９】
R^3およびR^5の各々は独立して、Ｈ、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシルから選択される、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２０】
R^3およびR^5の各々は独立してＨである、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２１】
R^4は、Ｈ、－$NR^{b1}R^{b2}$、－$NR^{b1}S(O)_vR^{b4}$、ならびにＮ、Ｏ、Ｓ、および$S(O)_2$から独立して選択される１個～２個のヘテロ原子または基を含む４員～６員ヘテロシクリルから選択される、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２２】
R^4は－NHR^{b2}であり、そしてここでR^{b2}は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および４員～６員ヘテロシクリルから選択される、請求項１～２１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２３】
R^4は、
【化３１３】

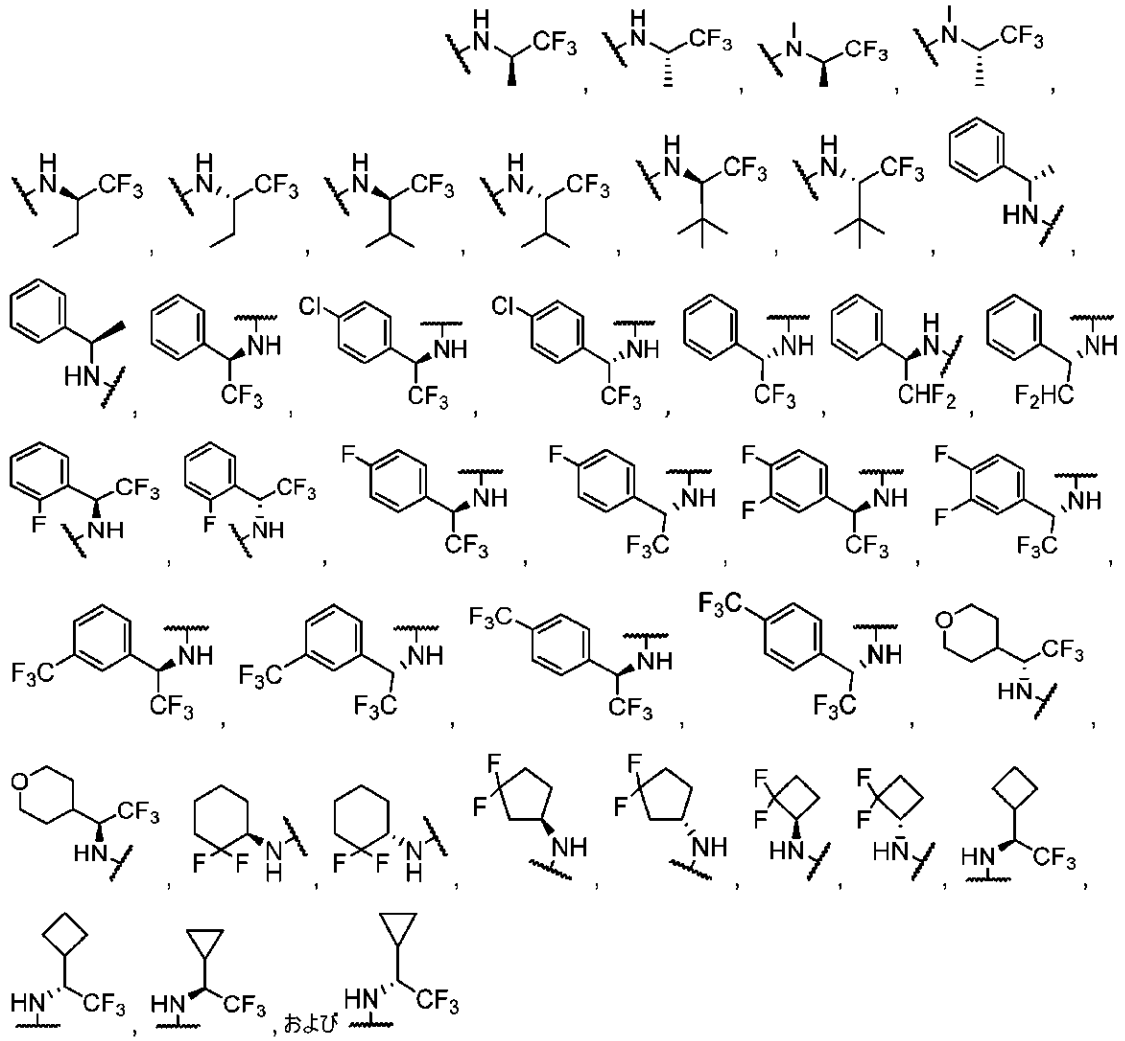


【化３１４】



から選択される、請求項１～２１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２４】
R^4は、

【化３１５】



から選択される、請求項１～２１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

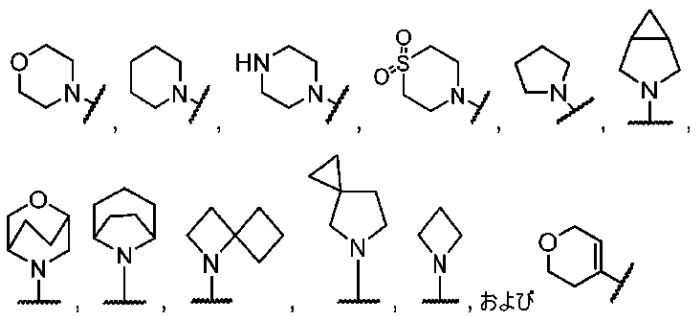
【請求項２５】

R^4は、１個～３個のR^bで必要に応じて置換された５員～６員ヘテロシクリルであり；ここで各R^bは独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから選択される、請求項１～２１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項２６】

R^4は、

【化３１６】



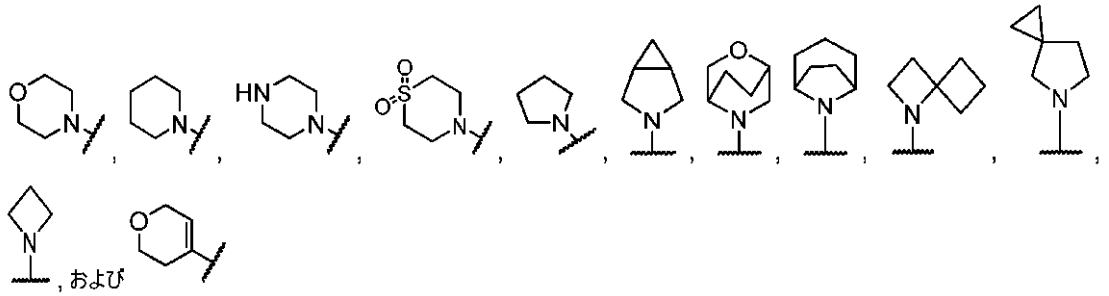
から選択され；ここで各R^4は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、C_1

～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシル、およびＣ１～４ハロアルキルから独立して選択される１個～２個のＲ^{b}で必要に応じて置換されている、請求項１～２１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項２７】

Ｒ^{4}は、

【化３１７】

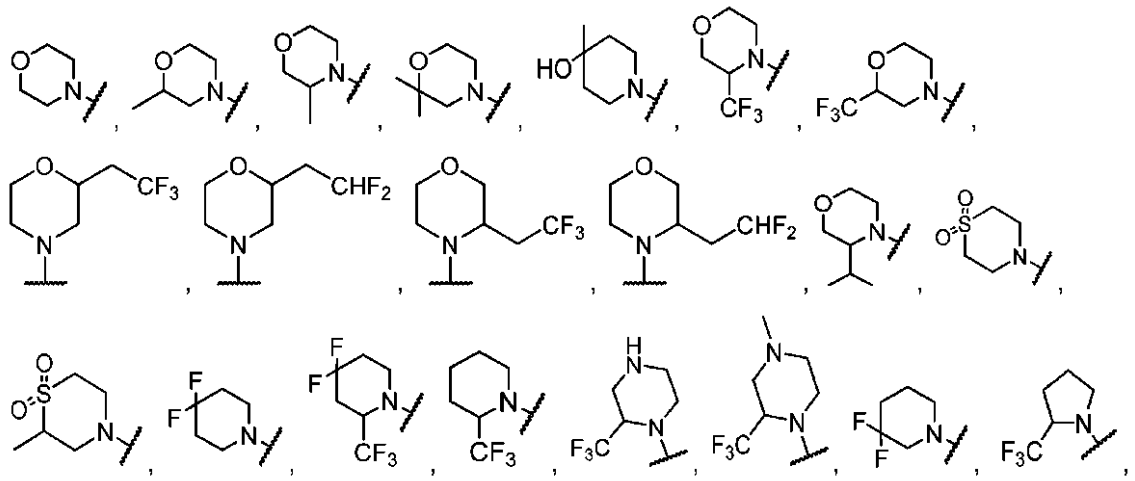


から選択され；ここで各Ｒ^{4}は、Ｆ、Ｃｌ、シアノ、ヒドロキシル、ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキル、および－ＣＨ$_{2}$Ｃ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～２個の基で必要に応じて置換されている、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

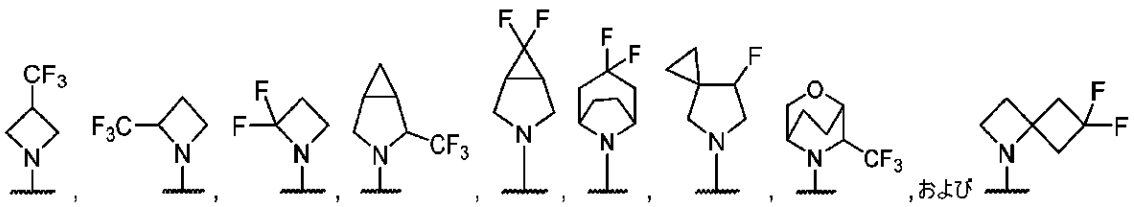
【請求項２８】

Ｒ^{4}は、

【化３１８】



【化３１９】

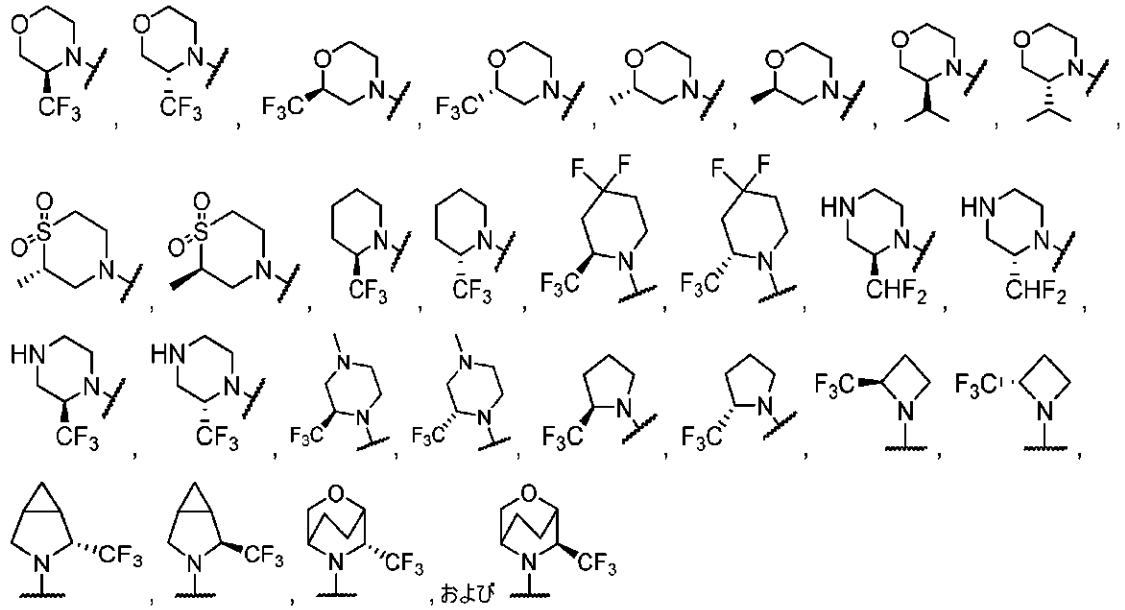


から選択される、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項２９】

Ｒ^{4}は、

【化３２０】



から選択される、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項３０】

R^4は－ＮＨＳ（Ｏ）$_2R^{b4}$であり；そしてここでR^{b4}は、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、およびフェニルから選択され；そしてここでフェニルは、ハロ、および$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択される１個または２個の基で必要に応じて置換されたピリジニルまたはトリアゾリルで必要に応じて置換されている、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

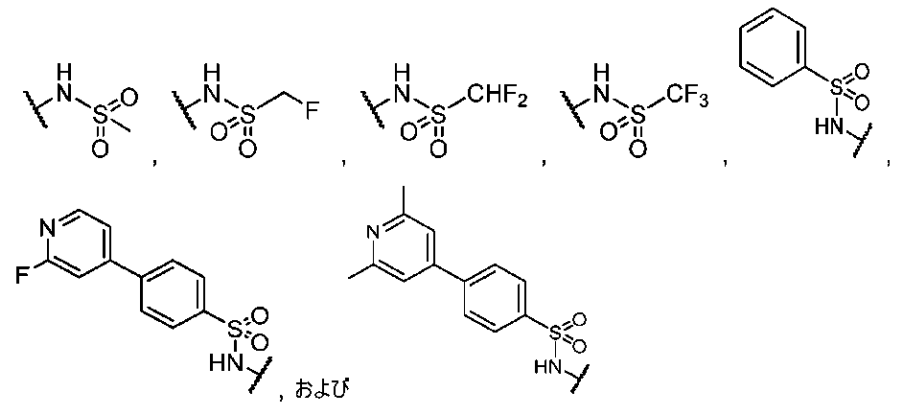
【請求項３１】

R^4は－ＮＨＳ（Ｏ）$_2R^{b4}$であり；そしてここでR^{b4}は、－CH_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、およびフェニルから選択され；そしてここでフェニルは、ハロ、および$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択される１個または２個の基で必要に応じて置換されたピリジニルまたはトリアゾリルで必要に応じて置換されている、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項３２】

R^4は、

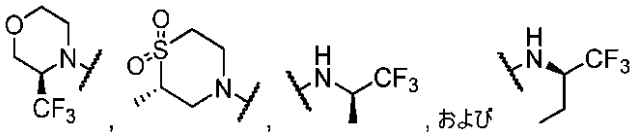
【化３２１】



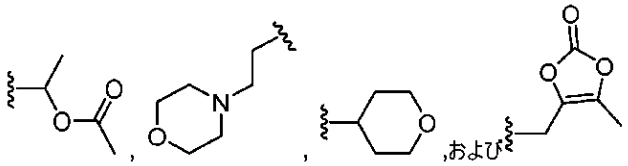
から選択される、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項３３】

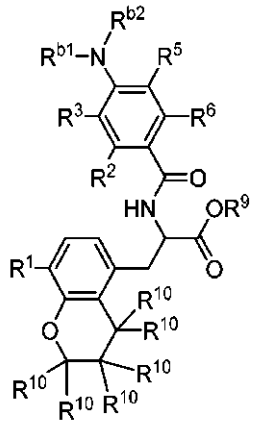
R^4は、
【化３２２】



から選択される、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項３４】
R^7およびR^8の各々はＨである、請求項１～３３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項３５】
R^7、R^8、R^{10}およびR^{11}の各々はＨである、請求項１～３３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項３６】
R^9は、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、－$CH_2C(O)N(CH_3)_2$、－$(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$、－$CH_2-O-C(O)CH_3$、－$(CH_2)_2-O-C(O)CH_3$、－$CH_2-O-C(O)C(CH)_3$、－$(CH_2)_2-O-C(O)C(CH)_3$、－$CH_2-O-C(O)-O-CH_3$、－$CH_2-O-C(O)-O-CH_2CH_3$、－$CH_2-O-C(O)-O-CH(CH_3)_2$、－$CH_2-O-C(O)-O-C(CH_3)_3$、－$(CH_2)_2C(O)CH_3$、
【化３２３】

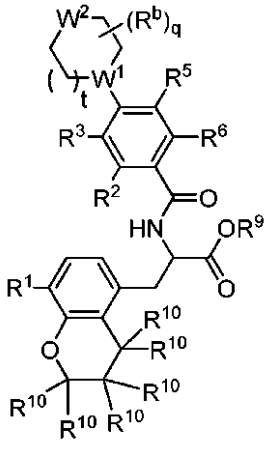


から選択される、請求項１～３５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項３７】
R^9はＨである、請求項１～３６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項３８】
式（ＩＩａ）：
【化３２４】



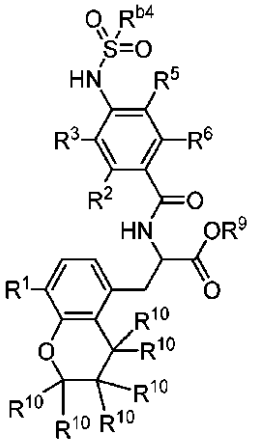
(IIa)

の構造を有する、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項３９】
式（ＩＩｂ）：
【化３２５】



(IIb)

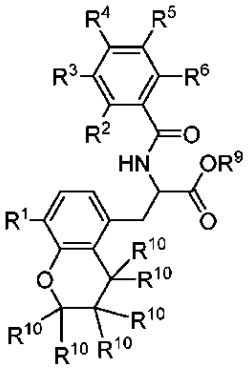
の構造を有し、式（ＩＩｂ）において：
W^1は、CR^{31}およびＮから選択され；
W^2は、$CR^{31}R^{31}$、NR^{32}、Ｏ、および$S(O)_2$から選択され；
各R^{31}は独立して、ＨおよびＲ^{b}から選択され；
R^{32}は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルから選択され；
ｑは、０、１、２、および３から選択され；そして
ｔは０または１である、
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４０】
式（ＩＩｃ）：
【化３２６】



(IIc)

の構造を有する、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４１】
式（ＩＩｄ）：

【化３２７】

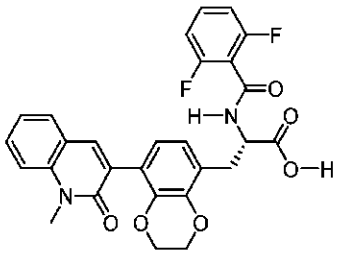


(IId)

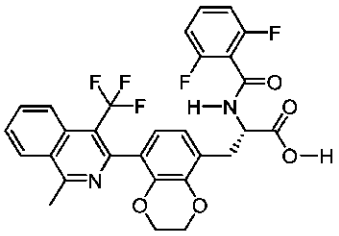
の構造を有する、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項４２】

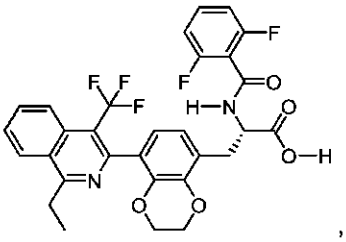
【化３２８】



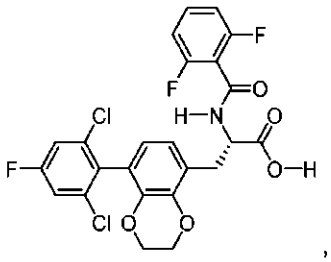
,



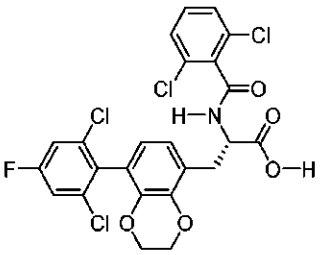
,



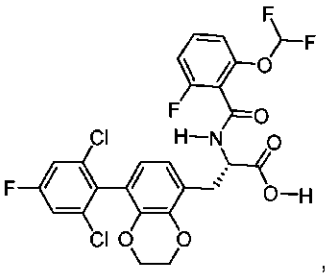
,



,

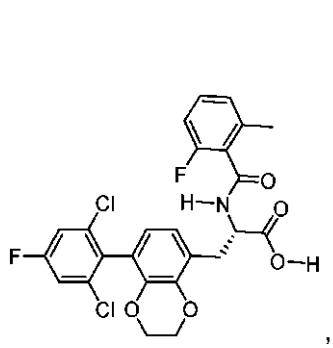
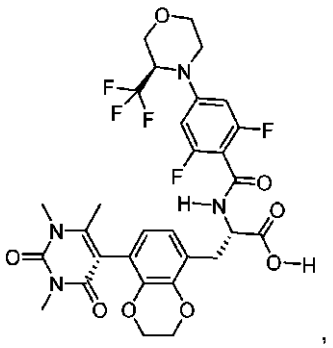
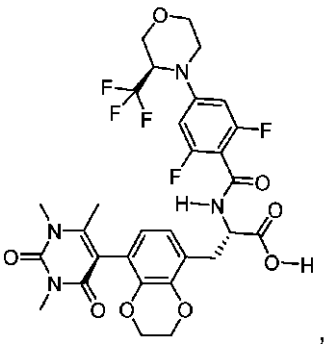
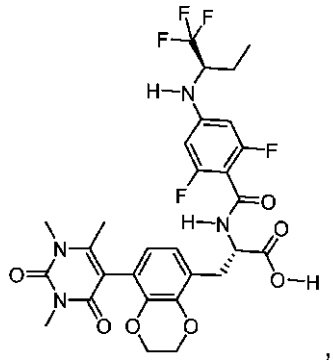
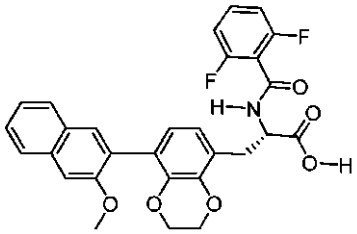
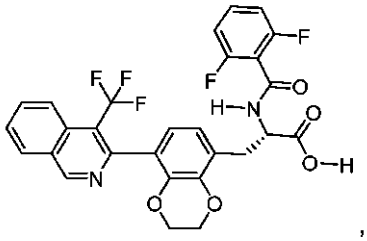
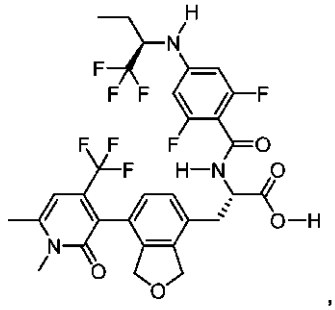
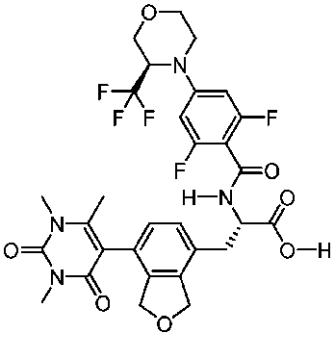
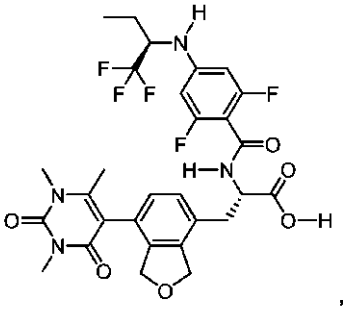
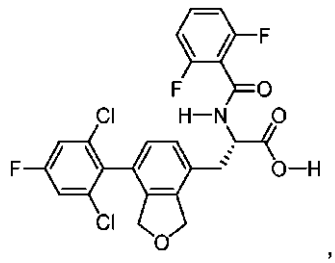
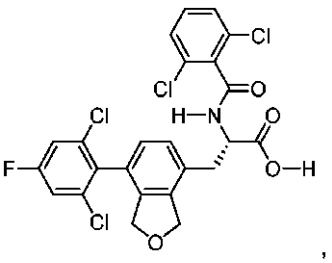
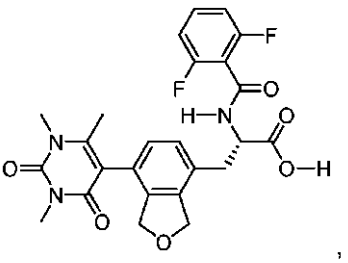


,



,

【化３２９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

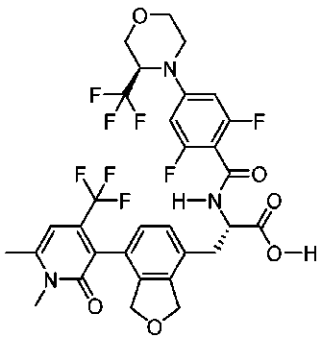
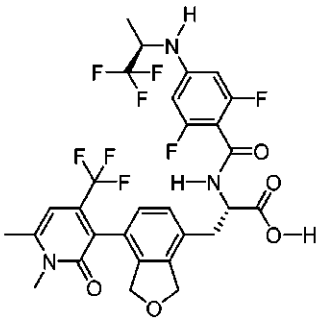
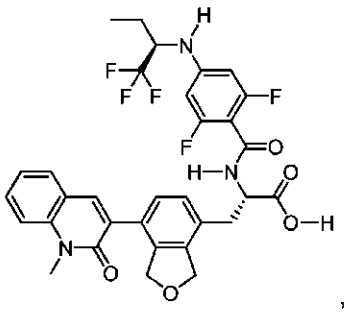
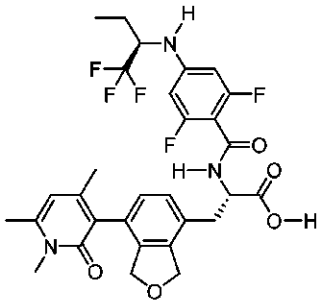
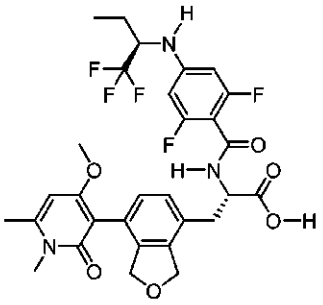
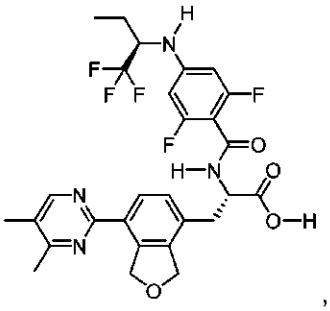
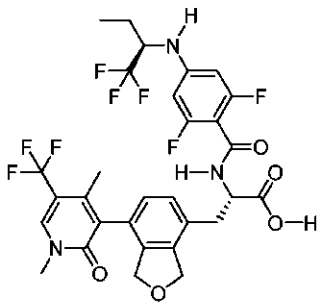
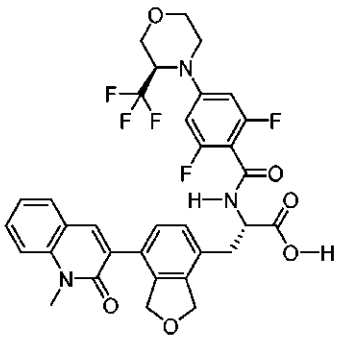
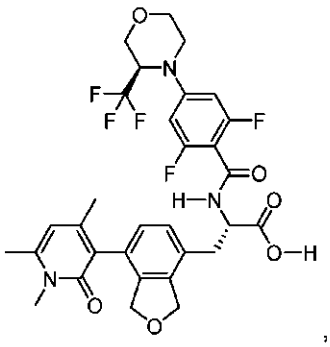
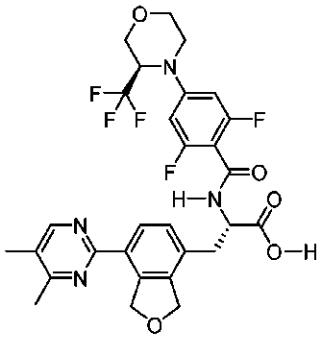
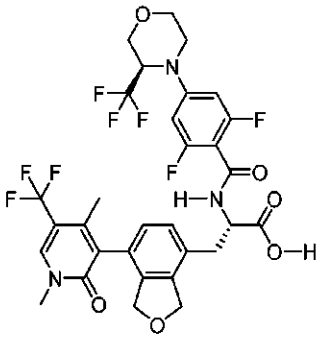
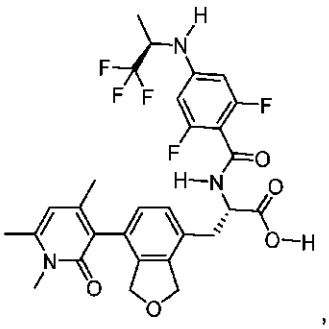
20

30

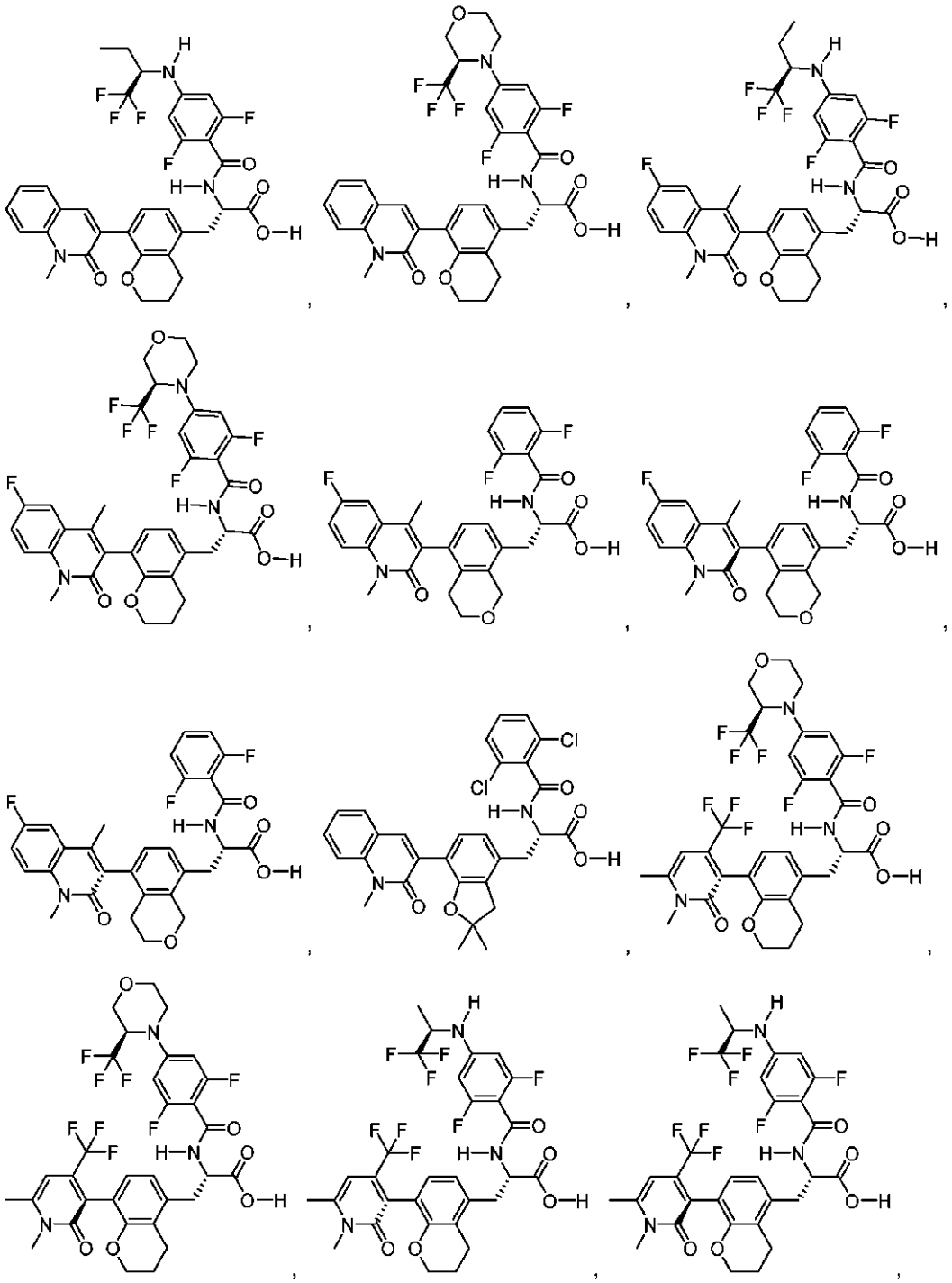
40

50

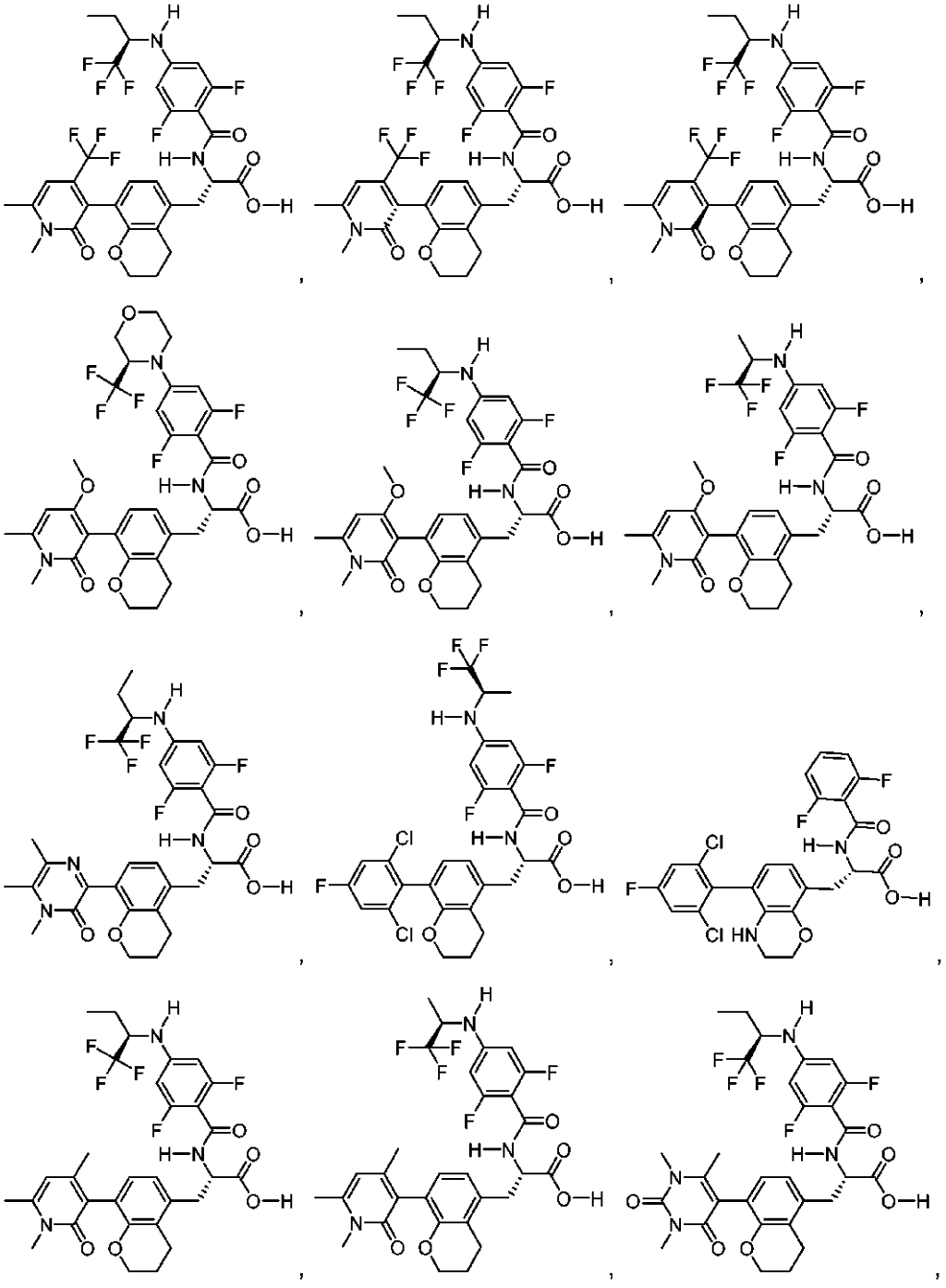
【化３３０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
40
50

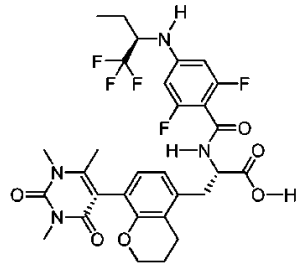
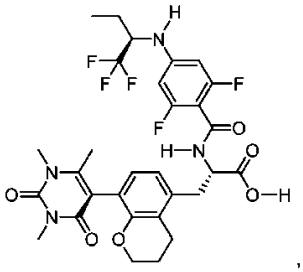
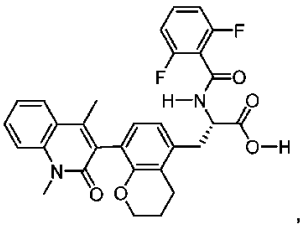
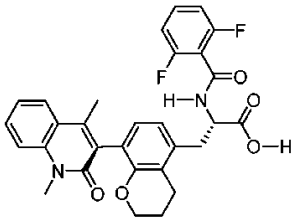
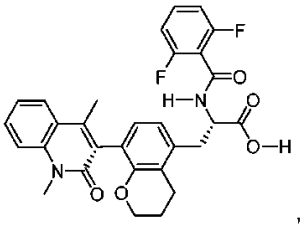
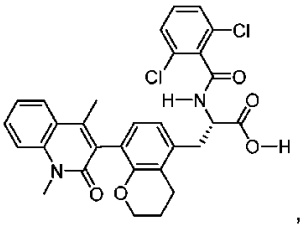
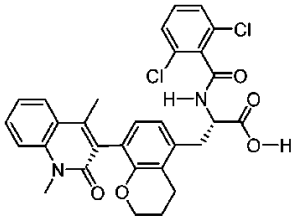
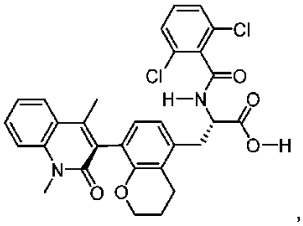
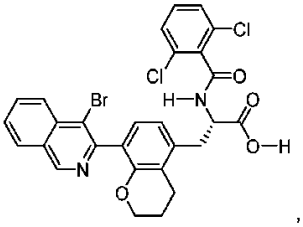
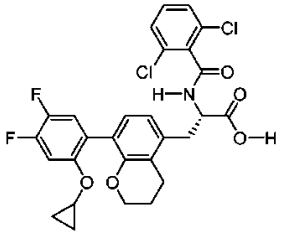
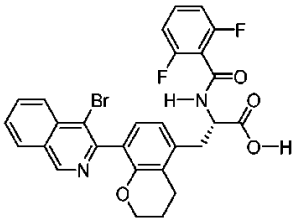
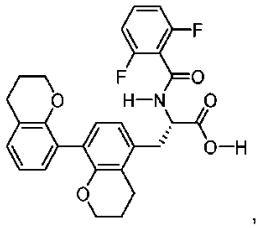
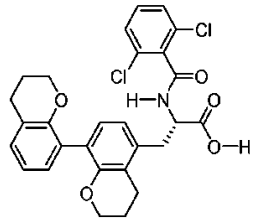
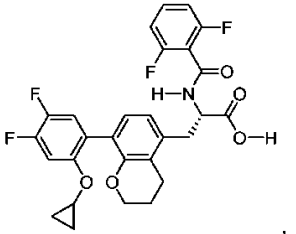
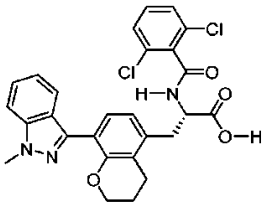
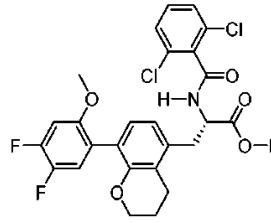
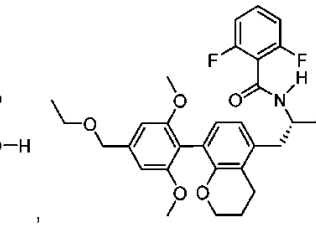
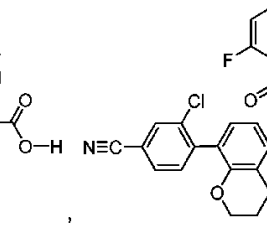
【化３３１】



【化３３２】



【化３３３】

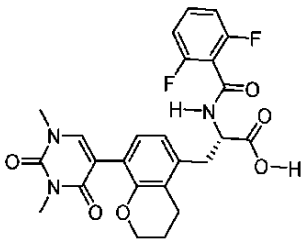
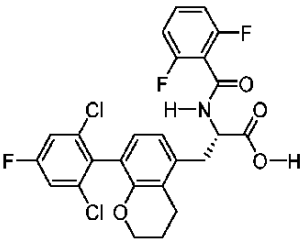
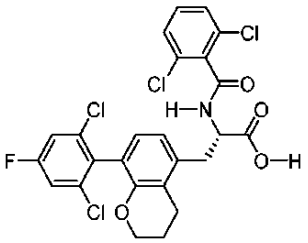
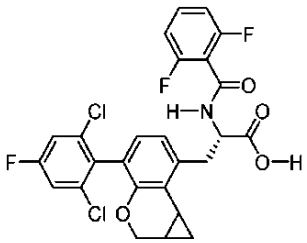
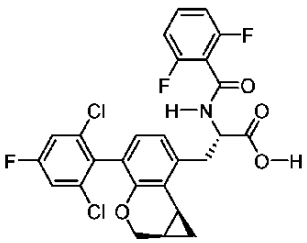
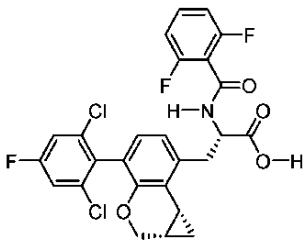
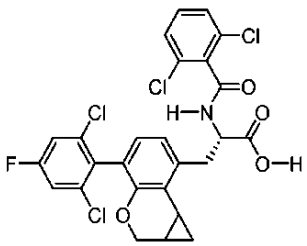
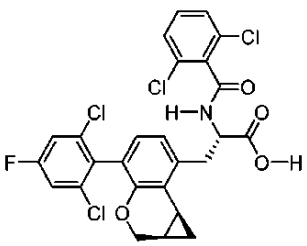
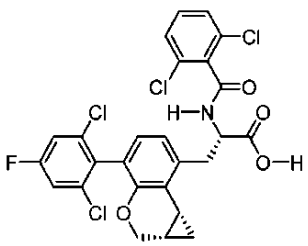
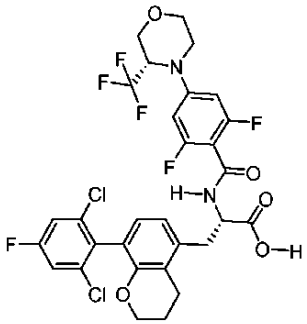
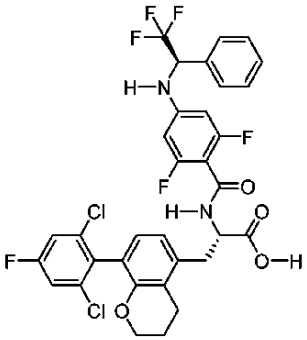
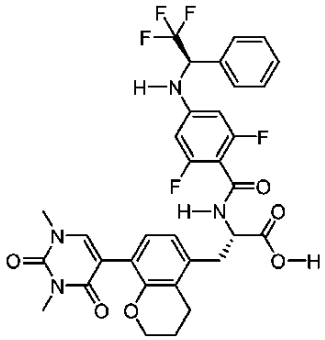
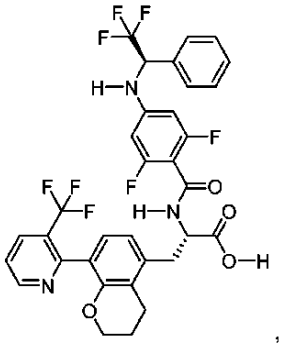
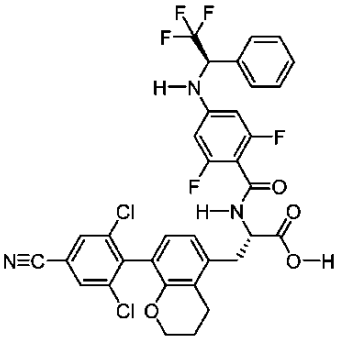
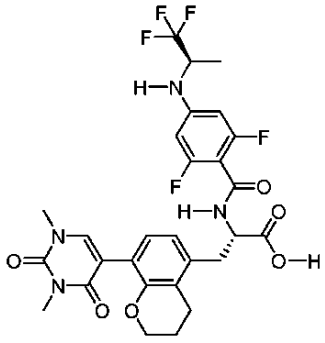

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

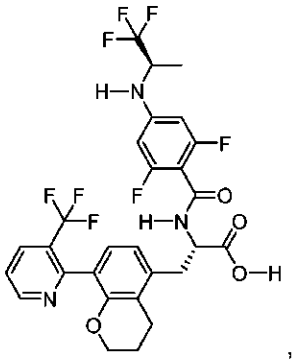
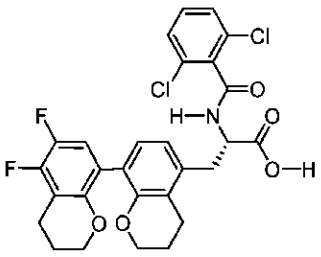
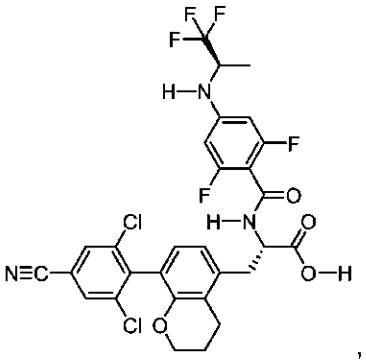
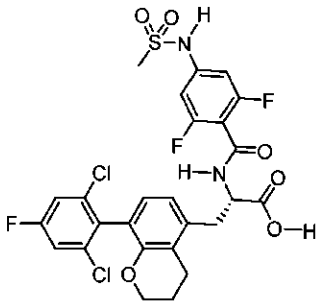
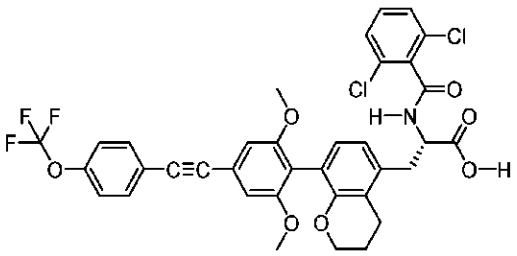
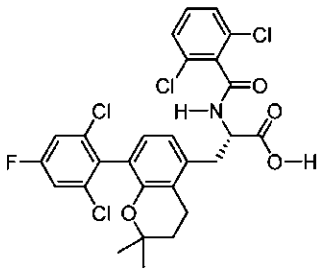
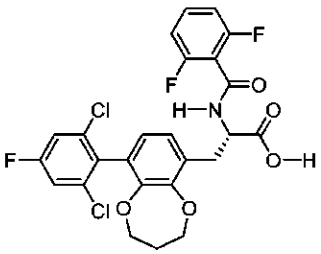
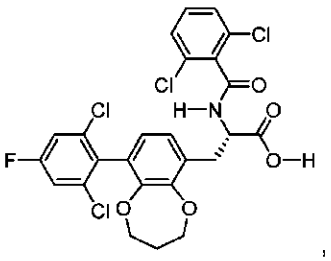
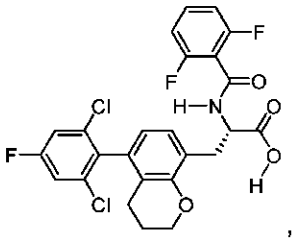
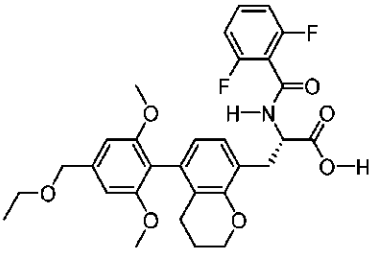
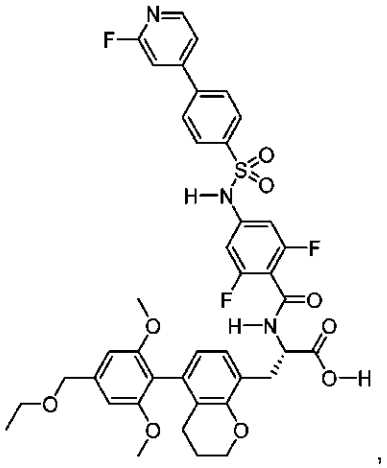
,

,

【化３３４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化３３５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

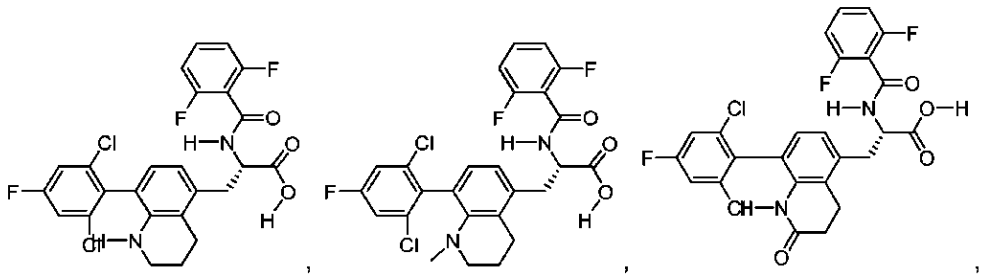
20

30

40

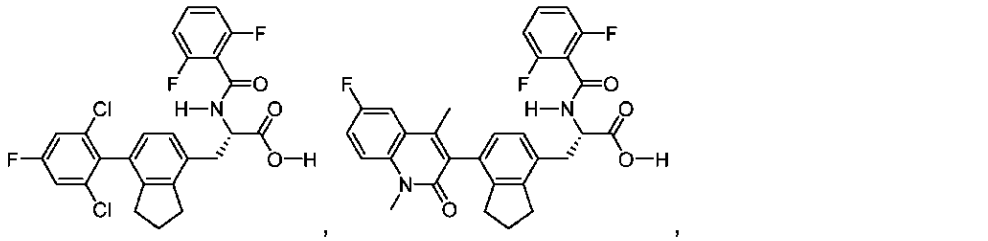
50

【化３３６】

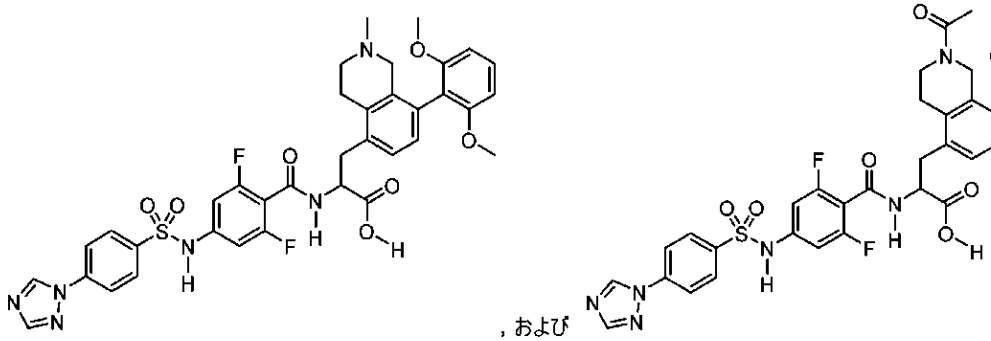

,

,

,


,

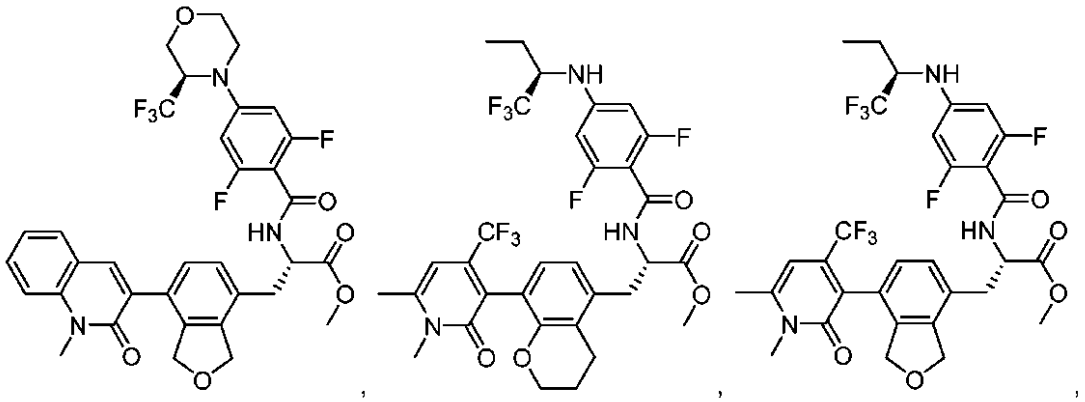
,


,および

から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項４３】

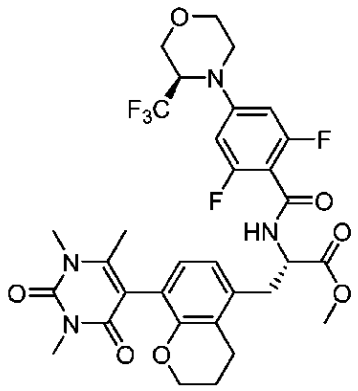
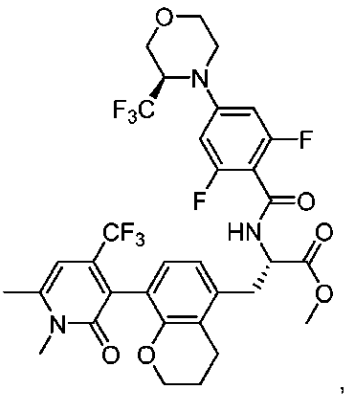
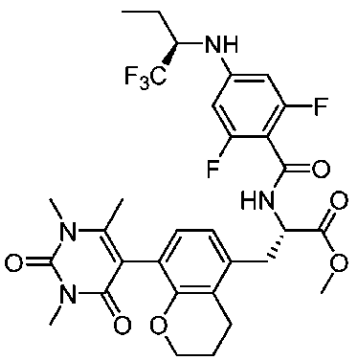
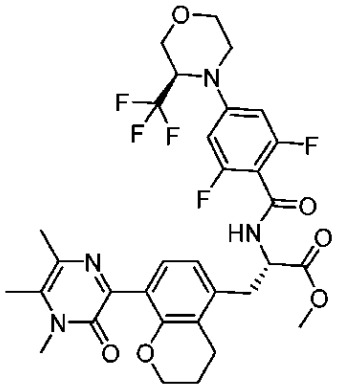
【化３３７】


,

,

,

【化３３８】


,

,

, および


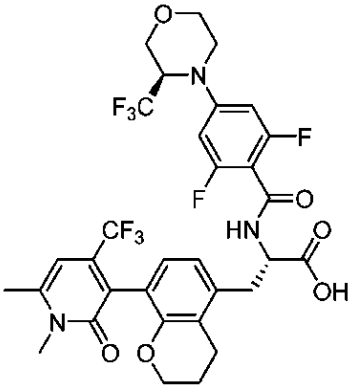
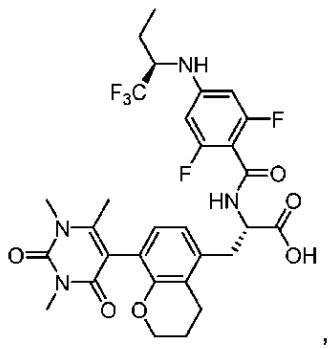
から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項４４】

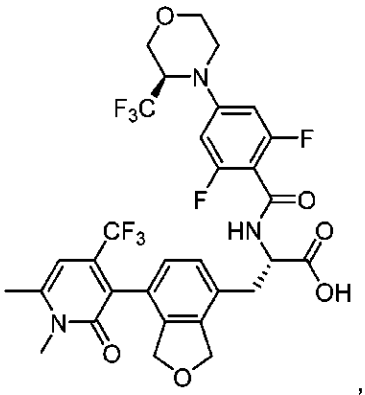
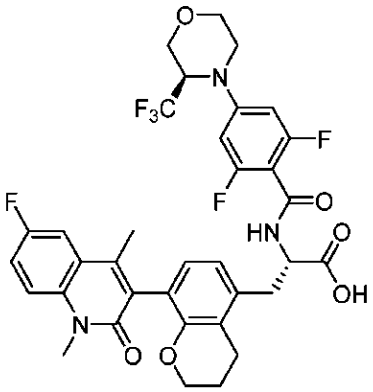
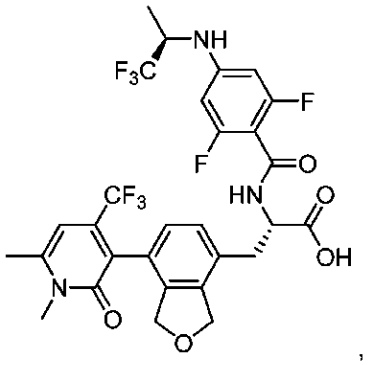
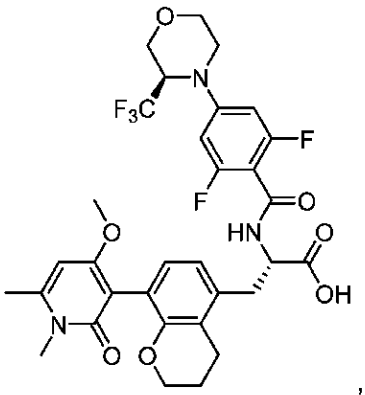
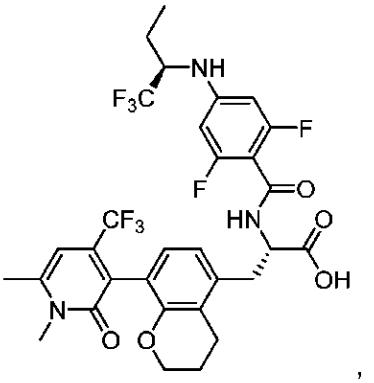
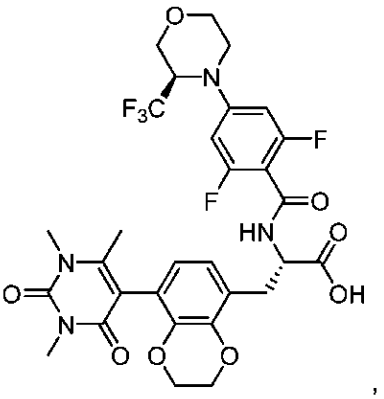
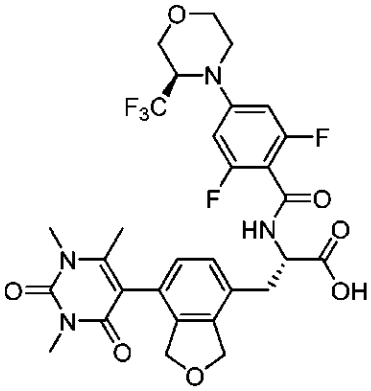
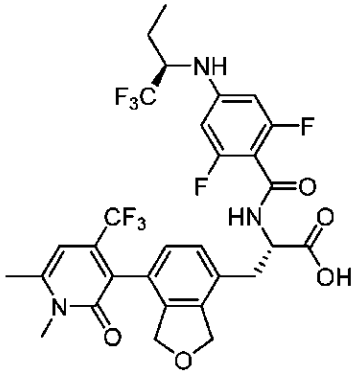
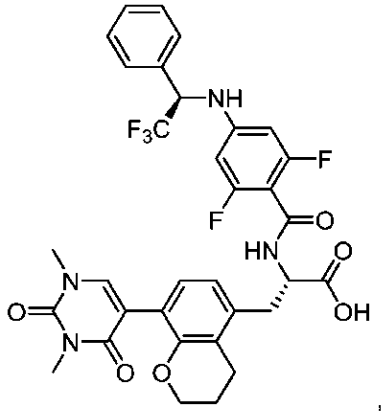
化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、

前記化合物が、

【化３３９】


,

,

【化３４０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

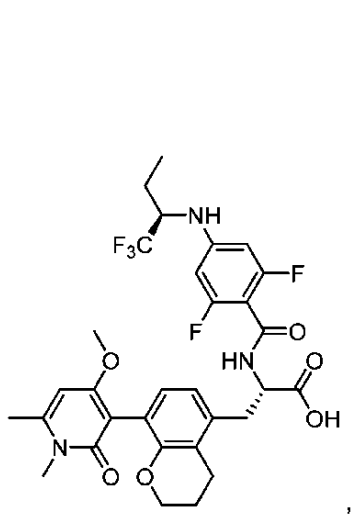
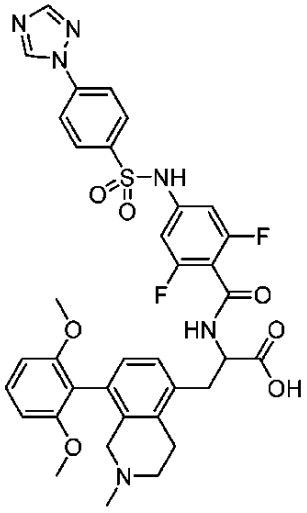
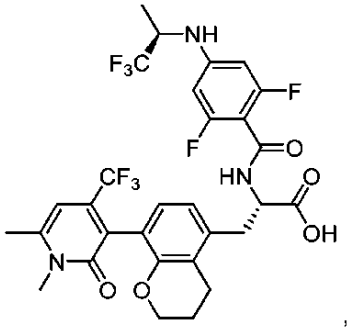
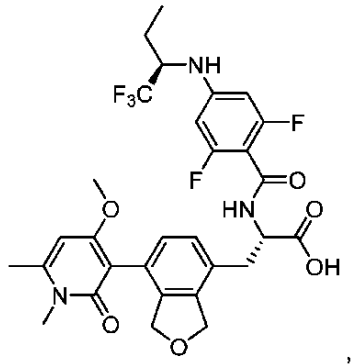
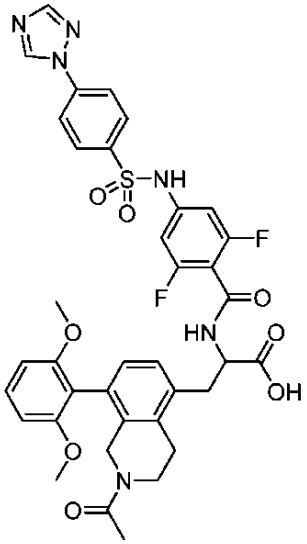
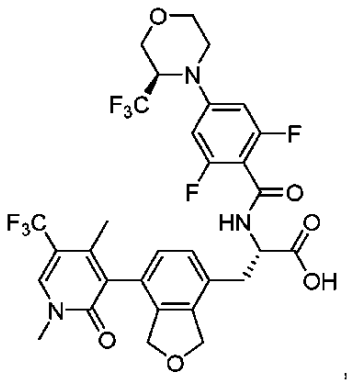
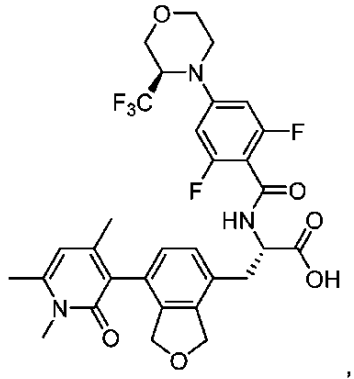
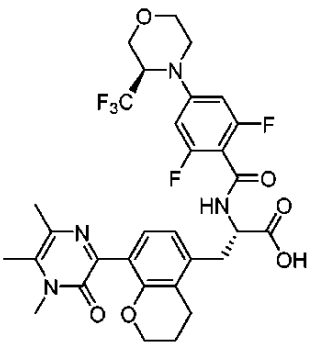
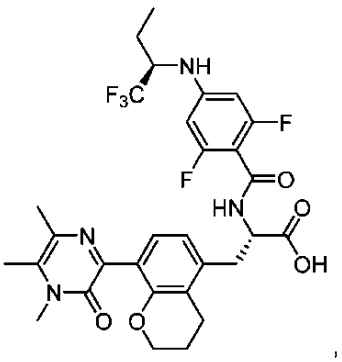
20

30

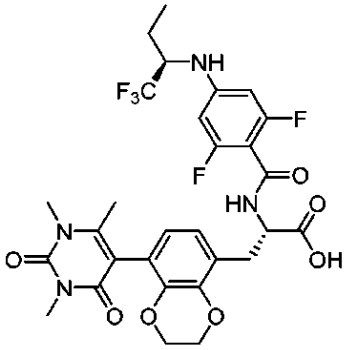
40

50

【化３４１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,および

【化３４２】

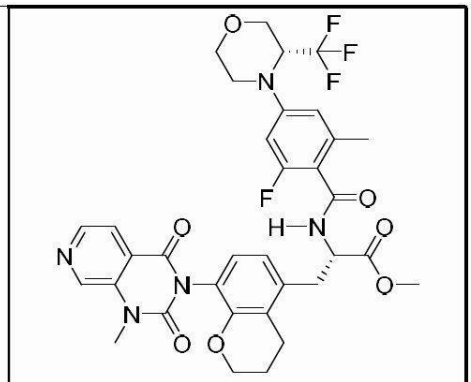
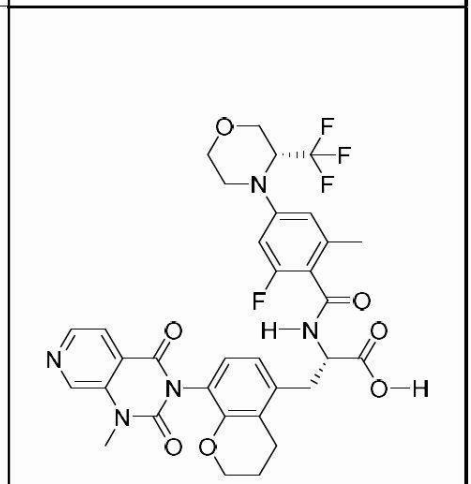
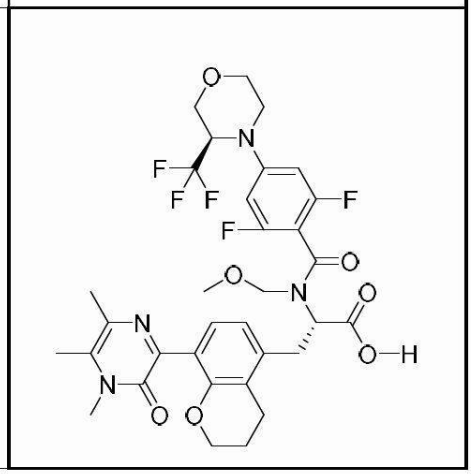


から選択される、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

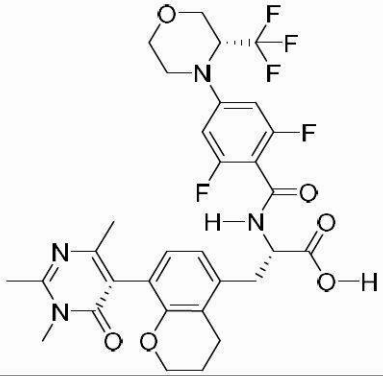
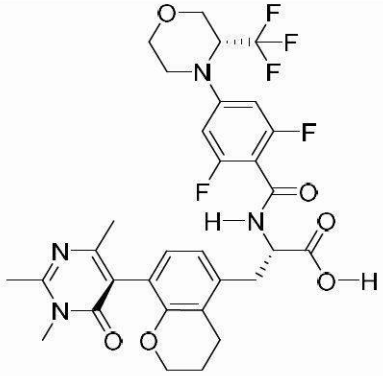
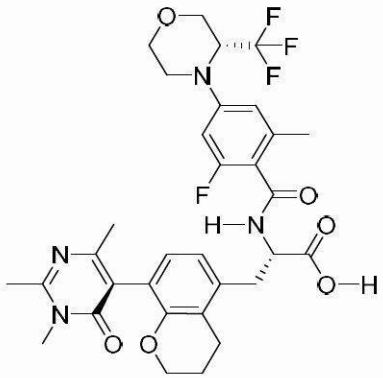
【請求項４５】

以下：

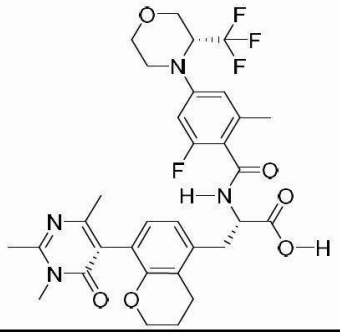
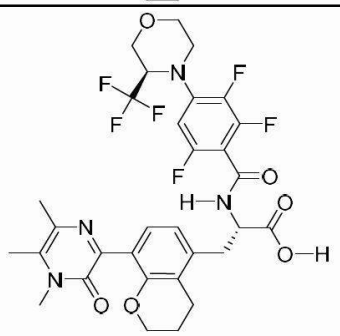
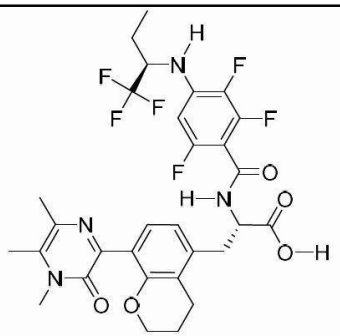
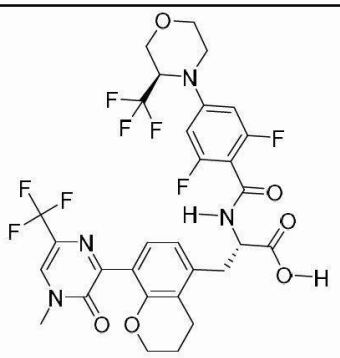
【化１１４】

114	
115	
116	

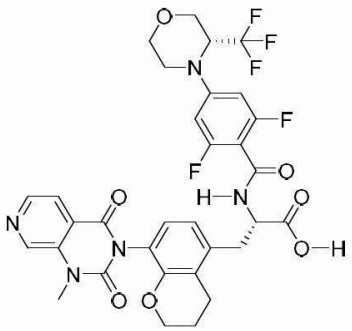
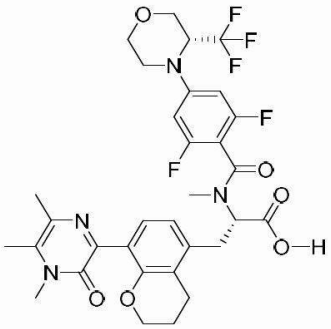
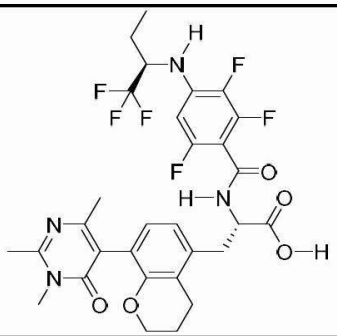
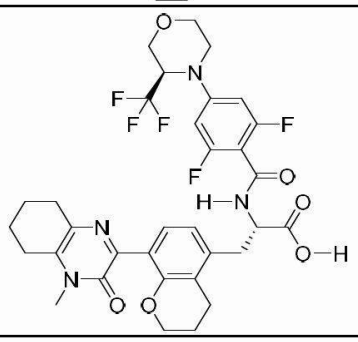
【化１１７】

117	
118	
119	

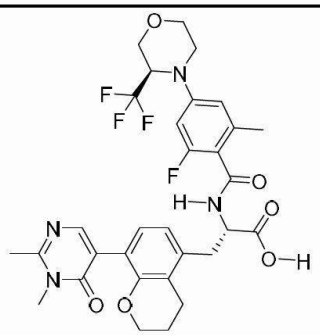
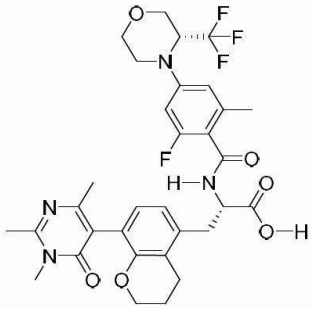
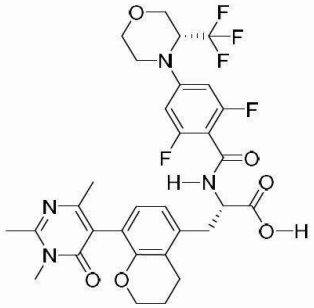
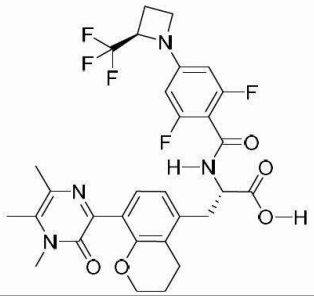
【化１２０】

120	
121	
122	
123	

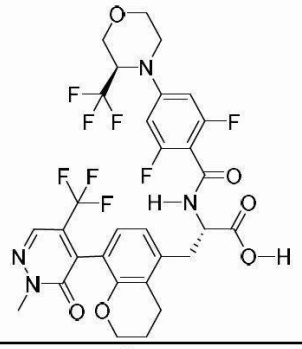
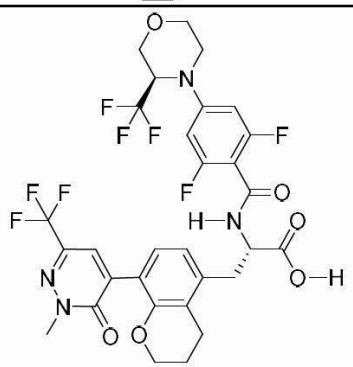
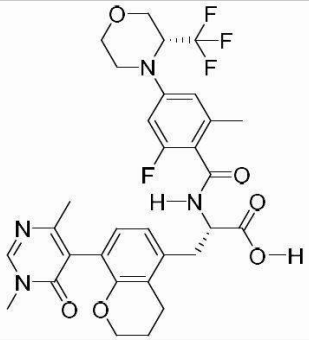
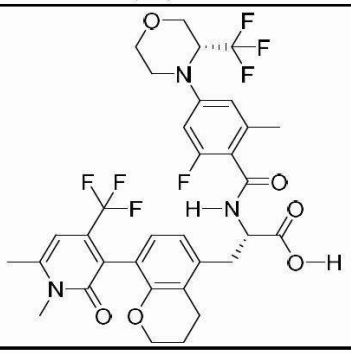
【化１２４】

124	
125	
126	
127	

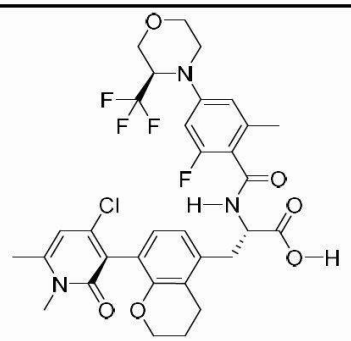
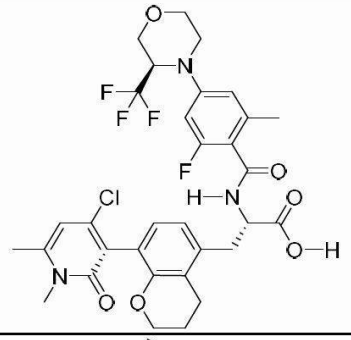
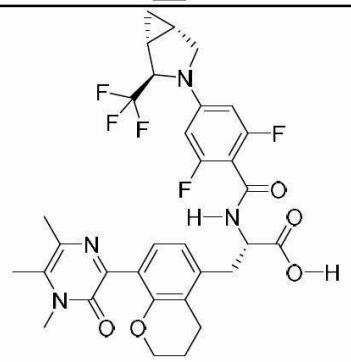
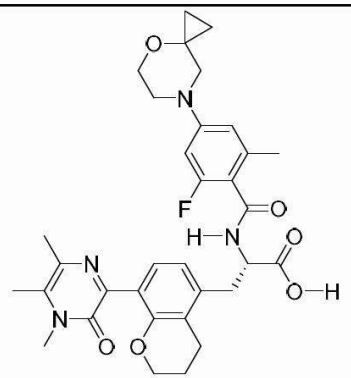
【化１２８】

128	
129	
130	
131	

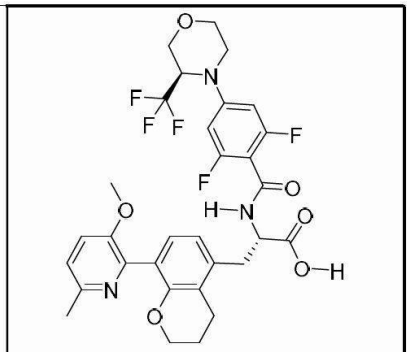
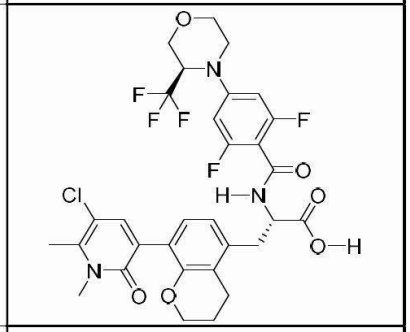
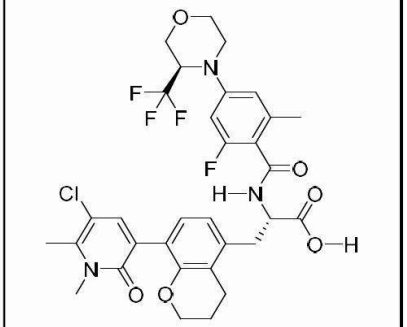
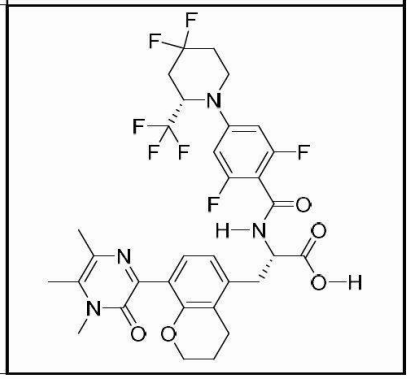
【化１３２】

132	
133	
134	
135	

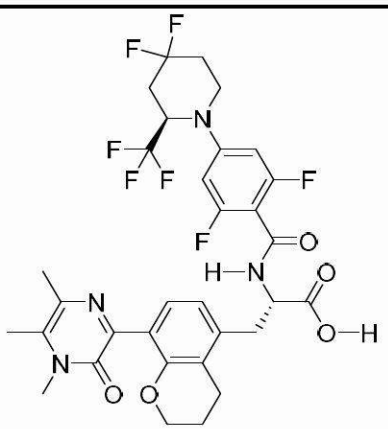
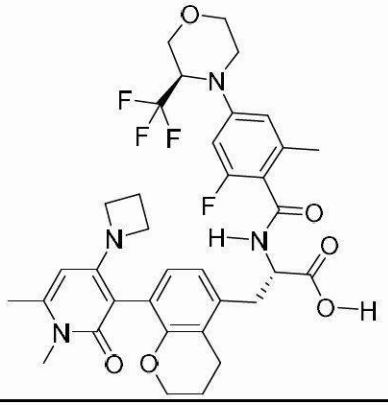
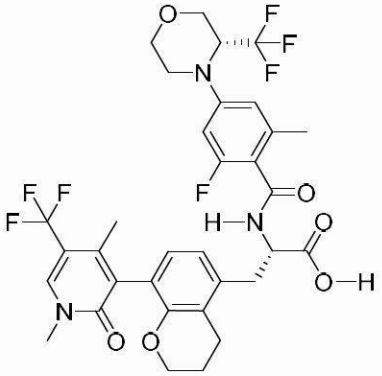
【化１３６】

136	
137	
138	
139	

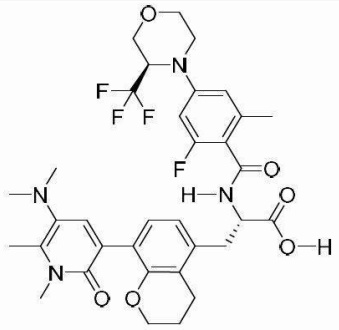
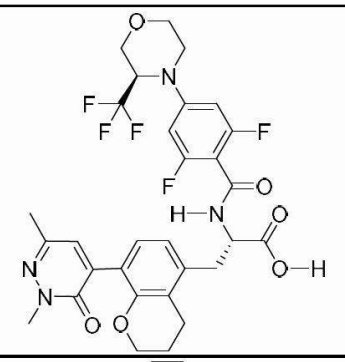
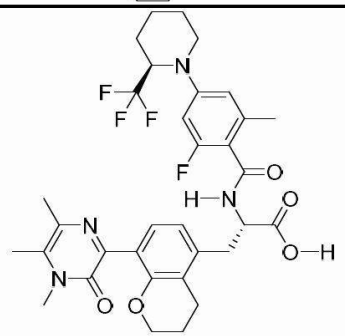
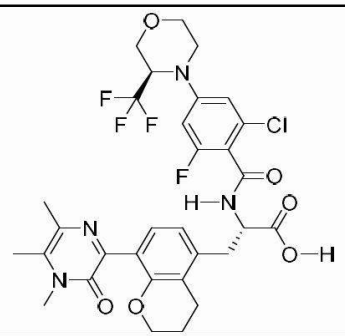
【化１４０】

140	
141	
142	
143	

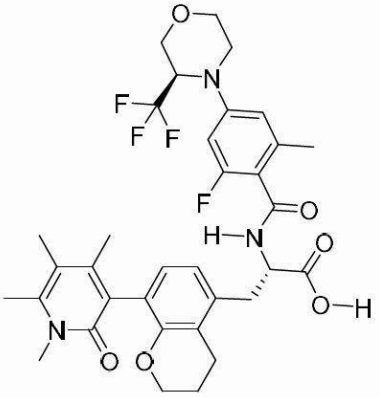
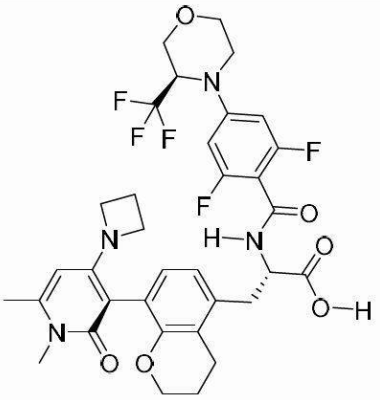
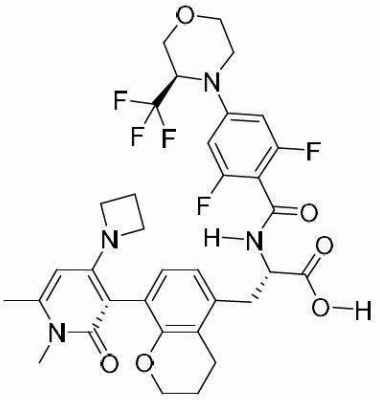
【化１４４】

144	
145	
146	

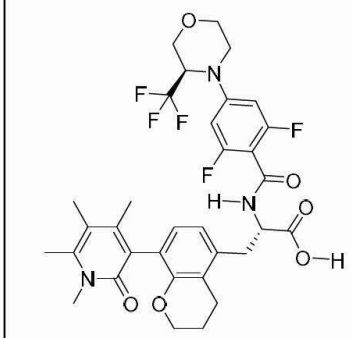
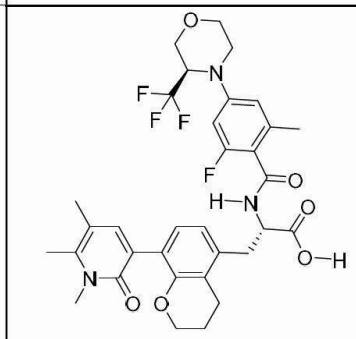
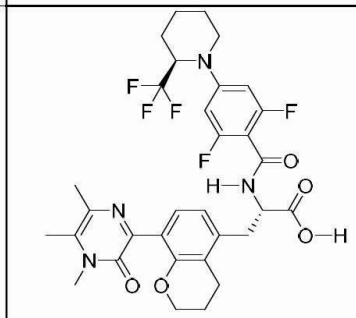
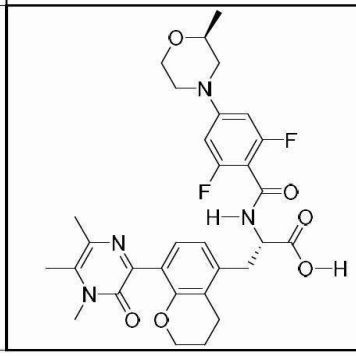
【化１４７】

147	
148	
149	
150	

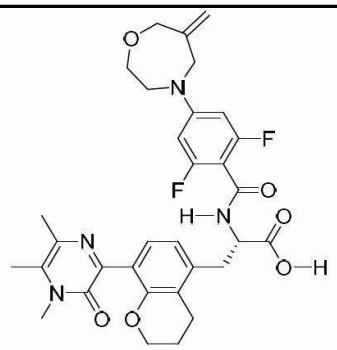
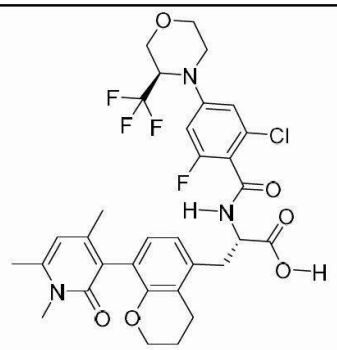
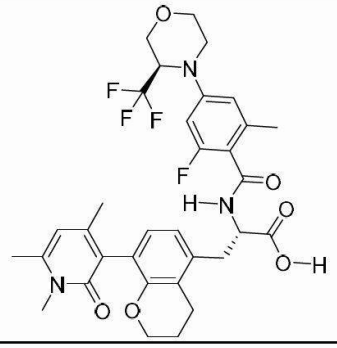
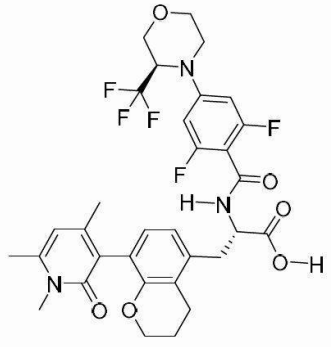
【化１５１】

151	
152	
153	

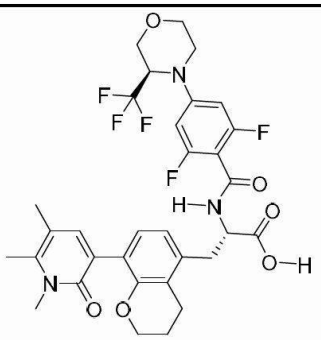
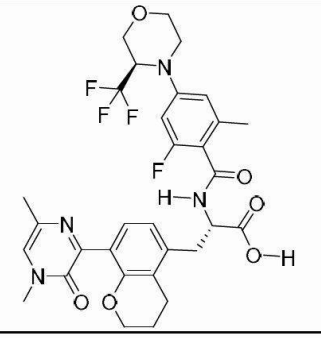
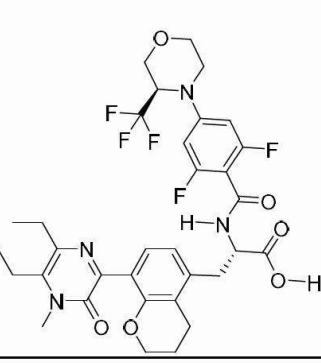
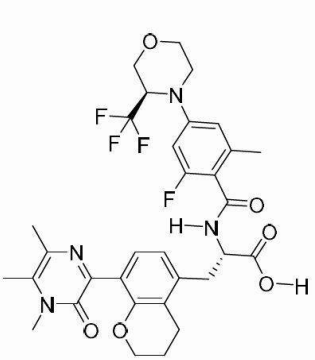
【化１５４】

154	
155	
156	
157	

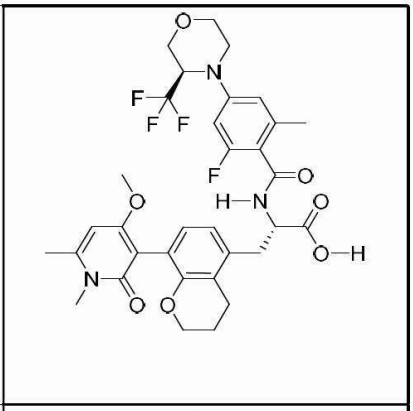
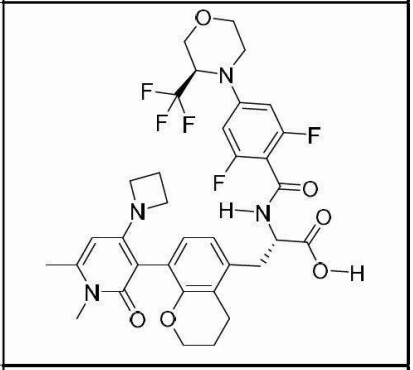
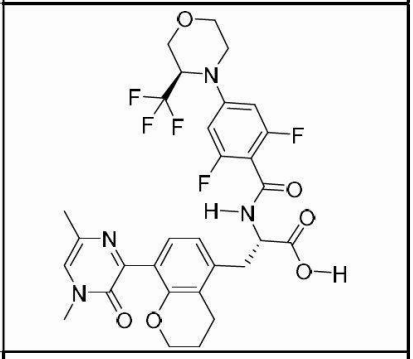
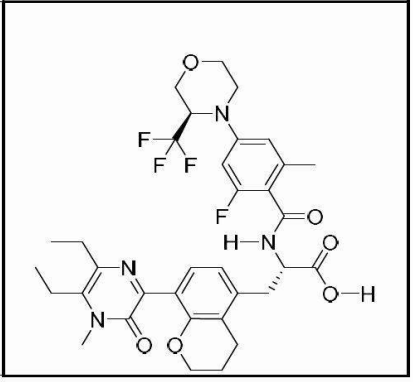
【化１５８】

158	
159	
160	
161	

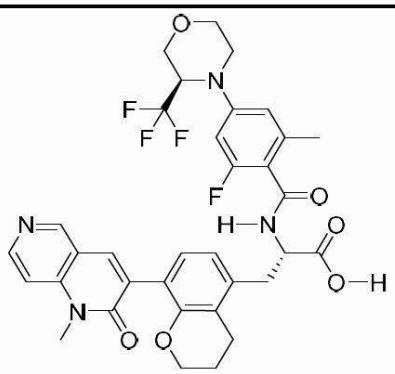
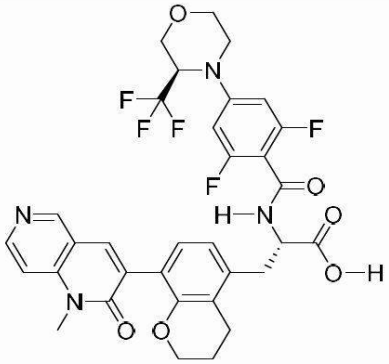
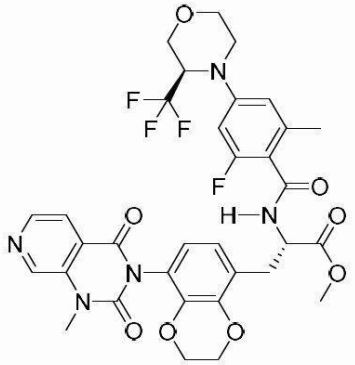
【化１６２】

162	
163	
164	
165	

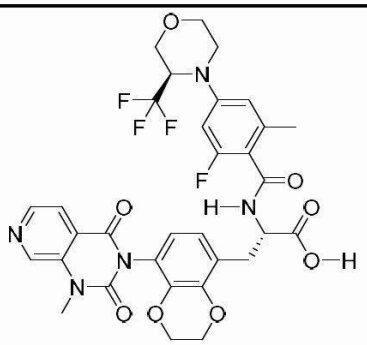
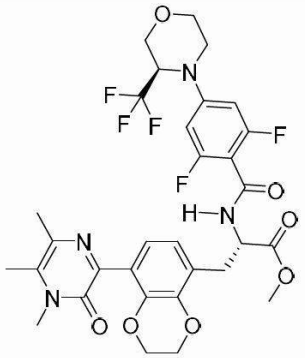
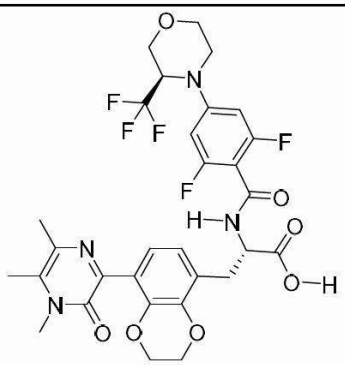
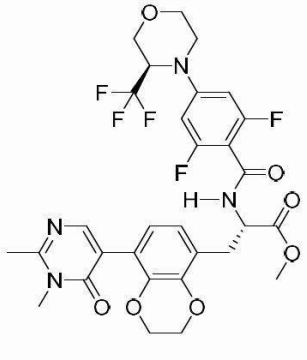
【化１６６】

166	
167	
168	
169	

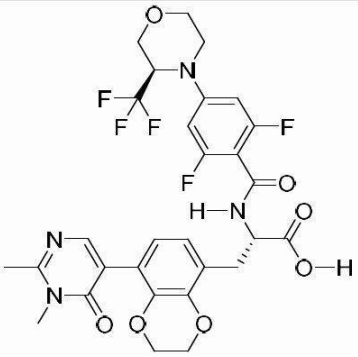
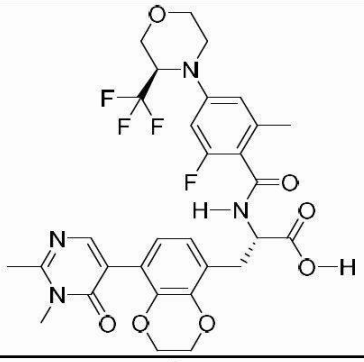
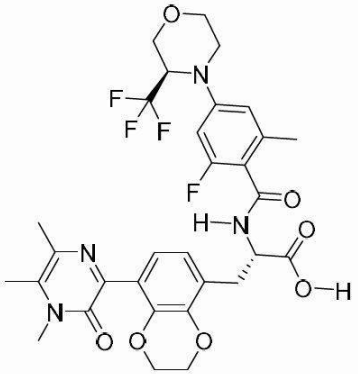
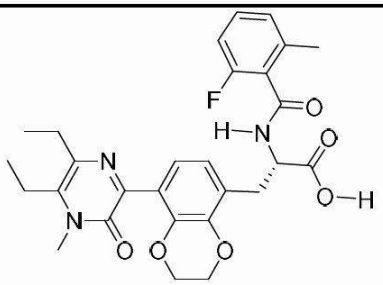
【化１７０】

170	
171	
172	

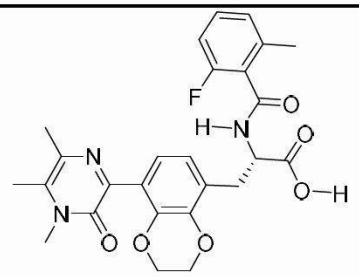
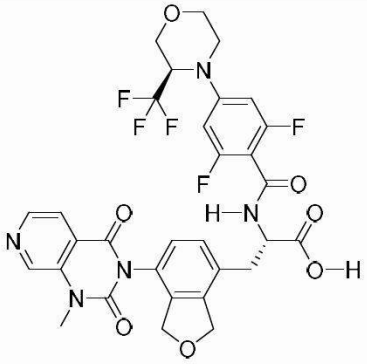
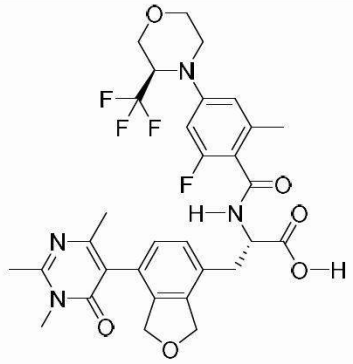
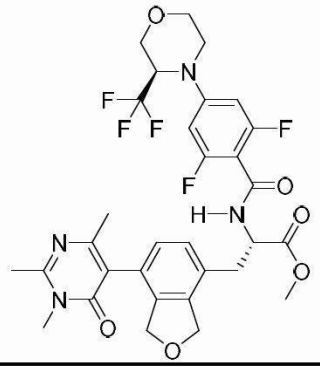
【化１７３】

173	
174	
175	
176	

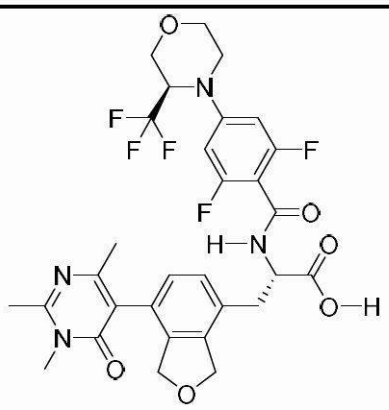
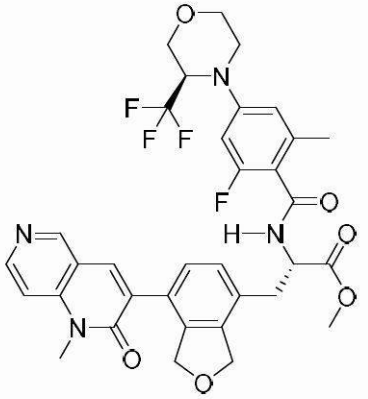
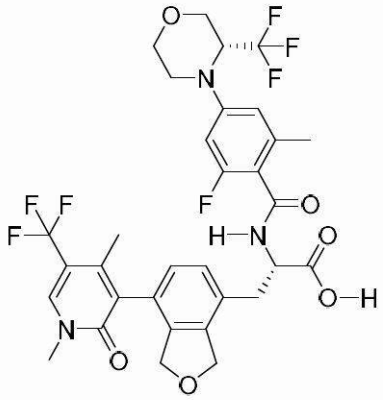
【化１７７】

177	
178	
179	
180	

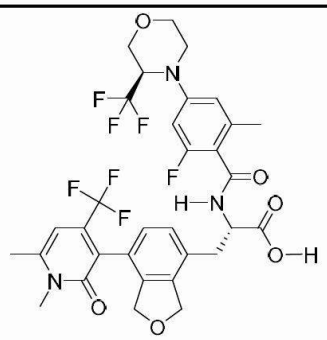
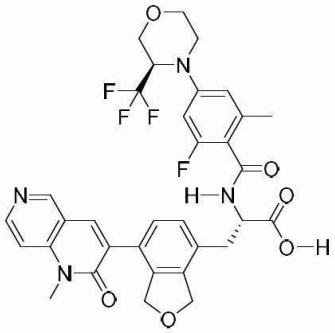
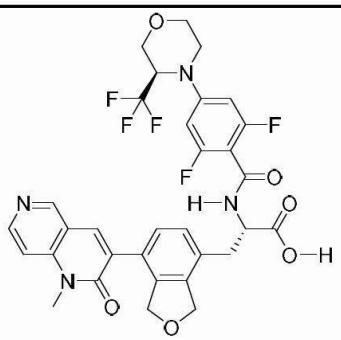
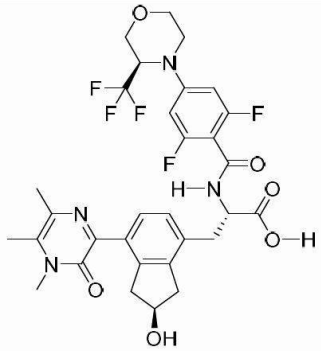
【化１８１】

181	
182	
183	
184	

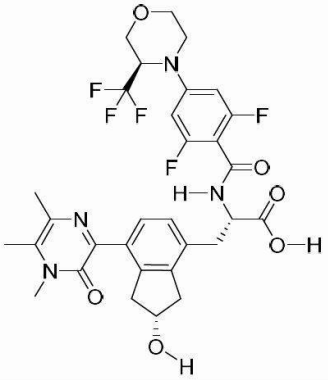
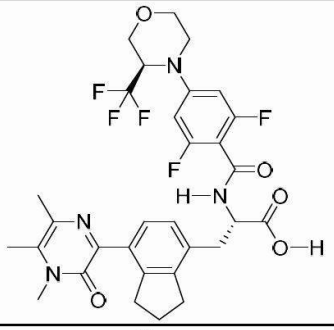
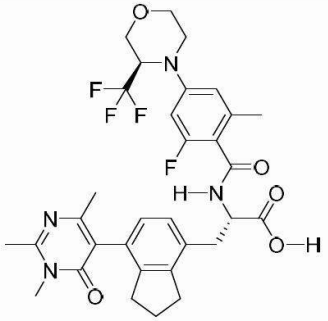
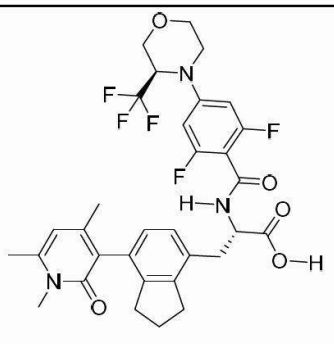
【化１８５】

185	
186	
187	

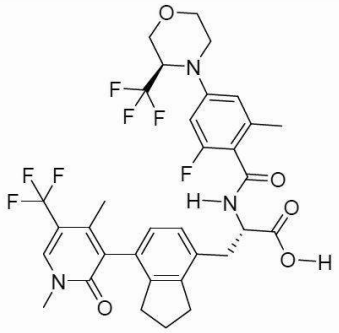
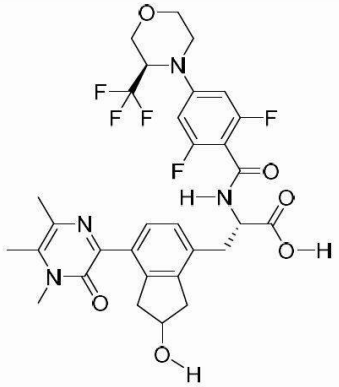
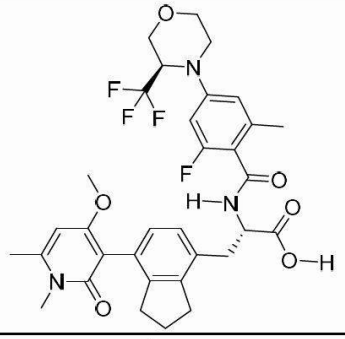
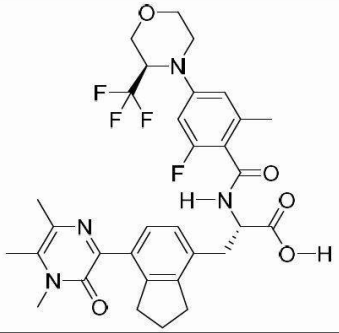
【化１８８】

188	
189	
190	
191	

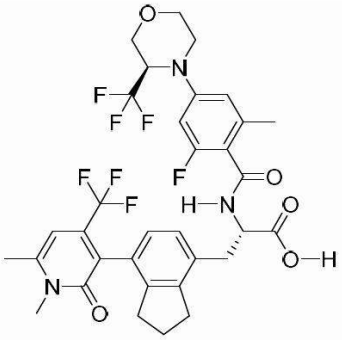
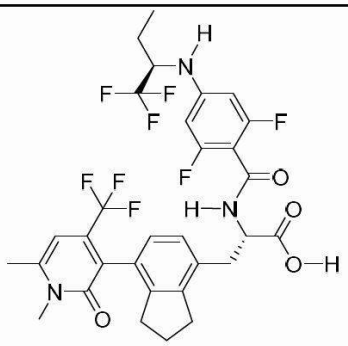
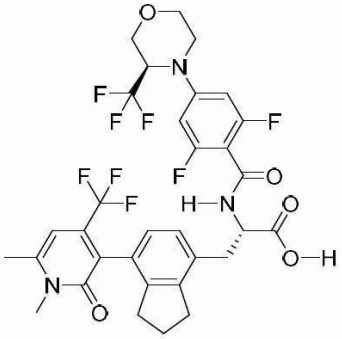
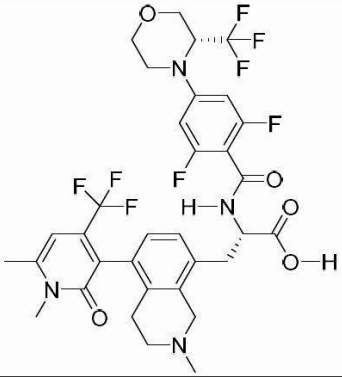
【化１９２】

192	
193	
194	
195	

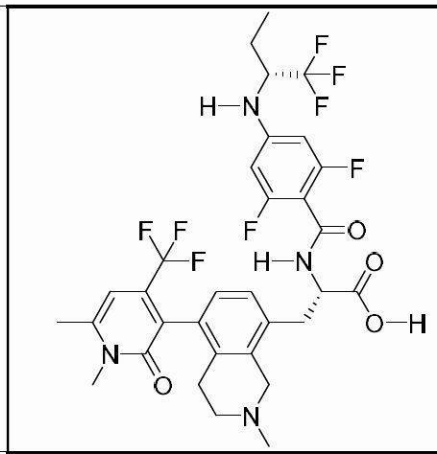
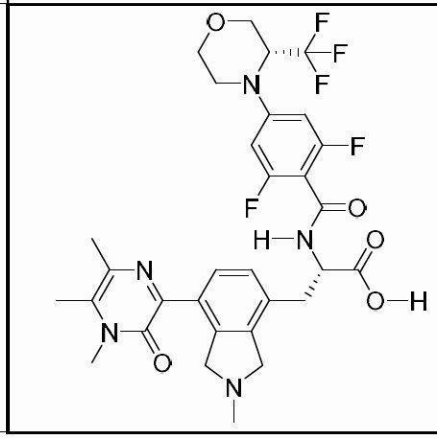
【化１９６】

196	
197	
198	
199	

【化２００】

200	
201	
202	
203	

【化２０４】

204	
205	

から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項４６】

請求項１～４５のいずれかに記載の化合物、および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項４７】

第二の治療剤をさらに含有する、請求項４６に記載の薬学的組成物。

【請求項４８】

α４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態を処置するため、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項４６もしくは４７に記載の組成物を含有する、組成物。

【請求項４９】

前記疾患または状態が炎症性疾患である、請求項４８に記載の組成物。

【請求項５０】

前記疾患または状態が炎症性腸疾患（ＩＢＤ）である、請求項４８または４９に記載の組成物。

【請求項５１】

α４β７インテグリンにより少なくとも部分的に媒介される疾患または状態の処置において使用するための、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含有する、組成物。

【請求項５２】

炎症性疾患の処置において使用するための、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含有する、組成物。

【請求項５３】

炎症性腸疾患（ＩＢＤ）の処置において使用するための、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含有する、組成物。

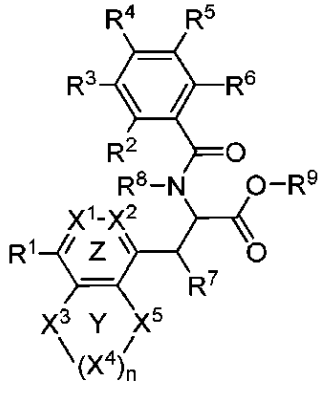
【請求項５４】
α４β７インテグリンにより少なくとも部分的に媒介される疾患または状態を処置するための医薬の製造における、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含有する、組成物。
【請求項５５】
炎症性疾患を処置するための医薬の製造における、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の使用。
【請求項５６】
炎症性腸疾患（ＩＢＤ）を処置するための医薬の製造における、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連技術の相互参照
本出願は、全ての目的のためにその全体が本明細書に組み込まれる、２０１８年１０月３０日付で出願された米国仮特許出願第６２／７５２，８５９号の優先権を主張する。
本開示は、一般に、α４β７インテグリン阻害作用を有する新規の化合物、α４β７インテグリン阻害作用を有する化合物のプロドラッグ、ならびにその使用および製造の方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
インテグリンは、細胞－細胞および細胞－細胞外基質相互作用を含む多数の細胞プロセスに関与する、ヘテロ二量体の細胞表面タンパク質である。細胞外リガンドに結合する際、インテグリンは細胞内部へのシグナル伝達を媒介し、結果としてリンパ球の捕捉、接着、および組織中への浸潤をもたらす。
【０００３】
インテグリンは、アルファおよびベータサブユニットからなるヘテロ二量体のタンパク質である。１８種類の公知のアルファサブユニットおよび８種類の公知のベータサブユニットが存在する。α４β７インテグリンはリンパ球の表面に発現し、細胞外リガンドの粘膜アドレシン細胞接着分子－１（ＭＡｄＣＡＭ－１）を認識する。α４β７インテグリンは、腸管粘膜中の細動脈上および腸管関連リンパ組織（ＧＡＬＴ）中の高内皮細静脈（ＨＥＶ）上に発現するＭＡｄＣＡＭ－１との相互作用を通して、リンパ球の腸組織への輸送およびその中での保持を支配する。インテグリンとそれらのそれぞれのリガンドとの相互作用を阻害することは、多様な自己免疫疾患および炎症性疾患を処置する有効な方法として提唱されており、α４β７－ＭＡｄＣＡＭ－１相互作用を遮断することは、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）における治療利益を示している。
【０００４】
炎症性腸疾患が挙げられるがこれに限定されない自己免疫疾患および炎症性疾患の処置のための、改善されたα４β７インテグリンアンタゴニスト分子についての必要性が存在する。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本開示は、α４β７インテグリンに対する阻害剤である化合物を提供する。本開示は、薬学的組成物を含めた組成物、本化合物を含むキット、ならびに本化合物を使用（または投与）および作製する方法も提供する。本明細書において提供される化合物は、α４β７インテグリンにより少なくとも部分的に媒介される疾患、障害、または状態の処置に有用である。本開示は、治療における使用のための化合物も提供する。本開示は、α４β７インテグリンにより少なくとも部分的に媒介される疾患、障害、または状態を処置する方法における使用のための化合物を、さらに提供する。さらに、本開示は、α４β７インテグ

リンにより少なくとも部分的に媒介される疾患、障害、または状態の処置のための、医薬の製造における化合物の使用を提供する。

【０００６】

本開示は、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し；式（Ｉ）において：

X^1およびX^2は各々独立して、ＣＲ^{10}およびＮから選択され；

X^3およびX^5は各々独立して、ＮＲ^{11}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、およびＣ（Ｒ^{10}）$_2$から選択され；

各X^4は独立して、ＮＲ^{11}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、およびＣ（Ｒ^{10}）$_2$から選択され；

R^1は、－Ｌ－Ａ^1、－Ｌ－Ａ^2、－Ｌ－Ａ^3、および－Ｌ－Ａ^{4}から選択され；

Ｌは、結合、－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－＊、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－＊、および－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－＊から選択され；ここで＊は、ＬのＡ^1、Ａ^2、Ａ^3、およびＡ^{4}への結合点を示し；

Ａ^{1}は、１個～６個のＲ^{a}で必要に応じて置換されたＣ$_{6～10}$アリールであり；

Ａ^{2}は、Ｓ、Ｎ、およびＯから独立して選択される１個～５個のヘテロ原子、ならびに必要に応じて１個または２個のＣ（Ｏ）を含む、５員～１０員ヘテロアリールであり；ここでＡ^{2}は、１個～６個のＲ^{a}で必要に応じて置換されており；

Ａ^{3}は、５員～１０員シクロアルキルまたは５員～１４員ヘテロシクリルであり；ここでＡ^{3}は、１個～６個のＲ^{a}で必要に応じて置換されており；そして

Ａ^{4}は－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}であり；

ここで各Ｒ^{a}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、－Ｏ－（３員～６員ヘテロシクリル）、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、－Ｏ－フェニル、および－Ｏ－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキルから選択され；

Ｒ^{a}のＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシル、および－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～6}$アルキルの各々は、１個～３個のＲ^{a3}で必要に応じて置換されており；ここで各Ｒ^{a3}は独立して、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、フェニル、および３員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでＲ^{a3}のＣ$_{3～8}$シクロアルキル、フェニル、および３員～６員ヘテロシクリルの各々は独立して、１個～３個のＲ^{a4}で必要に応じて置換されており；ここで各Ｒ^{a4}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、および３員～６員ヘテロシクリルから選択され；そして

Ｒ^{a}のＣ$_{3～8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール

、５員～６員ヘテロアリール、－Ｏ－（３員～６員ヘテロシクリル）、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、－Ｏ－フェニル、および－Ｏ－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキルの各々は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、およびＣ$_{1～6}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}の各々は独立して、Ｈ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルコキシル、－ＮＲ^{b1}Ｒ^{b2}、－Ｒ^{b3}Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{b4}、－Ｓ（Ｏ）$_{m}$Ｒ^{b4}、－ＮＲ^{b1}Ｓ（Ｏ）$_{v}$Ｒ^{b4}、－ＣＯＯＲ^{b1}、－ＣＯＮＲ^{b1}Ｒ^{b2}、－ＮＲ^{b1}ＣＯＯＲ^{b2}、－ＮＲ^{b1}ＣＯＲ^{b4}、－Ｒ^{b3}ＮＲ^{b1}Ｒ^{b2}、－Ｓ（Ｏ）$_{v}$ＮＲ^{b1}Ｒ^{b2}、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および３員～１２員ヘテロシクリルから選択され；

Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～8}$ハロアルコキシルの各々は独立して、１個～２個のＲ^{c}で必要に応じて置換されており；ここで各Ｒ^{c}は独立して、アジド、オキソ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでＲ^{c}のＣ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、およびＣ$_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のＣ$_{6～10}$アリールおよび５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、１個～５個のＲ^{b}で必要に応じて置換されており；そして

Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のＣ$_{3～12}$シクロアルキルおよび３員～１２員ヘテロシクリルの各々は独立して、＝ＣＲ^{b1}Ｒ^{b2}、およびＲ^{b}から独立して選択される１個～６個の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Ｒ^{b}は独立して、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでＲ^{b}のＣ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～4}$アルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

Ｒ^{b1}およびＲ^{b2}の各々は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および３員～８員ヘテロシクリルから選択され；

Ｒ^{b1}およびＲ^{b2}のＣ$_{1～8}$アルキルおよびＣ$_{1～6}$ハロアルキルの各々は、１個～２個のＲ^{b5}で必要に応じて置換されており；そして

Ｒ^{b1}およびＲ^{b2}のＣ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および３員～８員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

Ｒ^{b3}はＣ$_{1～4}$アルキレンであり；

Ｒ^{b4}は、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでＲ^{b4}のＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は

、１個～３個のR^{b6}で必要に応じて置換されており；

各R^{b5}は独立して、シアノ、ヒドロキシル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^{b5}の$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、およびフェニルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；そして

各R^{b6}は独立して、ハロ、シアノ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、４員～６員ヘテロシクリル、および５員～６員ヘテロアリールから選択され；ここでR^{b6}の$C_{3～6}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリル、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$アルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；あるいは

R^2とR^3、R^3とR^4、またはR^5とR^6は、これらが結合している原子と一緒になって、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、$C_{3～6}$シクロアルキル、または５員～６員ヘテロシクリルを形成し得；ここで$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、$C_{3～6}$シクロアルキル、または５員～６員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、$C_{1～4}$アルキレン－$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{1～4}$アルキレン－$C_{6～10}$アリール、および$C_{1～4}$アルキレン－（５員～６員ヘテロアリール）から独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

R^7は、H、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから選択され；

R^8は、H、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから選択され；

R^9は、H、$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～4}$アルキレン－$NR^{a1}R^{a2}$、－$C_{1～4}$アルキレン－C（O）$NR^{a1}R^{a2}$、－$C_{1～4}$アルキレン－O－C（O）－$C_{1～4}$アルキル、－$C_{1～4}$アルキレン－O－C（O）－O－$C_{1～4}$アルキル、－$C_{1～4}$アルキレン－O－C（O）－$C_{1～4}$アルキレン－$NR^{a1}R^{a2}$、－$C_{1～4}$アルキレン－O－$C_{1～4}$アルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、－$C_{1～4}$アルキレン－$C_{3～8}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリル、および－$C_{1～4}$アルキレン－（４員～６員ヘテロシクリル）から選択され；

ここでR^9の$C_{3～8}$シクロアルキル、－$C_{1～4}$アルキレン－$C_{3～8}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリルおよび－$C_{1～4}$アルキレン－（４員～６員ヘテロシクリル）の各々は、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；あるいは

R^9は、R^8に結合しているNと一緒になって、５員ヘテロシクリルを形成し；ここでこの５員ヘテロシクリルは、ハロ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～6}$ハロアルキル、および$C_{6～10}$アリールから独立して選択される１個～２個の基で必要に応じて置換されており；ここで$C_{6～10}$アリールは、ハロ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、および$C_{1～6}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

各R^{10}は独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－C（O）R^{b1}、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルコキシル、$C_{3～10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、および５員～６員ヘテロアリールから選択され；ここで$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルコキシル、$C_{3～10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{3～6}$シクロアルキルから独立して選

択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；
あるいは、同じ原子または隣接する原子に結合している２個のＲ^{10}は、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキルまたは３員～１０員ヘテロシクリルを形成し；ここでＣ$_{3～12}$シクロアルキルおよび３員～１０員ヘテロシクリルの各々は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；
各Ｒ^{11}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルキルから選択され；ここでＲ^{11}のＣ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b1}、およびＣ$_{1～4}$ハロアルキルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、およびＣ$_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；あるいは
Ｒ^{10}とＲ^{11}、または２個のＲ^{11}は、これらが結合している原子と一緒になって、３員～１２員ヘテロシクリルを形成し；ここで３員～１２員ヘテロシクリルは、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；
Ｒ^{a1}およびＲ^{a2}の各々は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、およびＣ$_{1～6}$ハロアルキルから選択され；
ｎは、１、２、および３から選択され；
ｍは、０、１、および２から選択され；そして
ｖは、１および２から選択される。

【０００７】
本明細書中ではまた、式（Ｉ）、もしくは本明細書中に記載される任意の式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ、および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物が提供される。

【０００８】
本明細書中ではまた、式（Ｉ）、もしくは本明細書中に記載される任意の式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログを含有し、そして第二の治療剤をさらに含有する、薬学的組成物が提供される。

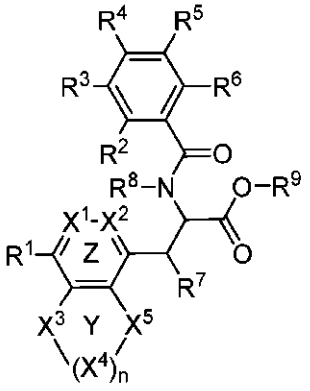
【０００９】
一部の実施形態では、α４β７インテグリンにより少なくとも部分的に媒介される疾患または状態を処置するための方法が提供され、この方法は、被験体に、式（Ｉ）、もしくは本明細書中に記載される任意の式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログ、および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアを含有する、有効量の薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【００１０】
一部の実施形態では、α４β７インテグリンにより少なくとも部分的に媒介される疾患または状態を処置するための方法が提供され、この方法は、被験体に、式（Ｉ）、もしくは本明細書中に記載される任意の式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログを含有し、そして第二の治療剤をさらに含有する、有効量の薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【００１１】
一部の実施形態では、炎症性疾患を処置するための方法が提供され、この方法は、被験体に、式（Ｉ）、もしくは本明細書中に記載される任意の式の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログを含有する、有効量の薬学的組成物を投与する工程を包含する。
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。
(項目１)

式（Ｉ）：

【化１９７】



(I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式（Ｉ）において：

X^1およびX^2は各々独立して、ＣＲ^{10}およびＮから選択され；

X^3およびX^5は各々独立して、ＮＲ^{11}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、およびＣ（Ｒ^{10}）$_2$から選択され；

各X^4は独立して、ＮＲ^{11}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、およびＣ（Ｒ^{10}）$_2$から選択され；

R^1は、－Ｌ－A^1、－Ｌ－A^2、－Ｌ－A^3、および－Ｌ－A^4から選択され；

Ｌは、結合、－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－＊、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－＊、および－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－＊から選択され；ここで＊は、ＬのＡ^1、Ａ^2、Ａ^3、またはＡ^{4}への結合点を示し；

Ａ^{1}は、１個～６個のＲ^{a}で必要に応じて置換されたＣ$_{6～10}$アリールであり；

Ａ^{2}は、Ｓ、Ｎ、およびＯから独立して選択される１個～５個のヘテロ原子、ならびに必要に応じて１個または２個のＣ（Ｏ）を含む、５員～１０員ヘテロアリールであり；ここでＡ^{2}は、１個～６個のＲ^{a}で必要に応じて置換されており；

Ａ^{3}は、５員～１０員シクロアルキルまたは５員～１４員ヘテロシクリルであり；ここでＡ^{3}は、１個～６個のＲ^{a}で必要に応じて置換されており；そして

Ａ^{4}は－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}であり；

ここで各Ｒ^{a}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、－Ｏ－（３員～６員ヘテロシクリル）、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、－Ｏ－フェニル、および－Ｏ－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキルから選択され；

Ｒ^{a}のＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシル、および－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～6}$アルキルの各々は、１個～３個のＲ^{a3}で必要に応じて置換されており；ここで各Ｒ^{a3}は独立して、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、フェニル、および３員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでＲ^{a3}のＣ$_{3～8}$シクロアルキル、フェニル、および３員～６員ヘテロシクリルの各々は独立して、１個～３個のＲ^{a4}で必要に応じて置換されており；ここで各Ｒ^{a4}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、および３員～６員ヘテロシクリルから選択され；そして

Ｒ^{a}のＣ$_{3～8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、－Ｏ－（３員～６員ヘテロシクリル）、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、－Ｏ－フェニル、および－Ｏ－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキルの各々は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_1$

～6ハロアルキル、C1～6アルコキシル、およびC1～6ハロアルコキシルから独立して選択される1個～3個の基で必要に応じて置換されており；

R2、R3、R4、R5、およびR6の各々は独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシル、C1～8ハロアルキル、C1～8ハロアルコキシル、－NRb1Rb2、－Rb3S（O）mRb4、－S（O）mRb4、－NRb1S（O）vRb4、－COORb1、－CONRb1Rb2、－NRb1COORb2、－NRb1CORb4、－Rb3NRb1Rb2、－S（O）vNRb1Rb2、C3～12シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および3員～12員ヘテロシクリルから選択され；

R2、R3、R4、R5、およびR6のC1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルコキシル、C1～8ハロアルキル、およびC1～8ハロアルコキシルの各々は独立して、1個～2個のRcで必要に応じて置換されており；ここで各Rcは独立して、アジド、オキソ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、－NRa1Ra2、C1～4アルコキシル、C3～8シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および4員～6員ヘテロシクリルから選択され；ここでRcのC3～8シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および4員～6員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－NRa1Ra2、C1～4アルキル、C1～6ハロアルキル、C1～4アルコキシル、およびC3～6シクロアルキルから独立して選択される1個～3個の基で必要に応じて置換されており；

R2、R3、R4、R5、およびR6のC6～10アリールおよび5員～6員ヘテロアリールの各々は独立して、1個～5個のRbで必要に応じて置換されており；そして

R2、R3、R4、R5、およびR6のC3～12シクロアルキルおよび3員～12員ヘテロシクリルの各々は独立して、＝CRb1Rb2、およびRbから独立して選択される1個～6個の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Rbは独立して、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、－NRa1Ra2、C1～6アルキル、C1～8ハロアルキル、C1～6アルコキシル、C3～6シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および4員～6員ヘテロシクリルから選択され；ここでRbのC3～6シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および4員～6員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－NRa1Ra2、C1～4アルキル、C1～4ハロアルキル、およびC1～4アルコキシルから独立して選択される1個～3個の基で必要に応じて置換されており；

Rb1およびRb2の各々は独立して、H、C1～8アルキル、C1～8ハロアルキル、C3～8シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および3員～8員ヘテロシクリルから選択され；

Rb1およびRb2のC1～8アルキルおよびC1～6ハロアルキルの各々は、1個～2個のRb5で必要に応じて置換されており；そして

Rb1およびRb2のC3～8シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および3員～8員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－NRa1Ra2、C1～8アルキル、C1～8ハロアルキル、C1～6アルコキシル、C3～6シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および4員～6員ヘテロシクリルから独立して選択される1個～3個の基で必要に応じて置換されており；

Rb3はC1～4アルキレンであり；

Rb4は、C1～4アルキル、C1～4ハロアルキル、C3～6シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および4員～6員ヘテロシクリルから選択され；ここでRb4のC1～4アルキル、C1～4ハロアルキル、C3～8シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および該4員～6員ヘテロシクリルの各々は、1個～3個のRb6で必要に応じて置換されており；

各Rb5は独立して、シアノ、ヒドロキシル、C1～4アルコキシル、C3～8シクロアルキル、C6～10アリール、5員～6員ヘテロアリール、および4員～6員ヘテロシクリ

ルから選択され；ここでR^{b5}の$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、およびフェニルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；そして

各R^{b6}は独立して、ハロ、シアノ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、４員～６員ヘテロシクリル、および５員～６員ヘテロアリールから選択され；ここでR^{b6}の$C_{3～6}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリル、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$アルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；あるいは

R^2とR^3、R^3とR^4、またはR^5とR^6は、これらが結合している原子と一緒になって、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、$C_{3～6}$シクロアルキル、または５員～６員ヘテロシクリルを形成し得；ここで$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、$C_{3～6}$シクロアルキル、または５員～６員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、$C_{1～4}$アルキレン－$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{1～4}$アルキレン－$C_{6～10}$アリール、および$C_{1～4}$アルキレン－（５員～６員ヘテロアリール）から独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

R^7は、Ｈ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから選択され；

R^8は、Ｈ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから選択され；

R^9は、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～4}$アルキレン－$NR^{a1}R^{a2}$、－$C_{1～4}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）$NR^{a1}R^{a2}$、－$C_{1～4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$C_{1～4}$アルキル、－$C_{1～4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－$C_{1～4}$アルキル、－$C_{1～4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$C_{1～4}$アルキレン－$NR^{a1}R^{a2}$、－$C_{1～4}$アルキレン－Ｏ－$C_{1～4}$アルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、－$C_{1～4}$アルキレン－$C_{3～8}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリル、および－$C_{1～4}$アルキレン－（４員～６員ヘテロシクリル）から選択され；

ここでR^9の$C_{3～8}$シクロアルキル、－$C_{1～4}$アルキレン－$C_{3～8}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリルおよび－$C_{1～4}$アルキレン－（４員～６員ヘテロシクリル）の各々は、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；あるいは

R^9は、R^8に結合しているＮと一緒になって、５員ヘテロシクリルを形成し；ここで該５員ヘテロシクリルは、ハロ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～6}$ハロアルキル、および$C_{6～10}$アリールから独立して選択される１個～２個の基で必要に応じて置換されており；ここで$C_{6～10}$アリールは、ハロ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、および$C_{1～6}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

各R^{10}は独立して、Ｈ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－Ｃ（Ｏ）R^{b1}、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルコキシル、$C_{3～10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、および５員～６員ヘテロアリールから選択され；ここで$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルコキシル、$C_{3～10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；

あるいは、同じ原子または隣接する原子に結合している２個のR^{10}は、$C_{3～12}$シクロアルキルまたは３員～１０員ヘテロシクリルを形成し；ここで$C_{3～12}$シクロアルキ

ルおよび３員～１０員ヘテロシクリルの各々は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

各Ｒ^{11}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルキルから選択され；ここでＲ^{11}のＣ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b1}、およびＣ$_{1～4}$ハロアルキルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、およびＣ$_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；

あるいはＲ^{10}とＲ^{11}、または２個のＲ^{11}は、これらが結合している原子と一緒になって、３員～１２員ヘテロシクリルを形成し；ここで３員～１２員ヘテロシクリルは、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

Ｒ^{a1}およびＲ^{a2}の各々は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、およびＣ$_{1～6}$ハロアルキルから選択され；

ｎは、１、２、および３から選択され；

ｍは、０、１、および２から選択され；そして

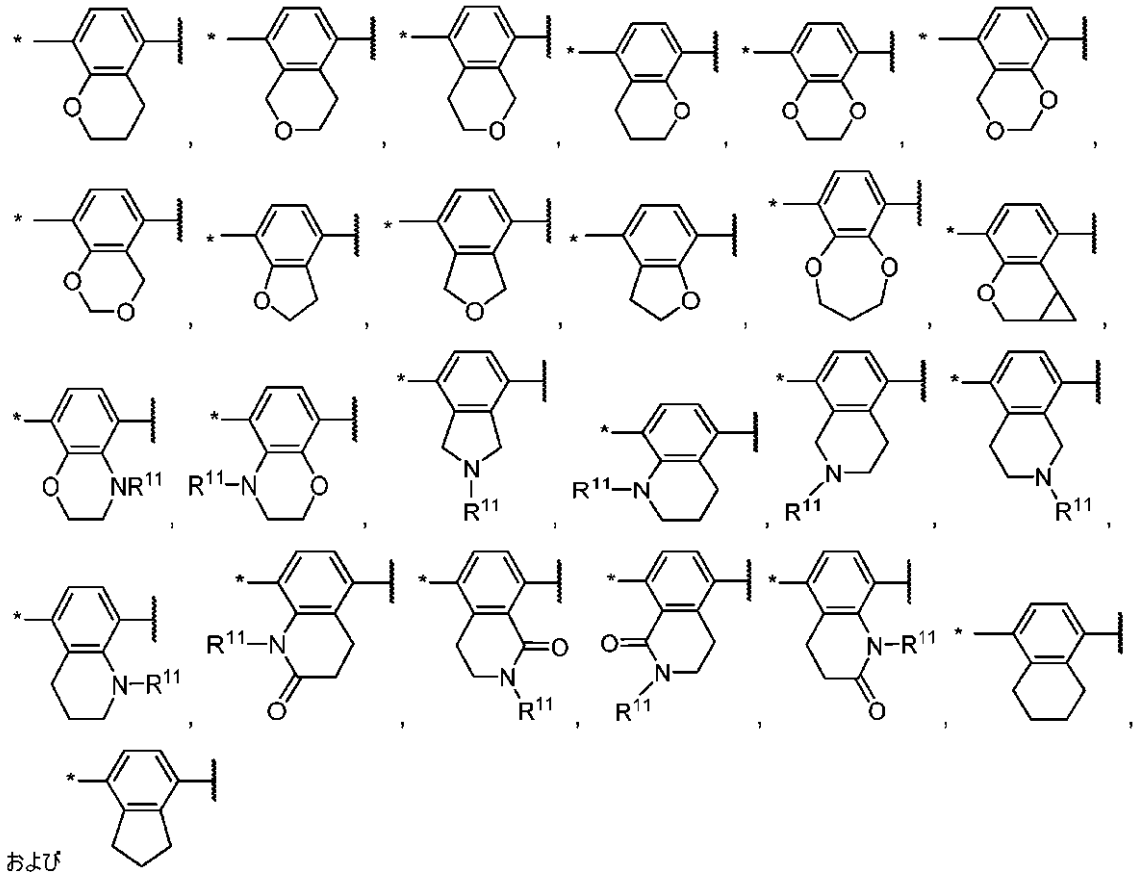
ｖは、１および２から選択される、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目２)

ＹとＺとにより形成される環は、

【化１９８】



および

から選択され；

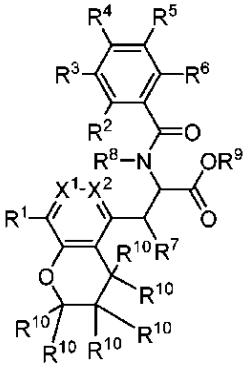
ここで＊は、Ｒ^{1}への結合点を示し；

ここで各基は、１個～７個のＲ^{10}で必要に応じて置換されており；そして

ここで各Ｒ^{10}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$

アルコキシル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４ハロアルコキシル、Ｃ３～１０シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、Ｃ６～１０アリール、５員～６員ヘテロアリール、および－ＮＲａ１Ｒａ２から選択され；ここでＲ１０のＣ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４ハロアルコキシル、Ｃ３～１０シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、Ｃ６～１０アリール、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲａ１Ｒａ２、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシル、およびＣ３～６シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されている、
項目１に記載の化合物。

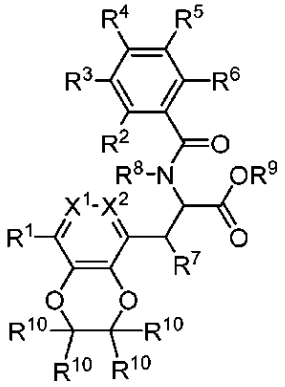
(項目３)
式（ＩＩ）
【化１９９】



(II)

の、項目１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目４)
式（ＩＩＩ）
【化２００】

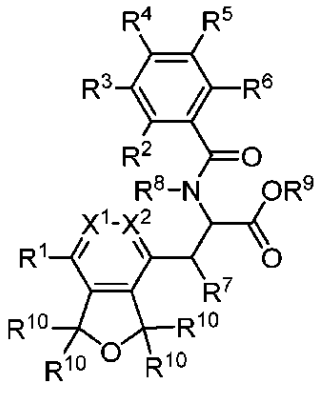


(III)

の、項目１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目５)
式（ＩＶ）

【化２０１】



(IV)

の、項目１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目６)

Ｌは結合であり、そしてＲ^{1}は、Ａ^{1}、Ａ^{2}、およびＡ^{3}から選択される、項目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受容可能な塩。

(項目７)

ｎは、１、２、および３から選択され、そしてＸ^{3}、Ｘ^{4}、およびＸ^{5}のうちの少なくとも１つはＯである、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

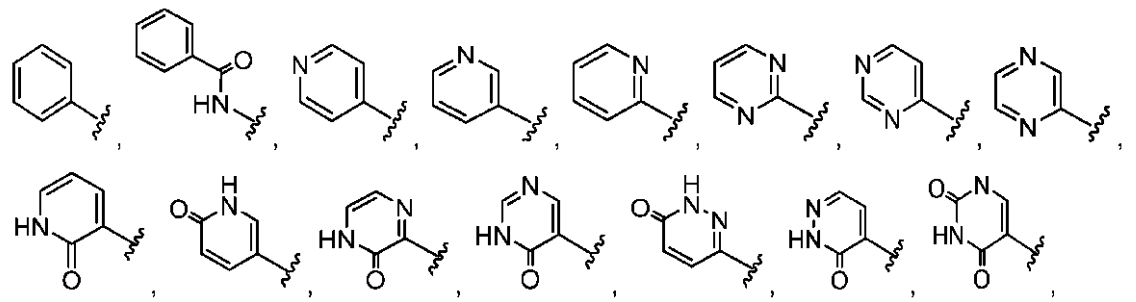
(項目８)

Ｒ^{1}は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリジノニル、キノリノニル、イソキノリノニル、キナゾリンジオニル、ピラジノニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリダジノニル、キナゾリノニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジノニル、ナフチリジノニル、クロマニル、イソクロマニル、およびクロメノニルから選択され、そしてここで各Ｒ^{1}は独立して、１個～４個のＲ^{a}で必要に応じて置換されている、項目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受容可能な塩。

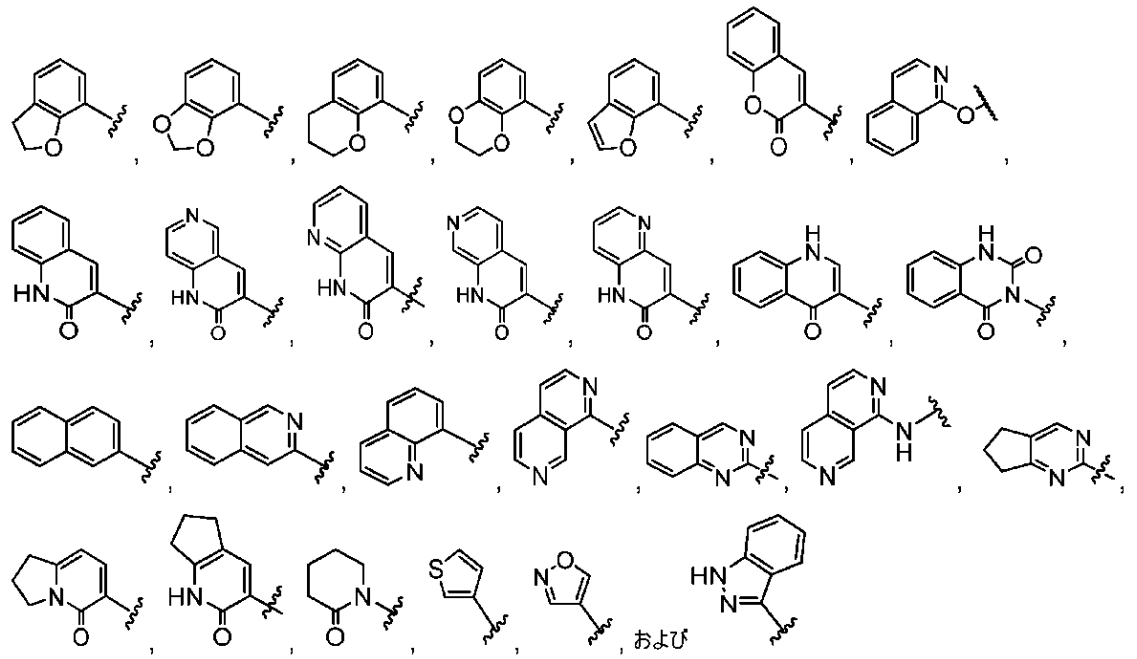
(項目９)

Ｒ^{1}は、

【化２０２】



【化２０３】

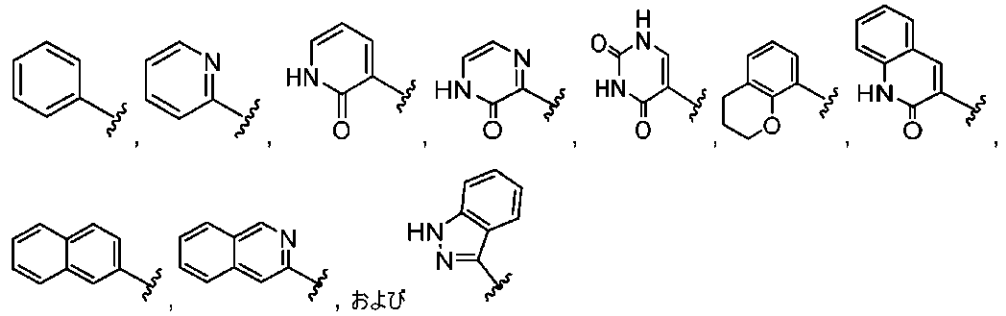


から選択され；ここで各Ｒ^{1}は、１個～４個のＲ^{a}で必要に応じて置換されている、項目１～８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目１０)

Ｒ^{1}は、

【化２０４】



から選択され；ここで各Ｒ^{1}は、１個～４個のＲ^{a}で必要に応じて置換されている、項目１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目１１)

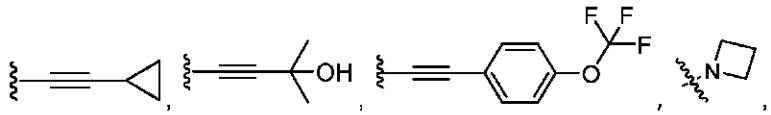
Ｒ^{1}は、１個～４個のＲ^{a}で置換されており、そしてここで各Ｒ^{a}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルから選択される、項目１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目１２)

Ｒ^{1}は、１個～３個のＲ^{a}で置換されており、そしてここで各Ｒ^{a}は独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＤ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｆ、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｏ

CH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、－SO_2CH_3、－$SO_2CH_2CH_3$、

【化２０５】

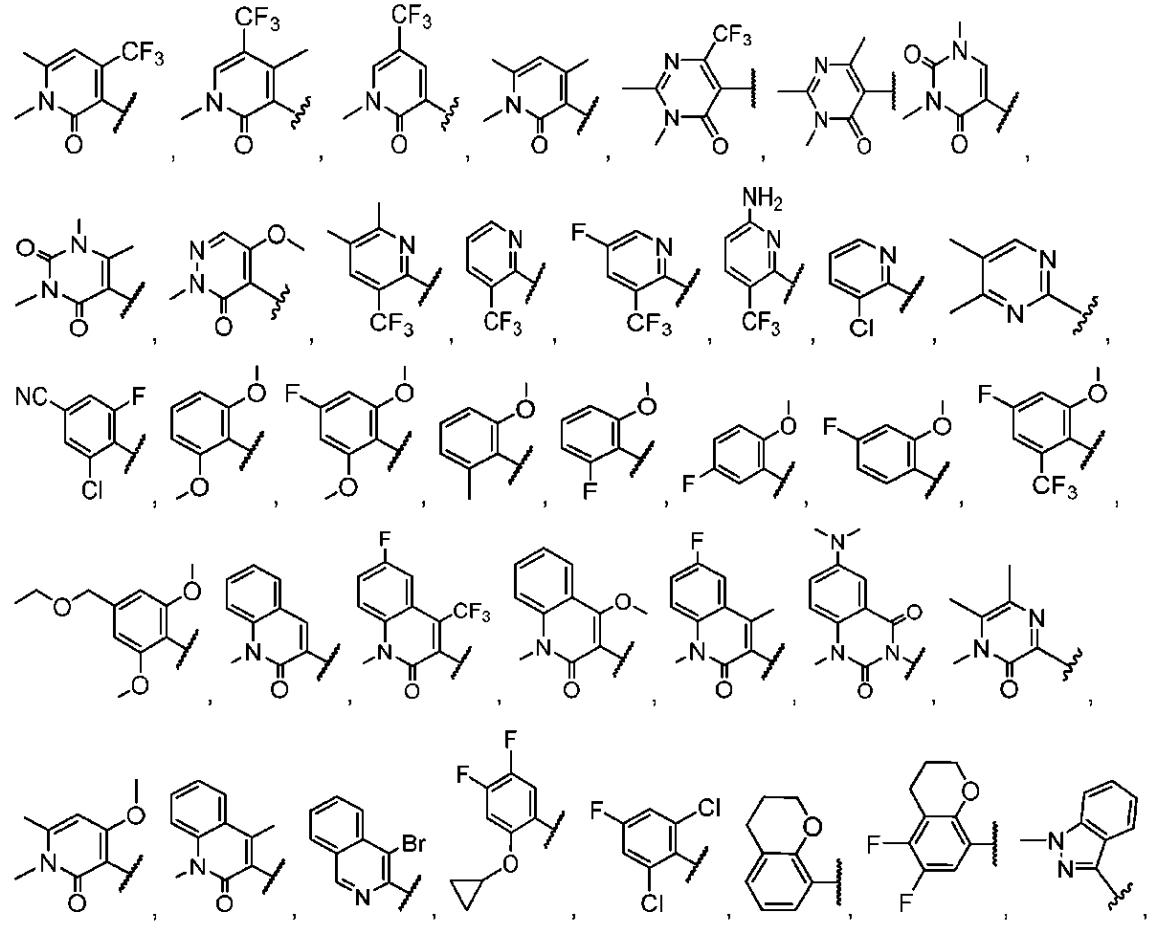


シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、－Ｏ－シクロプロピル、－Ｏ－CH_2－シクロプロピル、－Ｏ－シクロブチル、－Ｏ－CH_2シクロブチル、－Ｏ－シクロペンチル、－Ｏ－CH_2シクロペンチル、－Ｏ－シクロヘキシル、－Ｏ－CH_2シクロヘキシル、および－Ｏ－フェニルから選択される、項目１～６のいずれか１項に記載の化合物、または薬学的に受容可能な塩。

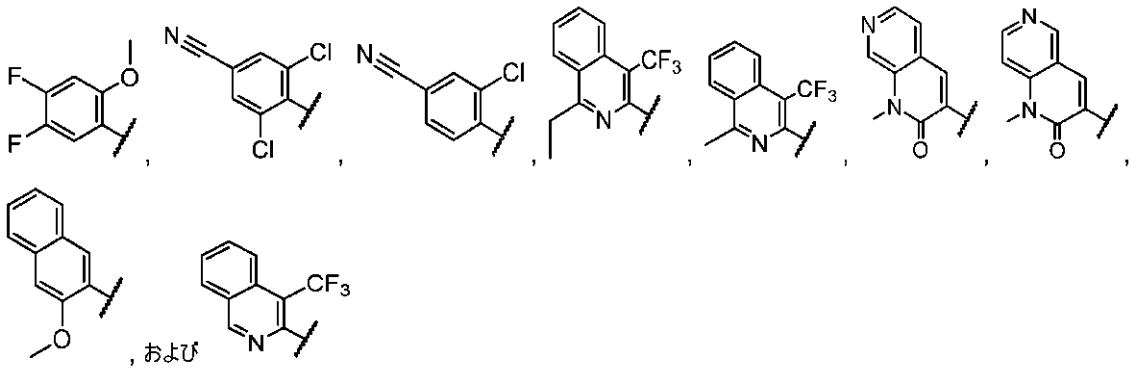
(項目１３)

R^1は、

【化２０６】



【化２０７】

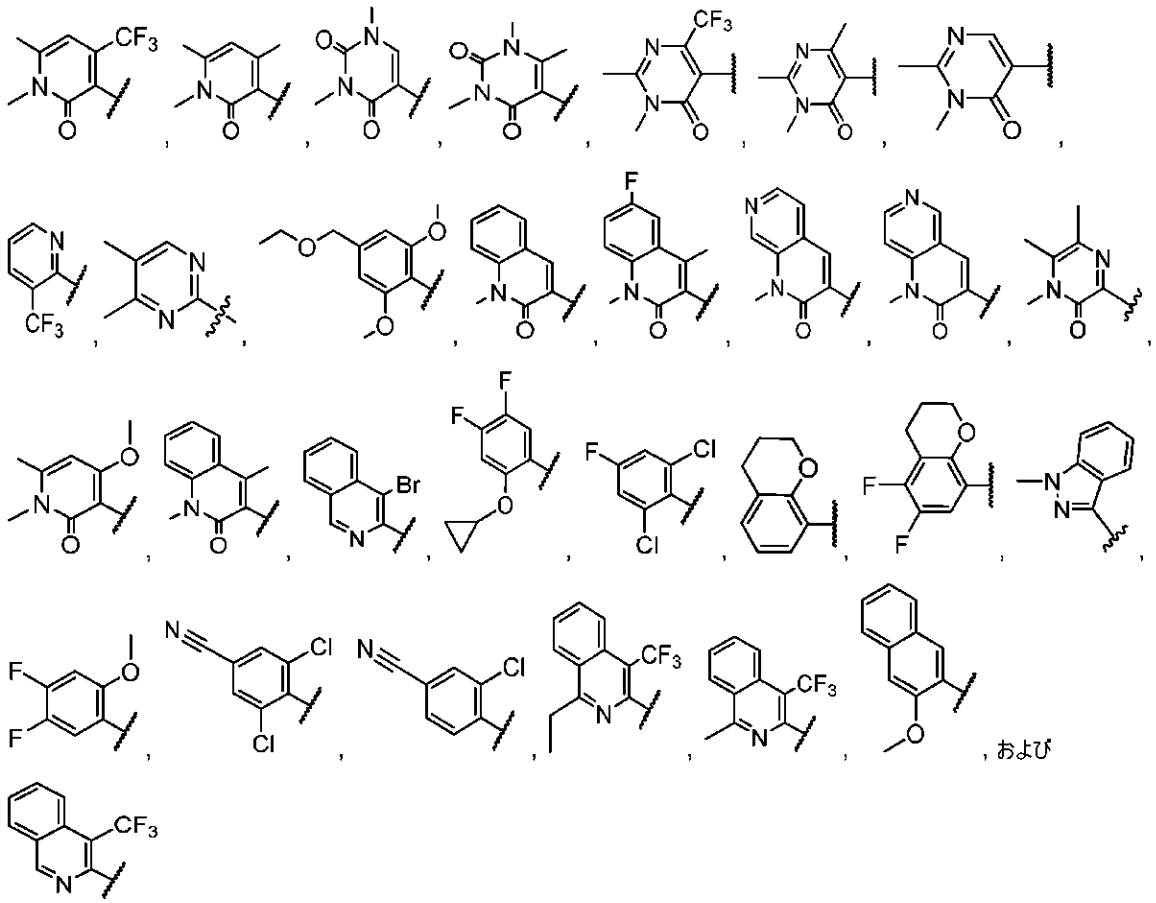


から選択される、項目１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目１４)

R^1は、

【化２０８】

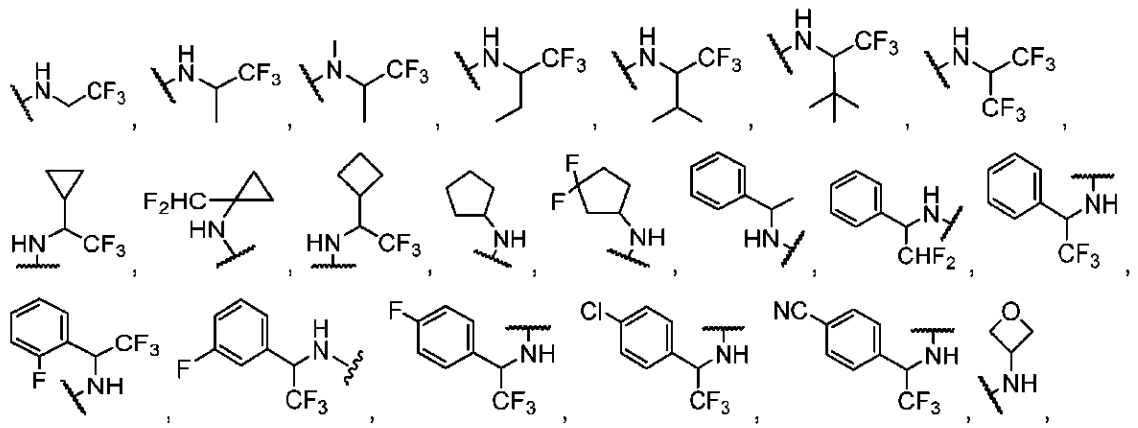


から選択される、項目１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

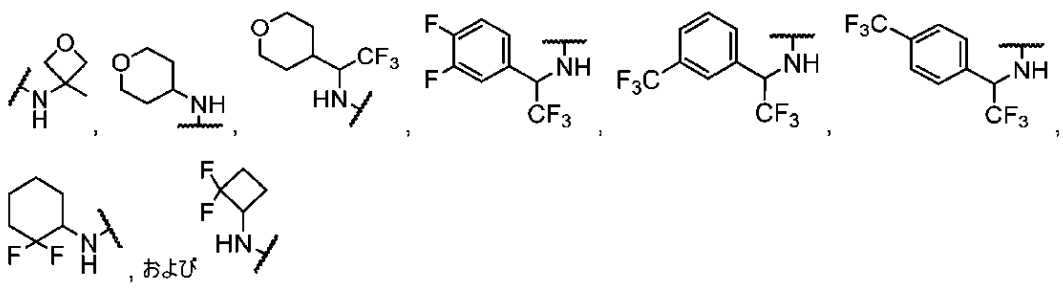
(項目１５)

R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6の各々は独立して、Ｈ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－Ｎ$R^{b1}R^{b2}$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、および－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルから選択される、項目１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目１６)
R^2およびR^6の各々は独立して、Ｆ、Ｃｌ、シアノ、ヒドロキシル、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、シクロプロピル、－OCH_3、－OCH_2CH_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CH_2F、－CH_2CHF_2、－CH_2CF_3、－OCF_3、－NH_2、および－$N(CH_3)_2$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、またはその薬学的に受容可能な塩。
(項目１７)
R^2およびR^6の各々は独立して、－CH_3、－CD_3、Ｆ、およびＣｌから選択される、項目１～１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
(項目１８)
R^3およびR^5の各々は独立して、Ｈ、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$ハロアルコキシルから選択される、項目１～１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
(項目１９)
R^3およびR^5の各々は独立してＨである、項目１～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
(項目２０)
R^4は、Ｈ、－$NR^{b1}R^{b2}$、－$NR^{b1}S(O)_vR^{b4}$、ならびにＮ、Ｏ、Ｓ、および$S(O)_2$から独立して選択される１個～２個のヘテロ原子または基を含む４員～６員ヘテロシクリルから選択される、項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
(項目２１)
R^4は－NHR^{b2}であり、そしてここでR^{b2}は、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、および４員～６員ヘテロシクリルから選択される、項目１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
(項目２２)
R^4は、
【化２０９】



【化２１０】

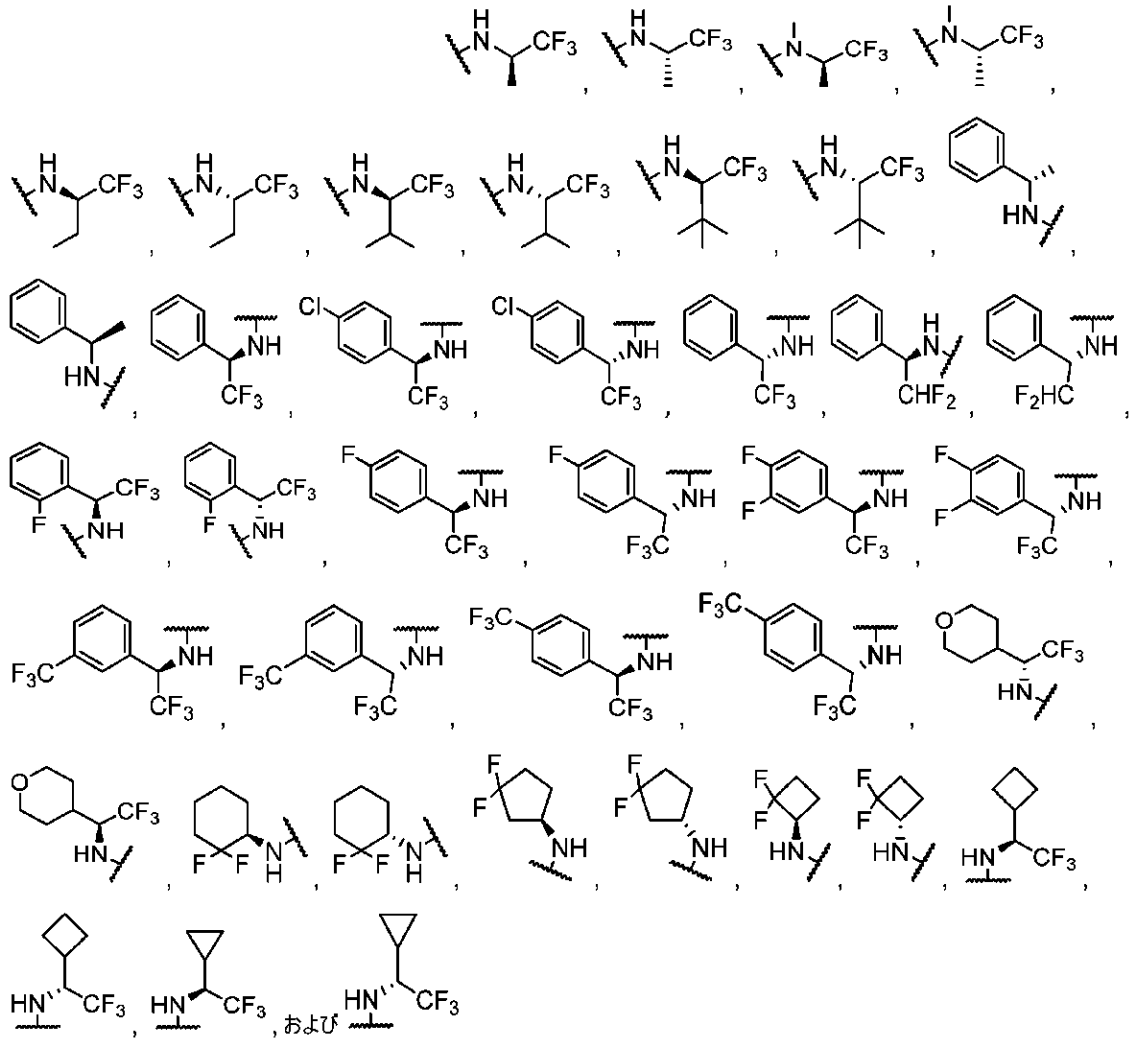


から選択される、項目１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目２３)

R^4は、

【化２１１】



から選択される、項目１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

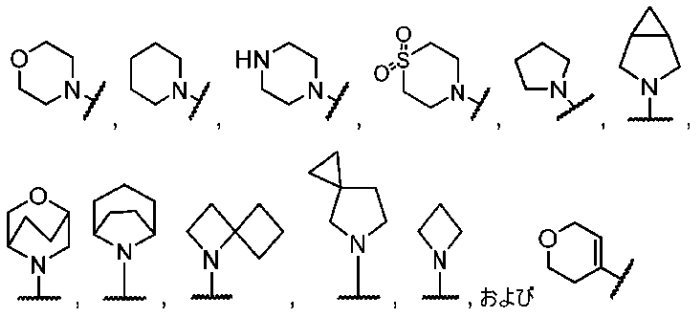
(項目２４)

R^4は、１個～３個のR^bで必要に応じて置換された５員～６員ヘテロシクリルであり；ここで各R^bは独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから選択される、項目１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目２５)

R^4は、

【化２１２】

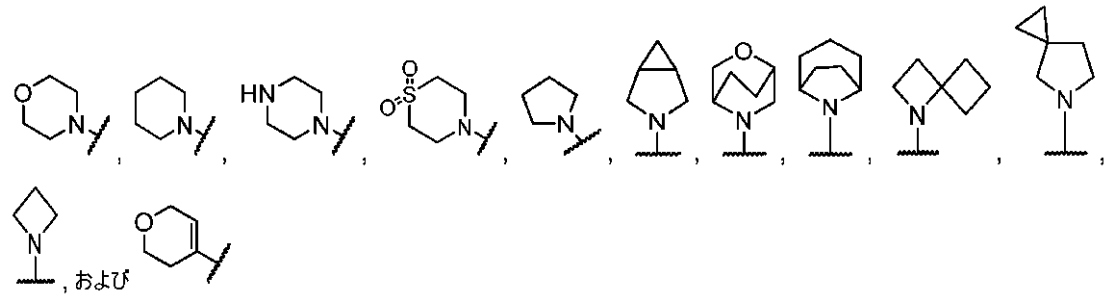


から選択され；ここで各R^4は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから独立して選択される１個～２個のR^bで必要に応じて置換されている、項目１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目２６)

R^4は、

【化２１３】

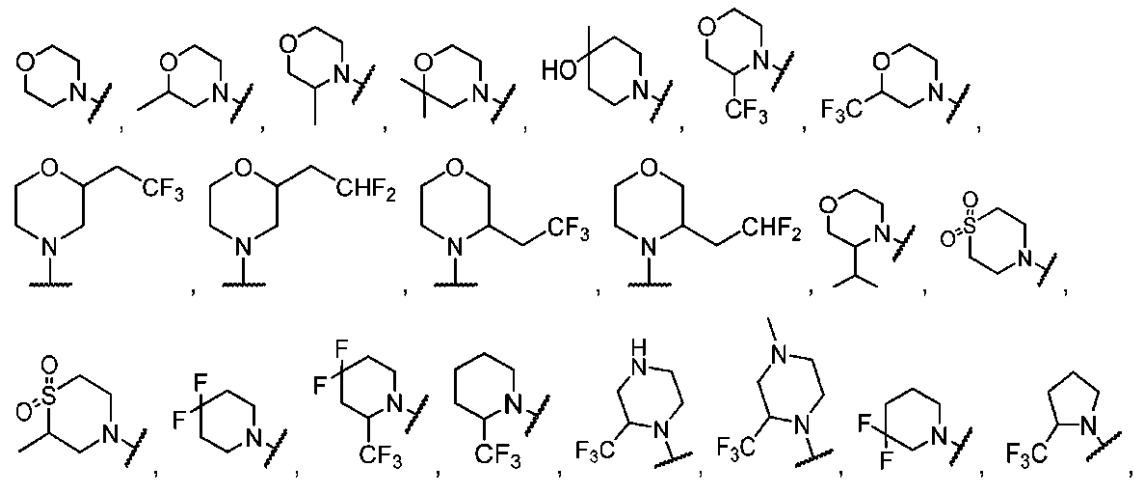


から選択され；ここで各R^4は、Ｆ、Ｃｌ、シアノ、ヒドロキシル、NH_2、－CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CH_2F、－CH_2CHF_2、－CH_2CF_3、$C_{3～6}$シクロアルキル、および－$CH_2C_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～２個の基で必要に応じて置換されている、項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

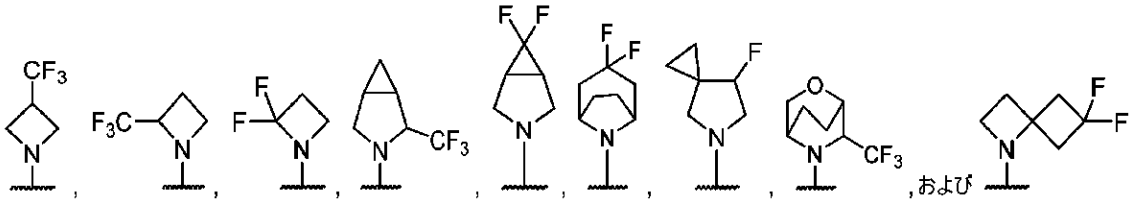
(項目２７)

R^4は、

【化２１４】



【化２１５】

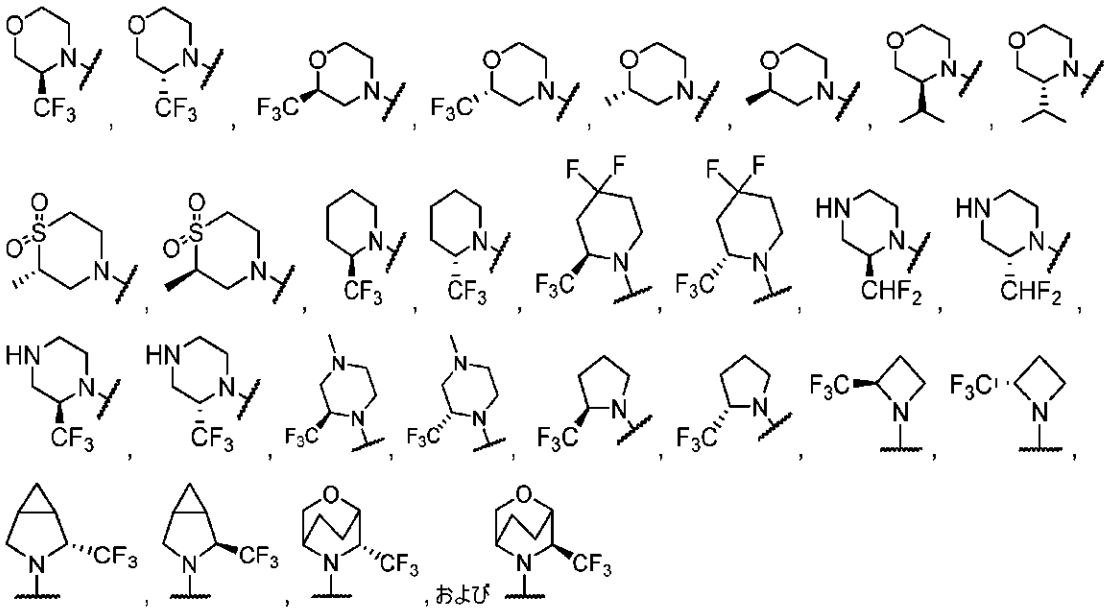


から選択される、項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目２８)

R^4は、

【化２１６】



から選択される、項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目２９)

R^4は－ＮＨＳ（Ｏ）$_2R^{b4}$であり；そしてここでR^{b4}は、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、およびフェニルから選択され；そしてここでフェニルは、ハロ、およびＣ$_{1～4}$アルキルから独立して選択される１個または２個の基で必要に応じて置換されたピリジニルまたはトリアゾリルで必要に応じて置換されている、項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

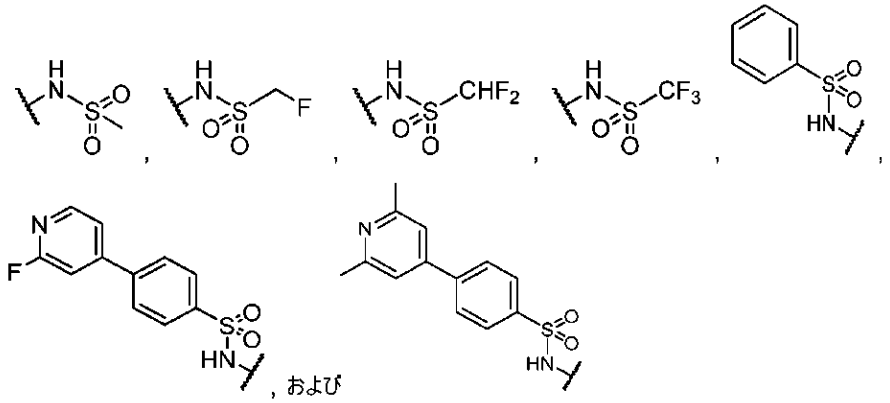
(項目３０)

R^4は－ＮＨＳ（Ｏ）$_2R^{b4}$であり；そしてここでR^{b4}は、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、およびフェニルから選択され；そしてここでフェニルは、ハロ、およびＣ$_{1～4}$アルキルから独立して選択される１個または２個の基で必要に応じて置換されたピリジニルまたはトリアゾリルで必要に応じて置換されている、項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目３１)

R^4は、

【化２１７】

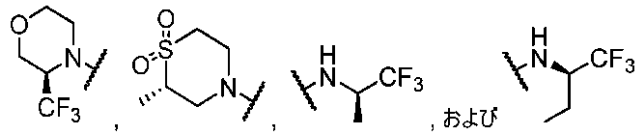


から選択される、項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目３２)

R^4は、

【化２１８】



から選択される、項目１～１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目３３)

R^7およびR^8の各々はＨである、項目１～３２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

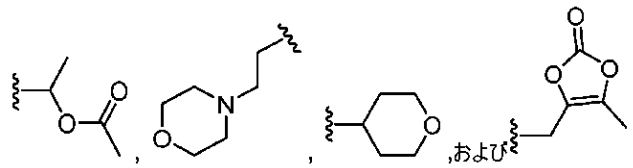
(項目３４)

R^7、R^8、R^{10}およびR^{11}の各々はＨである、項目１～３２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目３５)

R^9は、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、－CH_2C（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、－（CH_2）$_2$Ｎ（CH_2CH_3）$_2$、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）CH_3、－（CH_2）$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）CH_3、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ）$_3$、－（CH_2）$_2$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｃ（ＣＨ）$_3$、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－CH_3、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－CH_2CH_3、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－ＣＨ（CH_3）$_2$、－CH_2－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（CH_3）$_3$、－（CH_2）$_2$Ｃ（Ｏ）CH_3、

【化２１９】

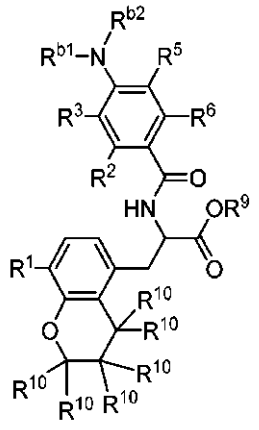


から選択される、項目１～３４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目３６)

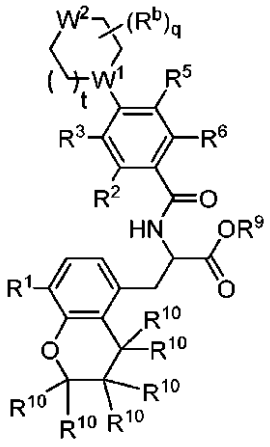
R^9はＨである、項目１～３５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目３７)
式（ＩＩａ）：
【化２２０】



(IIa)

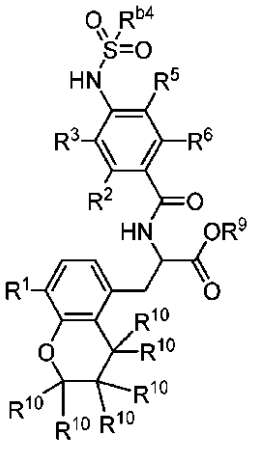
の構造を有する、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
(項目３８)
式（ＩＩｂ）：
【化２２１】



(IIb)

の構造を有し、式（ＩＩｂ）において：
W^1は、CR^{31}およびＮから選択され；
W^2は、$CR^{31}R^{31}$、NR^{32}、Ｏ、および$S(O)_2$から選択され；
各R^{31}は独立して、ＨおよびＲ^{b}から選択され；
R^{32}は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルから選択され；
ｑは、０、１、２、および３から選択され；そして
ｔは０または１である、
項目１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。
(項目３９)
式（ＩＩｃ）：

【化２２２】



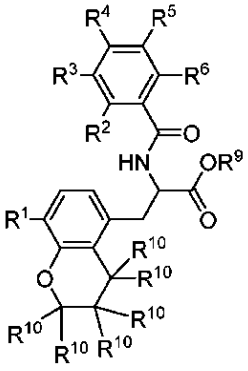
(IIc)

の構造を有する、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目４０)

式（ＩＩｄ）：

【化２２３】

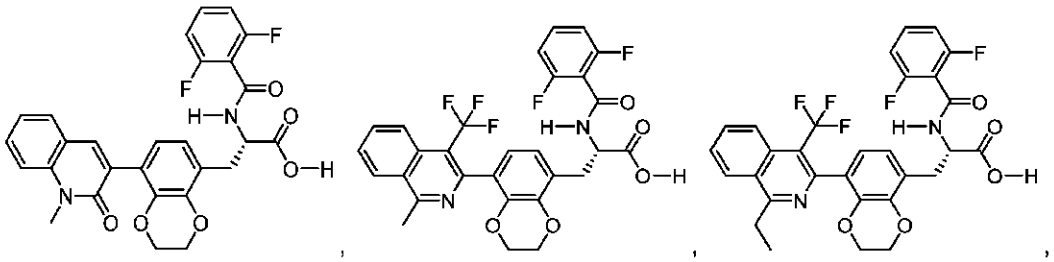


(IId)

の構造を有する、項目１に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目４１)

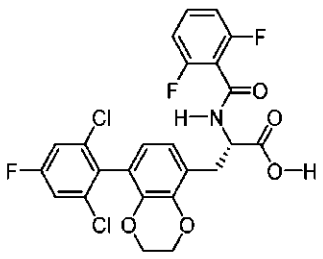
【化２２４】



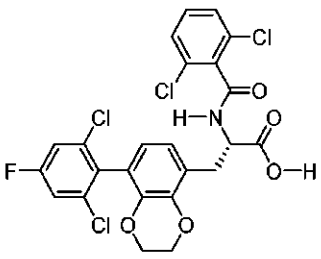
,

,

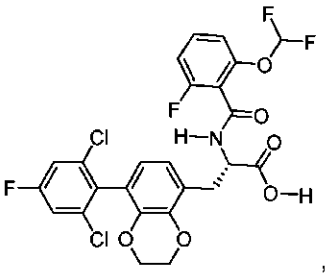
,



,

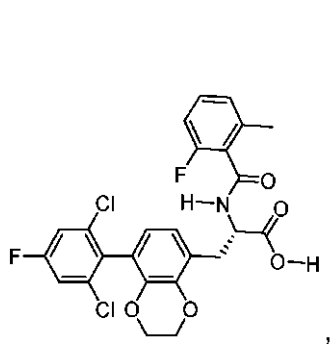
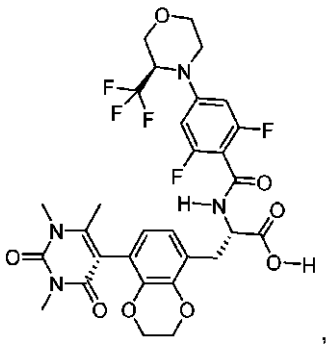
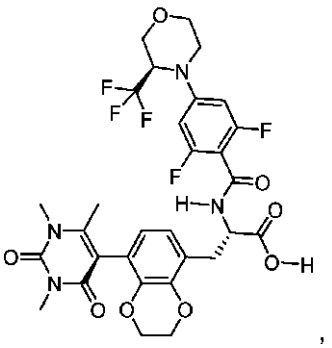
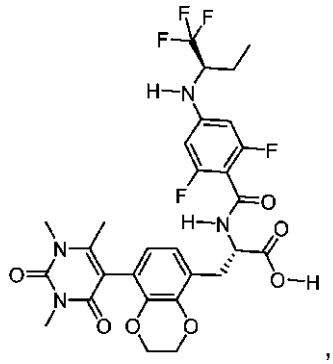
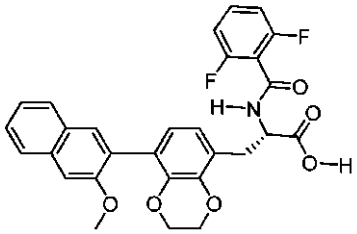
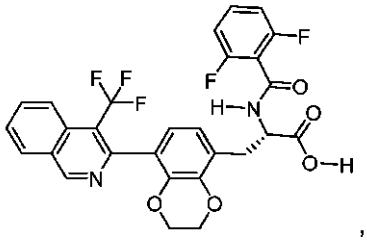
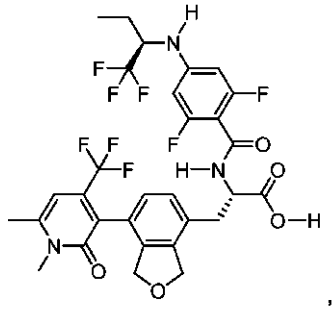
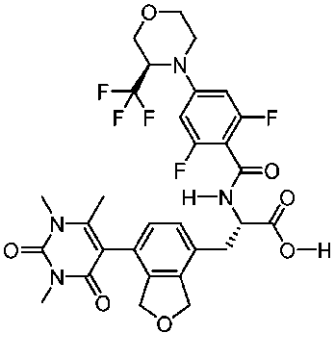
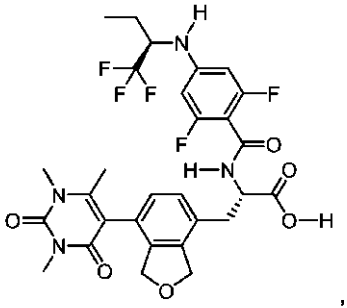
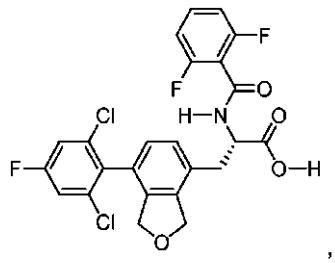
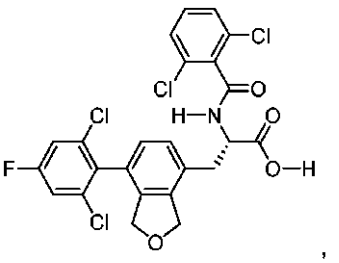
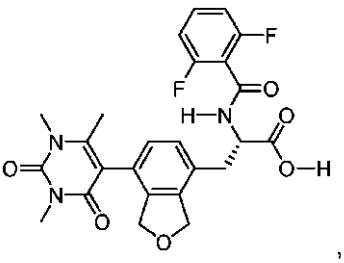


,

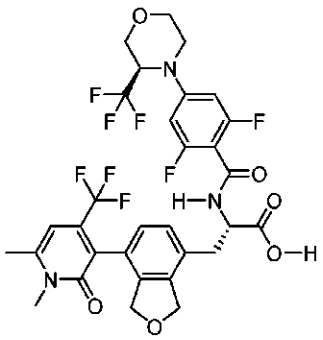
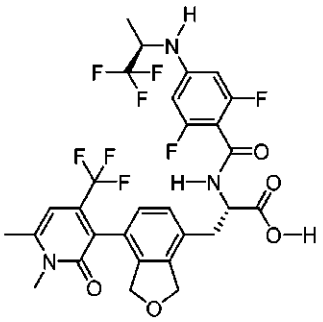
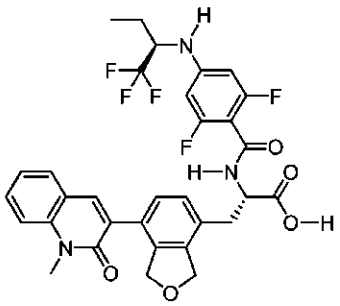
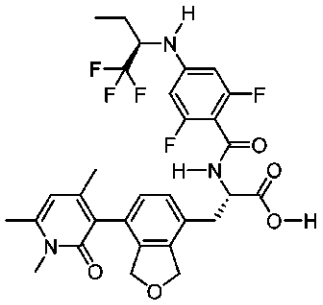
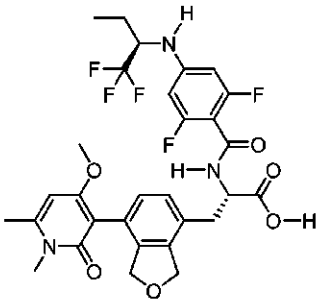
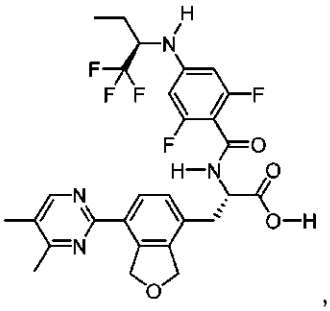
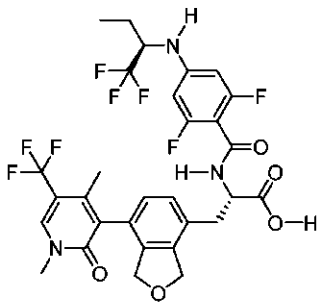
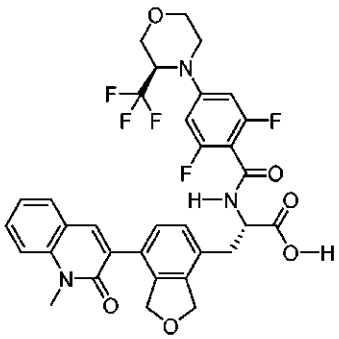
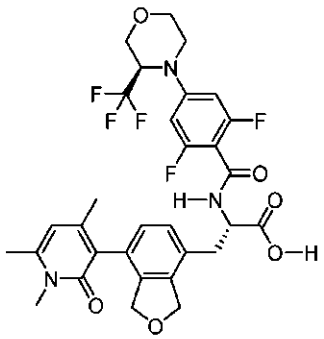
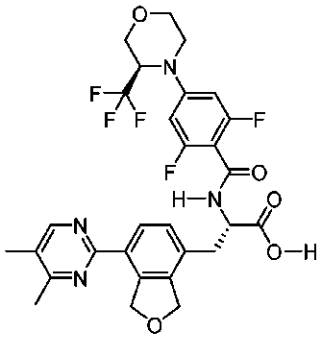
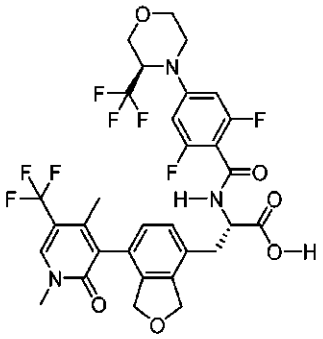
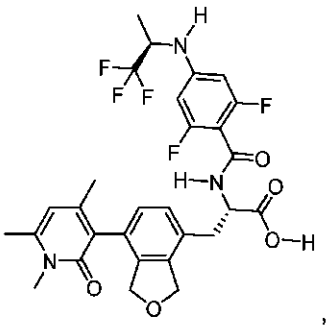


,

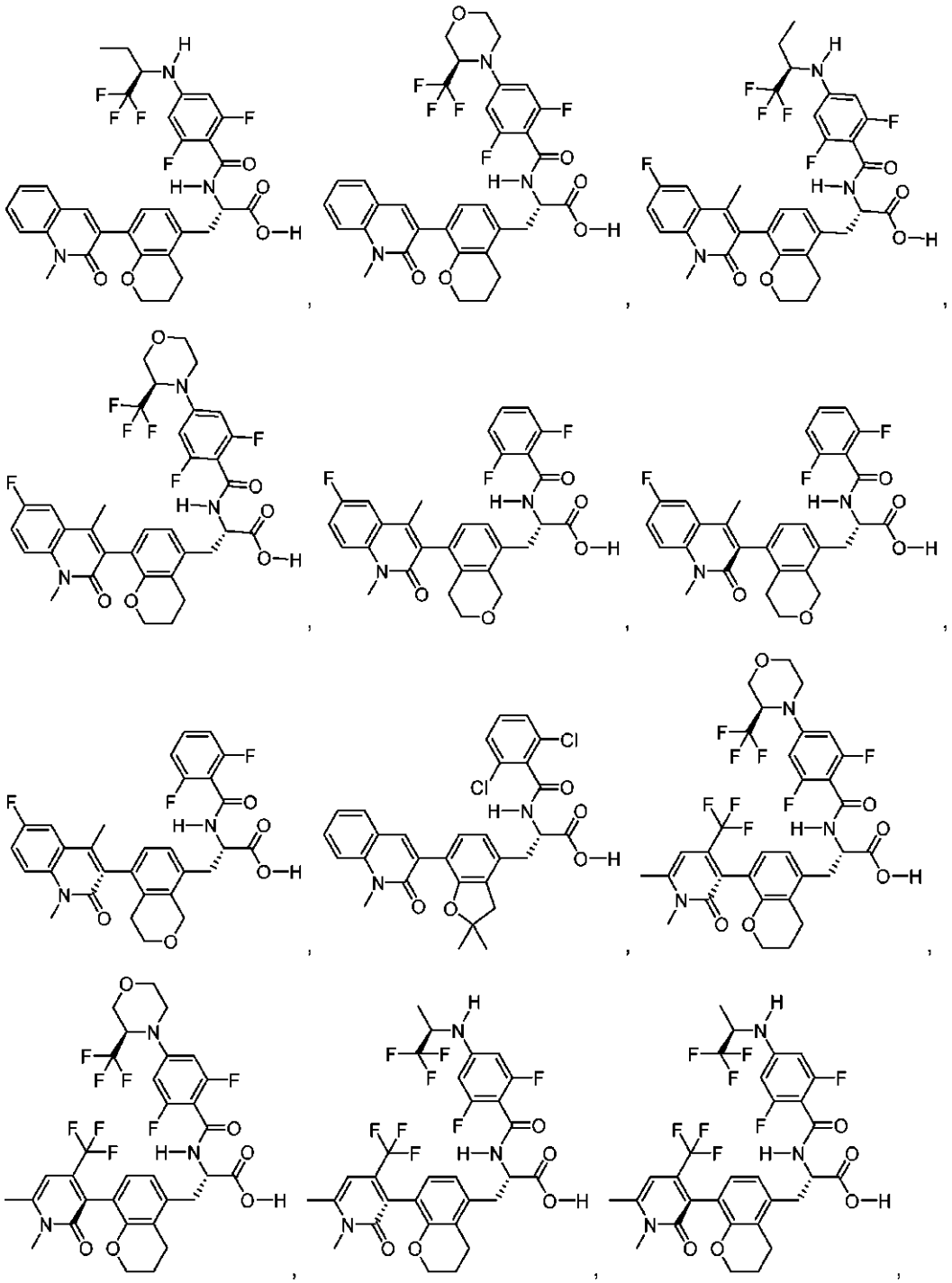
【化２２５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

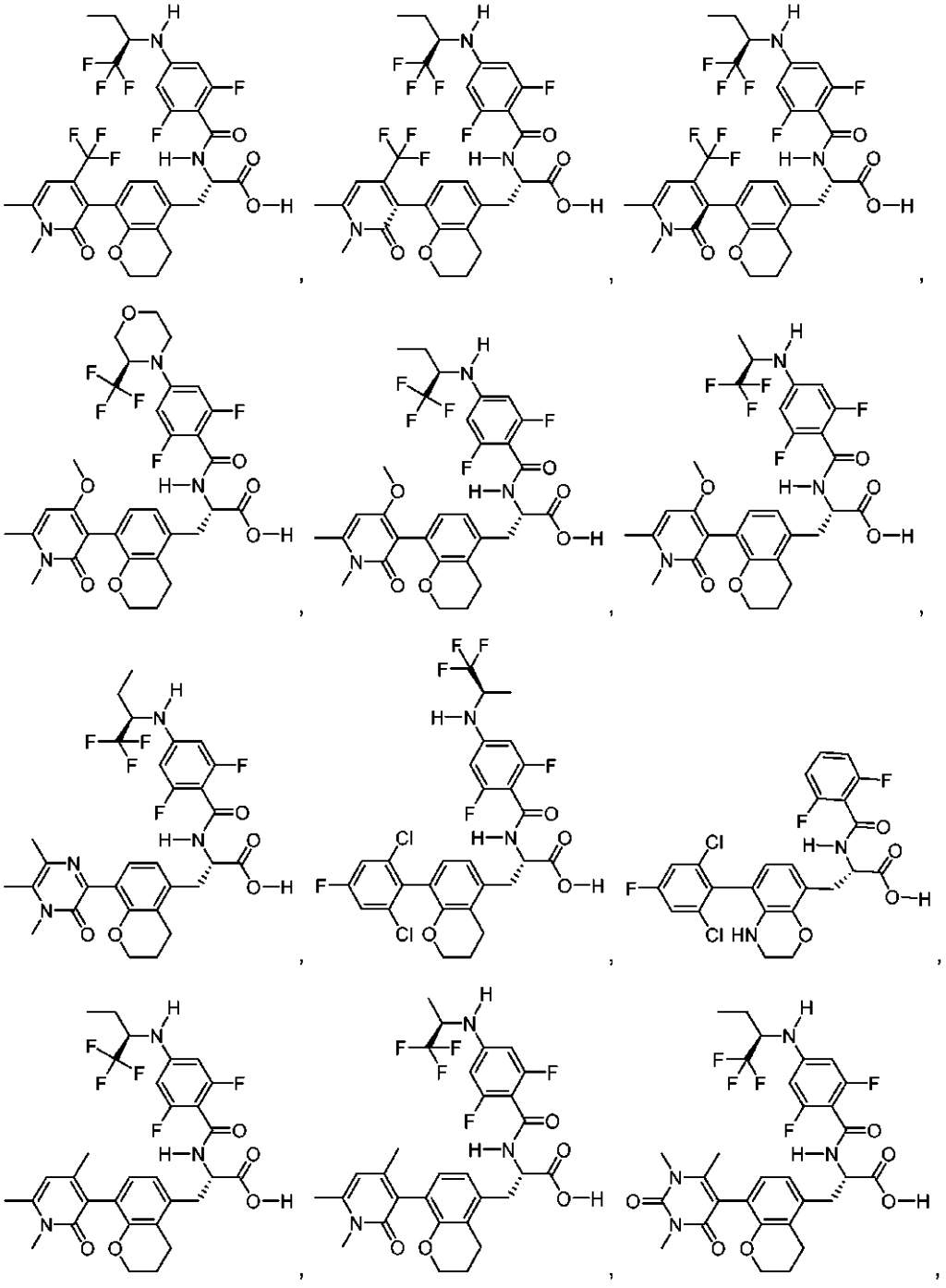
【化２２６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

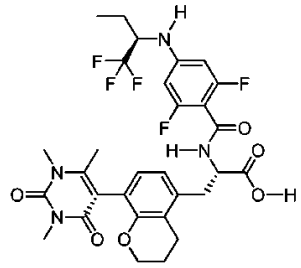
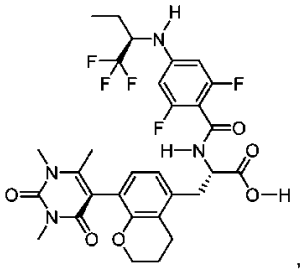
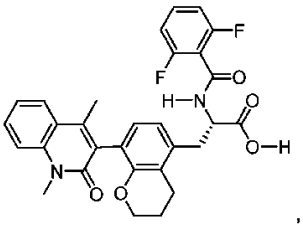
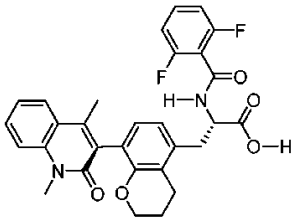
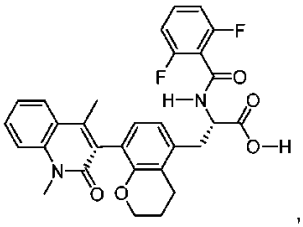
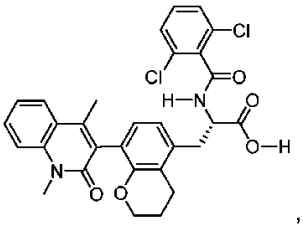
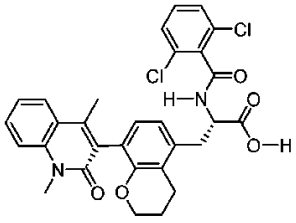
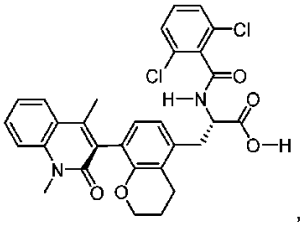
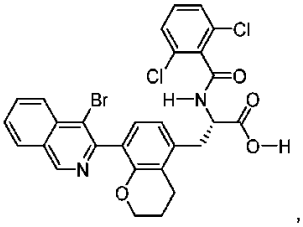
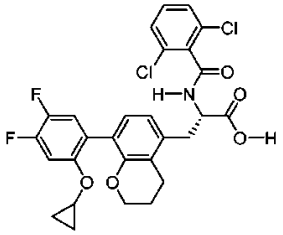
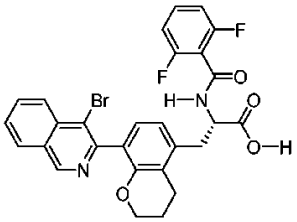
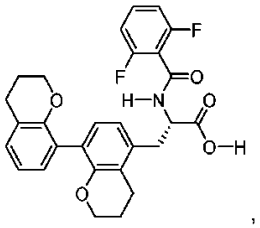
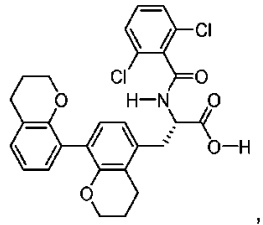
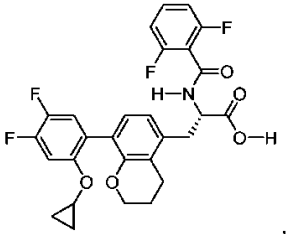
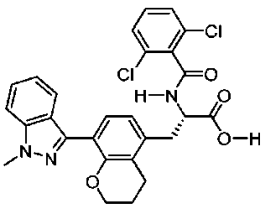
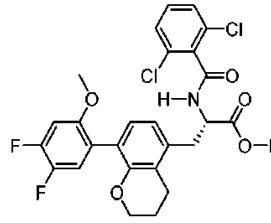
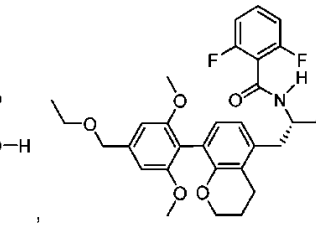
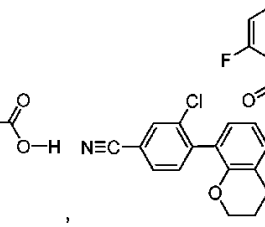
【化２２７】



【化２２８】



【化２２９】

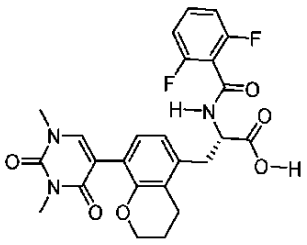
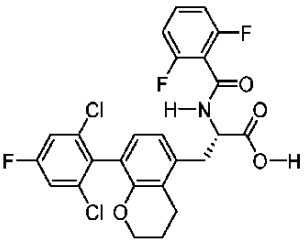
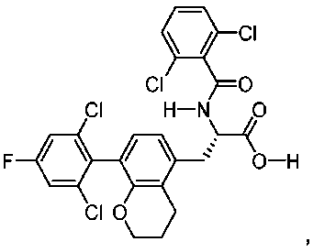
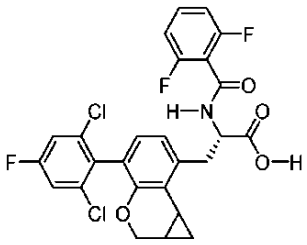
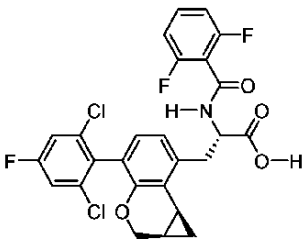
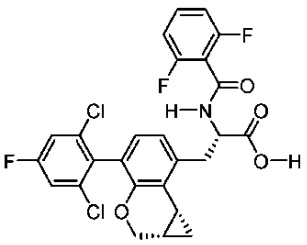
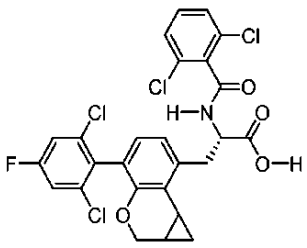
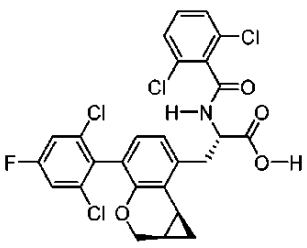
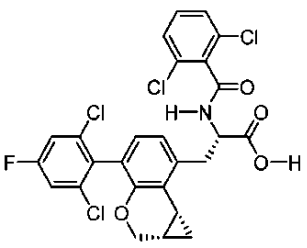
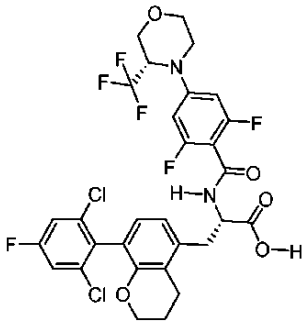
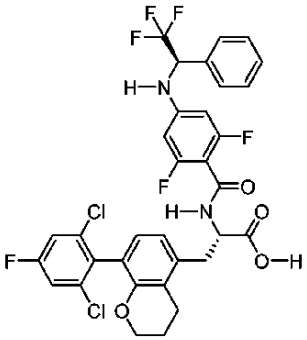
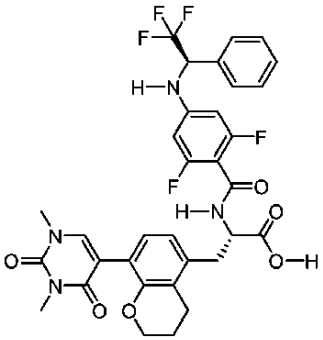
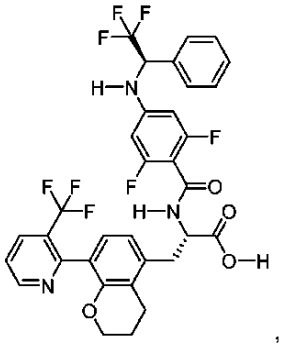
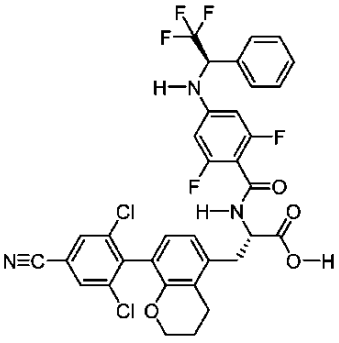
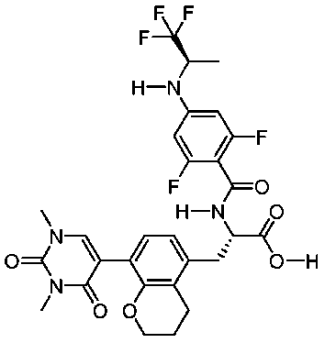

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化２３０】

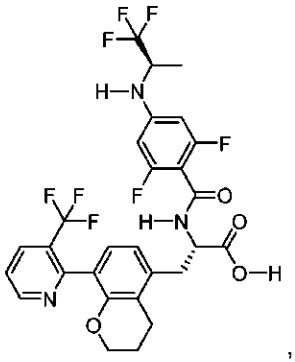
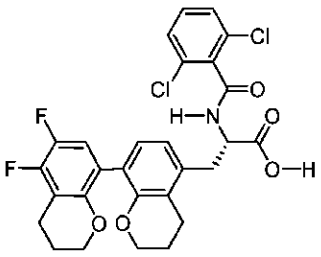
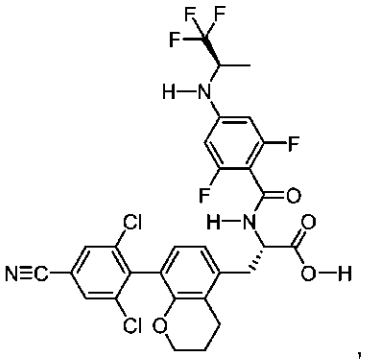
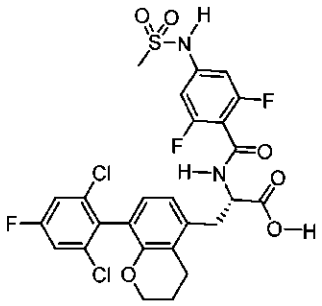
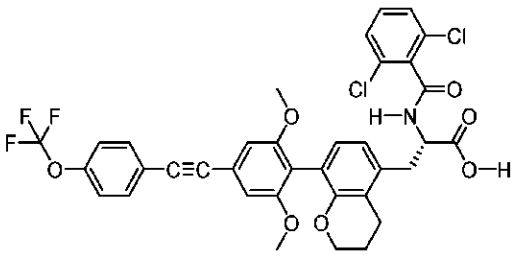
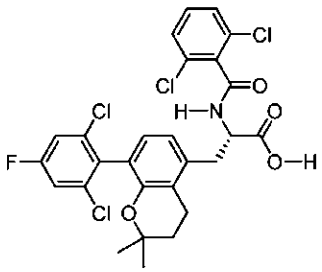
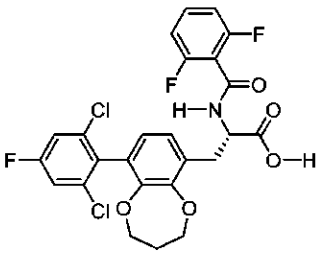
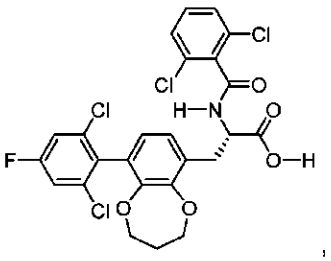
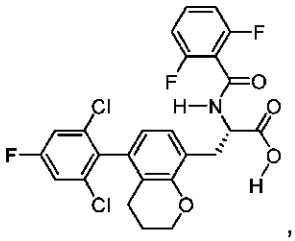
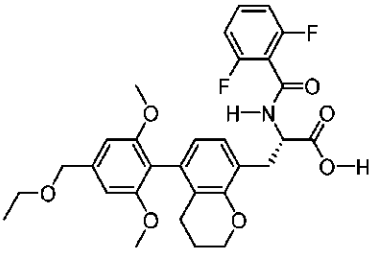
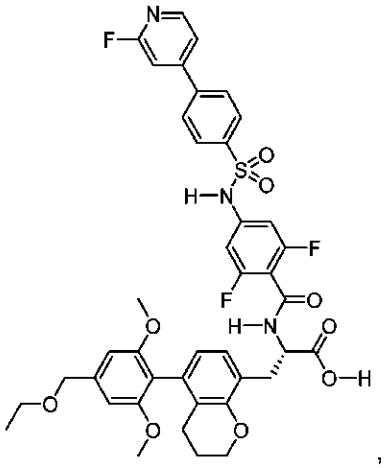

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化２３１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

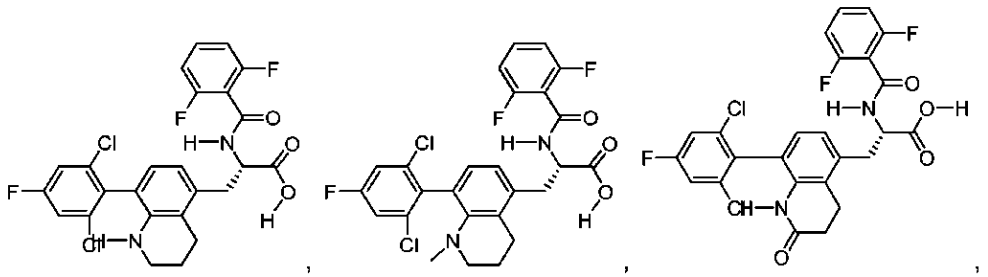
20

30

40

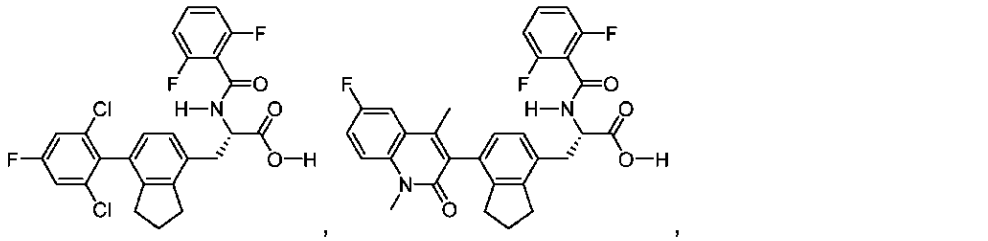
50

【化２３２】

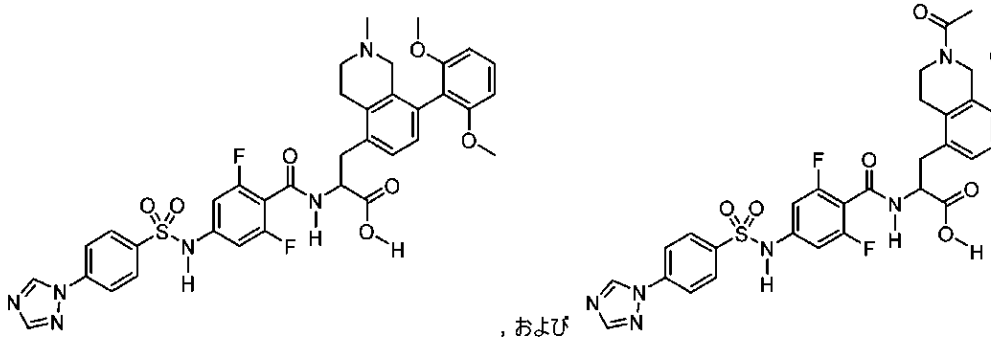

,

,

,


,

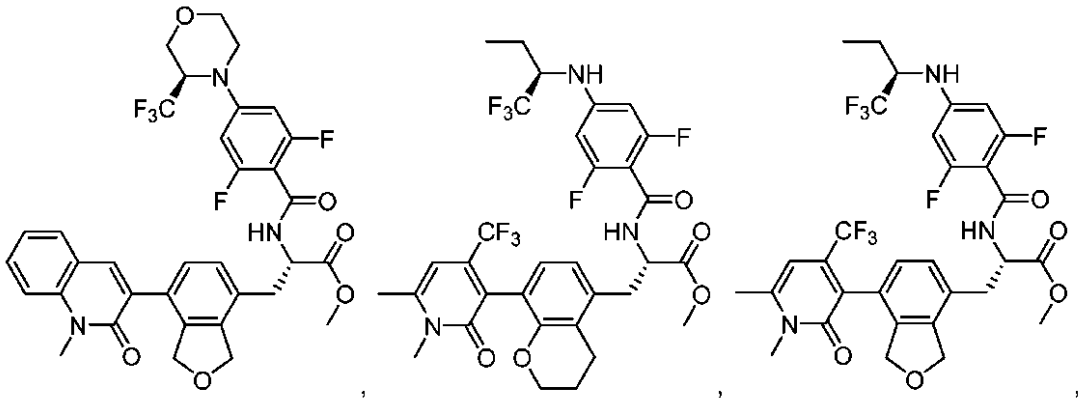
,


,および

から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目４２)

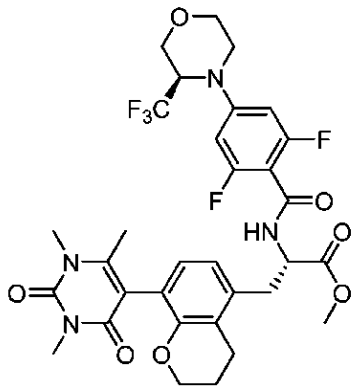
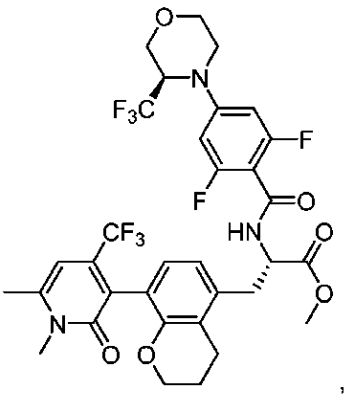
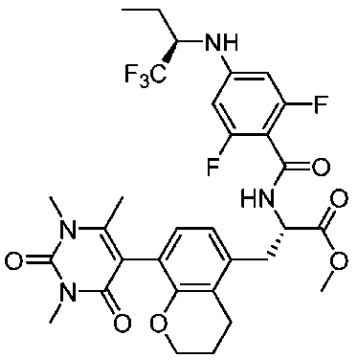
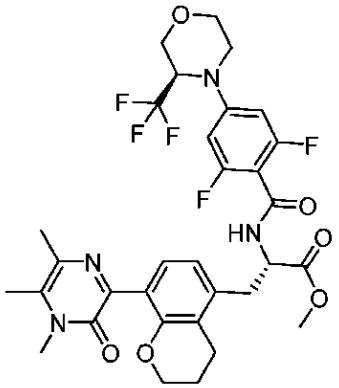
【化２３３】


,

,

,

【化２３４】

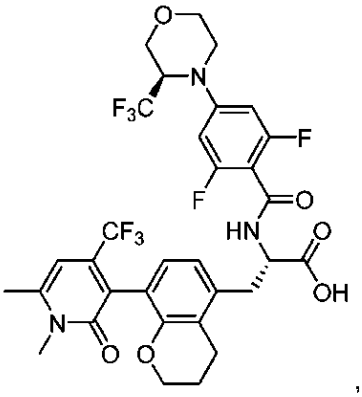
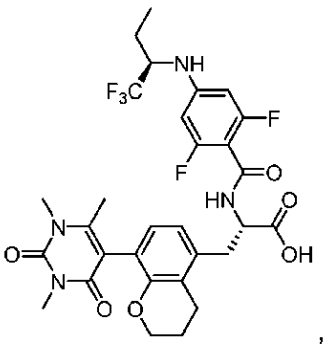

,

,

, および


から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

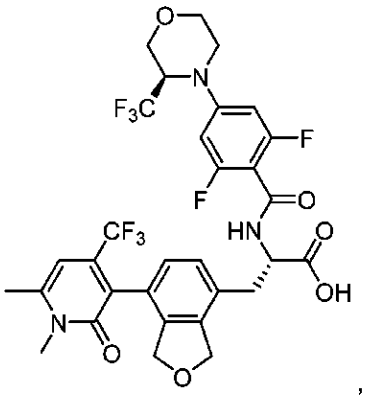
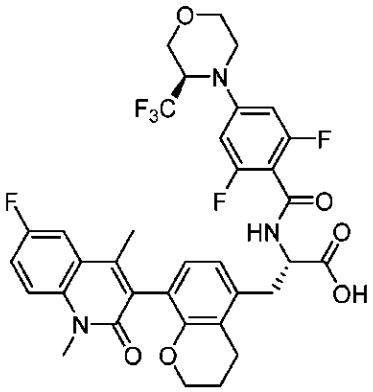
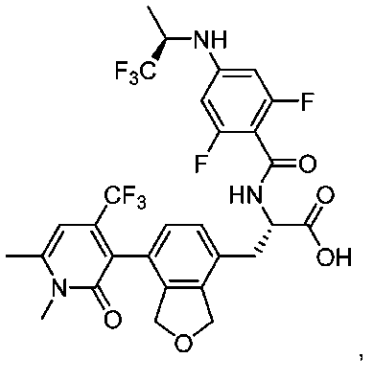
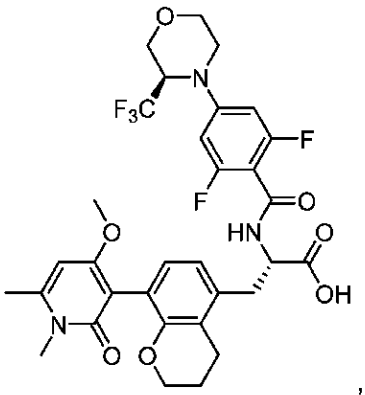
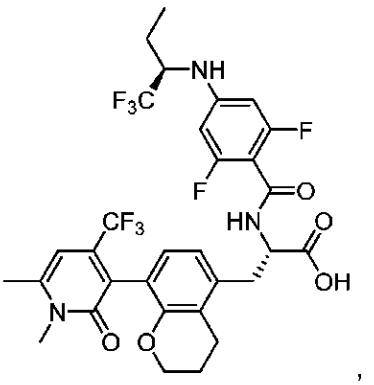
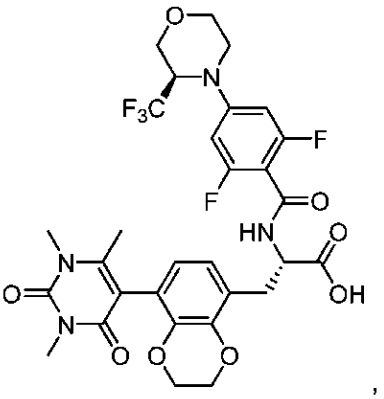
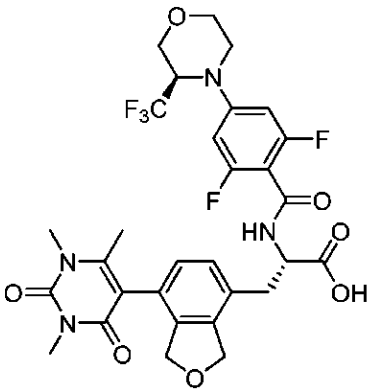
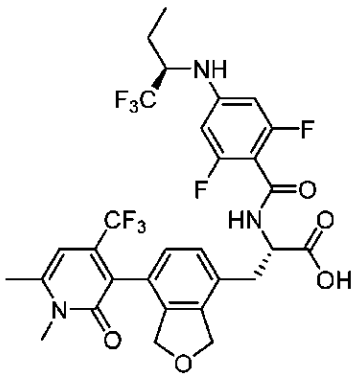
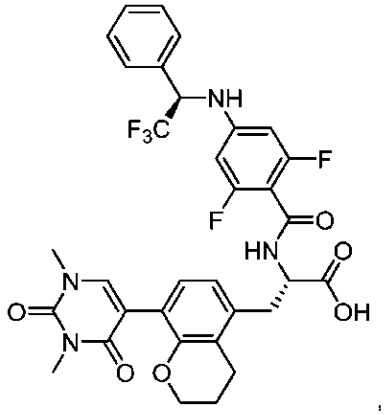
(項目４３)

前記化合物が、

【化２３５】


,

,

【化２３６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

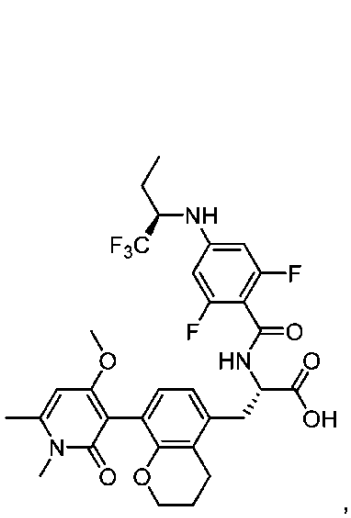
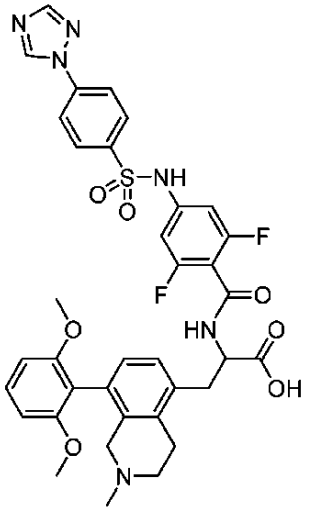
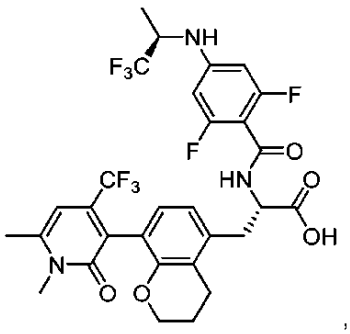
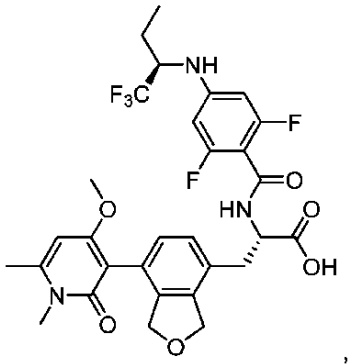
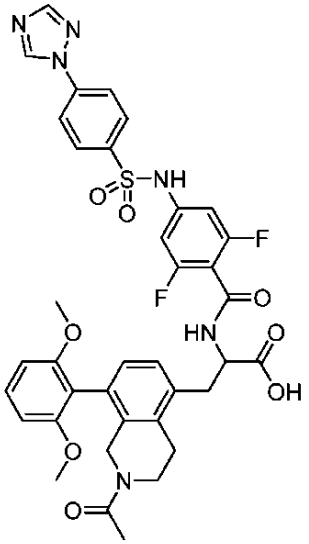
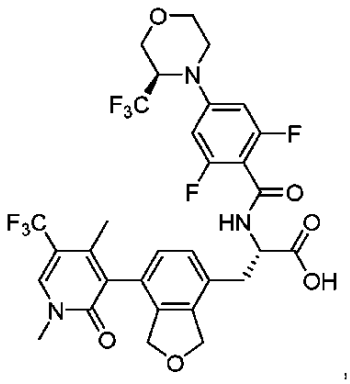
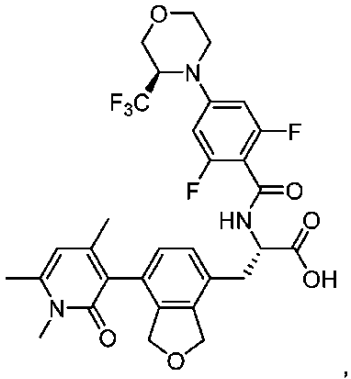
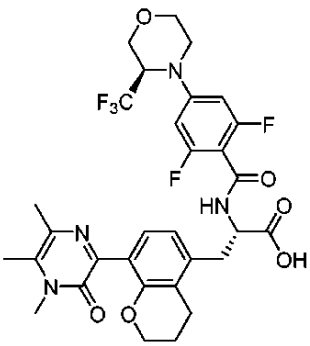
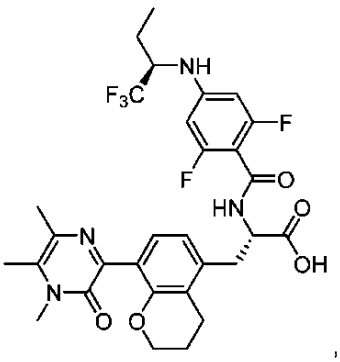
20

30

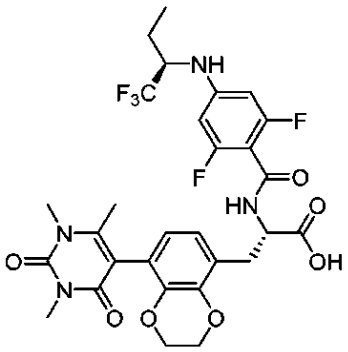
40

50

【化２３７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,および

【化２３８】



から選択される、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目４４)

実施例１１４～２０５から選択される、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目４５)

項目１～４４のいずれかに記載の化合物、および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

(項目４６)

第二の治療剤をさらに含有する、項目４４に記載の薬学的組成物。

(項目４７)

α４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態を処置するための方法であって、被験体に、有効量の項目１～４４のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目４５もしくは４６に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目４８)

前記疾患または状態が炎症性疾患である、項目４７に記載の方法。

(項目４９)

前記疾患または状態が炎症性腸疾患（ＩＢＤ）である、項目４７または４８に記載の方法。

(項目４９)

α４β７インテグリンにより少なくとも部分的に媒介される疾患または状態の処置において使用するための、項目１～４４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目５０)

炎症性疾患の処置において使用するための、項目１～４４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目５１)

炎症性腸疾患（ＩＢＤ）の処置において使用するための、項目１～４４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目５２)

α４β７インテグリンにより少なくとも部分的に媒介される疾患または状態を処置するための医薬の製造における、項目１～４４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目５３)

炎症性疾患を処置するための医薬の製造における、項目１～４４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の使用。

(項目５４)

炎症性腸疾患（ＩＢＤ）を処置するための医薬の製造における、項目１～４４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の使用。

【発明を実施するための形態】
【００１２】
定義および一般パラメーター
以下の説明は、例示的な方法、パラメーター等を明記している。しかし、そのような説明は本開示の範囲に対する制限として意図されず、代わりに例示的な実施形態の説明として提供されることが認識されるべきである。
【００１３】
本明細書で使用される場合、以下の語、句および記号は一般に、それらが使用される文脈がそうでないと示す場合を除き、以降に明記されているような意味を有することが意図される。
【００１４】
２つの文字または記号の間にないダッシュ（「－」）は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、－ＣＯＮＨ$_2$は、炭素原子を通して結合する。化学基の前または末端のダッシュは便宜上のものであり、化学基は、１つまたは複数のダッシュの有無に関わらず、それらの本来の意味を失うことなく表すことができる。構造中の線を貫いて描かれた波線は、基の結合点を示す。化学的または構造的に必要とされない限り、方向性は、化学基が書かれたまたは名付けられた順序により示されも暗示されもしない。
【００１５】
以降に示すような化学基上の波線、例えば
【化２】



は結合点を示し、すなわち、それによりその基が他の記載された基と結合する壊れた結合を示す。
【００１６】
接頭辞「Ｃ$_{ｎ１～ｎ２}$」は、次に続く基がｎ１～ｎ２個の炭素原子を有することを示す。例えば、「Ｃ$_{１～８}$アルキル」は、そのアルキル基が１～８個の炭素原子を有することを示す。
【００１７】
本明細書における「約」の値またはパラメーターへの言及は、その値またはパラメーター自体を対象とする実施形態を含む（および記載する）。一部の実施形態では、「約」という用語は、示された量±１０％を含む。他の実施形態では、「約」という用語は、示された量±５％を含む。ある特定の他の実施形態では、「約」という用語は、示された量±１％を含む。また、「約Ｘ」という用語は、「Ｘ」の記載を含む。また、単数形の「ａ」および「ｔｈｅ」は、文脈がそうでないと明らかに指示しない限り、複数の指示対象を含む。よって、例えば、「その化合物（ｔｈｅ　ｃｏｍｐｏｕｎｄ）」への言及は、複数のそのような化合物を含み、「そのアッセイ（ｔｈｅ　ａｓｓａｙ）」への言及は、１つまたは複数のアッセイおよび当業者に公知のその等価物への言及を含む。
【００１８】
「アルキル」は、非分岐または分岐の飽和炭化水素鎖を指す。本明細書で使用される場合、アルキルは、１～２０の炭素原子（すなわち、Ｃ$_{１～２０}$アルキル）、１～８つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{１～８}$アルキル）、１～６つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{１～６}$アルキル）、または１～４つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{１～４}$アルキル）を有する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、２－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、および３－メチルフェニルが挙げられる。特定の数の炭素を有するアルキル残基が、化学名により名付けられる、または分子式により特定されるとき、その数の炭素を有する全ての位置異性体が包含され得、よって例えば、「ブチル」は、ｎ－ブチル（すなわち、－（ＣＨ$_2$）$_3$ＣＨ$_3$）、ｓｅｃ－ブチル（すなわち、

－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、イソブチル（すなわち、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）およびｔｅｒｔ－ブチル（すなわち、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$）を含み、「プロピル」は、ｎ－プロピル（すなわち、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＣＨ$_3$）およびイソプロピル（すなわち、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）を含む。

【００１９】

「アルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含み、２～２０の炭素原子（すなわち、Ｃ$_{2～20}$アルケニル）、２～８つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{2～8}$アルケニル）、２～６つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{2～6}$アルケニル）、または２～４つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{2～4}$アルケニル）を有する脂肪族基を指す。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、ブタジエニル（１，２－ブタジエニルおよび１，３－ブタジエニルを含む）が挙げられる。

【００２０】

「アルキニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含み、２～２０の炭素原子（すなわち、Ｃ$_{2～20}$アルキニル）、２～８つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{2～8}$アルキニル）、２～６つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{2～6}$アルキニル）、または２～４つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{2～4}$アルキニル）を有する脂肪族基を指す。「アルキニル」という用語は、１つの三重結合および１つの二重結合を有する基も含む。

【００２１】

「アルコキシ」は、「アルキル－Ｏ－」基を指す。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、ｎ－ヘキソキシ、および１，２－ジメチルブトキシが挙げられる。

【００２２】

「アルキレン」（他の基の部分であるものを含む）は、分岐および非分岐の二価「アルキル」基を指す。本明細書で使用される場合、アルキレンは、１～２０の炭素原子（すなわち、Ｃ$_{1～20}$アルキレン）、１～８つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{1～8}$アルキレン）、１～６つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{1～6}$アルキレン）、または１～４つの炭素原子（すなわち、Ｃ$_{1～4}$アルキレン）を有する。例には、メチレン、エチレン、プロピレン、１－メチルエチレン、ブチレン、１－メチルプロピレン、１，１－ジメチルエチレンまたは１，２－ジメチルエチレンが挙げられる。特に指示のない限り、プロピレンおよびブチレンという定義は、同数の炭素を有する論議されている基の全ての可能な異性体形態を含む。よって例えば、プロピルは１－メチルエチレンも含み、ブチレンは、１－メチルプロピレン、１，１－ジメチルエチレン、および１，２－ジメチルエチレンを含む。

【００２３】

「アシル」は、基－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{y}をいい、ここでＲ^{y}は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキルまたはヘテロアリールであり、これらの各々は、本明細書中で定義されるように、必要に応じて置換され得る。アシルの例としては、例えば、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチル－カルボニルおよびベンゾイルが挙げられる。

【００２４】

「アミド」は、基－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{y}Ｒ^{z}をいう「Ｃ－アミド」基と、基－ＮＲ^{y}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z}をいう「Ｎ－アミド」基との両方をいい、ここでＲ^{y}およびＲ^{z}は独立して、水素、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはヘテロアリールからなる群より選択され、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。

【００２５】

「アミノ」は、基－ＮＲ^{y}Ｒ^{z}をいい、ここでＲ^{y}およびＲ^{z}は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群より選択され、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。

【００２６】

「アミジノ」は、－Ｃ（ＮＨ）（ＮＨ$_2$）をいう。

【００２７】
「カルバモイル」は、基－Ｏ－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{y}Ｒ^{z}をいう「Ｏ－カルバモイル」基と、基－ＮＲ^{y}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{z}をいう「Ｎ－カルバモイル」基との両方をいい、ここでＲ^{y}およびＲ^{z}は独立して、水素、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはヘテロアリールからなる群より選択され、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。
【００２８】
「カルボキシル」は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨをいう。
【００２９】
「カルボキシルエステル」は、－ＯＣ（Ｏ）Ｒと－Ｃ（Ｏ）ＯＲとの両方をいい、ここでＲは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり、これらの各々は、本明細書中で定義されるように、必要に応じて置換され得る。
【００３０】
「グアニジノ」は、－ＮＨＣ（ＮＨ）（ＮＨ$_{2}$）をいう。
【００３１】
「ヘテロアルキル」は、炭素原子のうちの１つまたはそれより多く（および関連する任意の水素原子）が各々独立して、同じかまたは異なるヘテロ原子団で置き換えられている、アルキル基をいう。用語「ヘテロアルキル」は、炭素原子およびヘテロ原子を有する、非分枝または分枝の飽和鎖を包含する。例として、１個、２個または３個の炭素原子が独立して、同じかまたは異なるヘテロ原子団で置き換えられ得る。ヘテロ原子団としては、－ＮＲ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、および－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－などが挙げられるが、これらに限定されず、ここでＲは、Ｈ、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。ヘテロアルキル基の例としては、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＳＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＳＣＨ$_{3}$、－ＮＲＣＨ$_{3}$、および－ＣＨ$_{2}$ＮＲＣＨ$_{3}$が挙げられ、ここでＲは、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。本明細書中で使用される場合、ヘテロアルキルは、１個～１０個の炭素原子、１個～８個の炭素原子、または１個～４個の炭素原子、および１個～３個のヘテロ原子、１個～２個のヘテロ原子、または１個のヘテロ原子を含む。
【００３２】
「アルキルスルホニル」は、基－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒをいい、ここでＲはアルキルである。
【００３３】
「アルキルスルフィニル」は、基－Ｓ（Ｏ）Ｒをいい、ここでＲはアルキルである。
【００３４】
「アリール」は、単一の環（例えば、単環式）または縮合系を含む複数の環（例えば、二環式または三環式）を有する芳香族炭素環式基を指す。本明細書で使用される場合、アリールは、６～２０の環炭素原子（すなわち、Ｃ$_{6～20}$アリール）、６～１２の炭素環原子（すなわち、Ｃ$_{6～12}$アリール）、または６～１０の炭素環原子（すなわち、Ｃ$_{6～10}$アリール）を有する。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、フルオレニル、およびアントリルが挙げられる。しかし、アリールは、以降に定義されるヘテロアリールを決して包含することも、それと重複することもない。１つまたは複数のアリール基がヘテロアリール環と縮合する場合、結果として生じる環系はヘテロアリールである。
【００３５】
「アジド」は、－Ｎ$_{3}$基を指す。
【００３６】
「シアノ」または「カルボニトリル」は、－ＣＮ基を指す。
【００３７】
「シクロアルキル」は、単一の環または複数の環（縮合環系、有橋環系およびスピロ環系を含む）を有する、飽和または部分的に飽和した環状アルキル基を指す。「シクロアル

キル」という用語は、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも１つの二重結合を有する環式基）を含む。本明細書で使用される場合、シクロアルキルは、３～２０の環炭素原子（すなわち、$C_{3～20}$シクロアルキル）、３～１２の環炭素原子（すなわち、$C_{3～12}$シクロアルキル）、３～１０の環炭素原子（すなわち、$C_{3～10}$シクロアルキル）、３～８つの環炭素原子（すなわち、$C_{3～8}$シクロアルキル）、または３～６つの環炭素原子（すなわち、$C_{3～6}$シクロアルキル）を有する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、１つの芳香環および１つの非芳香環を有する縮合環系を含むが完全な芳香環系ではない、１つまたは複数の二重結合を含む部分的に不飽和の環系も含む。

【００３８】

「有橋」は、環上の隣接していない原子が、二価の置換基、例えばアルキレニルもしくはヘテロアルキレニル基、または単一のヘテロ原子により連結する環縮合を指す。キヌクリジニルおよびアダマンタニルは、有橋環系の例である。

【００３９】

「縮合」という用語は、隣接する環と結合する環を指す。

【００４０】

「スピロ」は、同じ炭素原子での２つの結合により連結する環置換基を指す。スピロ基の例には、１，１－ジエチルシクロペンタン、ジメチル－ジオキソラン、および４－ベンジル－４－メチルピペリジンが挙げられ、ここでそれぞれシクロペンタンおよびピペリジンが、スピロ置換基である。

【００４１】

「スピロ」とはまた、２個の環が１個の共通の原子を介して結合している二環式部分もいう。スピロ化合物は、完全な炭素環式であってもヘテロ環式であってもよい。スピロ基の例としては、５－オキサ－８－アザスピロ［３．５］ノナン、７－オキサ－４－アザスピロ［２．５］オクタン、および５λ^2－アザスピロ［２．４］ヘプタンが挙げられる。

【００４２】

「ハロゲン」または「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが含まれる。

【００４３】

「ハロアルキル」は、１つまたは複数の、その基内の可能な水素の総数までの、水素原子がハロゲンにより置き換えられている、上記で定義されたような非分岐または分岐のアルキル基を指す。例えば、残基が１つを超えるハロゲンで置換される場合、それは結合しているハロゲン部分の数に対応する接頭辞を使用することにより称され得る。ジハロアルキルおよびトリハロアルキルは、同じハロゲンであってもよいが必ずしもそうとは限らない２つ（「ジ」）または３つ（「トリ」）のハロ基で置換されているアルキルを指す。ハロアルキルの例には、ジフルオロメチル（－CHF_2）およびトリフルオロメチル（－CF_3）が挙げられる。

【００４４】

「ハロアルコキシル」または「ハロアルコキシ」は、１つまたは複数の、その基内の可能な水素の総数までの、水素原子がハロゲンにより置き換えられている、上記で定義されたようなアルコキシ基をいう。ハロアルコキシルの例としては、ジフルオロメトキシル（－$OCHF_2$）、およびトリフルオロメトキシル（－OCF_3）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４５】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環」は、本明細書中で使用される場合、環内に少なくとも１個のヘテロ原子を有する、すなわち、少なくとも１個の環ヘテロ原子が酸素、窒素、および硫黄から選択され、この窒素または硫黄は酸化されていてもよいものである、単一の飽和もしくは部分不飽和の非芳香環、または非芳香族の多環系をいう。したがって、この用語は、１個またはそれより多くの環Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、およ

びＮ－オキシド基を有する環を含む。この用語は、１個またはそれより多くの環Ｃ（Ｏ）基を有する環を含む。特に指定がない限り、ヘテロシクリル基は、５～約２０の環原子、例えば３～１２の環原子、例えば３～１０の環原子、例えば５～１０の環原子または例えば５～６つの環原子を有する。よって、この用語は、環中に約１～６つの環炭素原子ならびに独立して酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される約１～３つの環ヘテロ原子を有する、単一の飽和または部分的飽和の環（例えば３、４、５、６または７員の環）を含む。縮合多環（例えば二環式ヘテロシクリル）系の環は、原子価の要件により許容されるとき、縮合、スピロおよび架橋結合を介して互いに連結することができる。複素環には、限定されるものではないが、アゼチジン、アジリジン、イミダゾリジン、モルホリン、オキシラン（エポキシド）、オキセタン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１，１－ジオキシド、キヌクリジン、Ｎ－ブロモピロリジン、Ｎ－クロロピペリジン等に由来する基が挙げられる。複素環には、スピロ環、例えばアザまたはオキソ－スピロヘプタンなどが挙げられる。ヘテロシクリル基は、１つの芳香環および１つの非芳香環を有する縮合環系を含むが完全な芳香環系ではない、１つまたは複数の二重結合を含む部分的に不飽和の環系も含む。例には、ジヒドロキノリン、例えば３，４－ジヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、例えば１，２－ジヒドロイソキノリン、ジヒドロイミダゾール、テトラヒドロイミダゾール等、インドリン、イソインドリン、イソインドロン（例えば、イソインドリン－１－オン）、イサチン、ジヒドロフタラジン、キノリノン、スピロ［シクロプロパン－１，１’－イソインドリン］－３’－オン等が挙げられる。複素環の追加の例には、例えば３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナニル、およびヘキサヒドロピラジノ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジニルが挙げられる。

【００４６】

「ヒドロキシル」および「ヒドロキシ」は、互換的に使用され、－ＯＨを指す。

【００４７】

「オキソ」は、（＝Ｏ）基または（Ｏ）基を指す。化合物の互変異性体形態が存在する場合、ヒドロキシル基とオキソ基とは互換的であり得る。

【００４８】

「ヘテロアリール」は、芳香族互変異性体、すなわち共鳴構造を有する基を含み、単環、多環または縮合多環を有し、環中に少なくとも１つのヘテロ原子、すなわち独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される１つまたは複数の環ヘテロ原子を有し、窒素または硫黄が酸化されていてもよい、芳香族基を指す。よって、この用語は、１つまたは複数の環Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、およびＮ－オキシド基を有する環を含む。この用語は、１つまたは複数の環Ｃ（Ｏ）基を有する環を含む。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールは、３～２０の環原子（すなわち、３～２０員のヘテロアリール）、３～１２の環原子（すなわち、３～１２員のヘテロアリール）、または５～１０の環原子（すなわち、５～１０員のヘテロアリール）、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄、ならびにこれらのヘテロ原子の酸化形態から選択される１～５つのヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の例には、ピリジン－２（１Ｈ）－オン、ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、キノリン－２（１Ｈ）－オン、ピリミジニル、プリニル、ピリジル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、およびピラゾリルが挙げられる。ヘテロアリールは、上記で定義されたようなアリールを包含することも、それと重複することもない。

【００４９】

「スルホニル」は－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ基を指し、Ｒは、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはアリールである。スルホニルの例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニル、およびトルエンスルホニル

がある。

【００５０】

基の図示が単結合の窒素原子で終わるときはいつでも、その基は特に断りのない限り－ＮＨ基を表す。同様に、特に説明のない限り、当業者の知識の観点から原子価を完成するまたは安定性を提供するために、必要な場合には水素原子（単数または複数）が存在すると暗示され、みなされる。

【００５１】

ある特定の一般に使用される代替の化学名を使用してもよい。例えば、二価の基、例えば二価の「アルキル」基、二価の「アリール」基等は、それぞれ「アルキレン」基または「アルキレニル」基、「アリーレン」基または「アリーレニル」基と称されてもよい。また、特に明らかな断りがない限り、基の組み合わせが本明細書において１つの部分、例えばアリールアルキルとして称される場合、最後に言及される基が、その部分が分子の残部に結合している原子を含む。

【００５２】

「必要に応じた」または「必要に応じて」という用語は、後続して記載される事象または状況が起こる場合もあり、または起こらない場合もあること、および、その記載が前記事象または状況が起こる場合と起こらない場合とを含むことを意味する。また、「必要に応じて置換されている」という用語は、指定された原子または基上の任意の１つまたは複数の水素原子が、水素以外の部分により置き換えられる場合もあり、または置き換えられない場合もあることを指す。

【００５３】

「置換されている」という用語は、指定された原子の正常な原子価を超えないことを条件として、指定された原子または基上の任意の１つまたは複数の水素原子が、水素以外の１つまたは複数の置換基で置き換えられていることを意味する。１つまたは複数の置換基には、限定されるものではないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アミノ、アミド、アミジノ、アリール、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、グアニジノ、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ヒドラジノ、イミノ、オキソ、ニトロ、アルキルスルフィニル、スルホン酸、アルキルスルホニル、チオシアネート、チオール、チオン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。さらなる置換基を無限に添えられる置換基と定義することによりもたらされるポリマーまたは類似の不定の構造（例えば、置換ヘテロアルキル基によりさらに置換されている、それ自体が置換アリール基で置換されている置換アルキルを有する置換アリール等）は、本明細書への包含を意図しない。特に断りのない限り、本明細書において記載されている化合物における連続的な置換の最大数は３である。例えば、置換されているアリール基の、２つの他の置換アリール基での連続的な置換は、（（置換アリール）置換アリール）置換アリールに限定される。同様に、上記の定義は、許容されない置換パターン（例えば５つのフッ素で置換されているメチルまたは２つの隣接する酸素環原子を有するヘテロアリール基）を含むことを意図しない。そのような許容されない置換パターンは、当業者に周知である。化学基の修飾に使用される場合、「置換」という用語は、本明細書において定義される他の化学基を説明してもよい。特に指定がない限り、ある基が必要に応じて置換されていると説明される場合、その基の任意の置換基はそれ自体置換されていない。

【００５４】

一部の実施形態では、「置換アルキル」という用語は、ヒドロキシル、ハロ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールを含む１つまたは複数の置換基を有するアルキル基を指す。追加の実施形態では、「置換シクロアルキル」は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロ、オキソ、およびヒドロキシルを含む１つまたは複数の置換基を有するシクロアルキル基を指し、「置換ヘテロシクリル」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロ、オ

キソ、およびヒドロキシルを含む１つまたは複数の置換基を有するヘテロシクリル基を指し、「置換アリール」は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルコキシ、およびシアノを含む１つまたは複数の置換基を有するアリール基を指し、「置換ヘテロアリール」は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルコキシ、およびシアノを含む１つまたは複数の置換基を有するヘテロアリール基を指し、「置換スルホニル」は、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ基を指し、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールを含む１つまたは複数の置換基で置換されている。他の実施形態では、１つまたは複数の置換基は、その各々が置換されているハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールでさらに置換されていてもよい。他の実施形態では、置換基は、その各々が置換されていないハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールでさらに置換されていてもよい。

【００５５】

一部の化合物は、互変異性体として存在する。互変異性体は、互いに平衡である。例えば、アミドを含む化合物は、イミド酸互変異性体と平衡で存在してもよい。どの互変異性体が示されるかに関わらず、互変異性体中の平衡の性質に関わらず、化合物は、当業者によりアミドおよびイミド酸互変異性体の両方を含むと理解される。よって、アミドを含む化合物は、それらのイミド酸互変異性体を含むと理解される。同様に、イミド酸を含む化合物は、それらのアミド互変異性体を含むと理解される。

【００５６】

本明細書において示される任意の式または構造は、それらの化合物の標識されていない形態および同位体で標識された形態を表すことも意図される。同位体で標識された化合物は、１つまたは複数の原子が選択された原子量または質量数を有する原子により置き換えられていることを除いて、本明細書に与えられる式により表される構造を有する。本開示の化合物中に組み入れることのできる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば限定されるものではないが、^{2}Ｈ（重水素、Ｄ）、^{3}Ｈ（トリチウム）、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌおよび^{125}Ｉが挙げられる。本開示の多様な同位体で標識された化合物、例えばその中に放射性同位体、例えば^{3}Ｈ、^{13}Ｃおよび^{14}Ｃが組み込まれたもの。そのような同位体で標識された化合物は、代謝試験、反応動力試験、検出またはイメージング技術、例えば薬物もしくは基質の組織分布アッセイを含む陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）もしくは単一光子放射断層撮影（ＳＰＥＣＴ）、または患者の放射線処置において有用であり得る。

【００５７】

本開示は、炭素原子に結合している１～ｎ個の水素が重水素により置き換えられており、ｎは分子中の水素の数である、化合物も含む。そのような化合物は、代謝への増大した抵抗性を呈し、よって、哺乳動物、特にヒトに投与するときに、本明細書中に提供される任意の化合物の半減期を増大させるために有用である。例えば、Ｆｏｓｔｅｒ，”Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ Ｉｓｏｔｏｐｅ Ｅｆｆｅｃｔｓ ｉｎ Ｓｔｕｄｉｅｓ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，” Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．５（１２）：５２４－５２７（１９８４）を参照のこと。そのような化合物は、当該技術分野において周知の方法により、例えば１つまたは複数の水素が重水素により置き換えられている出発材料を利用することにより合成される。

【００５８】

本開示の重水素標識または置換されている治療用化合物は、分布、代謝および排泄（ＡＤＭＥ）に関連する改善されたＤＭＰＫ（薬物代謝および薬物動態）特性を有することができる。より重い同位体、例えば重水素での置換は、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療利益、例えば増大したｉｎ ｖｉｖｏ半減期、減少した投薬量要件および／または治療指数の改善をもたらし得る。^{18}Ｆ標識された化合物は、ＰＥＴまたはＳＰＥＣＴ試験のために有用であり得る。本開示の同位体で標識された化合物およびそのプロド

ラッグは、一般に、同位体標識されていない試薬の代わりに容易に利用可能な同位体標識された試薬を用いることにより、以降に記載されているスキーム中または実施例および調製中に開示されている手順を実行することにより調製することができる。この文脈における重水素は、化合物の置換基として考えられることが理解される。

【００５９】

そのようなより重い同位体、具体的に重水素の濃度は、同位体濃縮係数により定義することができる。本開示の化合物中、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定した同位体を表すことを意味する。特に指示のない限り、位置が具体的に「Ｈ」または「水素」として指定されるとき、その位置はその天然に存在する同位体組成で水素を有すると理解される。したがって、本開示の化合物中、重水素（Ｄ）として具体的に指定されている任意の原子は、重水素を表すことを意味する。

【００６０】

多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基および／もしくはカルボキシル基またはそれらに類似した基の存在により、酸塩および／または塩基塩を形成することが可能である。

【００６１】

示された化合物の「薬学的に受容可能な塩」という用語は、示された化合物の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にもその他の点でも所望されないものではない塩を指す。薬学的に受容可能な塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製することができる。無機塩基に由来する塩には、単に例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基に由来する塩には、限定されるものではないが、一級、二級および三級アミン、例えばアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、モノ、ジ、もしくはトリシクロアルキルアミン、モノ、ジ、もしくはトリアリールアミンまたは混合アミン等の塩が挙げられる。好適なアミンの具体的な例には、単に例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソ－プロピル）アミン、トリ（ｎ－プロピル）アミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、Ｎ－エチルピペリジン等が挙げられる。

【００６２】

薬学的に受容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製することができる。無機酸に由来する塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。有機酸に由来する塩には、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエン－スルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」または「薬学的に受容可能な賦形剤」は、任意および全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤等を含む。薬学的に活性な物質に対するそのような媒体および作用剤の使用は、当該技術分野において周知である。任意の従来の媒体または作用剤が活性物質と不適合でない限り、治療用組成物におけるその使用が企図される。補助的な活性成分も、組成物中に組み込むことができる。

【００６４】

炭素原子に結合している１～ｎ個の水素原子が重水素原子またはＤにより置き換えられていてもよく、ｎが分子中の水素原子の数である、本明細書において記載されている化合物またはその薬学的に受容可能な塩、異性体、もしくは混合物も提供する。当該技術分野において公知であるように、重水素原子は、水素原子の非放射性同位体である。そのような化合物は、代謝への抵抗性を増大させ得、よって、哺乳動物に投与するときに、本明細書において記載されている化合物またはその薬学的に受容可能な塩、異性体、もしくは混

合物の半減期を増大させるのに有用であり得る。例えば、Ｆｏｓｔｅｒ，”Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ Ｉｓｏｔｏｐｅ Ｅｆｆｅｃｔｓ ｉｎ Ｓｔｕｄｉｅｓ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ”，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．，５（１２）：５２４－５２７（１９８４）を参照のこと。そのような化合物は、当該技術分野において周知の方法により、例えば１つまたは複数の水素原子が重水素により置き換えられている出発材料を利用することにより、合成される。

【００６５】

本明細書において記載されている化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、互変異性体形態、多形体、およびプロドラッグも提供する。「薬学的に受容可能な」または「生理的に受容可能な」は、獣医学的またはヒトの薬学的使用に好適である薬学的組成物を調製するのに有用である、化合物、塩、組成物、剤形および他の材料を指す。「薬学的に受容可能な塩」または「生理的に受容可能な塩」には、例えば、無機酸との塩および有機酸との塩が挙げられる。加えて、本明細書において記載されている化合物が酸付加塩として得られる場合、この遊離塩基は、この酸塩の溶液を塩基性化することにより得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に受容可能な付加塩は、塩基性化合物から酸付加塩を調製する従来の手順に従って、この遊離塩基を好適な有機溶媒中に溶解し、この溶液を酸で処理することにより製造することができる。当業者は、非毒性の薬学的に受容可能な付加塩を調製するために使用することができる多様な合成方法論を認識するであろう。

【００６６】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物との相互作用により形成される。本明細書において記載されている化合物の塩の溶媒和物も提供する。本明細書において記載されている化合物の水和物も提供する。

【００６７】

「プロドラッグ」は、ヒトの身体への投与の際に何らかの化学的または酵素的経路に従って生物学的に活性な親薬物に変換される、薬物の生物学的に不活性な誘導体である。

【００６８】

一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物またはその薬学的に受容可能な塩または混合物の、光学異性体、ラセミ体、またはそれらの他の混合物を提供する。これらの状況において、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマー、すなわち光学的に活性な形態は、不斉合成により、またはラセミ体の分割により得ることができる。ラセミ体の分割は、例えば従来の方法、例えば分割剤の存在下での結晶化、または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）カラムを使用したクロマトグラフィー等により達成することができる。加えて、本明細書において記載されているヒドロキシアミジン化合物のＺおよびＥ形態（またはシスおよびトランス形態）も提供する。具体的に、ＺおよびＥ形態は、炭素－炭素二重結合およびヒドロキシアミジン結合の両方について１つの名称のみが名付けられた場合でさえも含まれる。

【００６９】

キラリティーが特定されないが存在している場合、この実施形態は、特定のジアステレオマーもしくはエナンチオマー富化形態、またはそのような化合物（単数もしくは複数）のラセミもしくはスケールミック（ｓｃａｌｅｍｉｃ）混合物のいずれかを対象とすることが理解される。

【００７０】

「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である立体異性体の対である。エナンチオマーの対の１：１混合物は、「ラセミ」混合物である。エナンチオマーの１：１以外の比での混合物は、「スケールミック」混合物である。

【００７１】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも２つの不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。

【００７２】

「アトロプ異性体」は、単結合のまわりでの回転の障壁が個別の立体異性体を単離するのに十分なほど高い場合に、この単結合のまわりでの回転障害に起因して生じる立体異性体である。

【００７３】

本明細書において記載されている化合物またはその薬学的に受容可能な塩、異性体、または混合物を含む本明細書において提供されている組成物は、ラセミ混合物、または鏡像異性体過剰の１つのエナンチオマーを含有する混合物または単一のジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物を含んでもよい。これらの化合物の全てのそのような異性体形態は、各および全ての異性体形態が具体的かつ個別に列挙されるのと同じように、本明細書に明確に含まれる。

【００７４】

一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物またはその薬学的に受容可能な塩、異性体、または混合物の、キレート、非共有結合的な複合体、およびそれらの混合物も提供する。「キレート」は、２つの（またはそれを超える）点での金属イオンへの化合物の配位により形成される。「非共有結合的な複合体」は、化合物と別の分子との相互作用により形成され、ここで化合物と分子との間に共有結合が形成されない。例えば複合体形成は、ファンデルワールス相互作用、水素結合、および静電的相互作用（イオン結合とも呼ばれる）により生じることができる。

【００７５】

「処置」または「処置すること」は、臨床結果を含む有益または所望の結果を得るための手法である。有益または所望の臨床結果には、以下：ａ）疾患または状態を阻害すること（例えば、疾患もしくは状態に起因する１つもしくは複数の症状を低減させること、および／または疾患もしくは状態の程度を減少させること）；ｂ）疾患または状態に関連する１つまたは複数の臨床症状の発現を遅らせるまたは停止させること（例えば、疾患もしくは状態を安定させること、疾患もしくは状態の悪化もしくは進行を予防もしくは遅延させること、および／または疾患もしくは状態の広がり（例えば転移）を予防もしくは遅延させること）、ならびに／あるいはｃ）疾患を緩和する、すなわち、臨床症状の軽減を引き起こすこと（例えば、疾患状態を改善すること、疾患もしくは状態の部分もしくは完全寛解をもたらすこと、別の薬剤の効果を強化すること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を増大させること、および／または生存を延長することのうちの１つまたは複数を挙げることができる。

【００７６】

「予防」または「予防すること」は、疾患または状態の臨床症状が発現しないようにする、疾患または状態の任意の処置を意味する。化合物は、一部の実施形態では、疾患または状態のリスクがある、または家族歴を有する被験体（ヒトを含む）に投与されてもよい。

【００７７】

「被験体」は、処置、観察または実験の対象であった、またはそれらの対象となる、動物、例えば哺乳動物（ヒトを含む）を指す。本明細書において記載されている方法は、ヒトの治療および／または獣医学的用途において有用であり得る。一部の実施形態では、被験体は哺乳動物である。一部の実施形態では、被験体はヒトである。

【００７８】

本明細書において記載されている化合物またはその薬学的に受容可能な塩、異性体、もしくは混合物の「治療有効量」または「有効量」という用語は、被験体に投与されるときに、治療利益、例えば症状の改善または疾患進行の遅延をもたらすための有効な処置に十分な量を意味する。例えば、治療有効量は、α４β７インテグリン活性の阻害に応答する疾患または状態の症状を低減させるのに十分な量であり得る。治療有効量は、処置されている被験体、および疾患または状態、被験体の重量および年齢、疾患または状態の重篤度、ならびに投与の様式に依存して変動させてもよく、当業者により容易に決定することができる。

【００７９】

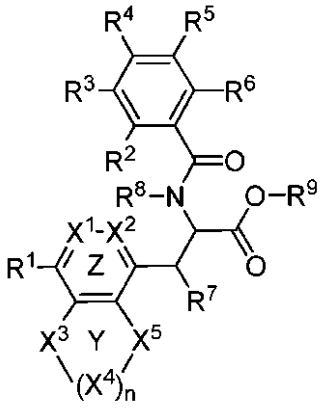
「阻害」という用語は、生物活性またはプロセスのベースライン活性の低減を示す。「α４β７インテグリンの活性の阻害」またはその変形は、本出願の化合物の非存在下におけるα４β７インテグリンの活性と比較した、本出願の化合物の存在への直接的または間接的な応答としてのα４β７インテグリンの活性の低減を指す。「α４β７インテグリンの阻害」は、本明細書において記載されている化合物の非存在下におけるα４β７インテグリンの活性に対する、本明細書において記載されている化合物の存在に直接的または間接的な応答としてのα４β７インテグリン活性の低減を指す。一部の実施形態では、α４β７インテグリン活性の阻害は、処置前の同じ被験体、または処置を受けていない他の被験体において比較されてもよい。

化合物

【００８０】

本明細書中で、α４β７インテグリンの阻害剤として機能する化合物が提供される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）：

【化３】



(I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、式（Ｉ）において：

X^1およびX^2は各々独立して、ＣＲ^{10}およびＮから選択され；

X^3およびX^5は各々独立して、ＮＲ^{11}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、およびＣ（Ｒ^{10}）$_2$から選択され；

各X^4は独立して、ＮＲ^{11}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、およびＣ（Ｒ^{10}）$_2$から選択され；

R^1は、－Ｌ－Ａ^1、－Ｌ－Ａ^2、－Ｌ－Ａ^3、および－Ｌ－Ａ^{4}から選択され；

Ｌは、結合、－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－＊、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－＊、および－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－＊から選択され；ここで＊は、ＬのＡ^1、Ａ^2、Ａ^3、またはＡ^{4}への結合点を示し；

Ａ^{1}は、１個～６個のＲ^{a}で必要に応じて置換されたＣ$_{6～10}$アリールであり；

Ａ^{2}は、Ｓ、Ｎ、およびＯから独立して選択される１個～５個のヘテロ原子、ならびに必要に応じて１個または２個のＣ（Ｏ）を含む、５員～１０員ヘテロアリールであり；ここでＡ^{2}は、１個～６個のＲ^{a}で必要に応じて置換されており；

Ａ^{3}は、５員～１０員シクロアルキルまたは５員～１４員ヘテロシクリルであり；ここでＡ^{3}は、１個～６個のＲ^{a}で必要に応じて置換されており；そして

Ａ^{4}は－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}であり；

ここで各Ｒ^{a}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシル、－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、－Ｏ－（３員～６員ヘテロシクリル）、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、－Ｏ－フェニル、および－Ｏ－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキルから選択され；

Ｒ^{a}のＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシル、および－Ｓ（Ｏ）$_m$－Ｃ$_1$

～6アルキルの各々は、１個～３個のR^{a3}で必要に応じて置換されており；ここで各R^{a3}は独立して、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{3～8}$シクロアルキル、フェニル、および３員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^{a3}の$C_{3～8}$シクロアルキル、フェニル、および３員～６員ヘテロシクリルの各々は独立して、１個～３個のR^{a4}で必要に応じて置換されており；ここで各R^{a4}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～6}$ハロアルコキシル、$C_{3～8}$シクロアルキル、および３員～６員ヘテロシクリルから選択され；そして

R^aの$C_{3～8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、－Ｏ－（３員～６員ヘテロシクリル）、－Ｏ－$C_{1～4}$アルキレン－$C_{3～8}$シクロアルキル、－Ｏ－フェニル、および－Ｏ－$C_{3～8}$シクロアルキルの各々は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、および$C_{1～6}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6の各々は独立して、Ｈ、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{1～8}$ハロアルコキシル、－$NR^{b1}R^{b2}$、－$R^{b3}S(O)_mR^{b4}$、－$S(O)_mR^{b4}$、－$NR^{b1}S(O)_vR^{b4}$、－$COOR^{b1}$、－$CONR^{b1}R^{b2}$、－$NR^{b1}COOR^{b2}$、－$NR^{b1}COR^{b4}$、－$R^{b3}NR^{b1}R^{b2}$、－$S(O)_vNR^{b1}R^{b2}$、$C_{3～12}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および３員～１２員ヘテロシクリルから選択され；

R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6の$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～8}$ハロアルキル、および$C_{1～8}$ハロアルコキシルの各々は独立して、１個～２個のR^cで必要に応じて置換されており；ここで各R^cは独立して、アジド、オキソ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^cの$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6の$C_{6～10}$アリールおよび５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、１個～５個のR^bで必要に応じて置換されており；そして

R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6の$C_{3～12}$シクロアルキルおよび３員～１２員ヘテロシクリルの各々は独立して、＝$CR^{b1}R^{b2}$、およびR^bから独立して選択される１個～６個の基で必要に応じて置換されており；

ここで各R^bは独立して、アジド、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^bの$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$アルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

R^{b1}およびR^{b2}の各々は独立して、Ｈ、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および３員～８員ヘテロシクリルから選択され；

R^{b1}およびR^{b2}の$C_{1～8}$アルキルおよび$C_{1～6}$ハロアルキルの各々は、１個～２個のR^{b5}で必要に応じて置換されており；そして

R^{b1}およびR^{b2}の$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および３員～８員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、シアノ、ヒド

ロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{1～8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

Ｒ^{b3}はＣ$_{1～4}$アルキレンであり；

Ｒ^{b4}は、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでＲ^{b4}のＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は、１個～３個のＲ^{b6}で必要に応じて置換されており；

各Ｒ^{b5}は独立して、シアノ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され；ここでＲ^{b5}のＣ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、およびフェニルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；そして

各Ｒ^{b6}は独立して、ハロ、シアノ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、４員～６員ヘテロシクリル、および５員～６員ヘテロアリールから選択され；ここでＲ^{b6}のＣ$_{3～6}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリル、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～4}$アルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；あるいは

Ｒ^{2}とＲ^{3}、Ｒ^{3}とＲ^{4}、またはＲ^{5}とＲ^{6}は、これらが結合している原子と一緒になって、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、または５員～６員ヘテロシクリルを形成し得；ここでＣ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、または５員～６員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ$_{6～10}$アリール、およびＣ$_{1～4}$アルキレン－（５員～６員ヘテロアリール）から独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；

Ｒ^{7}は、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルキルから選択され；

Ｒ^{8}は、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルキルから選択され；

Ｒ^{9}は、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリル、および－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－（４員～６員ヘテロシクリル）から選択され；

ここでＲ^{9}のＣ$_{3～8}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリルおよび－Ｃ$_{1～4}$アルキレン－（４員～６員ヘテロシクリル）の各々は、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；あるいは

Ｒ^{9}は、Ｒ^{8}に結合しているＮと一緒になって、５員ヘテロシクリルを形成し；ここでこの５員ヘテロシクリルは、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、およびＣ$_{6～10}$アリールから独立して選択される１個～２個の基で必要に応じて置換されており；ここでＣ$_{6～10}$アリールは、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシル、およびＣ$_{1～6}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要

に応じて置換されており；
各R^{10}は独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－C（O）R^{b1}、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルコキシル、$C_{3～10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、および５員～６員ヘテロアリールから選択され；ここで$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルコキシル、$C_{3～10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；
あるいは、同じ原子または隣接する原子に結合している２個のR^{10}は、$C_{3～12}$シクロアルキルまたは３員～１０員ヘテロシクリルを形成し；ここで$C_{3～12}$シクロアルキルおよび３員～１０員ヘテロシクリルの各々は、H、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；
各R^{11}は独立して、H、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから選択され；ここでR^{11}の$C_{1～4}$アルキル、－C（O）R^{b1}、および$C_{1～4}$ハロアルキルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されているか；あるいは
R^{10}とR^{11}、または２個のR^{11}は、これらが結合している原子と一緒になって、３員～１２員ヘテロシクリルを形成し；ここで３員～１２員ヘテロシクリルは、H、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$ハロアルコキシルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；
R^{a1}およびR^{a2}の各々は独立して、H、$C_{1～6}$アルキル、および$C_{1～6}$ハロアルキルから選択され；
ｎは、１、２、および３から選択され；
ｍは、０、１、および２から選択され；そして
ｖは、１および２から選択される。
【００８１】
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、式（Ｉ）において、
X^1およびX^2は各々独立して、CR^{10}およびＮから選択され；
X^3およびX^5は各々独立して、NR^{11}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、および$C(R^{10})_2$から選択され；
各X^4は独立して、NR^{11}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、および$C(R^{10})_2$から選択され；
R^1は、A^1、A^2、およびA^3から選択され；
A^1は、１個～６個のR^aで必要に応じて置換された$C_{6～10}$アリールであり；
A^2は、Ｓ、Ｎ、およびＯから独立して選択される１個～５個のヘテロ原子、ならびに必要に応じて１個または２個のＣ（Ｏ）を含む、５員～１０員ヘテロアリールであり；ここでA^2は、１個～６個のR^aで必要に応じて置換されており；そして
A^3は、５員～１０員シクロアルキルまたは５員～１４員ヘテロシクリルであり；ここでA^3は、１個～４個のR^aで必要に応じて置換されており；
ここで各R^aは独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$ハロアルコキシル、$C_{3～8}$シクロアルキル、および－Ｏ－$C_{3～8}$シクロアルキルから選択され；
R^aの$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$ハロアルコキシル、$C_{3～8}$シクロアルキル、および－Ｏ－$C_{3～8}$シクロアルキルの各々は、１個～３個のR^{a3}で必要に応じて置換さ

れており；ここで各R^{a3}は独立して、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～6}$ハロアルキル、および$C_{1～6}$ハロアルコキシルから選択され；

R^2およびR^6の各々は独立して、H、ハロ、$C_{1～6}$アルキル、および$C_{1～6}$ハロアルキルから選択され；

R^3およびR^5の各々はHであり；

R^4は、H、ハロ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$ハロアルコキシル、$-NR^{b1}R^{b2}$、$-R^{b3}S(O)_mR^{b4}$、$-S(O)_mR^{b4}$、$-NR^{b1}S(O)_vR^{b4}$、$-COOR^{b1}$、$-CONR^{b1}R^{b2}$、$-NR^{b1}COOR^{b2}$、$-NR^{b1}COR^{b4}$、$-R^{b3}NR^{b1}R^{b2}$、$-S(O)_vNR^{b1}R^{b2}$、$C_{6～10}$アリール、$C_{3～10}$シクロアルキル、5員～6員ヘテロアリール、および4員～10員ヘテロシクリルから選択され；

R^4の$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、および$C_{1～6}$ハロアルコキシルの各々は独立して、1個～2個のR^cで必要に応じて置換されており；ここで各R^cは独立して、シアノ、アジド、オキソ、ヒドロキシル、$-NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、および4員～6員ヘテロシクリルから選択され；そしてここでR^cの$C_{3～6}$シクロアルキル、および4員～6員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、$-NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される1個～3個の基で必要に応じて置換されており；

R^4の$C_{6～10}$アリール、$C_{3～10}$シクロアルキル、5員～6員ヘテロアリール、および4員～10員ヘテロシクリルの各々は独立して、1個～3個のR^bで必要に応じて置換されており；ここで各R^bは独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、$-NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および4員～6員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^bの$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および4員～6員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、$-NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$アルコキシルから独立して選択される1個～2個の基で必要に応じて置換されており；

R^{b1}およびR^{b2}の各々は独立して、H、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$ハロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および4員～6員ヘテロシクリルから選択され；

R^{b1}およびR^{b2}の$C_{1～8}$アルキルおよび$C_{1～6}$ハロアルキルの各々は独立して、1個～2個のR^{b5}で必要に応じて置換されており；ここで各R^{b5}は独立して、ヒドロキシル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および4員～6員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^{b5}の$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および4員～6員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$-NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、およびフェニルから独立して選択される1個～3個の基で必要に応じて置換されており；そして

R^{b1}およびR^{b2}の$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および4員～6員ヘテロシクリルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、$-NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および4員～6員ヘテロシクリルから独立して選択される1個～3個の基で必要に応じて置換されており；

R^{b3}は$C_{1～4}$アルキレンであり；

R^{b4}は、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および4員～6員ヘテロシクリルから選択され；ここでR^{b4}の$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および4員～6員ヘテロシクリルの各々は、1個～3個のR^{b6}で必要に応じて置換されており；ここで各R^{b6}は独立して、4員～6員ヘテロシクリル、および5員～6員ヘテロアリールであり；そしてここでR^{b6}の$C_{3～6}$シクロアルキル、4員～6員ヘテロシクリル、および5員～6員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、シアノ、$-NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$アルコキシルから独立して選択される1個～3個の基で必要に応じて置換されており；

R^{a1}およびR^{a2}の各々は独立して、H、$C_{1～6}$アルキル、および$C_{1～6}$ハロアルキルから選択され；
R^{7}はHであり；
R^{8}はHであり；
R^{9}はHであり；
各R^{10}は独立して、H、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{1～4}$ハロアルキル、および$C_{1～4}$ハロアルコキシルから選択されるか；
あるいは、同じ原子または隣接する原子に結合している２個のR^{10}は、$C_{3～10}$シクロアルキルを形成し；そして
各R^{11}は独立して、H、－C（O）R^{b1}、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから選択され、ここで$C_{1～4}$アルキルおよび$C_{1～4}$ハロアルキルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；
mは、０、１、および２から選択され；
nは、１、２、および３から選択され；そして
vは、１および２から選択される。

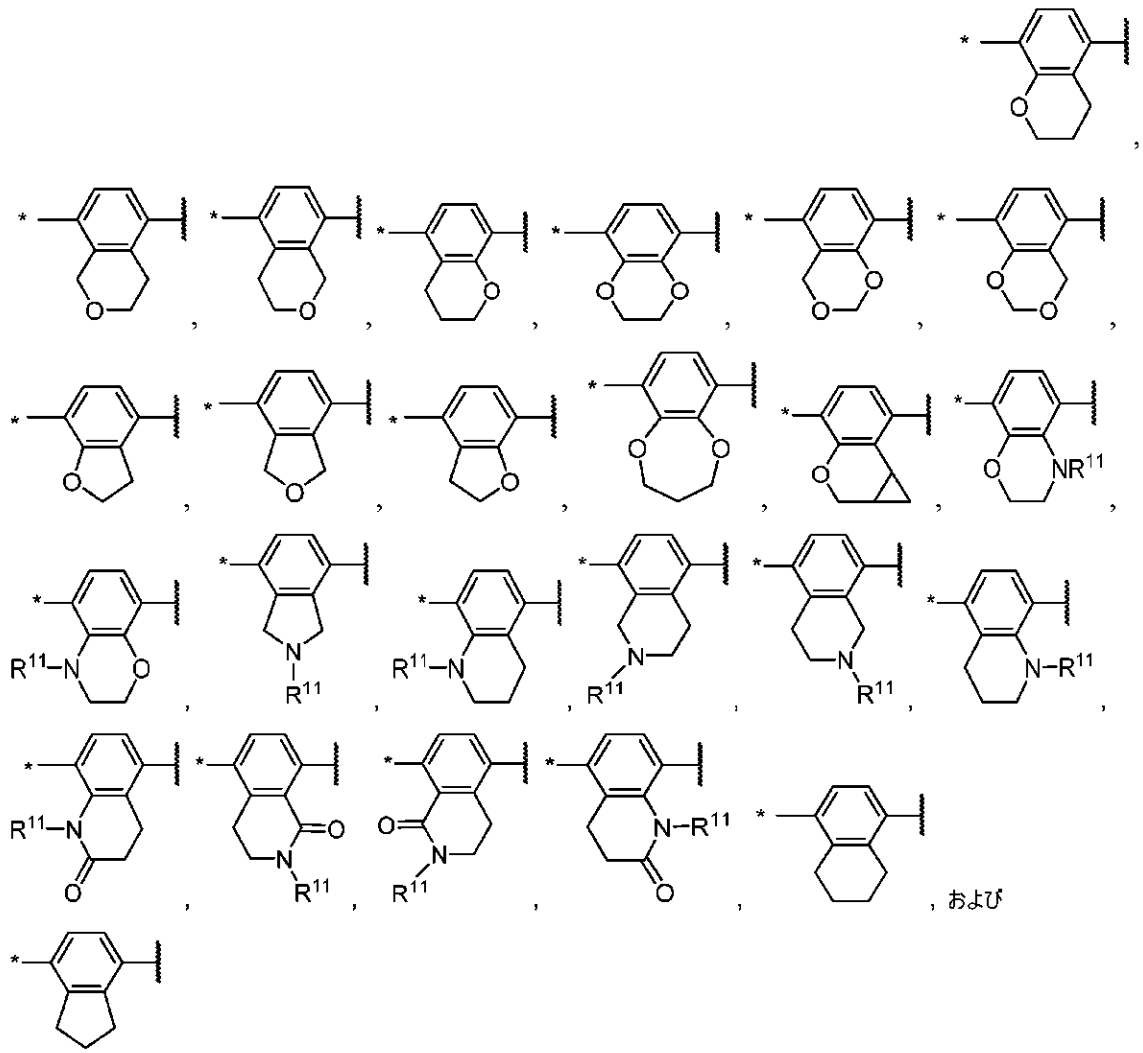
【００８２】

いくつかの実施形態において、R^{4}は、H、－$NR^{b1}R^{b2}$、－$NR^{b1}S(O)_{v}R^{b4}$、ならびにNおよびOから独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を含む４員～１０員ヘテロシクリルから選択され；
R^{4}の４員～１０員ヘテロシクリルは独立して、１個～３個のR^{b}で必要に応じて置換されており；ここで各R^{b}は独立して、ハロ、$C_{1～6}$アルキル、および$C_{1～6}$ハロアルキルから選択され；
R^{b1}およびR^{b2}の各々は独立して、H、$C_{1～8}$アルキル、および$C_{1～8}$ハロアルキルから選択され；
R^{b1}およびR^{b2}の$C_{1～8}$アルキルおよび$C_{1～8}$ハロアルキルの各々は独立して、１個～２個のR^{b5}で必要に応じて置換されており；ここで各R^{b5}は独立して、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、ならびにNおよびOから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む４員～６員ヘテロシクリルから選択され；そしてここでR^{b5}の$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および４員～６員ヘテロシクリルの各々は、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており；そして
R^{b4}は、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、およびフェニルから選択され；ここでR^{b4}の$C_{3～6}$シクロアルキルおよびフェニルの各々は独立して、１個～３個のR^{b6}で必要に応じて置換されており；ここで各R^{b6}は独立して、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、ならびにS、NおよびOから独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を含む５員～６員ヘテロアリールから選択され；そしてここでR^{b6}の５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、$C_{1～4}$アルキル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されている。

【００８３】

いくつかの実施形態において、ＹとＺとにより形成される環は、

【化４】



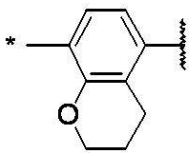
から選択され；

ここで＊は、Ｒ^{1}への結合点を示し；そしてここで各基は、１個～７個のＲ^{10}で必要に応じて置換されており；ここで各Ｒ^{10}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、５員～６員ヘテロアリール、および－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}から選択され；ここでＲ^{10}のＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、３員～８員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５員～６員ヘテロアリールの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、およびＣ$_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されている。

【００８４】

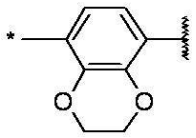
いくつかの実施形態において、ＹとＺとにより形成される環は、

【化５】

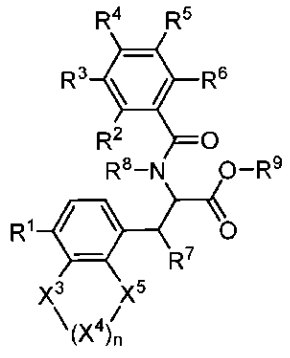


であり、ここで＊は、Ｒ^{1}への結合点を示す。いくつかの実施形態において、ＹとＺとに

より形成される環は、
【化６】

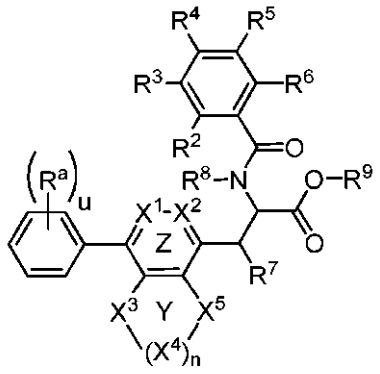


である。
【００８５】
式（Ｉａ）：
【化７】



(Ia)

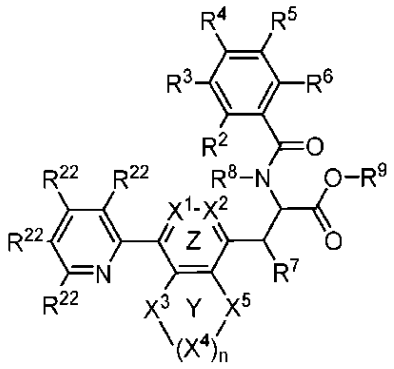
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供される。Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。
【００８６】
式（Ｉｂ）：
【化８】



(Ib)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され、式（Ｉｂ）において、ｕは、０、１、２、３、４、および５から選択される。Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{a}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。
【００８７】
式（Ｉｃ）：

【化９】



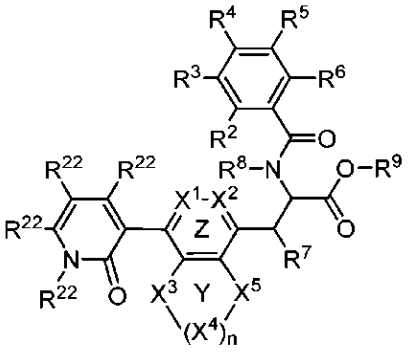
(Ic)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（Ｉｃ）において、各Ｒ^{22}は独立して、ＨおよびＲ^{a}から選択される。Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{a}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。

【００８８】

式（Ｉｄ）：

【化１０】



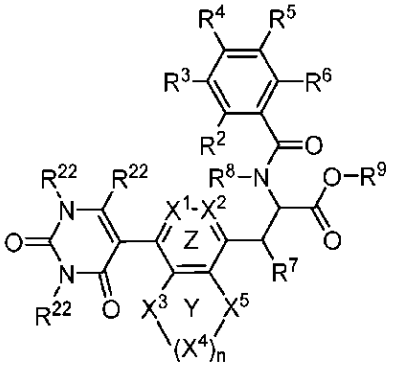
(Id)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（Ｉｄ）において、各Ｒ^{22}は独立して、ＨおよびＲ^{a}から選択される。Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{a}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。

【００８９】

式（Ｉｅ）：

【化１１】



(Ie)

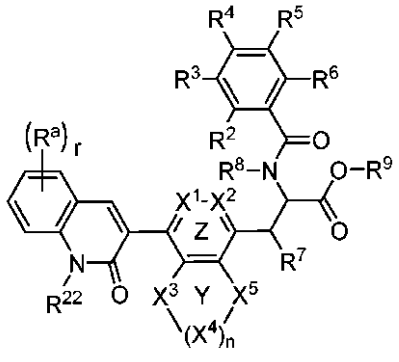
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（Ｉｅ）において、各Ｒ^{22}は独立して、ＨおよびＲ^{a}から選択される。Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、

Ｒ^{a}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。

【００９０】

式（Ｉｆ）：

【化１２】



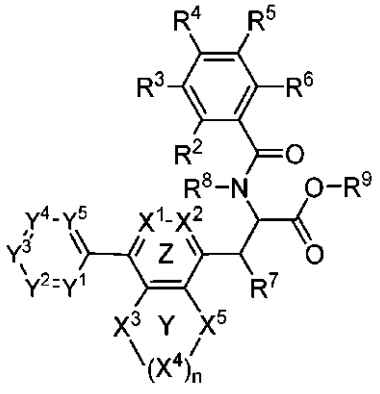
(If)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（Ｉｆ）において、各Ｒ^{22}は独立して、ＨおよびＲ^{a}から選択され；そしてｒは、０、１、２、３、４および５から選択される。Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{a}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。

【００９１】

式（Ｉｇ）：

【化１３】



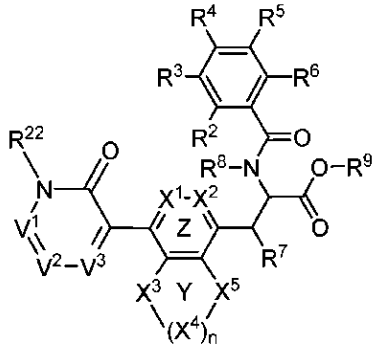
(Ig)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（Ｉｇ）において、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、Ｙ^{3}、Ｙ^{4}、およびＹ^{5}の各々は独立して、ＣＲ^{22}およびＮから選択され、ただし、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、Ｙ^{3}、Ｙ^{4}、およびＹ^{5}のうちの少なくとも１つはＣＲ^{22}であり；そしてＲ^{22}は、ＨおよびＲ^{a}から選択される。Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{a}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。

【００９２】

式（Ｉｈ）：

【化１４】



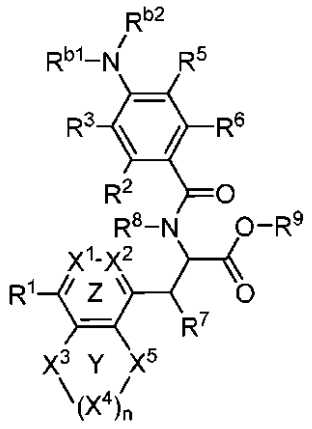
(Ih)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（Ｉｈ）において、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、およびＶ^{3}の各々は独立して、ＣＲ^{22}およびＮから選択され、ただし、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、およびＶ^{3}のうちの少なくとも１つはＣＲ^{22}であり；そしてＲ^{22}は、ＨおよびＲ^{a}から選択される。Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{a}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。

【００９３】

式（Ｉｉ）：

【化１５】



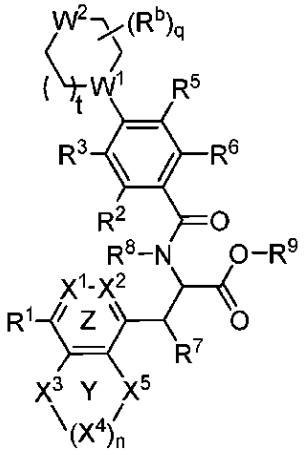
(Ii)

の化合物またはその薬学的に受容可能なものもまた提供される。Ｒ^{b1}、Ｒ^{b2}、Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。

【００９４】

式（Ｉｊ）：

【化１６】



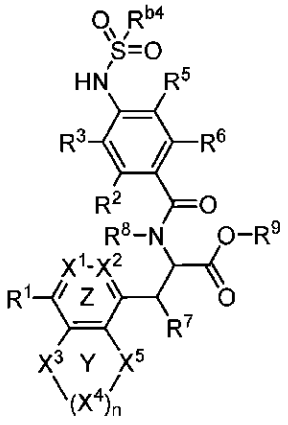
(Ij)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され、式（Ｉｊ）において、Ｗ^{1}は、ＣＲ^{31}およびＮから選択され；Ｗ^{2}は、ＣＲ^{31}Ｒ^{31}、ＮＲ^{32}、Ｏ、およびＳ（Ｏ）$_{2}$から選択され；各Ｒ^{31}は独立して、ＨおよびＲ^{b}から選択され；そしてＲ^{32}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル、およびＣ$_{1}$～$_{4}$ハロアルキルから選択され；ｑは、０、１、２、および３から選択され；そしてｔは０または１である。Ｒ^{b}、Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。

【００９５】

式（Ｉｋ）：

【化１７】



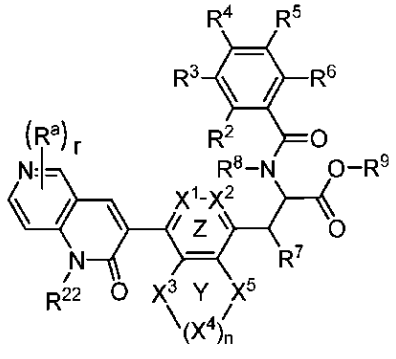
(Ik)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供される。Ｒ^{b4}、Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、およびＲ^{9}は、上で定義されたとおりである。

【００９６】

式（Ｉｍ）：

【化１８】



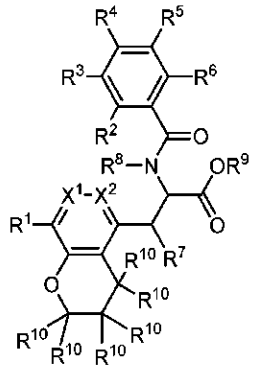
(Im)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供される。Ｙ、Ｚ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｎ、Ｒ^{a}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{22}、およびｒは、上で定義されたとおりである。

【００９７】

式（ＩＩ）：

【化１９】



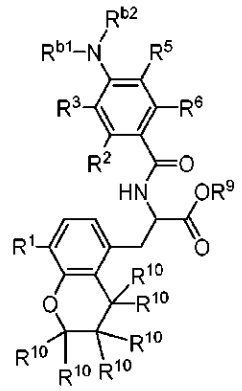
(II)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＩＩ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、上で定義されたとおりである。

【００９８】

式（ＩＩａ）：

【化２０】



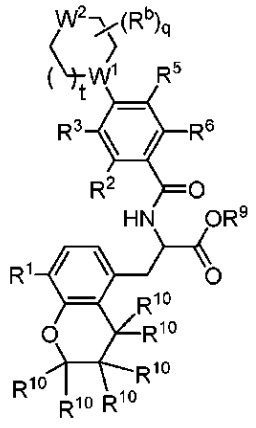
(IIa)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供される。Ｒ^{b1}、Ｒ^{b2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、上で定義されたとおりである。

【００９９】

式（ＩＩｂ）：

【化２１】



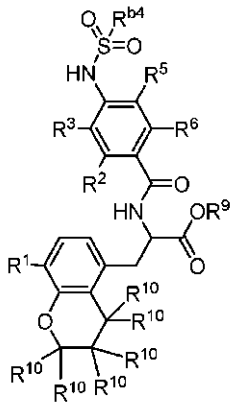
(IIb)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＩＩｂ）において、W^1は、CR^{31}、およびＮから選択され；W^2は、$CR^{31}R^{31}$、NR^{32}、Ｏ、および$S(O)_2$から選択され；各R^{31}は独立して、Ｈ、およびR^bから選択され；R^{32}は、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルから選択され；ｑは、０、１、２、および３から選択され；そしてｔは０または１である。R^b、R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^9、およびR^{10}は、上で定義されたとおりである。

【０１００】

式（ＩＩｃ）：

【化２２】



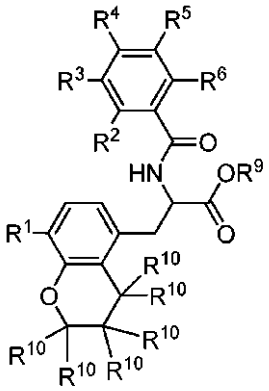
(IIc)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供される。R^{b4}、R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^9、およびR^{10}は、上で定義されたとおりである。

【０１０１】

式（ＩＩｄ）：

【化２３】



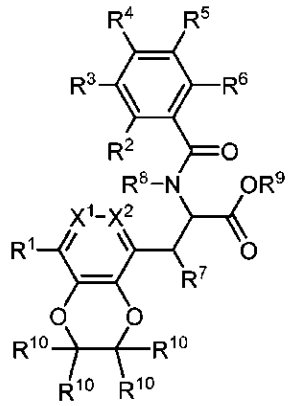
(IIId)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供される。Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ９、およびＲ１０は、上で定義されたとおりである。

【０１０２】

式（ＩＩＩ）：

【化２４】



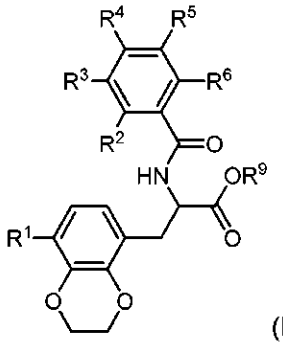
(III)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＩＩＩ）において、Ｘ１、Ｘ２、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、およびＲ１０は、上で定義されたとおりである。

【０１０３】

式（ＩＩＩａ）：

【化２５】



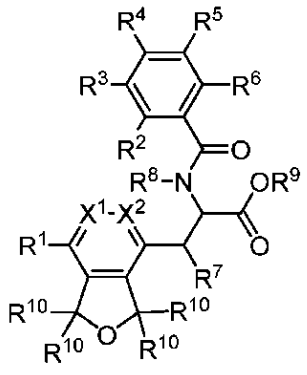
(IIIa)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＩＩＩａ）において、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、およびＲ９は、上で定義されたとおりである。

【０１０４】

式（ＩＶ）：

【化２６】



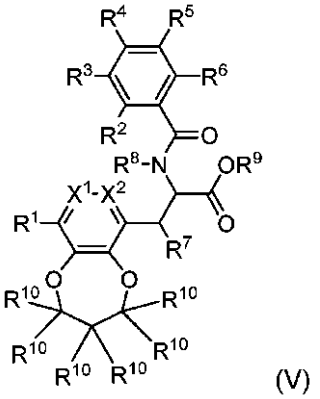
(IV)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＩＶ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、上で定義されたとおりである。

【０１０５】

式（Ｖ）：

【化２７】



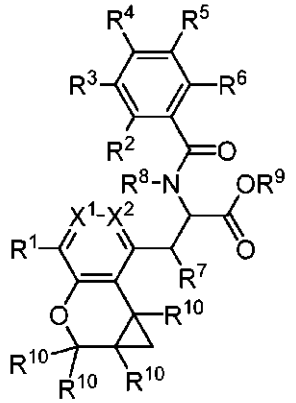
(V)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（Ｖ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、上で定義されたとおりである。

【０１０６】

式（ＶＩ）：

【化２８】



(VI)

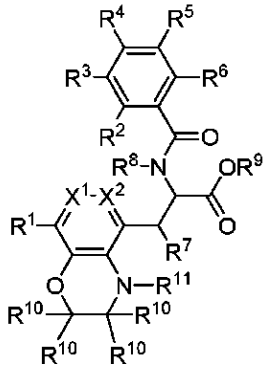
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＶＩ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、上で定義

されたとおりである。

【０１０７】

式（ＶＩＩ）：

【化２９】



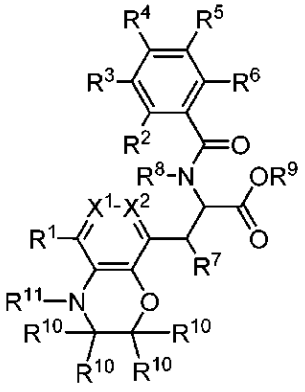
(VII)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＶＩＩ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、およびＲ^{11}は、上で定義されたとおりである。

【０１０８】

式（ＶＩＩＩ）：

【化３０】



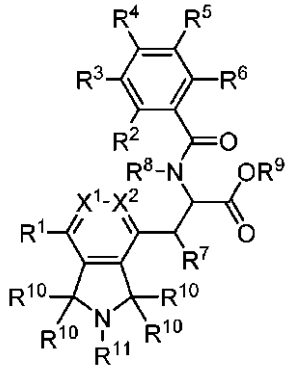
(VIII)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＶＩＩＩ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、およびＲ^{11}は、上で定義されたとおりである。

【０１０９】

式（ＩＸ）：

【化３１】



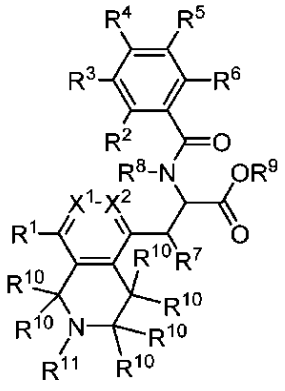
(IX)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＩＸ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、およびＲ^{11}は、上で定義されたとおりである。

【０１１０】

式（Ｘ）：

【化３２】



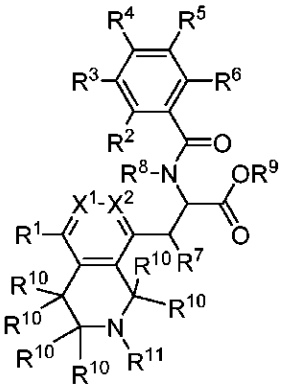
(X)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（Ｘ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、およびＲ^{11}は、上で定義されたとおりである。

【０１１１】

式（ＸＩ）：

【化３３】



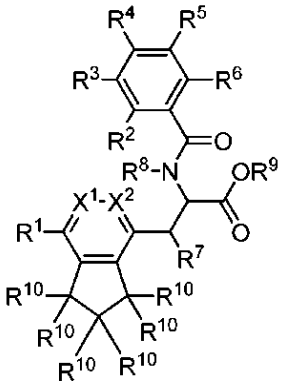
(XI)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＸＩ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、およびＲ^{11}は、上で定義されたとおりである。

【０１１２】

式（ＸＩＩ）：

【化３４】



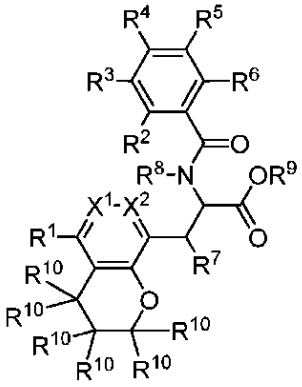
(XII)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＸＩＩ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、上で定義されたとおりである。

【０１１３】

式（ＸＩＩＩ）：

【化３５】



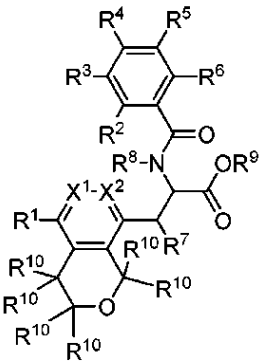
(XIII)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＸＩＩＩ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、上で定義されたとおりである。

【０１１４】

式（ＸＩＶ）：

【化３６】



(XIV)

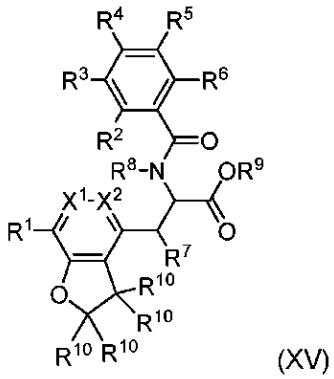
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＸＩＶ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、上で定

義されたとおりである。

【０１１５】

式（ＸＶ）：

【化３７】



(XV)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され；式（ＸＶ）において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}は、上で定義されたとおりである。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{2}の各々は独立して、ＣＲ^{10}である。いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}はＣＲ^{10}であり、そしてＸ^{2}はＮである。いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、そしてＸ^{2}はＣＲ^{10}である。いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{2}の各々は独立して、ＣＲ^{10}であり、そして各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルコキシルから選択され、ここでＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、およびＣ$_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{2}の各々は独立して、ＣＲ^{10}であり、そして各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、シアノ、ヒドロキシル、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、および－ＯＣＦ$_{3}$から選択される。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、およびＸ^{5}は各々独立して、Ｏ、ＮＲ^{11}、Ｓ、およびＣ（Ｒ^{10}）$_{2}$から選択され、ただし、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、およびＸ^{5}のうちの少なくとも１つはＣ（Ｒ^{10}）$_{2}$である。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、２個のＲ^{10}は、Ｙ環に縮合したシクロプロピルを形成する。いくつかの実施形態において、２個のＲ^{10}は、７員８員の架橋したシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態において、Ｒ^{10}とＲ^{11}とは、７員８員の架橋したシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{2}の各々はＣＨである。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、Ｌは結合であり、そしてＲ^{1}は、－Ｌ－Ａ^{1}、－Ｌ－Ａ^{2}、および－Ｌ－Ａ^{3}から選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}が－Ｌ－Ａ^{4}である場合、Ｌは結合である。

【０１２１】

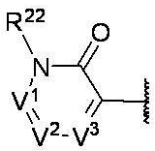
いくつかの実施形態において、Ａ^{1}、Ａ^{2}、またはＡ^{3}は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、イソオ

キサゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリジノニル、キノリノニル、イソキノリノニル、キナゾリンジオニル、ピラジノニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリダジノニル、キナゾリノニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロシクロペンタ［ｂ］ピリジノニル、ナフチリジノニル、クロマニル、イソクロマニル、およびクロメノニルから選択され、そしてここでこれらの各々は独立して、１個～４個のＲ^{a}で必要に応じて置換されている。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、

【化３８】

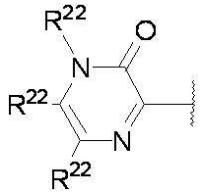


であり、ここでＶ^{1}、Ｖ^{2}、およびＶ^{3}の各々は独立して、ＣＲ^{22}およびＮから選択され、ただし、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、およびＶ^{3}のうちの少なくとも１つはＣＲ^{22}であり；そしてここでＲ^{22}は、Ｈ、およびＲ^{a}から選択される。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、

【化３９】

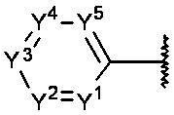


であり、ここでＲ^{22}は、Ｈ、およびＲ^{a}から選択される。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、

【化４０】

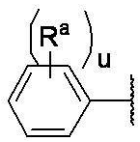


であり、ここでＹ^{1}、Ｙ^{2}、Ｙ^{3}、Ｙ^{4}、およびＹ^{5}の各々は独立して、ＣＲ^{22}、およびＮから選択され、ただし、Ｙ^{1}、Ｙ^{2}、Ｙ^{3}、Ｙ^{4}、およびＹ^{5}のうちの少なくとも１つはＣＲ^{22}であり；そしてここでＲ^{22}は、Ｈ、およびＲ^{a}から選択される。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、

【化４１】

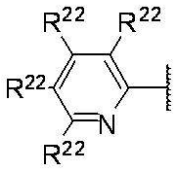


であり、ここでｕは、０、１、２、３、４、および５から選択される。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、

【化４２】

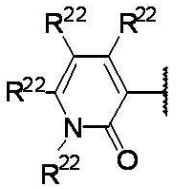


であり、ここでＲ２２は、Ｈ、およびＲａから選択される。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化４３】

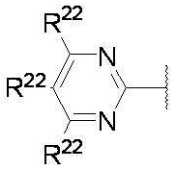


であり、ここでＲ２２は、Ｈ、およびＲａから選択される。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化４４】

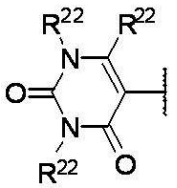


であり、ここでＲ２２は、Ｈ、およびＲａから選択される。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化４５】

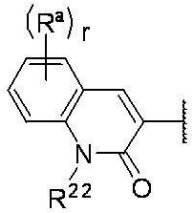


であり、ここでＲ２２は、Ｈ、およびＲａから選択される。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化４６】

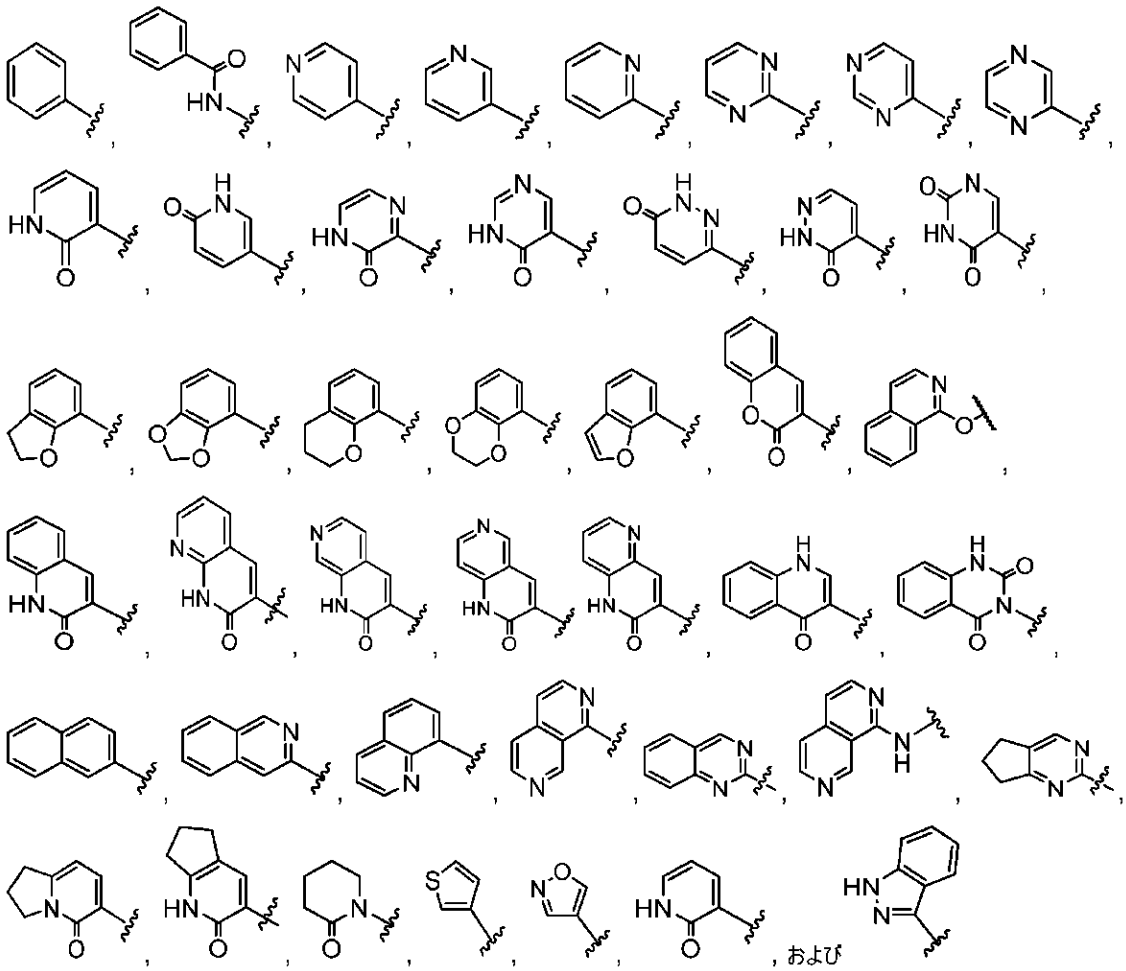


であり、ここでｒは、０、１、２、３、４および５から選択され、そしてＲ２２は、Ｈ、およびＲａから選択される。

【０１３１】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、
【化４７】

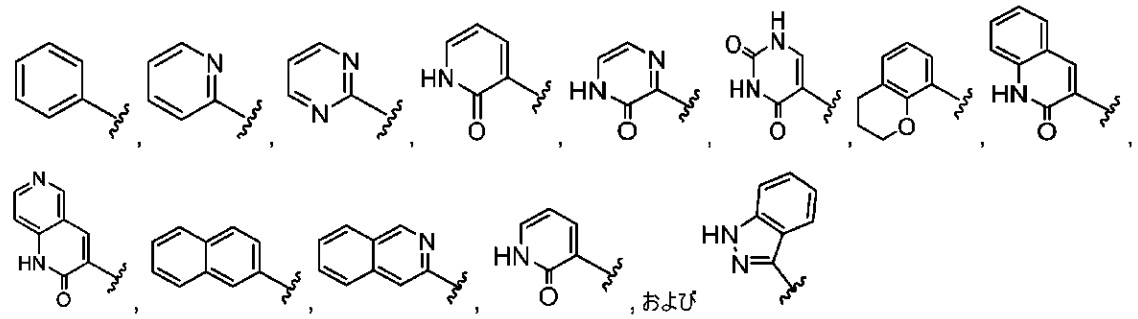


から選択され、ここでｒは、０、１、２、３、４および５から選択され、そしてＲ^{22}は、Ｈ、およびＲ^{a}から選択される。
【０１３２】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、
【化４８】



から選択され；
ここで各Ｒ^{1}は、１個～４個のＲ^{a}で必要に応じて置換されている。
【０１３３】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、

【化４９】



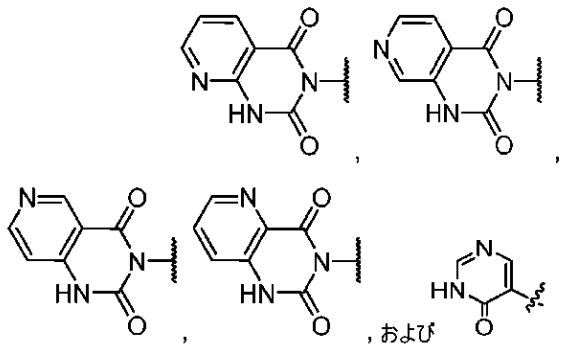
から選択され；

ここで各Ｒ^{1}は、１個～４個のＲ^{a}で必要に応じて置換されている。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、

【化５０】



から選択され；

各Ｒ^{1}は、１個～４個のＲ^{a}で必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、各Ｒ^{a}は独立して、ハロ、ＣＮ、－ＯＨ、ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、およびフェニルから選択される。いくつかの実施形態において、各Ｒ^{a}は独立して、Ｆ、Ｃｌ、ＯＨ、ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、および－ＯＣＦ$_{3}$から選択される。いくつかの実施形態において、各Ｒ^{a}は独立して、Ｆ、Ｃｌ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、および－ＣＦ$_{3}$から選択される。

【０１３５】

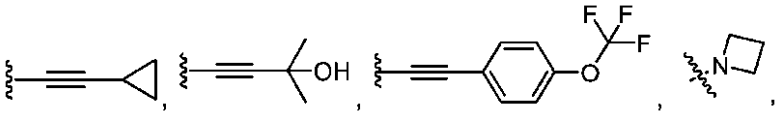
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、１個～４個のＲ^{a}で置換されており、そして各Ｒ^{a}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、３員～６員ヘテロシクリル、－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、－Ｏ－（３員～６員ヘテロシクリル）、およびフェニルから選択される。いくつかの実施形態において、各Ｒ^{a}は独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および－Ｏ－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルから選択される。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、１個～３個のＲ^{a}で置換されており、そして各Ｒ^{a}は独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、シアノ、ヒドロキシル、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＤ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$Ｃ

Ｈ３、－ＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＯＣ（ＣＨ３）３、－ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＯＣＨ（ＣＨ３）２、－ＣＨ２Ｆ、－ＣＨＦ２、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＨ２Ｆ、－ＣＨ２ＣＨＦ２、－ＣＨ２ＣＦ３、－ＯＣＨ２Ｆ、－ＯＣＨＦ２、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２ＣＨ２Ｆ、－ＯＣＨ２ＣＨＦ２、－ＯＣＨ２ＣＦ３、－ＳＯ２ＣＨ３、－ＳＯ２ＣＨ２ＣＨ３、

【化５１】

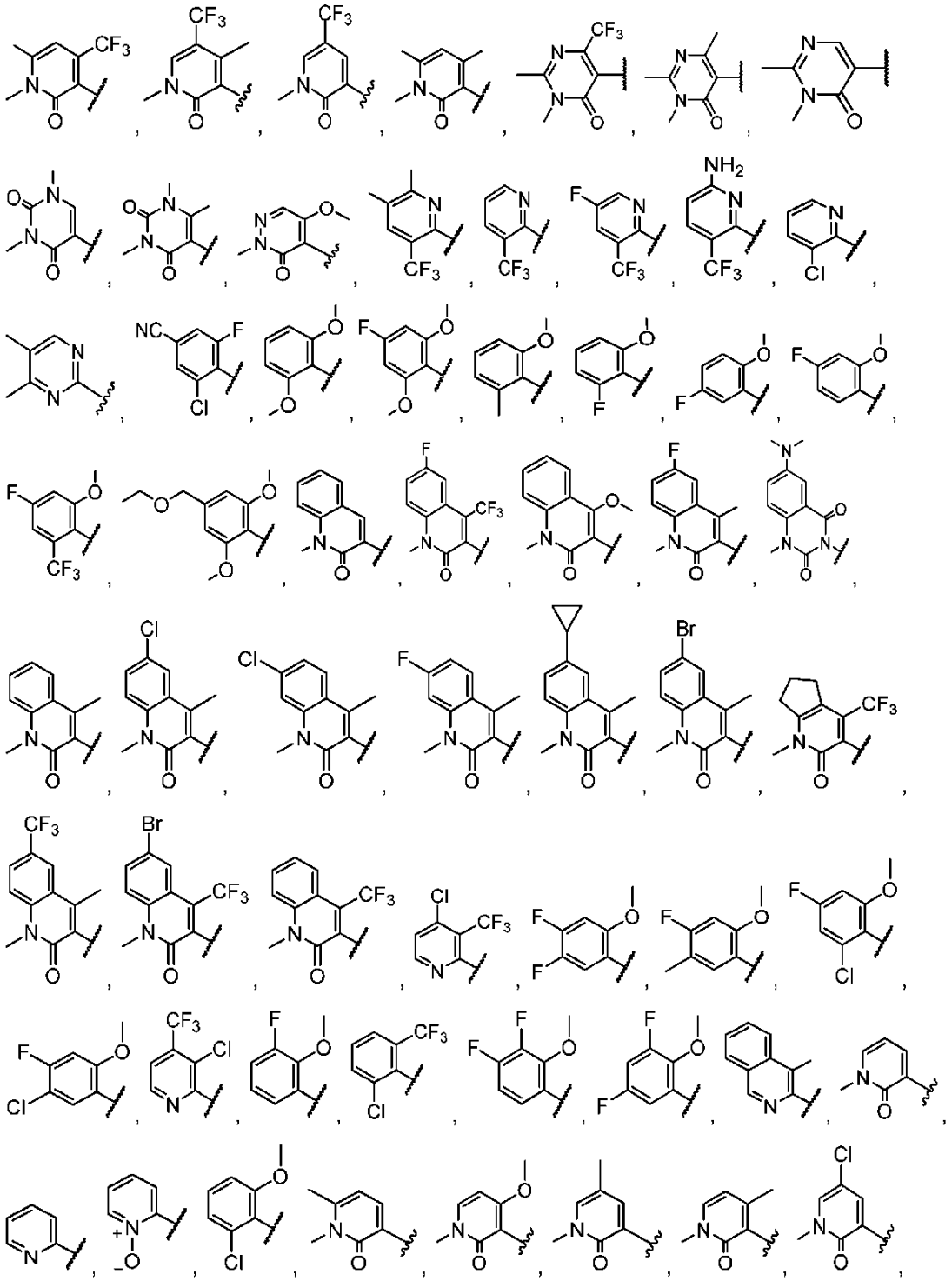


シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、－Ｏ－シクロプロピル、－Ｏ－ＣＨ２－シクロプロピル、－Ｏ－シクロブチル、－Ｏ－ＣＨ２シクロブチル、－Ｏ－シクロペンチル、－Ｏ－ＣＨ２シクロペンチル、－Ｏ－シクロヘキシル、－Ｏ－ＣＨ２シクロヘキシル、および－Ｏ－フェニルから選択される。

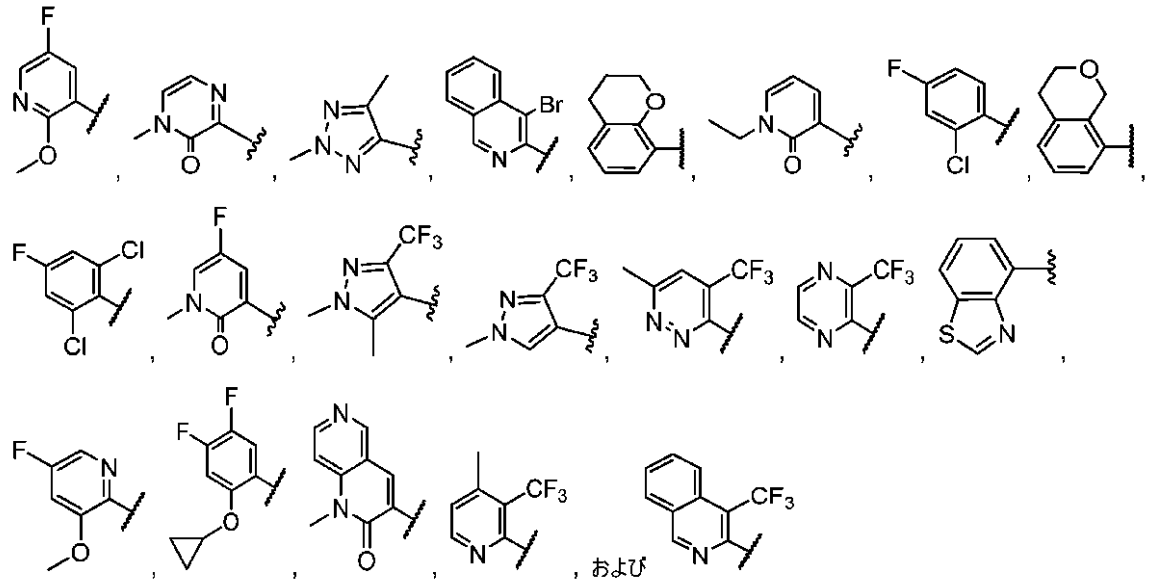
【０１３７】

いくつかの実施形態において、Ｒ１は、

【化５２】



【化５３】

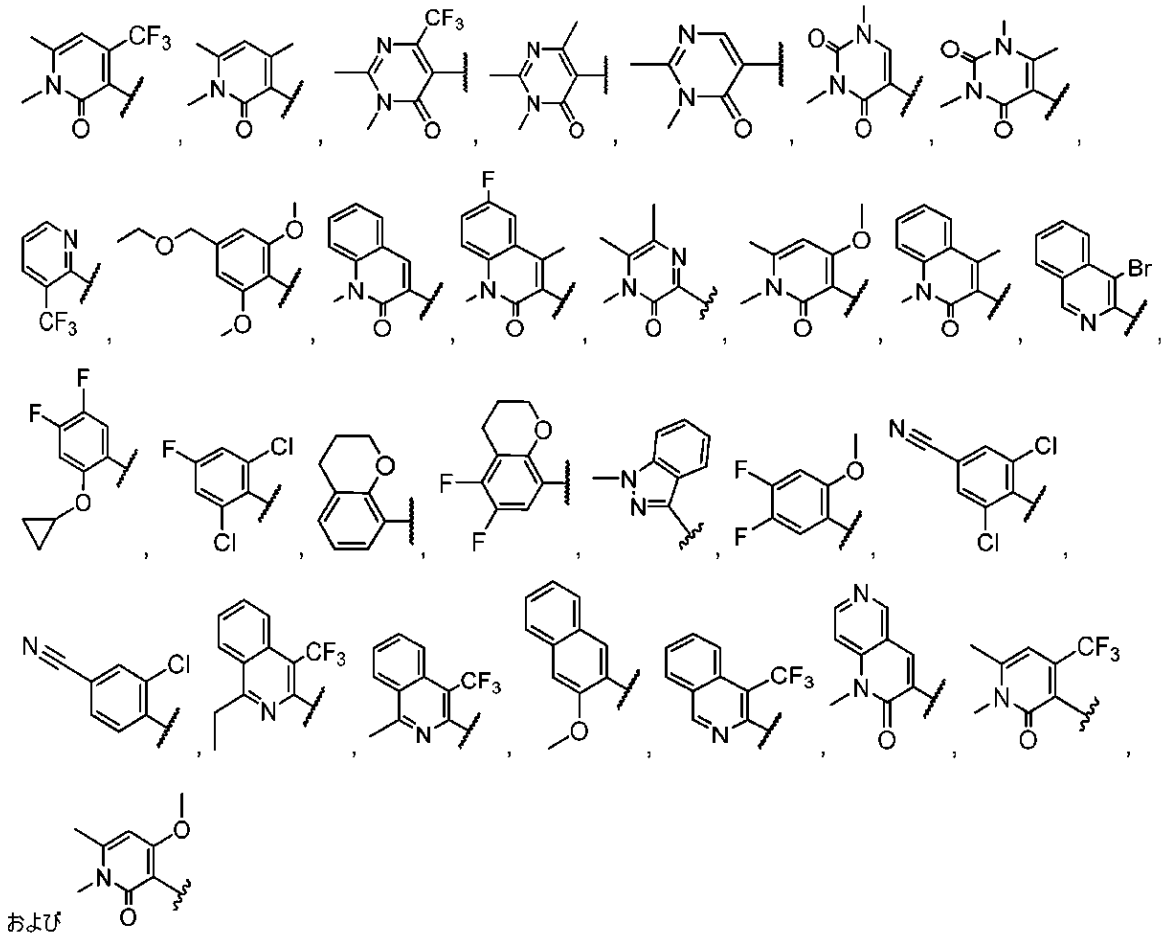


から選択される。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、

【化５４】

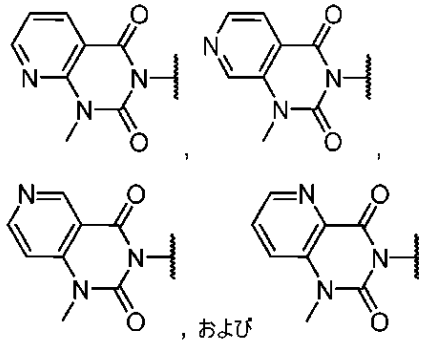


から選択される。

【０１３９】

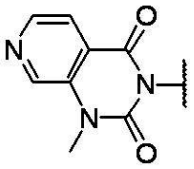
いくつかの実施形態において、R^1は、

【化５５】



から選択される。いくつかの実施形態において、R^1は、

【化５６】



である。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、各R^aは、ハロ、シアノ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルコキシル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、および－O－$C_{3\sim8}$シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、各R^aは、F、Cl、Br、シアノ、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、$-OCD_3$、$-OCH_2CH_3$、OCF_3、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CH_3$、シクロプロピル、および－O－シクロプロピルから選択される。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、R^2およびR^6の各々は独立して、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$-NR^{b1}R^{b2}$、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシルから選択される。いくつかの実施形態において、R^2およびR^6の各々は独立して、F、Cl、シアノ、ヒドロキシル、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、シクロプロピル、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-NH_2$、および$-N(CH_3)_2$から選択される。いくつかの実施形態において、R^2およびR^6の各々は独立して、$-CH_3$、$-CD_3$、F、およびClから選択される。いくつかの実施形態において、R^2およびR^6の各々は独立して、FまたはClである。いくつかの実施形態において、R^2およびR^6の各々はFである。いくつかの実施形態において、R^2およびR^6の各々はClである。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、R^3およびR^5の各々は独立して、H、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシルから選択される。いくつかの実施形態において、R^3およびR^5の各々はHである。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、R^4は、H、$-NR^{b1}R^{b2}$、$-NR^{b1}S(O)_vR^{b4}$、ならびにN、O、S、および$S(O)_2$から独立して選択される１個～２個のヘテロ原子または基を含む４員～６員ヘテロシクリルから選択される。

【０１４４】

いくつかの実施形態において、R^4は$-NR^{b1}R^{b2}$である。いくつかの実施形態にお

いて、R^4は－ＮＨR^{b2}であり、ここでR^{b2}は、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、および４員～６員の飽和または部分不飽和ヘテロシクリルから選択される。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、R^{b1}およびR^{b2}の各々は独立して、Ｈ、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、ならびにＮおよびＯから独立して選択される１個～２個の原子を含む４員～６員ヘテロシクリルから選択される。いくつかの実施形態において、R^{b1}は、Ｈ、および$C_{1～4}$アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、R^{b1}は、Ｈ、およびCH_3から選択される。いくつかの実施形態において、R^{b2}は、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、および４員～６員ヘテロシクリルから選択される。いくつかの実施形態において、R^{b1}はＨであり、そしてR^{b2}は、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、および５員～６員ヘテロシクリルから選択される。いくつかの実施形態において、R^{b1}はＨであり、そしてR^{b2}は$C_{1～6}$ハロアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{b2}は－$C_{1～5}$アルキレン－CF_3である。いくつかの実施形態において、R^{b2}は、－メチレン－CF_3、－エチレン－CF_3、－プロピレン－CF_3、－ブチレン－CF_3、および－ペンチレン－CF_3から選択される。いくつかの実施形態において、R^{b2}は、１個または２個のR^{b5}で置換された－$C_{1～5}$アルキレン－CF_3である。いくつかの実施形態において、各R^{b5}は独立して、ヒドロキシル、$C_{1～4}$アルコキシル、$C_{3～6}$シクロアルキル、フェニル、および４員～６員ヘテロシクリルから選択される。いくつかの実施形態において、各R^{b5}は独立して、$C_{3～6}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリル、およびフェニルから選択される。R^{b5}の$C_{3～6}$シクロアルキル、４員～６員ヘテロシクリル、およびフェニルの各々は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－Ｎ$R^{b1}R^{b2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから独立して選択される１個または３個の基で必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、R^{b5}は、フェニル、シクロブチル、シクロペンチル、テトラヒドロピラニル、およびテトラヒドロフラニルから選択され；そして各R^{b5}は、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、－CH_3、－CH_2F、－CHF_2、および－CF_3から選択される１個の基で必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、R^{b5}はフェニルである。いくつかの実施形態において、R^{b5}は、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、－CH_3、－CH_2F、－CHF_2、および－CF_3から独立して選択される１個または２個の基で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、R^{b5}は、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、および－CF_3から独立して選択される１個または２個の基で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、R^{b5}は、非置換フェニルである。

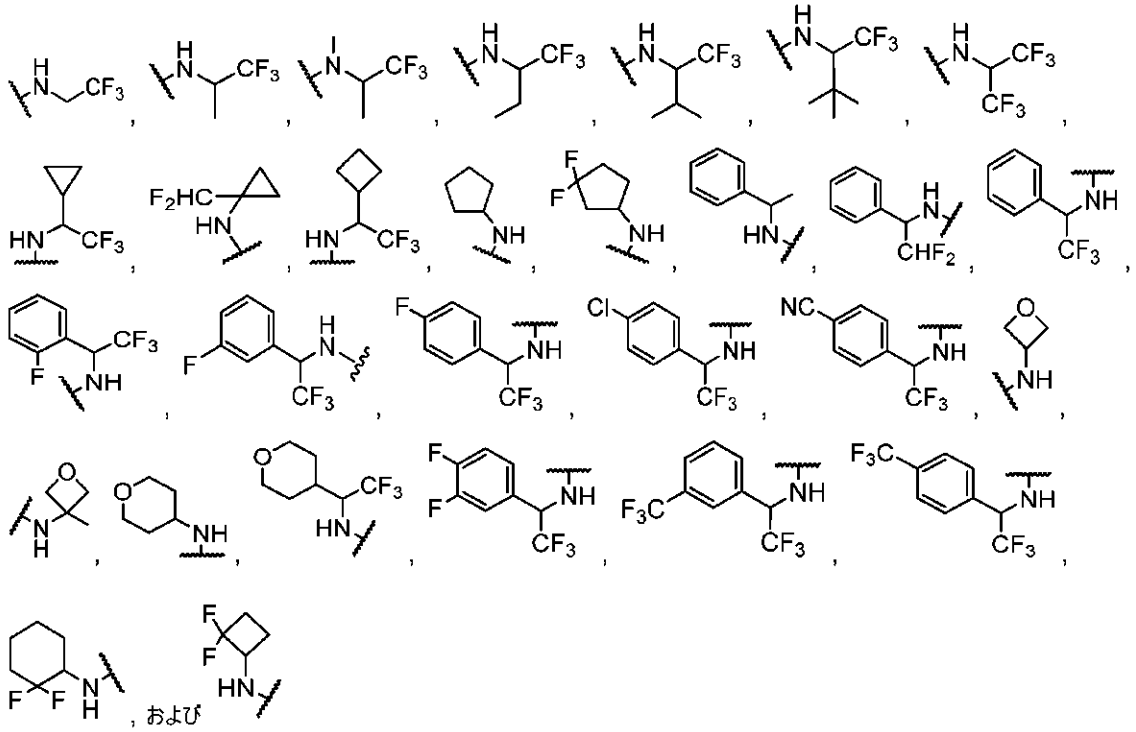
【０１４６】

いくつかの実施形態において、R^4はＨである。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、R^4は、

【化５７】

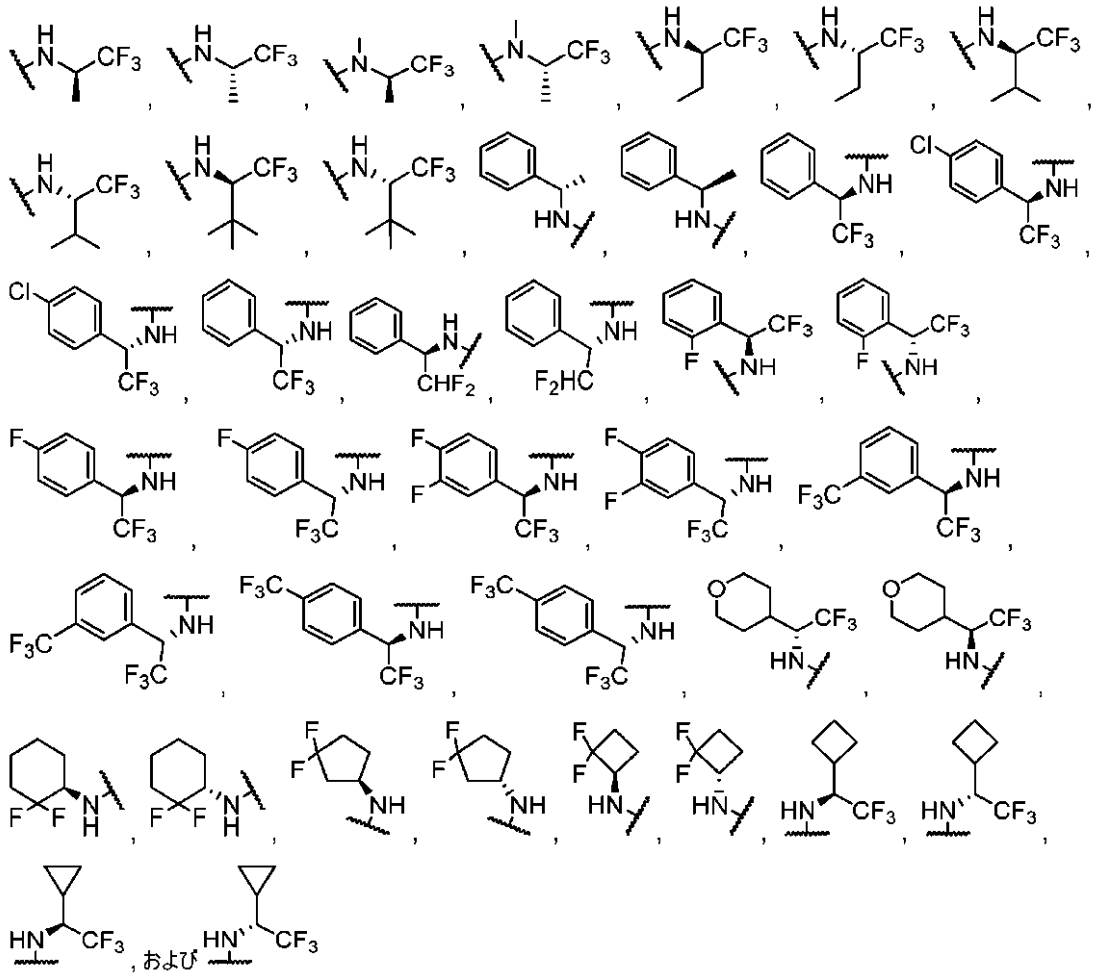


から選択される。

【０１４８】

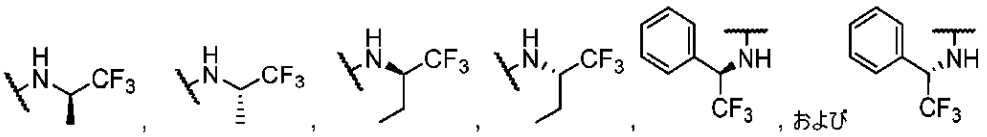
いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、

【化５８】



から選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、

【化５９】



から選択される。

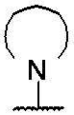
【０１４９】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、１個～３個のＲ^{b}で必要に応じて置換された５員～６員ヘテロシクリルであり；そして各Ｒ^{b}は独立して、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－ＮＲ^{a1}Ｒ^{a2}、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、およびＣ$_{1～4}$ハロアルキルから選択される。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、およびＳ（Ｏ）$_{2}$から独立して選択される１個～２個のヘテロ原子または基を含む４員～６員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、およびＳ（Ｏ）$_{2}$から独立して選択される０個～２個のさらなるヘテロ原子を含む、４員～１０員飽和環

【化６０】



である。

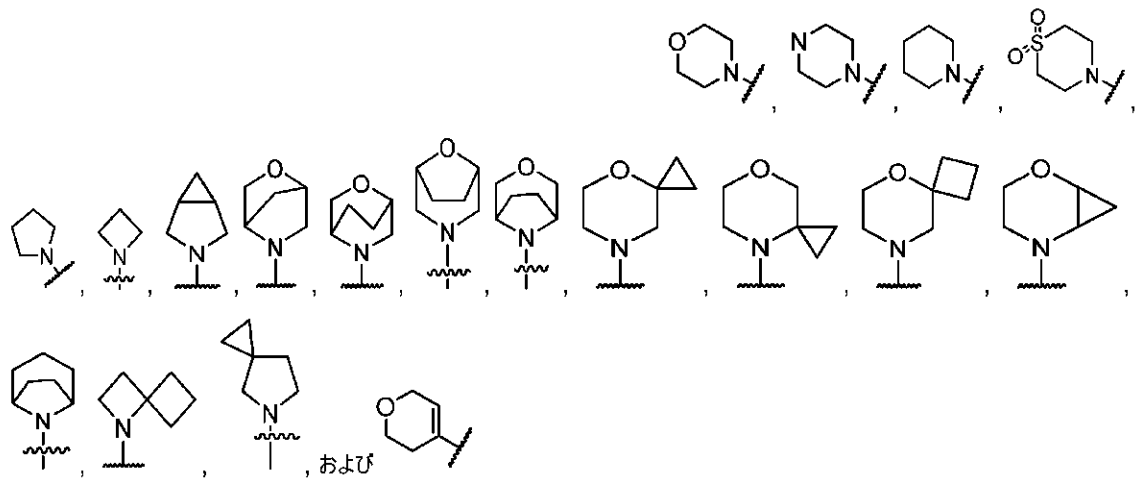
【０１５１】

いくつかの実施形態において、R^4は、モルホリニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、およびピロリジニルから選択される。いくつかの実施形態において、R^4は、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、－ＯＨ、－CH_3、－$CH(CH_3)_2$、および－CF_3から独立して選択される１個～２個の基で必要に応じて置換された５員～６員ヘテロシクリルである。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、R^4は、

【化６１】



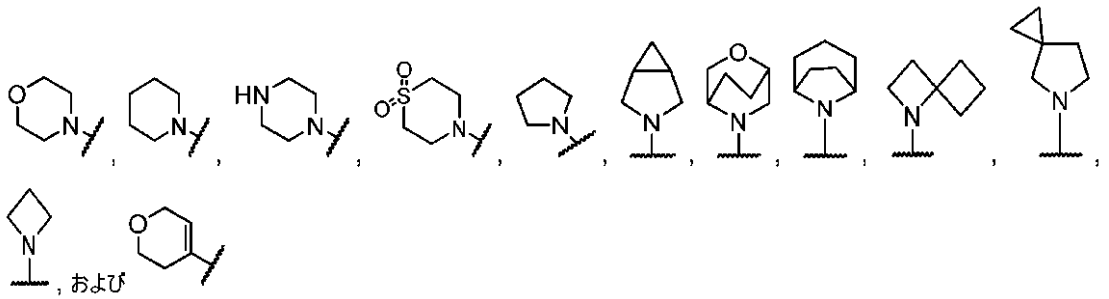
から選択され；

そして各R^4は、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されている。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、R^4は、

【化６２】



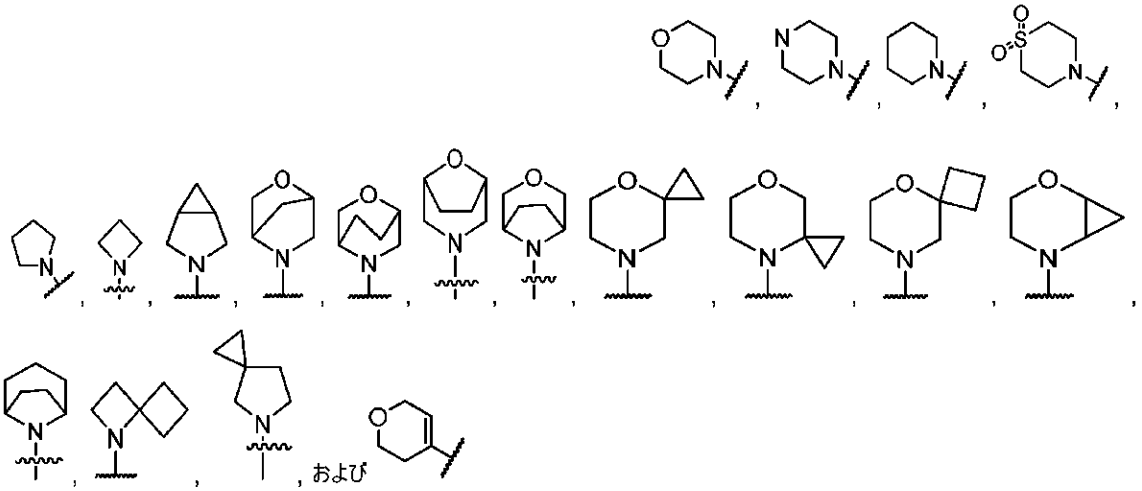
から選択され；

そして各R^4は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、－$NR^{a1}R^{a2}$、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシル、および$C_{1～4}$ハロアルキルから独立して選択される１個～２個のR^bで必要に応じて置換されている。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、R^4は、

【化６３】



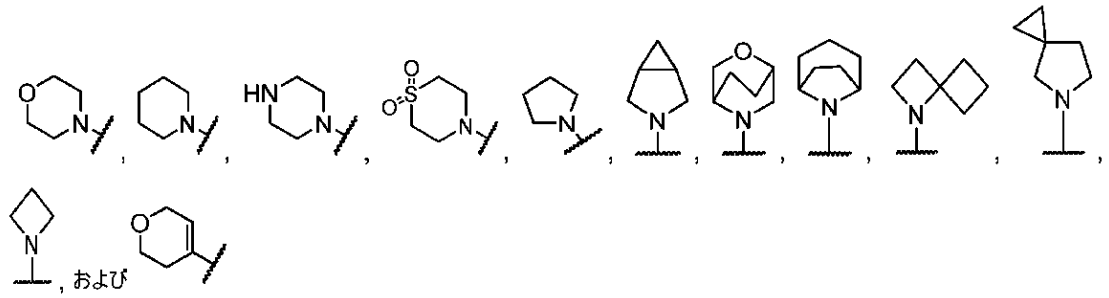
から選択され；

そして各Ｒ^{4}は、Ｆ、Ｃｌ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、および－ＣＨ$_{2}$Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されている。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、

【化６４】



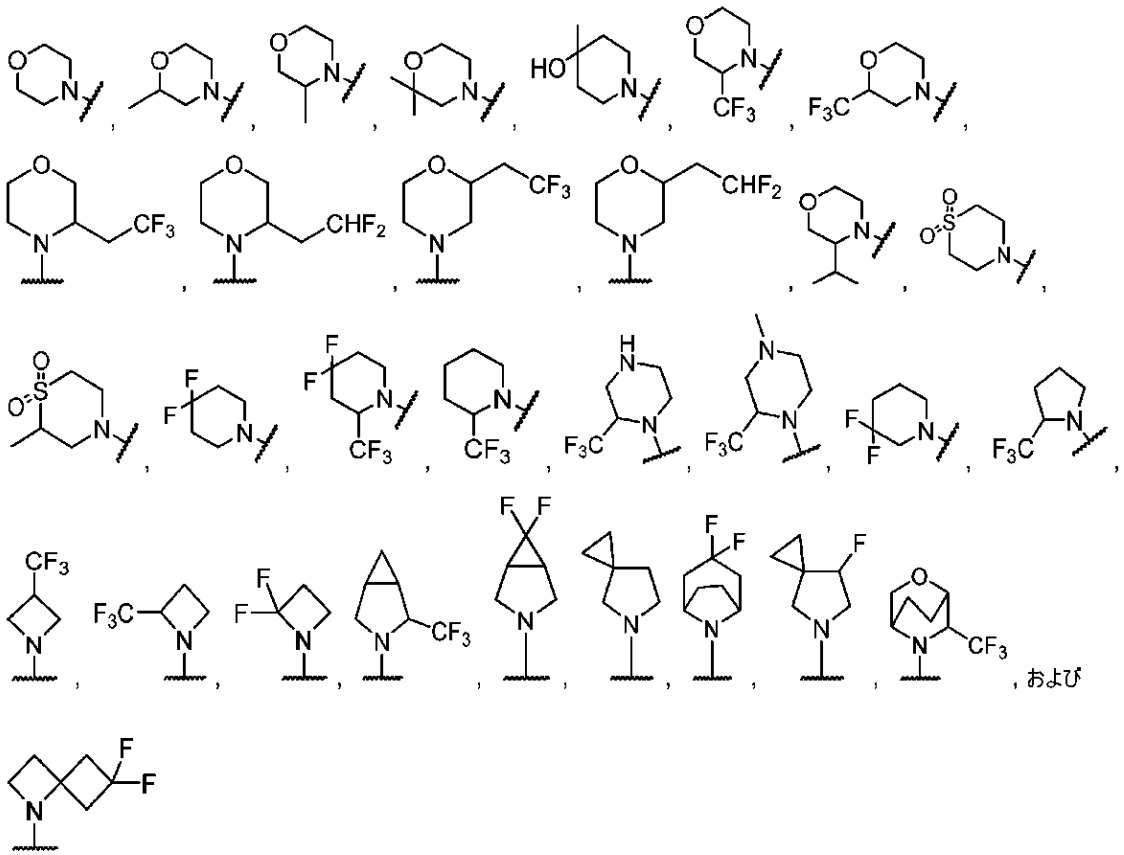
から選択され、

ここで各Ｒ^{4}は、Ｆ、Ｃｌ、ヒドロキシル、シアノ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、および－ＣＦ$_{3}$から独立して選択される１個～２個の基で必要に応じて置換されている。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、

【化６５】

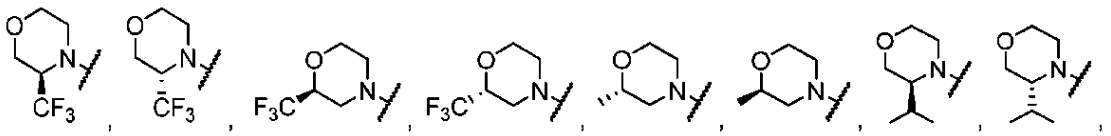


から選択される。

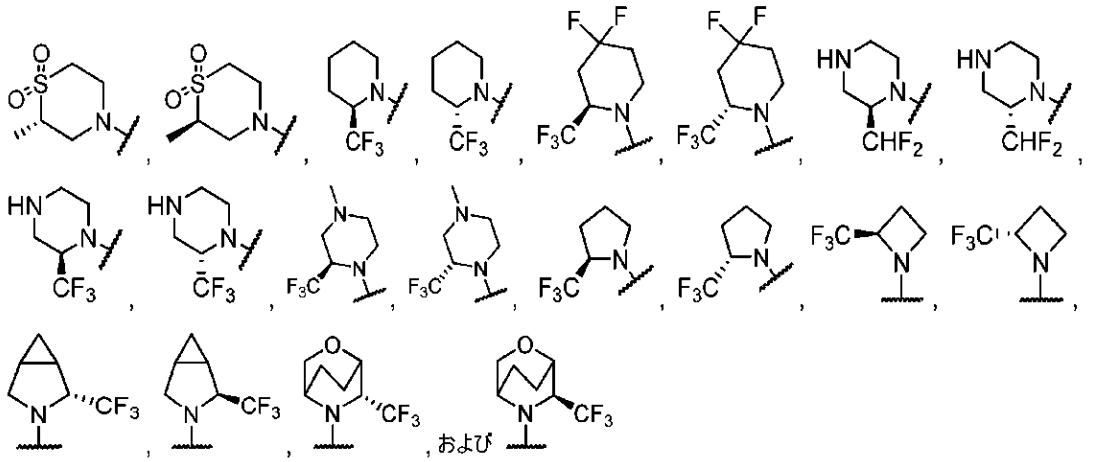
【０１５７】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、

【化６６】

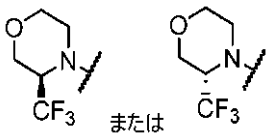


【化６７】



から選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ^{4}は、

【化６８】



である。

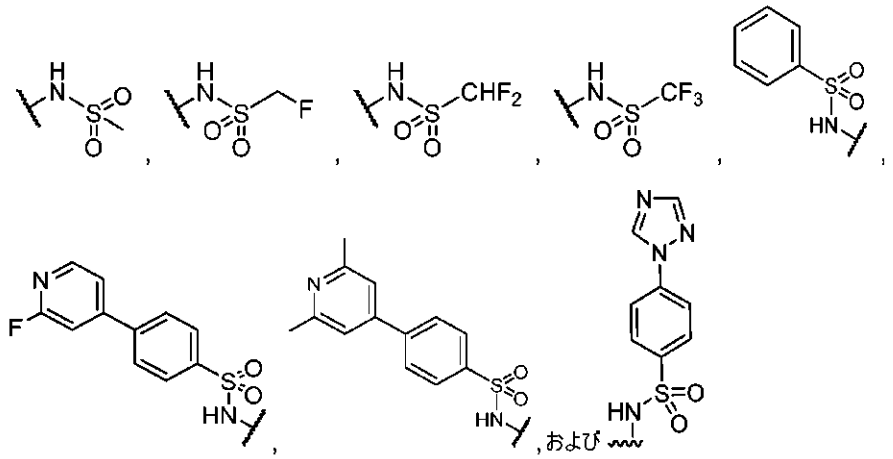
【０１５８】

いくつかの実施形態において、R^4は－$NR^{b1}S(O)_vR^{b4}$である。いくつかの実施形態において、R^4は－$NHS(O)_2R^{b4}$であり、そしてR^{b4}は、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、およびフェニルから選択される。いくつかの実施形態において、R^{b4}は、－CH_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、およびフェニルから選択される。このフェニルは、ハロ、および$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択される１個または２個の基で必要に応じて置換されたピリジニルで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、このピリジニルは、Ｆ、および－CH_3から独立して選択される１個または２個の基で必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、R^4は－$NHS(O)_2R^{b4}$であり、R^{b4}は、－CH_3、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、およびフェニルから選択され；そしてこのフェニルは、ハロ、および$C_{1\sim4}$アルキルから独立して選択される１個または２個の基で必要に応じて置換されたピリジニルまたはトリアゾリルで必要に応じて置換されている。

【０１５９】

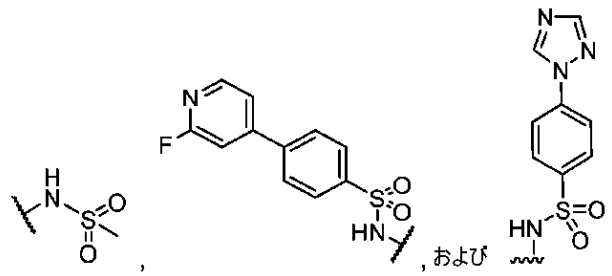
いくつかの実施形態において、R^4は、

【化６９】



から選択される。いくつかの実施形態において、R^4は、

【化７０】

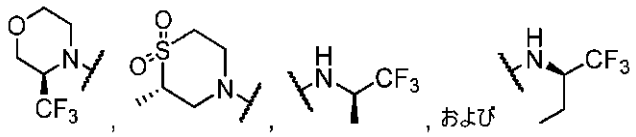


から選択される。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、R^4は、

【化７１】



から選択される。

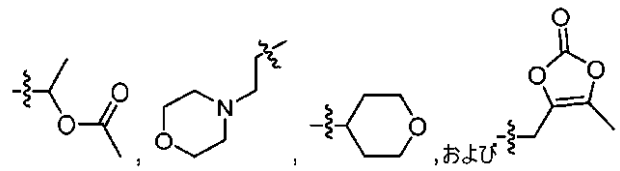
【０１６１】

いくつかの実施形態において、R^7およびR^8の各々はＨである。いくつかの実施形態において、R^7、R^8、R^{10}およびR^{11}の各々はＨである。

【０１６２】

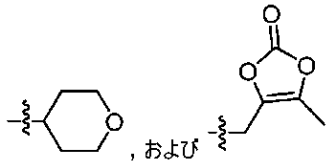
いくつかの実施形態において、R^9は、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、－$CH_2C(O)N(CH_3)_2$、－$(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$、－$CH_2-O-C(O)CH_3$、－$(CH_2)_2-O-C(O)CH_3$、－$CH_2-O-C(O)C(CH)_3$、－$(CH_2)_2-O-C(O)C(CH)_3$、－$CH_2-O-C(O)-O-CH_3$、－$CH(CH_3)-O-C(O)-O-CH_3$、－$CH_2-O-C(O)-O-CH_2CH_3$、－$CH_2-O-C(O)-O-CH(CH_3)_2$、－$CH_2-O-C(O)-O-C(CH_3)_3$、－$(CH_2)_2C(O)CH_3$、

【化７２】



から選択される。いくつかの実施形態において、R^9は、Ｈ、－$CH_2-O-C(O)C(CH)_3$、－$CH(CH_3)-O-C(O)-O-CH_3$、

【化７３】



から選択される。いくつかの実施形態において、R^9はＨである。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、R^9はメチルである。いくつかの実施形態において、R^9はエチルである。いくつかの実施形態において、R^9はプロピルである。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、R^9はＨである。いくつかの実施形態において、R^9は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、および４員～６員ヘテロシクリルから選択され、ここでR^9の$C_{1\sim6}$アルキルは、ハロ、－$NR^{a1}R^{a2}$、－$C(O)NR^{a1}R^{a2}$、－$O-C(O)-C_{1\sim4}$アルキル、－$O-C(O)-O-C_{1\sim4}$アルキル、－$O-C(O)-C_{1\sim4}$アルキレン－$NR^{a1}R^{a2}$、－$O-C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、ならびにＮおよびＯから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む４員～６員ヘテロシクリルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されており、そしてR^9の$C_{3\sim8}$シクロアルキル、および４員～６員ヘテロシクリルは、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、および$C_{1\sim4}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、患者に投与される場合、R^9エステルは、化学反応（単数もしくは複数）、酵素触媒化学反応（単数もしくは複数）、

および／または代謝化学反応（単数もしくは複数）の結果として、R^9がＨである化合物を生成する。いくつかの実施形態において、R^9がＨではない化合物がプロドラッグであり得る。

【０１６５】

いくつかの実施形態において、R^9は、R^8に結合しているＮと一緒になって、５員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態において、この５員ヘテロシクリルは、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、および$C_{6\sim10}$アリールから独立して選択される１個～２個の基で置換されている。いくつかの実施形態において、この５員ヘテロシクリルは、CH_3、CH_2CH_3、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、およびフェニルから独立して選択される１個～２個の基で置換されている。いくつかの実施形態において、この５員ヘテロシクリルは、フェニルで置換されており、そしてフェニルは、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシル、および$C_{1\sim6}$ハロアルキルから独立して選択される１個～３個の基で必要に応じて置換されている。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、各R^{10}は独立して、Ｈ、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、および$C_{1\sim4}$アルコキシルから選択される。いくつかの実施形態において、各R^{10}は独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、および$-OCF_3$から選択される。いくつかの実施形態において、各R^{10}はＨである。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、各R^{11}は独立して、Ｈ、$-C(O)CH_3$、$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、および$-CF_3$から選択される。いくつかの実施形態において、各R^{11}は独立して、Ｈ、$-CH_3$、および$-C(O)CH_3$から選択される。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、ｑは１である。いくつかの実施形態において、ｑは２である。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、ｒは、１、２、および３から選択される。いくつかの実施形態において、ｒは３である。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、ｔは０である。いくつかの実施形態において、ｔは１である。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、ｕは、１、２、および３から選択される。いくつかの実施形態において、ｕは３である。

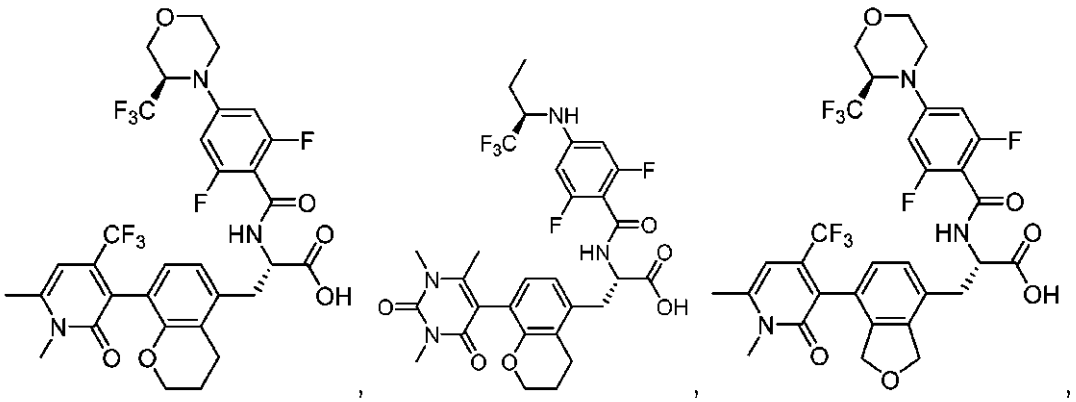
【０１７２】

いくつかの実施形態において、ｖは２である。

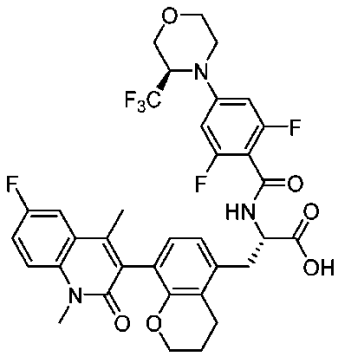
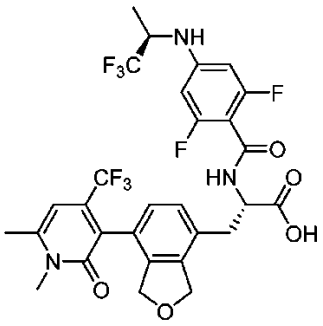
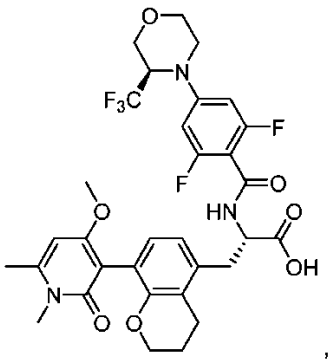
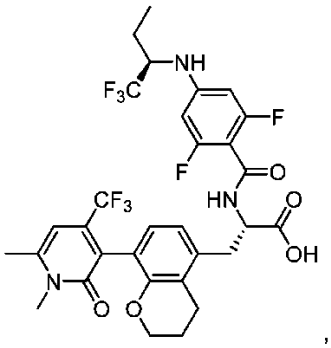
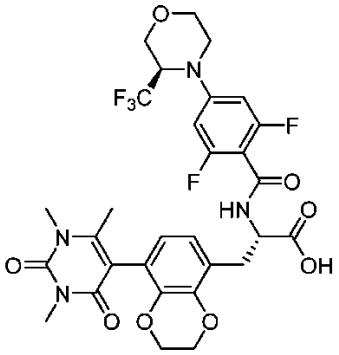
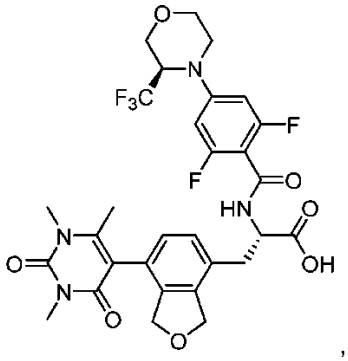
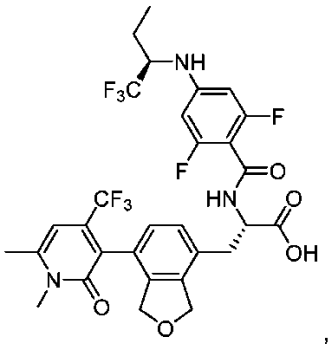
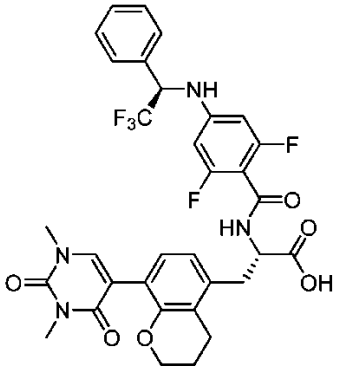
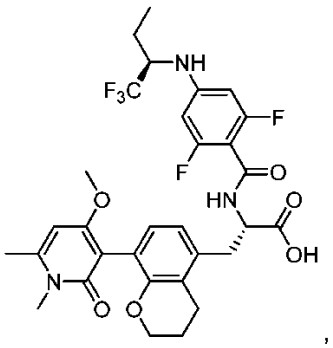
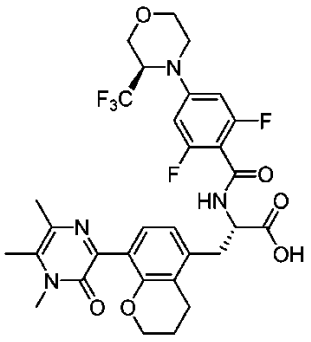
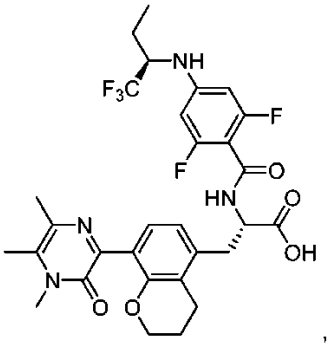
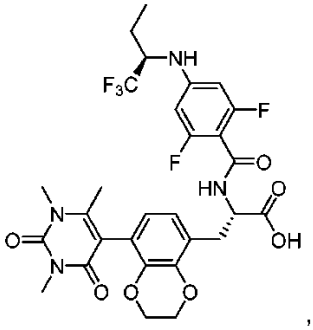
【０１７３】

いくつかの実施形態において、V^1、V^2およびV^3の各々は独立して、CR^{22}またはＮであり、ここで各R^{22}は独立して、Ｈ、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、および$C_{1\sim4}$アルコキシルから選択される。いくつかの実施形態において、V^1、V^2およびV^3の各々は独立して、CR^{22}またはＮであり、ここで各R^{22}は独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、および$-OCF_3$から選択される。いくつかの実施形態において、V^1はＮであり、そしてV^2およびV^3の各々は独立して、CR^{22}である。いくつかの実施形態において、V^1はＮであり、そしてV^2およびV^3の各々は独立して、CR^{22}であり、ここで各R^{22}は独立して、Ｈ、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、および$C_{1\sim4}$アルコキシルから選択される。いくつかの実施形態において、V^1はＮであり、そしてV^2およびV^3の各々は独立して、CR^{22}であり、ここで各R^{22}は独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、および$-OCF_3$から選択される。

【０１７４】
いくつかの実施形態において、W^1はＮであり、そしてW^2はＯである。いくつかの実施形態において、W^1はＮであり、そしてW^2はCH_2である。いくつかの実施形態において、W^1はＮであり、そしてW^2は$S(O)_2$である。いくつかの実施形態において、各R^bは独立して、Ｆ、ＯＨ、－CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－CH_2F、－CHF_2、および－CF_3から選択される。
【０１７５】
いくつかの実施形態において、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、およびY^5のうちの少なくとも１つはＮである。いくつかの実施形態において、Y^1はＮであり；そしてY^2、Y^3、Y^4、およびY^5の各々は独立して、CR^{22}である。いくつかの実施形態において、Y^2はＮであり；そしてY^1、Y^3、Y^4、およびY^5の各々は独立して、CR^{22}である。いくつかの実施形態において、Y^3はＮであり；そしてY^1、Y^2、Y^4、およびY^5の各々は独立して、CR^{22}である。いくつかの実施形態において、Y^4はＮであり；そしてY^1、Y^2、Y^3、およびY^5の各々は独立して、CR^{22}である。いくつかの実施形態において、Y^1およびY^5はＮであり；そしてY^1、Y^2、およびY^3の各々は独立して、CR^{22}である。
【０１７６】
いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、実施例１～１１３から選択される。
【０１７７】
いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、実施例１１４～２０５から選択される。
【０１７８】
いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、
【化７４】



【化７５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

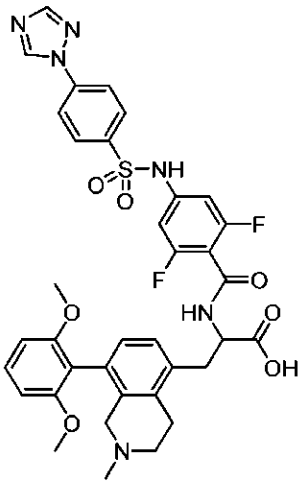
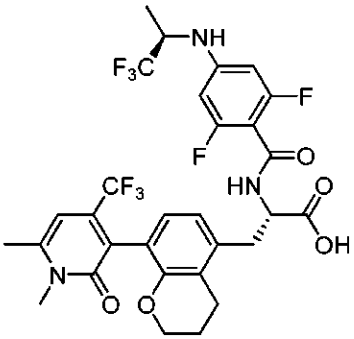
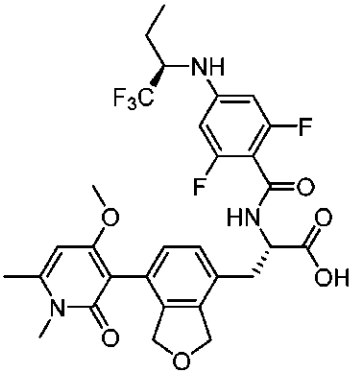
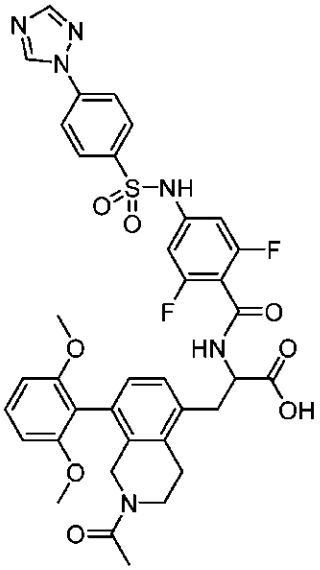
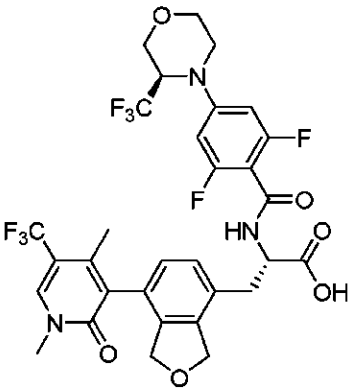
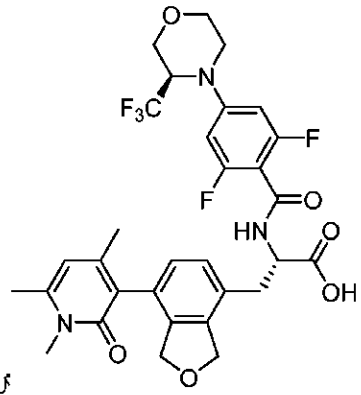
,

,

,

,

【化７６】

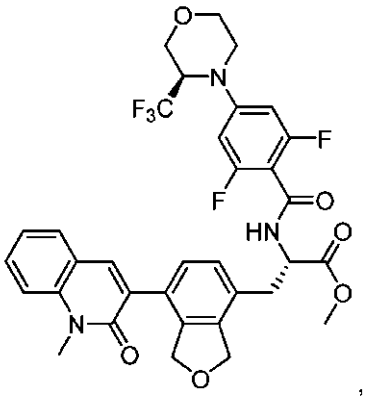
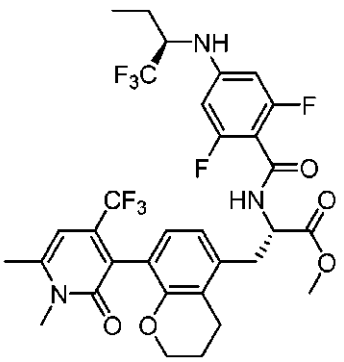
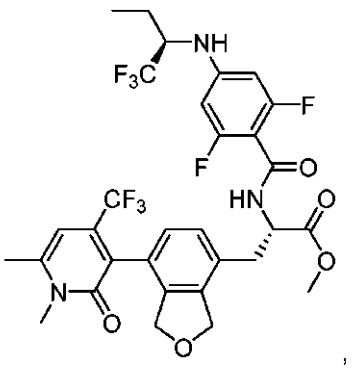

,

,

,

,

, および


から選択される。

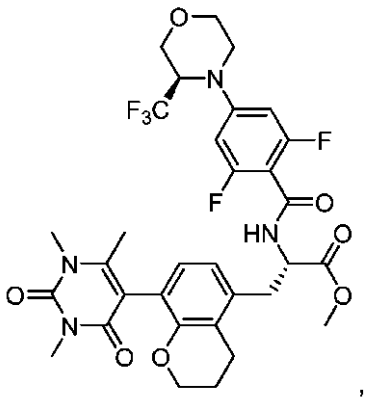
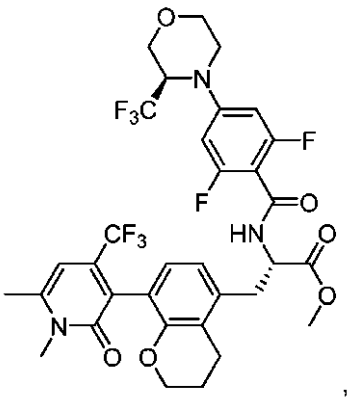
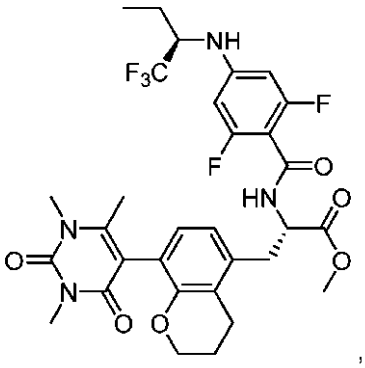
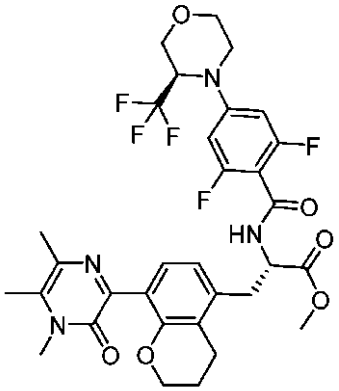
【０１７９】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、

【化７７】


,

,

,

【化７８】

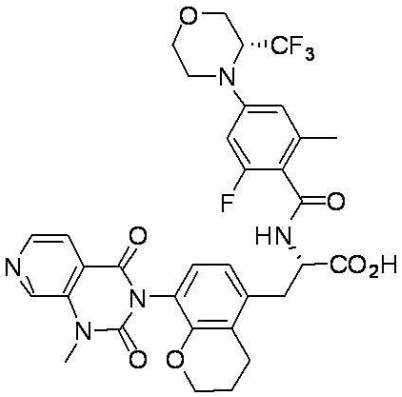

,

,

, および


から選択される。

【０１８０】

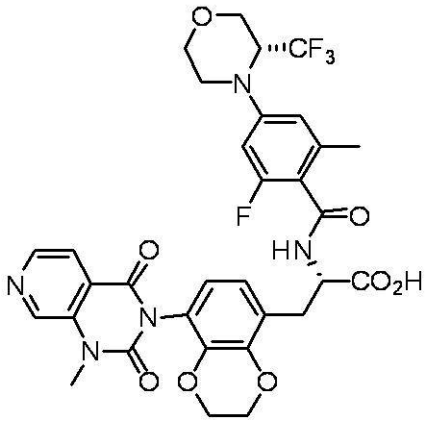
いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、

【化７９】



である。いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、

【化８０】



である。

【０１８１】

当業者は、本明細書中に開示される基（例えば、Ｒ^{1}）の各全ての実施形態が、残りの基（例えば、Ｒ^{4}、Ｒ^{9}、Ｘ^{3}など）の各々の他の任意の実施形態と組み合わせられて、式（Ｉ）、もしくは本明細書中に記載される任意の式の完全な化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、もしくは互変異性体を生成し得、これらの各々が、本開示の範囲内であるとみなされることを認識する。

【表３－１】

略語および頭字語のリスト

略語	意味
%	パーセント
°C	セ氏の度
Ac	アセチル
AcOH	酢酸
ACN/CH_3CN/MeCN	アセトニトリル
ADME	吸収、分布、代謝および排泄
AIBN	2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)
Aq.	水性
ASK	アポトーシスシグナル調節キナーゼ
Bicarb	重炭酸塩
Bn	ベンジル
BOC / Boc	tert-ブトキシカルボニル
Bpin	ピナコールボラン
br	幅広
CAS	ケミカルアブストラクツサービス
cataCXium A	ジ(1-アダマンチル)-*n*-ブチルホスフィン
CNS	中枢神経系
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CREST	石灰沈着症、レーノー症候群、食道不整律、強指症および毛細血管拡張症
CVP	シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン
d	二重線
D/*d*	ジュウテリウム
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド
DABCO®	1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン
DCC	*N*,*N*'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン／塩化メチレン
dd	二重線の二重線
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン

【表３－２】

DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMPK	薬物代謝および薬物動態
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
dppp	1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン
EC_{50}	最大有効濃度の半分
equiv/eq	当量
EA	酢酸エチル
Et	エチル
Et_2O	ジエチルエーテル
EtOAc/AcOEt	酢酸エチル
EtOH	エタノール
F	華氏
FBS	ウシ胎仔血清
g	グラム
Gp	糖タンパク質
h/hr	時間
HATU	(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)
hex	ヘキサン
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
Hz	ヘルツ
IL	インターロイキン
IUPAC	国際純正・応用化学連合
J	結合定数 (MHz)
JAK	ヤヌスキナーゼ
Kg/kg	キログラム
KOAc	酢酸カリウム

【表３－３】

L	リットル
LCMS/LC-MS	液体クロマトグラフィー－質量分析
LHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
LiMg-TMP	2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体
M	モル濃度
m	多重線
M+	質量ピーク
M+H	質量ピーク＋水素
m-CPBA	メタ-クロロ過安息香酸
Me	メチル
Me_2N	ジメチルアミン
MeI	ヨウ化メチル
MeOH	メタノール
MeOTs	トシル酸メチル
mg	ミリグラム
MHz	メガヘルツ
min/m	分
ml/mL	ミリリットル
mM	ミリモル濃度
mmol	ミリモル
mol	モル
MS	質量分析
MS	多発性硬化症
MsCl	メタンスルホニルクロリド
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
M/Z	質量/電荷
N	規定
NADH	還元型のニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NaOH	水酸化ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
ng	ナノグラム

【表３－４】

NIS	N-ヨードスクシンイミド
nM	ナノモル濃度
NMR	核磁気共鳴
ON	一晩
PEG	ポリエチレングリコール
PET	陽電子放射断層撮影法
Ph	フェニル
PhMe	トルエン
$PhNO_2$	ニトロベンゼン
$PhNTf_2$	N-フェニルトリフラミド(N-Phenyl triflamide)
pH	溶液の酸度またはアルカリ度を示す
prep	分取
RA	関節リウマチ
Rf	保持因子
RPM	１分間当たりの回転数
RT/r	室温
RuPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′,6′-ジイソプロピルジフェニル
s	秒
s	一重線
sat.	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
SLE	全身性エリテマトーデス
SPECT	シングルフォトン断層撮影
SPhos Pd G3	(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)[2-(2′-アミノ-1,1′-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホネート
SYK	脾臓チロシンキナーゼ
t	三重線
TBACl	テトラブチルアンモニウムクロリド
TBS / TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル

【表３－５】

tBuOH	tert-ブタノール
tBuBrettPhos Pd G3	[(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2′,4′,6′-トリイソプロピル-1,1′-ビフェニル)-2-(2′-アミノ-1,1′-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホネート
TCA	トリクロロ酢酸
TEA / NEt_3	トリエチルアミン
temp.	温度
TES	トリエチルシラン
TFA	トリフルオロ酢酸
TFAA	無水トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMP	テトラメチルピペリジン
TMS	トリメチルシリル
Tol	トルエン
TPL2	腫瘍進行遺伝子座 2 キナーゼ
Trityl	トリフェニルメチル
Vac	減圧
w/v	重量／体積
w/w	重量／重量
XPhos Pd G3	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′,4′,6′-トリイソプロピル-1,1′-ビフェニル)[2-(2′-アミノ-1,1′-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホネート
δ	化学シフト (ppm)
μg	マイクログラム
μL/ μl	マイクロリットル
μM	マイクロモル濃度
μm	マイクロメートル
μmol	マイクロモル

化合物の治療的使用

【０１８２】

本明細書において記載されている方法は、ｉｎ ｖｉｖｏまたはｅｘ ｖｉｖｏの細胞集団に適用することができる。「ｉｎ ｖｉｖｏ」は、動物またはヒト内のような生物個体内を意味する。この文脈では、本明細書において記載されている方法は、個体において治療的に使用することができる。「ｅｘ ｖｉｖｏ」は、生物個体外を意味する。ｅｘ ｖｉｖｏの細胞集団の例には、ｉｎ ｖｉｔｒｏの細胞培養物および個体から得られた体液または組織サンプルを含む生体サンプルが挙げられる。そのようなサンプルは、当該技術分野において周知の方法により得ることができる。例示的な生体体液サンプルには、血液、

脳脊髄液、尿、および唾液が挙げられる。例示的な組織サンプルには、腫瘍およびその生検が挙げられる。この文脈では、化合物は、治療および実験目的を含む多様な目的に使用することができる。例えば、化合物は、与えられた適応症、細胞型、個体および他のパラメーターについて、α４β７インテグリン阻害剤の投与の最適なスケジュールおよび／または投薬量を決定するために、ｅｘ　ｖｉｖｏで使用することができる。そのような使用から収集された情報は、実験目的で、または診療所内でｉｎ　ｖｉｖｏ処置のプロトコールを設定するために、使用することができる。化合物が適合し得る他のｅｘ　ｖｉｖｏでの使用は、以降に記載されているか、または当業者に明らかとなるであろう。選択された化合物は、ヒトまたは非ヒト被験体における安全性または耐容量を調査するために、さらに特徴付けることができる。そのような特性は、当業者に一般的に公知の方法を使用して調査することができる。

【０１８３】

一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物、例えば式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）、式（Ｉｃ）、式（Ｉｄ）、式（Ｉｅ）、式（Ｉｆ）、式（Ｉｇ）、式（Ｉｈ）、式（Ｉｉ）、式（Ｉｊ）、式（Ｉｋ）、式（Ｉｍ）、式（ＩＩ）、式（ＩＩａ）、式（ＩＩｂ）、式（ＩＩｃ）、式（ＩＩｄ）、式（ＩＩＩ）、式（ＩＶ）、式（Ｖ）、式（ＶＩ）、式（ＶＩＩ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（Ｘ）、式（ＸＩ）、式（ＸＩＩ）、式（ＸＩＩＩ）、式（ＸＩＶ）、もしくは式（ＸＶ）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化アナログは、α４β７インテグリン活性の阻害に応答する、または応答すると考えられている疾患状態、障害、および状態（まとめて「適応症」とも称される）を有する、またはこれらを有すると疑われる被験体を処置するために、使用することができる。一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物は、α４β７インテグリンの活性を阻害するために使用することができる。一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物は、過剰なもしくは破壊的な免疫反応、または細胞、例えばがん細胞の成長もしくは増殖を阻害するため、または免疫抑制を阻害するために使用することができる。

方法

【０１８４】

一部の実施形態では、本開示は、α４β７インテグリンの阻害剤として有用な、本明細書において記載されている化合物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、α４β７インテグリンによって少なくとも部分的に媒介される炎症性疾患または状態を処置するための方法であって、本明細書において記載されている化合物を投与する工程を含む、方法を提供する。

【０１８５】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書において記載されている化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【０１８６】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書において記載されている化合物および少なくとも１つの追加の治療剤および少なくとも１つの薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【０１８７】

本開示は、治療における使用のための、本明細書において記載されている化合物を提供する。

【０１８８】

別の実施形態では、本開示は、本明細書において提示されている疾患または状態を処置するための医薬の製造における使用のための、本明細書において記載されている化合物を提供する。

【０１８９】

一部の実施形態では、α４β７インテグリンの阻害による処置に適している患者における疾患または状態の処置に有用である、本明細書において記載されている化合物を提供す

る。本明細書において記載されている化合物を用いて処置することのできる疾患または状態には、固形腫瘍、糖尿病、炎症性疾患、移植片対宿主病、原発性硬化性胆管炎、ＨＩＶ、自己免疫疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、アルコール性肝炎、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、およびループス腎炎が挙げられる。

【０１９０】

一部の実施形態では、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される、患者における炎症性疾患または状態の処置に有用である、本明細書において記載されている化合物を提供する。

【０１９１】

「投与する」または「投与」は、１つまたは複数の治療剤の患者への送達を指す。一部の実施形態では、投与は単剤療法であり、この場合、本明細書において記載されている化合物は、治療を必要とする患者に投与される唯一の活性成分である。別の実施形態では、投与は、２つまたはそれを超える治療剤が処置の過程中に一緒に送達されるような同時投与である。一部の実施形態では、２つまたはそれを超える治療剤は、単一の剤形または「組み合わせ投与単位」に同時に製剤化されてもよく、あるいは静脈内投与または経口投与において典型的なように、単層または二層の錠剤またはカプセル剤として別個に製剤化され、続いて組み合わせ投与単位へと組み合わせられてもよい。

【０１９２】

一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物は、それを必要とするヒト患者に、有効量、例えば１用量あたり約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇの前記化合物で投与される。一部の実施形態では、有効量は、１用量あたり約０．１ｍｇ～約２００ｍｇである。一部の実施形態では、有効量は、１用量あたり約１ｍｇ～約１００ｍｇである。他の実施形態では、有効量は、１用量あたり約１ｍｇ、約３ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約１８ｍｇ、約２０ｍｇ、約３０ｍｇ、約４０ｍｇ、約６０ｍｇ、約８０ｍｇ、または約１００ｍｇである。

【０１９３】

一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物および少なくとも１つの追加の治療剤は、それを必要とするヒト患者に、各作用剤の有効量で、独立して、１化合物あたりの１用量あたり、化合物または製剤の１用量あたり約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇで投与される。一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物および追加の化合物の併用処置の有効量は、独立して、１用量あたり１化合物あたり約０．１ｍｇ～約２００ｍｇである。一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物および追加の化合物の併用処置の有効量は、独立して、１用量あたり１化合物あたり約１ｍｇ～約１００ｍｇである。他の実施形態では、一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物および追加の化合物の併用処置の有効量は、各構成成分について、各１用量あたり約１ｍｇ、約３ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約１８ｍｇ、約２０ｍｇ、約３０ｍｇ、約４０ｍｇ、約６０ｍｇ、約８０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、または約５００ｍｇである。

【０１９４】

一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物の用量および／または本明細書において記載されている化合物の用量の組み合わせおよび／または追加の治療剤の用量は、１日１回、１日２回、または１日３回投与される。さらに別の実施形態では、本明細書において記載されている化合物の用量および／または追加の治療剤の用量は、１日目に１化合物あたり約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇの負荷用量として投与され、その後、最大１ヶ月で各日または隔日または毎週、本明細書において記載されている化合物および／または１つもしくは複数の追加の治療剤もしくは治療の定期的なレジメンを続ける。維持用量は、多成分薬物レジメンの各構成成分について、１日１回、１日２回、１日３回、または毎週、約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇであってもよい。有資格の介護者または主治医は、特定の患者または特定の提示されている状態についてどの用量レジメンが最良であるかを認識しており、その患者についての適切な処置レジメンの判断を行うであろう。よ

って、別の実施形態では、有資格の介護者は、本明細書において記載されている化合物および／または本明細書で開示されているような追加の治療剤（単数もしくは複数）の用量レジメンを、患者の特定の必要性に適するように仕立てることが可能である。よって、実際に投与される、本明細書において記載されている化合物の用量の量および追加の治療剤の用量の量は、通常、処置される状態（単数または複数）、選択される投与経路、投与される実際の化合物（例えば、塩または遊離塩基）およびその関連する活性、個別の患者の年齢、重量、および応答、患者の症状の重篤度等を含む関係する状況に照らして、医師により決定されることが理解されるであろう。

【０１９５】

同時投与は、構成成分の薬物の用量、例えば本明細書において記載されている１つまたは複数の化合物の用量および１つまたは複数の追加の（第２の、第３の、第４のまたは第５の）治療剤の用量の投与も含むことができる。本明細書において記載されている１つまたは複数の化合物の用量および１つまたは複数の追加の治療剤の用量のそのような組み合わせは、各作用剤または組み合わせの薬物動態および／または薬力学的特性に依存して、同時に、または順に（次々に）各投与の合理的な期間（例えば約１分～２４時間）中で投与することができる。同時投与は、固定された組み合わせを用いた処置も伴ってもよく、処置レジメンの作用剤は、固定された投与量で組み合わせ可能であるか、または組み合わせた投与媒体、例えば固体、液体またはエアロゾル中で組み合わせ可能である。一部の実施形態では、キットは、薬物または薬物構成成分を調製および／または投与するために使用することができる。

【０１９６】

よって、本開示の一部の実施形態は、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介された疾患または状態を処置する方法であって、１つまたは複数の本明細書において記載されている化合物および１つまたは複数の追加の治療剤の治療有効量の製剤を、それを必要とする患者に例えばキットを介することを含み投与する工程を含む、方法である。有資格の介護者は、治療有効量の本開示の化合物（単数もしくは複数）または化合物の組み合わせのいずれかを投与するかまたはその投与を指示することが理解されるであろう。

【０１９７】

「静脈内投与」は、物質の、静脈中への直接投与、すなわち「静脈内」投与である。他の投与経路と比較して、静脈内（ＩＶ）経路は、流体および薬剤を身体全体により速く送達する経路である。輸液ポンプは、送達される薬剤の流速および総量を正確に管理することができる。しかし、流速の変化が重大な結果とならないであろう場合、またはポンプが利用可能でない場合、滴下は多くの場合、単にバッグを患者のレベルより上に配置し、速度を調節するためにクランプを使用することにより、流れに任せられる。代わりに、患者が高い流速を必要とする場合、およびＩＶアクセスデバイスがそれを収容するのに十分に大きい直径である場合、急速注射器を使用することができる。これは、患者中に流体を押し入れるために流体バッグの周囲に配置された膨張性カフ、または注射されている流体を加熱することもできる類似の電気デバイスのいずれかである。患者がある特定のときのみ薬剤を必要とするとき、追加の流体を必要としない間欠注射が使用される。これは静脈内滴下（ポンプまたは重力滴下）と同じ技術を使用することができるが、完全な用量の薬剤が与えられた後、チューブはＩＶアクセスデバイスから外される。いくつかの薬剤は、ＩＶプッシュまたはＩＶボーラスにより与えられ得、すなわち、シリンジがＩＶアクセスデバイスに接続され、薬剤が直接、（静脈を刺激するまたは過度に急速な作用を引き起こすであろう場合にはゆっくりと）注射される。医薬がＩＶチューブの流体のストリーム中に注射されると、この医薬がチューブから患者に達することを保証する何らかの手段が存在するであろう。通常、これは流体のストリームを正常に流させ、それにより医薬を血流中に運ぶことにより達成されるが、第２の流体注射は、時々、「フラッシュ」として、注射に続き医薬をより急速に血流中に押し出すために使用される。よって、一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物または化合物の組み合わせは、ＩＶ投与単独により、または経口もしくは非経口経路による処置レジメンのある特定の構成成分の投与

との組み合わせにより、投与することができる。

【０１９８】

「経口投与」は、物質が口から摂取される投与経路であり、頬側、舌下および舌下投与、ならびに経腸投与、ならびに、薬剤が口腔粘膜のいずれとも直接接触しないように、例えばチューブ等を通して行われない限り、気道を通るものを含む。治療剤の経口投与についての典型的な形態には、錠剤またはカプセル剤の使用が挙げられる。よって、一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物または化合物の組み合わせは、経口投与単独、またはＩＶもしくは非経口経路による処置レジメンのある特定の構成成分の投与との組み合わせにより投与することができる。

【０１９９】

本明細書において開示されている化合物は、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態の処置に有用である。少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態の非限定的な例には、限定されるものではないが、にきび、酸誘発性肺傷害、アジソン病、副腎皮質過形成、副腎皮質機能不全、成人発症型スティル病、成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、加齢黄斑変性症、老化、アルコール性肝炎、アルコール性肝疾患、アレルゲン誘発性喘息、アレルギー性気管支肺炎、アレルギー性結膜炎、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー、アレルギー性脳脊髄炎、アレルギー性神経炎、移植片拒絶反応、脱毛症、円形脱毛症、アルツハイマー病、アミロイドーシス、筋萎縮性側索硬化症、狭心症、血管浮腫、血管線維腫、無汗性外胚葉性異形成症ｉｌｌ型、抗糸球体基底膜疾患、抗原抗体複合体媒介性疾患、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、アフタ性口内炎、虫垂炎、関節炎、腹水、アスペルギルス症、喘息、動脈硬化、動脈硬化性プラーク、アトピー性皮膚炎、萎縮性甲状腺炎、自己免疫疾患、自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）、自己免疫性多腺性内分泌不全症、自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介性血小板減少症）、自己免疫性肝炎、自己免疫性甲状腺障害、自己炎症性疾患、背痛、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ感染症、ベーチェット病、蜂刺され誘発性炎症、ベーチェット症候群、ベル麻痺、ベリリウム中毒症、ブラウ症候群、骨痛、気管支炎、水疱性類天疱瘡（ＢＰ）喘息、火傷、滑液包炎、心肥大、手根管症候群、キャッスルマン病、異化障害、白内障、セリアック病、脳動脈瘤、化学刺激物誘発性炎症、脈絡網膜炎、脂肪異栄養症および体温上昇を伴う慢性異型好中球性皮膚症（ＣＡＮＤＬＥ）症候群、慢性心不全、未熟児慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、慢性膵臓炎、慢性前立腺炎、慢性再発性多巣性骨髄炎、瘢痕性脱毛症、大腸炎、複合性局所疼痛症候群、臓器移植の合併症、結膜炎、結合組織病、接触性皮膚炎、角膜移植片血管新生、角膜潰瘍、クローン病、クリオピリン関連周期性症候群、皮膚エリテマトーデス（ＣＬＥ）、クリプトコックス症、嚢胞性線維症、インターロイキン－１受容体アンタゴニスト欠損（ＤＩＲＡ）、皮膚炎、エンドトキシン血症皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病黄斑浮腫、憩室炎、湿疹、脳炎、子宮内膜症、エンドトキシン血症、好酸球性肺炎、上顎炎、表皮水疱症、多形紅斑、赤芽球減少症、食道炎、家族性アミロイドーシスポリニューロパチー、家族性寒冷蕁麻疹、家族性地中海熱、胎児発育遅延、線維筋痛症、瘻孔性クローン病、食物アレルギー、巨細胞性動脈炎、緑内障、神経膠芽腫、糸球体疾患、糸球体腎炎（ｇｌｏｍｅｒｕｌａｒ ｎｅｐｈｒｉｔｉｓ）、糸球体腎炎（ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｎｅｐｈｒｉｔｉｓ）、グルテン過敏性腸症、痛風、痛風性関節炎、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、肉芽腫性肝炎、グレーブス病、成長板傷害、ギラン・バレー症候群、腸疾患、脱毛、橋本甲状腺炎、頭部外傷、頭痛、難聴、心臓疾患、血管腫、溶血性貧血、血友病性関節症、ヘノッホ－シェーライン紫斑病、肝炎、遺伝性周期熱症候群、遺伝性結合組織障害、帯状疱疹および単純疱疹、化膿性汗腺炎（ＨＳ）、人工股関節置換術、ホジキン病、ハンチントン病、ヒアリン膜症、過活動性炎症反応、高アンモニア血症、高カルシウム血症、高コレステロール血症、好酸球増多症候群（ＨＥＳ）、再発熱を伴う高ＩｇＤ血症（ＨＩＤＳ）、過敏性肺炎、肥大性骨形成、低形成および他の貧血、低形成貧血、魚鱗癬、特発性脱髄性多発神経炎、特発性炎症性筋疾患（皮膚筋炎、多発性筋炎）、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、免疫グロブリン腎症、免疫複合

体腎炎、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、色素失調症（ＩＰ、ブロッホ－シーメンス症候群）、伝染性単核球症、ウイルス性疾患、例えばＡＩＤＳ（ＨＩＶ感染症）、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型肝炎、ヘルペスを含む感染症；炎症、ＣＮＳの炎症、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、気管支炎または慢性閉塞性肺疾患を含む下気道の炎症性疾患、鼻や副鼻腔を含む上気道の炎症性疾患、例えば鼻炎または副鼻腔炎、気道の炎症性疾患、脳卒中や心停止などの炎症性虚血性イベント、炎症性肺疾患、炎症性筋疾患、例えば心筋炎、炎症性肝疾患、炎症性神経障害、炎症性疼痛、虫刺され誘発性炎症、間質性膀胱炎、間質性肺疾患、虹彩炎、刺激物誘発性炎症、虚血／再灌流、人工関節置換、若年性関節炎、若年性関節リウマチ、角膜炎、寄生虫感染による腎傷害、腎移植拒絶、レプトスピラ症、白血球接着不全、硬化性苔癬（ＬＳ）、ランバート－イートン筋無力症症候群、ロフラー症候群、ループス、ループス腎炎、ライム病、マルファン症候群（ＭＦＳ）、肥満細胞活性化症候群、肥満細胞症、髄膜炎、髄膜腫、中皮腫、混合結合組織病、マックル－ウェルズ症候群（蕁麻疹性難聴アミロイドーシス）、粘膜炎、多臓器傷害症候群、多発性硬化症、筋消耗、筋ジストロフィー、重症筋無力症（ＭＧ）、骨髄異形成症候群、心筋炎、筋炎、鼻副鼻腔炎、壊死性腸炎、新生児発症多系統炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）、血管新生緑内障、ネフローゼ症候群、神経炎、神経病理学的疾患、非アレルゲン誘発性喘息、肥満、眼アレルギー、視神経炎、臓器移植拒絶反応、オスラーウェーバー症候群、骨関節炎、骨形成不全、骨壊死、骨粗鬆症、骨関節炎（ｏｓｔｅｒａｒｔｈｒｉｔｉｓ）、耳炎、先天性爪肥厚症、ページェット病、骨ページェット病、膵炎、パーキンソン病、小児リウマチ、骨盤内炎症性疾患、天疱瘡、尋常性天疱瘡（ＰＶ）、水疱性類天疱瘡（ＢＰ）、心膜炎、周期熱、歯周炎、腹膜子宮内膜症、悪性貧血（アジソン病）、百日咳、ＰＦＡＰＡ（周期熱性アフタ性咽頭炎および頸部腺症）、咽頭炎および腺炎（ＰＦＡＰＡ症候群）、植物刺激物誘発性炎症、ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ感染症、肺炎、間質性肺炎、ツタウルシ／ウルシオール油誘発性炎症、結節性多発性関節炎、多発性軟骨炎、多発性嚢胞腎疾患、リウマチ性多発筋痛、巨細胞性動脈炎、多発性筋炎、嚢炎、再灌流傷害および移植拒絶反応、原発性胆汁性肝硬変、原発性肺高血圧症、原発性硬化性胆管炎（ＰＳＣ）、直腸炎、乾癬、尋常性乾癬、関節症性乾癬、乾癬性表皮、心理社会的ストレス疾患、肺疾患、肺線維症、肺高血圧症、壊疽性膿皮症、化膿性肉芽腫　後水晶体線維増殖症、化膿性無菌性関節炎、レイノー症候群、ライター病、反応性関節炎、腎疾患、腎移植片拒絶反応、再灌流傷害、呼吸窮迫症候群、網膜疾患、後水晶体線維増殖症、レイノー症候群、リウマチ性心炎、リウマチ性疾患、リウマチ熱、関節リウマチ、鼻炎、乾癬性鼻炎、酒さ、サルコイドーシス、シュニッツラー症候群、強膜炎、硬化症、強皮症、脊柱側彎、脂漏症、敗血症、敗血症性ショック、重度疼痛、セザリー症候群、鎌状赤血球貧血、シリカ誘発性疾患（珪肺症）、シェーグレン症候群、皮膚疾患、皮膚刺激、皮膚発疹、皮膚感作（接触皮膚炎またはアレルギー性接触皮膚炎）、睡眠時無呼吸症候群、脊髄傷害、脊柱管狭窄症、脊椎関節症、スポーツ傷害、捻挫および挫傷、スティーブンス・ジョンソン症候群（ＳＪＳ）、脳卒中、くも膜下出血、日焼け、滑膜炎、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）、全身性エリテマトーデス、全身性肥満細胞症（ＳＭＣＤ）、全身性血管炎、全身型若年性特発性関節炎、側頭動脈炎、腱炎、腱鞘炎、血小板減少症、甲状腺炎（ｔｈｙｒｏｄｉｔｉｓ）、甲状腺炎、組織移植、トキソプラズマ症、トラコーマ、移植拒絶反応、外傷性脳傷害、結核、尿細管間質性腎炎、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、１型糖尿病、２型糖尿病、１型糖尿病または２型糖尿病による合併症、潰瘍性大腸炎、蕁麻疹、子宮筋腫、ぶどう膜炎、ぶどう膜網膜炎、血管再狭窄、血管炎、血管炎（ＮＨＬＢＩ）、白斑、ウェゲナー肉芽腫症、ならびにウィップル病が挙げられる。

【０２００】

さらなる実施形態では、本方法は、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態の症状を改善するために提供される。一部の実施形態では、本方法は、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態の症状を有する哺乳動物を特定する工程、および哺乳動物に、症状の改善（すなわち、その重篤度の減少）に有効な、本明細書において記載されているような化合物の量を提供する工程

を含む。

【０２０１】

一部の実施形態では、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態は、炎症性疾患またはＬＰＳ誘発性エンドトキシンショックである。一部の実施形態では、疾患は自己免疫疾患である。特定の実施形態では、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、重症筋無力症、関節リウマチ（ＲＡ）、急性散在性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症（ＭＳ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、敗血症、乾癬、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、喘息、または慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、強直性脊椎炎、急性痛風および強直性脊椎炎、反応性関節炎、単関節炎、骨関節炎、痛風性関節炎、若年性関節炎、若年発症性関節リウマチ、若年性関節リウマチまたは関節症性乾癬である。別の実施形態では、疾患は炎症である。さらに別の実施形態では、疾患は、過剰なまたは破壊的な免疫反応、例えば喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、およびループスである。

【０２０２】

一部の実施形態では、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）である。「炎症性腸疾患」または「ＩＢＤ」という用語は、本明細書で使用される場合、胃腸管の炎症性障害を説明する総称であり、その最も一般的な形態は、潰瘍性大腸炎およびクローン病である。本開示の化合物、組成物および方法を用いて処置することができる他の型のＩＢＤには、空置性大腸炎、虚血性大腸炎、感染性大腸炎、化学的大腸炎、顕微鏡的大腸炎（コラーゲン性大腸炎、およびリンパ球性大腸炎を含む）、非定型大腸炎、偽膜性大腸炎、劇症大腸炎、自閉症腸炎、不定型大腸炎、ベーチェット病、胃十二指腸ＣＤ、空回腸炎、回腸炎、回結腸炎、クローン病（肉芽腫性）大腸炎、過敏性腸症候群、粘膜炎、放射線誘発性腸炎、短腸症候群、セリアック病、胃潰瘍、憩室炎、嚢炎、直腸炎、慢性下痢症が挙げられる。

【０２０３】

ＩＢＤの処置または予防には、ＩＢＤの１つまたは複数の症状の改善または減少も挙げられる。本明細書で使用される場合、「ＩＢＤの症状」という用語は、検出される症状、例えば上腹部痛、下痢、直腸出血、体重減少、熱、食欲減退、ならびに他のより重篤な合併症、例えば脱水、貧血および栄養失調を指す。多数のそのような症状は、定量分析に供される（例えば、体重減少、熱、貧血等）。一部の症状は、血液検査（例えば貧血）または血液の存在（例えば直腸出血）を検出する検査から容易に決定される。「前記症状が減少する場合」という用語は、限定されるものではないが、疾患からの回復の速度に対して検出される影響（例えば体重増加速度）を含む、検出される症状の定性的または定量的減少を指す。診断は、典型的に、粘膜の内視鏡観察、および内視鏡下生検検体の病理学的検査を経て決定される。

【０２０４】

ＩＢＤの経過は変動し、多くの場合、疾患寛解および疾患悪化の間欠周期に関連する。多様な方法が、ＩＢＤの疾患活動性および重篤度、ならびにＩＢＤを有する被験体の処置に対する応答を特徴付けるために説明されている。本方法による処置は、一般に、任意のレベルまたは程度の疾患活動性のＩＢＤを有する被験体に適用可能である。

【０２０５】

一部の実施形態では、本明細書において記載されている組成物の化合物の投与により処置される疾患または状態には、急性痛風および強直性脊椎炎、アレルギー性障害、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症、粥状動脈硬化、細菌感染症、骨がん疼痛および子宮内膜症、ＢＲＡＦ抵抗性黒色腫、脳幹神経膠腫または下垂体腺腫に起因する疼痛、火傷、滑液包炎、肛門部がん、内分泌系がん、腎臓または尿管がん（例えば腎細胞癌、および腎盂癌）、陰茎がん、小腸がん、甲状腺がん、尿道がん、血液がん、例えば急性骨髄性白血病、舌がん、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵管癌、腎盂癌、膣癌または外陰癌、慢性骨髄性白血病、慢性または急性白血病、慢性疼痛、古典的バーター症候群、感冒性結膜炎、冠動脈疾患、皮膚または眼内黒色腫、皮膚炎

、月経困難症、湿疹、子宮内膜症、家族性腺腫性ポリポーシス、線維筋痛症、真菌感染症、痛風、婦人科腫瘍、子宮肉腫、卵管癌、頭痛、血友病性関節症、パーキンソン病、ＡＩＤＳ、帯状疱疹、ホジキン病、ハンチントン病、高プロスタグランジンＥ症候群、インフルエンザ、虹彩炎、若年性関節炎、若年発症性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、腰痛および頸部痛、リンパ球性リンパ腫、筋膜障害、筋炎、神経痛、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、神経炎症性障害、神経因性疼痛、外陰癌、パーキンソン病、小児悪性腫瘍、肺線維症　直腸がん、鼻炎、サルコイドーシス、軟部組織肉腫、強膜炎、皮膚がん、小児固形腫瘍、脊髄軸腫瘍、捻挫および挫傷、胃がん、脳卒中、亜急性および慢性の筋骨格系疼痛症候群、例えば滑液包炎、外科的または歯科的処置、インフルエンザまたは他のウイルス感染に伴う症状、滑膜炎、歯痛、潰瘍、子宮がん、子宮肉腫、ぶどう膜炎、血管炎、ウイルス感染症、ウイルス感染症（例えばインフルエンザ）、ならびに創傷治癒が挙げられる。

【０２０６】

潰瘍性大腸炎を有する被験体における疾患活動性の評価に有用な基準は、例えばＴｒｕｅｌｏｖｅ　ｅｔ　ａｌ．（１９５５）Ｂｒ　Ｍｅｄ　Ｊ　２：１０４１－１０４８においてみられる。これらの基準を使用して、疾患活動性は、ＩＢＤを有する被験体において軽度の疾患活動性または重度の疾患活動性として特徴付けることができる。重度の疾患活動性についての全ての基準に適合するわけではなく、軽度の疾患活動性についての基準を超える被験体は、中等度の疾患活動性を有すると分類される。

【０２０７】

本開示の治療方法は、疾患の経過における任意の点で適用することもできる。一部の実施形態では、本方法は、寛解の期間中のＩＢＤ（すなわち不活性な疾患）を有する被験体に適用される。そのような実施形態では、本方法は、寛解の期間を延長すること（例えば、不活性な疾患の期間を延長すること）により、または活性な疾患を予防する、減少させる、もしくは開始を遅延させることにより、利益をもたらす。他の実施形態では、方法は、活性な疾患の期間中のＩＢＤを有する被験体に適用することができる。そのような方法は、活性な疾患の期間の持続期間を減少させること、ＩＢＤの１つもしくは複数の症状を減少させるかもしくは改善すること、またはＩＢＤを処置することにより、利益をもたらす。

【０２０８】

臨床現場におけるＩＢＤの処置の有効性を決定するための尺度は記載されており、例えば以下：症状の管理；瘻孔閉鎖；必要とされるコルチコステロイド療法の程度；および生活の質の改善が挙げられる。健康に関連する生活の質（ＨＲＱＬ）は、炎症性腸疾患質問票（ＩＢＤＱ）を使用して評価することができ、これはＩＢＤを有する被験体における生活の質を評価するために臨床現場において広く使用されている。（Ｇｕｙａｔｔ　ｅｔ　ａｌ．（１９８９）Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ　９６：８０４－８１０を参照のこと）一部の実施形態では、疾患または状態は、免疫媒介性肝臓傷害、疾患または状態である。

【０２０９】

一部の実施形態では、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態は、アルコール性肝炎である。アルコール性肝炎は、慢性かつ活発なアルコール乱用を伴う被験体において発現する、黄疸および肝不全により特徴付けられる臨床症候群である。（Ａｋｒｉｖｉａｄｉｓ　Ｅ．ｅｔ．ａｌ，Ａｎｎ　Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．２０１６　Ａｐｒ－Ｊｕｎ；２９（２）：２３６－２３７を参照のこと）。アルコール性肝炎は、肝細胞の硬変および線維化を引き起こすことがある。グルココルチコイド（例えばプレドニゾロン）およびホスホジエステラーゼ（ｐｈｏｓｏｐｈｏｄｉｅｓｔｅｒａｓｅ）阻害剤（例えばペントキシフィリン）は、アルコール性肝炎を処置するために使用することができる。本明細書における化合物は、独立型の処置として、またはアルコール性肝炎の現行の処置と組み合わせて、使用することができる。

【０２１０】

一局面では、本開示は、それを必要とする被験体におけるヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染を処置または予防する方法であって、被験体に治療有効量の本明細書において提供されている化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書において提供されている薬学的組成物を投与する工程を含む、方法を提供する。

【０２１１】

一部の実施形態では、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、ループス腎炎、ループス関連もしくは他の自己免疫障害またはＳＬＥの症状である。全身性エリテマトーデスの症状には、関節痛、関節腫脹、関節炎、疲労、脱毛、口内炎、リンパ節腫脹、日光過敏症、皮膚発疹、頭痛、しびれ、刺痛、痙攣、視力障害、人格変化、上腹部痛、悪心、嘔吐、心拍数異常、喀血および呼吸困難、斑状皮膚色、レイノー現象が挙げられる。

併用療法

【０２１２】

本明細書において記載されている化合物が患者に１つもしくは複数の追加の活性剤または治療と組み合わせて与えられる処置の方法も提供する。

【０２１３】

よって、一部の実施形態では、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患もしくは状態、および／または少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患もしくは状態と共存するもしくはそれらにより悪化もしくは誘発される疾患もしくは症状、例えばアレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患ならびに／または急性炎症性反応を処置する方法は、それを必要とする患者に、少なくとも部分的にα４β７により媒介される疾患または状態、少なくとも部分的にα４β７インテグリンにより媒介される疾患または状態に付随する、またはそれらと共存する、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫および／もしくは炎症性疾患、ならびに／または急性炎症性反応を処置するのに有用であり得る、必要に応じて追加の作用剤（例えば、第２の、第３の、第４のまたは第５の活性剤）と組み合わせた有効量の本明細書において記載されている化合物を投与する工程を含む。第２の、第３の、第４のまたは第５の活性剤を用いる処置は、本明細書において記載されている化合物を用いる処置の前に、それと同時に、またはそれに続けて行うことができる。一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物は、別の活性剤と単一の剤形に組み合わせる。本明細書において記載されている化合物と組み合わせて使用することのできる好適な治療剤には、限定されるものではないが、本明細書において提供されている治療剤、または少なくとも１つの本明細書において提供されている治療剤を含む組み合わせが挙げられる。

【０２１４】

本明細書は、本明細書において記載されている化合物が炎症性疾患または状態の処置のための作用剤と組み合わせて投与される処置の方法を含む。本明細書において記載されている化合物と組み合わせて使用することのできる炎症性疾患または状態の処置のための作用剤の例には、アルファ－フェトプロテインモジュレーター；アデノシンＡ３受容体アンタゴニスト；アドレノメデュリンリガンド；ＡＫＴ１遺伝子阻害剤；抗生物質；抗真菌剤；ＡＳＫ１阻害剤；ＡＴＰアーゼ阻害剤；ベータアドレナリン受容体アンタゴニスト；ＢＴＫ阻害剤；カルシニューリン阻害剤；炭水化物代謝モジュレーター；カテプシンＳ阻害剤；ＣＣＲ９ケモカインアンタゴニスト；ＣＤ２３３モジュレーター；ＣＤ２９モジュレーター；ＣＤ３アンタゴニスト；ＣＤ４０リガンド阻害剤；ＣＤ４０リガンド受容体アンタゴニスト；ケモカインＣＸＣリガンド阻害剤；ＣＨＳＴ１５遺伝子阻害剤；コラーゲンモジュレーター；ＣＳＦ－１アンタゴニスト；ＣＸ３ＣＲ１ケモカインモジュレーター；エコバイオティクス；エオタキシンリガンド阻害剤；ＥＰ４プロスタノイド受容体アゴニスト；Ｆ１Ｆ０　ＡＴＰ合成酵素モジュレーター；ファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲおよびＮＲ１Ｈ４）アゴニストまたはモジュレーター；便微生物移植（ＦＭＴ）；フラクタルカインリガンド阻害剤；遊離脂肪酸受容体２アンタゴニスト；ＧＡＴＡ３転写因子阻害剤；グルカゴン様ペプチド２アゴニスト；グルココルチコイドアゴニスト；グルココルチコ

イド受容体モジュレーター；グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニスト；ＨＩＦプロリルヒドロキシラーゼ阻害剤；ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤；ＨＬＡクラスＩＩ抗原モジュレーター；低酸素誘導因子－１刺激物質；ＩＣＡＭ１遺伝子阻害剤；ＩＬ－１ベータリガンドモジュレーター；ＩＬ－１２アンタゴニスト；ＩＬ－１３アンタゴニスト；ＩＬ－１８アンタゴニスト；ＩＬ－２２アゴニスト；ＩＬ－２３アンタゴニスト；ＩＬ－２３Ａ阻害剤；ＩＬ－６アンタゴニスト；ＩＬ－７受容体アンタゴニスト；ＩＬ－８受容体アンタゴニスト；インテグリンアルファ－４／ベータ－１アンタゴニスト；インテグリンアルファ－４／ベータ－７アンタゴニスト；インテグリンアンタゴニスト；インターロイキンリガンド阻害剤；インターロイキン受容体１７Ａアンタゴニスト；インターロイキン－１ベータリガンド；インターロイキン１様受容体２阻害剤；ＩＬ－６受容体モジュレーター；ＪＡＫチロシンキナーゼ阻害剤；Ｊａｋ１チロシンキナーゼ阻害剤；Ｊａｋ３チロシンキナーゼ阻害剤；ラクトフェリン刺激物質；ＬａｎＣ様タンパク質２モジュレーター；白血球エラスターゼ（ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ　ｅｌａｓｔａｔｅ）阻害剤；白血球プロテイナーゼ－３阻害剤；ＭＡｄＣＡＭ阻害剤；メラニン凝集ホルモン（ＭＣＨ－１）アンタゴニスト；メラノコルチンアゴニスト；メタロプロテアーゼ－９阻害剤；マイクロバイオーム標的療法；ナトリウム利尿ペプチド受容体Ｃアゴニスト；ニューレグリン－４リガンド；ＮＬＰＲ３阻害剤；ＮＫＧ２　Ｄ活性化ＮＫ受容体アンタゴニスト；核内因子カッパＢ阻害剤；オピオイド受容体アンタゴニスト；ＯＸ４０リガンド阻害剤；酸化還元酵素阻害剤；Ｐ２Ｘ７プリン受容体モジュレーター；ＰＤＥ４阻害剤；Ｐｅｌｌｉｎｏホモログ１阻害剤；ＰＰＡＲアルファ／デルタアゴニスト；ＰＰＡＲガンマアゴニスト；タンパク質ｆｉｍＨ阻害剤；Ｐ－セレクチン糖タンパク質リガンド－１阻害剤；Ｒｅｔチロシンキナーゼ受容体阻害剤；ＲＩＰ－１キナーゼ阻害剤；ＲＩＰ－２キナーゼ阻害剤；ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤；スフィンゴシン１リン酸ホスファターゼ１刺激物質；スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１アゴニスト；スフィンゴシン－１－リン酸受容体－５アゴニスト；スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１アンタゴニスト；スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１モジュレーター；幹細胞抗原－１阻害剤；スーパーオキシドジスムターゼモジュレーター；ＳＹＫ阻害剤；組織トランスグルタミナーゼ阻害剤；ＴＬＲ－３アンタゴニスト；ＴＬＲ－４アンタゴニスト；Ｔｏｌｌ様受容体８（ＴＬＲ８）阻害剤；ＴＬＲ－９アゴニスト；ＴＮＦアルファリガンド阻害剤；ＴＮＦリガンド阻害剤；ＴＮＦアルファリガンドモジュレーター；ＴＮＦアンタゴニスト；ＴＰＬ－２阻害剤；腫瘍壊死因子１４リガンドモジュレーター；腫瘍壊死因子１５リガンド阻害剤；Ｔｙｋ２チロシンキナーゼ阻害剤；Ｉ型ＩＬ－１受容体アンタゴニスト；バニロイドＶＲ１アゴニスト；およびゾヌリン阻害剤、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。

【０２１５】

アデノシンＡ３受容体アンタゴニストには、ＰＢＦ－６７７が挙げられる。

【０２１６】

アドレノメデュリンリガンドには、アドレノメデュリンが挙げられる。

【０２１７】

抗生物質には、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、メトロニダゾール、バンコマイシン、リファマイシン、リファキシミンおよびトスフロキサシンが挙げられる。

【０２１８】

ＡＳＫ１阻害剤には、ＧＳ－４９９７が挙げられる。

【０２１９】

アルファ－フェトプロテインモジュレーターには、ＡＣＴ－１０１が挙げられる。

【０２２０】

抗ＣＤ２８阻害剤には、ＪＮＪ－３１３３およびアバタセプトが挙げられる。

【０２２１】

ベータアドレナリン受容体アンタゴニストには、ＮＭ－００１が挙げられる。

【０２２２】

ＢＴＫ阻害剤には、ＧＳ－４０５９が挙げられる。

【０２２３】
カルシニューリン阻害剤には、タクロリムス、およびシクロスポリンが挙げられる。
【０２２４】
炭水化物代謝モジュレーターには、ＡＳＤ－００３が挙げられる。
【０２２５】
カテプシンＳ阻害剤には、ＶＢＹ－１２９が挙げられる。
【０２２６】
ＣＣＲ９ケモカインアンタゴニストには、ＣＣＸ－５０７が挙げられる。
【０２２７】
ＣＤ２３３モジュレーターには、ＧＳＫ－２８３１７８１が挙げられる。
【０２２８】
ＣＤ２９モジュレーターには、ＰＦ－０６６８７２３４が挙げられる。
【０２２９】
ＣＤ３アンタゴニストには、ＮＩ－０４０１が挙げられる。
【０２３０】
ＣＤ４アンタゴニストには、ＩＴ－１２０８が挙げられる。
【０２３１】
ＣＤ４０リガンド阻害剤には、ＳＡＲ－４４１３４４、およびレトリズマブが挙げられる。
【０２３２】
ＣＤ４０遺伝子阻害剤には、ＮＪＡ－７３０が挙げられる。
【０２３３】
ＣＤ４０リガンド受容体アンタゴニストには、ＦＦＰ－１０４、ＢＩ－６５５０６４が挙げられる。
【０２３４】
シャペロニン結合免疫グロブリンタンパク質には、ＩＲＬ－２０１８０５が挙げられる。
【０２３５】
ケモカインＣＸＣリガンド阻害剤には、ＬＹ－３０４１６５８が挙げられる。
【０２３６】
ＣＨＳＴ１５遺伝子阻害剤には、ＳＴＮＭ－０１が挙げられる。
【０２３７】
コラーゲンモジュレーターには、ＥＣＣＳ－５０（ＤＣＣＴ－１０）が挙げられる。
【０２３８】
ＣＯＴタンパク質キナーゼ阻害剤には、ＧＳ－４８７５が挙げられる。
【０２３９】
ＣＳＦ－１アンタゴニストには、ＪＮＪ－４０３４６５２７（ＰＲＶ－６５２７）、およびＳＮＤＸ－６３５２が挙げられる。
【０２４０】
ＣＸ３ＣＲ１ケモカインモジュレーターには、Ｅ－６１３０が挙げられる。
【０２４１】
エコバイオティクスには、ＳＥＲ－２８７が挙げられる。
【０２４２】
エオタキシンリガンド阻害剤には、ベルチリムマブが挙げられる。
【０２４３】
ＥＰ４プロスタノイド受容体アゴニストには、ＫＡＧ－３０８が挙げられる。
【０２４４】
Ｆ１Ｆ０ ＡＴＰ合成酵素モジュレーターには、ＬＹＣ－３０９３７ ＥＣが挙げられる。
【０２４５】
フラクタルカインリガンド阻害剤には、クエトモリマブ（ｑｕｅｔｍｏｌｉｍａｂ）（Ｅ－６０１１）が挙げられる。

【０２４６】
遊離脂肪酸受容体２アンタゴニストには、ＧＬＰＧ－０９７４が挙げられる。
【０２４７】
ＧＡＴＡ３転写因子阻害剤には、ＳＢ－０１２が挙げられる。
【０２４８】
グルカゴン様ペプチド２アゴニストには、テデュグルチドおよびアプラグルチドが挙げられる。
【０２４９】
グルココルチコイド受容体アゴニストには、ブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、およびリン酸デキサメタゾンナトリウムが挙げられる。
【０２５０】
グルココルチコイド受容体モジュレーター／ＴＮＦリガンド阻害剤には、ＡＢＢＶ－３３７３が挙げられる。
【０２５１】
グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニストには、ドルカナチドが挙げられる。
【０２５２】
ＨＩＦプロリルヒドロキシラーゼ阻害剤には、ＤＳ－１０９３およびＡＫＢ－４９２４が挙げられる。
【０２５３】
ＨＩＦプロリルヒドロキシラーゼ－２阻害剤／低酸素誘導因子－１刺激物質には、ＧＢ－００４が挙げられる。
【０２５４】
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤には、ギビノスタットが挙げられる。
【０２５５】
ヒストン脱アセチル化酵素－６阻害剤には、ＣＫＤ－５０６が挙げられる。
【０２５６】
ＨＬＡクラスＩＩ抗原モジュレーターには、ＨＬＡクラスＩＩタンパク質モジュレーターが挙げられる。
【０２５７】
ＩＣＡＭ１遺伝子阻害剤には、アリカホルセンが挙げられる。
【０２５８】
ＩＬ－１２アンタゴニストには、ウステキヌマブ（ＩＬ１２／ＩＬ２３）が挙げられる。
【０２５９】
ＩＬ－１３アンタゴニストには、トラロキヌマブが挙げられる。
【０２６０】
ＩＬ－１８アンタゴニストには、ＧＳＫ－１０７０８０６が挙げられる。
【０２６１】
ＩＬ－２２アゴニストには、ＲＧ－７８８０が挙げられる。
【０２６２】
ＩＬ－２３アンタゴニストには、チルドラキズマブ、リサンキズマブ（ＢＩ－６５５０６６）、ミリキズマブ（ＬＹ－３０７４８２８）、ブラジクマブ（ＡＭＧ－１３９）、およびＰＴＧ－２００が挙げられる。
【０２６３】
ＩＬ－２３Ａ阻害剤には、グセルクマブが挙げられる。
【０２６４】
ＩＬ－６アンタゴニストには、オロキズマブが挙げられる。
【０２６５】
ＩＬ－７受容体アンタゴニストには、ＯＳＥ－１２７が挙げられる。
【０２６６】
ＩＬ－８受容体アンタゴニストには、クロトリマゾールが挙げられる。

【０２６７】
インテグリンアルファ－４／ベーター１アンタゴニストには、ナタリズマブが挙げられる。
【０２６８】
インテグリンアルファ－４／ベーター７アンタゴニストには、エトロリズマブ（ａ４ｂ７／ａＥｂ７）、ベドリズマブ、カロテグラストメチル（ｃａｒｏｔｅｇａｓｔ　ｍｅｔｈｙｌ）、ＴＲＫ－１７０（ａ４ｂ７／ａ４ｂ１）、ＰＮ－１０９４３、およびＰＴＧ－１００が挙げられる。
【０２６９】
インテグリンアンタゴニストには、Ｅ－６００７が挙げられる。
【０２７０】
インターロイキンリガンド阻害剤には、ビメキズマブ（ＩＬ－１７Ａ／ＩＬ－１７Ｆ）が挙げられる。
【０２７１】
インターロイキン受容体１７Ａアンタゴニストには、ブロダルマブが挙げられる。
【０２７２】
インターロイキン－１ベータリガンドには、Ｋ（Ｄ）ＰＴが挙げられる。
【０２７３】
インターロイキン１様受容体２阻害剤には、ＢＩ－６５５１３０が挙げられる。
【０２７４】
ＩＬ－６受容体モジュレーターには、オラムキセプト（ｏｌａｍｋｉｃｅｐｔ）が挙げられる。
【０２７５】
ＪＡＫチロシンキナーゼ阻害剤には、トファシチニブ（１／３）、ペフィシチニブ（１／３）、ＴＤ－３５０４、およびＴＤ－１４７３が挙げられる。Ｊａｋ１チロシンキナーゼ阻害剤には、ＷＯ２００８／１０９９４３に開示されている化合物が挙げられる。他のＪＡＫ阻害剤の例には、限定されるものではないが、ＡＴ９２８３、ＡＺＤ１４８０、バリシチニブ、ＢＭＳ－９１１５４３、フェドラチニブ、フィルゴチニブ（ＧＬＰＧ０６３４）、ガンドチニブ（ＬＹ２７８４５４４）、ＩＮＣＢ０３９１１０、レスタウルチニブ、モメロチニブ（ＣＹＴ０３８７）、ＮＳ－０１８、パクリチニブ（ＳＢ１５１８）、ペフィシチニブ（ＡＳＰ０１５Ｋ）、ルキソリチニブ、トファシチニブ（以前はタソシチニブ）、ＸＬ０１９、ウパダシチニブ（ＡＢＴ－４９４）、フィルゴチニブ、ＧＬＰＧ－０５５５、ＳＨＲ－０３０２、およびブレポシチニブ（ＰＦ－０６７００８４１）（ＪＡＫ１／Ｔｙｋ２）が挙げられる。
【０２７６】
Ｊａｋ３チロシンキナーゼ阻害剤には、ＰＦ－０６６５１６００が挙げられる。
【０２７７】
ラクトフェリン刺激物質には、組換えヒトラクトフェリン（ＶＥＮ－１００）が挙げられる。
【０２７８】
ＬａｎＣ様タンパク質２モジュレーターには、ＢＴ－１１が挙げられる。
【０２７９】
白血球エラスターゼ阻害剤／白血球プロテイナーゼ－３阻害剤には、チプレレスタット（ｔｉｐｒｅｌｅｓｔａｔ）が挙げられる。
【０２８０】
ＭＡｄＣＡＭ阻害剤には、ＳＨＰ－６４７（ＰＦ－５４７６５９）が挙げられる。
【０２８１】
メラニン凝集ホルモン（ＭＣＨ－１）アンタゴニストには、ＣＳＴＩ－１００が挙げられる。
【０２８２】

メラノコルチンＭＣ１受容体アゴニストには、ＡＳＰ－３２９１およびＰＬ－８１７７が挙げられる。

【０２８３】

メタロプロテアーゼ－９阻害剤には、ＧＳ－５７４５が挙げられる。

【０２８４】

マイクロバイオームモジュレーターには、ＡＢＩ－Ｍ２０１が挙げられる。

【０２８５】

ナトリウム利尿ペプチド受容体Ｃアゴニストには、プレカナチドが挙げられる。

【０２８６】

ニューレグリン－４リガンドには、ＮＲＧ－４が挙げられる。

【０２８７】

ＮＫＧ２　Ｄ活性化ＮＫ受容体アンタゴニストには、ＪＮＪ－４５００が挙げられる。

【０２８８】

ＮＬＰＲ３阻害剤には、ダパンストリル、ＢＭＳ－９８６２９９、ＳＢ－４１４、ＭＣＣ－９５０、ＩＦＭ－５１４、ＪＴ－１９４、ＰＥＬＡ－１６７、およびＮＢＣ－６が挙げられる。

【０２８９】

ファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲおよびＮＲ１Ｈ４）アゴニストまたはモジュレーターには、ＡＧＮ－２４２２６６、シロフェキソールトロメタミン（ｃｉｌｏｆｅｘｏｒ　ｔｒｏｍｅｔｈａｍｉｎｅ）（ＧＳ－９６７４）、ＥＤＰ－３０５、ＥＹＰ－００１、ＧＮＦ－５１２０、ＭＥＴ－４０９、ニデュフェキソール（ｎｉｄｕｆｅｘｏｒ）（ＬＭＢ－７６３）、オベチコール酸、ＴＥＲＮ－１０１、およびトロピフェキソールが挙げられる。

【０２９０】

核内因子カッパＢ阻害剤には、テタニックス（Ｔｈｅｔａｎｉｘ）が挙げられる。

【０２９１】

オピオイド受容体アンタゴニストには、ナルトレキソンおよびＩＲＴ－１０３が挙げられる。

【０２９２】

ＯＸ４０リガンド阻害剤には、ＫＨＫ－４０８３が挙げられる。

【０２９３】

酸化還元酵素阻害剤には、オルサラジンが挙げられる。

【０２９４】

Ｐｅｌｌｉｎｏホモログ１阻害剤には、ＢＢＴ－４０１が挙げられる。

【０２９５】

Ｐ２Ｘ７プリン受容体モジュレーターには、ＳＧＭ－１０１９が挙げられる。

【０２９６】

ＰＤＥ４阻害剤には、アプレミラストが挙げられる。

【０２９７】

ＰＰＡＲアルファ／デルタアゴニストには、エラフィブラノール（ＧＦＴ－１００７）が挙げられる。

【０２９８】

ＰＰＡＲガンマアゴニストには、ＧＥＤ－０５０７－３４－Ｌｅｖｏが挙げられる。

【０２９９】

タンパク質ｆｉｍＨ阻害剤には、シボフィムロク（ＥＢ－８０１８）が挙げられる。

【０３００】

Ｐ－セレクチン糖タンパク質リガンド－１阻害剤には、ＳＥＬ－Ｋ２、ＡｂＧｎ－１６８Ｈおよびネイフリズマブが挙げられる。

【０３０１】

Ｒｅｔチロシンキナーゼ受容体阻害剤には、ＧＳＫ－３１７９１０６が挙げられる。

【０３０２】

ＲＩＰ－１キナーゼ阻害剤には、ＧＳＫ－２９８２７７２が挙げられる。
【０３０３】
ＲＩＰ－２キナーゼ阻害剤には、ＧＳＫ－２９８３５５９が挙げられる。
【０３０４】
スフィンゴシン１リン酸ホスファターゼ１刺激物質には、エトラシモドが挙げられる。
【０３０５】
スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１アゴニストには、オザニモド、モクラビモド（ＫＲＰ－２０３）、およびＢＭＳ－９８６１６６が挙げられる。
【０３０６】
スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１アゴニスト／スフィンゴシン－１－リン酸受容体－５アゴニストには、オザニモドが挙げられる。
【０３０７】
スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１アンタゴニストには、アミセリモド（ＭＴ－１３０３）が挙げられる。
【０３０８】
スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１モジュレーターには、ＯＰＬ－００２が挙げられる。
【０３０９】
幹細胞抗原－１阻害剤には、Ａｍｐｉｏｎ（ＤＭＩ－９５２３）が挙げられる。
【０３１０】
スーパーオキシドジスムターゼモジュレーターには、ミジスマーゼが挙げられる。
【０３１１】
Ｓｙｋ阻害剤には、ＧＳ－９８７６が挙げられる。
【０３１２】
組織トランスグルタミナーゼ阻害剤には、ザンピリマブ（ｚａｍｐｉｌｉｍａｂ）が挙げられる。
【０３１３】
ＴＬＲ－３アンタゴニストには、ＰＲＶ－３００が挙げられる。
【０３１４】
ＴＬＲ－４アンタゴニストには、ＪＫＢ－１２２が挙げられる。
【０３１５】
Ｔｏｌｌ様受容体８（ＴＬＲ８）阻害剤には、Ｅ－６８８７、ＩＭＯ－４２００、ＩＭＯ－８４００、ＩＭＯ－９２００、ＭＣＴ－４６５、ＭＥＤＩ－９１９７、モトリモド、レシキモド、ＶＴＸ－１４６３、およびＶＴＸ－７６３が挙げられる。
【０３１６】
ＴＬＲ－９アゴニストには、コビトリモド、ＩＭＯ－２０５５、ＩＭＯ－２１２５、レフィトリモド、リテニモド、ＭＧＮ－１６０１、およびＰＵＬ－０４２が挙げられる。
【０３１７】
ＴＮＦアルファリガンド阻害剤には、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、インフリキシマブ、ゴリムマブ、ＤＬＸ－１０５、Ｄｅｂｉｏ－０５１２、ＨＭＰＬ－００４、ＣＹＴ－０２０－ＴＮＦＱｂ、Ｈｅｍａｙ－００７、およびＶ－５６５が挙げられる。
【０３１８】
ＴＮＦアンタゴニストには、ＡＶＸ－４７０、ツリネルセプト（ｔｕｌｉｎｅｒｃｅｐｔ）、およびエタネルセプトが挙げられる。
【０３１９】
ＴＰＬ－２阻害剤には、ＧＳ－４８７５が挙げられる。
【０３２０】
腫瘍壊死因子１４リガンドモジュレーターには、ＡＥＶＩ－００２が挙げられる。
【０３２１】
腫瘍壊死因子１５リガンド阻害剤には、ＰＦ－０６４８０６０５が挙げられる。

【０３２２】
Ｔｙｋ２チロシンキナーゼ阻害剤には、ＰＦ－０６８２６６４７およびＢＭＳ－９８６１６５が挙げられる。
【０３２３】
ＴｒｋＡ受容体アンタゴニストには、ＳＮＡ－１２５が挙げられる。
【０３２４】
Ｉ型ＩＬ－１受容体アンタゴニストには、アナキンラが挙げられる。
【０３２５】
ゾヌリン阻害剤には、酢酸ララゾチドが挙げられる。
【０３２６】
本明細書は、本明細書において記載されている化合物が抗炎症剤と組み合わせて投与される処置の方法を含む。抗炎症剤には、限定されるものではないが、ＮＳＡＩＤ、非特異的およびＣＯＸ－２特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトトレキサート、腫瘍壊死因子受容体（ＴＮＦ）受容体アンタゴニスト、免疫抑制剤ならびにメトトレキサートが挙げられる。
【０３２７】
ＮＳＡＩＤの例には、限定されるものではないが、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセンおよびナプロキセンナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールとの組み合わせ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、ケトプロフェン、ナブメトンナトリウム、スルファサラジン、トルメチンナトリウム、およびヒドロキシクロロキンが挙げられる。ＮＳＡＩＤの例には、ＣＯＸ－２特異的阻害剤（すなわち、ＣＯＸ－１についてのＩＣ$_{50}$の５０分の１以下であるＩＣ$_{50}$でＣＯＸ－２を阻害する化合物）、例えばセレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブおよび／またはロフェコキシブも挙げられる。
【０３２８】
さらなる一実施形態では、抗炎症剤はサリチレートである。サリチレートには、限定されるものではないが、アセチルサリチル酸またはアスピリン、サリチル酸ナトリウム、ならびにサリチル酸コリンおよびサリチル酸マグネシウムが挙げられる。
【０３２９】
抗炎症剤はまた、コルチコステロイドであってもよい。例えば、コルチコステロイドは、コルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、およびプレドニゾンから選択することができる。
【０３３０】
一部の実施形態では、抗炎症治療剤は、金化合物、例えば金チオリンゴ酸ナトリウムまたはオーラノフィンである。
【０３３１】
一部の実施形態では、抗炎症剤は、代謝阻害剤、例えば、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤、例えばメトトレキサート、またはジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、例えばレフルノミドである。
【０３３２】
一部の実施形態では、抗炎症性化合物は、抗Ｃ５モノクローナル抗体（例えばエクリズマブまたはパキセリズマブ）、ＴＮＦアンタゴニスト、例えばエタネルセプト、または抗ＴＮＦアルファモノクローナル抗体であるインフリキシマブである。
【０３３３】
本明細書は、本明細書において記載されている化合物が免疫抑制剤と組み合わせて投与される処置の方法を含む。一部の実施形態では、免疫抑制剤は、メトトレキサート、レフルノミド、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、またはミコフェノール酸モフェチルである。
【０３３４】

本明細書は、本明細書において記載されている化合物がＩＢＤの処置のための作用剤のクラスと組み合わせて投与される処置の方法を含む。本明細書において記載されている化合物と組み合わせて使用することのできるＩＢＤの処置のための作用剤のクラスの例には、ＡＳＫ１阻害剤、ベータアドレナリン受容体アンタゴニスト、ＢＴＫ阻害剤、ベーターグルクロニダーゼ阻害剤、ブラジキニン受容体モジュレーター、カルシニューリン阻害剤、カルシウムチャネル阻害剤、カテプシンＳ阻害剤、ＣＣＲ３ケモカインアンタゴニスト、ＣＤ４０リガンド受容体アンタゴニスト、ケモカインＣＸＣリガンド阻害剤、ＣＨＳＴ１５遺伝子阻害剤、コラーゲンモジュレーター、ＣＳＦ－１アンタゴニスト、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、シトクロムＰ４５０　３Ａ４阻害剤、エオタキシンリガンド阻害剤、ＥＰ４プロスタノイド受容体アゴニスト、エリスロポエチン受容体アゴニスト、フラクタルカインリガンド阻害剤、遊離脂肪酸受容体２アンタゴニスト、ＧＡＴＡ３転写因子阻害剤、グルカゴン様ペプチド２アゴニスト、グルココルチコイドアゴニスト、グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニスト、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、ＨＬＡクラスＩＩ抗原モジュレーター、ＩＬ－１２アンタゴニスト、ＩＬ－１３アンタゴニスト、ＩＬ－２３アンタゴニスト、ＩＬ－６アンタゴニスト、ＩＬ－６受容体モジュレーター、インターロイキン－７受容体モジュレーター、ＩＬ－７アンタゴニスト、ＩＬ－８アンタゴニスト、インテグリンアルファ－４／ベーター１アンタゴニスト、インテグリンアルファ－４／ベーター７アンタゴニスト、インテグリンアルファ－Ｅアンタゴニスト、インテグリンアンタゴニスト、インテグリンベーター７アンタゴニスト、インターロイキンリガンド阻害剤、インターロイキン－２リガンド、インターロイキン受容体１７Ａアンタゴニスト、インターロイキン－１ベータリガンド、インターロイキン－１ベータリガンドモジュレーター、ＩＲＡＫ４阻害剤、ＪＡＫチロシンキナーゼ阻害剤、Ｊａｋ１チロシンキナーゼ阻害剤、Ｊａｋ３チロシンキナーゼ阻害剤、ＬａｎＣ様タンパク質２モジュレーター、リポキシゲナーゼモジュレーター、ＭＡｄＣＡＭ阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、メラノコルチンアゴニスト、メタロプロテアーゼ－９阻害剤、ナトリウム利尿ペプチド受容体Ｃアゴニスト、ニューレグリン－４リガンド、ＮＫＧ２　Ｄ活性化ＮＫ受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体デルタアンタゴニスト、酸化還元酵素阻害剤、Ｐ２Ｘ７プリン受容体アゴニスト、ＰＤＥ４阻害剤、ファゴサイトーシス刺激ペプチドモジュレーター、カリウムチャネル阻害剤、ＰＰＡＲアルファアゴニスト、ＰＰＡＲデルタアゴニスト、ＰＰＡＲガンマアゴニスト、タンパク質ｆｉｍＨ阻害剤、Ｐ－セレクチン糖タンパク質リガンド－１阻害剤、ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤、スフィンゴシン１リン酸ホスファターゼ１刺激物質、スフィンゴシン１リン酸ホスファターゼモジュレーター、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１アゴニスト、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１アンタゴニスト、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－１モジュレーター、スフィンゴシン－１－リン酸受容体－５モジュレーター、ＳＴＡＴ３遺伝子阻害剤、幹細胞抗原－１阻害剤、スーパーオキシドジスムターゼモジュレーター、スーパーオキシドジスムターゼ刺激物質、ＳＹＫ阻害剤、ＴＧＦベータ１リガンド阻害剤、チムリンアゴニスト、ＴＬＲアンタゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、ＴＮＦアルファリガンド阻害剤、ＴＮＦアンタゴニスト、腫瘍壊死因子１４リガンドモジュレーター、ＩＩ型ＴＮＦ受容体モジュレーター、Ｔｐｌ２阻害剤、およびゾヌリン阻害剤が挙げられる。

【０３３５】

本明細書は、本明細書において記載されている化合物がＩＢＤの処置のための作用剤と組み合わせて投与される処置の方法を含む。本明細書において記載されている化合物またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化類似体と組み合わせて使用することのできるＩＢＤの処置のための作用剤の例には、炎症性疾患または状態の処置のために本明細書において提供されているもの、およびＡＢＸ－４６４、アダリムマブ；アリカホルセン、ＡＬＬＯ－ＡＳＣ－ＣＤ、ＡＭＧ－９６６、アナキンラ、アプレミラスト；Ａｌｅｑｕｅｌ；ＡＭＧ－１３９；アミセリモド、ＡＳＤ－００３、ＡＳＰ－３２９１、ＡＸ－１５０５、ＢＢＴ－４０１、バルサラジド；ジプロピオン酸ベクロメタゾン；ＢＩ－６５５１３０、ＢＭＳ－９８６１８４；ブデソニ

ド；ＣＥＱ－５０８；セルトリズマブ；ＣｈＡｄＯｘ２－ＨＡＶ、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ＤＮＶＸ－０７８、エタネルセプト；シビネチド；Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ；ＥＴＸ－２０１、ゴリムマブ；ＧＳ－４９９７、ＧＳ－９８７６、ＧＳ－４８７５、ＧＳ－４０５９、インフリキシマブ；メサラジン、ＨＬＤ－４００、ＬＹＣ－３０９３７　ＥＣ；ＩＯＮＩＳ－ＪＢＩ１－２．５Ｒｘ、ＪＮＪ－６４３０４５００、ＪＮＪ－４４４７、ナルトレキソン；ナタリズマブ；ネイフリズマブ、オルサラジン；ＰＨ－４６－Ａ、プロピオニル－Ｌ－カルニチン；ＰＴＧ－１００；レメステムセル－Ｌ；タクロリムス；テデュグルチド；トファシチニブ；ＡＳＰ－１００２；ウステキヌマブ；ベドリズマブ；ＡＶＸ－４７０；ＩＮＮ－１０８；ＳＧＭ－１０１９；ＰＦ－０６４８０６０５；ＰＦ－０６６５１６００；ＰＦ－０６６８７２３４；ＲＢＸ－８２２５、ＳＥＲ－２８７；テタニックス；ＴＯＰ－１２８８；ＶＢＹ－１２９；９９ｍＴｃ－アネキシンＶ－１２８；ベルチリムマブ；ＤＬＸ－１０５；ドルカナチド；ＦＦＰ－１０４；フィルゴチニブ；フォラルマブ；ＧＥＤ－０５０７－３４－Ｌｅｖｏ；ギビノスタット；ＧＬＰＧ－０９７４；イベロガスト；ＪＮＪ－４０３４６５２７；Ｋ（Ｄ）ＰＴ；ＫＡＧ－３０８；ＫＨＫ－４０８３；ＫＲＰ－２０３；酢酸ララゾチド；ＬＹ－３０７４８２８、ミジスマーゼ；オロキズマブ；ＯｖａＳａｖｅ；Ｐ－２８－ＧＳＴ；ＰＦ－５４７６５９；プレドニゾロン；ＱＢＥＣＯ；ＲＢＸ－２６６０、ＲＧ－７８３５；ＪＫＢ－１２２；ＳＢ－０１２；ＳＴＮＭ－０１；Ｄｅｂｉｏ－０５１２；ＴＲＫ－１７０；ズカプサイシン；ＡＢＴ－４９４；Ａｍｐｉｏｎ；ＢＩ－６５５０６６；カロテグラストメチル；コビトリモド；エラフィブラノール；エトロリズマブ；ＧＳ－５７４５；ＨＭＰＬ－００４；ＬＰ－０２、オザニモド；ペフィシチニブ；クエトモリマブ（Ｅ－６０１１）；ＲＨＢ－１０４；リファキシミン；チルドラキズマブ；トラロキヌマブ；ブロダルマブ；ラキニモド；プレカナチド；ビドフルジムス；およびＡＺＤ－０５８が挙げられる。

【０３３６】

本明細書は、本明細書において記載されている化合物が移植片対宿主病の処置のための作用剤と組み合わせて投与される処置の方法を含む。本明細書において記載されている化合物と組み合わせて使用することのできる移植片対宿主病の処置のための作用剤の例には、炎症性疾患または状態の処置のために本明細書において提供されているもの、および［１８Ｆ］Ｆ－ＡｒａＧ、ＡＭ－０１、アルファ１アンチトリプシン刺激物質：ＡＡＴ－ＩＶおよびＣＳＬ－９６４；Ａｌｌｏｃｅｔｒａ、エファバロイキンアルファ（ＡＭＧ－５９２）、三酸化ヒ素、ＡＴＩＲ－１０１、ベラタセプト、ベリムマブ、ベータラクタマーゼモジュレーター：リバキサマーゼ、ボルテゾミブ、ブレンツキシマブベドチン、ブリモニジン、ブリモニジン酒石酸塩、カンナビジオール、シクロスポリン、ＣＹＰ－００１、ｕｍ、ｄｉｌａｎｕｂｉｃｅｌ、ドルナーゼアルファ、ＤＳＭ－９８４３、エクリズマブ、ＥＤＰ－１０６６、エベロリムス、Ｆｕｒｅｓｔｅｍ、ＧＬ－１０１、イブルチニブ、ＩＭＳＵＴ－ＣＯＲＤ、ＩＲＸ－４２０４、イトリズマブ、ＫＤ－０２５、ＭａａＴ－０１３、ミラツズマブ、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、ＭＳＣＴＣ－００１０、ｎａｌｏｔｉｍａｇｅｎｅ　ｃａｒｍａｌｅｕｃｅｌ、ＭＥＴ－２、ニロチニブ、ナルソプリマブ（ＯＭＳ－７２１）、パクリチニブ、ＰＦ－０５２８５４０１、ＰｒｏＴｍｕｎｅ、ＱＰＩ－１００２、レメステムセル－Ｌ、ＲＧＩ－２００１、サラチン、ＳＣＭ－ＣＧＨ、シロリムス、Ｔ－ａｌｌｏ１０、テルミサルタン、ＴＯＰ－１２８８、ＴＺ－１０１、ボクロスポリン；ＣＣＲ５ケモカインアンタゴニスト：レロンリマブ（ＰＲＯ－１４０）；ＣＤ４０リガンド受容体アンタゴニスト：イスカリマブ；補体Ｃ１ｓサブコンポーネント阻害剤：ＣＥ－１１４５、スチムリマブ、Ｃｉｎｒｙｚｅ、ＢＩＶＶ－００９；Ｂ－リンパ球抗原ＣＤ２０阻害剤：オビヌツズマブ、リツキシマブ；ＣＡＳＰ９遺伝子刺激物質：リボジェンレクルーセル；ＣＤ３アンタゴニストまたはＣＤ７阻害剤：Ｔ－Ｇｕａｒｄ；補体Ｃ５ａ因子阻害剤：オレンダリズマブ；ジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害剤：ベゲロマブ；ＪＡＫ１／２チロシンキナーゼ阻害剤：ルキソリチニブ；Ｊａｋ１チロシンキナーゼ阻害剤：イタシチニブ；インターロイキン－２リガンド：アルデスロイキン；インターロイキン２２リガンド：Ｆ－６５２；ＩＬ－２受容体アルファサブユニット阻

害剤：バシリキシマブおよびイノリモマブ；ＩＬ－６受容体アゴニスト：ＰＬＸ－１；ＩＬ－６受容体アンタゴニスト：クラザキズマブ；ＯＸ４０リガンド阻害剤：ＫＹ－１００５；そのようなＯＸ４０阻害剤の例は、Ｕ．Ｓ．８，４５０，４６０において開示されている化合物であり、その全体の内容は参照により本明細書に組み込まれる；シグナル伝達物質ＣＤ２４モジュレーター：ＣＤ２４－ＩｇＦｃ；ソマトスタチン受容体アゴニスト：サイモグロブリン；およびスフィンゴシン－１－リン酸受容体－１アゴニスト：ポネシモドが挙げられる。

【０３３７】

本明細書は、本明細書において記載されている化合物が原発性硬化性胆管炎の処置のための作用剤と組み合わせて投与される処置の方法を含む。本明細書において記載されている化合物と組み合わせて使用することのできる原発性硬化性胆管炎の処置のための作用剤の例には、炎症性疾患または状態の処置のために本明細書において提供されているもの、およびＢＴＴ－１０２３、ＣＭ－１０１、Ｄｏｃｏｎｅｘｅｎｔ、ＧＲＩ－０１２４、ＨＴＤ－１８０１、ＨＴＤ－２８０２、ヒメクロモン、ＩＤＮ－７３１４、ＮＧＭ－２８２、ノルウルソデオキシコール酸、ＯＲＢＣＥＬ－Ｃ、インテグリンアルファ－Ｖ／ベータ－１およびベータ－６アンタゴニスト：ＰＬＮ－７４８０９；ＰＰＡＲデルタアゴニスト：セラデルパルリシン；ＳＣＴ－５－２７、ＰＴＧＳ２遺伝子およびＴＧＦベータ１遺伝子阻害剤：ＳＣＴ－５－２７、およびＳＴＰ－７０５；ファルネソイドＸ受容体（ＦＸＲ、ＮＲ１Ｈ４）アゴニストまたはモジュレーター：ＡＧＮ－２４２２６６、シロフェキソールトロメタミン（ＧＳ－９６７４）、ＥＤＰ－３０５、ＥＹＰ－００１、ＧＮＦ－５１２０、ＭＥＴ－４０９、ニデュフェキソール（ＬＭＢ－７６３）、オベチコール酸、ＴＥＲＮ－１０１、トロピフェキソール；肝臓Ｘ受容体アンタゴニスト：ＤＵＲ－９２８；およびＣＣＲ５／ＣＣＲ２ケモカインアンタゴニスト：セニクリビロックが挙げられる。

【０３３８】

一部の実施形態では、１つまたは複数の追加の治療剤は：ＨＩＶのための組み合わせ薬物、ＨＩＶの処置のための他の薬物、ＨＩＶプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のＨＩＶ非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のＨＩＶヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤、ＨＩＶ非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、ＨＩＶ侵入阻害剤、ＨＩＶ成熟阻害剤、潜伏感染再活性化剤、ＨＩＶカプシドを標的とする化合物、免疫ベース療法、ホスファチジルイノシトール－３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、ＨＩＶ抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質、ＨＩＶ　ｐ１７マトリックスタンパク質阻害剤、ＩＬ－１３アンタゴニスト、ペプチジル－プロリルシス－トランス異性化酵素Ａモジュレーター、タンパク質ジスルフィド異性化酵素阻害剤、補体Ｃ５ａ受容体アンタゴニスト、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ＨＩＶ　ｖｉｆ遺伝子モジュレーター、Ｖｉｆ二量体化アンタゴニスト、ＨＩＶ－１ウイルス感染力因子阻害剤、ＴＡＴタンパク質阻害剤、ＨＩＶ－１Ｎｅｆモジュレーター、Ｈｃｋチロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ－３（ＭＬＫ－３）阻害剤、ＨＩＶ－１スプライシング阻害剤、Ｒｅｖタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、ＣＯＭＭドメイン含有タンパク質１モジュレーター、ＨＩＶリボヌクレアーゼＨ阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、ＣＤＫ－９阻害剤、樹状細胞ＩＣＡＭ－３結合ノンインテグリン１阻害剤、ＨＩＶ　ＧＡＧタンパク質阻害剤、ＨＩＶ　ＰＯＬタンパク質阻害剤、補体因子Ｈモジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質変換酵素ＰＣ９刺激物質、ＡＴＰ依存性ＲＮＡヘリカーゼＤＤＸ３Ｘ阻害剤、逆転写酵素プライミング複合体阻害剤、Ｇ６ＰＤおよびＮＡＤＨ－オキシダーゼ阻害剤、薬物動態学的賦活薬、ＨＩＶ遺伝子治療、ならびにＨＩＶワクチン、または先行するもののいずれかの薬学的に受容可能な塩、あるいはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

【０３３９】

一部の実施形態では、１つまたは複数の追加の治療剤は、ＨＩＶプロテアーゼ阻害化合

物、逆転写酵素のＨＩＶ非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のＨＩＶ非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のＨＩＶヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のＨＩＶヌクレオチド阻害剤、ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤、ｇｐ４１阻害剤、ＣＸＣＲ４阻害剤、ｇｐ１２０阻害剤、ＣＣＲ５阻害剤、カプシド重合阻害剤、薬物動態学的賦活薬、およびＨＩＶの処置のための他の薬物、または先行するもののいずれかの薬学的に受容可能な塩、あるいはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

【０３４０】

一部の実施形態では、１つまたは複数の追加の治療剤は、免疫調節剤、例えば免疫刺激剤または免疫抑制剤である。ある特定の他の実施形態では、免疫調節剤は、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ－３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、Ｔｉｍ３、ＢＴＬＡ、ＫＩＲ、Ａ２ａＲ、ＣＤ２００および／またはＰＤ－１経路を含む免疫チェックポイントの機能を変更することが可能な作用剤である。他の実施形態では、免疫調節剤は、免疫チェックポイント調節剤である。例示的な免疫チェックポイント調節剤には、抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えばイピリムマブ）、抗ＬＡＧ－３抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗Ｂ７－Ｈ４抗体、抗Ｔｉｍ３抗体、抗ＢＴＬＡ抗体、抗ＫＩＲ抗体、抗Ａ２ａＲ抗体、抗ＣＤ２００抗体、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＣＤ２８抗体、抗ＣＤ８０または抗ＣＤ８６抗体、抗Ｂ７ＲＰ１抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＨＶＥＭ抗体、抗ＣＤ１３７または抗ＣＤ１３７Ｌ抗体、抗ＯＸ４０または抗ＯＸ４０Ｌ抗体、抗ＣＤ４０または抗ＣＤ４０Ｌ抗体、抗ＧＡＬ９抗体、抗ＩＬ－１０抗体およびＡ２ａＲ薬が挙げられる。ある特定のそのような免疫経路遺伝子産物については、そのような遺伝子産物の低分子モジュレーターのように、そのような遺伝子産物のアンタゴニストまたはアゴニストのいずれかの使用が企図される。一部の実施形態では、免疫調節剤には、サイトカイン媒介シグナル伝達経路における媒介物質の機能を変更することが可能な作用剤が挙げられる。

【０３４１】

一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物（例えば、本明細書において記載されている化合物は、１つまたは複数の（例えば１、２、３、４、１もしくは２、１～３、または１～４の）追加の治療剤と、本明細書において記載されている化合物の任意の投薬量（例えば１０ｍｇ～１０００ｍｇの化合物）で組み合わせることができる。

【０３４２】

本明細書において記載されている化合物は、各投薬の組み合わせが具体的かつ個別に列挙されているのと同じように、本明細書において提供されている作用剤と、化合物の任意の投薬量（例えば５０ｍｇ～５００ｍｇの化合物）で組み合わせることができる。

【０３４３】

一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物、または本明細書において記載されている化合物および少なくとも１つの追加の治療剤、もしくはその薬学的に受容可能な塩、および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物を含むキットを提供する。一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化類似体を、１つまたは複数の（例えば１、２、３、４、１もしくは２、１～３、または１～４の）追加の治療剤と組み合わせて含むキットを提供する。本開示において提供されている任意の薬学的組成物を、各および全ての組成物がキットにおける使用について具体的かつ個別に列挙されているのと同じように、キットに使用することができる。一部の実施形態では、キットは、炎症性疾患または状態の処置における使用のための使用説明書を含む。一部の実施形態では、キット中の使用説明書は、ＩＢＤの処置のための薬学的組成物の使用を対象とする。

製造品

【０３４４】

本明細書中に記載される化合物および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアが収納されている容器を備える製造品が提供される。この製造品は、本開示で提供される薬学的組成物を収納する、瓶、バイアル、アンプル、または単回使用の使い捨てアプリケー

ターなどであり得る。この容器は、種々の材料、例えばガラスまたはプラスチックから形成され得、そして１つの局面においてはまた、この容器上またはこの容器に付随するラベルを含み、このラベルは、がんまたは炎症状態の処置において使用するための指示を示す。

【０３４５】

活性成分は、合理的な化学的および物理的安定性を提供することが可能な任意の材料、例えばアルミニウム箔バッグに包装され得ることが、理解されるべきである。

【０３４６】

本明細書中に記載される化合物および少なくとも１つの薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物の単位剤形もまた提供される。

【０３４７】

本開示で提供される任意の薬学的組成物が、各全ての組成物が製造品の使用について具体的に個々に列挙されているかのように、製造品において使用され得る。

【０３４８】

本明細書中に記載される化合物、ラベル、および／またはα４β７インテグリンにより少なくとも部分的に媒介される疾患もしくは状態の処置における化合物の使用説明書を備えるキットもまた提供される。

【０３４９】

本明細書中に記載される化合物および容器を備える製造品もまた提供される。一部の実施形態では、この容器は、バイアル、瓶、アンプル、予め充填されたシリンジ、または静脈内バッグであり得る。

【０３５０】

本開示の化合物（単数または複数）、すなわち、本明細書中に記載される化合物、または本明細書中に記載される化合物とさらなる薬剤との組み合わせ物の製剤は、これらの化合物またはその塩を、１つまたはそれより多くの非毒性の薬学的に受容可能なビヒクル、キャリアおよび／または希釈剤ならびに／あるいはアジュバント（まとめて、本明細書中で賦形剤またはキャリア物質と称される）と混合することによって、達成され得る。本開示の化合物は、任意の投与経路で、好ましくはそのような経路に適合された薬学的組成物の形態で、治療有効用量で、投与され得る。本開示のための、化合物、または化合物の組み合わせ物は、経口で、粘膜に、非経口で（血管内、静脈内、腹膜内、皮下、筋肉内、および鼻内が挙げられる）、従来の薬学的賦形剤を含有する投薬製剤で、投与され得る。

【０３５１】

一部の実施形態では、本明細書中に記載される化合物とさらなる治療剤との組み合わせ物は、固定用量または併用用量製剤で、錠剤、カプセル剤、または予め混合されたＩＶ溶液中で、製剤化され得る。別の実施形態では、固定用量の組み合わせ物は、好ましくは、本明細書中に記載される化合物、およびさらなる抗炎症剤を含有する。他の固定用量製剤は、予め混合された液体、懸濁剤、エリキシル剤、エアロゾル化スプレーまたはパッチでの提供を含み得る。本明細書中で使用される場合、固定用量または併用用量の製剤は、本明細書中に記載される化合物と少なくとも１つのさらなる治療剤との、活性成分の同時の共投与と同義である。

【０３５２】

本明細書中で、炎症性疾患または状態の処置のための１つまたはそれより多くの標準的な治療を受けている被験体を処置するための方法もまた提供され、この方法は、本明細書中に記載される化合物を、この被験体に投与または共投与する工程を包含する。従って、本明細書中に記載される１つまたはそれより多くの化合物は、炎症性疾患もしくは状態、またはこれらの組み合わせの処置のための別の治療剤の投与前、投与中、または投与後に投与され得る。

【０３５３】

一部の実施形態では、この被験体は、（ｉ）炎症性疾患もしくは状態の少なくとも１つの処置に対して実質的に抵抗性であるヒト、または（ｉｉ）炎症性疾患もしくは状態の処置での処置後に再発したヒト、あるいは（ｉ）と（ｉｉ）との両方のヒトであり得る。実

施形態の一部では、この被験体は、炎症性疾患または状態の、少なくとも２つ、少なくとも３つ、または少なくとも４つの処置（炎症性疾患または状態の標準的または実験的な処置が挙げられる）に対して抵抗性である。

【０３５４】

上記治療剤は、本明細書中で開示される化合物（単数または複数）と組み合わせて使用される場合、例えば、参照される手引書、例えばＰｈｙｓｉｃｉａｎｓ’ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅに示される量、または資格を有する介護者、すなわち当業者に一般的に公知である量で使用され得る。本開示の方法において、このような他の治療剤（単数または複数）は、本明細書中に記載される化合物の投与前、投与と同時、または投与後に、投与され得る。特定の他の治療剤は、許容される場合、単一の製剤またはキットに組み合わせられ得る。例えば、錠剤、カプセル剤または液体製剤は、他の錠剤、カプセル剤または液体製剤と、１つの固定用量または併用用量の製剤またはレジメンに組み合わせられ得る。他の組み合わせ物が、別々に、同時に、または他の方法で与えられ得る。

【０３５５】

上記応答基準のいずれかの改善は、本開示の方法によって特に提供される。

合成

【０３５６】

本開示の化合物は、本明細書において開示されている方法、および本明細書における開示を考慮して明らかとなるであろうその慣習的な修正物、ならびに当該技術分野において周知の方法を使用して調製することができる。従来かつ周知の合成方法を、本明細書における教示に加えて使用することができる。式（Ｉ）の典型的な化合物、例えば式（Ｉ）もしくは他の式の１つもしくは複数により説明される構造を有する化合物、または本明細書において開示されている化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、立体異性体の混合物、互変異性体、もしくは重水素化類似体の合成は、以降の実施例に記載されているように達成することができる。

一般的な合成

【０３５７】

本開示による化合物の典型的な実施形態は、以下に記載する一般的な反応スキームおよび／または実施例を使用して合成することができる。一般的なスキームは、出発材料の、類似の構造を有する他の材料との置換により変更され、結果としてそれに応じて異なる生成物をもたらすことができることが、本明細書における記載を考慮して明らかとなるであろう。それに応じた生成物をもたらすために出発材料をどのように変更し得るかについての無数の実施例を提供するために、合成を以下に記載する。出発材料は、典型的に、商業的供給源から得るか、または本開示の実施形態である化合物を合成するための公開された方法を使用して合成され、合成される化合物の構造の検査は、各置換基の同一性を提示するであろう。最終生成物の同一性は、一般的に、本明細書における実施例を考慮して、単純な検査の方法により必要な出発材料の同一性を明らかにするであろう。本明細書中の反応スキーム中で使用される基の標識（例えば、R^1、R^a）は、説明の目的のみのためであり、そして他に特定されない限り、式（Ｉ）または本明細書中に記載される任意の式の化合物、あるいはその局面または断片を記載するために他の箇所で使用される標識と、名称または機能が必ずしも一致する必要はない。

合成反応パラメーター

【０３５８】

本開示の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、例えば、以下の一般的な方法および手順を使用して、調製され得る。代表的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他に記載されない限り、他のプロセス条件もまた使用され得ることが理解される。最適な反応条件は、使用される具体的な反応物質または溶媒に応じて変化し得るが、このような条件は、慣用的な最適化手順によって、当業者により決定され得る。

【０３５９】

さらに、当業者に明らかであるように、特定の官能基が望ましくない反応を起こすことを防ぐために、従来の保護基が必要であるかもしれない。種々の官能基のための適切な保護基、ならびに特定の官能基を保護および脱保護するための適切な条件は、当該分野において周知である。例えば、多数の保護基が、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ（１９９９） Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、およびそこに引用される参考文献に記載されている。

【０３６０】

さらに、本開示の化合物は、１つまたはそれより多くの不斉（「キラル」）中心を含み得る。従って、所望であれば、このような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして、または立体異性体が富化された混合物として、調製または単離され得る。全てのこのような立体異性体（および富化された混合物）は、他に示されない限り、本開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または富化された混合物）は、例えば、当該分野において周知である、光学活性な出発物質または立体選択的試薬を使用して、調製され得る。あるいは、このような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、およびキラル分割試薬などを使用して、分離され得る。

【０３６１】

以下の反応のための出発物質は、一般的に公知である化合物であるか、または公知の手順もしくはその明らかな改変によって調製され得る。例えば、これらの出発物質のうちの多くは、市販の供給源、例えば、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ，ＵＳＡ）から入手可能である。他のものは、Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－１５（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１）、Ｒｏｄｄ’ｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－５、および補遺（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９８９）、ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－４０（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１）、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，ａｎｄ Ｓｏｎｓ，５th Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００１）、ならびにＬａｒｏｃｋ’ｓ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ（ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ Ｉｎｃ．，１９８９）などの標準的な参考書に記載される手順またはその明らかな改変によって調製され得る。

【０３６２】

用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」は、それと一緒に記載される反応の条件下で不活性である溶媒をいう（例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「ＴＨＦ」）、ジメチルホルムアミド（「ＤＭＦ」）、クロロホルム、塩化メチレン（またはジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、およびピリジンなどが挙げられる）。そうではないことが特定されない限り、本開示の反応において使用される溶媒は、不活性有機溶媒であり、そしてそれらの反応は、不活性ガス下、好ましくは窒素下で、行われる。

【０３６３】

用語「ｑ．ｓ．」は、記載される機能を達成するため、例えば、溶液を所望の体積（すなわち、１００％）にするために十分な量を添加することを意味する。

【０３６４】

本明細書中に提供される化合物は、以下に提供される一般的なスキームに従って合成され得る。下記のスキームにおいて、そこに示される化合物の各々は、任意の工程において存在する保護基を必要に応じて有し得ることが理解されるべきである。標準的な保護基は、十分に当業者の知識の範囲内である。

【０３６５】

スキーム１は、本明細書中に提供される化合物（例えば、式Ｉの化合物）の合成のための例示的な合成経路を示す。式Ｉの化合物、または本明細書中に開示される他の式または化合物は代表的に、最初に分子コア５０３を提供し、次に所望のＲ^{1}置換基を、適切なカップリング条件（例えば、Ｓｕｚｕｋｉカップリング）を使用して結合させ、そして所望のフェニルアミド置換基（フェニルにおいてＲ^{2}～Ｒ^{6}により置換される）を、適切なアミドカップリング条件を使用して結合させることによって、調製される。スキーム１において、Ｙ、Ｚ、ｐ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、およびＸ^{7}は、本明細書中で定義されるとおりであり、環Ｙ’は、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、およびＸ^{5}の間に１つまたは２つの二重結合を必要に応じて含み、Ｒ^{51}は脱離基（例えば、ハロ）；でありＲ^{52}はＣ$_{1～6}$アルキルであり；Ｒ^{53}は、ヒドロキシまたは脱離基（例えば、ハロ）であり；Ｒ^{54}は、カップリング反応を起こすために適切な部分（例えば、ボロン酸またはハロ）であり；Ｒ^{55}はＯ（すなわち、オキソ）またはＮであり、ここでＲ^{55}がＮである場合、Ｒ^{55}は、Ｅ^{1}への必要に応じた環の構成要素であり；Ｅ^{1}は、Ｒ^{55}で必要に応じて環化する二重結合したＮの付加物であるか、またはＥ^{1}は、単結合したＮ保護基およびＲ^{8}であり得；そしてＲ^{56}は、金属触媒カップリング反応を起こすために適切な部分（例えば、ハロ、またはボロン酸もしくはそのエステル）である。

【０３６６】

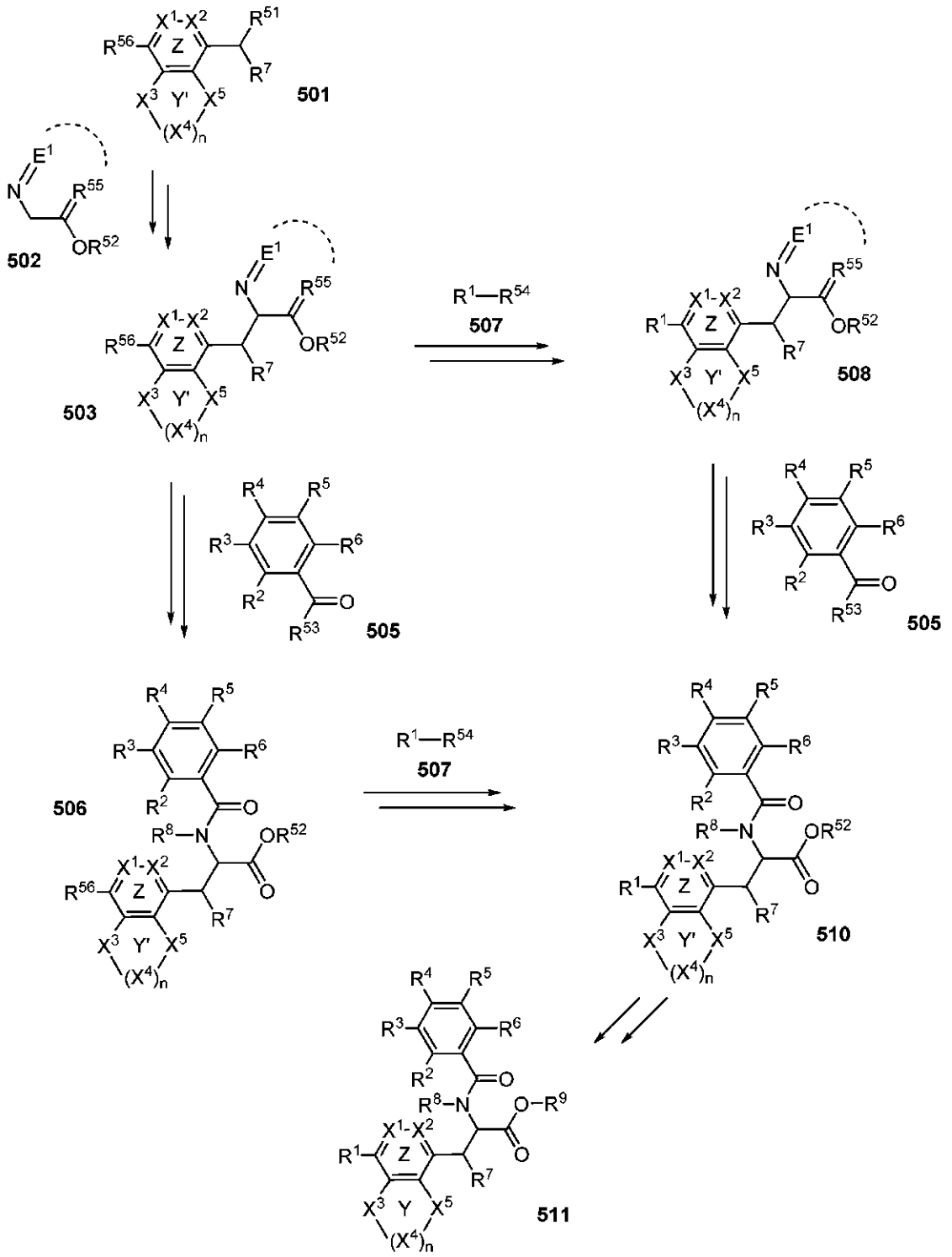
スキーム１において、化合物５０１は、化合物５０２と、標準的な求核置換条件下（例えば、塩基を使用）で、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦなど）中で、必要に応じて不活性雰囲気下で反応して、化合物５０３を提供する。一般に、化合物５０２は、水酸化カリウムまたはブチルリチウムなどの強塩基を使用して脱保護され、次いで化合物５０１と接触させられる。この反応は、不活性溶媒中、例えば、ジクロロメタンまたはＴＨＦ中で行われる。この反応は代表的に、約－７８～０℃の温度で約５分間～約１時間、または約０～５０℃の温度で約１時間～約１２時間行われる。この反応が実質的に完了したら、その生成物である化合物５０３を、従来の手段により単離する。

【０３６７】

化合物５０３は、化合物５０７と、標準的な金属触媒カップリング条件下（例えば、パラジウム触媒を使用）で、適切な溶媒（例えば、ジオキサン、水など）中で、必要に応じて不活性雰囲気下でカップリングして、化合物５０８を提供する。化合物５０７は、式Ｒ^{1}－Ｒ^{54}の適切な誘導体である。Ｒ^{54}がボロン酸－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$またはそのエステルである場合、化合物５０７は、Ｒ^{56}がハロゲン（例えば、Ｂｒ）である化合物５０３とカップリングする。Ｒ^{54}がハロゲンである場合、化合物５０３は、最初に適切なボロン源、例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンとカップリングして、ボロン酸またはそのエステルを、Ｒ^{56}で提供し得る。このカップリング反応は、不活性溶媒中、例えば、水性Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中で、マイルドな塩基、例えば、酢酸カリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムの存在下で行われる。

スキーム１

【化８１】



この反応は代表的に、適切な配位子を有する金属触媒、例えば、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）またはジクロロ１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）の存在下で、約６０～１５０℃の温度で、１０分間～約１２時間行われる。この反応が実質的に完了したら、その生成物である化合物５０８を、従来の手段により単離する。

【０３６８】

化合物５０８は、E^1を除去するために十分な酸性条件下で反応させられる。例えば、E^1がＮに二重結合している場合、例えば、E^1がジフェニルメチンである場合、化合物５０８は、水またはアルコールの存在下で、酸と接触させられ得る。例えば、化合物５０

８は、適切な溶媒中、例えば、メタノール／ジオキサン中で、ＨＣｌと接触されられ得る。あるいは、Ｅ^{1}がＮに単結合している場合、例えば、Ｅ^{1}がトリチルまたはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルである場合、化合物５０８は、酸（例えば、ＨＣｌまたはトリフルオロ酢酸）と、不活性溶媒（例えば、ジオキサンまたはジクロロメタン）中で接触されられ得る。Ｅ^{1}の除去後、化合物５０８のＮ－Ｈ誘導体は、化合物５０５と、標準的なアミドカップリング条件下で、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦなど）中で、必要に応じて不活性雰囲気下で反応して、化合物５１０を提供する。　化合物５０５において、Ｒ^{53}は、脱離基（例えば、ハロ）、または－ＯＨであり得る。Ｒ^{53}が－ＯＨである場合、化合物５０５は、適切な薬剤、例えばＨＡＴＵを使用して活性化され、そして化合物５０８と、塩基（例えば、有機塩基、例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン）の存在下で接触させられる。この反応は、不活性溶媒中で、例えば、ジクロロメタン、ＤＭＦまたはＴＨＦ中で行われる。Ｒ^{53}が脱離基である場合、化合物５０５は、化合物５０８と、塩基（例えば、有機塩基、例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン）の存在下で、不活性溶媒中、例えば、ジクロロメタンまたはＴＨＦ中で接触させられる。この反応は代表的に、約０～３０℃の温度で、約５分間～約１２時間行われる。この反応が実質的に完了したら、その生成物である化合物５１０を、従来の手段により単離する。

【０３６９】

あるいは、スキーム１において、化合物５０３は、Ｅ^{1}を除去するために十分な酸性条件下で反応させられる。例えば、Ｅ^{1}がＮに二重結合している場合、例えば、Ｅ^{1}がジフェニルメチンである場合、化合物５０３は、水またはアルコールの存在下で、酸と接触させられ得る。例えば、化合物５０３は、適切な溶媒中、例えば、メタノール／ジオキサン中で、ＨＣｌと接触されられ得る。あるいは、Ｅ^{1}がＮに単結合している場合、例えば、Ｅ^{1}がトリチルまたはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルである場合、化合物５０３は、酸（例えば、ＨＣｌまたはトリフルオロ酢酸）と、不活性溶媒（例えば、ジオキサンまたはジクロロメタン）中で接触されられ得る。Ｅ^{1}の除去後、化合物５０３のＮ－Ｈ誘導体は、化合物５０５と、標準的なアミドカップリング条件下で、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦなど）中で、必要に応じて不活性雰囲気下で反応して、化合物５０６を提供する。化合物５０５において、Ｒ^{53}は、脱離基（例えば、ハロ）、または－ＯＨであり得る。Ｒ^{53}が－ＯＨである場合、化合物５０５は、適切な薬剤、例えばＨＡＴＵを使用して活性化され、そして化合物５０３と、塩基（例えば、有機塩基、例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン）の存在下で接触させられる。この反応は、不活性溶媒中で、例えば、ジクロロメタン、ＤＭＦまたはＴＨＦ中で行われる。Ｒ^{53}が脱離基である場合、化合物５０５は、化合物５０３と、塩基（例えば、有機塩基、例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン）の存在下で、不活性溶媒中、例えば、ジクロロメタンまたはＴＨＦ中で接触させられる。この反応は代表的に、約０～３０℃の温度で、約５分間～約２４時間行われる。この反応が実質的に完了したら、その生成物である化合物５０６を、従来の手段により単離する。

【０３７０】

化合物５０６は、化合物５０７と、標準的な金属触媒カップリング条件下（例えば、パラジウム触媒を使用）で、適切な溶媒（例えば、ジオキサン、水など）中で、必要に応じて不活性雰囲気下でカップリングして、化合物５１０を提供する。化合物５０７は、式Ｒ^{1}－Ｒ^{54}の適切な誘導体である。Ｒ^{54}がボロン酸－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$またはそのエステルである場合、化合物５０７は、Ｒ^{56}がハロゲン（例えば、Ｂｒ）である化合物５０６とカップリングする。Ｒ^{54}がハロゲンである場合、化合物５０６は、最初に適切なボロン源、例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンとカップリングして、ボロン酸またはそのエステルを、Ｒ^{56}で提供し得る。このカップリング反応は、不活性溶媒中、例えば、水性Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中で、マイルドな塩基、例えば、酢酸カリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムの存在下で行われる。この反応は代表的に、適切な配位子を有する金属触媒、例えば、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）またはジ

クロロ１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）の存在下で、約６０～１５０℃の温度で、１０分間～約１２時間行われる。この反応が実質的に完了したら、その生成物である化合物５１０を、従来の手段により単離する。

【０３７１】

化合物５１０は、Ｙ’－Ｚで必要に応じて還元されて、化合物５１１においてのように環Ｙ－Ｚを形成する。化合物５１０は、Ｙ’－Ｚで、還元剤（例えば、水素）、および金属触媒を含む適切な条件下で、必要に応じて不活性溶媒中で還元される。例えば、化合物５１０は、加圧水素ガス（例えば、２０～５０００ｐｓｉ）および酸化白金と、不活性溶媒（例えば、ＴＨＦ、酢酸エチル、メタノール）中で、０～３０℃で約３０分間～約１２時間、接触させられる。一般に、化合物５１０は、標準的な水性加水分解条件下（例えば、塩基または酸を使用）で、適切な水性媒体（例えば、ＴＨＦと水、エタノールと水など）中で、必要に応じて不活性雰囲気下で加水分解されて、化合物５１１を提供する。この反応は代表的に、約０～３０℃の温度で約１０分間～約１時間、またはより高い温度、すなわち３０～１００℃で、約１０分間～約１時間、行われる。この反応が実質的に完了したら、式Ｉの生成物を、従来の手段により単離する。

【０３７２】

R^1置換基は、E^1部分の除去の前（スキーム１に示されるように）または後のいずれに付加されてもよいことが、理解される。従って、R^1部分は、スキーム１に示されるように、コア－E^1化合物５０３に、カップリング反応条件下で、式R^1－R^{54}の適切な試薬とカップリングされ得る。あるいは、R^1部分は、スキーム１に示されるように、コア化合物５０６に、式R^1－R^{54}の適切な試薬を用いてカップリングされ得、その後、化合物５０５と反応し得る。

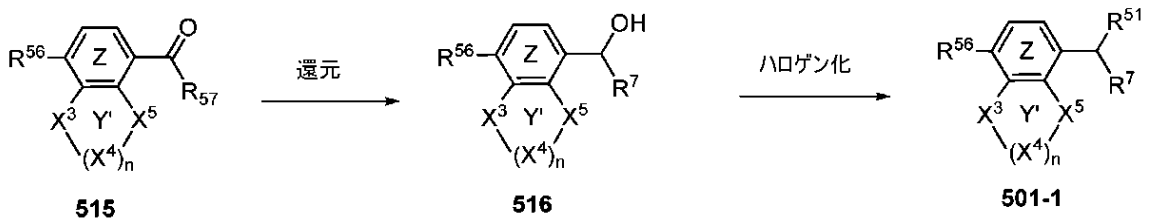
必要に応じた合成

【０３７３】

一部の実施形態では、化合物５０１は、スキーム２に図示される経路により合成され得る。例えば、化合物５０１－１の合成のための代替の経路が、スキーム２に示されている。スキーム２の実施形態において、R^{57}は、Ｈ、アルコキシ、またはＯＨであり、そしてR^{51}は、ハロ、例えばブロモまたはクロロである。化合物５１５は、カルボニル含有部分、例えば、アルデヒド、エステル、またはカルボン酸の還元に適した条件下で、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦなど）中で、必要に応じて不活性雰囲気下で還元されて、化合物５１６を提供する。この還元反応は、不活性溶媒中、例えばＴＨＦ中で行われ、この中で、化合物５１５が、還元剤、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、またはボランと接触させられる。この反応は代表的に、約０～１００℃の温度で約１０分間～約２４時間行われる。この反応が実質的に完了したら、生成物である化合物５１６を、従来の手段により単離する。化合物５１６はハロゲン化されて、化合物５０１－１を提供する。このハロゲン化反応は、不活性溶媒中、例えばジクロロメタン中で行われ、この中で、化合物５１６が適切な脱水素試薬、例えば四臭化炭素およびトリフェニルホスフィン、またはＨＣｌと接触させられる。この反応は代表的に、約０～５０℃の温度で約１０分間～約２４時間行われる。この反応が実質的に完了したら、生成物である化合物５０１－１を、従来の手段により単離する。

スキーム２

【化８２】



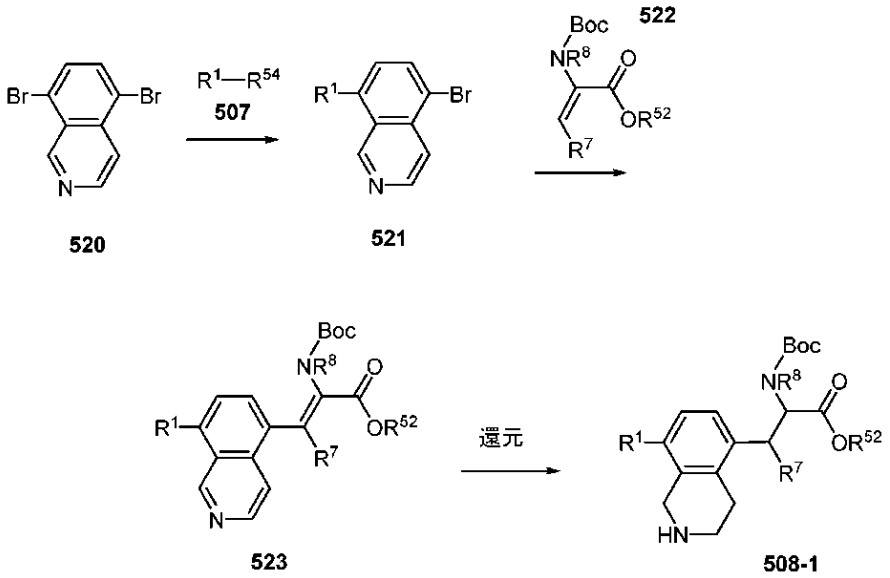
515 516 501-1

【０３７４】

一部の実施形態では、化合物５０８は、スキーム３に図示される経路により合成され得る。例えば、化合物５０８－１の合成のための代替の経路が、スキーム３に示されており、ここで環Ｙ－Ｚは、テトラヒドロイソキノリニルを形成している。スキーム３の実施形態において、R^{54}はボロン酸－Ｂ（ＯＨ）$_2$であり、R^{55}はＯであり、E^1は保護基（例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）であり、そしてE^1とR^{55}との間に必要に応じた環は存在しない。R^{52}は、上で定義されたとおりである。化合物５２０は、化合物５０７と、標準的な金属触媒カップリング条件下（例えば、パラジウム触媒を使用）で、適切な溶媒（例えば、アセトニトリル、水など）中で、必要に応じて不活性雰囲気下でカップリングして、化合物５２１を提供する。このカップリング反応は、不活性溶媒中、例えば水性Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中で、マイルドな塩基、例えば炭酸ナトリウムの存在下で行われる。この反応は代表的に、適切な配位子を有する金属触媒、例えばジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）の存在下で、約６０～１５０℃の温度で約１０分間～約１２時間行われる。この反応が実質的に完了したら、生成物である化合物５２１を、従来の手段により単離する。化合物５２１は、化合物５２２と、Ｈｅｃｋ金属触媒カップリング条件下（例えば、パラジウム触媒を使用）で、適切な溶媒（例えば、ＤＭＦなど）中で、必要に応じて不活性雰囲気下でカップリングして、化合物５２３を提供する。化合物５２２は、適切なアクリレート誘導体である。このカップリング反応は、不活性溶媒中、例えば水性Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中で、マイルドな塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で行われる。この反応は代表的に、金属触媒、例えば酢酸パラジウム（ＩＩ）の存在下で、約６０～１５０℃の温度で約１０分間～約１２時間行われる。化合物５２３は、還元剤（例えば、水素）、および金属触媒を含む適切な条件下で、必要に応じて不活性溶媒中で還元される。例えば、化合物５２３は、加圧水素ガス（例えば、２０～５０００ｐｓｉ）および炭素担持パラジウム（例えば、１０％　Ｐｄ／Ｃ）と、不活性溶媒（例えば、メタノールおよびＴＨＦ）中で、０～１００℃で約３０分間～約１２時間接触する。この反応が実質的に完了したら、生成物である化合物５０８－１を、従来の手段により単離する。

スキーム３

【化８３】



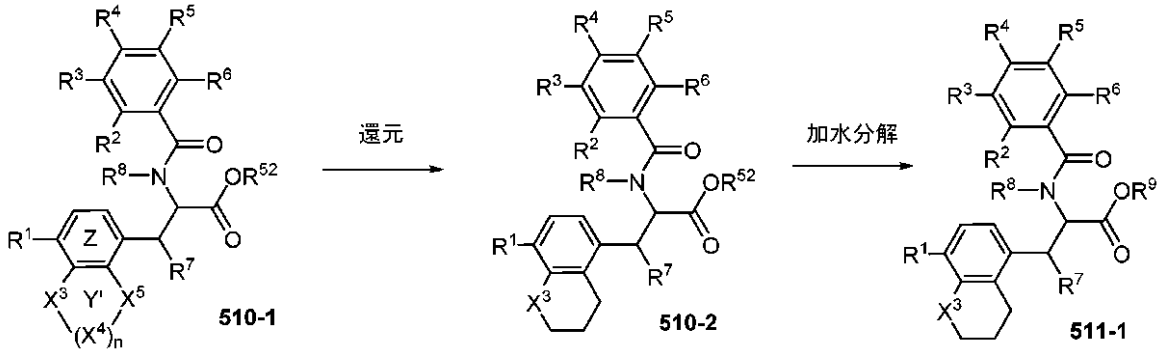
【０３７５】

一部の実施形態では、化合物５１１は、スキーム４に図示される経路により合成され得る。例えば、化合物５１０－１の合成のための代替の経路がスキーム４に示されており、ここで環Ｙ－Ｚは、テトラヒドロキノリニルまたはクロマンを形成している。スキーム４において、X^3は、ＯまたはＮであり、そしてＹ’－Ｚは、クロメニルまたはキノリニルを形成している。R^{52}は、上記のとおりである。化合物５１０－１の反応は、標準的な還

元条件下で行われて、化合物５１０－２を提供する。化合物５１０－１は、還元剤（例えば、水素）、および金属触媒を含む適切な条件下で、必要に応じて不活性溶媒中で還元される。例えば、化合物５１０－１は、加圧水素ガス（例えば、２０～５０００ｐｓｉ）および酸化白金と、不活性溶媒（例えば、ＴＨＦ、酢酸エチル、メタノール）中で、０～３０℃で約３０分間～約１２時間接触させられる。生成物である化合物５１０－２を、従来の手段により単離する。化合物５１０－２は、標準的な水性加水分解条件下（例えば、塩基または酸を使用）で、適切な水性媒体（例えば、ＴＨＦと水、エタノールと水など）中で、必要に応じて不活性雰囲気下で加水分解されて、化合物５１１－１を提供する。この反応は代表的に、約０～３０℃の温度で約１０分間～約１時間、またはより高い温度、すなわち３０～１００℃で約１０分間～約１時間行われる。この反応が実質的に完了したら、化合物５１１－１を、従来の手段により単離する。

スキーム４

【化８４】

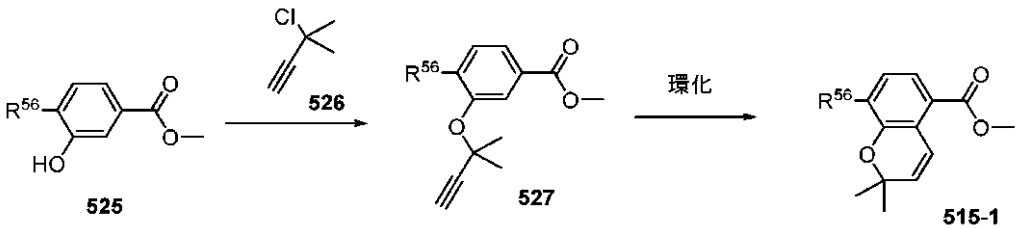


【０３７６】

一部の実施形態では、化合物５１５は、スキーム５に図示される経路により合成され得る。例えば、化合物５１５－１の合成のための代替の経路がスキーム５に示されており、ここで環Ｙ’－Ｚは、クロメニルを形成している。スキーム５において、Ｒ^{56}は、上記の通りであり、そしてＲ^{57}はメトキシである。化合物５２５の化合物５２７を形成するための反応は、化合物５２５をアルキン５２６および金属触媒（例えば、塩化銅（ＩＩ））と、不活性溶媒（例えば、アセトニトリル）中で接触させることにより行われる。この反応は代表的に、約０～３０℃の温度で約１０分間～約２４時間行われる。この反応が実質的に完了したら、生成物である化合物５２７を、従来の手段により単離する。次いで、化合物５２７は、標準的な条件下（例えば、金触媒を使用）で、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、必要に応じて不活性雰囲気下で環化して、化合物５１５－１を提供する。この反応は代表的に、金属触媒（例えば、（ＣＨ$_3$ＣＮ）［（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン］金（Ｉ）ヘキサフルオロアンチモネート）の存在下で、約０～３０℃の温度で約１０分間～約１２時間行われる。この反応が実質的に完了したら、生成物である化合物５１５－１を、従来の手段により単離する。

スキーム５

【化８５】



【０３７７】

本明細書中に提供される方法において使用するための適切に置換された化合物は、市販の供給源から購入され得るか、または公知の方法により合成され得る。化合物５１１の異

性体の分割は、必要に応じて、標準的なキラル分離／分割条件（例えば、クロマトグラフィー、結晶化など）を使用して行われ得る。

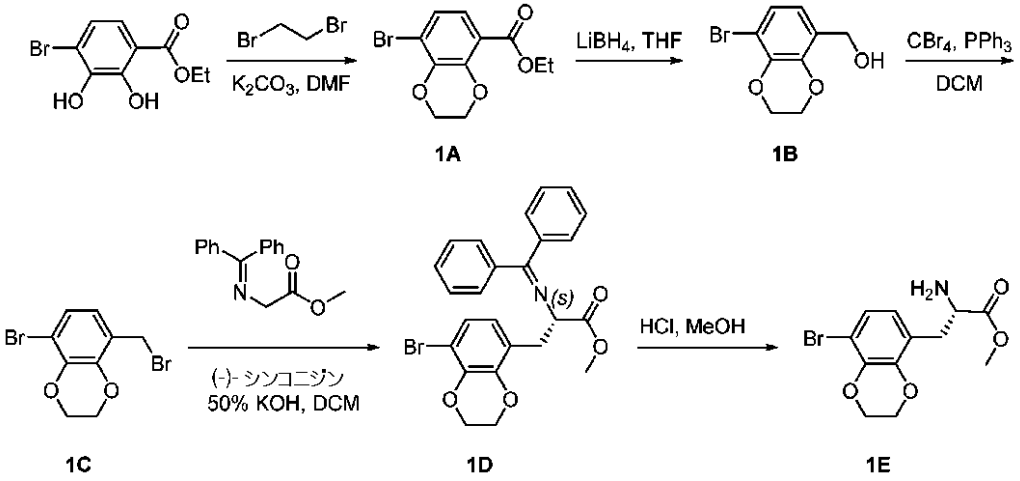
【実施例】

【０３７８】

本明細書中に記載される新規化合物を調製するための方法は、例えば反応スキームおよび以下の実施例に記載される、適切な手順を用いて、当業者に明らかである。

実施例１

【化８６】



【０３７９】

８－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシン－５－カルボン酸エチル（１Ａ）の合成： ４－ブロモ－２，３－ジヒドロキシ安息香酸エチル（１６．８ｇ、６４．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１６８ｍＬ）中の撹拌溶液に、K_2CO_3（４４．５ｇ、３２２ｍｍｏｌ）およびジブロモエタン（１８．３ｇ、９６．５ｍｍｏｌ）を室温で添加し、そしてこの反応物を１２０℃まで６時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質を、１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてヘキサン中３０％のＥｔＯＡｃで溶出して、化合物１Ａを得た。

【０３８０】

（８－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシン－５－イル）メタノール（１Ｂ）の合成： 化合物１Ａ（１６．０ｇ、５５．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１６０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＨＦ中２ＭのＬｉBH_4の溶液（１６７ｍＬ、３３４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。この反応混合物を４０℃で加熱し、そして４時間撹拌した。完了したら、この混合物を０℃まで冷却し、氷水でクエンチし、そして３０分間撹拌した。この混合物をａｑ．２Ｎ ＨＣｌで酸性（ｐＨ約４～５）にし、そして４０℃まで２時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そしてそのｐＨを飽和$NaHCO_3$溶液で調整し（ｐＨ約８～９）、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質を、２３０～４００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてヘキサン中５０％のＥｔＯＡｃで溶出して、化合物１Ｂを得た。

【０３８１】

５－ブロモ－８－（ブロモメチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシン（１Ｃ）の合成： １Ｂ（１２．０ｇ、４９．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２４０ｍＬ）中の撹拌溶液に、トリフェニルホスフィン（１９．２ｇ、７３．４ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（２４．４ｇ、７３．４ｍｏｌ）を０℃で添加し、そして混合物を室温で１時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質を、１００～２０

０メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてヘキサン中４～１０％のＥｔＯＡｃで溶出して、化合物１Ｃを得た。

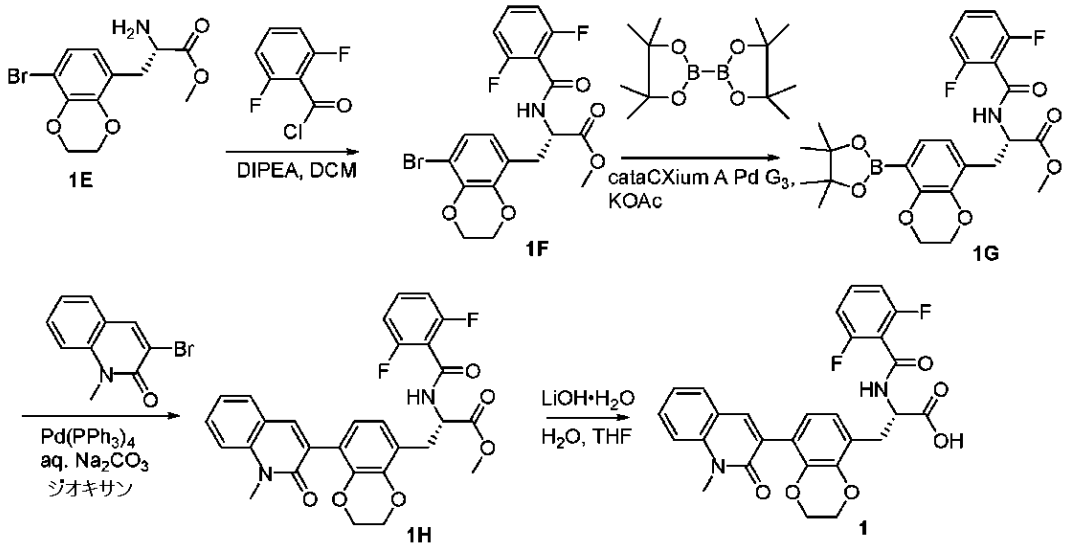
【０３８２】

（Ｓ）－３－（８－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－２－（（ジフェニルメチレン）アミノ）プロパン酸メチル（１Ｄ）の合成：－（（ジフェニルメチレン）アミノ）アセテート（９．７０ｇ、３８．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２９１ｍＬ）中の撹拌溶液に、（－）－シンコニジン（１．１４ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を０℃まで冷却し、ＫＯＨ（７８ｍＬ、５０％ａｑ）を添加し、その後、化合物１Ｃ（１３．０ｇ、４２．２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で６時間撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、そして１５分間撹拌した。ＤＣＭを添加し、そしてその有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この粗製化合物１Ｄをいかなる精製も行わずに使用した。

【０３８３】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（１Ｅ）の合成：　１Ｄ（２２．０ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（１５４ｍＬ、４Ｎ）を添加した。この反応混合物を室温で７２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、水に溶解させ、そしてＥｔＯＡｃで洗浄した。その水層を、飽和$NaHCO_3$を使用してｐＨ約８に調整し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質を、２３０～４００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製し、そしてＤＣＭ中２％のＭｅＯＨで溶出して、ラセミ体１Ｅの６０：４０の混合物を得た。この異性体の混合物をＳＦＣにより精製して、化合物１Ｅを得た。化合物１Ｅ（７．００ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（７０．０ｍＬ）中の溶液に、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（２２．１ｍＬ、４Ｎ）を０℃で添加し、そしてこの反応混合物を室温で１時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物１Ｅを得た。

【化８７】



【０３８４】

（Ｓ）－３－（８－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（１Ｆ）の合成：１Ｅ（１１６ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．７ｍＬ）中の撹拌溶液に、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリド（０．０６ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３２ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１０分間撹拌し、次い

でＤＣＭおよび水をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＤＣＭで抽出した（２回）。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～５０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０３８５】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（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）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（１Ｇ）の合成： １Ｆ（１５４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）のＤＭＡ中の撹拌溶液に、ビス（ピナコラト）ジボロン（１７１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＫＯＡｃ（９９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびｃａｔａＣＸｉｕｍ Ａ Ｐｄ Ｇ３（１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応容器を窒素でフラッシュし、次いで９０℃まで１時間加熱した。ＥｔＯＡｃおよび水をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。その有機層を水（４回）およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～５０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０３８６】

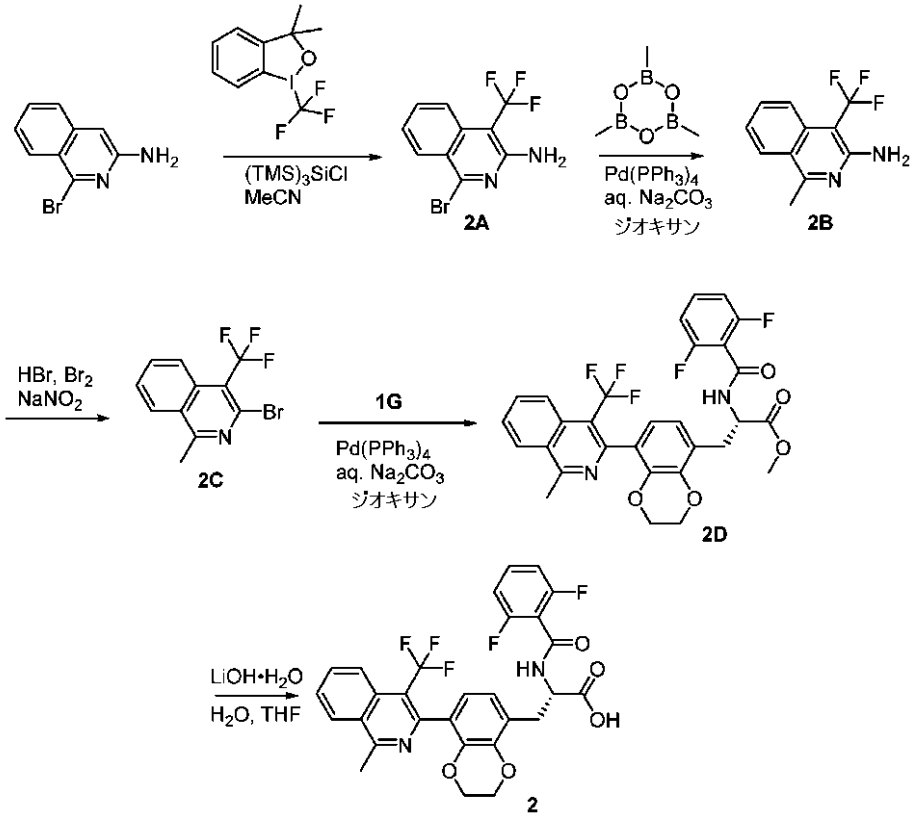
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（１Ｈ）の合成： マイクロ波バイアルに、ジオキサン（０．６ｍＬ）中の１Ｇ（４７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－メチルキノリン－２（１Ｈ）－オン（１９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（４．５ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）、および$aq.\ Na_2CO_3$（０．１２ｍＬ、２Ｍ）を添加した。この反応混合物を１３０℃で３０分間撹拌した。ＥＡおよび水を添加し、そしてこの混合物をｐＨ約３～４まで酸性にした。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、表題化合物を加水分解されたエステルと一緒に得、さらに精製せずに使用した。

【０３８７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸（１）の合成： １Ｈ（４２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中の撹拌溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（３３ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１５分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。この物質を逆相ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 521.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.76 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H),7.74 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.56 -7.45 (m, 2H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.82 - 6.72(m, 2H), 4.64 (td, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 2H), 4.20 - 4.15 (m,2H), 3.67 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.0, 9.6 Hz,1H)。

実施例２

【化８８】



【０３８８】

１－ブロモ－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－アミン（２Ａ）の合成：１－ブロモイソキノリン－３－アミン（１．５６ｇ、６．５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ中の撹拌溶液に、３，３－ジメチル－１－（トリフルオロメチル）－１，２－ベンゾヨードキソール（２．２２ｇ、７．８ｍｍｏｌ）およびトリス（トリメチルシリル）シリルクロリド（２．２ｍｌ、７．８ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を８０℃まで１時間加熱した。ＥｔＯＡｃおよび水をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。その有機層を水（４回）およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～２０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０３８９】

１－メチル－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－アミン（２Ｂ）の合成：表題化合物を、実施例１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、トリメチルボロキシンおよび２Ａで出発して調製した。

【０３９０】

３－ブロモ－１－メチル－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン（２Ｃ）の合成：２Ｂ（５４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＨＢｒ（２．５ｍＬ、４８％溶液）中の撹拌溶液に、Br_2（０．０７ｍｌ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を０℃で１０分間維持し、この時点で、$NaNO_2$（８２ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を、水（２ｍＬ）中の溶液として添加した。この反応混合物を２時間撹拌し、この間に、室温までゆっくりと昇温させた。この反応を重炭酸ナトリウムでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、減圧下で濃縮した。この物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～１０％）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０３９１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（２Ｄ）の合成：　表題化合物を、実施例

１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、１Ｇおよび２Ｃで出発して調製した。

【０３９２】

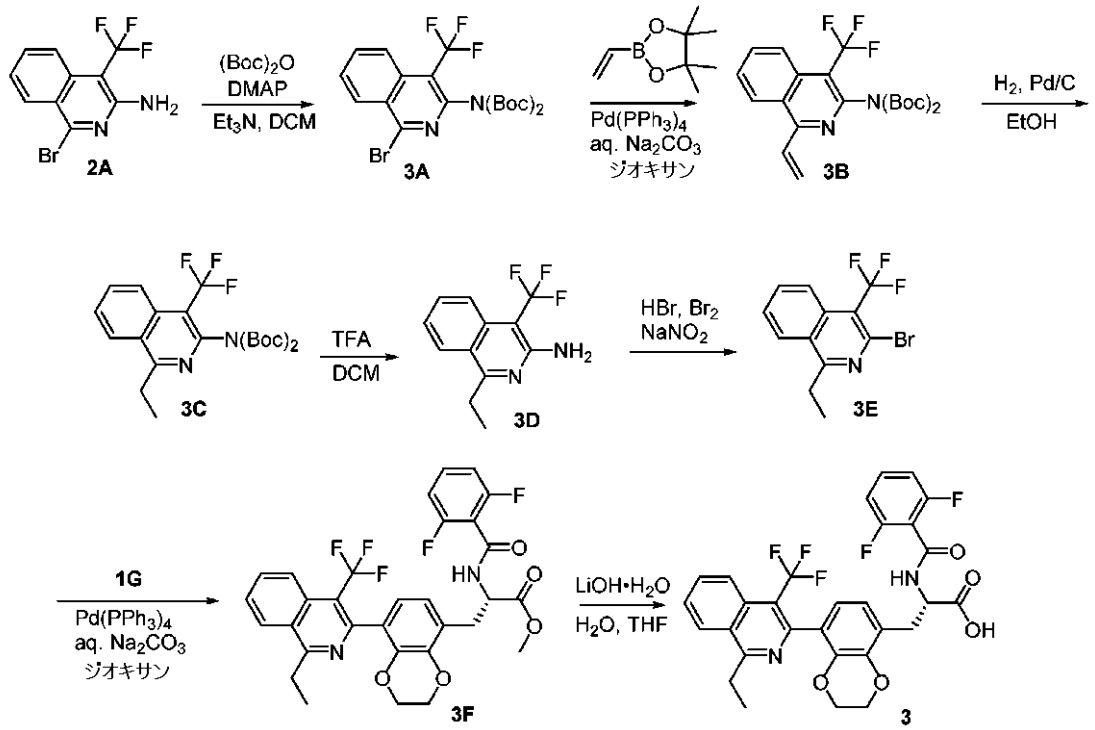
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸（２）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 573.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (dd, J = 16.5, 8.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.4,1.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 8.6, 6.9, 1.3 Hz, 1H),7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.51 (td, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.14 (q, J = 7.9 Hz, 2H),6.93 - 6.76 (m, 2H), 4.79 - 4.57 (m, 1H), 4.41 - 3.96 (m, 4H), 3.21 (ddd, J =38.1, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H)。

実施例３

【０３９３】

ビスｂｏｃ－１－ブロモ－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－アミン（３Ａ）の合成： ２Ａ（９５５ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）およびトリメチルアミン（１．１４ｍＬ、８．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２２ｍＬ）中の撹拌溶液に、ジ炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．７９ｇ、１２２ｍｍｏｌ）および４－（ジメチルアミノ）ピリジン（４０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を加熱還流させ、そして９０分間撹拌した。次いで、ＤＣＭおよび水をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＤＣＭで抽出した（２回）。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～１０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【化８９】



【０３９４】

ビス（ｂｏｃ）－４－（トリフルオロメチル）－１－ビニルイソキノリン－３－アミン（３Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、ビニルボロン酸ピナコールエステルおよび３Ａで出発して調製した。

【０３９５】

ビスＢｏｃ－１－エチル－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－アミン（３

Ｃ）の合成： ３Ｂ（５７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、１０％炭素担持Ｐｄ（１５ｍｇ）を添加した。この反応物を、バルーンを使用してH_2ガス下に置いた。１時間激しく撹拌した後に、この混合物をセライトで濾過し、そして減圧下で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製せずに使用した。

【０３９６】

１－エチル－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－アミン（３Ｄ）の合成：３Ｃ（５７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．３ｍＬ）中の撹拌溶液に、室温で、ＴＦＡ（０．３ｍＬ、１１４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１６時間撹拌し、次いで濃縮した。次いで、ＤＣＭおよび飽和ａｑ．$NaHCO_3$を添加した。その水層を分離し、そしてＤＣＭで抽出した（３回）。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。得られた表題化合物の粗製物質を、さらに精製せずに使用した。

【０３９７】

３－ブロモ－１－エチル－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン（３Ｅ）の合成：表題化合物を、実施例２の化合物２Ｃの合成について提示された方法に従って、３Ｄで出発して調製した。

【０３９８】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１－エチル－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（３Ｆ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、１Ｇおよび３Ｅで出発して調製した。

【０３９９】

（（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１－エチル－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸（３）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、３Ｆで出発して調製した。MS (m/z) 588.4 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.3,1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H),7.84 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 14.6, 8.4, 6.3 Hz, 1H),7.19 - 7.07 (m, 2H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 4.38 - 4.01 (m,2H), 3.38 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.21 (ddd, J = 30.6, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.91(ddd, J = 17.6, 13.9, 9.5 Hz, 1H), 1.34 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 3H)。

実施例４

【０４００】

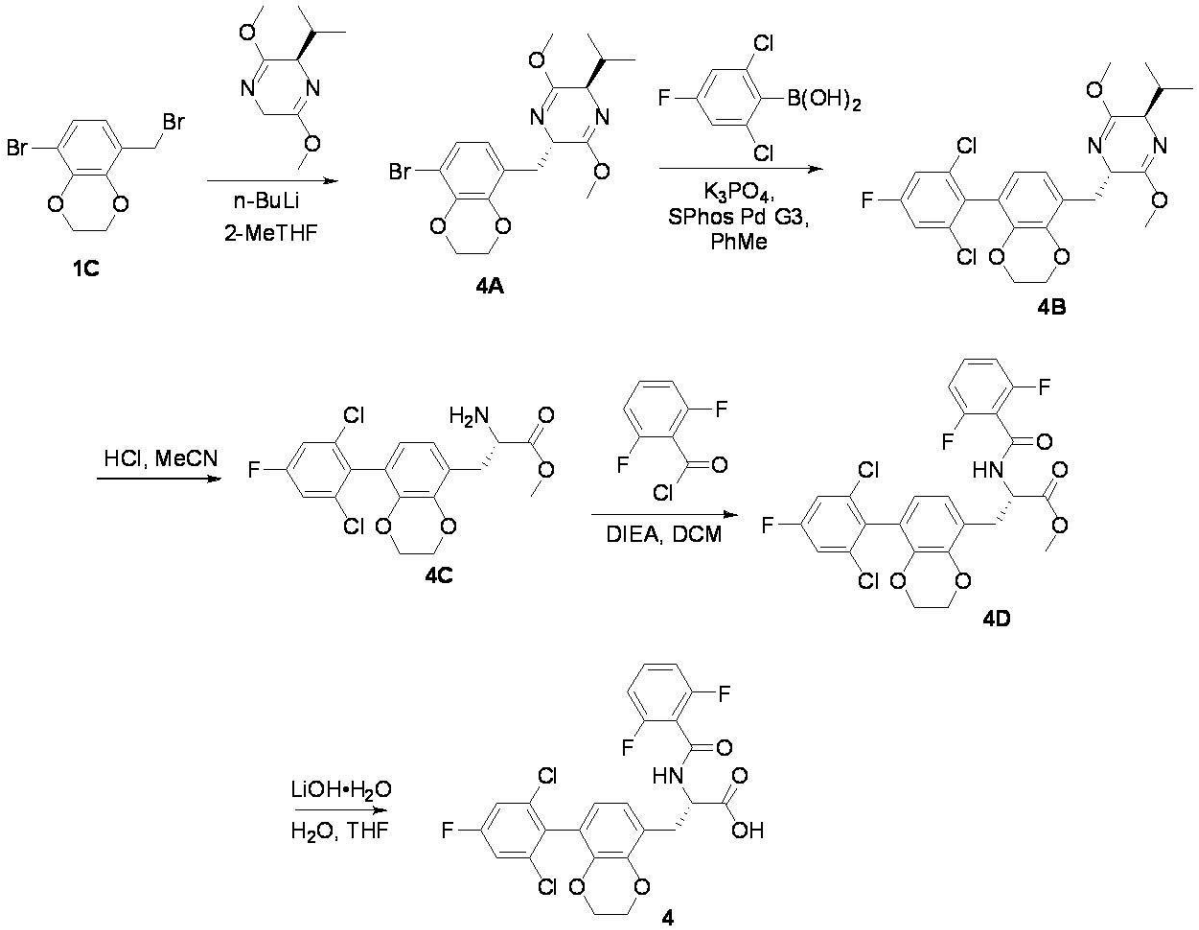
（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（８－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（４Ａ）の合成： （Ｒ）－２，５－ジヒドロ－３，６－ジメトキシ－２－イソプロピルピラジン（０．４４ｍＬ、１８４ｍｍｏｌ）の２－ＭｅＴＨＦ（８．１ｍＬ）中の撹拌溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（１．６ｍＬ、ヘキサン中１．６Ｍの溶液）を－７８℃で滴下により添加した。２５分間撹拌した後に、１Ｃ（５００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の２－ＭｅＴＨＦ（１３ｍＬ）中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を－７８℃で４５分間撹拌した。H_2Oを添加し、そしてこの反応混合物を室温まで温めた。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を、ヘキサン中０～４０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０４０１】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（４Ｂ）の合成： ４Ａ（３０３ｍｇ

、０．７４ｍｍｏｌ）、（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）ボロン酸（３０８ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５４７ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（５７５ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液をトルエン（５．８ｍＬ）に溶解させ、そして１００℃まで２時間加熱した。室温まで冷却した後に、ＥｔＯＡｃおよび水をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～５０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【化９０】



【０４０２】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（４Ｃ）の合成： ４Ｂ（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、室温でａｑ．ＨＣｌ（０．５ｍＬ、２Ｍ）を添加した。この反応混合物を２時間撹拌し、次いでｓａｔ ａｑ．$NaHCO_3$に注意深く注いだ。次いで、ＥｔＯＡｃをこの混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃ（２回、約１０ｍＬ）および２－ＭｅＴＨＦ（１回、約１０ｍＬ）で抽出した。その有機層を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、ＭｅＯＨ中のＤＣＭ（０～５％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０４０３】

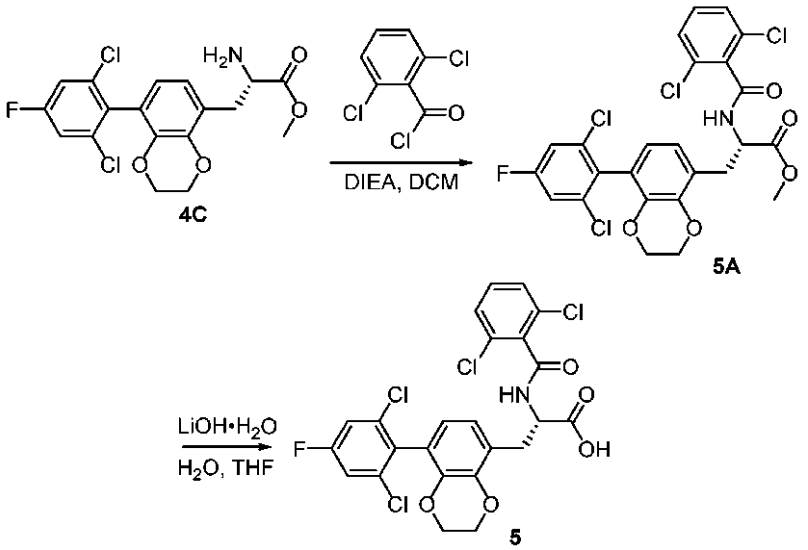
（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（４Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび４Ｃで出発して調製した。

【０４０４】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（４）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、４Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 526.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.76 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J =8.6 Hz, 2H), 7.49 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.86 (d, J =7.9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.73 (ddd, J = 10.1, 8.2, 5.0 Hz, 1H),4.29 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 3.9, 3.4 Hz, 2H), 3.21 (dd, J =14.1, 5.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 1H)。

実施例５

【化９１】



【０４０５】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸メチル（５Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジクロロベンゾイルクロリドおよび４Ｃで出発して調製した。

【０４０６】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（５）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、５Ａで出発して調製した。MS (m/z) 560.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J =8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.32 (m, 3H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.81 (ddd, J = 10.8, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 4.18(t, J = 4.1 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.1, 10.8Hz, 1H)。

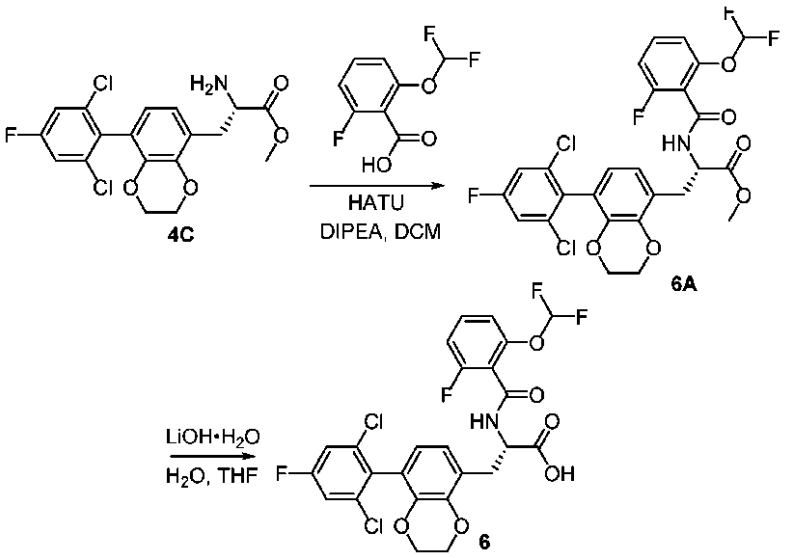
実施例６

【０４０７】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－２－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（６Ａ）の合成： ２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロ安息香酸（２８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、４Ｃ（５５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６３ｍｇ、０．１６ｍｍ

ｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＥｔＯＡｃおよび水をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～１００％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【化９２】

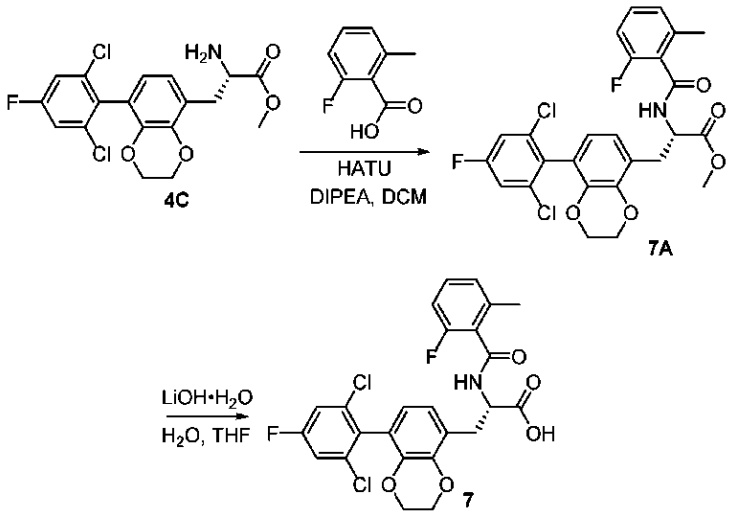


【０４０８】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－２－（２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロベンズアミド）プロパン酸（６）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、６Ａで出発して調製した。MS (m/z) 574.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H),7.48 (td, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.30 - 6.88 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H),6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 9.7, 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.21 (m,2H), 4.16 (q, J = 3.2 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, J =14.4, 9.7 Hz, 1H)。

実施例７

【化９３】



【０４０９】

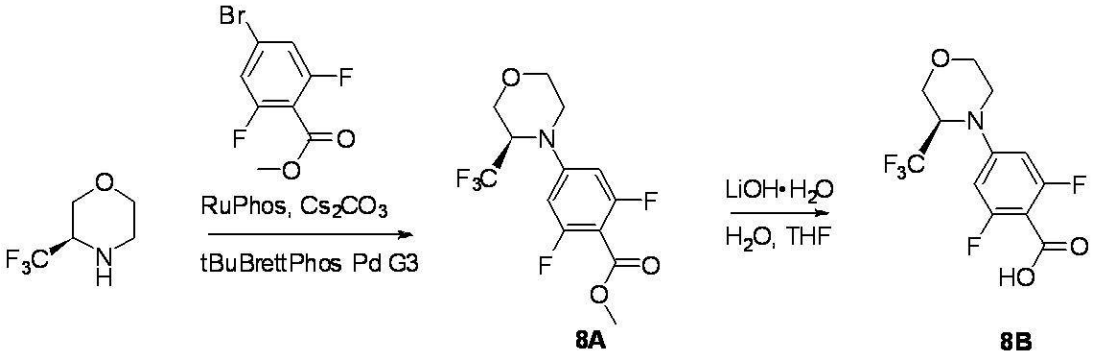
（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－２－（２－フルオロ－６－メチルベンズアミド）プロパン酸メチル（７Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例６の化合物６Ａの合成について提示された方法に従って、２－フルオロ－６－メチル安息香酸および４Ｃで出発して調製した。

【０４１０】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－２－（２－フルオロ－６－メチルベンズアミド）プロパン酸（７）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、７Ａで出発して調製した。MS (m/z) 522.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 1H), 7.08 - 6.90 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 4.77 (ddd, J = 11.0, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 3.5 Hz, 2H),4.17 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 14.1,11.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H)。

実施例８

【化９４】



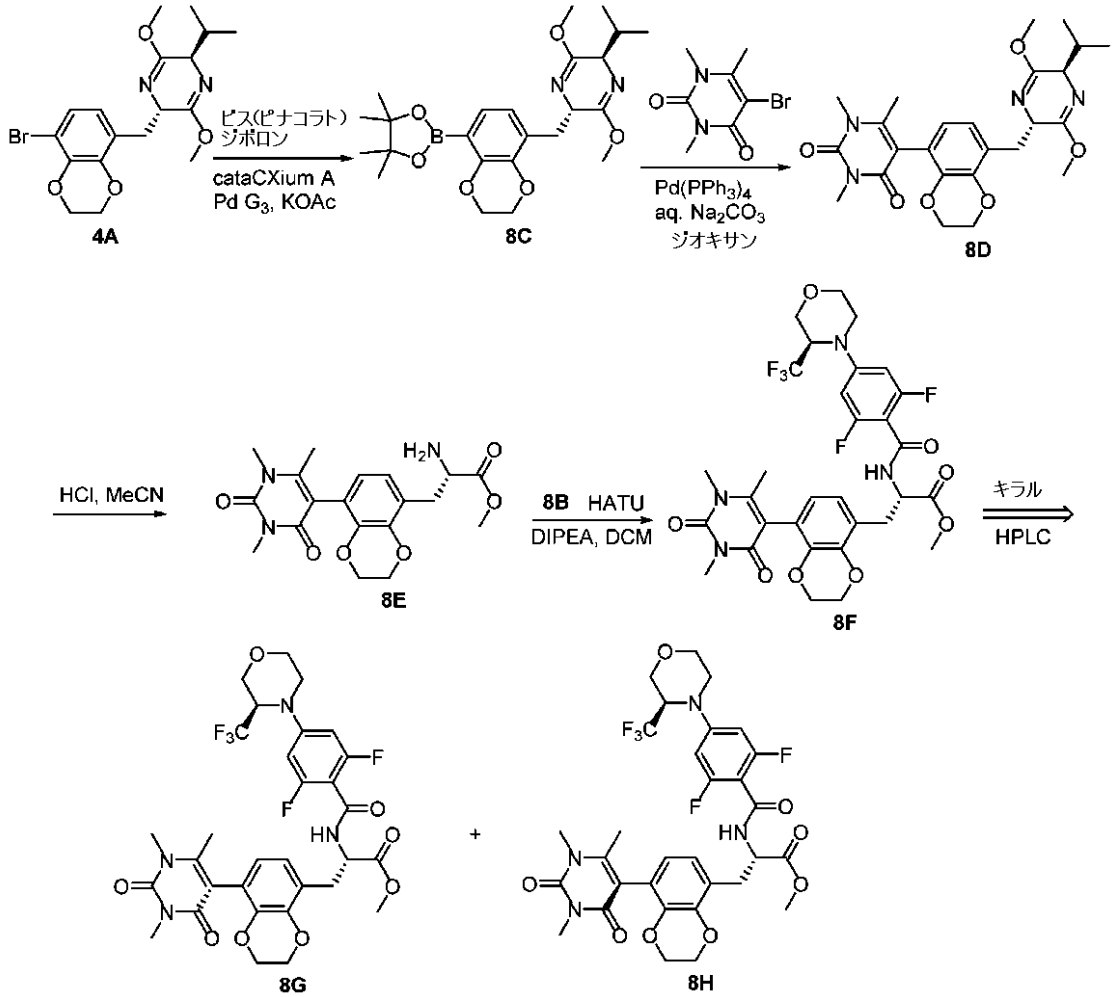
【０４１１】

（Ｒ）－２，６－ジフルオロ－４－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）安息香酸メチル（８Ａ）の合成： 撹拌棒を入れた耐圧容器に、４－ブロモ－２，６－ジフルオロ安息香酸メチル（４４８ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ（１６７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１５２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（１．７５ｇ、５．４ｍｍｏｌ）、（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリン塩酸塩（４１０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）およびトルエン（３．６ｍＬ）を添加した。次いで、この反応容器を密封し、９０℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてセライトのパッドで濾過し、ＥｔＯＡｃですすぎ、そしてその濾液を減圧下でエバポレートして乾固させた。得られた表題化合物の粗製物質を、さらに精製せずに使用した。

【０４１２】

（Ｒ）－２，６－ジフルオロ－４－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）安息香酸（８Ｂ）の合成： ８Ａ（４１４ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１３ｍＬ）中の撹拌溶液に、ａｑ．ＬｉＯＨ（６．４ｍＬ、１Ｍ）を添加した。この反応混合物を５０℃まで加熱し、そして１６時間撹拌した。次いで、この混合物を室温まで冷却し、そしてそのｐＨを、１ＭのＨＣｌを使用して２～３に調整した。この反応物を減圧下で濃縮し、次いでＥｔＯＡｃおよび水を添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。その有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製せずに使用した。

【化９５】



【０４１３】

メチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－５－（（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）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）メチル）－２，５－ジヒドロピラジン（８Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、４Ａで出発して調製した。

【０４１４】

５－（８－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル）メチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）－１，３，６－トリメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（８Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、５－ブロモ－１，３，６－トリメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンおよび８Ｃで出発して調製した。

【０４１５】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（８Ｅ）の合成： ８Ｄ（１３９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２．９ｍＬ）中の撹拌溶液に、室温でａｑ．ＨＣｌ（０．７２ｍＬ、２Ｍ）を添加した。この反応混合物を２時間撹拌し、次いで濃縮した。その物質を、ＭｅＯＨ中のＤＣＭ（０～２０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

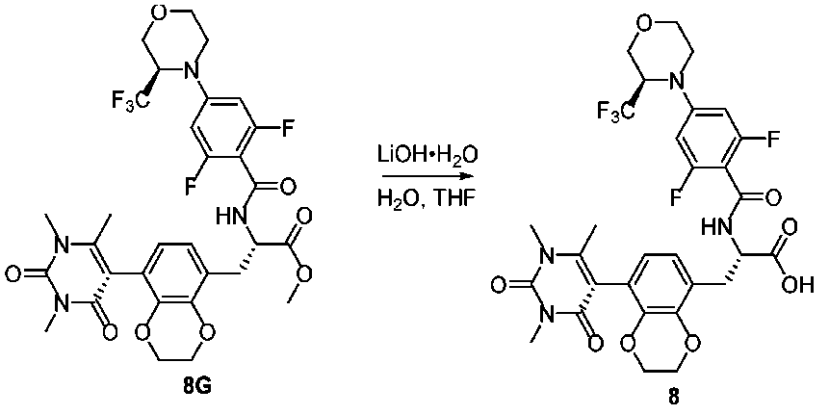
【０４１６】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（８Ｆ）の合成：　８Ｅ（４２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、８Ｂ（２８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（０．８ｍＬ）およびＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を４５分間撹拌し、次いで濃縮した。ＤＣＭおよび水を添加し、そしてＤＣＭで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ（０～１００％）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０４１７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチルアトロプ異性体１（８Ｇ）および（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチルアトロプ異性体２（８Ｈ）の調製：　８Ｆを、その２つのジアステレオマーアトロプ異性体に、５０％のＭｅＯＨ／ＴＦＡ共溶媒を使用して、３ｍＬ／分の流量で、ＩＣ　５μｍ　４．６×１００ｍｍカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した。表題化合物を、最初に溶出するピークおよび２番目に溶出するピークに対応させて、８Ｇおよび８Ｈと同定した。

【化９６】

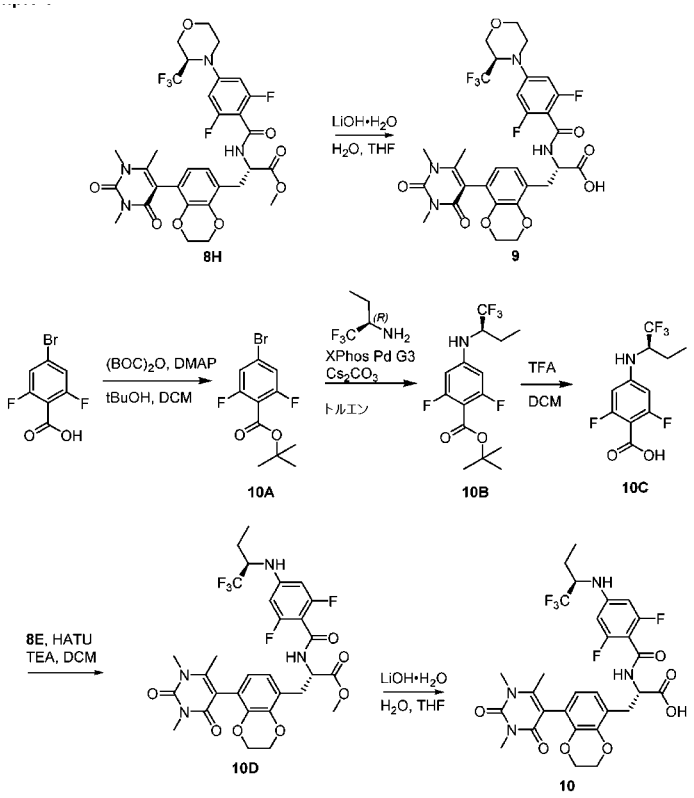


【０４１８】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（８）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、キラルＨＰＬＣからの最初に溶出するピークである８Ｇで出発して調製した。MS (m/z) 669.3 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (dd, J = 17.5, 7.9 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 11.3 Hz,3H), 6.51 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.74 - 4.48 (m,1H), 4.25 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.66(s, 48H), 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 13.9, 5.4 Hz, 0H), 2.85(ddd, J = 47.7, 14.0, 9.9 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 2.3 Hz, 3H)。

実施例９

【化９７】



【０４１９】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（９）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、キラルＨＰＬＣから２番目に溶出するピークである８Ｈで出発して調製した。MS (m/z) 669.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.73 (dd, J = 17.6, 7.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 12.6,9.8 Hz, 3H), 6.51 (dd, J = 12.1, 7.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.74 - 4.48(m, 1H), 4.25 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.6Hz, 1H), 3.69 (s, 49H), 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 4H), 3.11 (dd, J = 13.9, 5.3 Hz,0H), 2.85 (ddd, J = 47.6, 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 2.3 Hz, 3H)。

【０４２０】

４－ブロモ－２，６－ジフルオロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０Ａ）の合成：　４－ブロモ－２，６－ジフルオロ安息香酸（５ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）の、ジクロロメタン（５０ｍＬ）およびｔｅｒｔ－ブチルアルコール（５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ジ炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（９．２ｇ、４２．２ｍｏｌ）を添加し、その後、４－ジメチルアミノピリジン（０．８ｇ、６．３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解させ、そしてクエン酸の１０％水溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質をヘキサンに懸濁させ、その固体を濾別し、そしてその濾液を減圧下でエバポレートして、化合物１０Ａを得た。MS (m/z) 236.6 $[M+H-C_4H_8]^+$。^1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.69 - 7.56 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

【０４２１】

（Ｒ）－２，６－ジフルオロ－４－（（１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０Ｂ）の合成：　４－ブロモ－２，６－ジフルオ

口安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０Ａ）（２５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－アミン（８５ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（９０４ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）中の撹拌懸濁物に、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を窒素でスパージし、次いで９０℃まで１２時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁物をセライトのパッドで濾過し、そしてその濾液を減圧下でエバポレートして、化合物１０Ｂを得た。ＭＳ （ｍ／ｚ） ２８４．１ ［Ｍ＋Ｈ－C_4H_8］$^+$。

【０４２２】

（Ｒ）－２，６－ジフルオロ－４－（（１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）安息香酸（１０Ｃ）の合成： （Ｒ）－２，６－ジフルオロ－４－（（１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０Ｂ）（１８８ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）中の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を添加した。この反応混合物を室温で２０分間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出して、化合物１０Ｃを得た。ＭＳ（ｍ／ｚ） ３３８．１ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２３】

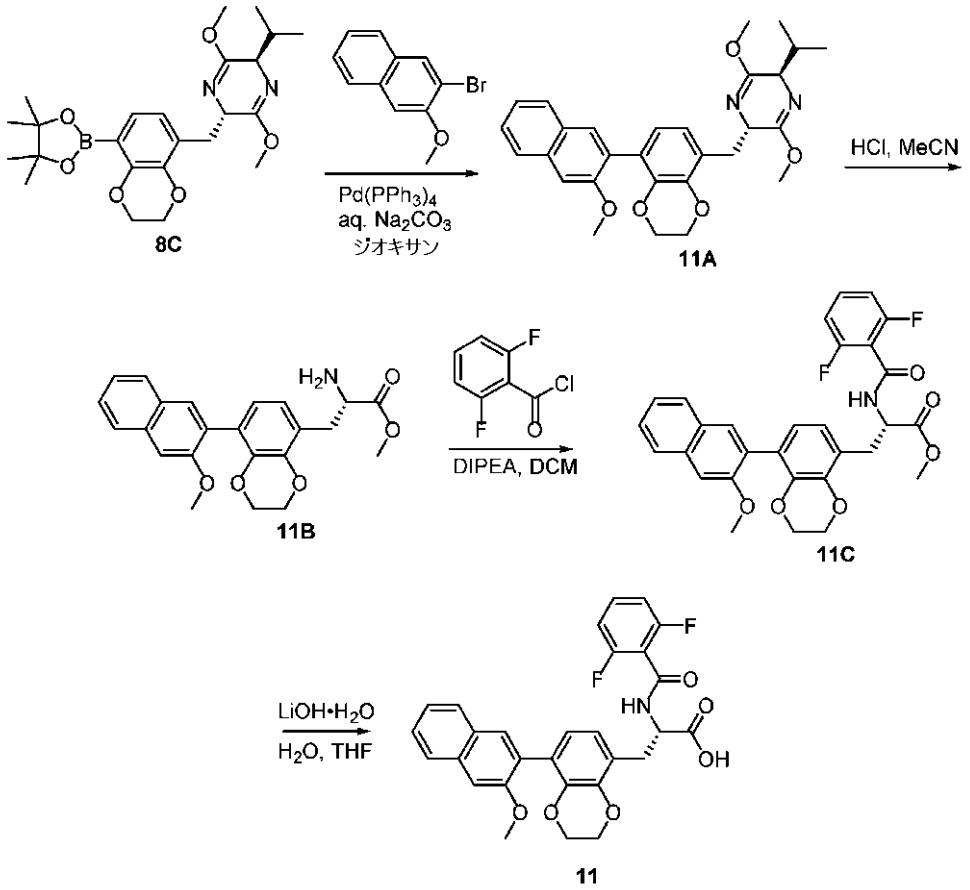
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（１０Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、１０Ｃおよび８Ｅで出発して調製した。

【０４２４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸（１０）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１０Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 641.2 [M+H]$^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (dd, J = 14.0, 7.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.70 (m, 2H),6.59 - 6.36 (m, 3H), 4.73 - 4.44 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.29 - 4.09 (m, 4H),3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.83 (ddd, J = 45.4, 13.9, 9.8Hz, 1H), 2.03 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.84 - 1.45 (m, 0H), 0.93 (td, J = 7.4, 1.7Hz, 3H)。

実施例１１

【化９８】



【０４２５】

メチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－５－（（８－（３－メトキシナフタレン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）メチル）－２，５－ジヒドロピラジン（１１Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、２－ブロモ－３－メトキシナフタレンおよび８Ｃで出発して調製した。

【０４２６】

メチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－５－（（８－（３－メトキシナフタレン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）メチル）－２，５－ジヒドロピラジン（１１Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｄの合成について提示された方法に従って、１１Ａで出発して調製した。

【０４２７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（３－メトキシナフタレン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（１１Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、１１Ｂで出発して調製した。

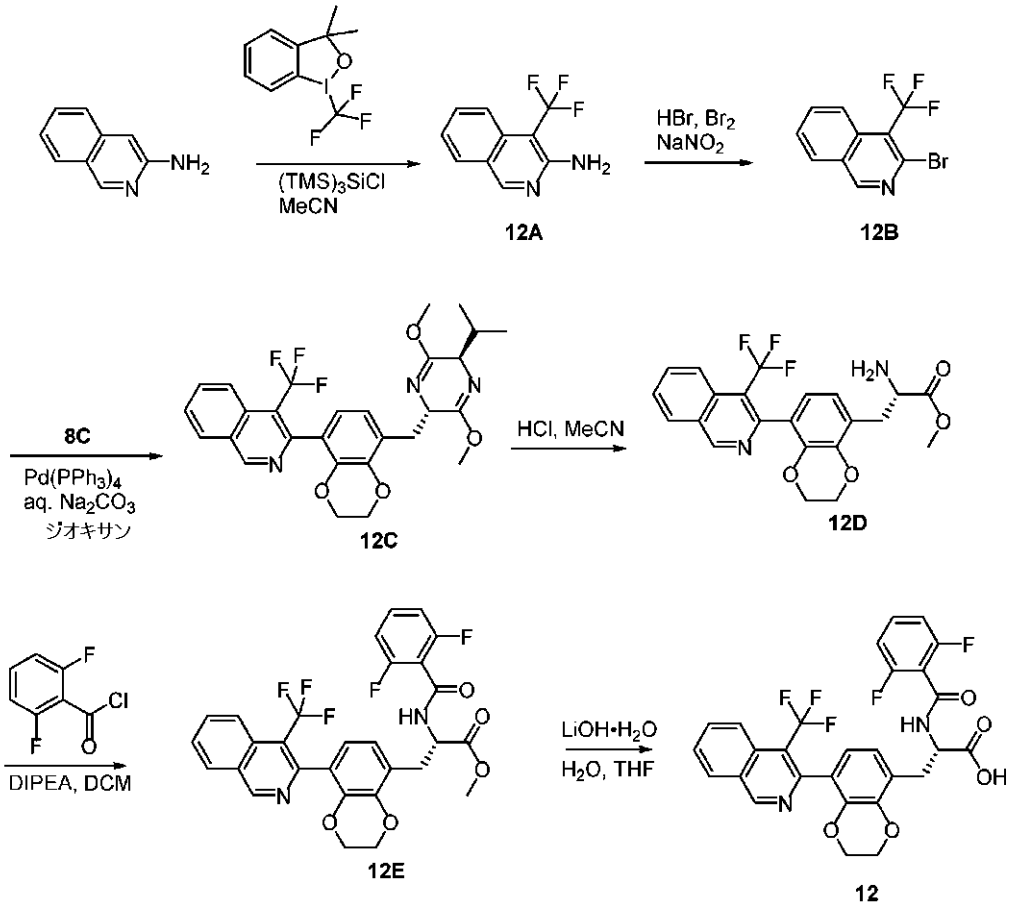
【０４２８】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（３－メトキシナフタレン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸（１１）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１１Ｃで出発して調製した。MS (m/z) 520.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.76 (s, 1H), 9.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.76(m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.09(m, 2H), 6.

81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m,1H), 4.29 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 3.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.21(dd, J = 14.0, 5.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H)。

実施例１２

【化９９】



【０４２９】

４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－アミン（１２Ａ）の合成： ３－アミノイソキノリン（１５０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ中の撹拌溶液に、３，３－ジメチル－１－（トリフルオロメチル）－１，２－ベンゾヨードキソール（４１２．１ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）およびトリス（トリメチルシリル）シリルクロリド（０．３５ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を８０℃まで１時間加熱した。この反応混合物をセライトで濾過し、ＥｔＯＡｃですすぎ、そしてヘキサン中のＥｔＯＡｃを溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０４３０】

３－ブロモ－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン（１２Ｂ）の合成： １２Ａ（９１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）のＨＢｒ（６．９ｍＬ）中の撹拌溶液に、Br_2（０．１３ｍｌ、２．５７ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を０℃で１０分間維持し、この時点で、$NaNO_2$（１４７．９６ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を、予め作製した水（５ｍＬ）中の溶液として添加した。この反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで室温まで６０分間昇温させた。この反応を重炭酸ナトリウムでクエンチし、ＤＣＭで抽出し、濃縮し、そしてＨｅｘ／ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０４３１】

３－（８－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル）メチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキ

シン－５－イル）－４－（トリフルオロメチル）イソキノリン（１２Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、１２Ｂおよび８Ｃで出発して調製した。

【０４３２】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－（４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（１２Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｄの合成について提示された方法に従って、１２Ｃで出発して調製した。

【０４３３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸メチル（１２Ｅ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、１２Ｄで出発して調製した。

【０４３４】

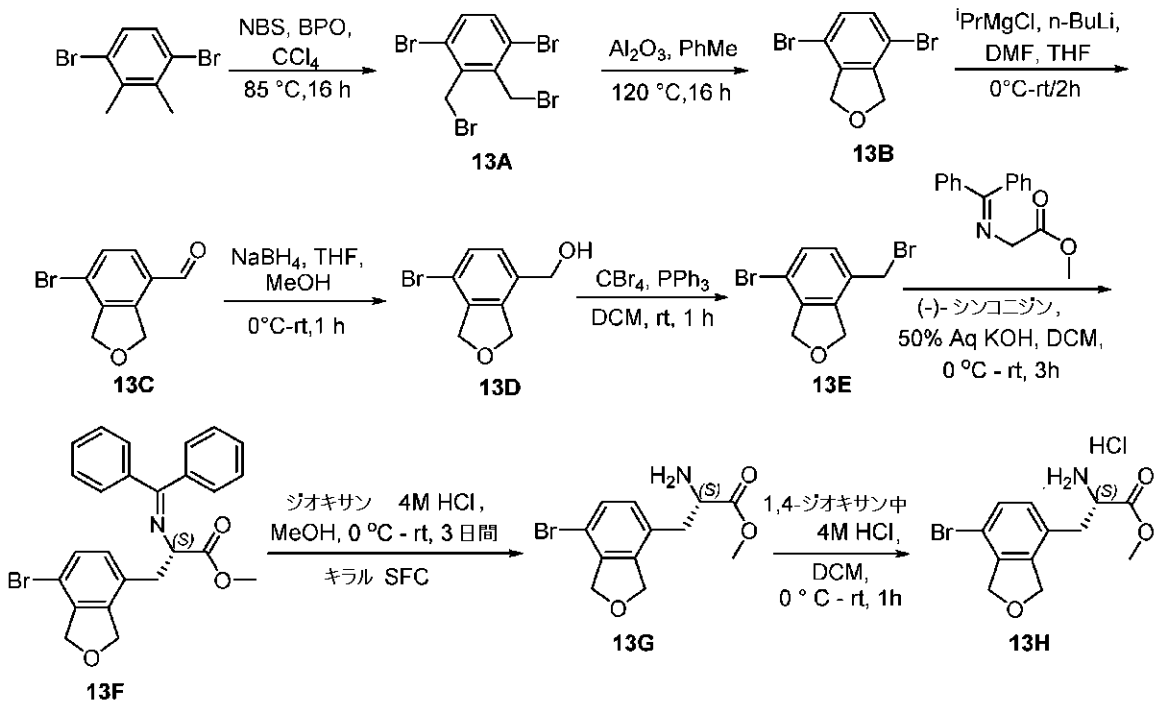
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（４－（トリフルオロメチル）イソキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）プロパン酸（１２）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１２Ｅで出発して調製した。MS (m/z) 560.4 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.58 (s, 1H), 9.10 (dd, J = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 8.39 -8.30 (m, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.03 (ddd, J = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.88(ddd, J = 7.9, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.14 (q, J =8.0 Hz, 2H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 4.38 - 4.04 (m, 4H), 3.22 (ddd, J = 32.6, 13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 23.2, 13.9, 9.8 Hz, 1H)。

実施例１３

【０４３５】

１，４－ジブロモ－２，３－ビス（ブロモメチル）ベンゼン（１３Ａ）の合成： １，４－ジブロモ－２，３－ジメチルベンゼン（７００．０ｇ、２．６５２ｍｏｌ）の四塩化炭素（５．６Ｌ）中の撹拌溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（９４４．０ｇ、５．３０４ｍｏｌ）および過酸化ベンゾイル（１０．９２ｇ、０．０４５ｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を８５℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、セライトのパッドで濾過し、そしてこのパッドをＥＡで洗浄した。その濾液を集め、減圧下で濃縮し、そして石油エーテル中２％のＥＡで溶出する１００～２００メッシュのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【化１００】



【０４３６】

４，７－ジブロモ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン（１３Ｂ）の合成： 化合物１３Ａ（１００．０ｇ、０．２３７ｍｏｌ）のトルエン（１Ｌ）中の撹拌溶液に、活性アルミナ（１８．１３ｇ、５．４５３ｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、セライトのパッドで濾過し、そしてこのパッドをＥＡで洗浄した。その濾液を集め、減圧下で濃縮し、そして石油エーテル中８％のＥＡで溶出する１００～２００メッシュのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０４３７】

７－ブロモ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－カルバルデヒド（１３Ｃ）の合成： 化合物１３Ｂ（３０ｇ、０．１０８ｍｏｌ）のＴＨＦ（１Ｌ）中の撹拌溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド（１８．１３ｇ、０．２１６ｍｏｌ）を０℃で添加した。この反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。ｎ－ＢｕＬｉ（ＴＨＦ中１．６Ｍ、７４．２ｍＬ、０．１１９ｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を０℃で１時間撹拌した。ＤＭＦ（１２．５ｍＬ、０．１６２ｍｏｌ）を０℃で添加し、そしてこの反応物を室温まで温め、そして１６時間撹拌した。この反応を水（０．２００Ｌ）の添加によりクエンチし、そしてＥＡで抽出した（０．５００Ｌ、２回）。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、表題化合物をさらに精製せずに得た。

【０４３８】

（７－ブロモ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）メタノール（１３Ｄ）の合成： 化合物１３Ｃ（２２ｇ、９６．８９ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（０．４８４Ｌ）およびＭｅＯＨ（０．６６０Ｌ）中の撹拌溶液に、その温度を０℃未満に維持しながら、水素化ホウ素ナトリウム（５．０４ｇ、９６．８９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を、１時間かけて室温まで温めながら撹拌した。この反応を氷／水スラリーでクエンチし、そしてＥＡで抽出した（０．５００Ｌ、２回）。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、そしてヘキサン中２０％のＥＡで溶出する１００～２００メッシュのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０４３９】

４－ブロモ－７－（ブロモメチル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン（１３Ｅ）の

合成： 化合物１３Ｄ（２０．０ｇ、８７．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．１８０Ｌ）中の溶液に、トリフェニルホスフィン（３４．３１ｇ、１３０．９ｍｍｏｌ）および四塩化臭素（４３．４ｇ、１３０．９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を室温で１時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてヘキサン中２～６％のＥＡで溶出する１００～２００メッシュのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０４４０】

（Ｓ）－３－（７－ブロモ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）－２－（（ジフェニルメチレン）アミノ）プロパン酸メチル（１３Ｆ）の合成： ２－（（ジフェニルメチレン）アミノ）酢酸メチル（１８．０ｇ、７１．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５４０Ｌ）中の撹拌溶液に、（－）－シンコニジン（２．０９１ｇ、７．１０６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を０℃まで冷却し、そして水酸化カリウム（５０％、０．１４４Ｌ）、化合物１３Ｅ（１９．７１ｇ、６７．５０ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を、３時間にわたり室温まで温めながら撹拌した。この反応を水（０．１５０Ｌ）でクエンチし、そして室温で１５分間撹拌した。その水層をＤＣＭで抽出し（０．３００Ｌ、２回）、そして合わせた有機物を無水Na_2SO_4で乾燥させた。その有機層を減圧下で濃縮して、表題化合物を得、さらに精製せずに使用した。

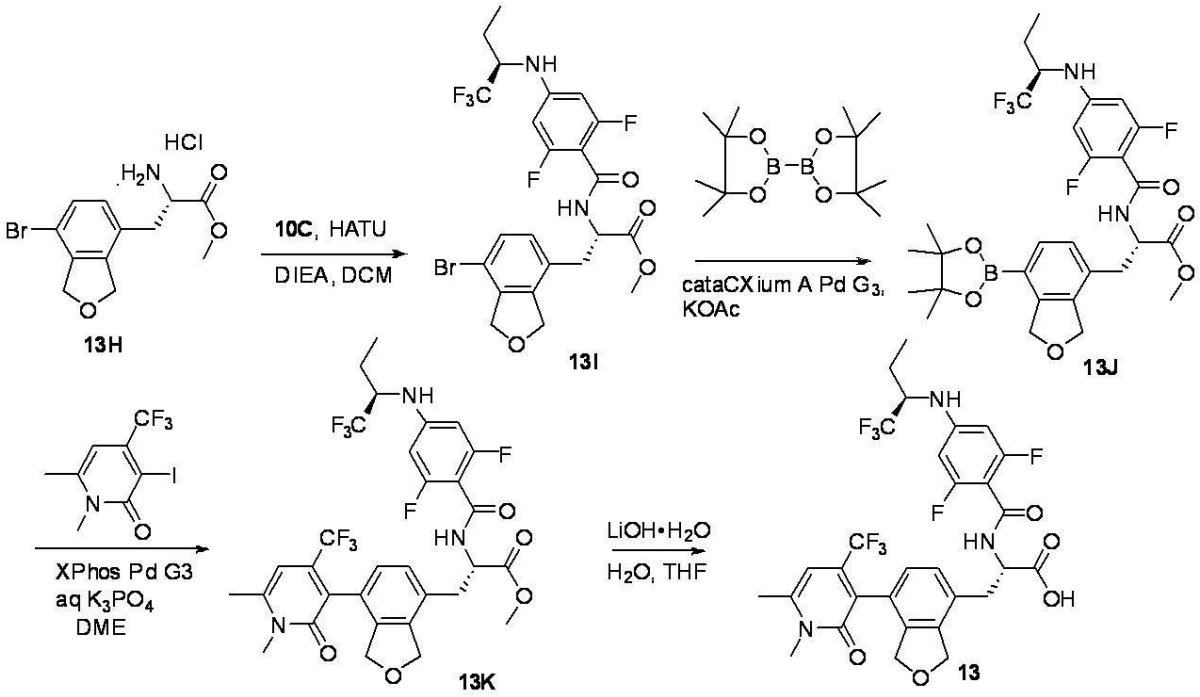
【０４４１】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（７－ブロモ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（１３Ｇ）の合成： 粗製化合物１３Ｆ（３８．０ｇ、８１．８３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（０．１９０Ｌ）中の撹拌溶液に、０℃でジオキサン中４ＭのＨＣｌ（０．２６６Ｌ）を添加した［注記：ＨＣｌの添加後、均一な溶液になる］。この反応混合物を、３日間にわたり室温まで温めながら撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、水（０．４００Ｌ）に溶解させ、そしてＥＡで洗浄した（０．４００Ｌ、２回）。その水層を単離し、ｐＨを、飽和$NaHCO_3$で（約８）に調整し、そしてＥＡで抽出した（０．４００Ｌ、２回）。合わせた有機物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、そしてＤＣＭ中２％のＭｅＯＨで溶出する１００～２００メッシュのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物１３Ｇを異性体の６０：４０の混合物として得た。この異性体の混合物をキラルＳＦＣによりさらに精製して、表題化合物（ピーク２）を得た。ＳＦＣ条件： Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＡ（３０×２５０ｍｍ）５μ、６５％ CO_2、３５％共溶媒（ＭｅＯＨ中０．５％のＤＥＡ）、９０．０ｇ／分、９０．０ｂａｒ、ＵＶ ２２５．０ｎｍ、スタック時間５．４０分間、１１０ｍｇ注入。

【０４４２】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（７－ブロモ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル塩酸塩（１３Ｈ）の合成： 化合物Ｇ（ＳＦＣピーク２、１０．２ｇ、３３．９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．１０２Ｌ）中の溶液に、０℃で、ジオキサン中４MのＨＣｌ（０．０４１Ｌ、１３５．９ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を、室温まで温めながら１時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

【化１０１】



【０４４３】

（Ｓ）－３－（７－ブロモ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）プロパン酸メチル（１３Ｉ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、１０Ｃおよび１３Ｈで出発して調製した。

【０４４４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（１３Ｊ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、１３Ｉで出発して調製した。

【０４４５】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（１３Ｋ）の合成： １３Ｉ（１９６ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（４．９ｍＬ）中の撹拌溶液に、３－ヨード－１，６－ジメチル－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（１２２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（１４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）およびａｑ．K_3PO_4（１．１ｍＬ、１Ｍ）を添加した。この反応物を窒素で脱気し、そして９０℃で１５分間加熱した。ＥｔＯＡｃおよび水をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～１００％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

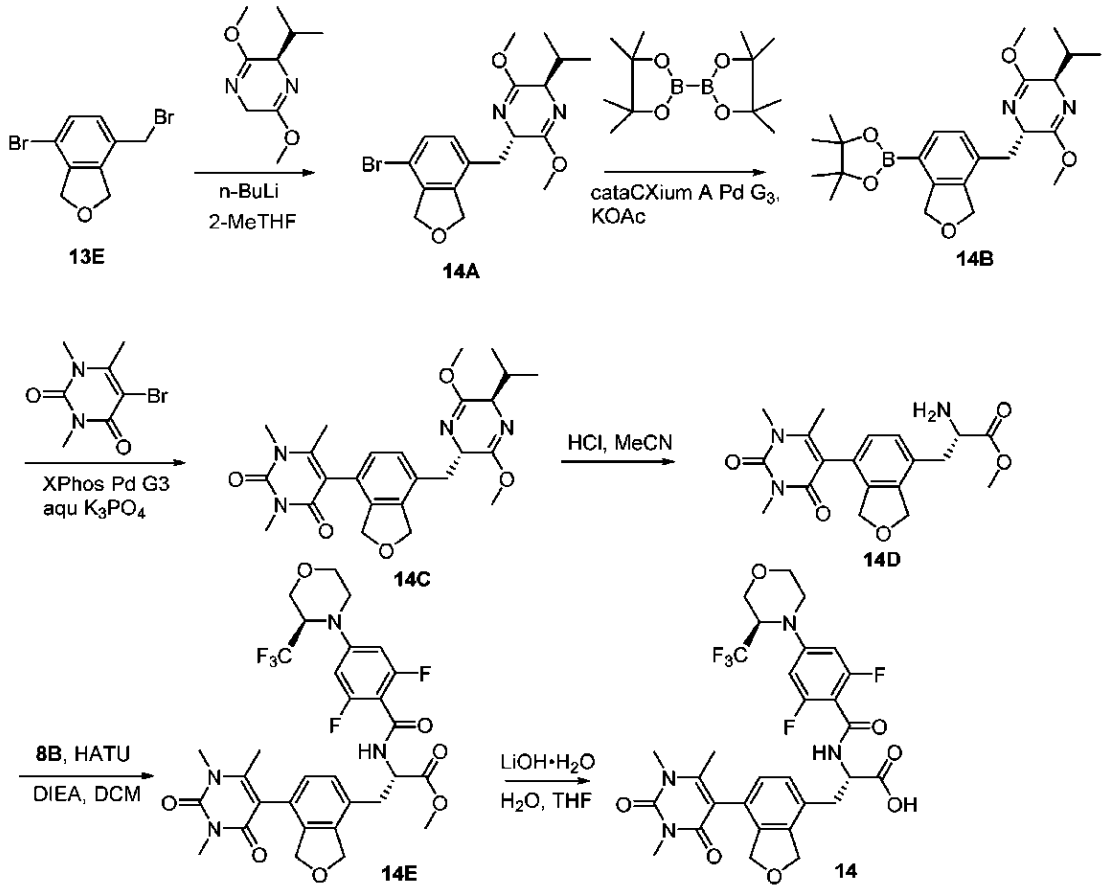
【０４４６】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（１３）の合成： 表題化合物を、実施例１

の化合物１の合成について提示された方法に従って、１３Ｋで出発して調製した。MS (m/z) 662.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.72 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J =8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H),6.45 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 12.2 Hz,1H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.07 (dt, J =12.2, 5.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.6, 9.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.76 (dd, J =14.3, 6.9 Hz, 1H), 1.53 (dp, J = 21.0, 7.4 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例１４

【化１０２】



【０４４７】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（７－ブロモ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（１４Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ａの合成について提示された方法に従って、１３Ｅで出発して調製した。

【０４４８】

（２Ｒ，５Ｓ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－５－（（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）メチル）－２，５－ジヒドロピラジン（１４Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、１４Ａで出発して調製した。

【０４４９】

５－（７－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル）メチル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）－１，３，６－トリメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１４Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、

５－ブロモ－１，３，６－トリメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンおよび１４Ｂで出発して調製した。

【０４５０】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（７－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（１４Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、１４Ｃで出発して調製した。

【０４５１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（１４Ｅ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、８Ｂおよび１４Ｄで出発して調製した。

【０４５２】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（１４）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１４Ｅで出発して調製した。MS (m/z) 653.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 8.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J =11.8, 7.7 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 11.6, 3.0 Hz, 2H),5.10 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.63 (dtd, J= 18.4, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.6, 3.7Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 4H),3.20 (s, 4H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.90 (dt, J = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 2.05 (d, J= 7.9 Hz, 3H)。

実施例１５

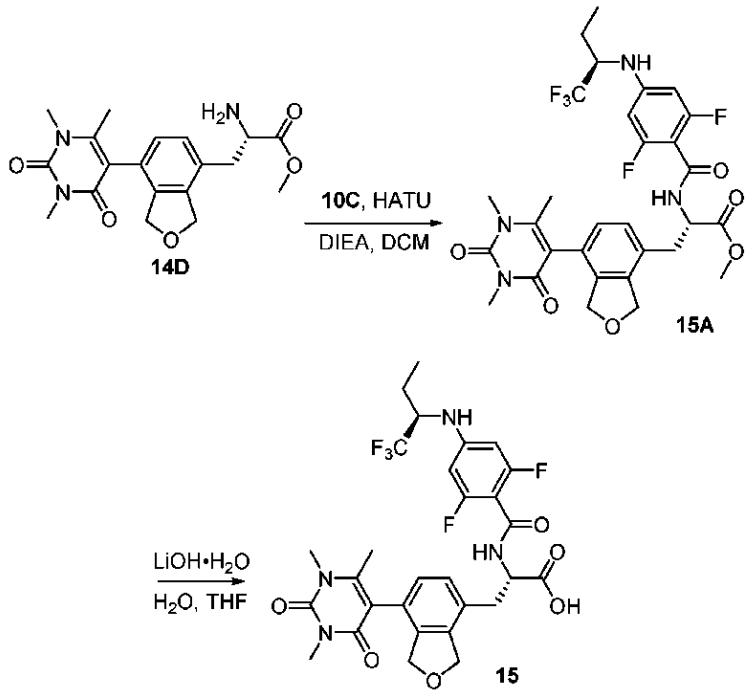
【０４５３】

Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（１５Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、１０Ｃおよび１４Ｄで出発して調製した。

【０４５４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（１５）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１５Ａで出発して調製した。MS (m/z) 625.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.8, 7.7 Hz,1H), 6.95 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (dd,J = 11.3, 2.8 Hz, 2H), 5.17 - 5.03 (m, 2H), 4.77 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.61(dddd, J = 15.5, 10.1, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.39 (d, J =1.1 Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 14.4,9.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.77 (ddd, J = 14.0, 7.1, 3.3 Hz, 1H),1.53 (ddt, J = 17.6, 14.3, 7.5 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【化１０３】



実施例１６

【０４５５】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（７－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（１６Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｂの合成について提示された方法に従って、（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）ボロン酸および１４Ａで出発して調製した。

【０４５６】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（７－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（１６Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、１６Ａで出発して調製した。

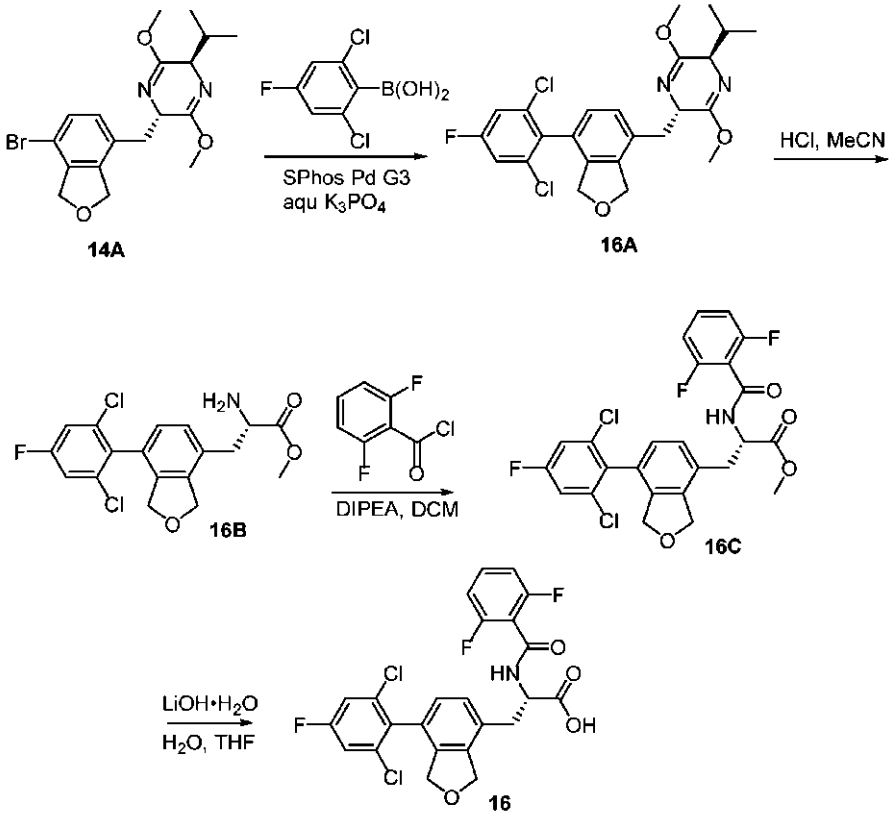
【０４５７】

（Ｓ）－３－（７－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（１６Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび１６Ｂで出発して調製した。

【０４５８】

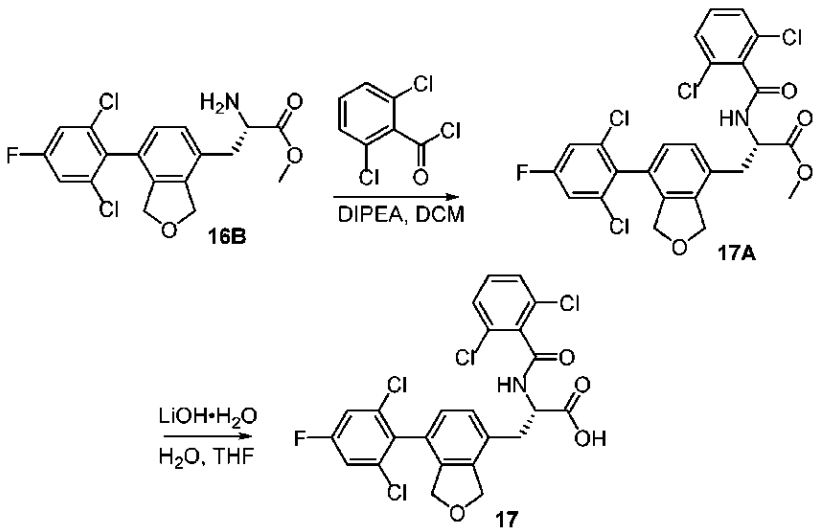
（Ｓ）－３－（７－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（１６）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１６Ｃで出発して調製した。MS (m/z) 510.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.61(m, 2H), 7.49 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.08(m, 2H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 2H), 4.79 - 4.69 (m, 3H),3.16 (dd, J = 14.6, 4.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 14.6, 10.4 Hz, 1H)。

【化１０４】



実施例１７

【化１０５】



【０４５９】

（Ｓ）－３－（７－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸メチル（１７Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジクロロベンゾイルクロリドおよび１６Ｂで出発して調製した。

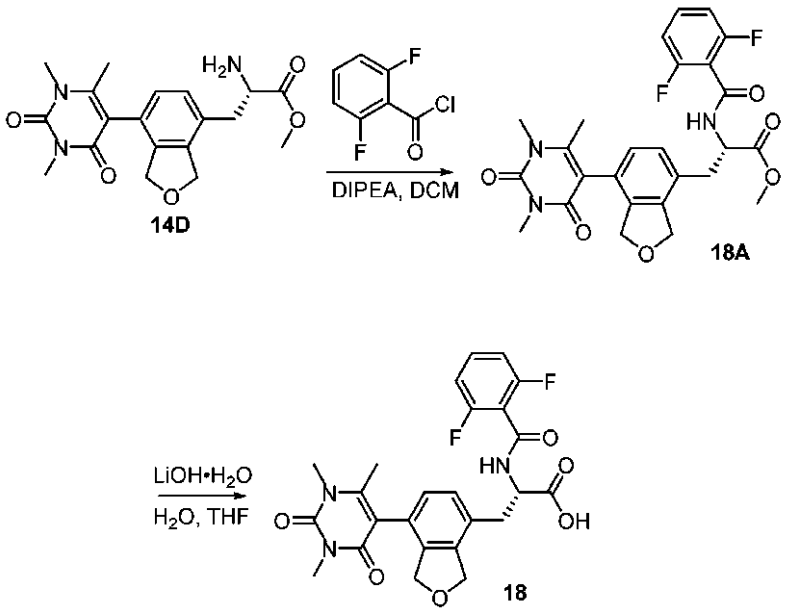
【０４６０】

（Ｓ）－３－（７－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（１７）： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１

７Ａで出発して調製した。MS (m/z) 542.0 [M+H]$^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.63(m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 4H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.26 - 5.09 (m, 2H),4.82 (ddd, J = 11.1, 8.6, 4.0 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 1.8 Hz, 2H), 3.18 (dd, J =14.6, 4.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.5, 11.2 Hz, 1H)。

実施例１８

【化１０６】



【０４６１】

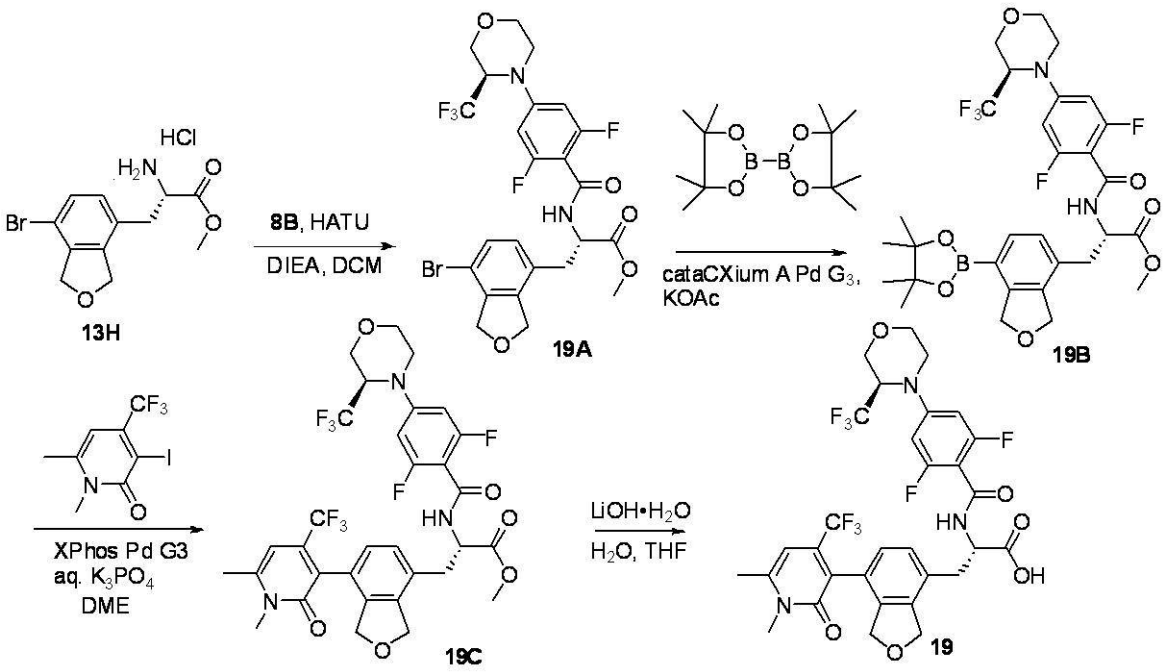
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（７－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（１８Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび１４Ｄで出発して調製した。

【０４６２】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（７－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（１８）： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１８Ａで出発して調製した。MS (m/z) 500.2 [M+H]$^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (s, 1H), 9.16 (dd, J = 11.5, 8.2 Hz, 1H), 7.49(ttd, J = 8.9, 6.6, 2.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 7.12 (td, J =8.0, 3.2 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.7 Hz, 2H),4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.70 (dddd, J = 22.6, 10.3, 8.2, 4.7 Hz, 1H), 3.40 (d, J =1.3 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 14.5,10.3 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 8.4 Hz, 3H)。

実施例１９

【化１０７】



【０４６３】

（Ｓ）－３－（７－ブロモ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）プロパン酸メチル（１９Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、８Ｂおよび１３Ｈで出発して調製した。

【０４６４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（１９Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、１９Ａで出発して調製した。

【０４６５】

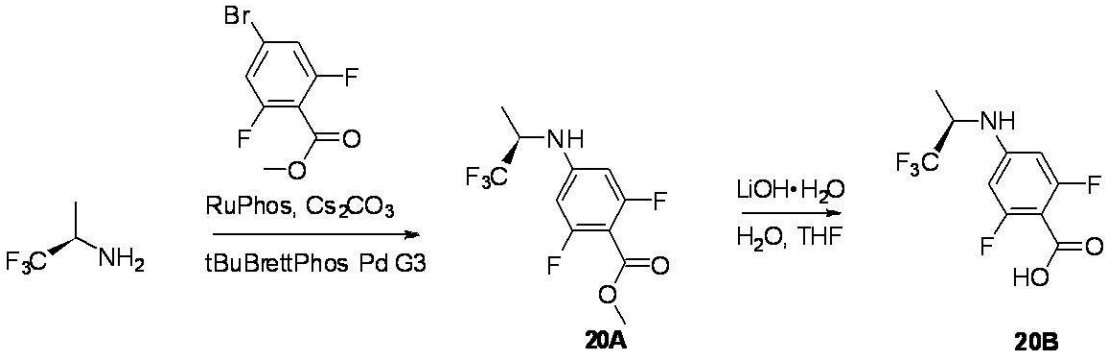
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（１９Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、３－ヨード－１，６－ジメチル－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンおよび１９Ｂで出発して調製した。

【０４６６】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（１９）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１９Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 690.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.5 Hz, 1H),6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 2H), 6.52 (t, J = 0.9 Hz, 1H),5.14 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 12.3 Hz, 1H),4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz,1H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.49 (d, J = 1.4 Hz, 3H),3.43 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.08 (dt, J = 14.6, 5.2Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.5, 9.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)。

実施例２０

【化１０８】



【０４６７】

（Ｒ）－２，６－ジフルオロ－４－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）安息香酸メチル（２０Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ａの合成について提示された方法に従って、４－ブロモ－２，６－ジフルオロ安息香酸メチルおよび（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミンで出発して調製した。

【０４６８】

（Ｒ）－２，６－ジフルオロ－４－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）安息香酸（２０Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｂの合成について提示された方法に従って、２０Ａで出発して調製した。

【０４６９】

（Ｓ）－３－（７－ブロモ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）プロパン酸メチル（２０Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例６の化合物６Ａの合成について提示された方法に従って、１３Ｈおよび２０Ｂで出発して調製した。

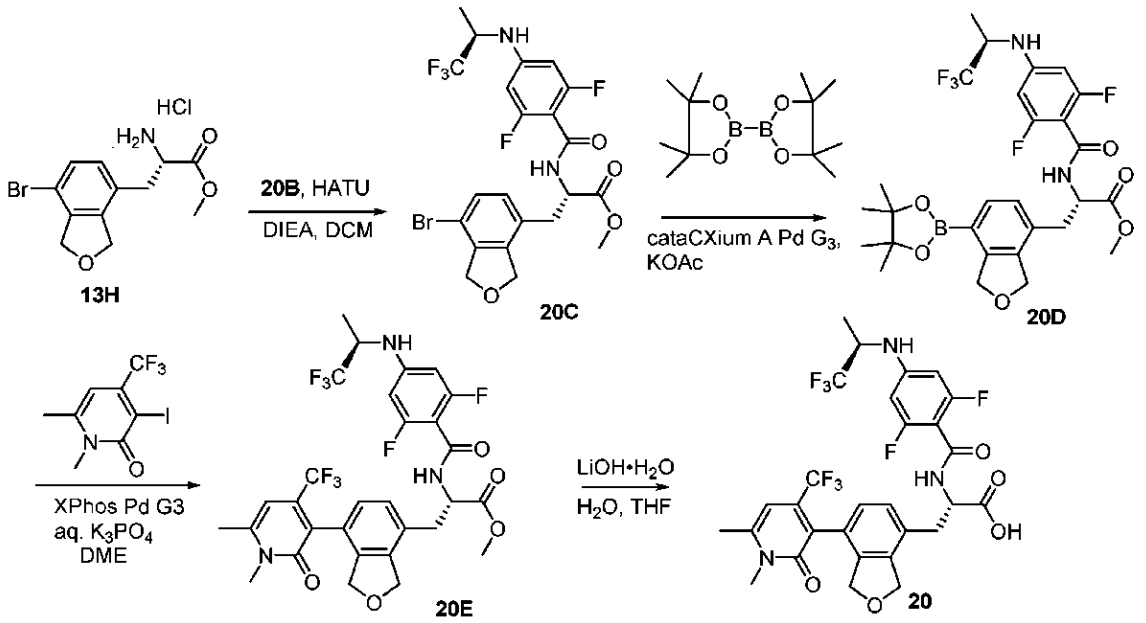
【０４７０】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２０Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、２０Ｃで出発して調製した。

【０４７１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２０Ｅ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、３－ヨード－１，６－ジメチル－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンおよび２０Ｄで出発して調製した。

【化１０９】



【０４７２】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（２０）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２０Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 648.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H),6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 0.9 Hz,1H), 6.42 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 4.76 (d, J =12.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 2H), 3.49 (d, J = 1.2Hz, 3H), 3.07 (dt, J = 14.5, 5.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例２１

【０４７３】

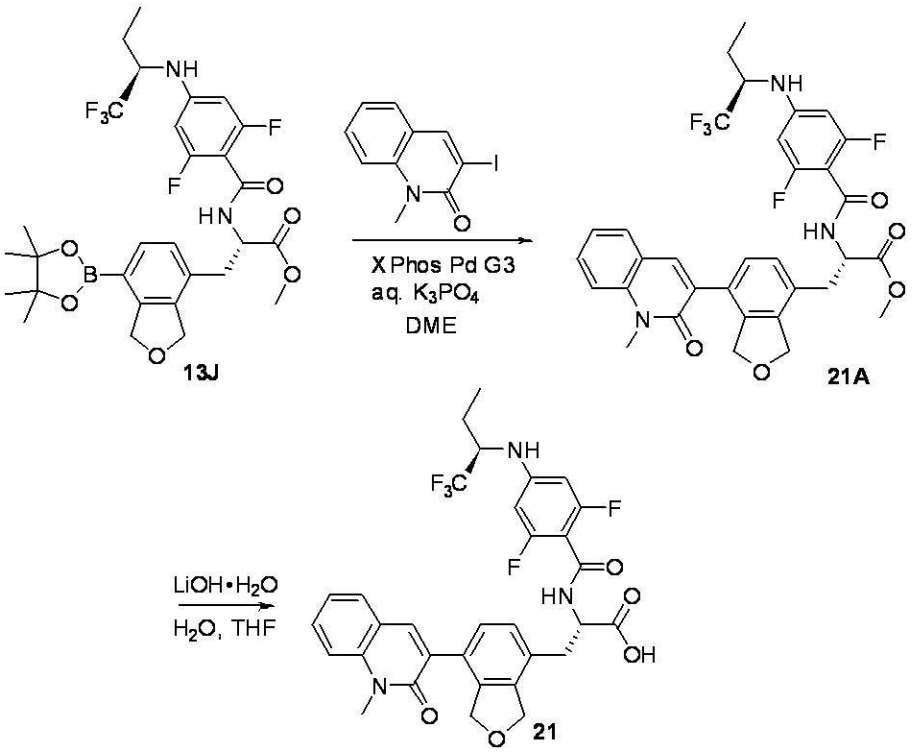
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２１Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、３－ヨード－１－メチルキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび１３Ｊで出発して調製した。

【０４７４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（２１）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２１Ａで出発して調製した。MS (m/z) 630.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H),7.79 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d,J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 6.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J =11.5 Hz, 2H), 5.11 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.59 (td, J= 8.7, 4.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 14.4,5.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.3, 9.5 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 13.7, 7.2, 3.3 Hz,1H), 1.53 (ddd, J

= 13.8, 10.4, 7.2 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【化１１０】



実施例２２

【０４７５】

３－クロロ－１，４，６－トリメチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（２２Ａ）の合成：３－クロロ－４，６－ジメチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（４８６ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）のＤＭＥ中の撹拌溶液に、K_2CO_3（４２６ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．１９ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を２時間還流させた。ＥｔＯＡｃおよび水をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、ＤＣＭ中のＭｅＯＨ（０～３０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０４７６】

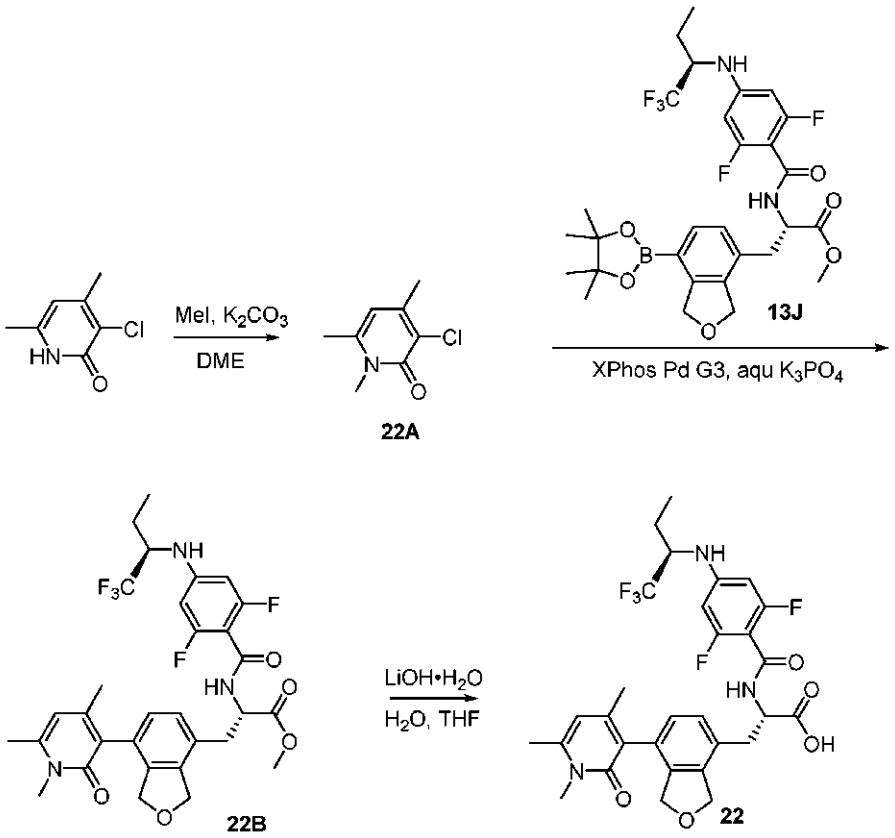
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，４，６－トリメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２２Ｂ）の合成：　表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２２Ａおよび１３Ｊで出発して調製した。

【０４７７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，４，６－トリメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（２２）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２２Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 608.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.76 (s, 1H), 8.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J =8.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.44 (dd, J =11.4, 3.1 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.09 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.86 - 4.78 (m,1H), 4.60 (dd, J = 18.3, 8.4 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H),3.06 (dd, J = 14.5, 4.9 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 14.7, 9.8, 5.4 Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 1 .86 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 1H),0.93 (t, J = 7

.3 Hz, 3H)。

【化１１１】



実施例２３

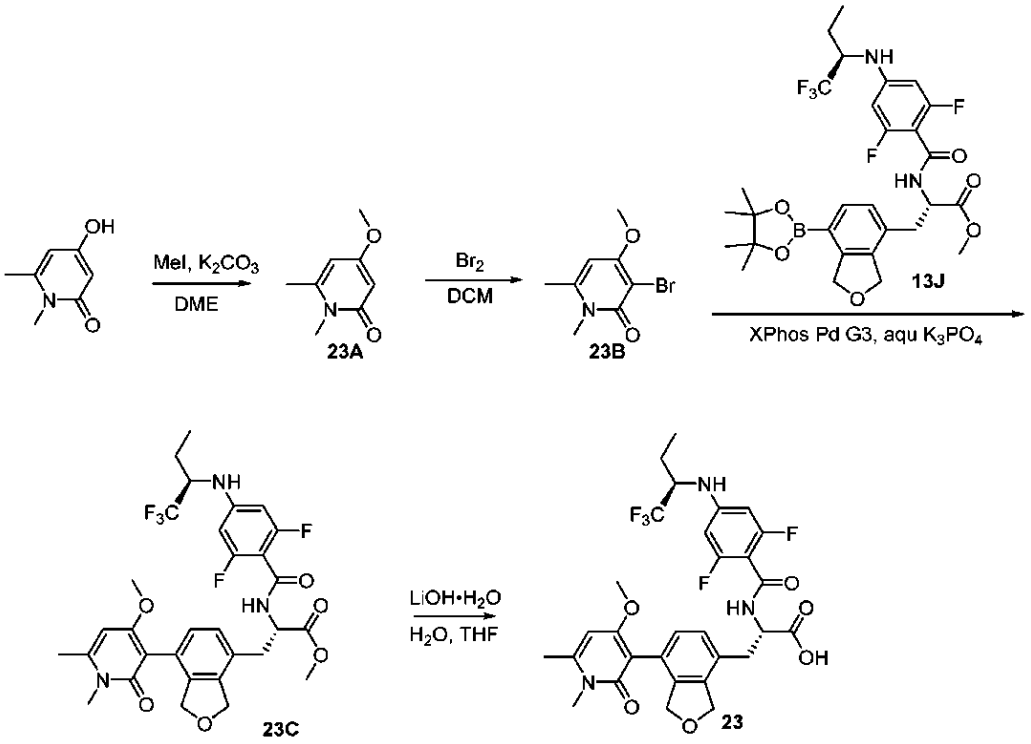
【０４７８】

４－メトキシ－１，６－ジメチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（２３Ａ）の合成： ４－ヒドロキシ－１，６－ジメチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（２５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１３．８ｍＬ）中の撹拌溶液に、K_2CO_3（７４５ｍｇ、５．４ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．３４ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を１６時間撹拌した。この混合物を濃縮し、次いでＤＣＭおよび水を添加した。その水層を分離し、そしてＤＣＭで抽出した（２回）。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、ＤＣＭ中のＭｅＯＨ（０～２０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０４７９】

３－ブロモ－４－メトキシ－１，６－ジメチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（２３Ｂ）の合成： －４０℃に冷却した、２３Ａ（２１５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２８ｍＬ）中の撹拌溶液に、Br_2（０．０７２ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７ｍＬ）中の溶液を滴下により添加した。５分後、ａｑ．５％の$NaHSO_3$を添加し、そしてこの反応混合物を室温まで１５分間昇温させた。水をこの反応混合物に添加した。その水層をＤＣＭで抽出した（２回）。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を、ＤＣＭ中のＭｅＯＨを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【化１１２】



【０４８０】

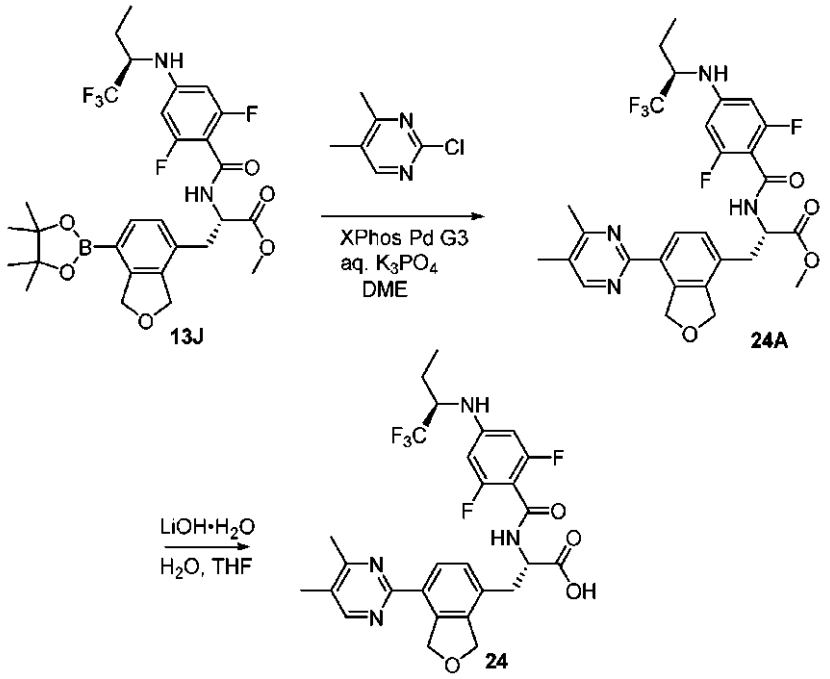
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（４－メトキシ－１，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２３Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２３Ｂおよび１３Ｊで出発して調製した。

【０４８１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（４－メトキシ－１，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（２３）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２３Ｃで出発して調製した。MS (m/z) 624.3 [M+H]$^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H),7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 11.5 Hz, 2H),6.31 (s, 1H), 5.13 - 5.00 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.60 - 4.49 (m,1H), 4.31 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 14.5,5.0 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.4, 9.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.78 (ddd, J =13.7, 7.2, 3.2 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.4, 14.1, 7.1 Hz, 1H), 0.93 (t, J =7.3 Hz, 3H)。

実施例２４

【化１１３】



【０４８２】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（４，５－ジメチルピリミジン－２－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２４Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２－クロロ－４，５－ジメチルピリミジンおよび１３Ｊで出発して調製した。

【０４８３】

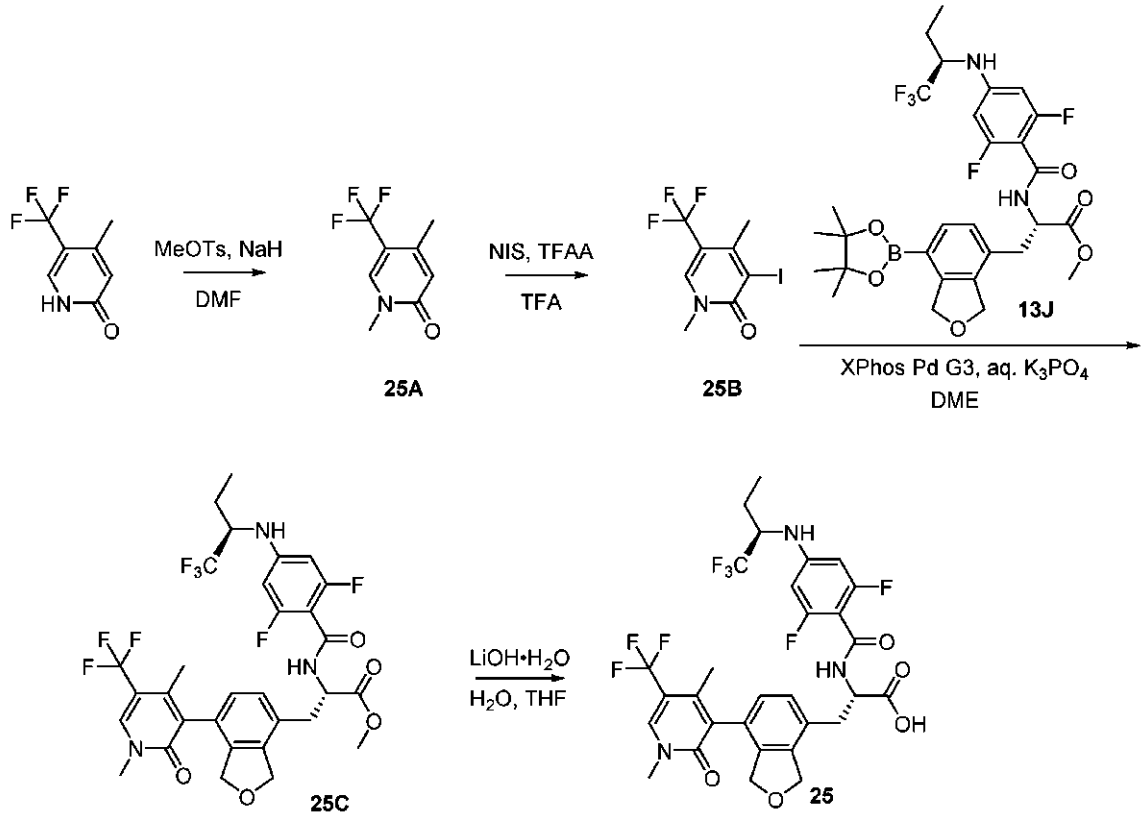
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（４，５－ジメチルピリミジン－２－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（２４）の合成：表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２４Ａで出発して調製した。MS (m/z) 579.2 $[M+H]^+$。1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.23(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.45(d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.44 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 4.62 (ddd,J = 10.1, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.4, 4.7Hz, 1H), 2.99 - 2.79 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.76 (dtd, J = 14.3,7.3, 3.2 Hz, 1H), 1.53 (ddd, J = 13.8, 10.4, 7.2 Hz, 1H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz,3H)。

実施例２５

【０４８４】

１，４－ジメチル－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（２５Ａ）の合成： ４－メチル－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ中の撹拌溶液に、ＮａＨ（２５ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を３０分間撹拌し、この時点で、発泡が止んだ。この反応混合物を０℃まで冷却し、そしてｐ－トルエンスルホン酸メチル（１１６ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。４時間後、この反応混合物を室温まで昇温させ、減圧下で濃縮し、そしてＨｅｘ／ＥＡ ０～１００％で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た。

【化１１４】



【０４８５】

３－ヨード－１，４－ジメチル－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（２５Ｂ）の合成： ２５Ａ（０．７２ｇ、４ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（０．８ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＦＡＡ（１．６ｇ、８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を密封バイアル内で１００℃で５分間加熱し、その後、ＮＩＳ（１．０８ｇ、５ｍｍｏｌ）を添加し、そして６０℃で３時間さらに加熱した。この反応混合物を冷却し、そしてＴＦＡを減圧下で除去した。その残渣をＥＡに溶解させ、そして飽和重炭酸ナトリウム、次いでブラインで洗浄した。その有機層を濾過し、次いで濃縮して、表題化合物をさらに精製せずに得た。

【０４８６】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，４－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２５Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２５Ｂおよび１３Ｊで出発して調製した。

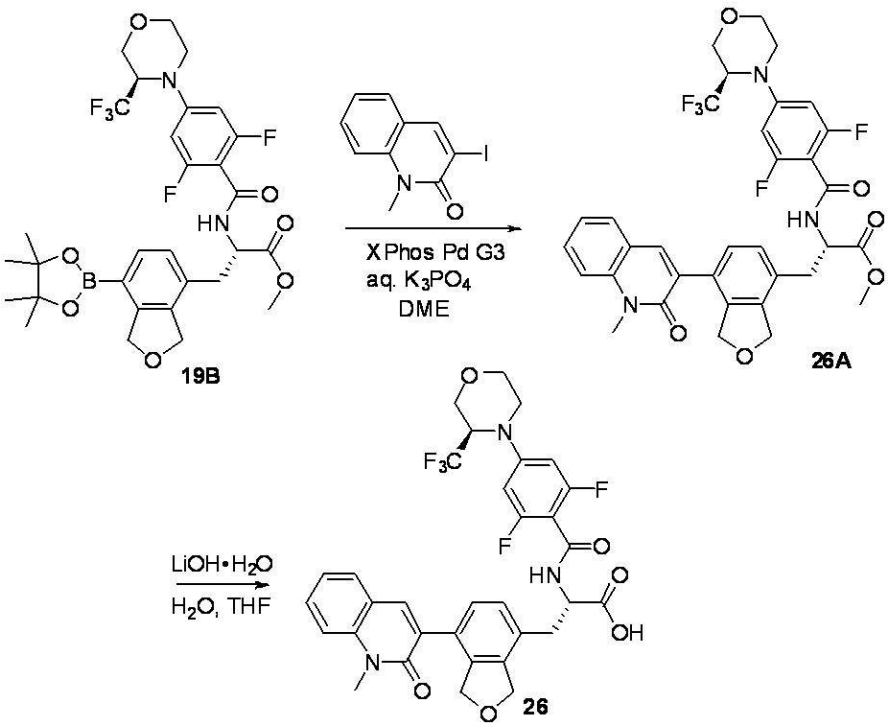
【０４８７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，４－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（２５）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２５Ｃで出発して調製した。ＭＳ（ｍ/ｚ）676.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.20 (t, J =7.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 4.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.45(dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 2H), 5.18 - 5.02 (m, 2H), 4.81 - 4.61 (m, 3H), 4.36 -4.26 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 14.5, 5.3

Hz, 1H), 2.94(dt, J = 14.4, 9.2 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.78 (ddd, J = 13.9, 7.2,3.1 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.5, 14.4, 7.5 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例２６

【化１１５】



【０４８８】

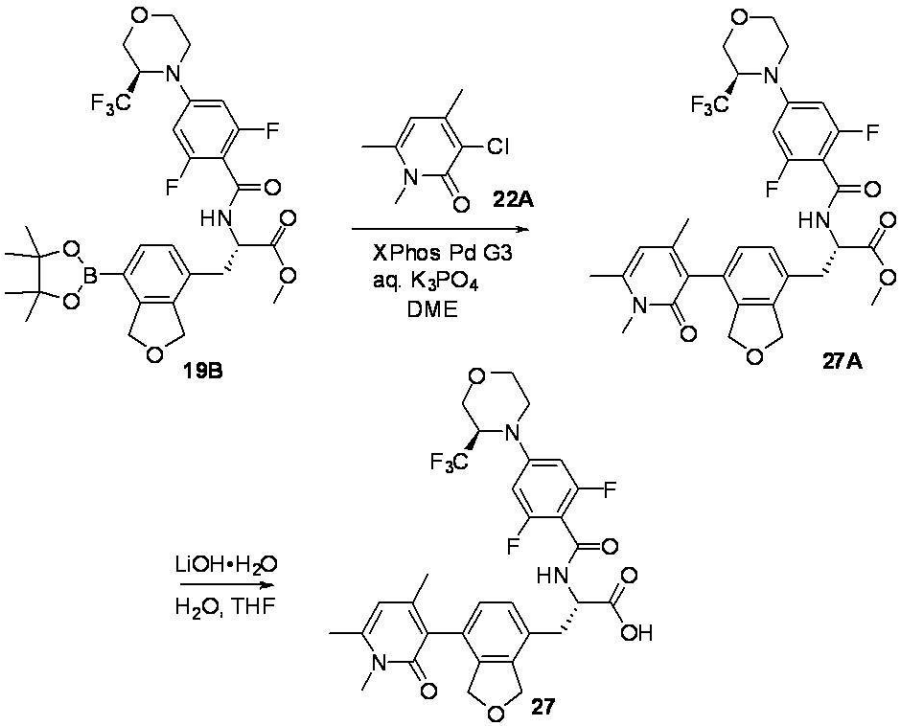
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２６Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１９の化合物１９Ｃの合成について提示された方法に従って、３－ヨード－１－メチルキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび１９Ｂで出発して調製した。

【０４８９】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（２６）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２６Ａで出発して調製した。MS (m/z) 658.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H),7.79 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d,J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 6.78 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 5.19 - 5.04(m, 2H), 4.99 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.91 (dt, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 4.62 (ddd,J = 9.6, 7.9, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.6, 3.7Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.30 - 3.19(m, 2H), 3.10 (dd, J = 14.3, 5.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 14.3, 9.6 Hz, 1H)。

実施例２７

【化１１６】



【０４９０】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，４，６－トリメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２７Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１９の化合物１９Ｃの合成について提示された方法に従って、２２Ａおよび１９Ｂで出発して調製した。

【０４９１】

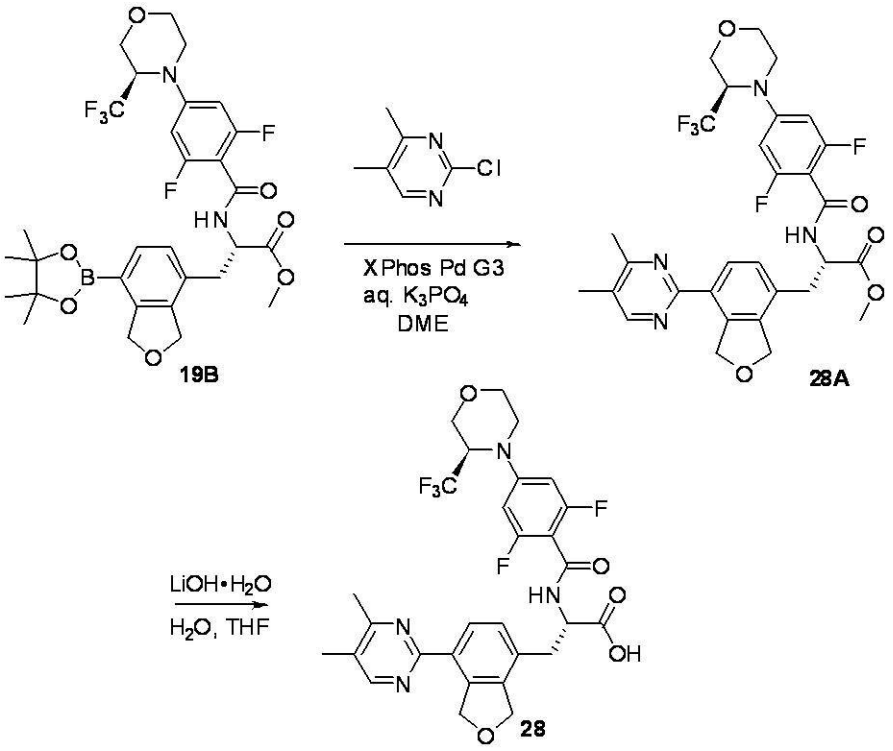
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，４，６－トリメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（２７）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２７Ａで出発して調製した。MS (m/z) 636.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), 8.85 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.13(m, 1H), 6.91 (dd, J = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 2H), 6.11(s, 1H), 5.09 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m,1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.4, 3.7Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.41 (s,3H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.4, 4.9 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J =14.8, 9.9, 5.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.86 (d, J = 7.7 Hz, 3H)。

実施例２８

【０４９２】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（４，５－ジメチルピリミジン－２－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２８Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１９の化合物１９Ｃの合成について提示された方法に従って、２－クロロ－４，５－ジメチルピリミジンおよび１９Ｂで出発して調製した。

【化１１７】



【０４９３】

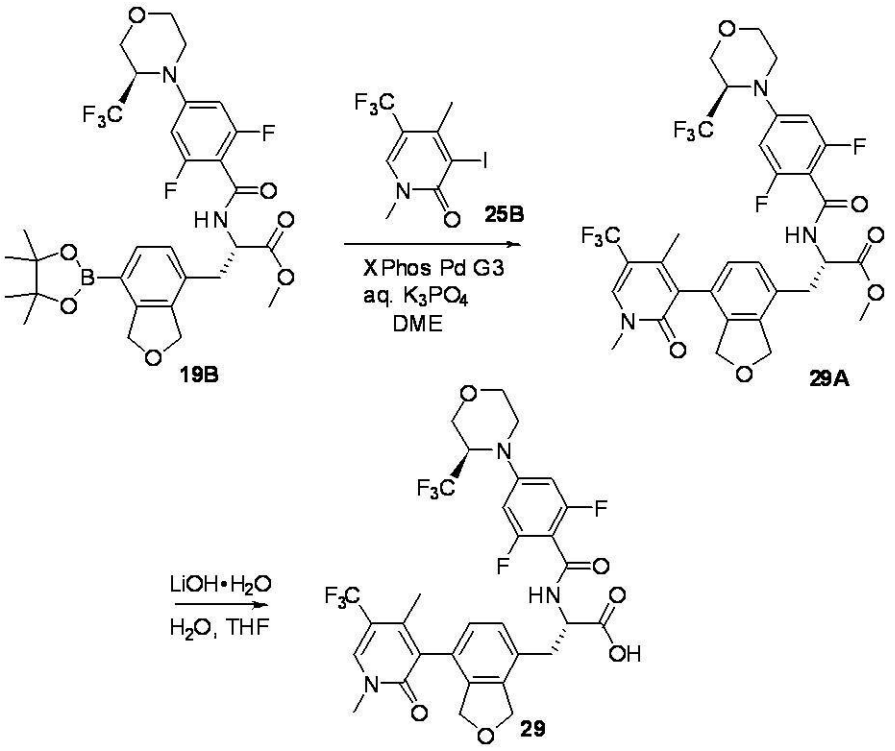
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（４，５－ジメチルピリミジン－２－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（２８）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２８Ａで出発して調製した。MS (m/z) 607.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 0.9 Hz, 1H),8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 11.7 Hz, 2H),5.45 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.18 - 5.05 (m, 2H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.65 (ddd,J = 10.1, 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 12.8, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J =11.5, 4.0 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 12.9, 4.1, 2.2 Hz, 1H), 3.55 (td, J = 11.9,3.3 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.24 (dt, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J= 14.3, 4.7 Hz, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

実施例２９

【０４９４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，４－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（２９Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１９の化合物１９Ｃの合成について提示された方法に従って、２５Ｂおよび１９Ｂで出発して調製した。

【化１１８】



【０４９５】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，４－ジメチル－２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（２９）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２９Ａで出発して調製した。MS (m/z) 690.3 [M+H]$^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.22 (dd, J =12.3, 7.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 11.6, 3.6 Hz, 2H),5.11 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.91 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H),4.65 (ddd, J = 22.4, 11.0, 4.7 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J= 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.50 (s, 3H),3.43 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.7, 4.7Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 14.5, 10.3 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

実施例３０

【０４９６】

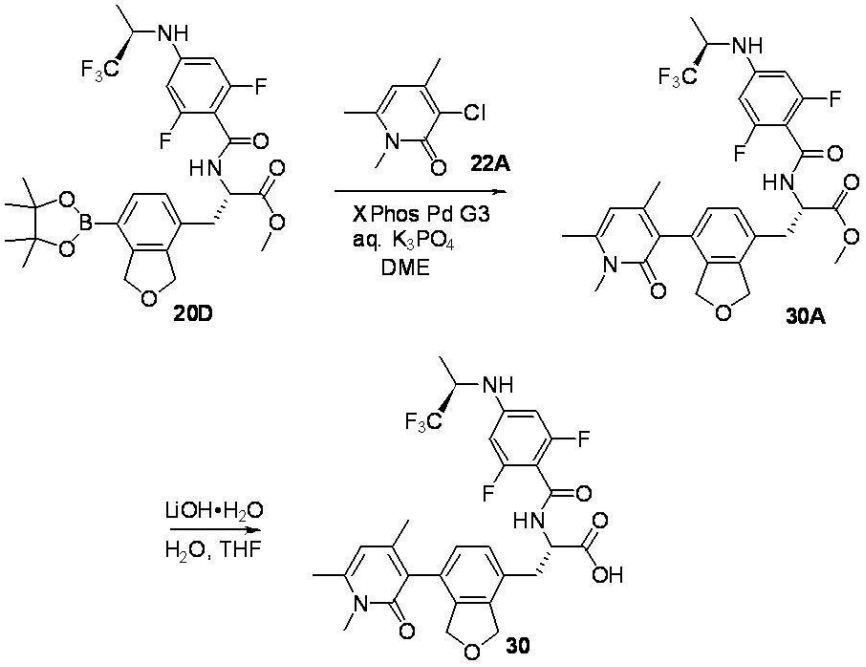
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，４，６－トリメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（３０Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例２０の化合物２０Ｅの合成について提示された方法に従って、２０Ｄおよび２２Ａで出発して調製した。

【０４９７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（７－（１，４，６－トリメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（３０）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、２９Ａで出発して調製した。MS (m/z) 594.2 [M+H]$^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.3 Hz,1H), 6.91 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J =11.2, 2.9 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.09 (q, J = 13.0, 12.3 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 12

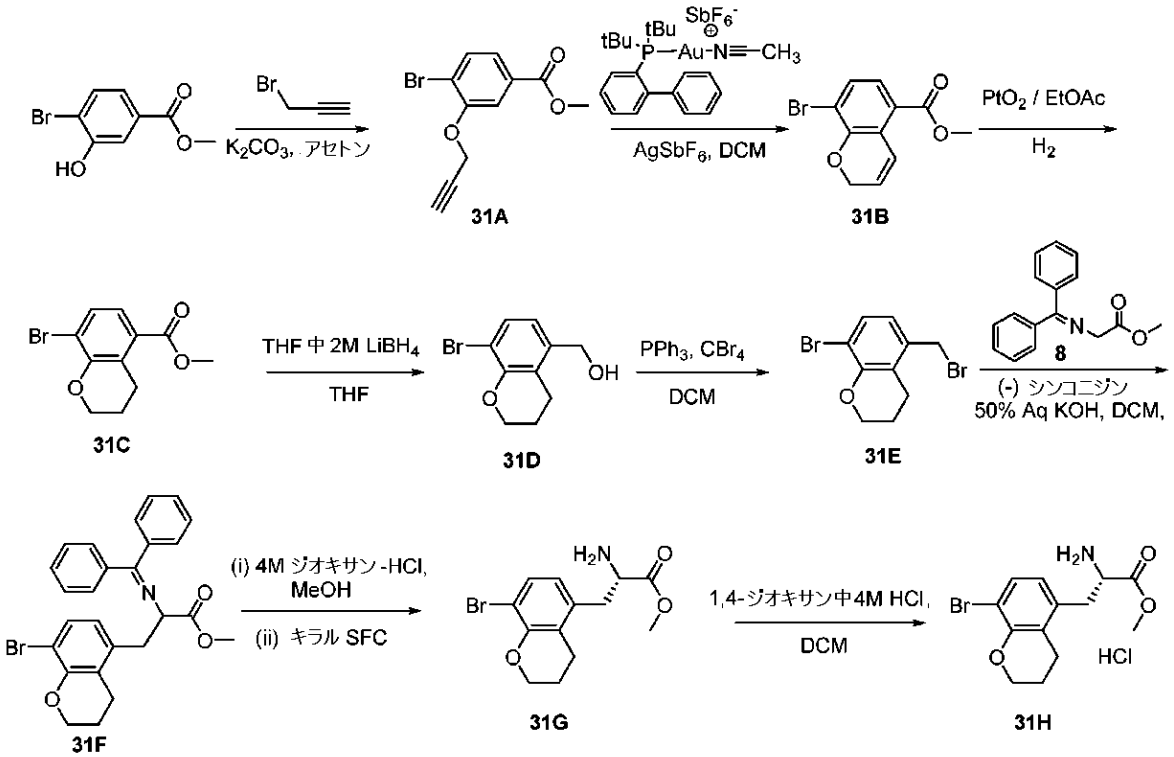
.2Hz, 1H), 4.71 - 4.43 (m, 3H), 3.41 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.06 (dd, J = 14.5, 4.9Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 14.9, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 1.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 3H)。

【化１１９】



実施例３１

【化１２０】



【０４９８】

４－ブロモ－３－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）安息香酸メチル（３１Ａ）の合成： ４－ブロモ－３－ヒドロキシ安息香酸メチル（２００ｇ、８６５．８ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（２３９ｇ、１７３１．３ｍｍｏｌ）のアセトン（１５００ｍＬ）中の撹拌懸濁物に、トルエン中８０％の臭化プロパルギル（１９３ｍＬ、１２９８．１ｍｍ

ｏｌ）を添加した。５０℃で８時間撹拌した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、この混合物を濾別し、そして減圧下でエバポレートした。得られた物質をペンタンでさらに洗浄して、３１Ａを得た。

【０４９９】

８－ブロモ－２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸メチル（３１Ｂ）の合成： （アセトニトリル）［（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン］金（Ｉ）ヘキサフルオロアンチモネート（１．８ｇ、２．３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、アルミニウム箔で覆った丸底フラスコ内で、銀ヘキサフルオロアンチモネート（０．６４ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。この反応混合物に、化合物３１Ａを一度に添加し、得られたものを室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、３１Ｂを得た。この粗製化合物を全く精製せずに次の工程に使用した。

【０５００】

８－ブロモクロマン－５－カルボン酸メチル（３１Ｃ）の合成： 酸化白金（１．２５ｇ、５ｍｏｌ％）のＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）中の撹拌懸濁物に、化合物３１Ｂ（２５ｇ、９３．３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を、バルーン圧下で室温で８時間水素化した。完了後、この反応混合物をセライトのパッドで濾過し、その濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質を、１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中５％のＥｔＯＡｃで溶出して精製して、化合物３１Ｃを得た。

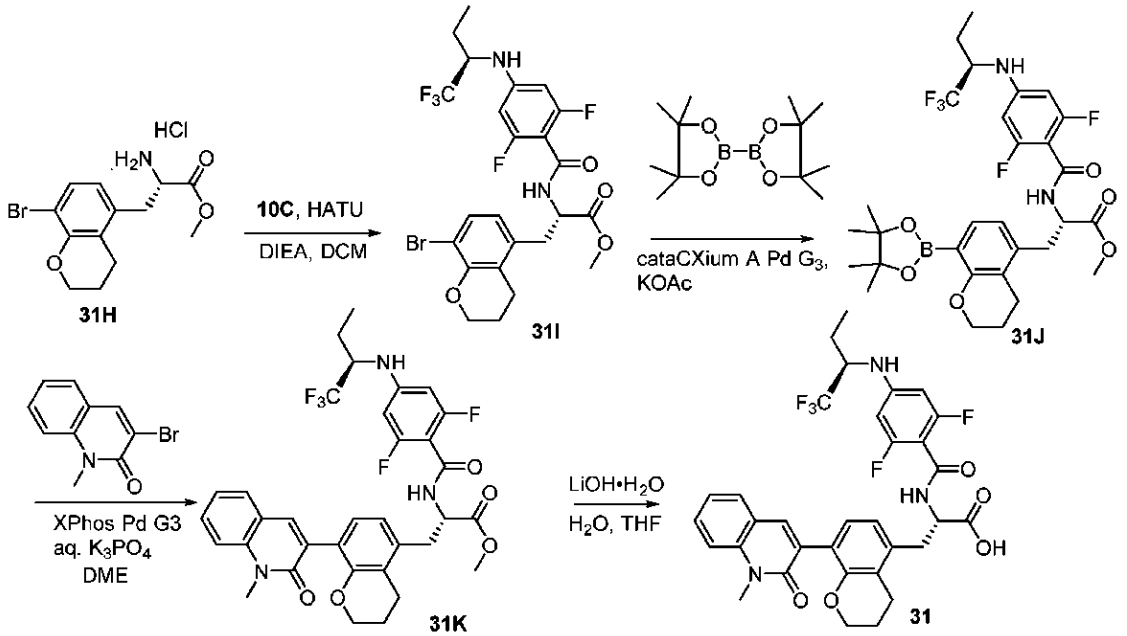
【０５０１】

（８－ブロモクロマン－５－イル）メタノール（３１Ｄ）の合成： 化合物３１ＣのＴＨＦ（２００ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＨＦ中２ＭのＬｉＢＨ$_4$（１１１ｍＬ、２２２ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加し、この反応混合物を４０℃で４時間加熱した。この時間の後に、この反応混合物を０℃まで冷却し、氷水でクエンチし、そして３０分間撹拌した。この混合物を、ａｑ．２Ｎ ＨＣｌを使用してｐＨ約４～５に調整し、そして４０℃まで２時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして飽和ＮａＨＣＯ$_3$を使用してｐＨ約８に調整し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質を、１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中３０％のＥｔＯＡｃで溶出して精製して、化合物３１Ｄを得た。

【０５０２】

８－ブロモ－５－（ブロモメチル）クロマン（３１Ｅ）の合成： 化合物３１Ｄ（２５ｇ、１０３．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、トリフェニルホスフィン（４０．５９ｇ、１５４．９ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（５１．３８ｇ、１５４．９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、そしてこの反応混合物を室温で１時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質を、１００～２００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中４～１０％のＥｔＯＡｃで溶出して精製して、化合物３１Ｅを得た。

【化１２１】



【０５０３】

３－（８－ブロモクロマン－５－イル）－２－（（ジフェニルメチレン）アミノ）プロパン酸メチル（３１Ｆ）の合成： ２－（（ジフェニルメチレン）アミノ）酢酸メチル（１６ｇ、６３．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４８０ｍＬ）中の撹拌溶液に、（－）－シンコニジン（１．８６ｇ、６．３１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物に、５０％のＫＯＨ水溶液（１２８ｍＬ）および化合物３１Ｅ（２４ｇ、７８．９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた反応混合物を室温で６時間撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、そして１５分間撹拌した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、化合物３１Ｆを得た。この粗製化合物を全く精製せずに次の工程に使用した。

【０５０４】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－ブロモクロマン－５－イル）プロパン酸メチル（３１Ｇ）の合成： ３１Ｆ（７０ｇ、１４６．８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３５０ｍＬ）中の撹拌懸濁物に、１，４－ジオキサン中４ＭのＨＣｌ（４９０ｍＬ）を０℃で添加した。この反応混合物を室温で３日間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、水に溶解させ、そしてＥｔＯＡｃで洗浄した。その水層を分離し、そして飽和$NaHCO_3$を使用してｐＨ約８に調整し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、そいて減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質を、２３０～４００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてＤＣＭ中４％のＭｅＯＨで溶出した。得られた物質を、５μ Ｌｕｘ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－２（３０×２５０ｍｍ）カラムを使用するキラルＳＦＣにより精製し、そしてCO_2中３０％の（ＭｅＯＨ中１５ｍＭのメタノール性アンモニア）で溶出して、化合物３１Ｇを得た（所望の化合物はＳＦＣからのピーク－１である）。

【０５０５】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－ブロモクロマン－５－イル）プロパン酸メチル塩酸塩（３１Ｈ）の合成： 化合物３１Ｇ（２５ｇ、７９．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン中４ＭのＨＣｌ（７９ｍＬ、３１７．８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。この反応混合物を室温で１時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物３１Ｈを得た。

【０５０６】

（Ｓ）－３－（８－ブロモクロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）プロパ

ン酸メチル（３１Ｉ）の合成： 表題化合物を、実施例１０の化合物１０Ｄの合成について提示された方法に従って、１０Ｃおよび３１Ｈで出発して調製した。

【０５０７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（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）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（３１Ｊ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、３１Ｉで出発して調製した。

【０５０８】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（３１Ｋ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、３－ブロモ－１－メチルキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび３１Ｊで出発して調製した。

【０５０９】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（３１）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、３１Ｋで出発して調製した。MS (m/z) 644.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H),7.71 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.6, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d,J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.51 (td, J= 9.1, 4.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.01 (dq, J = 7.5, 5.2, 3.7 Hz,2H), 3.66 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz,1H), 2.78 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.78 (ddd, J = 13.7, 7.3,3.2 Hz, 1H), 1.54 (ddd, J = 13.7, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例３２

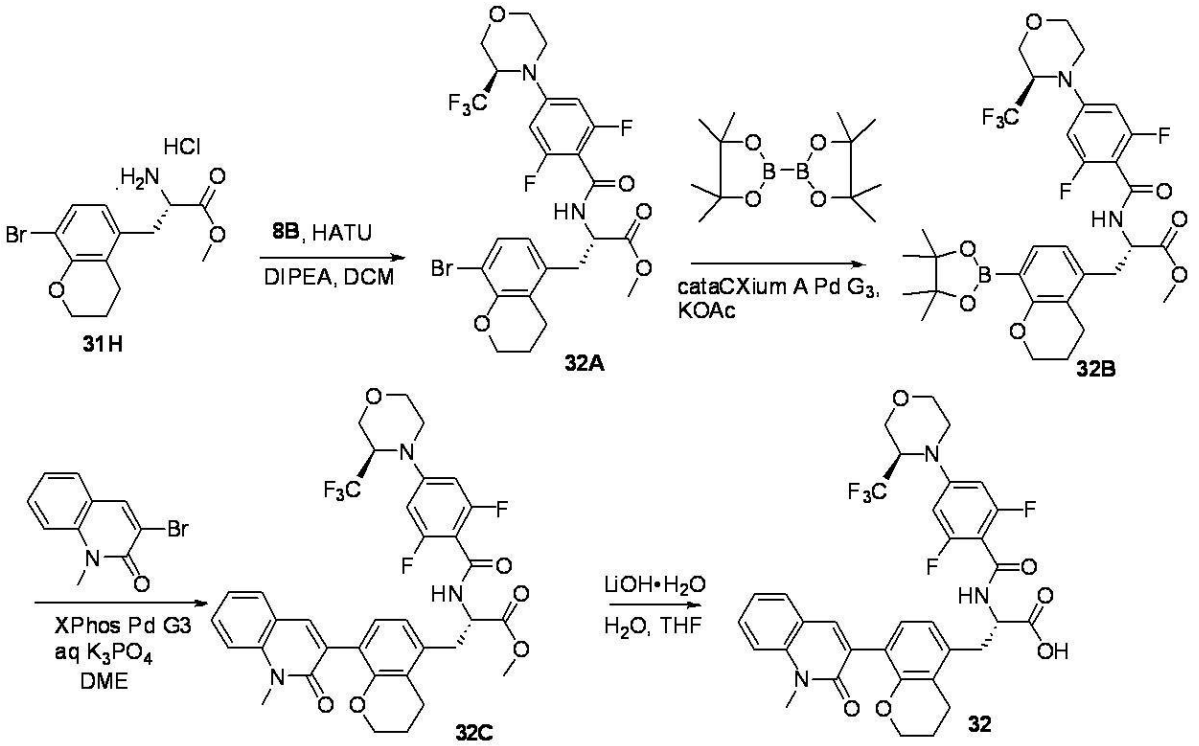
【０５１０】

（Ｓ）－３－（８－ブロモクロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）プロパン酸メチル（３２Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、８Ｂおよび３１Ｈで出発して調製した。

【０５１１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（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）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（３２Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、３２Ａで出発して調製した。

【化１２２】



【０５１２】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（３２Ｃ）の合成：　表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、３－ブロモ－１－メチルキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび３２Ｂで出発して調製した。

【０５１３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（３２）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、３２Ｃで出発して調製した。MS (m/z) 672.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.76 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H),7.71 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d,J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J =7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.54 (ddd, J =9.6, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.02 (td, J = 6.6, 6.0, 3.6Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.66 (s, 3H),3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.25 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.12 (dd,J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 6.8 Hz,2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H)。

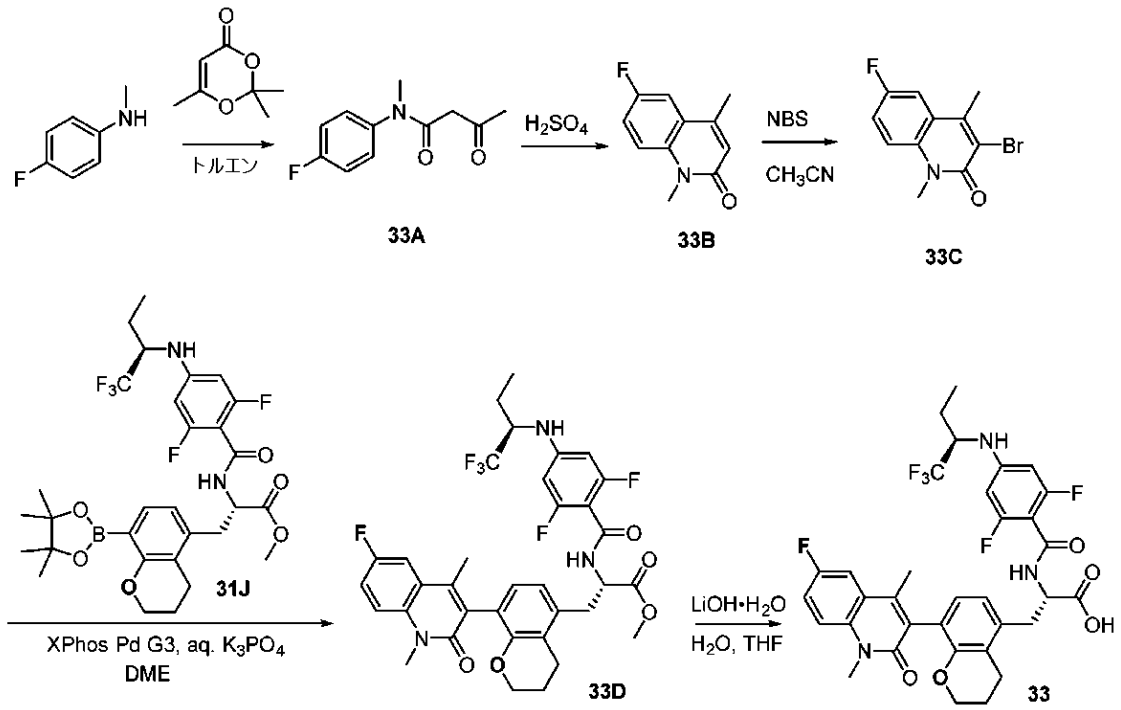
実施例３３

【０５１４】

Ｎ－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－３－オキソブタンアミド（３３Ａ）の合成：　４－フルオロ－Ｎ－メチルアニリン（０．５００ｇ、４．００ｍｍｏｌ）のトルエン（４．０ｍＬ）中の溶液に、１１０℃で、開放バイアル内（アセトン副生成物を蒸発させるため）、２，２，６－トリメチル－４Ｈ－１，３－ジオキシン－４－オン（０．５６８ｇ、４．００ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を１１０℃で３時間加熱した。完了したら、その溶媒を減圧下でエバポレートして除去した。この物質を、ヘキサン中のＥＡを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物（ケト体とエノール

体との混合物）を得た。

【化１２３】



【０５１５】

６－フルオロ－１，４－ジメチルキノリン－２（１Ｈ）－オン（３３Ｂ）の合成： ３３Ａ（０．２５０ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）および濃H_2SO_4（５．５３ｇ、５６．４ｍｍｏｌ）の混合物を９５℃で２時間加熱した。完了したら、この反応混合物を氷上に注いだ。この混合物を濾別して生成物を得、これをさらに精製せずに使用した。

【０５１６】

６－フルオロ－１，４－ジメチルキノリン－２（１Ｈ）－オン（３３Ｃ）の合成： マイクロ波バイアルに、３３Ｂ（０．２１０ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、ＮＢＳ（０．４８９ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）およびCH_3CN（１１ｍＬ）を添加し、そしてこの混合物をマイクロ波内で１００℃で１時間加熱した。この混合物を濾別して表題化合物を得、そしてさらに精製せずに使用した。

【０５１７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（６－フルオロ－１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（３３Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、３３Ｃおよび３１Ｊで出発して調製した。

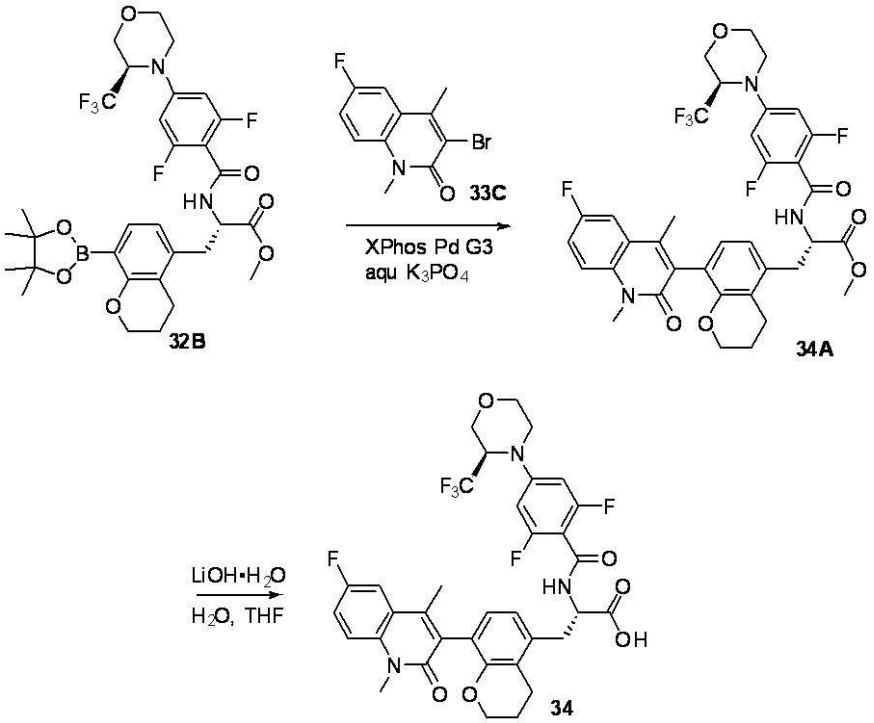
【０５１８】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（６－フルオロ－１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（３３）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、３３Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 676.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (dd, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 3H),6.91 - 6.70 (m, 3H), 6.46 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 2H), 4.57 (dtd, J = 13.7, 9.2,8.5, 4.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.97 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 1.5 Hz,3H), 3.11 (ddd, J = 19.2, 14.5, 4.6 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 19.9, 14.5, 10.0Hz, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 2H), 2.14 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 6.1 Hz,2H), 1.77 (d, J = 4.9 Hz,

1H), 1.60 - 1.44 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例３４

【化１２４】



【０５１９】

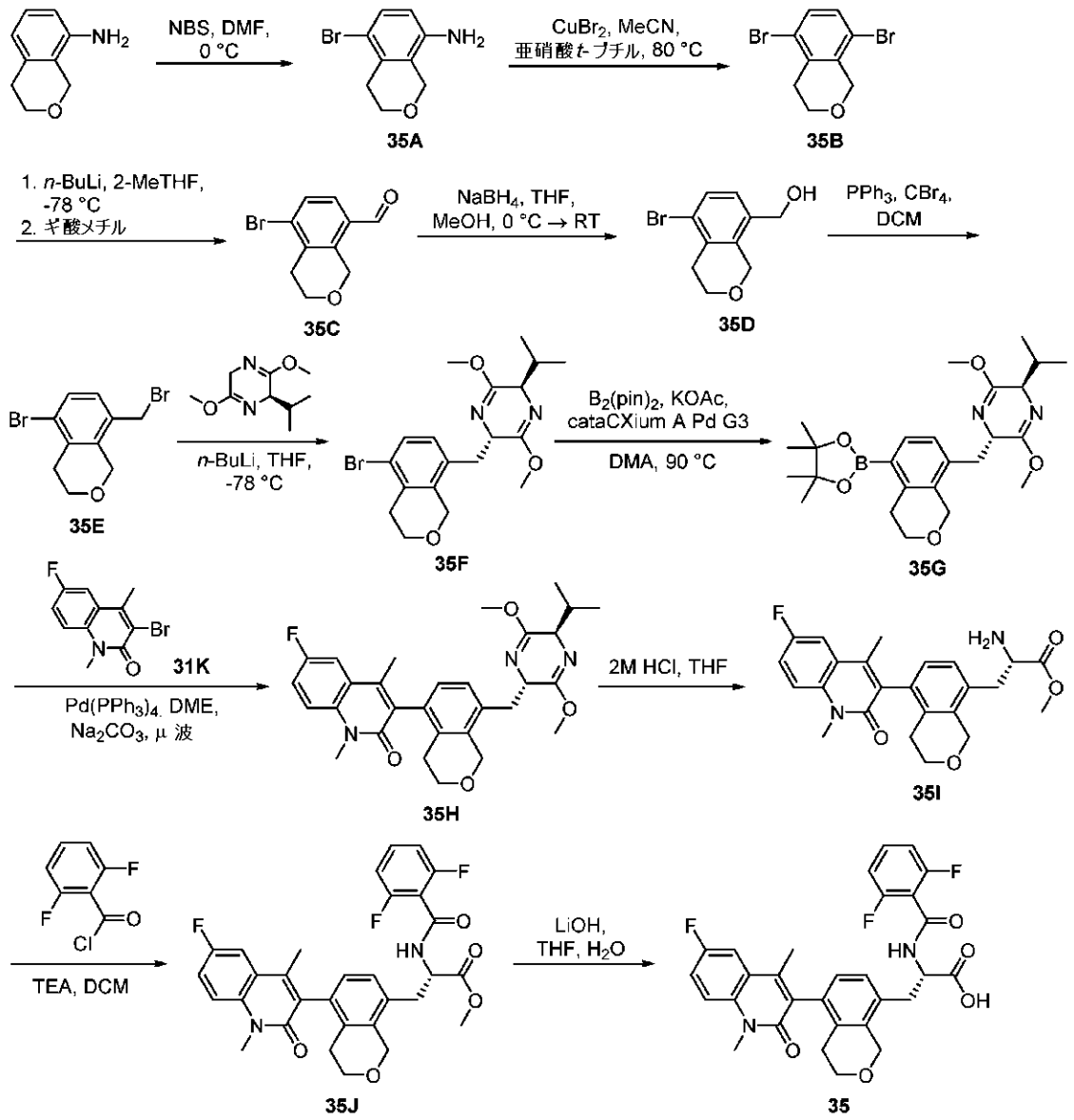
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（６－フルオロ－１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（３４Ａ）の合成：　表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、３３Ｃおよび３２Ｂで出発して調製した。

【０５２０】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（６－フルオロ－１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（３４）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、３４Ａで出発して調製した。MS (m/z) 704.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 10.1,2.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 6.90 - 6.71 (m, 4H), 4.91 (d, J = 8.5 Hz,1H), 4.68 - 4.51 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 8.1, 6.6 Hz,3H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.56 (t, J = 12.3 Hz,1H), 3.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 19.5,14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 23.7, 14.5, 10.0 Hz, 1H), 2.78 (q, J = 8.0,7.2 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H)。

実施例３５

【化１２５】



【０５２１】

５－ブロモイソクロマン－８－アミン（３５Ａ）の合成： イソクロマン－８－アミン（２．０７ｇ、１１．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２２．３ｍＬ）中の撹拌溶液に、０℃でＮ－ブロモスクシンイミド（２．１８ｇ、１２．１６ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で５分間撹拌した後に、この反応物を水およびＥｔＯＡｃで希釈した。水層を抽出し、そしてその有機層を無水$MgSO_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を、ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０５２２】

５，８－ジブロモイソクロマン（３５Ｂ）の合成： 臭化銅（ＩＩ）（７５６．９ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（１５．５８ｍＬ）中の撹拌溶液に、N_2下でｔｅｒｔ－ブチルニトリル（０．４４ｍＬ、３．７３ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。これに３５Ａ（７７２．９ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（７．７９ｍＬ）中の溶液を添加した。この反応物を８０℃でN_2下で２時間撹拌した。室温まで冷却した後に、この反応物を水およびＥｔＯＡｃで希釈した。その水層を抽出し、そしてその有機層を無水$MgSO_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を、ヘキサン中０～５％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０５２３】
５－ブロモイソクロマン－８－カルバルデヒド（３５Ｃ）の合成： ３５Ｂ（１．２９ｇ、４．４２ｍｍｏｌ）の２－ＭｅＴＨＦ（１２．６３ｍＬ）中の撹拌溶液に、$Ｎ_2$で－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中１．６５Ｍ、２．４１ｍＬ、３．９８ｍｍｏｌ）を滴下により添加し、そしてこれを－７８℃で２時間撹拌した。ギ酸メチル（０．５５ｍＬ、８．８４ｍｍｏｌ）を滴下により添加し、そしてこの反応物を－７８℃で４５分間撹拌した。ドライアイス／アセトン浴を外し、そしてこの反応物を１５分間撹拌した。この反応を水でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃで希釈した。その水層を抽出し、そしてその有機層を無水$ＭｇＳＯ_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を、ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０５２４】
（５－ブロモイソクロマン－８－イル）メタノール（３５Ｄ）の合成： ３５Ｃ（２３２．４ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（６．４３ｍＬ）およびＭｅＯＨ（９．６４ｍＬ）中の撹拌溶液に、０℃で水素化ホウ素ナトリウム（３６．５ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を０℃で５分間撹拌し、次いでこれを室温まで昇温させ、この間、４５分間撹拌した。この反応を水でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃで希釈した。その水層を抽出し、そしてその有機層を無水$ＭｇＳＯ_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を、ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０５２５】
５－ブロモ－８－（ブロモメチル）イソクロマン（３５Ｅ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｅの合成について提示された方法に従って、３５Ｄで出発して調製した。

【０５２６】
（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（５－ブロモイソクロマン－８－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（３５Ｆ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ａの合成について提示された方法に従って、３５Ｅで出発して調製した。

【０５２７】
（２Ｒ，５Ｓ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－５－（（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）イソクロマン－８－イル）メチル）－２，５－ジヒドロピラジン（３５Ｇ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、３５Ｆで出発して調製した。

【０５２８】
６－フルオロ－３－（８－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル）メチル）イソクロマン－５－イル）－１，４－ジメチルキノリン－２（１Ｈ）－オン（３５Ｈ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、３５Ｇで出発して調製した。

【０５２９】
（Ｓ）－２－アミノ－３－（５－（６－フルオロ－１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）イソクロマン－８－イル）プロパン酸メチル（３５Ｉ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、３５Ｈで出発して調製した。

【０５３０】
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（５－（６－フルオロ－１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）イソクロマン－８－イル）プロパン酸メチル（３５Ｊ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび３５Ｉで出発して調製した。

【０５３１】

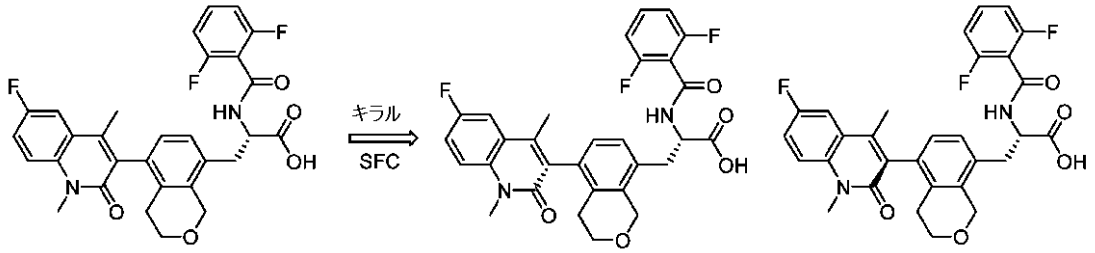
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（５－（６－フルオロ－１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）イソクロマン－８－イル）プロパン酸（３５）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、３５Ｊで出発して調製した。MS (m/z) 551.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (s, 1H), 9.20 (dd, J = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m,2H), 7.15 (dt, J = 15.7, 7.9 Hz, 3H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.73 (m,2H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 3.83 - 3.71 (m, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 1.7 Hz,3H), 3.07 (td, J = 15.7, 4.4 Hz, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.48 - 2.27 (m, 2H),2.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【０５３２】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（（Ｒ）－８－（４－フルオロ－２－メトキシ－６－（トリフルオロメチル）フェニル）キノリン－５－イル）プロパン酸（７）の調製：　６Ｃを、その２つのジアステレオマーアトロプ異性体に、２５％のＥｔＯＨ／ＴＦＡ共溶媒を使用して、５０ｍＬ／分の流量で、ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２１×２５０mmカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した。表題化合物を、最初に溶出するピークとして同定した。MS (m/z) 549.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 9.36 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 5.0,1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78(dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (tt, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, J =14.4, 5.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 4H)。

実施例３６

【化１２６】



35　36　37

【０５３３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（（Ｒ）－８－（４－フルオロ－２－メトキシ－６－（トリフルオロメチル）フェニル）キノリン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（３６）の調製：　３５を、その２つのジアステレオマーアトロプ異性体に、３０％のＭｅＯＨ共溶媒を使用して、３ｍＬ／分の流量で、ＡＤ－Ｈ　４．６×１００mmカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した。表題化合物を、最初に溶出するピークに対応すると同定した。MS (m/z) 551.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 10.0, 3.3 Hz,1H), 7.62 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 3H),6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 2H), 4.68 (ddd, J = 10.1, 8.1, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 15.0, 4.5 Hz,1H), 2.86 (dd, J = 14.8, 10.3 Hz, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 2H), 2.12 (d, J = 6.7Hz, 3H)。

実施例３７

【０５３４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（（Ｒ）－８－（４－フルオロ－２－メトキシ－６－（トリフルオロメチル）フェニル）キノリン－５－イル）プロパ

ン酸アトロプ異性体２（３７）の調製：　３５を、その２つのジアステレオマーアトロプ異性体に、３０％のＭｅＯＨ共溶媒を使用して、３ｍＬ／分の流量で、ＡＤ－Ｈ　４．６×１００mmカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した。表題化合物を、２番目に溶出するピークに対応するアトロプ異性体２と同定した。MS (m/z) 551.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.90 (s, 1H), 9.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J =10.1, 2.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.13(t, J = 7.8 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.65(ddd, J = 10.3, 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.78 (dp, J = 12.0, 5.8 Hz, 2H), 3.66 (s,3H), 3.09 (dd, J = 14.9, 4.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 14.8, 10.5 Hz, 1H), 2.48 -2.27 (m, 2H), 2.13 (s, 3H)。

実施例３８

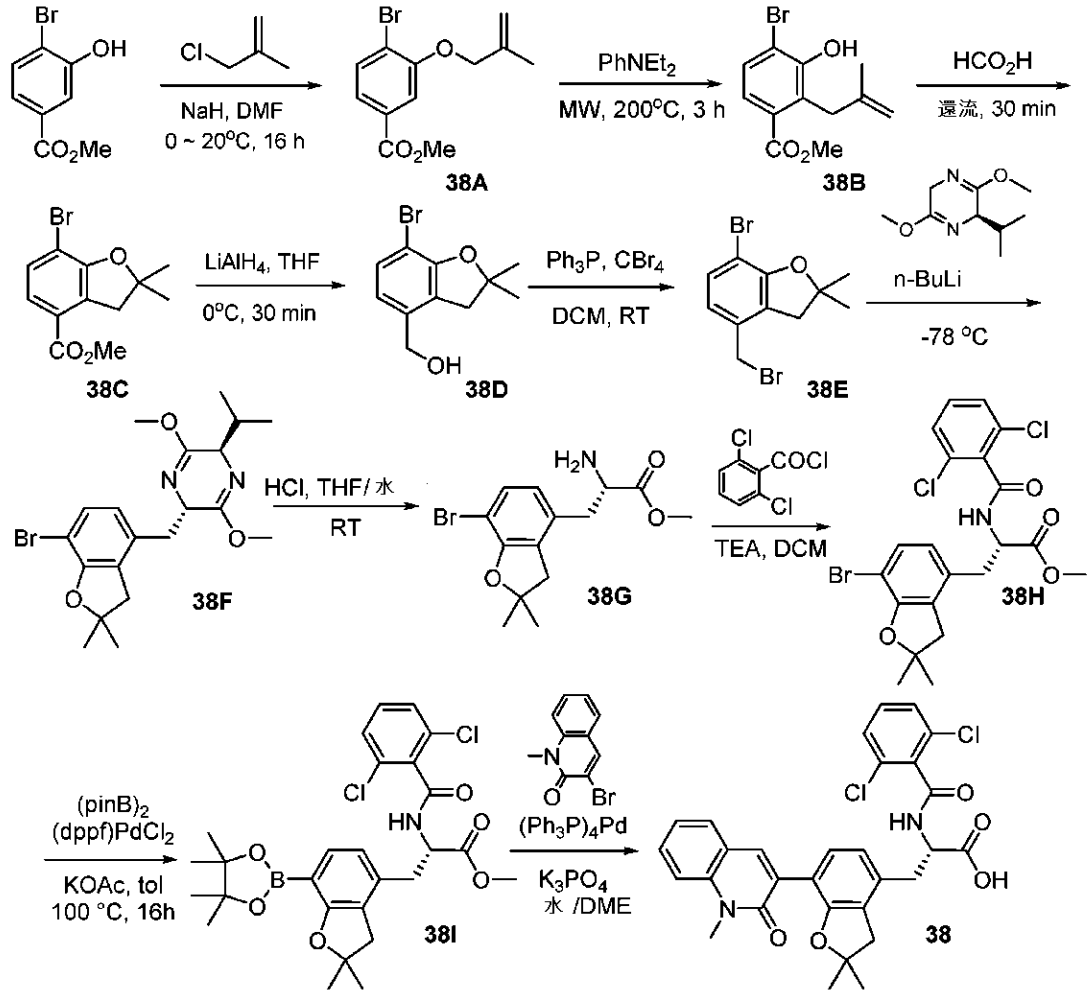
【０５３５】

４－ブロモ－３－（（２－メチルアリル）オキシ）安息香酸メチル（３８Ａ）の合成：４－ブロモ－３－ヒドロキシ安息香酸メチル（５０ｇ、２１６mmｏｌ）のＤＭＦ（３５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、０℃で水素化ナトリウム（鉱油中６０％、９．５２ｇ、２３８mmｏｌ）を添加し、そしてこの反応物をこの温度で１０分間撹拌した。これに、３－クロロ－２－メチルプロパ－１－エン（５４．９ｇ、６０６mmｏｌ）を添加し、この反応物を室温まで温め、そしてこれを１６時間撹拌した。これを５００ｍＬの氷水に注ぎ、そして３：１の石油エーテル／ＥｔＯＡｃで３回抽出した。この抽出物を飽和塩化ナトリウムで２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、表題化合物を得た。

【０５３６】

４－ブロモ－３－ヒドロキシ－２－（２－メチルアリル）安息香酸メチル（３８Ｂ）の合成：　３８Ａ（３１．５ｇ　１１１mmｏｌ）のＮ，Ｎ－ジエチルアニリン（１５７．５ｍＬ）中の溶液をマイクロ波反応器内で２００℃まで３時間加熱した。これを室温まで冷却し、そしてその溶媒を蒸留により除去した。その残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解させ、そして１Ｎの塩酸で６回、そしてブラインで２回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（０～３％のＥｔＯＡｃ／石油エーテル）により精製して、表題化合物を得た。

【化１２７】



【０５３７】

７－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－カルボン酸メチル（３８Ｃ）の合成： ３８Ｂ（１８．０ｇ、６３．１ｍｍｏｌ）のギ酸（１２０ｍＬ）中の撹拌溶液を１００℃まで３０分間加熱した。これを室温まで冷却し、そして得られた物質を濾過により集め、そして水で２回洗浄して、表題化合物を得た。

【０５３８】

（７－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）メタノール（３８Ｄ）の合成： ３８Ｃ（７．６ｇ、２７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、０℃で水素化アルミニウムリチウム（１．０６ｇ、２８ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物をこの温度で３０分間撹拌した。これを０℃で、飽和ａｑ．塩化アンモニウム（２０ｍＬ）の添加によりクエンチした。これにＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を添加し、そしてこれを室温まで温め、そして３０分間撹拌した。その固体を濾過により除去し、そのフィルターケーキをＥｔＯＡｃで４回洗浄した。その濾液と洗浄液とを合わせ、そして減圧中で濃縮した。これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（溶出液５：１の石油エーテル／ＥｔＯＡｃ）により生成して、表題化合物を得た。

【０５３９】

７－ブロモ－４－（ブロモメチル）－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン（３８Ｅ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｅの合成について提示された方法に従って、３８Ｄで出発して調製した。

【０５４０】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（７－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロ

ピラジン（３８Ｆ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ａの合成について提示された方法に従って、３８Ｅで出発して調製した。

【０５４１】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（７－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（３８Ｇ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、３８Ｆで出発して調製した。

【０５４２】

（Ｓ）－３－（７－ブロモ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸メチル（３８Ｈ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジクロロベンゾイルクロリドおよび３８Ｇで出発して調製した。

【０５４３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（２，２－ジメチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）プロパン酸メチル（３８Ｇ）の合成： ３８Ｈ（１．０ｇ、２．０ｍｍｏｌ）のトルエン中の撹拌溶液に、ビス（ピナコラト）ジボロン（０．５６ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＫＯＡｃ（０．５９ｇ、６．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．０８１ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応容器を窒素でフラッシュし、次いで１００℃まで１６時間加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてＨｅｘ中のＥｔＯＡｃ（５～１００％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０５４４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（２，２－ジメチル－７－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロベンゾフラン－４－イル）プロパン酸（３８）の合成： マイクロ波バイアルに、ＤＭＥ（２ｍＬ）中の３８Ｇ（１５０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－メチルキノリン－２（１Ｈ）－オン（７８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（１６ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、およびａｑ．K_3PO_4（０．９６ｍＬ、１Ｍ）を添加した。この反応混合物を１２０℃で３０分間撹拌し、そして減圧下で濃縮した。この物質を集め、次いで逆相ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 565.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.6 Hz, 1H),7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H),7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (td, J= 8.8, 5.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.15 - 2.98 (m, 3H), 2.88 (dd, J = 14.2, 9.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

実施例３９

【０５４５】

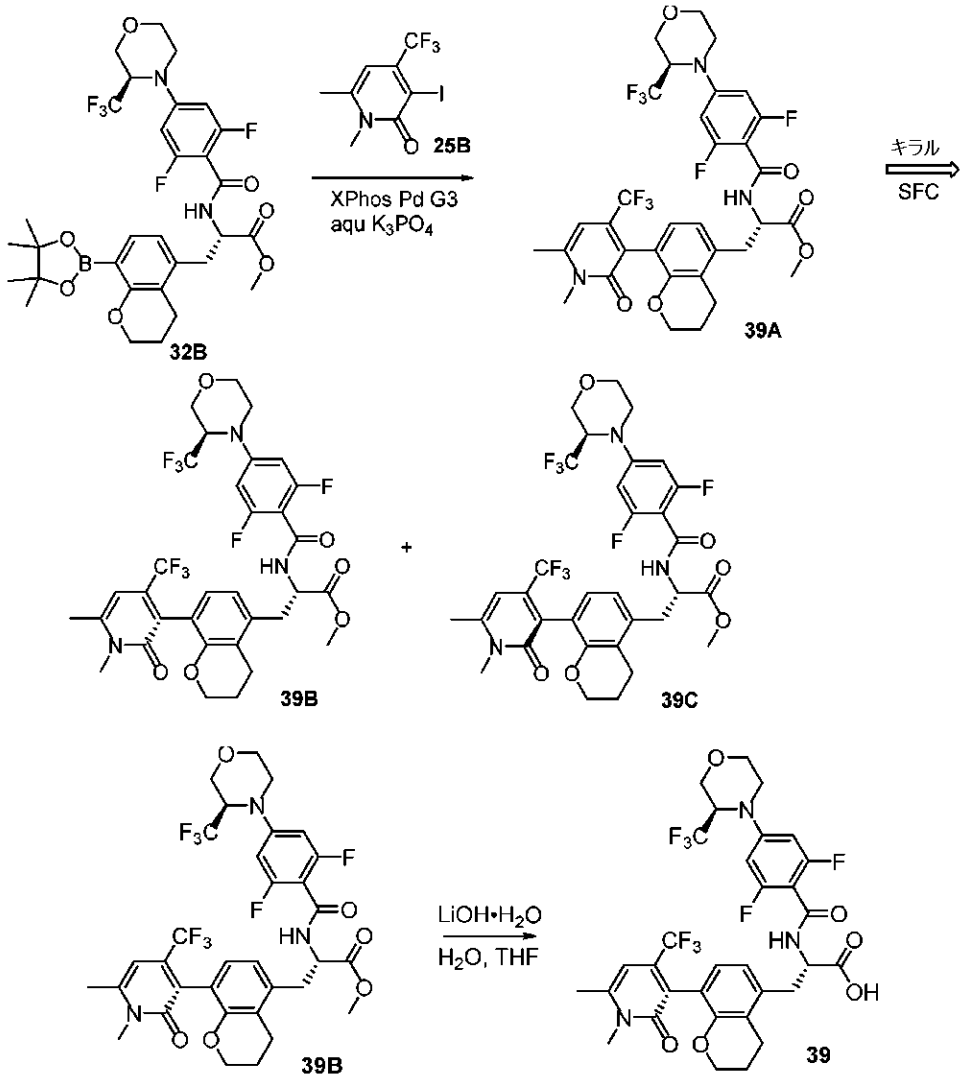
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（３９Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２５Ｂおよび３２Ｂで出発して調製した。

【０５４６】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（３９Ｂ）および（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（３９Ｃ）の調製： ３９Ａを、その

２つのジアステレオマーアトロプ異性体に、３０％のＭｅＯＨ共溶媒を使用して、６０ｍＬ／分の流量で、ＩＣ　２１×２５０ｍｍカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した。表題化合物を、最初および２番目に溶出するピークに対応する、３９Ｂおよび３９Ｃと同定した。

【化１２８】

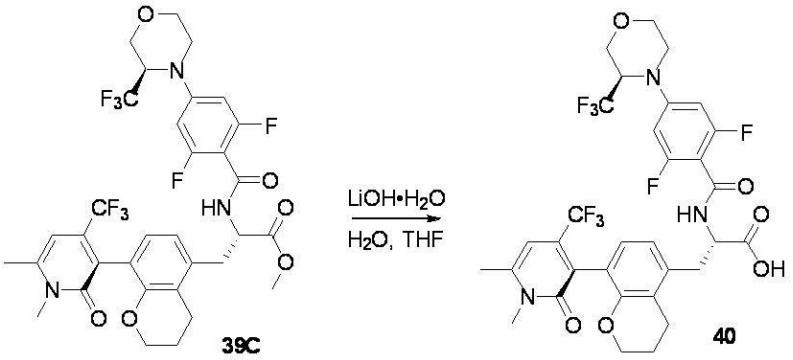


【０５４７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（３９）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、３９Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 704.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (br s, 1H), 8.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 -6.72 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 8.8, 3.6Hz, 1H), 4.57 (td, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (ddt,J = 21.0, 10.6, 5.4 Hz, 3H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H),3.46 (s, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.24 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.09 (dd, J =14.8, 4.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.8, 9.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.45(s, 3H), 1.90 (p, J = 6.1 Hz, 2H)。

実施例４０

【化１２９】



【０５４８】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（４０）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、３９Ｃで出発して調製した。MS (m/z) 704.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (br s, 1H), 8.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 -6.73 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.92 (dd, J = 9.0, 3.6Hz, 1H), 4.55 (td, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (dddd,J = 22.0, 17.3, 8.4, 5.2 Hz, 3H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m,1H), 3.47 (s, 3H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.24 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.08 (dd, J= 14.8, 4.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.8, 9.9 Hz, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.45(s, 3H), 1.91 (d, J = 9.6 Hz, 2H)。

実施例４１

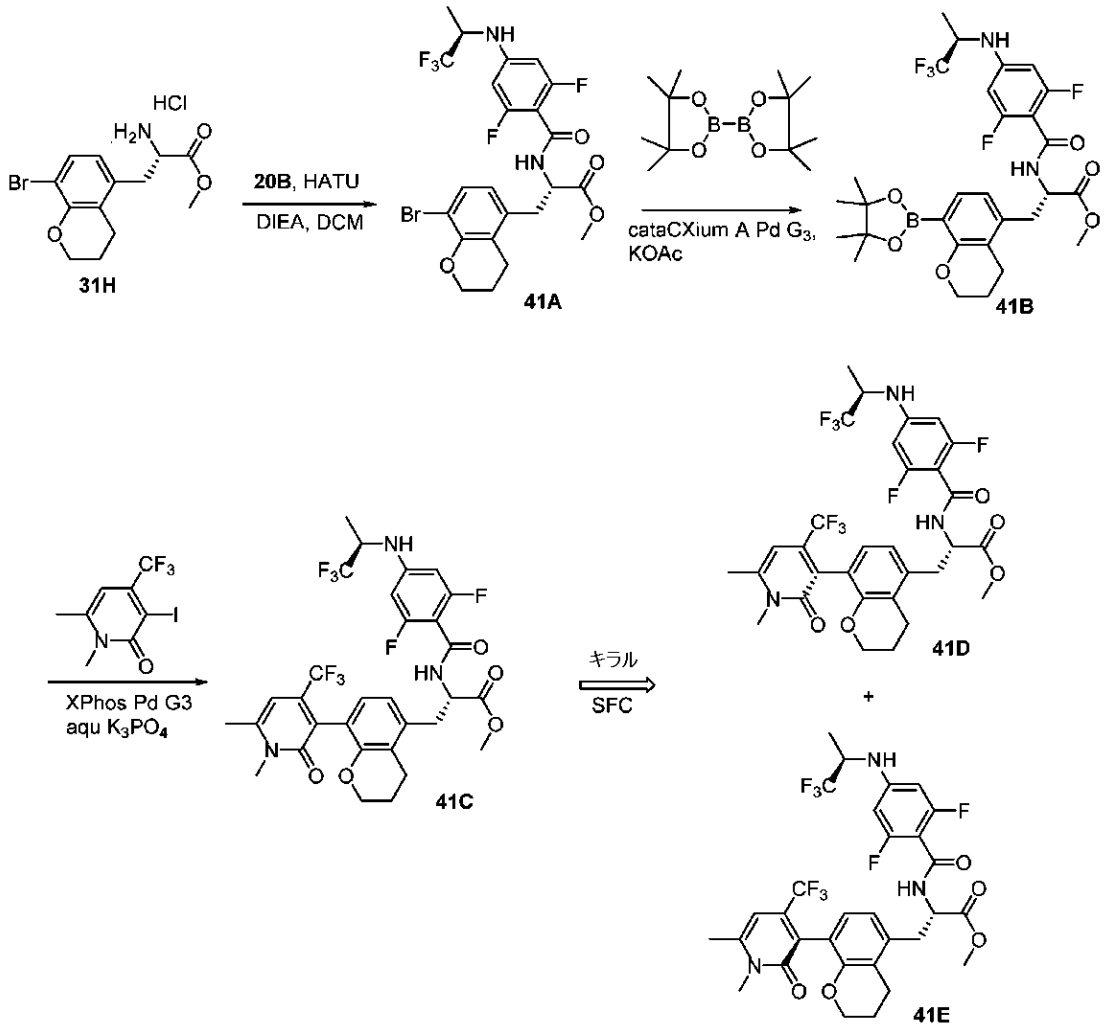
【０５４９】

（Ｓ）－３－（８－ブロモクロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）プロパン酸メチル（４１Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例６の化合物６Ａの合成について提示された方法に従って、３１Ｈおよび２０Ｂで出発して調製した。

【０５５０】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（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）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（４１Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、４１Ａで出発して調製した。

【化１３０】



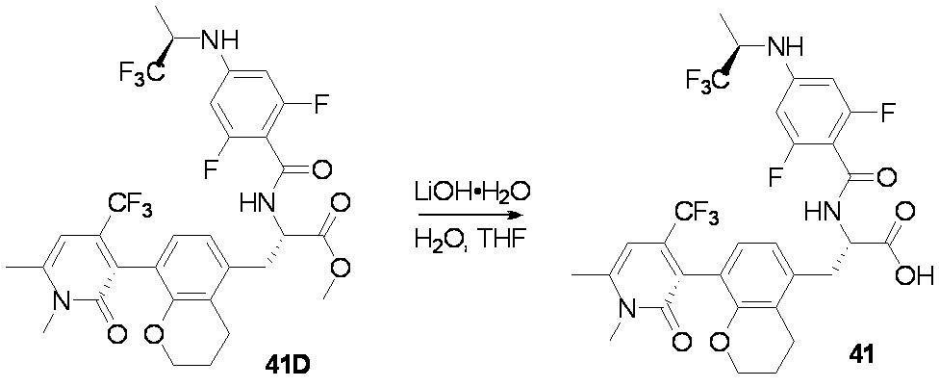
【０５５１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（４１Ｃ）の合成：　表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、３－ヨード－１，６－ジメチル－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンおよび４１Ｂで出発して調製した。

【０５５２】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチルアトロプ異性体１（４１Ｄ）および（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチルアトロプ異性体２（４１Ｅ）の調製：　４１Ｃを、その２つのジアステレオマーアトロプ異性体に、３０％のＭｅＯＨ共溶媒を使用して、６０ｍＬ／分の流量で、ＩＣ　２１×２５０ｍｍカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した。表題化合物を、最初および２番目に溶出するピークに対応するアトロプ異性体１および２と同定した。

【化１３１】

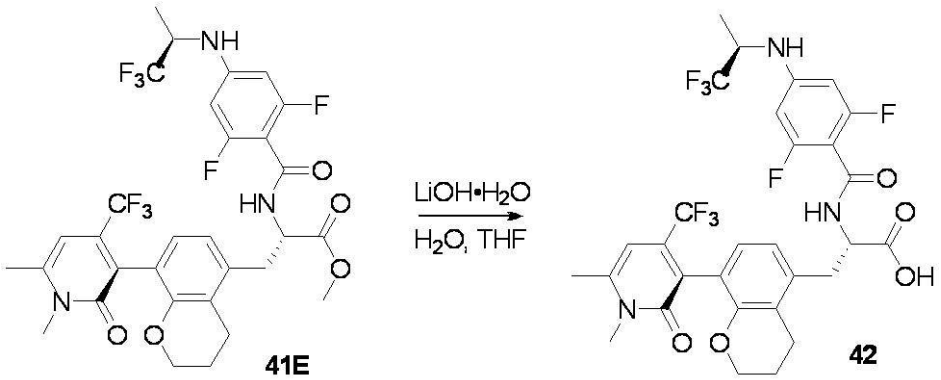


【０５５３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（４１）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、４１Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 662.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 19.5, 8.6 Hz,2H), 6.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 4.53 (td, J = 14.4,13.9, 7.0 Hz, 2H), 3.93 (dp, J = 21.2, 5.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.07 (dd, J =15.0, 4.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.8, 9.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.6 Hz, 2H),2.45 (s, 3H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例４２

【化１３２】

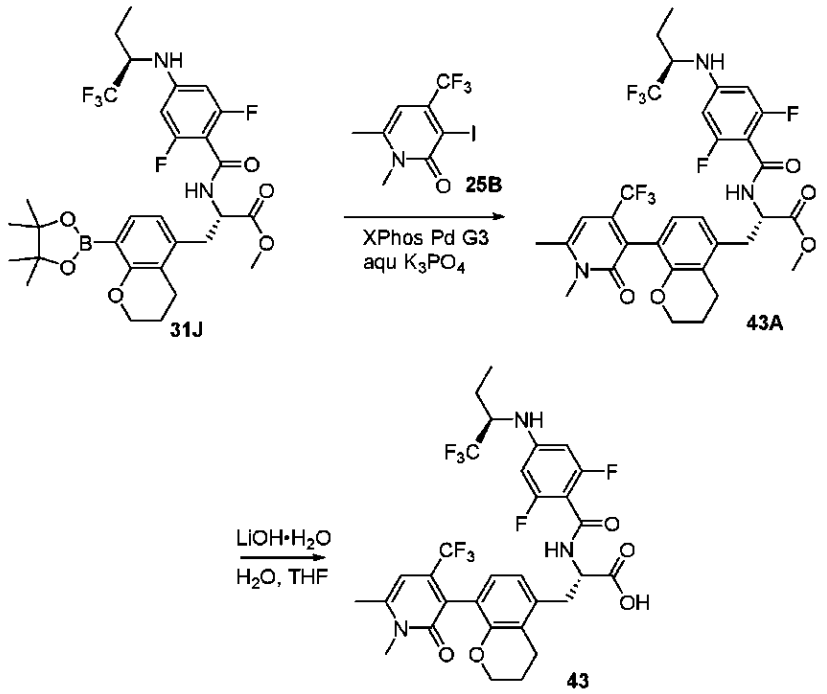


【０５５４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（４１）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、４１Ｅで出発して調製した。MS (m/z) 662.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 11.5, 8.5 Hz,2H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 4.52 (t, J = 11.1 Hz,2H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.8, 4.3 Hz, 1H), 2.90(dd, J = 14.8, 9.9 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (s,2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例４３

【化１３３】



【０５５５】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（４３Ａ）の合成：　表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２５Ｂおよび３１Ｊで出発して調製した。

【０５５６】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（４３）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、４３Ａで出発して調製した。MS (m/z) 676.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 3H), 4.53 (dtd, J = 12.4, 8.3,4.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.94 (ddt, J = 26.1, 10.6, 5.6 Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.9, 4.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 2.72(h, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (h, J = 6.2 Hz, 2H), 1.77 (ddd, J =14.1, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.6, 14.5, 7.5 Hz, 1H), 0.93 (t, J =7.3 Hz, 3H)。

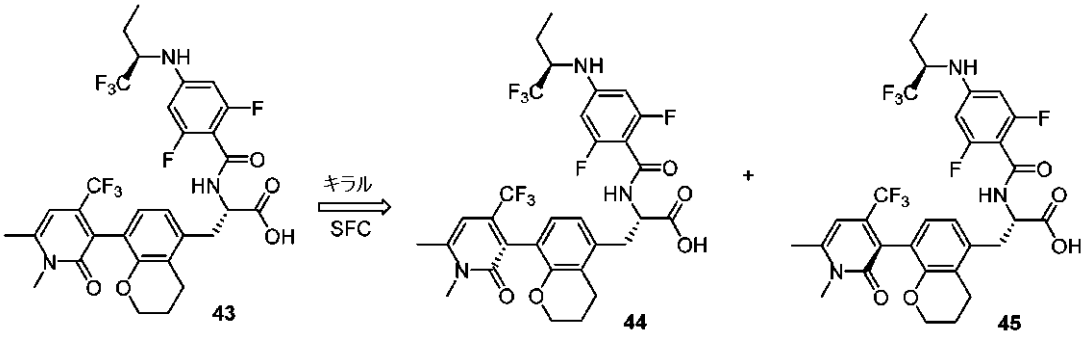
実施例４４および４５

【０５５７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（４４）および（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（４５）の調製：　４３を、その２つのジアステレオマーアトロプ異性体に、２０％のＭｅＯＨ共溶媒を使用して、６０ｍＬ／分の流量で、ＩＣ　２１×２５０ｍｍカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した。表題化合物を、最初および２番目に溶出

するピークに対応するアトロプ異性体１（４４）および２（４５）と同定した。

【化１３４】



【０５５８】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（４４）：　MS (m/z) 676.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 2H),6.72 - 6.65 (m, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 3H), 4.55 (ddd, J = 9.7, 7.8, 4.7 Hz, 1H),4.31 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.93 (dp, J = 21.2, 5.5 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 1.6 Hz,3H), 3.07 (dd, J = 14.8, 4.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.8, 9.7 Hz, 1H), 2.73(td, J = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.77 (ddt, J= 15.0, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.53 (ddq, J = 14.4, 10.3, 7.3 Hz, 1H), 0.93 (t, J =7.3 Hz, 3H)。

【０５５９】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（４５）：　MS (m/z) 676.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 2H),6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 3H), 4.52 (ddd, J = 9.9, 7.8, 4.3 Hz, 1H),4.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 3.90 (ddt, J = 10.5,6.9, 4.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.9, 4.3 Hz, 1H), 2.89 (dd, J =14.8, 9.9 Hz, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (ddt, J = 11.4, 6.4,3.5 Hz, 2H), 1.78 (ddd, J = 13.8, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 1.53 (ddq, J = 14.3, 10.2,7.2 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例４６

【０５６０】

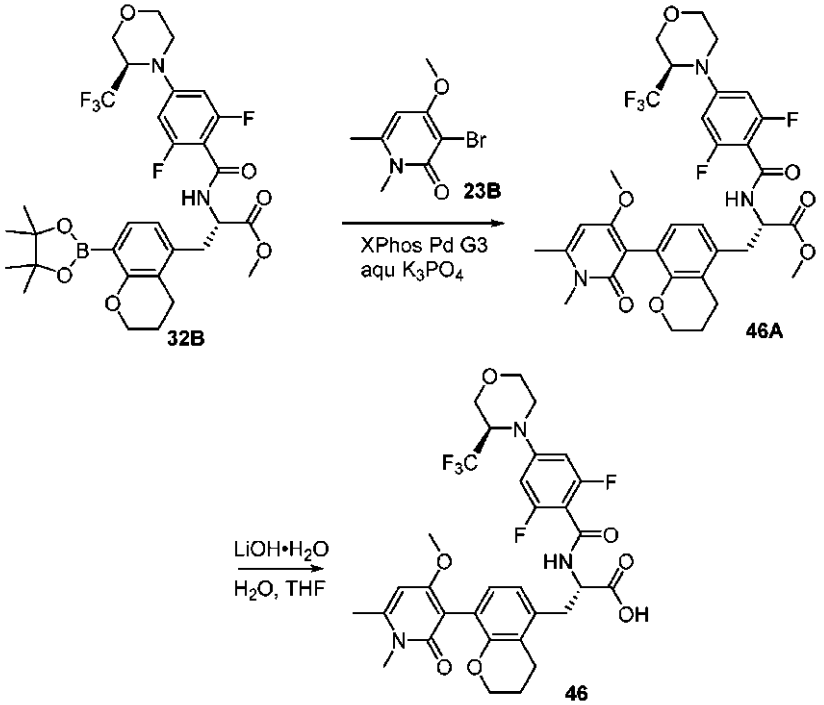
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（４－メトキシ－１，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（４６Ａ）の合成：　表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２３Ｂおよび３２Ｂで出発して調製した。

【０５６１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（４－メトキシ－１，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（４６）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、４６Ａで出発して調製した。MS (m/z) 666.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.66 (m, 4H), 6.23(s, 1H), 4.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz,1H), 4.01 - 3.89 (m, 3H), 3.75

(d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 3.4 Hz, 3H),3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 4H), 3.32 - 3.17 (m, 1H), 3.06 (dd, J =14.9, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.7, 9.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.90 (s, 2H)。

【化１３５】



実施例４７

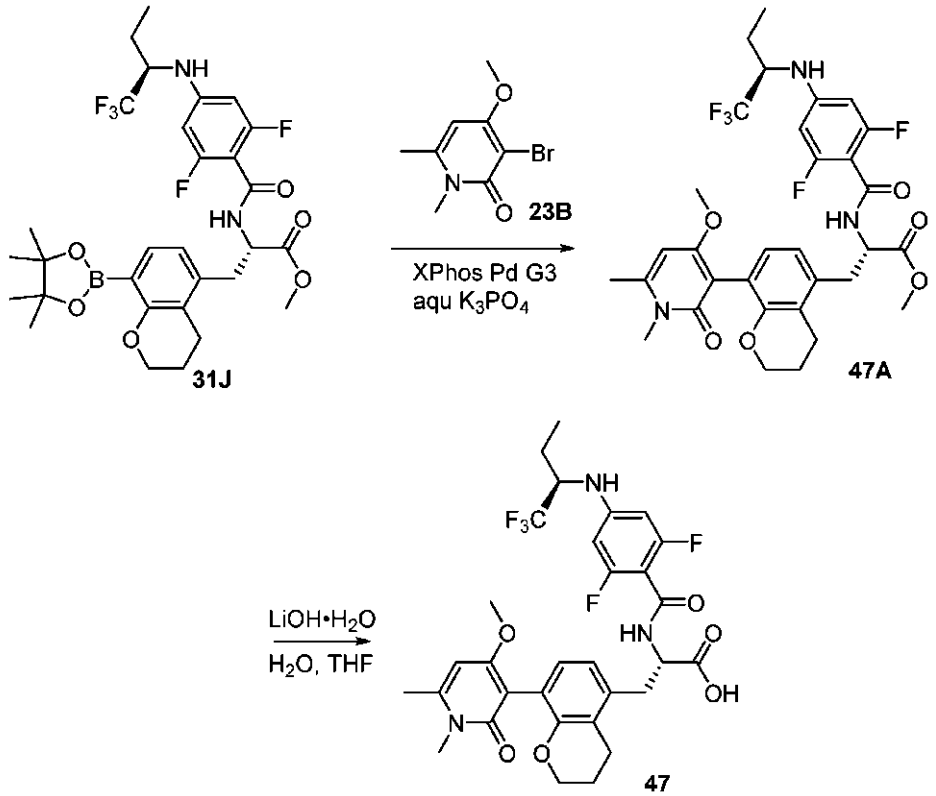
【０５６２】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（４－メトキシ－１，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（４７Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２３Ｂおよび３１Ｊで出発して調製した。

【０５６３】

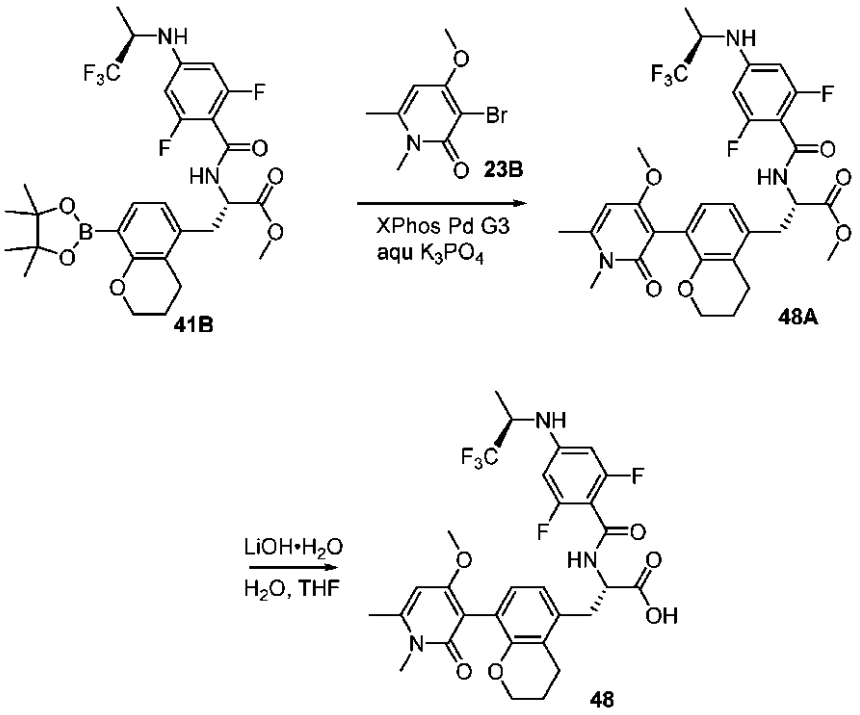
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（４－メトキシ－１，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（４７）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、４７Ａで出発して調製した。MS (m/z) 638.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.65 (m, 3H), 6.47(d, J = 11.5 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.48 (td, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.25(m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 3H), 3.04(dd, J = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.7, 9.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.64 (m,2H), 2.39 (s, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.77 (ddq, J = 11.5, 7.4, 4.3, 3.7 Hz,1H), 1.54 (ddt, J = 17.5, 14.3, 7.2 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【化１３６】



実施例４８

【化１３７】



【０５６４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（４－メトキシ－１，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（４８Ａ）の合成：　表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について

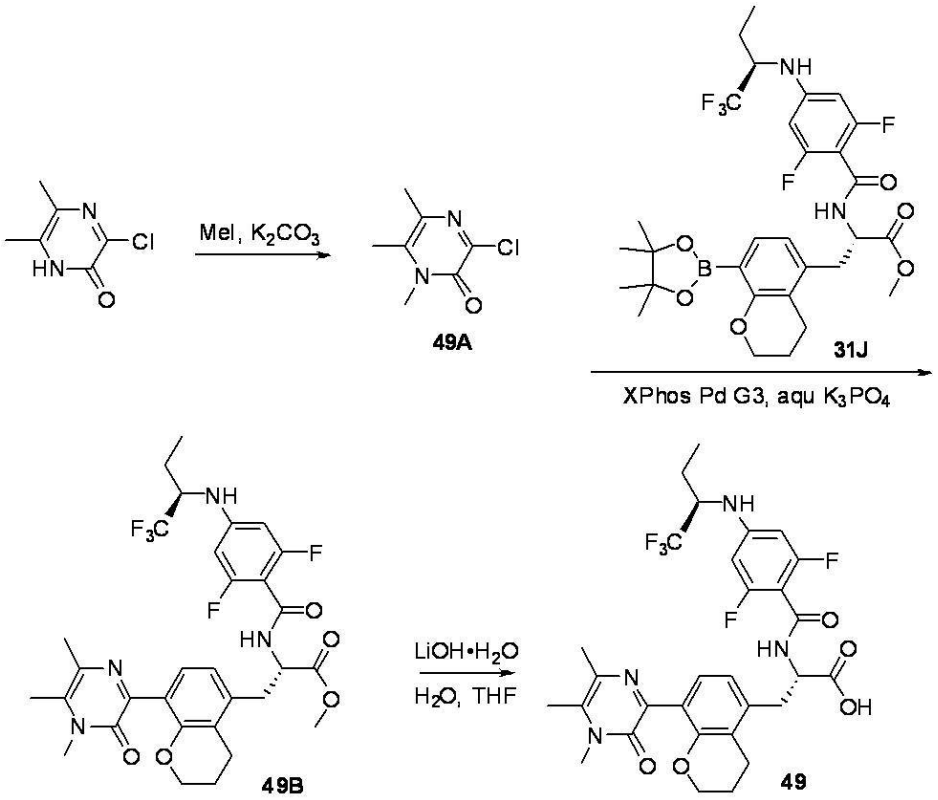
提示された方法に従って、２３Ｂおよび４１Ｂで出発して調製した。

【０５６５】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（４－メトキシ－１，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（４８）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、４８Ａで出発して調製した。MS (m/z) 624.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H),6.78 - 6.63 (m, 2H), 6.44 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.49 (dt, J =13.6, 7.9 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 6.3, 3.7 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 3.38(d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.04 (dd, J = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.7, 9.5Hz, 1H), 2.72 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.90 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 1.28(d, J = 6.7 Hz, 3H)。

実施例４９

【化１３８】



【０５６６】

３－クロロ－１，５，６－トリメチルピラジン－２（１Ｈ）－オン（４９Ａ）の合成：表題化合物を、実施例２２の化合物２２Ａの合成について提示された方法に従って、３－クロロ－５，６－ジメチルピラジン－２（１Ｈ）－オンで出発して調製した。

【０５６７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（４，５，６－トリメチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロピラジン－２－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（４９Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、４９Ａおよび３１Ｊで出発して調製した。

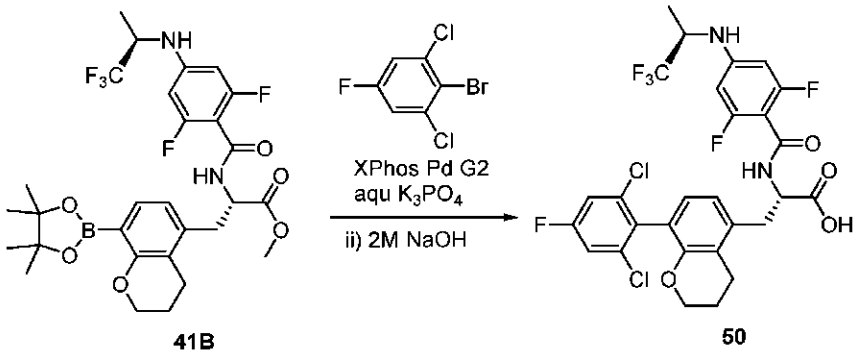
【０５６８】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（４，５，６－トリメチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロピラジン－２－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（４９）

の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、４９Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 618.2 [M+H]+。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H),7.84 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.45(d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.68 (dt, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.73(dd, J = 14.4, 4.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 14.4, 9.7 Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.77 (ddd, J = 13.8, 7.2, 3.3 Hz, 1H), 1.57 - 1.47 (m,1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例５０

【化１３９】



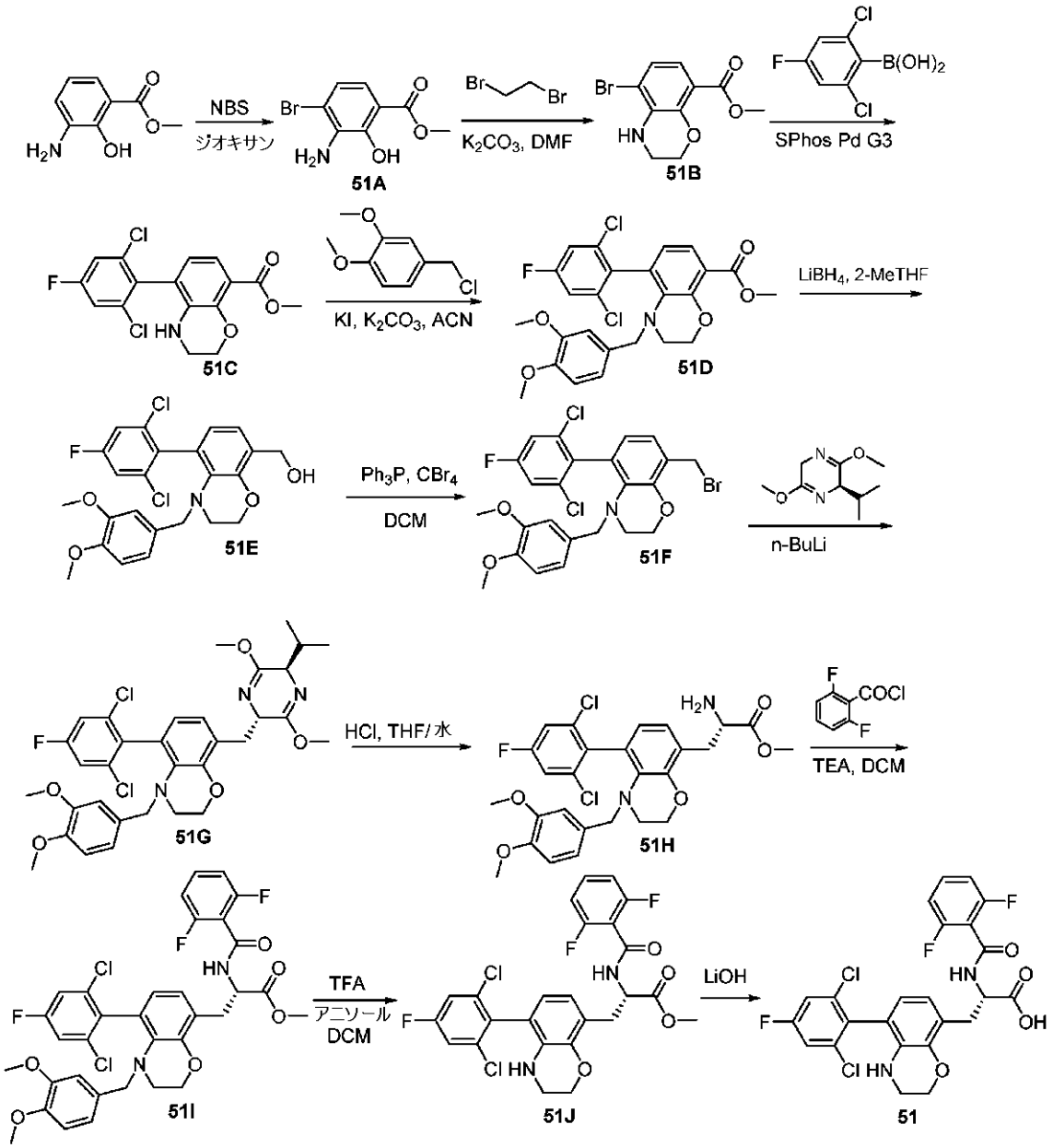
41B 50

【０５６９】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）プロパン酸（５０）の合成： マイクロ波バイアルに、ＤＭＥ（１．３ｍＬ）中の４１Ｂ（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－１，３－ジクロロ－５－フルオロベンゼン（２０９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（２２ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、およびａｑ．K_3PO_4（０１ｍＬ、１Ｍ）を添加した。この反応混合物をマイクロ波内で１３０℃で３０分間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、そして２Ｍのａｑ．ＮａＯＨ（１ｍＬ）を添加した。３０分後、そのｐＨを、１ＭのＨＣｌで約３に調整した。ＥｔＯＡｃをこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２×）。合わせた有機物を洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を逆相ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 635.1 [M+H]+。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 6.95 -6.74 (m, 3H), 6.41 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.66 - 4.37 (m, 2H), 3.99 (t, J = 5.3 Hz,2H), 3.10 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.7, 10.1 Hz, 1H), 2.76(q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

実施例５１

【化１４０】



【０５７０】

３－アミノ－４－ブロモ－２－ヒドロキシ安息香酸メチル（５１Ａ）の合成：３－アミノ－２－ヒドロキシ安息香酸メチル（３ｇ、１８ｍｍｏｌ）のジオキサン（２２．４ｍＬ）中の撹拌溶液に、７５℃で、ＮＢＳ（３．５ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）のジオキサン（２２．４ｍＬ）中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を１０分間撹拌した。ＥｔＯＡｃおよび飽和ａｑ．ＮａＨＣＯ$_3$をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～１０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０５７１】

５－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチル（５１Ｂ）の合成：５１Ａ（９８０ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（２．７５ｇ、１３８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、１，２－ジブロモエタン（０．５２ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を１２５℃まで加熱し、そして１６時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてＥ

ｔＯＡｃおよび水を添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～５０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０５７２】

５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチル（５１Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｂの合成について提示された方法に従って、（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）ボロン酸および５１Ｂで出発して調製した。

【０５７３】

５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－カルボン酸メチル（５１Ｄ）の合成： ５１Ｃ（２０７ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、ＫＩ（２８９ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（４０２ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（２．９ｍＬ）中の撹拌溶液に、４－（クロロメチル）－１，２－ジメトキシベンゼン（０．３０ｍＬ、１．７４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を１００℃で加熱し、そして４５分間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてＥｔＯＡｃおよび水を添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、Ｈｅｘ中のＥｔＯＡｃ（０～３０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０５７４】

メチル（５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）メタノール（５１Ｅ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｂの合成について提示された方法に従って、５１Ｄで出発して調製した。

【０５７５】

８－（ブロモメチル）－５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン（５１Ｆ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｅの合成について提示された方法に従って、５１Ｅで出発して調製した。

【０５７６】

５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）－８－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル）メチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン（５１Ｇ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ａの合成について提示された方法に従って、５１Ｆで出発して調製した。

【０５７７】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）プロパン酸メチル（５１Ｈ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、５１Ｇで出発して調製した。

【０５７８】

（Ｓ）－３－（５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（５１Ｉ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび５１Ｈで出発して調製した。

【０５７９】

（Ｓ）－３－（５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ

－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（５１Ｊ）の合成： ５１Ｉ（４５ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（１．３ｍＬ）およびＴＦＡ（１．３ｍＬ）中の撹拌溶液に、アニソール（０．７１ｍＬ、６．５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を４０℃まで加熱し、そして４時間撹拌した。ＤＣＭおよび水を添加した。その水層を分離し、そしてＤＣＭで抽出した（２回）。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

【０５８０】

（Ｓ）－３－（５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（５１）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、５１Ｊで出発して調製した。MS (m/z) 525.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H),7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H),6.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.67 (ddd, J = 9.9, 7.9, 5.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H),3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 14.0, 5.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14.0, 9.9Hz, 1H)。

実施例５２

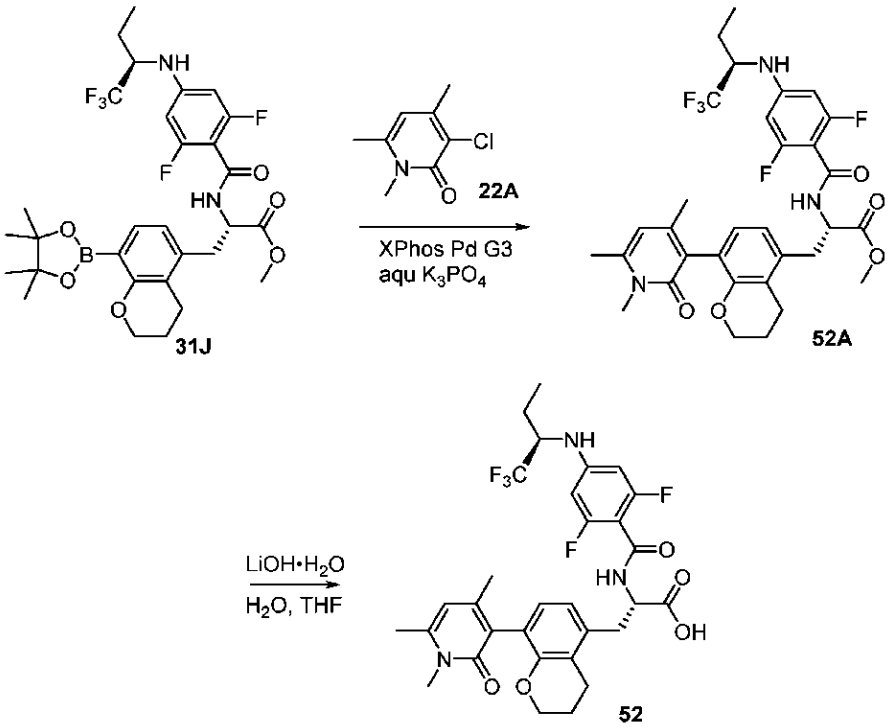
【０５８１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，４，６－トリメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（５２Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２２Ａおよび３１Ｊで出発して調製した。

【０５８２】

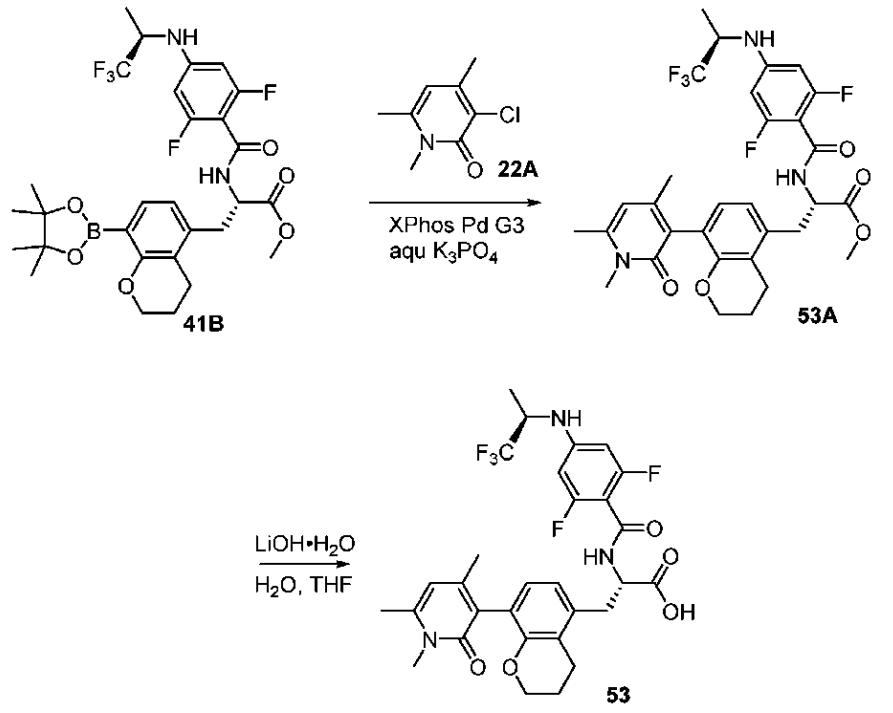
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，４，６－トリメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（５２）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、５２Ａで出発して調製した。MS (m/z) 622.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 - 8.66 (m, 1H), 6.77 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 6.69(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 1H),4.40 - 4.25 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.14 - 3.00 (m, 1H),2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 2H),1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【化１４１】



実施例５３

【化１４２】



【０５８３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，４，６－トリメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（５３Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２２Ａおよび５３Ａで出発して調製した。

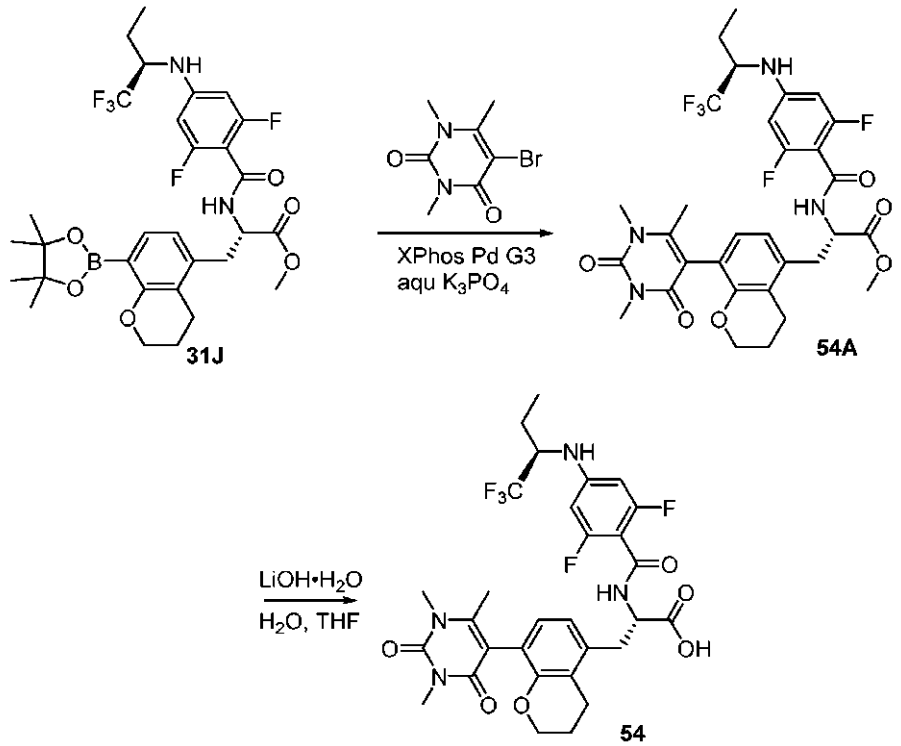
【０５８４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロ

パン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，４，６－トリメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（５３）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、５３Ａで出発して調製した。MS (m/z) 608.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 2H),6.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 2H), 6.10 - 5.96 (m, 1H),4.53 (td, J = 14.2, 8.4 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.38 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.07(ddd, J = 15.1, 10.6, 4.7 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 14.6, 10.4 Hz, 1H), 2.79 -2.67 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 4H), 1.78 (d, J = 4.2 Hz,3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例５４

【化１４３】



【０５８５】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（５４Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、５－ブロモ－１，３，６－トリメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンおよび３１Ｊで出発して調製した。

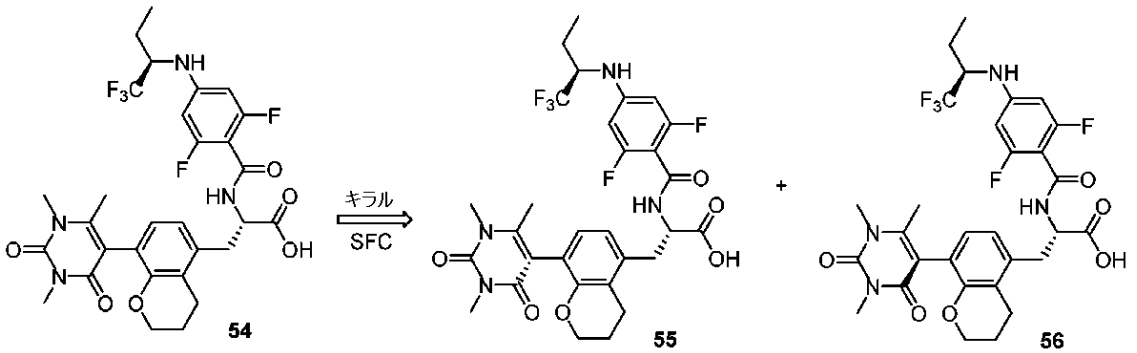
【０５８６】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（５４）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、５４Ａで出発して調製した。MS (m/z) 639.2。1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 12.67 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (p, J = 8.0 Hz,3H), 6.45 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H),4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.16 - 3.02(m, 1H), 2.87 (ddd, J = 21.4, 17.3, 8.4 Hz, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.00 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.77 (dq, J = 10.5, 3.6, 3.2 Hz, 1H),1.53

(ddt, J = 17.6, 14.2, 7.3 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例５５および５６

【化１４４】



【０５８７】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（５５）および（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（５６）の調製：　５４を、その２つのジアステレオマーアトロプ異性体に、３５％のＭｅＯＨ共溶媒を使用して、６０ｍＬ／分の流量で、ＩＣ　２１×２５０ｍｍカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した。表題化合物を、最初および２番目に溶出するピークに対応するアトロプ異性体１および２と同定した。

【０５８８】

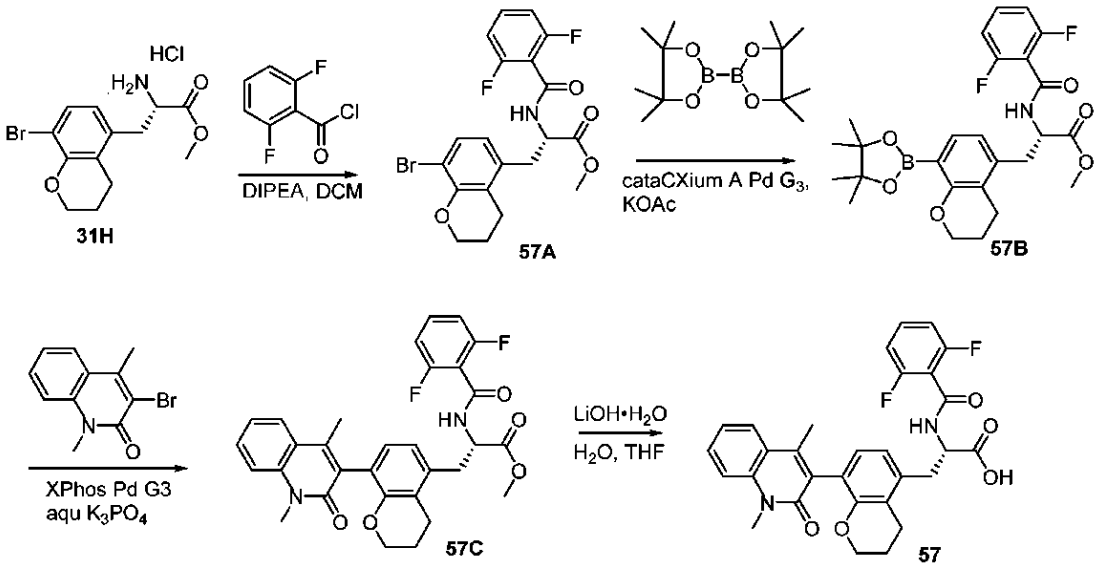
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（５５）：　MS (m/z) 639.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.70(m, 3H), 6.50 - 6.39 (m, 2H), 4.55 (ddd, J = 9.9, 7.9, 4.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.10 (dd,J = 14.6, 4.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.6, 10.2 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 7.8 Hz,2H), 2.00 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.92 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.77 (dq, J = 10.6,4.4, 3.2 Hz, 1H), 1.53 (ddd, J = 13.8, 10.4, 7.1 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz,3H)。

【０５８９】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３，６－トリメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（５６）：　MS (m/z) 639.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.73 (s, 1H), 8.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (p, J =7.8 Hz, 3H), 6.45 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 2H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.31 (d, J =8.2 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 5.5, 4.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06(dd, J = 14.6, 4.6 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.7, 9.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.64 (m,2H), 2.00 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.91 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H),1.53 (ddd, J = 13.7, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例５７

【化１４５】



【０５９０】

（Ｓ）－３－（８－ブロモクロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（５７Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび３１Ｈで出発して調製した。

【０５９１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（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）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（５７Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、５７Ａで出発して調製した。

【０５９２】

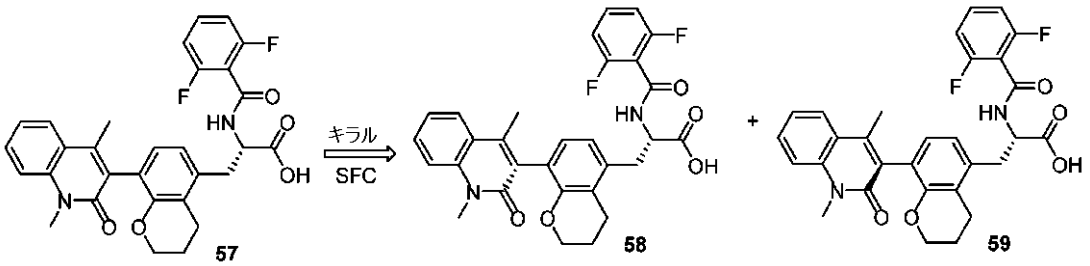
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（５７Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、３－ブロモ－１，４－ジメチルキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび５７Ｃで出発して調製した。

【０５９３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（５７）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、５７Ｃで出発して調製した。MS (m/z) 533.2。1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.18 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.1,2.4, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 2H),7.28 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.4, 7.5, 3.7 Hz, 2H),6.93 - 6.70 (m, 2H), 4.71 - 4.54 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J= 1.6 Hz, 3H), 3.14 (ddd, J = 19.8, 14.7, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 24.4,14.6, 10.0 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.7, 6.8 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H),1.98 - 1.79 (m, 2H)。

実施例５８および５９

【化１４６】



【０５９４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（５８）および（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（５９）の調製：　５７を、その２つのジアステレオマーアトロプ異性体に、３５％のＭｅＯＨ共溶媒を使用して、６０ｍＬ／分の流量で、ＩＣ　２１×２５０mmカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した。表題化合物を、最初および２番目に溶出するピークに対応するアトロプ異性体１および２と同定した。

【０５９５】

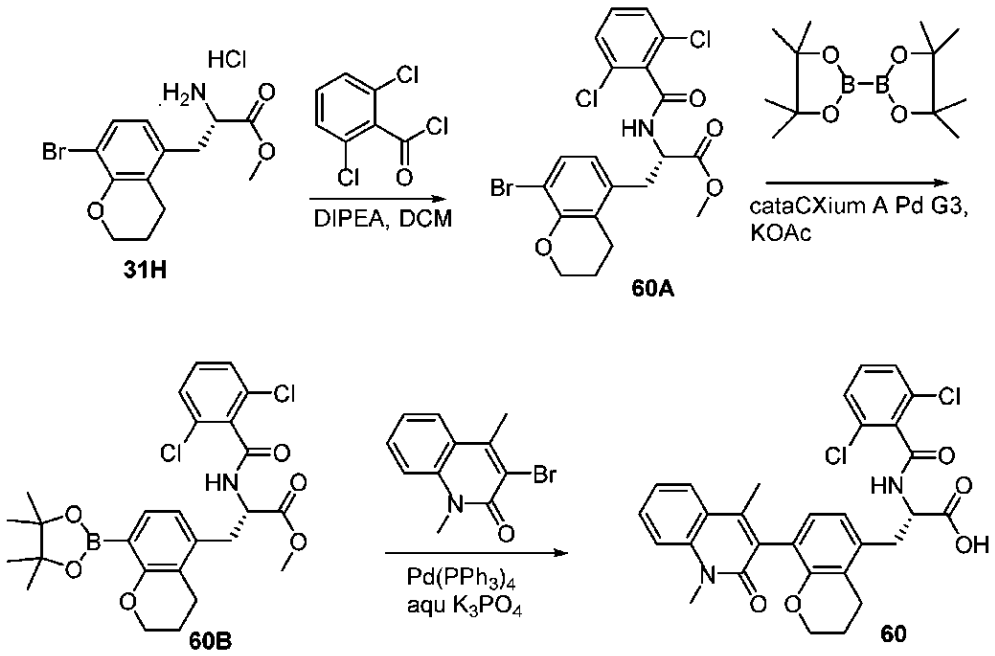
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（５８）：　MS (m/z) 533.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 9.18 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.83(ddd, J = 8.1, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 -7.41 (m, 2H), 7.28 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.5, 7.5,3.8 Hz, 2H), 6.88 - 6.72 (m, 2H), 4.63 (td, J = 12.6, 7.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.87(m, 2H), 3.62 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.13 (ddd, J = 19.7, 14.6, 4.5 Hz, 1H), 2.91(ddd, J = 24.3, 14.7, 10.1 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 7.5, 6.5 Hz, 2H), 2.15 (d, J =6.4 Hz, 3H), 1.91 (q, J = 5.9 Hz, 2H)。

【０５９６】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（５９）：　MS (m/z) 533.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.86 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J =8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 2H),7.28 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.5, 7.6, 3.8 Hz, 2H),6.89 - 6.70 (m, 2H), 4.72 - 4.53 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J= 1.7 Hz, 3H), 3.16 (dd, J = 14.7, 4.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.5, 10.1 Hz,1H), 2.78 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.91 (q, J = 5.9 Hz,2H)。

実施例６０

【化１４７】



【０５９７】

（Ｓ）－３－（８－ブロモクロマン－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸メチル（６０Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび３１Ｈで出発して調製した。

【０５９８】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（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）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（６０Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、６０Ａで出発して調製した。

【０５９９】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（６０）の合成： 表題化合物を、実施例３８の化合物３８の合成について提示された方法に従って、３－ブロモ－１，４－ジメチルキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６０Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 565.1。1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), 9.17 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 8.0,1.7 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz,1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz,1H), 6.88 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 11.1, 7.6 Hz, 1H), 4.84 -4.61 (m, 1H), 3.96 (q, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.19 -3.03 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 24.7, 14.8, 10.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 1H),2.15 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H)。

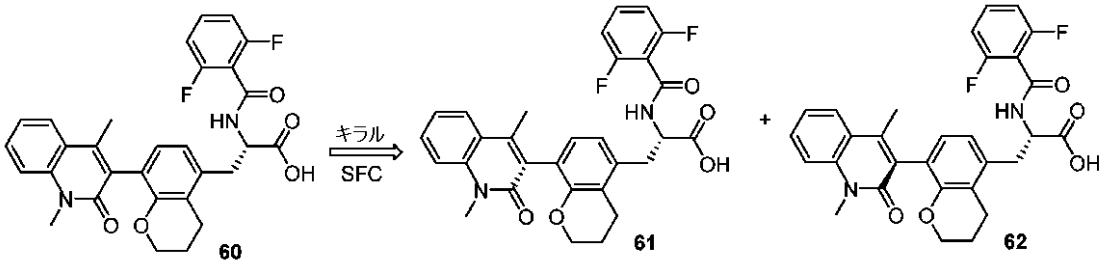
実施例６１および６２

【０６００】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体１（６１）および（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（６２）の調製： ６０を、その２つのジアステレオマーアトロプ異性体に、３０％のＭｅＯＨ共溶媒を使用して、６０ｍＬ／分の流量で、ＡＤ－Ｈ ２１×２５０mmカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーによっ

て分離した。表題化合物を、最初および２番目に溶出するピークに対応するアトロプ異性体１および２と同定した。

【化１４８】



【０６０１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体（６１）： MS (m/z) 565.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.20 - 9.15 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H),7.62 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dd,J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (ddd,J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 11.1,7.7 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 9.4, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 2H),3.62 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.14 (dd, J = 14.6, 4.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.6,10.1 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.93 (d, J =11.3 Hz, 2H)。

【０６０２】

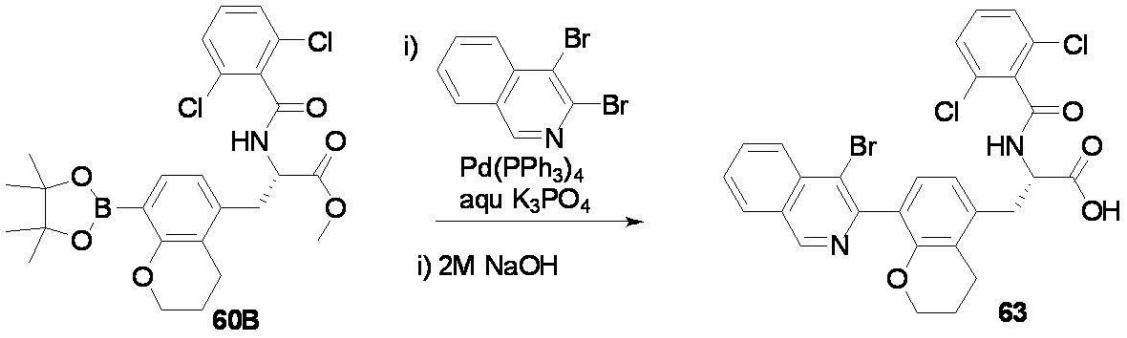
（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸アトロプ異性体２（６２）： MS (m/z) 565.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (dd, J = 10.8, 8.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1,1.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz,1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz,1H), 6.87 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 11.0, 7.7 Hz, 1H), 4.75 (td,J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 6.0, 4.4 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 1.6 Hz, 3H),3.08 (dd, J = 14.8, 4.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.88 - 2.67(m, 2H), 2.15 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.91 (s, 2H)。

実施例６３

【０６０３】

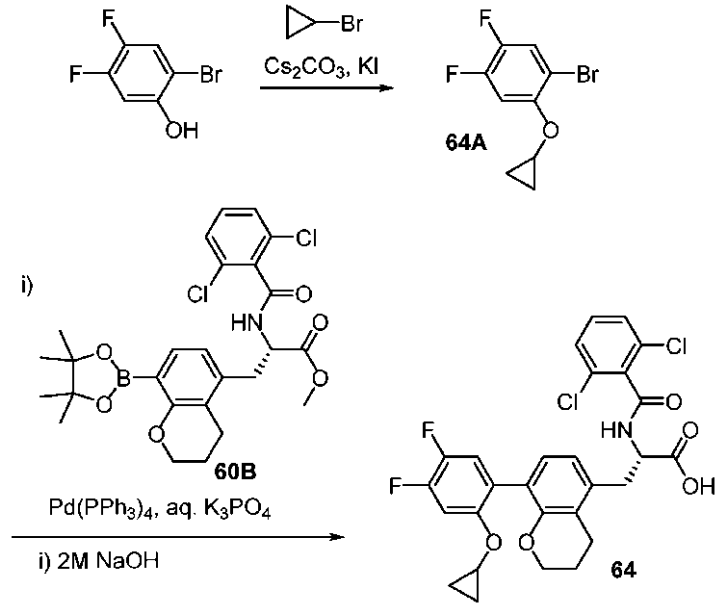
（Ｓ）－３－（８－（４－ブロモイソキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（６３）の合成： マイクロ波バイアルに、ＤＭＥ（２ｍＬ）中の６０Ｂ（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、３，４－ジブロモイソキノリン（７０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）、およびａｑ．Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（０．３７ｍＬ、１Ｍ）を添加した。この反応混合物をマイクロ波内で１２０℃で２０分間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、そして２Ｍのａｑ．ＮａＯＨ（１ｍＬ）を添加した。３０分後、そのｐＨを、１ＭのＨＣｌで約３に調整した。ＥｔＯＡｃをこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機物を洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を逆相ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 599.0。1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 9.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, J =16.5, 8.4 Hz, 2H), 7.97 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.0,6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 3H), 7.09 - 6.87 (m, 2H), 4.71 (t, J = 11.9Hz, 1H), 4.03 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 14.6, 4.7 Hz, 1H), 2.94 (t, J= 12.3 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.94 (s, 2H)。

【化１４９】



実施例６４

【化１５０】



【０６０４】

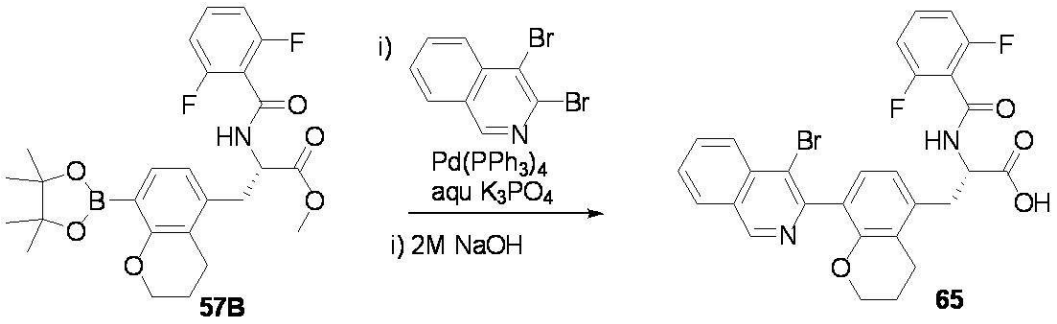
１－ブロモ－２－シクロプロポキシ－４，５－ジフルオロベンゼン（６４Ａ）の合成：２－ブロモ－４，５－ジフルオロフェノール（５００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ中の溶液を含むマイクロ波バイアルに、ＫＩ（３９７ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４２６ｍｇ、７．２ｍｍｏｌ）およびブロモシクロプロパン（０．５８ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物をマイクロ波内で１８０℃で２時間加熱した。室温まで冷却した後に、ＥｔＯＡｃおよび水をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ（０～１０％）で溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０６０５】

（Ｓ）－３－（８－（２－シクロプロポキシ－４，５－ジフルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（６４）の合成： 表題化合物を、実施例６３の化合物６３の合成について提示された方法に従って、６４Ａおよび６０Ａで出発して調製した。MS (m/z) 562.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 4H), 7.09(dd, J = 11.2, 9.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.68 (td, J = 9.4, 4.8Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (tt, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 3.07 (dd, J= 14.7, 4.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.7, 9.8 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 7.0 Hz, 2H),1.90 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 0.72 (td, J = 5.7, 1.8 Hz, 2H), 0.56 (dt, J = 4.3,2.8 Hz, 2H)。

実施例６５

【化１５１】

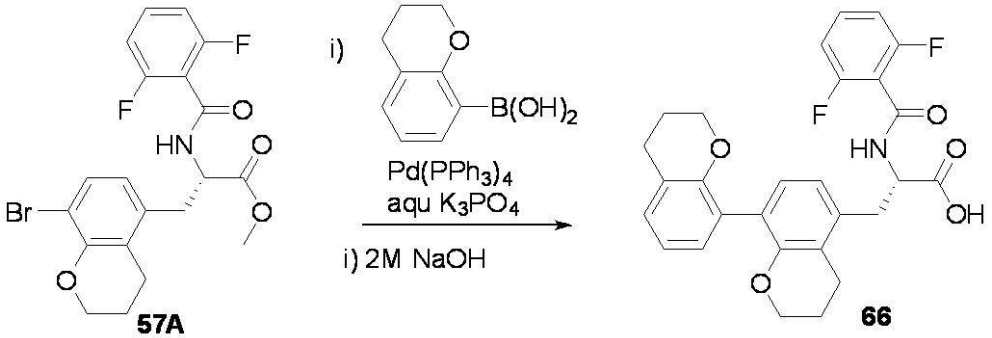


【０６０６】

（Ｓ）－３－（８－（４－ブロモイソキノリン－３－イル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（６５）の合成：　表題化合物を、実施例６３の化合物６３の合成について提示された方法に従って、３，４－ジブロモイソキノリンおよび５７Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 567.1。1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 12.48 - 13.35 (s, 1H), 9.37 - 9.30 (m, 1H), 9.21 (t, J = 7.3 Hz,1H), 8.21 (dd, J = 17.2, 8.3 Hz, 2H), 7.96 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H),7.80 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (p, J = 7.7, 7.0 Hz, 1H), 7.13 (td,J = 7.9, 3.5 Hz, 3H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 11.4, 7.7 Hz,1H), 4.74 - 4.46 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.17 (ddd, J = 25.6, 14.6,4.4 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 24.9, 14.5, 10.0 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H),2.03 - 1.82 (m, 3H)。

実施例６６

【化１５２】

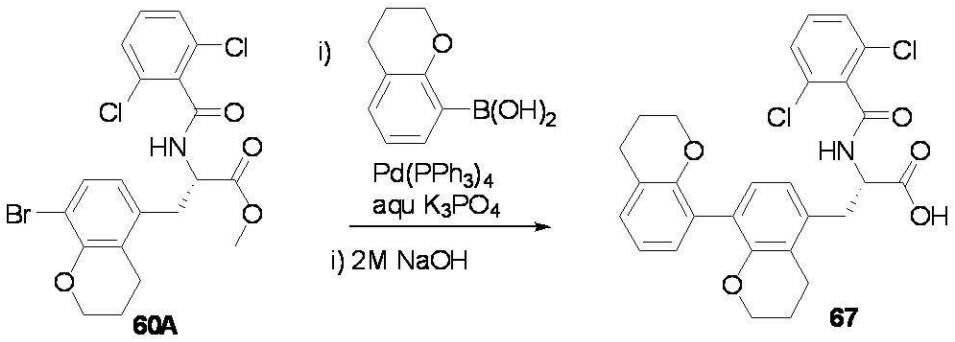


【０６０７】

（Ｓ）－３－（［８，８’－ビクロマン］－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（６６）の合成：　表題化合物を、実施例６３の化合物６３の合成について提示された方法に従って、クロマン－８－イルボロン酸および５７Ａで出発して調製した。MS (m/z) 494.1。1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz,1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 6.80 - 6.70(m, 2H), 4.56 (ddd, J = 9.8, 7.9, 4.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 4H), 3.09 (dd, J= 14.6, 4.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 6.3 Hz, 4H),1.99 - 1.78 (m, 3H)。

実施例６７

【化１５３】

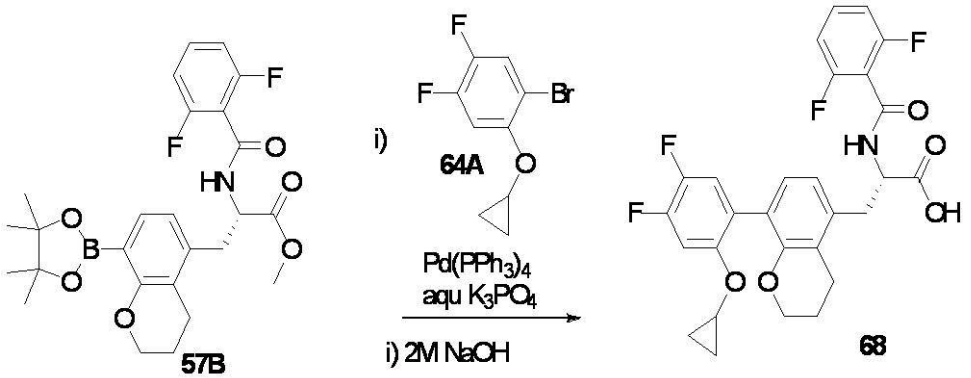


【０６０８】

（Ｓ）－３－（［８，８’－ビクロマン］－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（６７）の合成： 表題化合物を、実施例６３の化合物６３の合成について提示された方法に従って、クロマン－８－イルボロン酸および６０Ａで出発して調製した。MS (m/z) 526.1。1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 12.93 - 12.60 (s, 1H), 9.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m,3H), 7.02 - 6.87 (m, 1H), 6.87 - 6.70 (m, 4H), 4.68 (td, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H),4.00 (dt, J = 15.8, 5.1 Hz, 4H), 3.07 (dd, J = 14.6, 5.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J =14.6, 9.7 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 1.88 (dq, J = 17.3, 6.4, 5.5 Hz,3H)。

実施例６８

【化１５４】

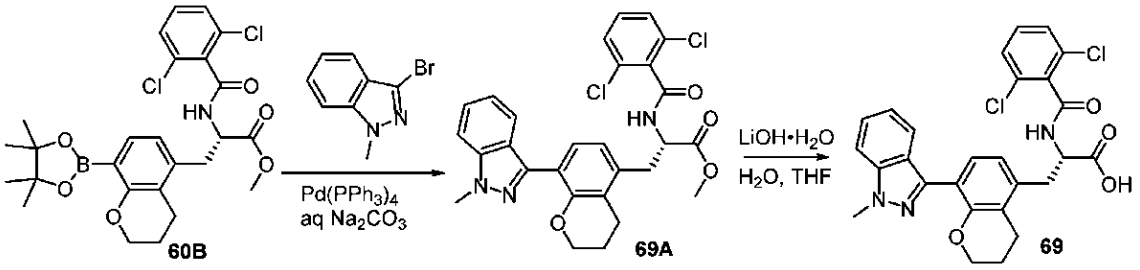


【０６０９】

（Ｓ）－３－（８－（２－シクロプロポキシ－４，５－ジフルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（６８）の合成：表題化合物を、実施例６３の化合物６３の合成について提示された方法に従って、６４Ａおよび５７Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 530.1。1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 12.86 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz,1H), 7.35 (dd, J = 12.9, 7.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.02 (m, 3H), 6.87 - 6.70 (m, 2H),4.56 (ddd, J = 10.0, 8.0, 4.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.82 (tt, J = 6.0, 3.0Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.7, 4.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.7, 10.1 Hz, 1H),2.78 - 2.69 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 0.79 - 0.67 (m, 2H), 0.55 (dqt, J = 3.9,3.0, 1.5 Hz, 2H)。

実施例６９

【化１５５】



【０６１０】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（６９Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、３－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾールおよび６０Ｂで出発して調製した。

【０６１１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（６９）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、６９Ａで出発して調製した。MS (m/z) 524.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 7.35 -7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 5.9 Hz, 0H), 7.22 - 7.14 (m,1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 7.2 Hz,1H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.33 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05 - 2.87(m, 2H), 2.09 (q, J = 5.8 Hz, 2H)。

実施例７０

【０６１２】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（８－ブロモクロマン－５－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（７０Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ａの合成について提示された方法に従って、３１Ｅで出発して調製した。

【０６１３】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（８－（４，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）クロマン－５－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（７０Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、７０Ａで出発して調製した。

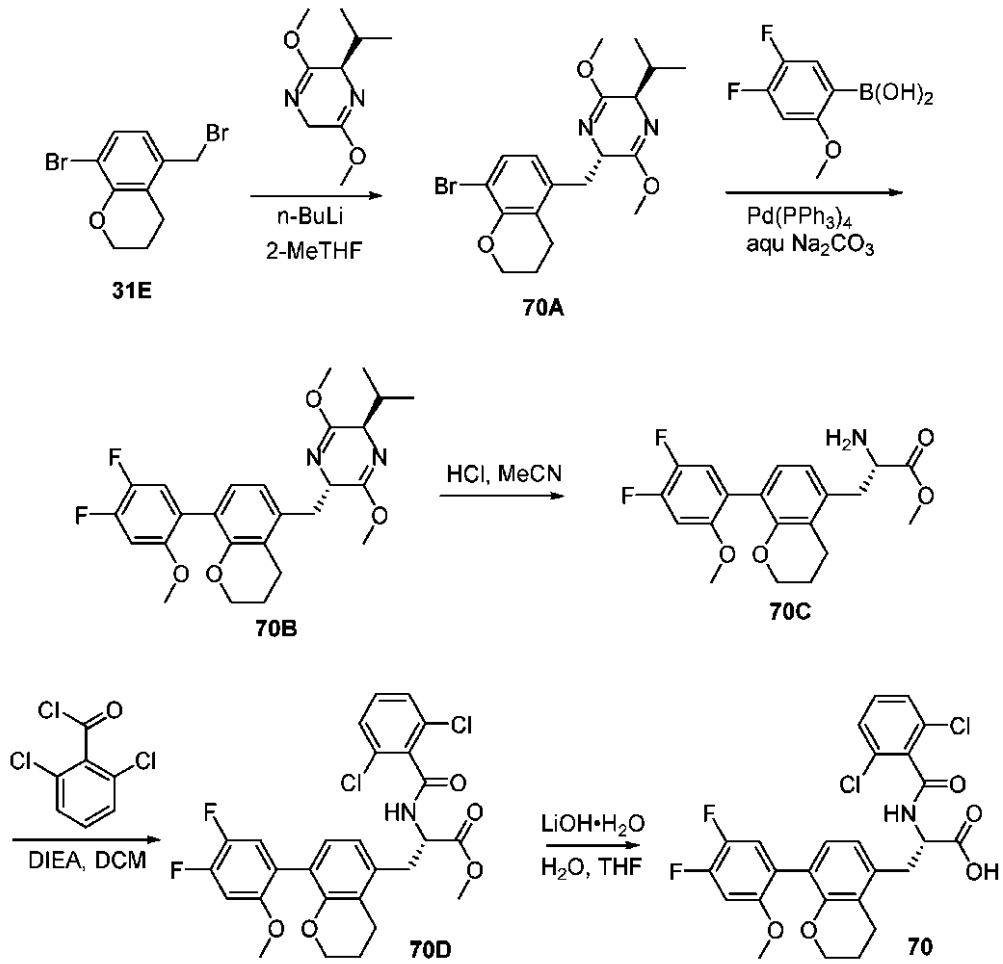
【０６１４】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－（４，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（７０Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、７０Ｂで出発して調製した。

【０６１５】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（４，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（７０Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジクロロベンゾイルクロリドおよび７０Ｃで出発して調製した。

【化１５６】



【０６１６】

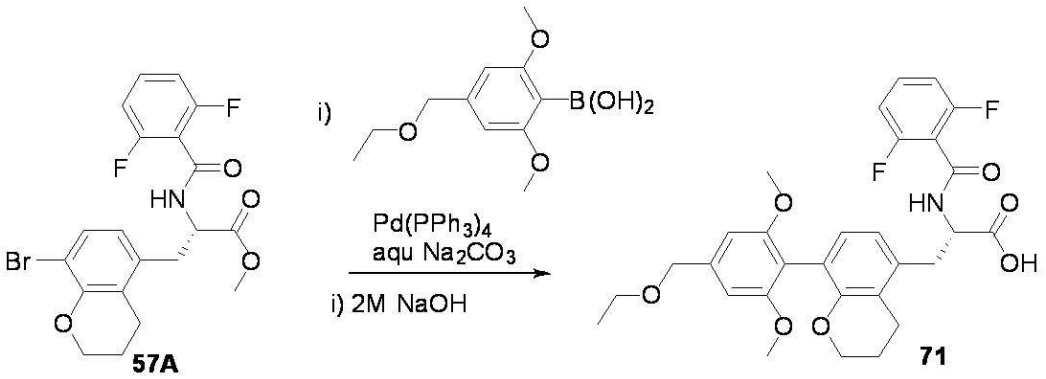
（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（４，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）クロマン－５－イル）プロパン酸（７０）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、７０Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 535.9 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), 9.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.35(m, 3H), 7.13 (ddd, J = 24.2, 12.1, 8.2 Hz, 2H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 5.74 (s,0H), 4.69 (ddd, J = 9.8, 8.3, 4.9 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s,3H), 3.09 (dd, J = 14.6, 4.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.68 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.92(q, J = 6.5, 6.0 Hz, 2H)。

実施例７１

【０６１７】

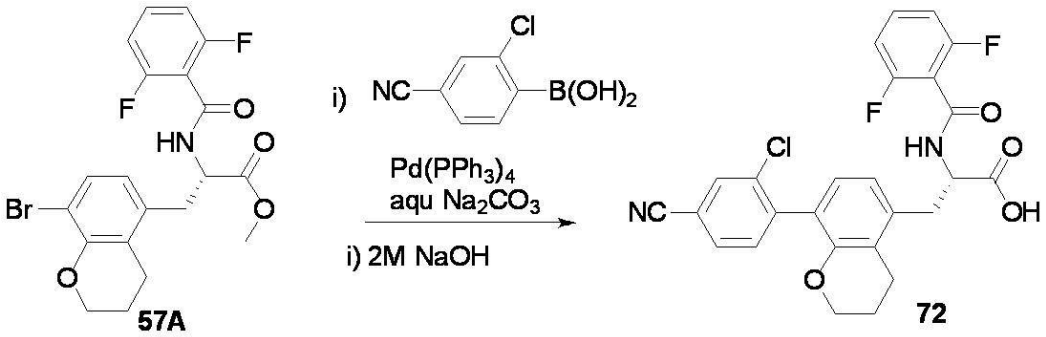
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（４－（エトキシメチル）－２，６－ジメトキシフェニル）クロマン－５－イル）プロパン酸（７１）の合成：表題化合物を、化合物６３の合成について提示された方法に従って、（４－（エトキシメチル）－２，６－ジメトキシフェニル）ボロン酸および５７Ａで出発して調製した。MS (m/z) 556.2。1H NMR (400 MHz,DMSO-d6) δ 9.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J =8.4, 7.5 Hz, 2H), 6.83 - 6.64 (m, 2H), 6.60 (q, J = 1.3 Hz, 2H), 4.64 - 4.50(m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.93 (dt, J = 7.5, 4.2 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 4.7 Hz,6H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 14.9, 4.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, J =14.9, 9.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.17 (t,J = 7.0 Hz, 3H)。

【化１５７】



実施例７２

【化１５８】



【０６１８】

（Ｓ）－３－（８－（２－クロロ－４－シアノフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（７２）の合成： 表題化合物を、化合物６３の合成について提示された方法に従って、（２－クロロ－４－シアノフェニル）ボロン酸および５７Ａで出発して調製した。MS (m/z) 497.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H),7.82 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz,2H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (dd, J =14.6, 4.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.78 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.93 (d, J =5.5 Hz, 2H)。

実施例７３

【０６１９】

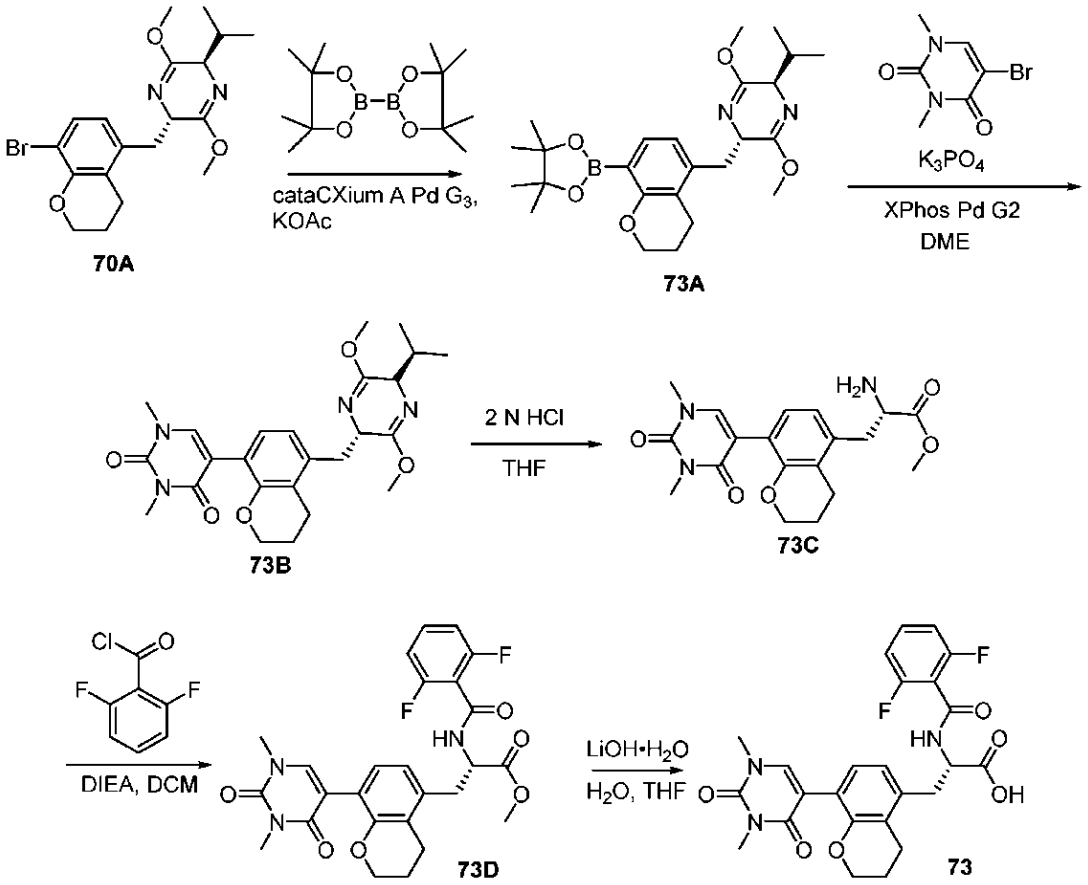
（２Ｒ，５Ｓ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－５－（（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）クロマン－５－イル）メチル）－２，５－ジヒドロピラジン（７３Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、７０Ａで出発して調製した。

【０６２０】

５－（５－（（（２Ｓ，５Ｓ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル）メチル）クロマン－８－イル）－１，３－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（７３Ｂ）の合成： バイアルに、ｒａｃ－（５Ｓ）－３，６－ジメトキシ－２－（１－メチルエチル）－５－［［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）クロマン－５－イル］メチル］－２，５－ジヒドロピラジン７３Ａ（０．１ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－１，３－ジメチル－ピリミジン－２，４－ジオン（０．２４ｇ、１．１ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．２３ｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（０．０１ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＤＭＥ（２ｍＬ）を添加した。系をパージして窒素でフラッシュすることを３回行い、密封し、そして８５℃で４時間撹拌し、次いで５ｍＬのＥｔＯ

Ａｃおよび５ｍＬの水で希釈した。この混合物を分離し、そしてその水層をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で洗浄した。その有機層を合わせ、そしてシリカゲル（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、０～５０％）で精製して、表題化合物を得た。

【化１５９】



【０６２１】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－（１，３－ジメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（７３Ｃ）の合成： １，３－ジメチル－５－［５－［［ｒａｃ－（２Ｓ）－３，６－ジメトキシ－５－（１－メチルエチル）－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル］メチル］クロマン－８－イル］ピリミジン－２，４－ジオン（０．１ｇ、０ｍｏｌ）のＴＨＦ中の溶液に、ジオキサン中２ＮのＨＣｌ（０．５８ｍＬ）を添加した。この反応混合物を室温で３０分間撹拌し、そして濃縮して、表題化合物を得た。

【０６２２】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１，３－ジメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（７３Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび７３Ｃで出発して調製した。

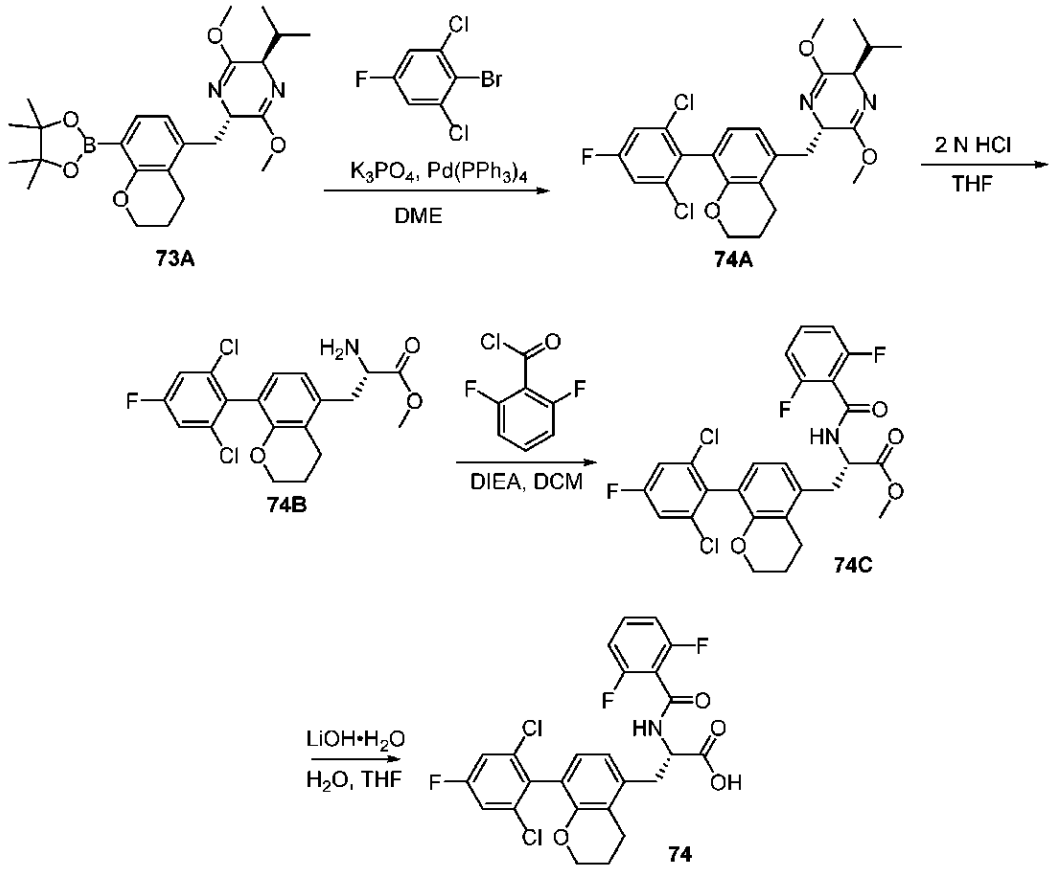
【０６２３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（１，３－ジメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（７３）の合成： 表題化合物を、化合物１の合成について提示された方法に従って、７３Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 500.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (tt, J =8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H),6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 1H), 4.02 (dt, J = 6.9, 3.7 Hz, 2H),3.32 (s, 3H), 3.1

8 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 14.6, 4.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, J =14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 1.92 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 2H)。

実施例７４

【化１６０】



【０６２４】

（２Ｓ，５Ｓ）－２－（（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（７４Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例３８の化合物３８の合成について提示された方法に従って、２－ブロモ－１，３－ジクロロ－５－フルオロベンゼンおよび７３Ａで出発して調製した。

【０６２５】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（７４Ａ）の合成： 表題化合物を、化合物３８の合成について提示された方法に従って、２－ブロモ－１，３－ジクロロ－５－フルオロベンゼンおよび７３Ａで出発して調製した。

【０６２６】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（７４Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、７４Ａで出発して調製した。

【０６２７】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（７４Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび７４Ｂで出発して調製した。

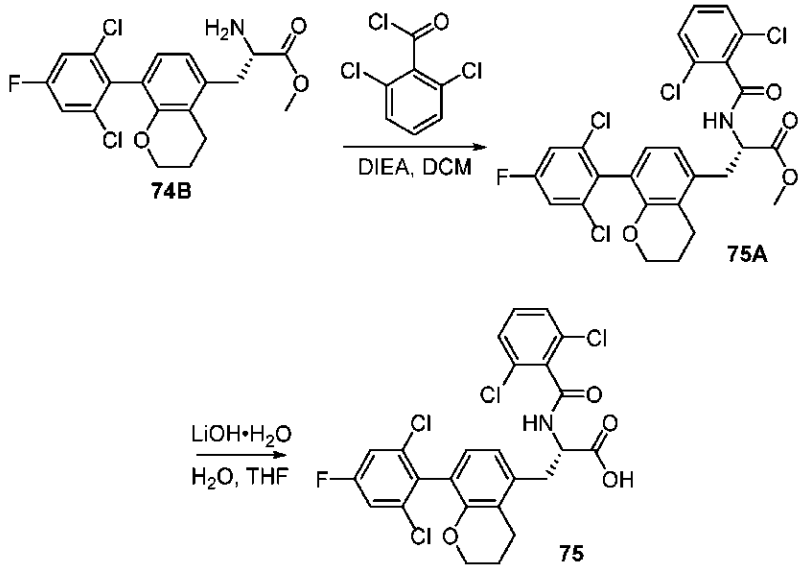
【０６２８】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル

）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（７４）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、７３Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 524.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.87 (s, 1H), 9.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J =0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.48 (tt, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 7.11(dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 4.64 (ddd, J = 10.2, 8.0, 4.4Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.90 (dd, J= 14.8, 10.2 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.92 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

実施例７５

【化１６１】



【０６２９】

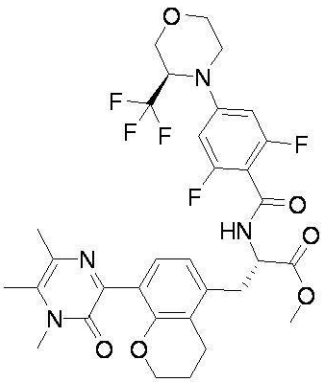
（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸メチル（７５Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジクロロベンゾイルクロリドおよび７４Ｂで出発して調製した。

【０６３０】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（７４）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、７５Ａで出発して調製した。MS (m/z) 558.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.83 (s, 1H),, 9.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J =0.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 6.94 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.71 (ddd, J = 10.6, 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.00(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 14.7, 4.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.84- 2.64 (m, 1H), 2.01 - 1.74 (m, 2H)。

実施例７６

【化１６２】



【０６３１】

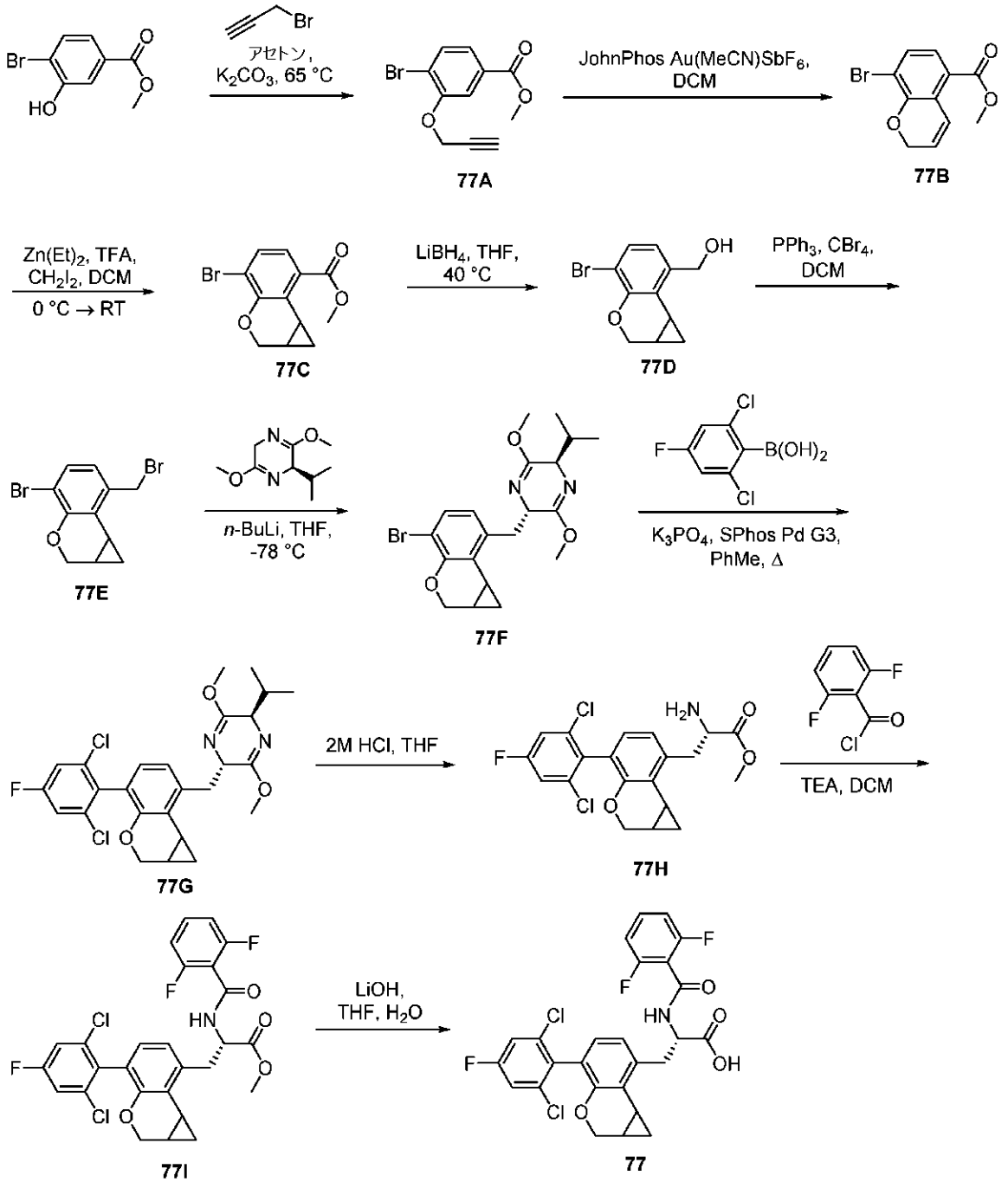
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（４，５，６－トリメチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロピラジン－２－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（７６）の合成：表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、４９Ａおよび３２Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 665.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 (d, J =7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.65 (m, 3H), 5.01 - 4.84 (m,1H), 4.58 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 3H),3.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.56 (t, J = 11.4 Hz, 1H),3.47 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 3.25 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.5, 5.1Hz, 1H), 3.01 - 2.85 (m, 1H), 2.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s,3H), 1.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。

実施例７７

【０６３２】

４－ブロモ－３－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）安息香酸メチル（７７Ａ）の合成：　４－ブロモ－３－ヒドロキシ安息香酸メチル（１．１７ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）のアセトン（１７ｍＬ）中の撹拌溶液に、炭酸カリウム（１．４０ｇ、１０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、その後、臭化プロパルギル（０．５６ｍＬ、７．３６ｍｍｏｌ）を添加した。この反応容器を密封し、そして６５℃まで４時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を水およびＥｔＯＡｃで希釈した。その水層を抽出し、そしてその有機層を無水$MgSO_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を、ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【化１６３】



【０６３３】

８－ブロモ－２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸メチル（７７Ｂ）の合成： ７７Ａ（２０９ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（７．７８ｍＬ）中の溶液を含む反応容器をアルミニウム箔で包んで、光による分解を回避した。この溶液に、（アセトニトリル）［（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン］金（Ｉ）ヘキサフルオロアンチモネート（３０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で１６時間撹拌した。この反応物を、ＤＣＭですすぎながらセライトで濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。この物質を、ヘキサン中０～３０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０６３４】

４－ブロモ－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－カルボン酸メチル（７７Ｃ）の合成： ジエチル亜鉛（ヘキサン中１．０Ｍ、０．６１ｍＬ

、０．６１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．６１ｍＬ）中の溶液を窒素でフラッシュし、そして０℃まで冷却した。この溶液に、トリフルオロ酢酸（０．０５ｍＬ、０．６１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．３０ｍＬ）中の溶液を添加し、そしてこれを０℃で１時間撹拌した。これに、ジヨードメタン（０．０５ｍＬ、０．６１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．３０ｍＬ）中の溶液を添加し、そしてこれを０℃で１時間撹拌した。これに、７７Ｂ（８２ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．３０ｍＬ）中の溶液を添加し、そしてこの反応物を室温まで昇温させ、そしてこれを３時間撹拌した。この反応を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そしてＤＣＭで希釈した。その水層を抽出し、そしてその有機層を無水$MgSO_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を、ヘキサン中０～２０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０６３５】

（４－ブロモ－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）メタノール（７７Ｄ）の合成： ７７Ｃ（２．８１ｇ、９．９１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、N_2下で水素化ホウ素リチウムを一度に添加した（２．１６ｇ、９９．１ｍｍｏｌ）。この反応物を４０℃で２時間撹拌した。１ＭのＨＣｌを滴下により添加し、そしてこの反応物をＥｔＯＡｃで希釈した。その水層を抽出し、そしてその有機層を無水$MgSO_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を、ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０６３６】

４－ブロモ－７－（ブロモメチル）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン（７７Ｅ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｅの合成について提示された方法に従って、７７Ｄで出発して調製した。

【０６３７】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（４－ブロモ－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（７７Ｆ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ａの合成について提示された方法に従って、７７Ｅで出発して調製した。

【０６３８】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（４－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（７７Ｇ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｂの合成について提示された方法に従って、（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）ボロン酸および７７Ｆで出発して調製した。

【０６３９】

（２Ｓ）－２－アミノ－３－（４－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）プロパン酸メチル（７７Ｈ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、７７Ｇで出発して調製した。

【０６４０】

（２Ｓ）－３－（４－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（７７Ｉ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび７７Ｈで出発して調製した。

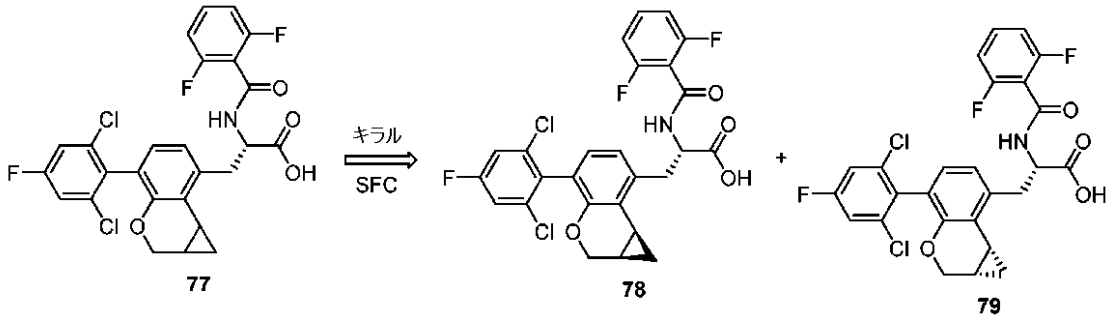
【０６４１】

（２Ｓ）－３－（４－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（７７）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合

成について提示された方法に従って、７７Ｉで出発して調製した。MS (m/z) 536.1 [M+H]+。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.86 (s, 2H), 9.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.12 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.12 (td, J = 8.8, 7.5Hz, 4H), 6.95 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.82 - 4.73(m, 1H), 4.69 (td, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 4.10 (ddd, J = 10.7, 3.3, 1.8 Hz, 2H),3.87 (ddd, J = 10.7, 6.3, 2.5 Hz, 2H), 3.36 (ddd, J = 18.9, 14.4, 4.6 Hz, 2H),3.07 (dt, J = 14.5, 9.6 Hz, 2H), 2.19 (ddd, J = 13.7, 8.6, 5.1 Hz, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.15 (qd, J = 7.9, 4.2 Hz, 2H)。

実施例７８および７９

【化１６４】



【０６４２】

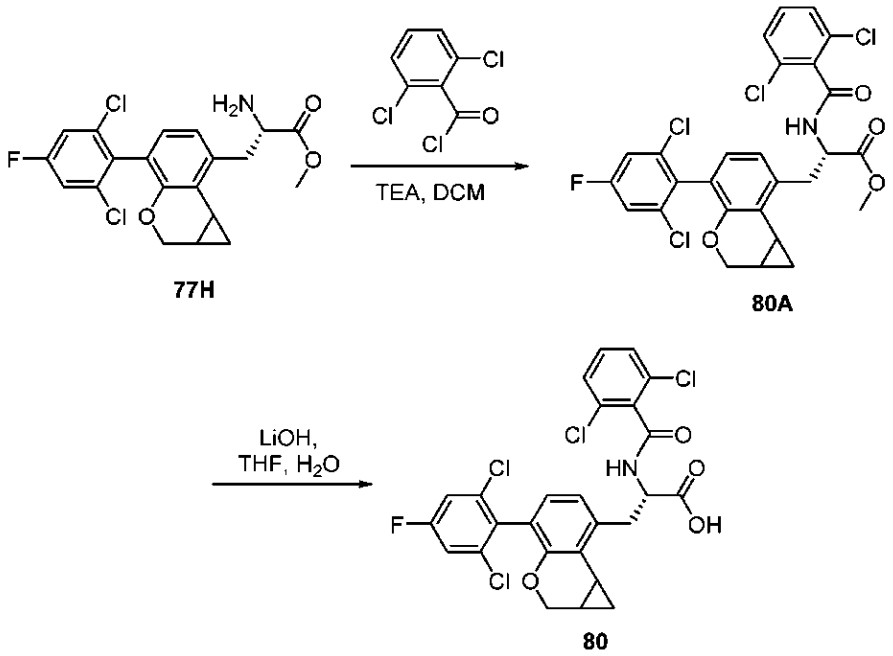
（Ｓ）－３－（（１ａＲ，７ｂＳ）－４－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（７８）の調製：　７７を、その２つのジアステレオマーに、１５％のＩＰＡ共溶媒を使用して、３ｍＬ／分の流量で、ＩＥ　４．６×１５０mmカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーにより分離した。表題化合物を、最初に溶出するピークとして同定した。MS (m/z) 536.1 [M+H]+。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (s, 1H), 9.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dtd, J = 8.9, 5.8, 3.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 9.6, 7.9, 4.8 Hz, 1H),4.10 (dd, J = 10.8, 1.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 10.7, 2.4 Hz, 1H), 3.34 (dd, J =14.4, 4.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.4, 9.6 Hz, 1H), 2.18 (td, J = 8.5, 4.5 Hz,1H), 1.85 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 1.14 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 0.79 (q, J= 4.7 Hz, 1H)。

【０６４３】

（Ｓ）－３－（（１ａＳ，７ｂＲ）－４－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（７９）の調製：　７７を、その２つのジアステレオマーに、１５％のＩＰＡ共溶媒を使用して、３ｍＬ／分の流量で、ＩＥ　４．６×１００mmカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーにより分離した。表題化合物を、２番目に溶出するピークとして同定した。MS (m/z) 536.1 [M+H]+。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (s, 1H), 9.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (dq, J =8.7, 2.6 Hz, 2H), 7.49 (tt, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.94 (d,J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78 (ddd, J = 10.4, 8.1, 4.2 Hz,1H), 4.09 (dd, J = 10.7, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 3.38(dd, J = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.5, 10.4 Hz, 1H), 2.20 (td, J =8.5, 4.5 Hz, 1H), 1.81 (dtt, J = 8.2, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 1.16 (td, J = 8.2, 4.2Hz, 1H), 0.79 (q, J = 4.7 Hz, 1H)。

実施例８０

【化１６５】



77H　80A　80

【０６４４】

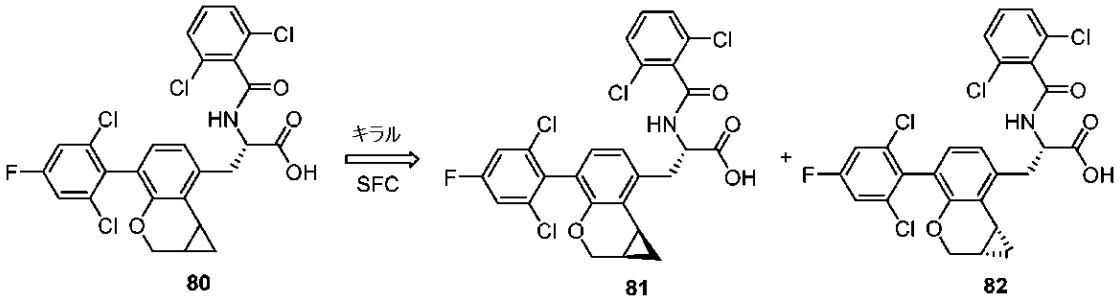
（２Ｓ）－３－（４－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸メチル（８０Ａ）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジクロロベンゾイルクロリドおよび８０Ａで出発して調製した。

【０６４５】

（２Ｓ）－３－（４－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（８０）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、８０Ａで出発して調製した。MS (m/z) 568.0 [M+H]$^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 2H), 9.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.09 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.33 (m, 6H), 6.98 (dd, J = 9.2, 7.9Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 4.94 - 4.81 (m, 1H), 4.73 (td, J =9.4, 4.6 Hz, 1H), 4.07 (td, J = 11.2, 1.8 Hz, 2H), 3.86 (ddd, J = 13.4, 10.7, 2.6 Hz, 2H), 3.34 (td, J = 15.2, 4.3 Hz, 2H), 3.03 (ddd, J = 14.4, 10.4, 7.0Hz, 2H), 2.19 (dtd, J = 13.0, 8.5, 4.6 Hz, 2H), 1.84 (dt, J = 26.1, 8.3 Hz,2H), 1.15 (qd, J = 8.1, 4.4 Hz, 2H), 0.77 (dq, J = 9.2, 4.7 Hz, 2H)。

実施例８１および８２

【化１６６】



80　81　82

【０６４６】

（Ｓ）－３－（（１ａＲ，７ｂＳ）－４－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル

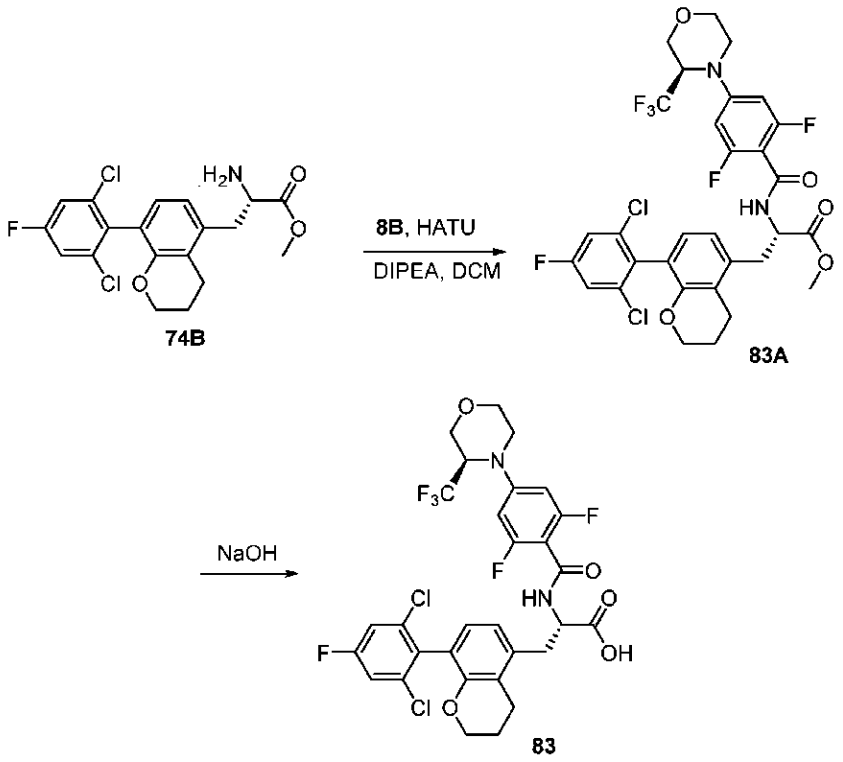
）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（８１）の調製：　８０を、その２つのジアステレオマーに、２０％のＥｔＯＨ共溶媒を使用して、６０ｍＬ／分の流量で、ＩＣ２１×２５０ｍｍカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーにより分離した。表題化合物を、最初に溶出するピークとして同定した。MS (m/z) 568.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 9.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (dt, J =8.4, 2.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 10.8, 1.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, J= 10.7, 2.4 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 14.4, 4.5 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.4, 10.1Hz, 1H), 2.19 (td, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 1.88 (q, J = 8.0, 7.4 Hz, 1H), 1.16(td, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 0.80 (q, J = 4.6 Hz, 1H)。

【０６４７】

（Ｓ）－３－（（１ａＳ，７ｂＲ）－４－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，１ａ，２，７ｂ－テトラヒドロシクロプロパ［ｃ］クロメン－７－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（８２）の調製：　８０を、その２つのジアステレオマーに、２０％のＥｔＯＨ共溶媒を使用して、６０ｍＬ／分の流量で、ＩＣ２１×２５０ｍｍカラムを使用して、超臨界流体クロマトグラフィーにより分離した。表題化合物を、２番目に溶出するピークとして同定した。MS (m/z) 568.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.83 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dq, J =8.7, 2.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.89 (ddd, J = 10.6, 8.3, 3.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.39 (m, J = 8.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, J =14.4, 10.8 Hz, 1H), 2.22 (td, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.81 (td, J = 8.2, 5.5 Hz,1H), 1.18 (td, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 0.78 (q, J = 4.7 Hz, 1H)。

実施例８３

【化１６７】



【０６４８】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ

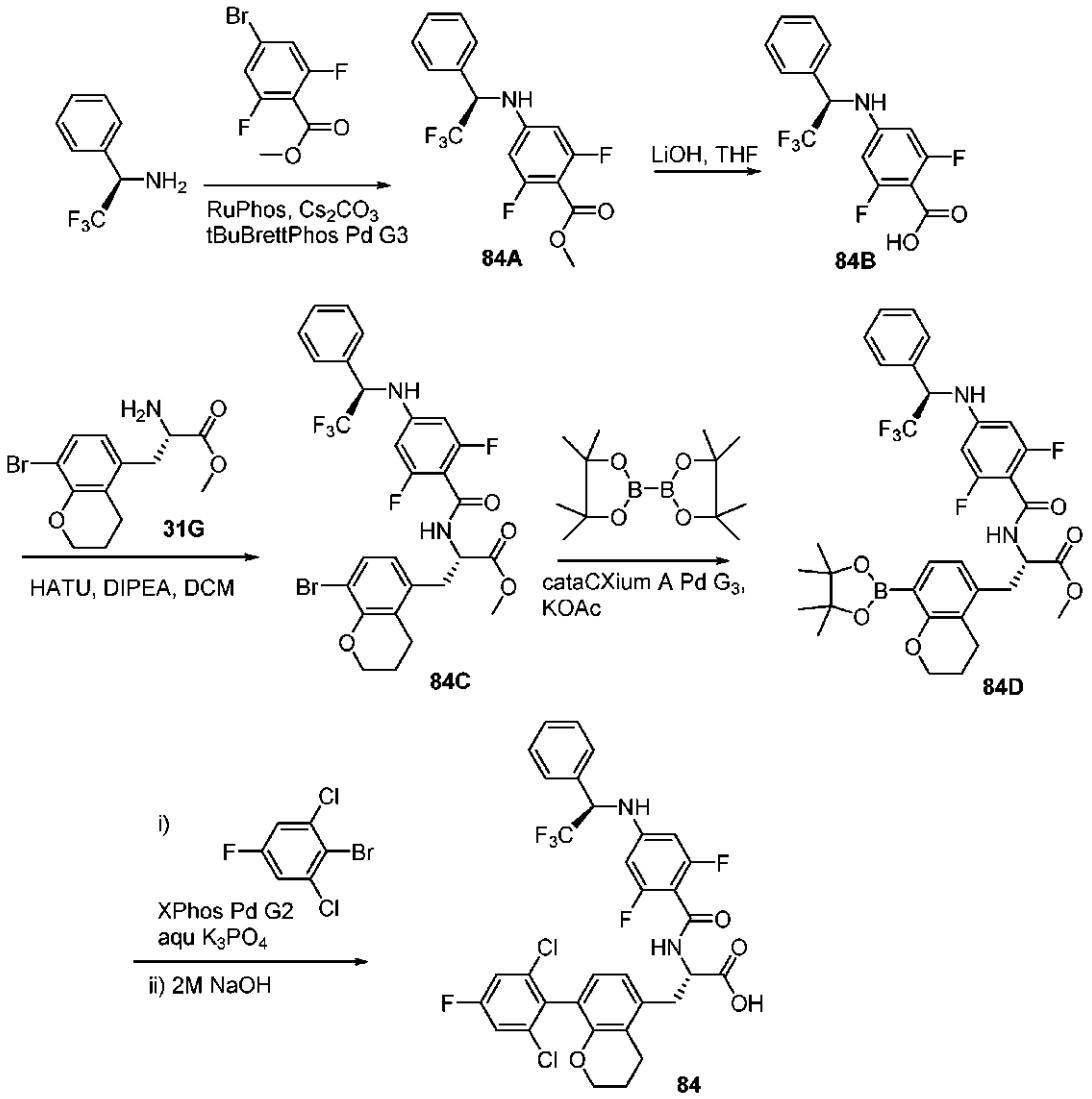
）ベンズアミド）プロパン酸メチル（８３Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、８Ｂおよび８３Ａで出発して調製した。

【０６４９】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）プロパン酸（８３）の合成： ８３Ａ（４５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＮａＯＨの溶液（０．７ｍＬ、水中２Ｍ）を添加した。この反応混合物を３０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。この物質を逆相ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 677.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.76 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J =8.6, 0.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d,J = 11.6 Hz, 2H), 4.89 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.14 (d,J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H),3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.22 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.11 (dd,J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.7, 10.2 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.4 Hz,2H), 1.92 (q, J = 5.3 Hz, 2H)。

実施例８４

【化１６８】



【０６５０】

（Ｒ）－２，６－ジフルオロ－４－（（２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチ

ル）アミノ）安息香酸メチル（８４Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ａの合成について提示された方法に従って、（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエタン－１－アミンおよび４－ブロモ－２，６－ジフルオロ安息香酸メチルで出発して調製した。

【０６５１】

（Ｒ）－２，６－ジフルオロ－４－（（２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）アミノ）安息香酸（８４Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｂの合成について提示された方法に従って、８４Ａで出発して調製した。

【０６５２】

（Ｓ）－３－（８－ブロモクロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）アミノ）ベンズアミド）プロパン酸メチル（８４Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、３１Ｇおよび８４Ｂで出発して調製した。

【０６５３】

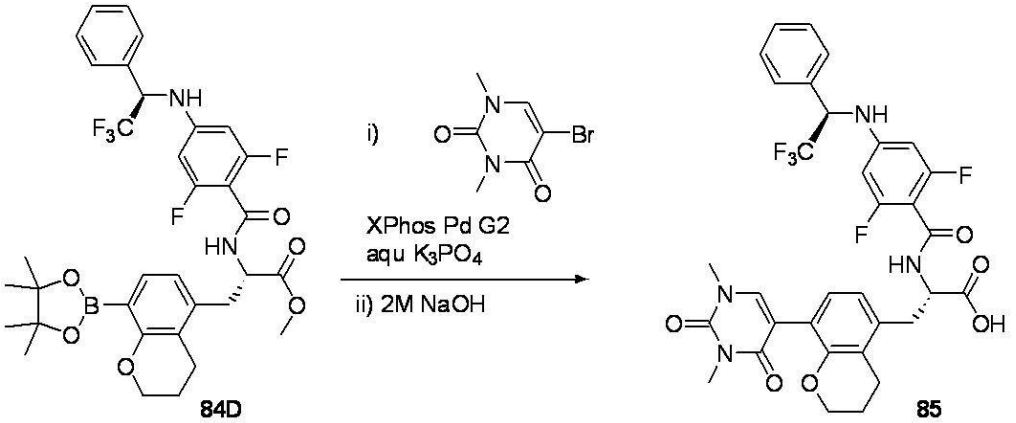
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（８４Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、８４Ｃで出発して調製した。

【０６５４】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）アミノ）ベンズアミド）プロパン酸（８４）の合成： マイクロ波バイアルに、ＤＭＥ（１．３ｍＬ）中の８４Ｄ（１５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－１，３－ジクロロ－５－フルオロベンゼン（１２５ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２（２０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、およびａｑ．K_3PO_4（０．８９ｍＬ、１Ｍ）を添加した。この反応混合物をマイクロ波内で１３０℃で３０分間加熱した。この混合物を室温まで放冷し、そして２Ｍのａｑ．ＮａＯＨ（１ｍＬ）を添加した。３０分後、そのｐＨを、１ＭのＨＣｌで約３に調整した。ＥｔＯＡｃをこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機物を洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この物質を逆相ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 697.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 5H), 7.45 -7.30 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J =11.2 Hz, 2H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.3 Hz,2H), 3.08 (dd, J = 14.6, 4.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.7, 10.2 Hz, 1H), 2.74(q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.90 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

実施例８５

【化１６９】

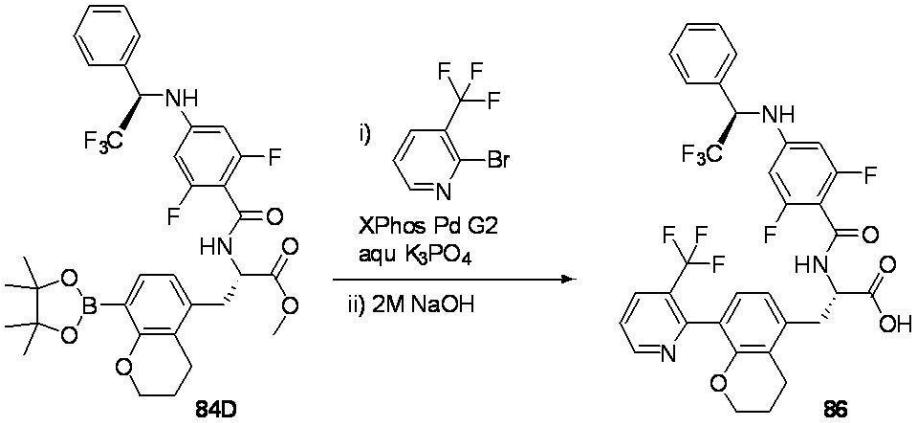


【０６５５】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３－ジメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（８５）の合成：　表題化合物を、実施例８４の化合物８４の合成について提示された方法に従って、５－ブロモ－１，３－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンおよび８４Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 673.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (dd, J =17.6, 8.7 Hz, 3H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J =7.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 5.78 - 5.62 (m, 1H), 4.51 - 4.38 (m,1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 14.5,4.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 14.5, 9.9 Hz, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 1.90 (d, J =2.6 Hz, 2H)。

実施例８６

【化１７０】

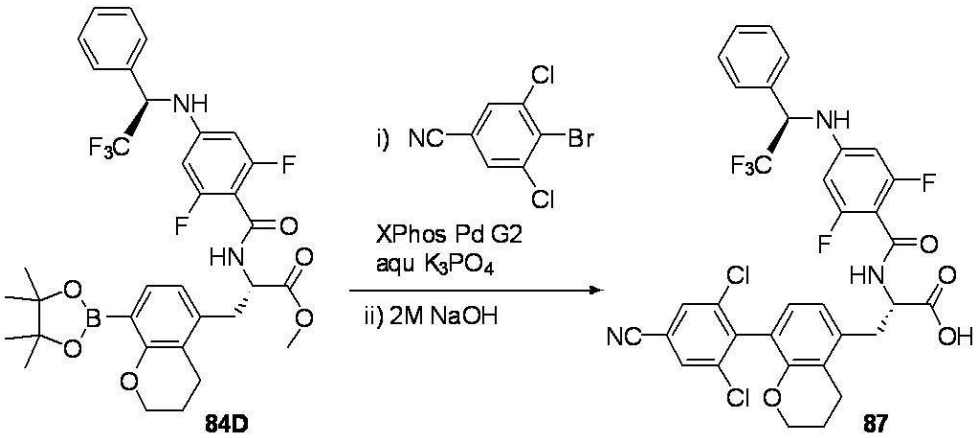


【０６５６】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（８６）の合成：　表題化合物を、実施例８４の化合物８４の合成について提示された方法に従って、２－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）ピリジンおよび８４Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 680.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 - 8.78 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.26 - 8.14(m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 3H),6.92 - 6.73 (m, 2H), 6.55 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 5.69 (dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H),4.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 3.9 Hz, 0H), 3.20 - 3.00 (m, 1H), 2.98- 2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.89 (s, 2H)。

実施例８７

【化１７１】

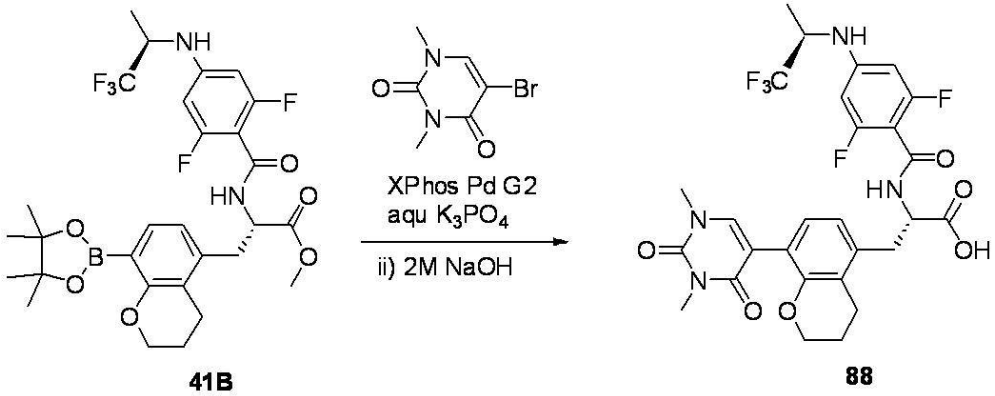


【０６５７】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）アミノ）ベンズアミド）プロパン酸（８７）の合成：　表題化合物を、実施例８４の化合物８４の合成について提示された方法に従って、４－ブロモ－３，５－ジクロロベンゾニトリルおよび８４Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 704.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.56(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 6.88 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.76 - 5.59(m, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 14.7, 4.3Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.7, 10.2 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.98 -1.81 (m, 2H)。

実施例８８

【化１７２】

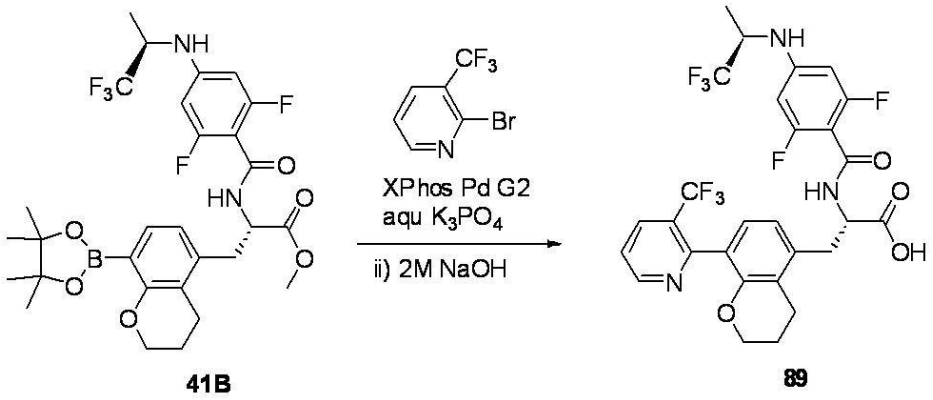


【０６５８】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，３－ジメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（８８）の合成：　表題化合物を、実施例８４の化合物８４の合成について提示された方法に従って、５－ブロモ－１，３－ジメチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンおよび４１Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 611.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.86 (dd, J =17.9, 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.59 -4.37 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06 (dd, J =14.6, 4.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 6.8 Hz, 2H),1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.71 (s, 0H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

実施例８９

【化１７３】



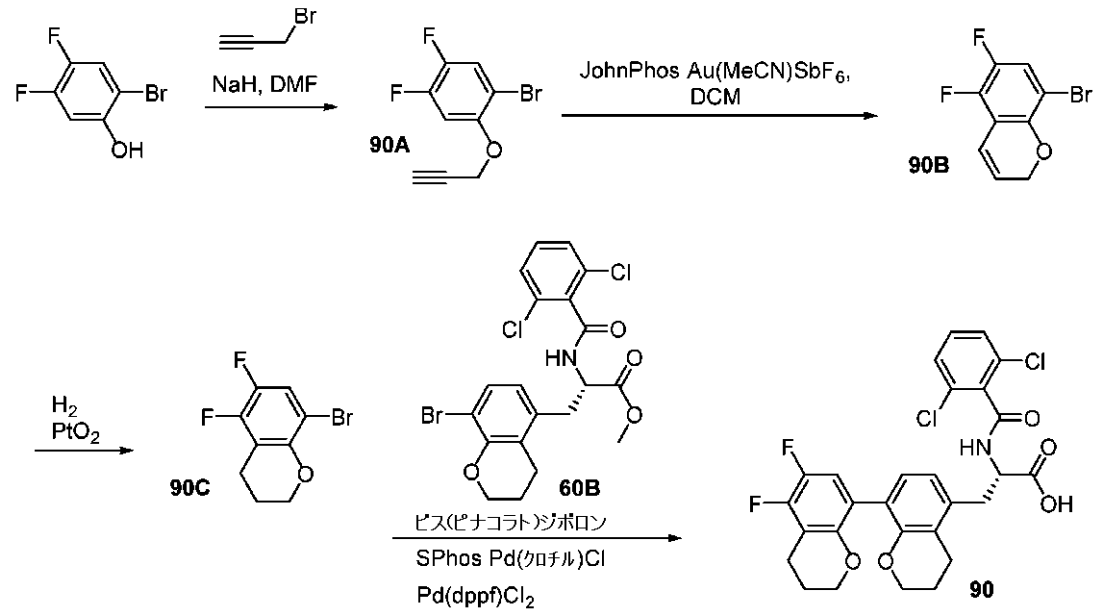
41B　　89

【０６５９】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）－３－（８－（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（８９）の合成：　表題化合物を、実施例８４の化合物８４の合成について提示された方法に従って、２－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）ピリジンおよび４１Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 618.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.80 - 8.62 (m, 1H), 8.20(dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 4H), 6.42 (dd,J = 11.0, 2.8 Hz, 3H), 4.51 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 4.13 - 3.94 (m, 1H), 3.23 -2.99 (m, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.60 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.26 (d,J = 6.7 Hz, 4H)。

実施例９０

【化１７４】



【０６６０】

１－ブロモ－２－（エチニルオキシ）－４，５－ジフルオロベンゼン（９０Ａ）の合成：　２－ブロモ－４，５－ジフルオロフェノール（１ｇ、４．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の溶液に、鉱油中６０％のＮａＨ（２３０ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１０分間撹拌した後に、１－ブロモプロパ－１－イン（０．５ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ）を添加し、そして撹拌を１０分間続けた。ＥｔＯＡｃおよび水をこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機物を無

水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その物質を、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出してシリカゲルで精製して、表題化合物を得た。

【０６６１】

８－ブロモ－５，６－ジフルオロ－２Ｈ－クロメン（９０Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例７７の化合物７７Ｂの合成について提示された方法に従って、９０Ａで出発して調製した。

【０６６２】

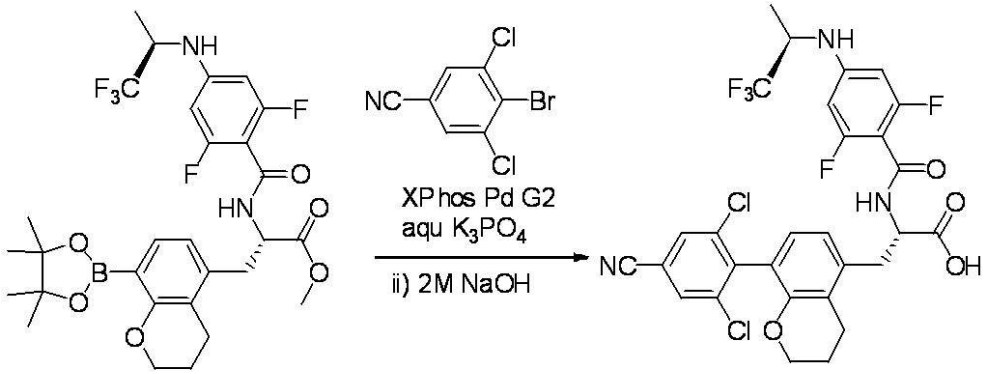
８－ブロモ－５，６－ジフルオロ－２Ｈ－クロメン（９０Ｃ）の合成： ９０Ｂ（２４２ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の溶液に、バルーンを取り付けたフラスコ内で、H_2下でPtO_2（２２ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を４時間撹拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮して、表題化合物を得た。

【０６６３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（５’，６’－ジフルオロ－［８，８’－ビクロマン］－５－イル）プロパン酸（９０）の合成： ９０Ｃ（１００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、６０Ｂ（２３５ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１０２ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ Ｐｄ（クロチル）Ｃｌ（４９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をジオキサン（４ｍＬ）中で合わせた。溶液をN_2で１０分間パージし、次いでジクロロ［１，１’－ビス（ジアルキル／ジアリールホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）（４９ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）および水（１ｍＬ）を添加した。この反応混合物を１０５℃で３時間加熱した。この物質を逆相ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 562.1. $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 6.92(dd, J = 11.1, 9.3 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 4.68 (td, J = 9.0, 4.9Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 7.5, 4.9 Hz, 4H), 3.08 (dd, J = 14.6, 5.0 Hz, 1H), 2.97- 2.59 (m, 6H), 1.99 - 1.74 (m, 2H)。

実施例９１

【化１７５】



41B　　91

【０６６４】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－シアノフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）アミノ）ベンズアミド）プロパン酸（９１）の合成： 表題化合物を、実施例８４の化合物８４の合成について提示された方法に従って、４－ブロモ－３，５－ジクロロベンゾニトリルおよび４１Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 642.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.03 (m, 2H), 6.91(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 6.41 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.64 -4.41 (m, 2H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.91(dd, J = 14.7, 10.1 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.92 (q, J = 5.7 Hz,2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

実施例９２

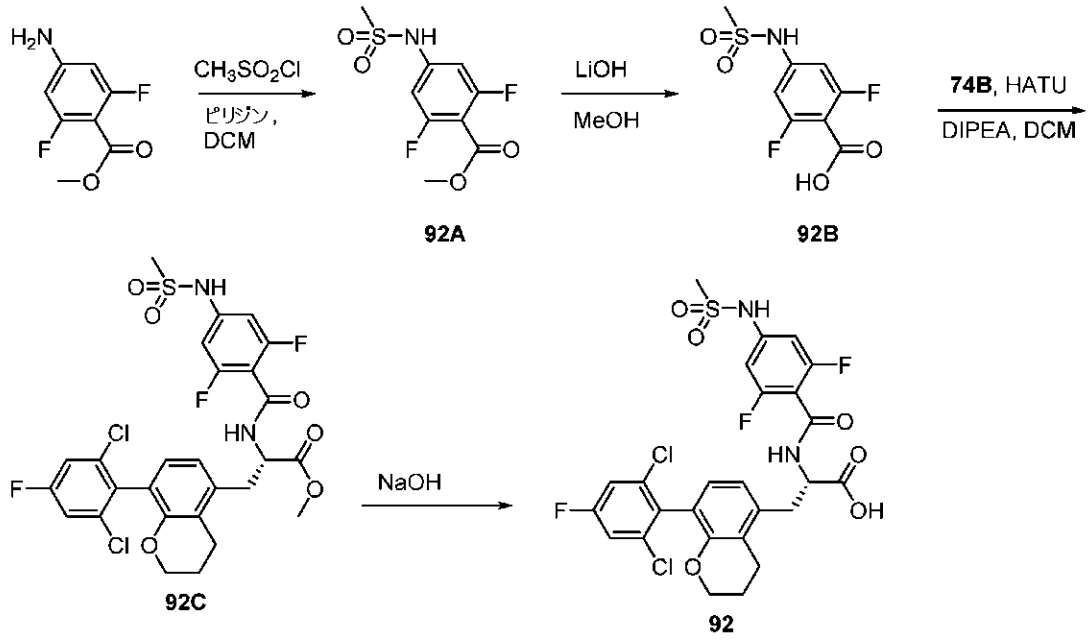
【０６６５】

２，６－ジフルオロ－４－（メチルスルホンアミド）安息香酸メチル（９２Ａ）の合成：　４－アミノ－２，６－ジフルオロ安息香酸メチル（５００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中の撹拌溶液に、メチルスルホニルクロリド（０．３１ｍｌ、０．４ｍｍｏｌ）、およびピリジン（１．０８ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物をＥＡで希釈し、１ＭのＨＣｌ、重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、そして乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、表題化合物を得た。

【０６６６】

２，６－ジフルオロ－４－（メチルスルホンアミド）安息香酸（９２Ｂ）の合成：　９２Ａ（５３４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中の撹拌溶液に、水性ＬｉＯＨ（５ｍＬ、２Ｍ）を添加した。この混合物を室温で２日間撹拌し、水で希釈し、そして１ＭのＨＣｌで酸性にした。この物質をＤＣＭで抽出し、乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この物質を、ＥＡ／ヘキサンを溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【化１７６】



【０６６７】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（メチルスルホンアミド）ベンズアミド）プロパン酸メチル（９２Ｃ）の合成：　表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、７４Ｂおよび９２Ｂで出発して調製した。

【０６６８】

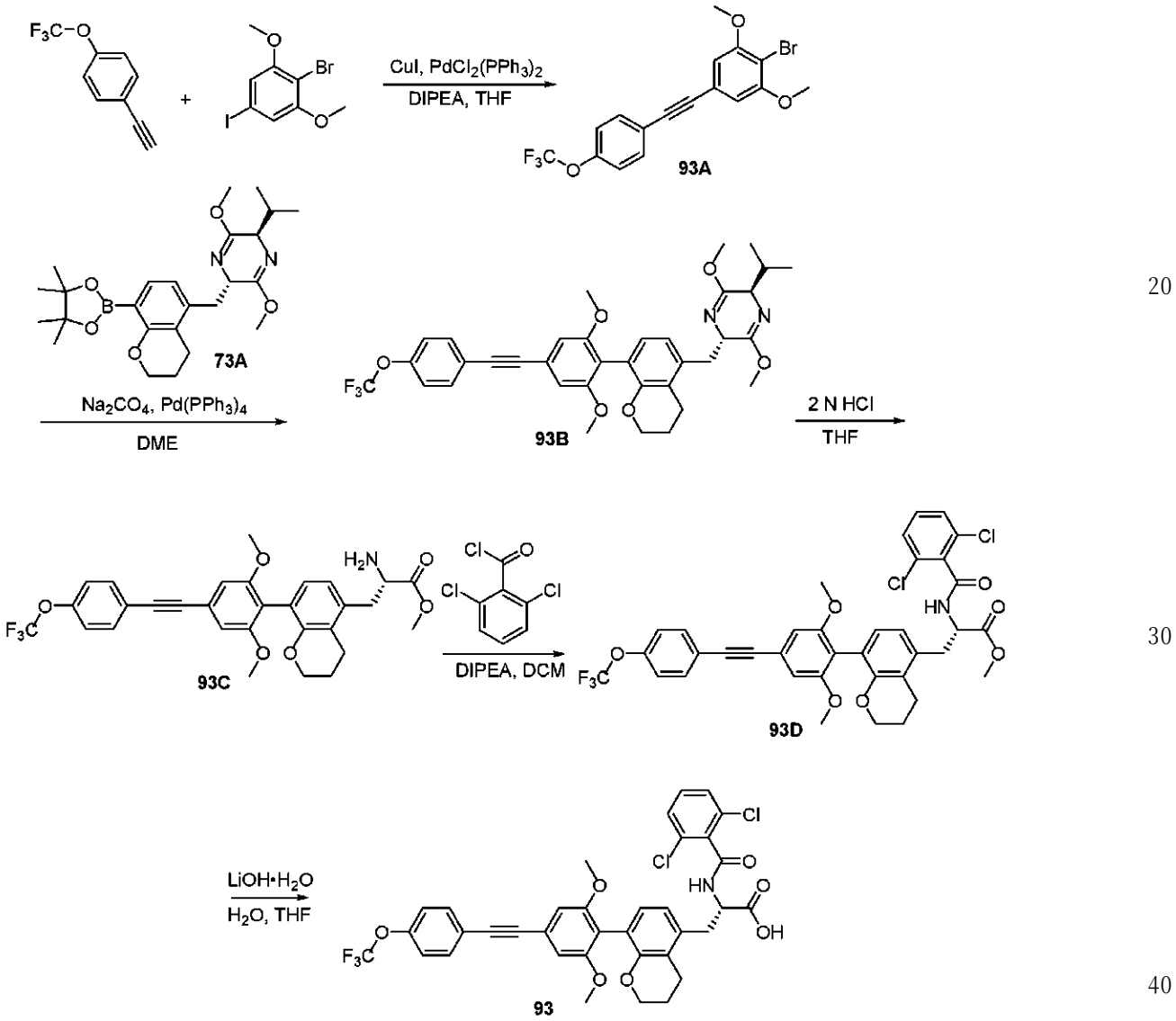
（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（メチルスルホンアミド）ベンズアミド）プロパン酸（９２）の合成：　９２Ｃ（２３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＮａＯＨの水溶液（０．４ｍＬ、２Ｍ）を添加した。この反応混合物を３０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。この物質を逆相ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 617.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 9.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J =8.6 Hz, 2H), 6.93 - 6.73 (m, 4H), 4.61 (ddd, J = 10.2, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.99(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.90 (dd, J = 14.8, 10.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 1.92 (q, J = 5.7 Hz, 2H)。

実施例９３

【０６６９】

２－ブロモ－１，３－ジメトキシ－５－（（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチニル）ベンゼン（９３Ａ）の合成： ２－ブロモ－５－ヨード－１，３－ジメトキシベンゼン（１５５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（９ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１６ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の溶液に、１－エチニル－４－（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（８４ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を添加し、その後、ＤＩＰＥＡ（０．２４ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応容器を密封し、そして４０℃まで１６時間加熱した。この反応物を減圧下で濃縮した。この物質を、ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【化１７７】



【０６７０】

（２Ｓ，５Ｓ）－２－（（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－５－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（９３Ｂ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、７８Ａおよび９３Ｂで出発して調製した。

【０６７１】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－（２，６－ジメトキシ－４－（（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチニル）フェニル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（９

３Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、９３Ｂで出発して調製した。

【０６７２】

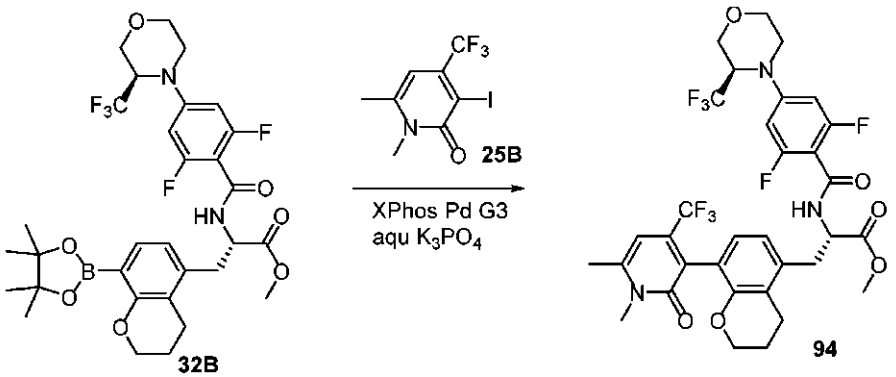
（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（２，６－ジメトキシ－４－（（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチニル）フェニル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（９３Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジクロロベンゾイルクロリドおよび９３Ｄで出発して調製した。

【０６７３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－３－（８－（２，６－ジメトキシ－４－（（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）エチニル）フェニル）クロマン－５－イル）プロパン酸（９３）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、９３Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 714.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 9.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J =8.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 6.86 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 36.4 ,7.8 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 2.6 Hz, 6H),3.07 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.89 (s, 2H)。

実施例９４

【化１７８】



【０６７４】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１，６－ジメチル－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（９４）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、２５Ｂおよび３２Ｂで出発して調製した。MS (m/z) 718.3, $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (dd, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 6.83- 6.68 (m, 4H), 6.43 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.61(dq, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.75(d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.47 (s,3H), 3.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.80 -2.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 2H)。

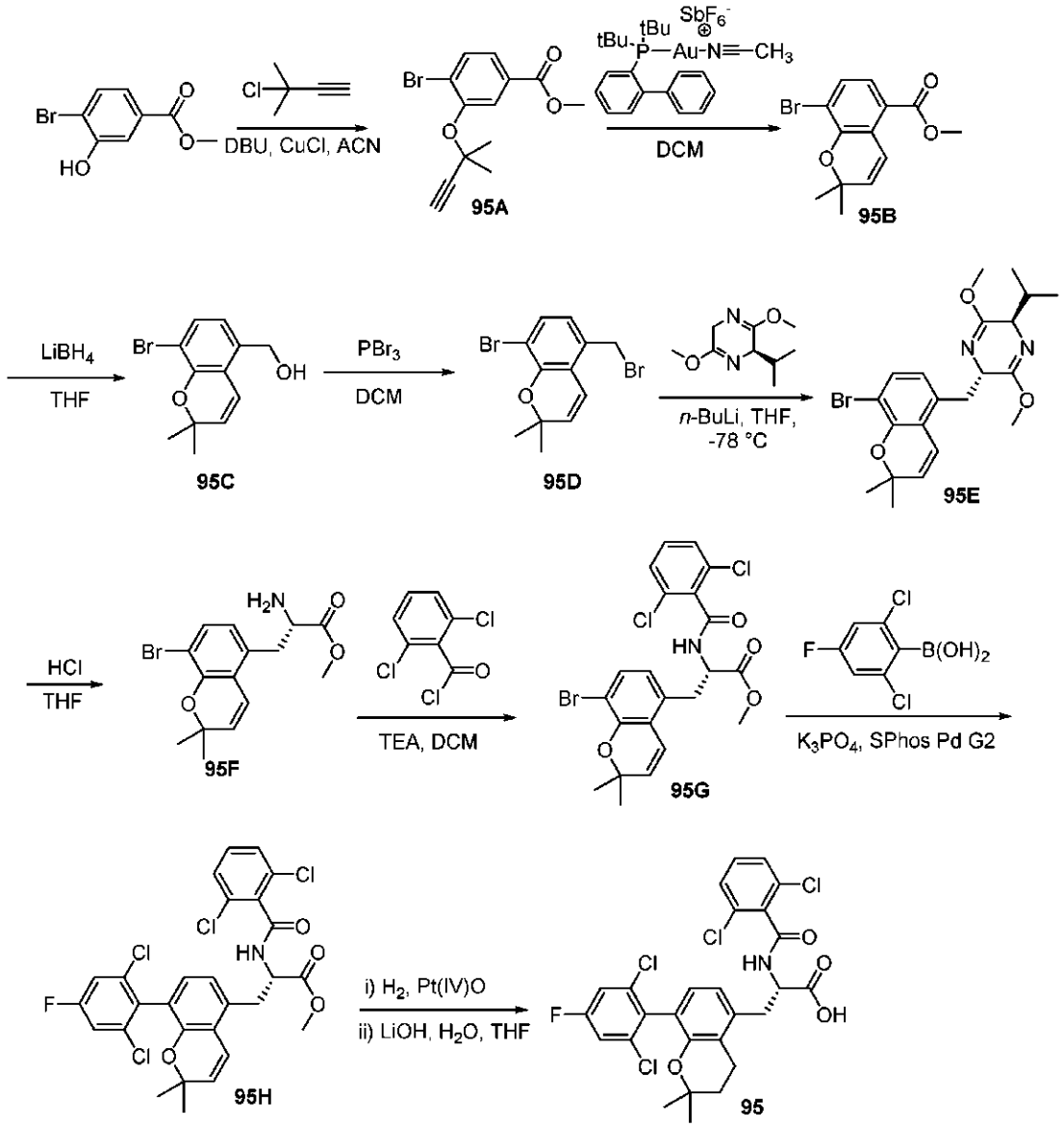
実施例９５

【０６７５】

４－ブロモ－３－（（２－メチルブタ－３－イン－２－イル）オキシ）安息香酸メチル（９５Ａ）の合成： ４－ブロモ－３－ヒドロキシ安息香酸メチル（２．３ｇ、１０ｍｍｏｌ）およびＡＣＮ（１００ｍＬ）を含む、火炎乾燥させたフラスコに、０℃で１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１．９４ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）および塩化銅（ＩＩ）（１３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、３－クロロ－３－メチルブタ－１－イン（１．３３ｇ、１３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を１６

時間撹拌し、濃縮し、ヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーで分離して、表題化合物を得た。

【化１７９】



【０６７６】

８－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸メチル（９５Ｂ）の合成：　４－ブロモ－３－（（２－メチルブタ－３－イン－２－イル）オキシ）安息香酸メチル（３ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、（アセトニトリル）［（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン］金（Ｉ）ヘキサフルオロアンチモネート（０．３９ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、この混合物を濃縮し、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ（０～４０％）で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーで分離して、表題化合物を得た。

【０６７７】

（８－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン－５－イル）メタノール（９５Ｃ）の合成：　８－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン－５－カルボン酸メチル（６００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）の撹拌溶液に、０℃で水素化ホウ素リチウム（５ｍＬ、５ｍｍｏｌ、１Ｎ）を添加し、そしてこの混合物を一晩撹拌した。１ｍＬの濃Ｒｏｃｈｅｌｌｅ塩溶液を添加し、そしてこの混合物をさらに１時間撹拌した。この混合物を濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、そしてその溶出液を濃縮し、そしてその残渣を、

ヘキサン中のＥｔＯＡｃ（０～６０％）で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーで分離して、表題化合物を得た。

【０６７８】

８－ブロモ－５－（ブロモメチル）－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン（９５Ｄ）の合成：（８－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン－５－イル）メタノール（５２７ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の撹拌溶液に、三臭化リン（ＤＣＭ中１Ｎ、１．９６ｍＬ、１．９６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を一晩撹拌し、シリカゲルに直接装填し、そしてヘキサン中のＥｔＯＡｃ（０～２０％）で溶出するクロマトグラフィーで分離して、表題化合物を得た。

【０６７９】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（８－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン－５－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（９５Ｅ）の合成：（Ｒ）－２，５－ジヒドロ－３，６－ジメトキシ－２－イソプロピルピラジン（１．０１ｍｌ、５．６６ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２８ｍＬ）を含む、火炎乾燥させたバイアルに、－７８℃でヘキサン中２．５Ｍのｎ－ブチルリチウム（２．２６ｍｌ、５．６６ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この反応物を２０分間撹拌し、このときに８－ブロモ－５－（ブロモメチル）－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメンを添加し（１．０４４ｇ、３．１ｍｍｏｌ）、そしてこの混合物を－７８℃で１時間撹拌し、そして塩化アンモニウム（ｓａｔ）を添加し、そしてこの混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ（０～１０％）で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーで分離して、表題化合物を得た。

【０６８０】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン－５－イル）プロパン酸メチル（９５Ｆ）の合成：

【０６８１】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（８－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン－５－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジンおよびＴＨＦ（２０ｍＬ）の撹拌溶液に、２ＮのＨＣｌ（１１．５ｍＬ、２３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を２時間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、そして重炭酸ナトリウム（ｓａｔ）で塩基性になるまで処理した。その有機層を濃縮して、ジクロロメタン中のＭｅＯＨ（０～３０％）で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーで分離して、表題化合物を得た。

【０６８２】

（Ｓ）－３－（８－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸メチル（９５Ｇ）の合成：（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－ブロモ－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン－５－イル）プロパン酸メチル（３６０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）の撹拌溶液に、０℃でＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．３７ｍＬ、２．１２ｍｍｏｌ）、および２，６－ジクロロベンゾイルクロリド（０．１５ｍｌ、１．０６ｍｍｏｌ）を滴下により添加した。この混合物を４時間撹拌し、そして重炭酸ナトリウム（ｓａｔ、１ｍＬ）を添加し、そしてその有機層を濃縮し、ヘキサン中のＥｔＯＡｃ（０～１００％）で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーで分離して、表題化合物を得た。

【０６８３】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，２－ジメチルクロマン－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（９５）の合成：ＴＨＦ（５ｍＬ）および（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－２Ｈ－クロメン－５－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸メチル（１２９ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）を含むバイアルを窒素でパージし、そして酸化白金（ＩＶ）（１０ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、この混合物を水素でスパージし、そして水素のバルーン下に４時間置いた。次い

で、水酸化リチウム（１Ｎ、０．５ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物をさらに２時間撹拌した。この混合物を濃縮し、ＴＦＡを添加し、そしてこの混合物を減圧下で再度濃縮し、そしてＡＣＮおよび０．４％のＴＦＡを含む水で溶出する逆相でのクロマトグラフィーで分離して、表題化合物を得た。MS (m/z) 586.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 9.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J =8.4 Hz, 0H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz,1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.76 (ddd, J = 10.6, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.16 (dd,J = 14.7, 4.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.7, 10.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H),1.78 (dq, J = 13.5, 6.9 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 2.0 Hz, 6H)。

実施例９６

【０６８４】

９－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－６－カルボン酸エチル（９６Ａ）の合成： ４－ブロモ－２，３－ジヒドロキシ安息香酸エチル（１．１０ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２．９１ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０．５ｍＬ）中の撹拌溶液に、１，３－ジブロモプロパン（１．２８ｇ、６．２３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物を１２５℃で１６時間撹拌し、次いで水（３０．０ｍＬ）およびＥＡ（３０．０ｍＬ）の添加によりクエンチした。その水層をＥＡで抽出し（３０．０ｍＬ、３回）、合わせた有機物をブラインで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。その粗生成物を、ヘキサン／ＥＡ ０～５０％で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

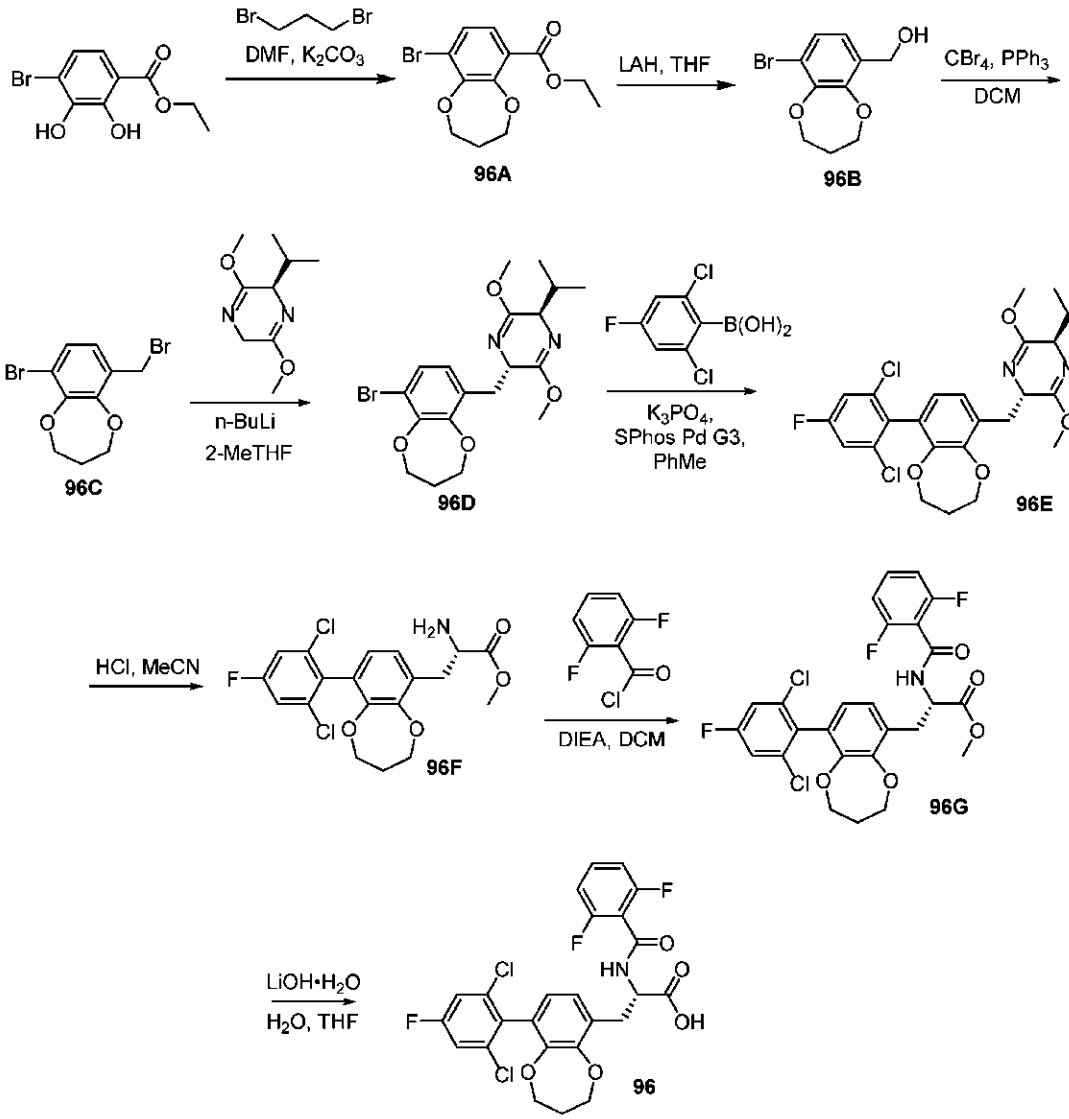
【０６８５】

（９－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－６－イル）メタノール（９６Ｂ）の合成： ９６Ａ（１．２４ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２８．８ｍＬ）中の撹拌溶液に、０℃で水素化アルミニウムリチウム（４．７６ｍＬ、４．７６ｍｍｏｌ）添加した。この反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。この反応混合物を、０℃で、水（０．９０ｍＬ）、その後、１ＭのＮａＯＨ（０．９０ｍＬ）、および２回目の水（２．７０ｍＬ）滴下による添加によりクエンチした。無水硫酸ナトリウムを添加し、そしてこの反応混合物を４５分間撹拌し、この間に室温まで温めた。この反応物を濾過し、そして減圧下で濃縮して、表題化合物をさらに精製せずに得た。

【０６８６】

６－ブロモ－９－（ブロモメチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン（９６Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｅの合成について提示された方法に従って、９６Ｂで出発して調製した。

【化１８０】



【０６８７】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（９－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－６－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（９６Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ａの合成について提示された方法に従って、９６Ｃで出発して調製した。

【０６８８】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（９－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－６－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（９６Ｅ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｂの合成について提示された方法に従って、（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）ボロン酸および９６Ｄで出発して調製した。

【０６８９】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（９－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－６－イル）プロパン酸メチル（９６Ｆ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、９６Ｅで出発して調製した。

【０６９０】

（Ｓ）－３－（９－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－６－イル）－２－（２，６－ジフルオロ

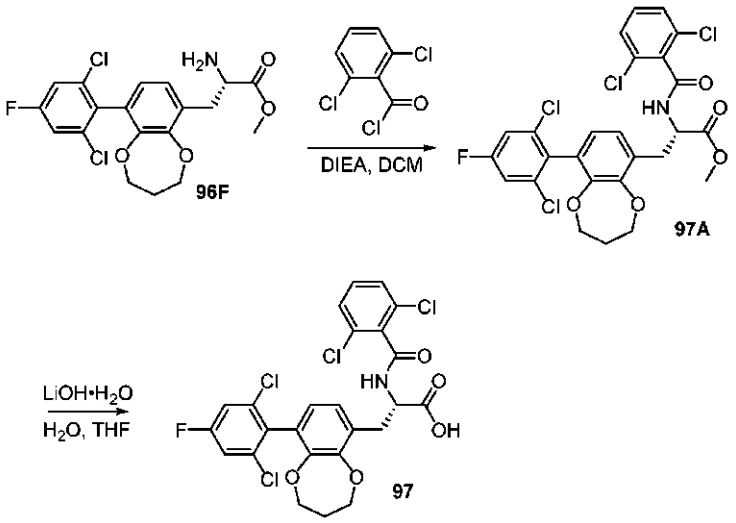
ベンズアミド）プロパン酸メチル（９６Ｇ）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび９６Ｆで出発して調製した。

【０６９１】

（Ｓ）－３－（９－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－６－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（９６）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、９６Ｇで出発して調製した。MS (m/z) 540.1 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz,2H), 7.45 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz,1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H),4.00 (p, J = 5.9, 5.2 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J =13.7, 10.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例９７

【化１８１】



【０６９２】

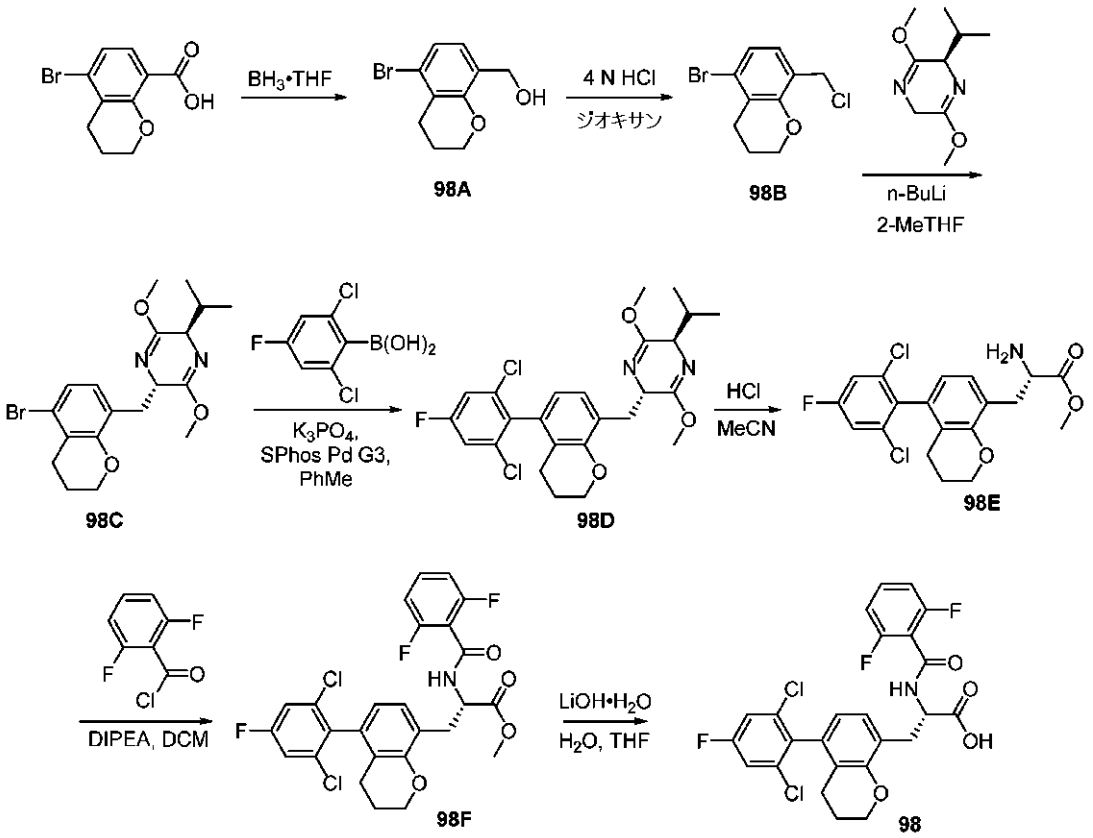
（Ｓ）－３－（９－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－６－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸メチル（９７Ａ）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジクロロベンゾイルクロリドおよび９６Ｆで出発して調製した。

【０６９３】

（Ｓ）－３－（９－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－６－イル）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）プロパン酸（９７）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、９６Ｇで出発して調製した。MS (m/z) 572.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.43 -7.34 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.81 (ddd, J= 11.0, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 3.25 (dd, J= 13.7, 4.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.8, 11.0 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 5.4 Hz, 2H)。

実施例９８

【化１８２】



【０６９４】

（５－ブロモクロマン－８－イル）メタノール（９８Ａ）の合成： ５－ブロモクロマン－８－カルボン酸（１．５ｇ、５．８ｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）中の撹拌懸濁物に、ＴＨＦ中１ＭのＢＨ$_3$の溶液（１７．５ｍＬ、１７．５ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した。この反応混合物を加熱還流させ、そして１時間撹拌した。完了したら、この混合物を室温まで冷却し、６ＭのＨＣｌ（１０ｍＬ）でクエンチし、そして１時間撹拌した。この混合物のｐＨを、ＫＯＨで約１３に調整した。この混合物をＤＣＭで抽出した。その有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質を２３０～４００メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてヘキサン中のＥｔＯＡｃ（１０～１００％）で溶出して、表題化合物を得た。

【０６９５】

５－ブロモ－８－（クロロメチル）クロマン（９８Ｂ）の合成： 化合物９８Ａ（５９７ｍｇ、２ｍｍｏｌ）に、ジオキサン中４ＮのＨＣｌの溶液（２．５ｍＬ）を添加した。この反応混合物を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

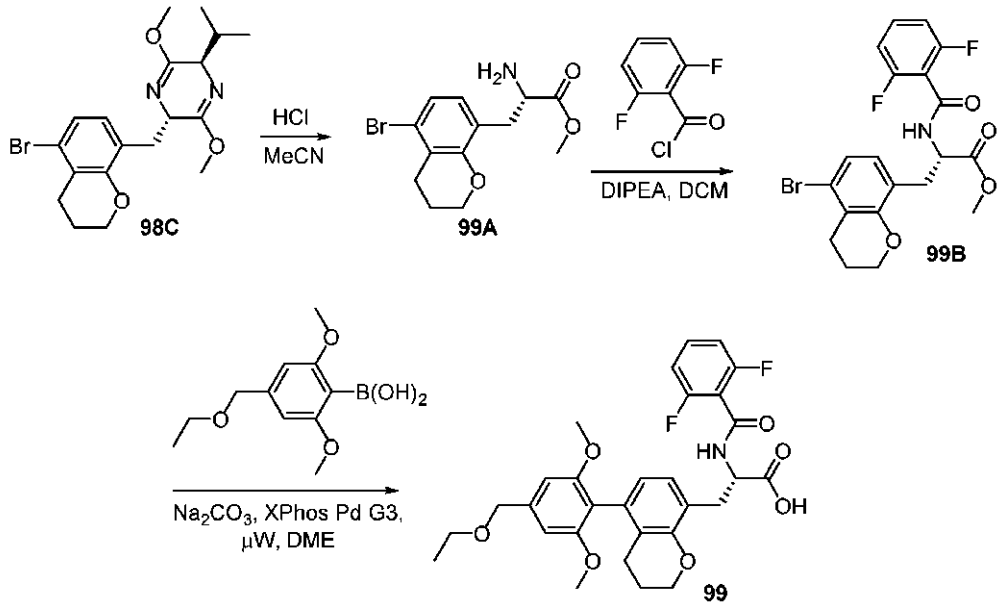
【０６９６】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（５－ブロモクロマン－８－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（９８Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ａの合成について提示された方法に従って、（Ｒ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジンおよび９８Ｂで出発して調製した。

【０６９７】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－８－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（９８Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｂの合成について提示された方法に従って、（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）ボロン酸および９８Ｃで出発して調製した。

【０６９８】
（Ｓ）－２－アミノ－３－（５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－８－イル）プロパン酸メチル（９８Ｅ）の合成：　表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、９８Ｄで出発して調製した。
【０６９９】
（Ｓ）－３－（５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－８－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（９８Ｆ）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび９８Ｅで出発して調製した。
【０７００】
（Ｓ）－３－（５－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）クロマン－８－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（９８）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、９８Ｆで出発して調製した。MS (m/z) 568.8 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J =8.6 Hz, 2H), 7.46 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 3H), 6.52 (d, J =7.7 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 10.1, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.2 Hz, 2H),3.16 (dd, J = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H), 2.21 (t, J =6.5 Hz, 2H), 1.85 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 1H)。
実施例９９
【化１８３】



【０７０１】
（Ｓ）－２－アミノ－３－（５－ブロモクロマン－８－イル）プロパン酸メチル（９９Ａ）の合成：　表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、９８Ｃで出発して調製した。
【０７０２】
（Ｓ）－３－（５－ブロモクロマン－８－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（９９Ｂ）の合成：　表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび９９Ａで出発して調製した。
【０７０３】
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（５－（４－（エトキシメチル）－２，６－ジメトキシフェニル）クロマン－８－イル）プロパン酸（９９）の合成：９９Ｂ（１０３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（１．５ｍＬ）中の溶液に、マイクロ

波管内で、（４－（エトキシメチル）－２，６－ジメトキシフェニル）ボロン酸（６０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１０ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）およびａｑ．$Ｎａ_2ＣＯ_3$（０．４ｍＬ、２Ｍ）を添加した。この反応物を窒素で脱気し、そしてマイクロ波内で１３０℃で３０分間加熱した。その物質を濾過し、次いで逆相ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 556.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.45 (ddd, J = 15.0, 8.3, 6.5 Hz, 1H), 7.14 - 6.99 (m,3H), 6.64 (s, 2H), 6.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.17 - 4.00 (m, 2H),3.62 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 3.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.76(dd, J = 14.9, 8.9 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.76(s, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例１００

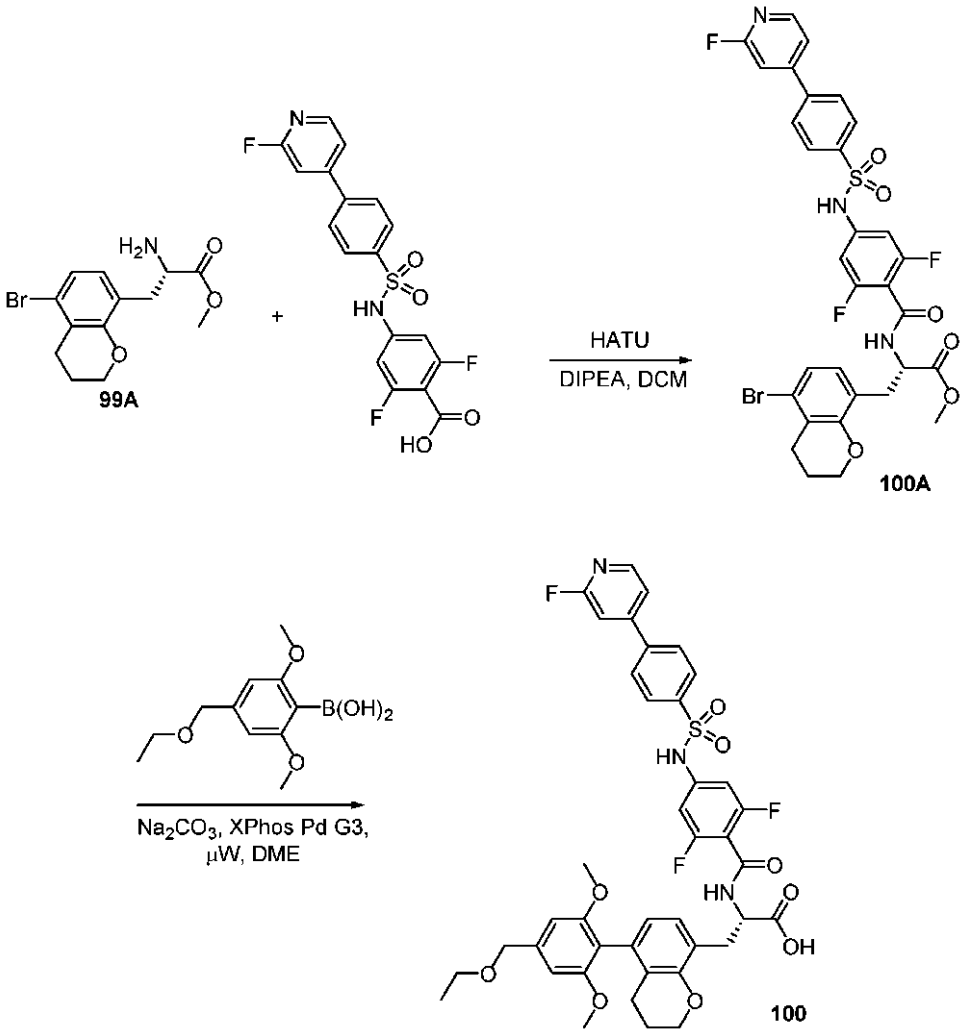
【０７０４】

（Ｓ）－３－（５－ブロモクロマン－８－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（４－（２－フルオロピリジン－４－イル）フェニル）スルホンアミド）ベンズアミド）プロパン酸メチル（１００Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロ－４－（（４－（２－フルオロピリジン－４－イル）フェニル）スルホンアミド）安息香酸および９９Ａで出発して調製した。

【０７０５】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（４－（２－フルオロピリジン－４－イル）フェニル）スルホンアミド）ベンズアミド）－３－（５－（４－（エトキシメチル）－２，６－ジメトキシフェニル）クロマン－８－イル）プロパン酸（１００）の合成： 表題化合物を、実施例９９の化合物９９の合成について提示された方法に従って、（４－（エトキシメチル）－２，６－ジメトキシフェニル）ボロン酸および１００Ａで出発して調製した。MS (m/z) 806.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (s, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (dt, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (s,1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.50 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.40(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.06 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 1.0Hz, 6H), 3.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.06 (dd, J = 14.3, 4.7 Hz, 1H), 2.76 (dd, J= 14.2, 9.6 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.17(t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【化１８４】

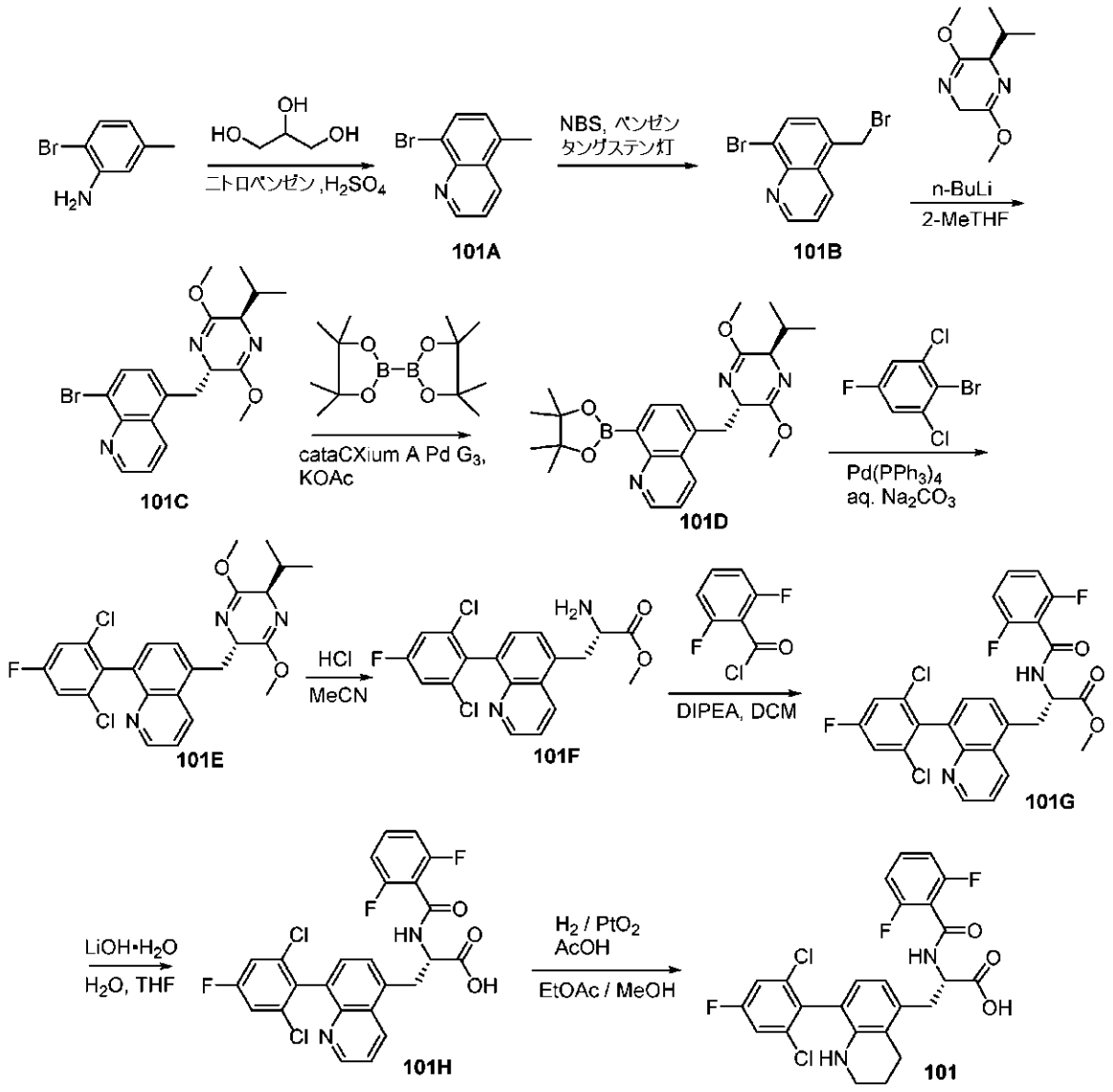


実施例１０１

【０７０６】

８－ブロモ－５－メチルキノリン（１０１Ａ）の合成： ２－ブロモ－５－メチルアニリン（１２００ｇ、６．４５ｍｏｌ）の、ニトロベンゼン（６６０ｍＬ）および７５％のH_2SO_4（３．６Ｌ）中の撹拌溶液に、グリセロール（１１８０ｇ、６．４５ｍｏｌ）を室温で添加し、次いで１５０℃まで３時間ゆっくりと加熱した。注意： 非常に発熱性の反応。この混合物を室温まで冷却し、そしてその温度を１０℃未満に維持しながら氷水に注いだ。そのｐＨを、ａｑ．１０ＮのＮａＯＨで約１０に調整し、そしてその生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質をＤＣＭ／ヘキサン（５：１）に溶解させ、そして３０分間撹拌した。その固体を濾別し、そしてその濾液を減圧下でエバポレートして、１０１Ａを得た。

【化１８５】



【０７０７】

８－ブロモ－５－（ブロモメチル）キノリン（１０１Ｂ）の合成： 化合物１０１Ａ（５００ｇ、２．２５ｍｏｌ）のベンゼン（７．５Ｌ）中の撹拌溶液に、ＮＢＳ（４８１ｇ、２．７ｍｏｌ）を室温で添加した。この反応混合物をタングステン灯下で８０℃まで１２時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、水を添加し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。その有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、そして無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この物質をヘキサン中２０％のＥｔＯＡｃで室温で磨砕し、ヘキサンで洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、１０１Ｂを得た。

【０７０８】

８－ブロモ－５－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル）メチル）キノリン（１０１Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ａの合成について提示された方法に従って、（Ｒ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジンおよび１０１Ｂで出発して調製した。

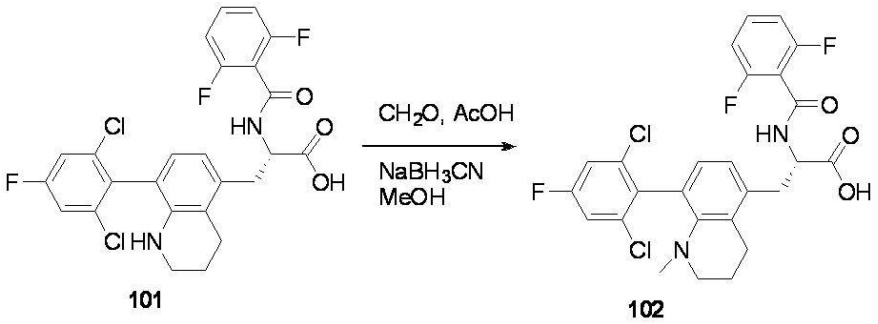
【０７０９】

５－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル）メチル）－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）キノリン（１０１Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例１の

化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、１０１Ｃで出発して調製した。
【０７１０】
８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－５－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル）メチル）キノリン（１０１Ｅ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、２－ブロモ－１，３－ジクロロ－５－フルオロベンゼンおよび１０１Ｄで出発して調製した。
【０７１１】
（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）キノリン－５－イル）プロパン酸メチル（１０１Ｆ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、１０１Ｅで出発して調製した。
【０７１２】
（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）キノリン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（１０１Ｇ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび１０１Ｆで出発して調製した。
【０７１３】
（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）キノリン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（１０１Ｈ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１０１Ｇで出発して調製した。
【０７１４】
（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（１０１）の合成： 化合物１０１Ｈ（６１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をＰａｒｒシェーカー瓶に加え、その後、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を添加した。PtO_2（１２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（数滴）を添加し、そしてこの瓶を６０ｐｓｉの水素ガス下でシェーカーに置き、室温で一晩振盪した。この反応混合物をセライトで濾過し、濃縮し、そしてｐｒｅｐ ＨＰＬＣで精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 524.7 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.48(tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 6.57 - 6.44 (m, 2H),4.58 (ddd, J = 9.8, 7.9, 4.5 Hz, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 3H), 2.83 (dd, J = 14.7,9.9 Hz, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 1.80 (q, J = 5.9 Hz, 2H)。
実施例１０２
【０７１５】
（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（１０２）の合成： １０１（７０ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の溶液に、CH_2O（３７％水溶液、０．０２ｍＬ、０．６７ｍｍｏｌ）およびＨＯＡｃ（０．０１ｍＬ、０．１３４ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で１０分間撹拌し、次いで０℃まで冷却し、その後、$NaBH_3CN$（２５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、その溶媒を減圧下で除去した。この反応を飽和ａｑ．$NaHCO_3$でクエンチし、次いでCH_2Cl_2で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、次いで濃縮し、そしてｐｒｅｐ ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物を得た。MS (m/z) 538.4 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.48(tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 9.9, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.8,4.4 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 14.9, 10.0 Hz, 1H), 2.72(q, J = 6.1, 5.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.83 (q, J = 6.1

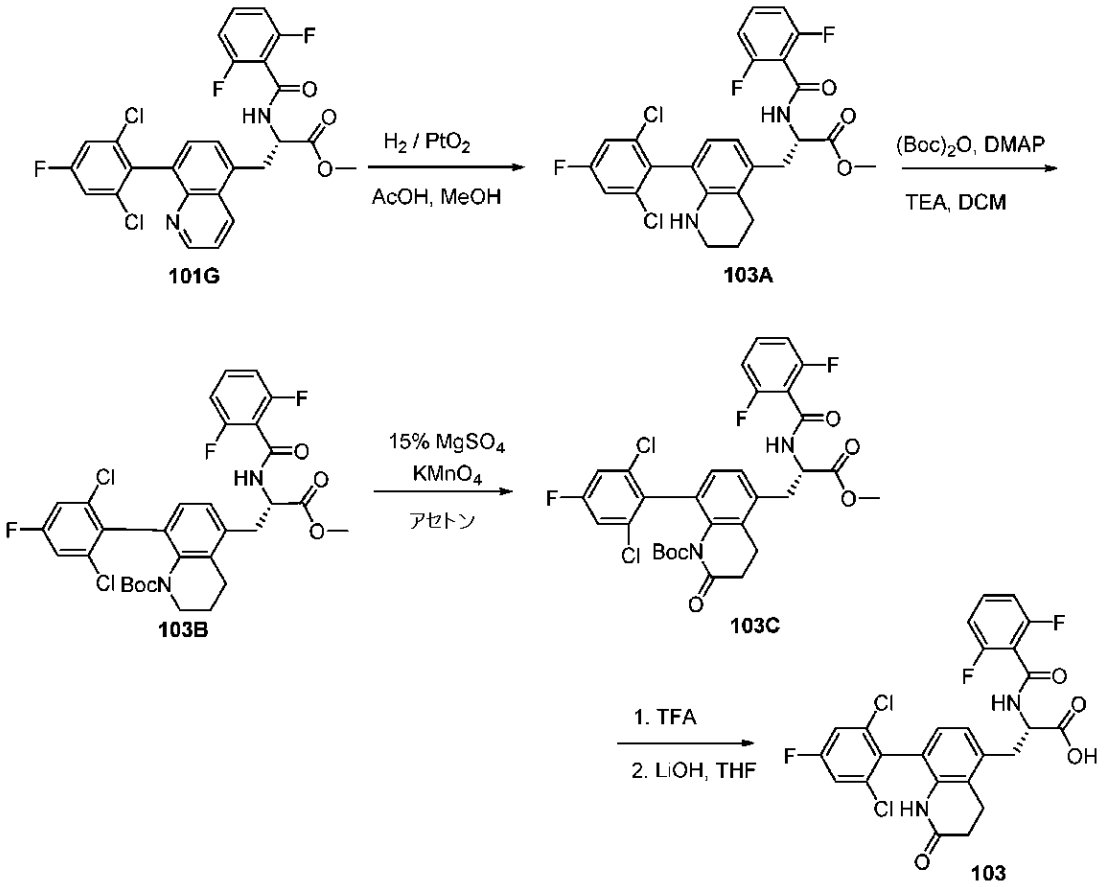
Hz, 2H)。

【化１８６】



実施例１０３

【化１８７】



【０７１６】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（１０３Ａ）の合成： 表題化合物を、１０１の合成について提示された方法に従って、１０１Ｇで出発して調製した。

【０７１７】

（Ｓ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－５－（２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－メトキシ－３－オキソプロピル）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０３Ｂ）の合成： １０３Ａ（１８８ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中の撹拌溶液に、ジ炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１１５ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．１５ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加し、そして反応混合物を室温で２時間撹拌した

。その溶媒をエバポレートし、そしてその粗製物を、ヘキサン中０～３０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０７１８】

（Ｓ）－８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－５－（２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－メトキシ－３－オキソプロピル）－２－オキソ－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０３Ｃ）の合成：　１０３Ｂ（１５４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のアセトン中の撹拌溶液に、１５％のＭｇＳＯ$_4$（０．２４ｍＬ、１．９５ｍｍｏｌ）、ＫＭｎＯ$_4$（１９１ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加し、そして反応混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒をエバポレートし、そしてその粗製物を、ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０７１９】

（Ｓ）－３－（８－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（１０３）の合成：　４（１１５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．４１ｍＬ、５．３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を除去し、そしてその粗製物をＴＨＦに再度溶解させ、ＬｉＯＨ（０．６５ｍＬ、１Ｍ）を添加し、そして１時間撹拌した。溶媒をエバポレートし、そしてその粗製物をｐｒｅｐ　ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物を得た。MS (m/z) 537.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.90 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H),7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 2H),6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 10.0, 8.1,4.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 3H), 2.45 - 2.37(m, 2H)。

実施例１０４

【０７２０】

７－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－カルバルデヒド（１０４Ａ）の合成：　表題化合物を、実施例１３の１３Ｃの合成について提示された方法に従って、４，７－ジブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデンで出発して調製した。

【０７２１】

（７－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）メタノール（１０４Ｂ）の合成：　表題化合物を、実施例１３の１３Ｄの合成について提示された方法に従って、１０４Ａで出発して調製した。

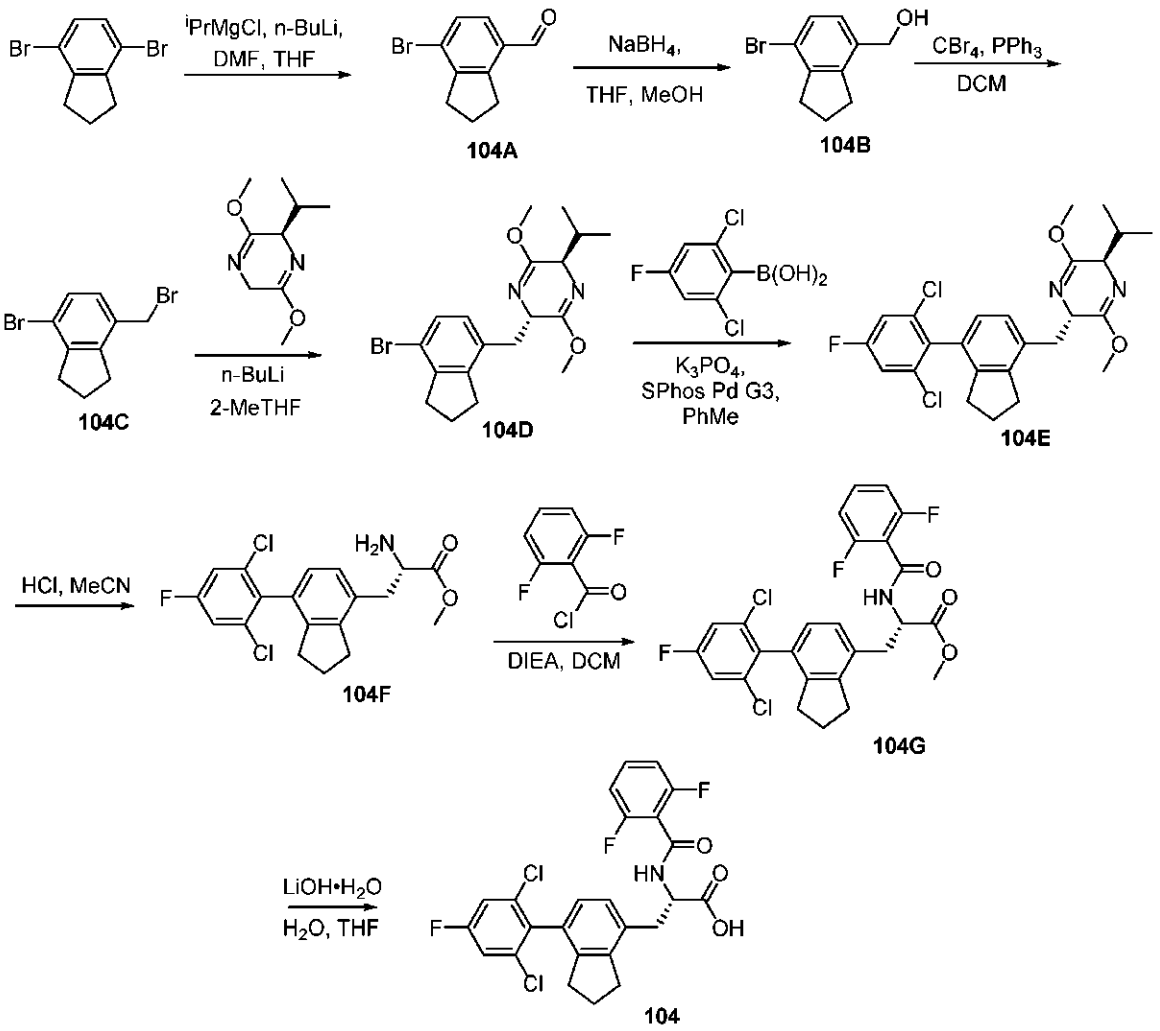
【０７２２】

４－ブロモ－７－（ブロモメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン（１０４Ｃ）の合成：　表題化合物を、実施例１３の１３Ｅの合成について提示された方法に従って、１０４Ｂで出発して調製した。

【０７２３】

（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（７－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）メチル）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン（１０４Ｄ）の合成：　表題化合物を、実施例４の化合物４Ａの合成について提示された方法に従って、（Ｒ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジンおよび１０４Ｃで出発して調製した。

【化１８８】



【０７２４】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（７－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）プロパン酸メチル（１０４Ｆ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、１０４Ｅで出発して調製した。

【０７２５】

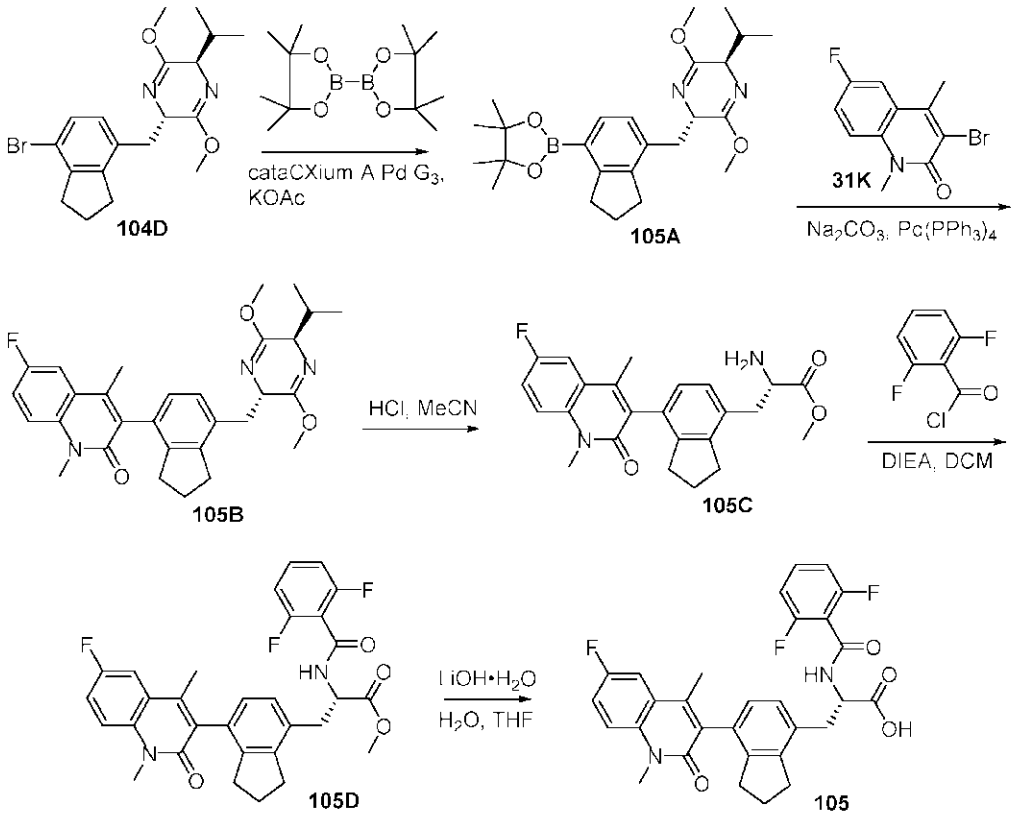
（Ｓ）－３－（７－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸メチル（１０４Ｇ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、２，６－ジフルオロベンゾイルクロリドおよび１０４Ｆで出発して調製した。

【０７２６】

（Ｓ）－３－（７－（２，６－ジクロロ－４－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）プロパン酸（１０４）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１０４Ｇで出発して調製した。MS (m/z) 508.0 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.87 (s, 1H), 9.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J =8.6 Hz, 2H), 7.49 (ddd, J = 14.9, 8.5, 6.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.88(d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 9.5, 8.7, 4.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 14.5,4.7 Hz, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 3H), 2.55 - 2. (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (q, J =7.2, 6.8 Hz, 2H)。

実施例１０５

【化１８９】



【０７２７】

（２Ｒ，５Ｓ）－２－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－５－（（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）メチル）－２，５－ジヒドロピラジン（１０５Ａ）の合成：表題化合物を、実施例１の化合物１Ｇの合成について提示された方法に従って、１０４Ｄで出発して調製した。

【０７２８】

６－フルオロ－３－（７－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－３，６－ジメトキシ－２，５－ジヒドロピラジン－２－イル）メチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－１，４－ジメチルキノリン－２（１Ｈ）－オン（１０５Ｂ）の合成：表題化合物を、実施例１の化合物１Ｈの合成について提示された方法に従って、３１Ｋおよび１０５Ａで出発して調製した。

【０７２９】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（７－（６－フルオロ－１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）プロパン酸メチル（１０５Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、１０５Ｂで出発して調製した。

【０７３０】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（７－（６－フルオロ－１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）プロパン酸メチル（１０５Ｄ）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１Ｆの合成について提示された方法に従って、１０５Ｃで出発して調製した。

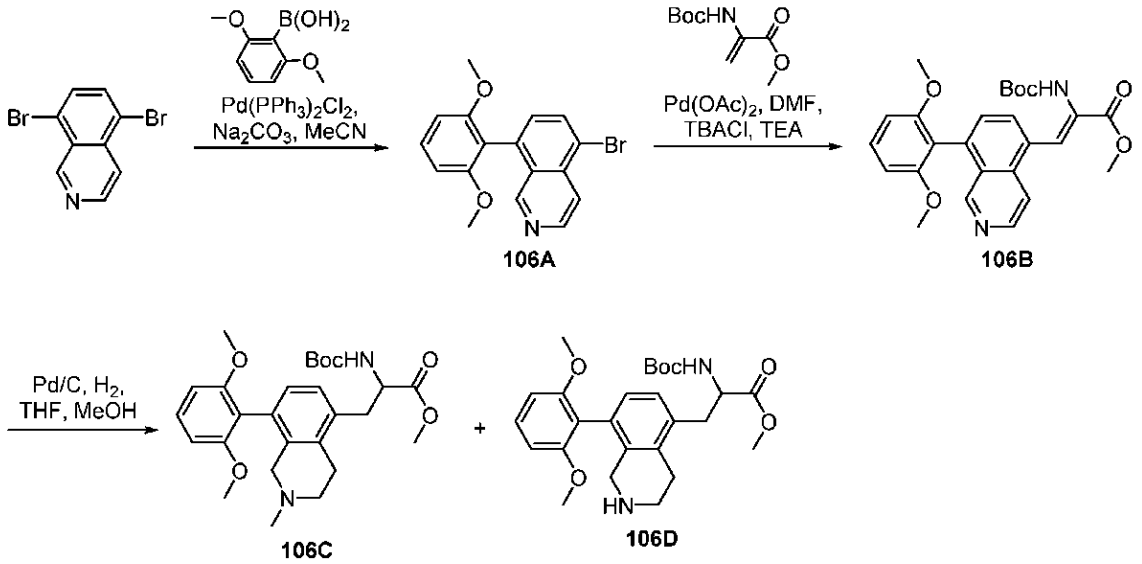
【０７３１】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（７－（６－フルオロ－１，４－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロ

－１Ｈ－インデン－４－イル）プロパン酸（１０５）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１０５Ｄで出発して調製した。MS (m/z) 535.3 [M+H]+。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.43 (m, 4H), 7.19 -7.04 (m, 3H), 6.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (dt, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 3.66(d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.17 (td, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 3.06 - 2.87 (m, 3H), 2.71- 2.53 (m, 2H), 2.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.98 (q, J = 6.7 Hz, 2H)。

実施例１０６

【化１９０】



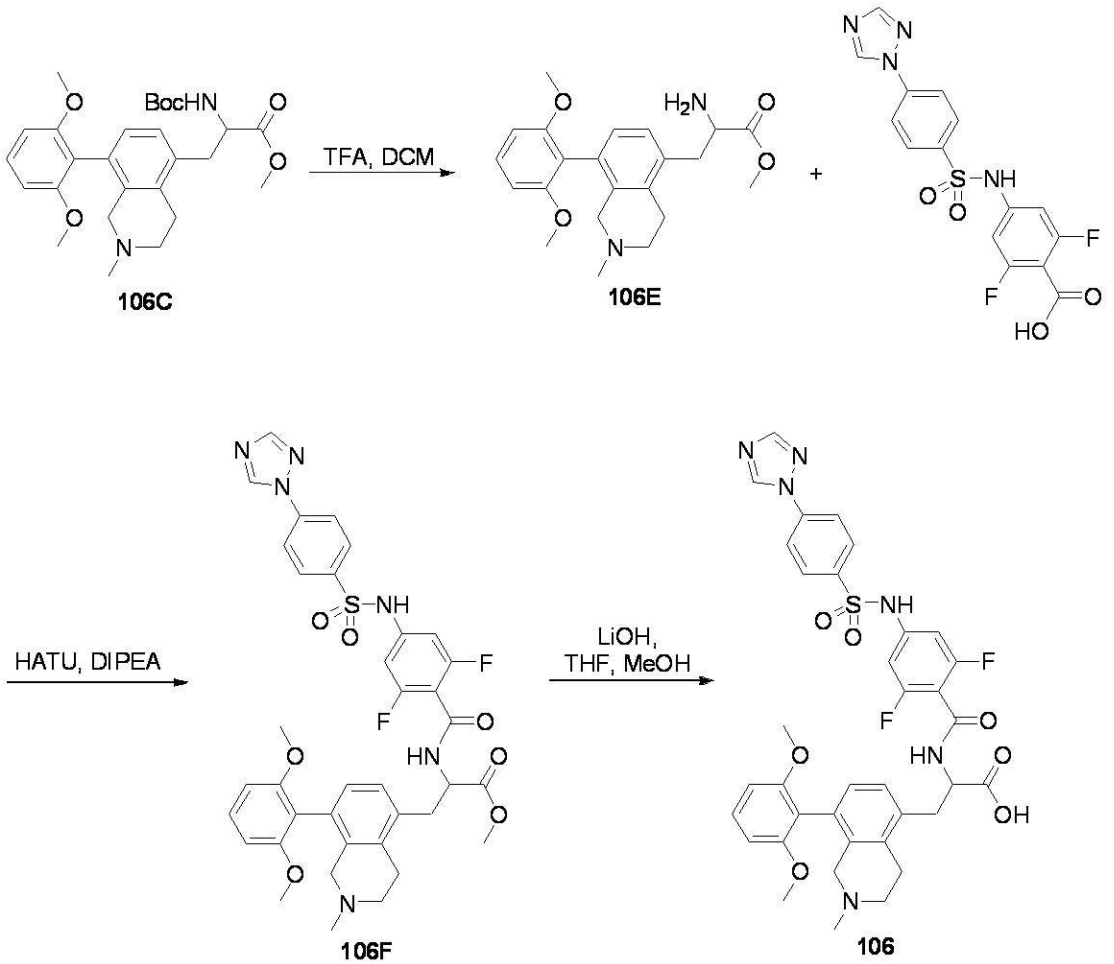
【０７３２】

５－ブロモ－８－（２，６－ジメトキシフェニル）イソキノリン（１０６Ａ）の合成：５，８－ジブロモイソキノリン（１．５８ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）および（２，６－ジメトキシフェニル）ボロン酸（１．００ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１９３ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）を添加した。２．０Ｍの炭酸ナトリウムの水溶液（５．７７ｍＬ、１１．５４ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物をマイクロ波照射に１２０℃で３０分間供した。この反応混合物から、有機層を廃棄し、そして減圧下で濃縮した。得られた物質を、ヘキサン中１０～１００％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０７３３】

（Ｚ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（８－（２，６－ジメトキシフェニル）イソキノリン－５－イル）アクリル酸メチル（１０６Ｂ）の合成：１０６Ａ（２５０．０ｍｇ、０．７２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．７０ｍＬ）中の撹拌溶液に、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２４．５ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）を添加した。これをN_2で３０分間脱気した。別の容器内で、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アクリル酸メチル（２９２．３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）およびテトラブチルアンモニウムクロリド（２４２．２ｍｇ、０．８７２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）中で撹拌した。この臭化物溶液を上記アクリレート溶液に添加し、そしてトリエチルアミンを添加した（０．１２ｍＬ、０．８４３ｍｍｏｌ）。この反応容器を密封し、そして９０℃まで１６時間加熱した。この物質をシリカに直接装填し、そしてヘキサン中１０～１００％のＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【化１９１】



【０７３４】

２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（８－（２，６－ジメトキシフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）プロパン酸メチル（１０６Ｃ）および２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（８－（２，６－ジメトキシフェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）プロパン酸メチル（１０６Ｄ）の合成： １０６Ｂ（２００．０ｍｇ、０．４３１ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（２．７０ｍＬ）およびＭｅＯＨ中の撹拌溶液に、炭素担持パラジウム（２５．５ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を添加した。この反応容器をＰａｒｒ水素化機で室温で６５ｐｓｉで３時間振盪した。この反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。その粗製物質を、ヘキサン中１０～１００％のＥｔＯＡｃ、その後、ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２つの化合物を得た。

【０７３５】

２－アミノ－３－（８－（２，６－ジメトキシフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）プロパン酸メチル（１０６Ｅ）の合成： 表題化合物を、実施例３の化合物３Ｄの合成について提示された方法に従って、１０６Ｃで出発して調製した。

【０７３６】

２－（４－（（４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）フェニル）スルホンアミド）－２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（２，６－ジメトキシフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）プロパン酸メチル（１０６Ｆ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、４－（（４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）フ

ェニル）スルホンアミド）－２，６－ジフルオロ安息香酸および１０６Ｅで出発して調製した。

【０７３７】

２－（４－（（４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）フェニル）スルホンアミド）－２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（２，６－ジメトキシフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）プロパン酸（１０６）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１０６Ｆで出発して調製した。MS (m/z) 733.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 11.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 9.89 (s,1H), 9.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.11 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.5Hz, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 5H), 7.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 14.6, 7.8Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.66 (m, 4H), 4.60 - 4.45 (m,1H), 3.86 (s, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 6H), 3.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.10 (s,2H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 4H)。

実施例１０７

【０７３８】

３－（２－アセチル－８－（２，６－ジメトキシフェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸メチル（１０７Ａ）の合成： １０６Ｄ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中の撹拌溶液に、無水酢酸（０．０３ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を１時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃおよび飽和ａｑ．NH_4OHをこの反応混合物に添加した。その水層を分離し、そしてＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。その有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、表題化合物をさらに精製せずに得た。

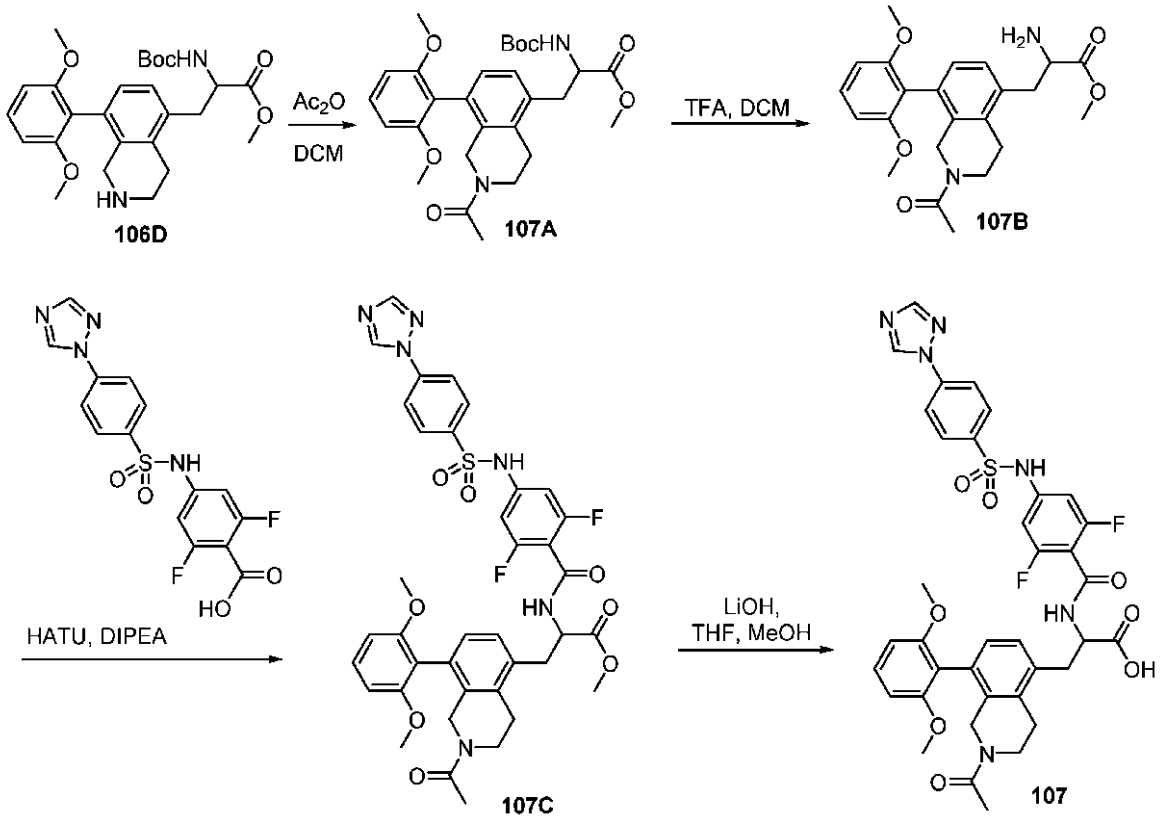
【０７３９】

３－（２－アセチル－８－（２，６－ジメトキシフェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）－２－アミノプロパン酸メチル（１０７Ｂ）の合成：表題化合物を、実施例４の化合物４Ｃの合成について提示された方法に従って、１０７Ａで出発して調製した。

【０７４０】

２－（４－（（４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）フェニル）スルホンアミド）－２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（２－アセチル－８－（２，６－ジメトキシフェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）プロパン酸メチル（１０７Ｃ）の合成： 表題化合物を、実施例８の化合物８Ｆの合成について提示された方法に従って、４－（（４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）フェニル）スルホンアミド）－２，６－ジフルオロ安息香酸および１０７Ｂで出発して調製した。

【化１９２】



【０７４１】

２－（４－（（４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）フェニル）スルホンアミド）－２，６－ジフルオロベンズアミド）－３－（８－（２，６－ジメトキシフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）プロパン酸（１０７）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１０７で出発して調製した。MS (m/z) 761.3. $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.15 (s, 1H), 9.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.03 (d, J =7.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 4H), 7.32 (q, J = 8.4Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 4H), 4.57 - 4.46 (m, 1H), 4.19 -4.04 (m, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 4H), 3.12 (dd, J = 14.7, 4.6 Hz, 1H), 2.95 - 2.78(m, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.76 (s, 1H)。

実施例１０８

【０７４２】

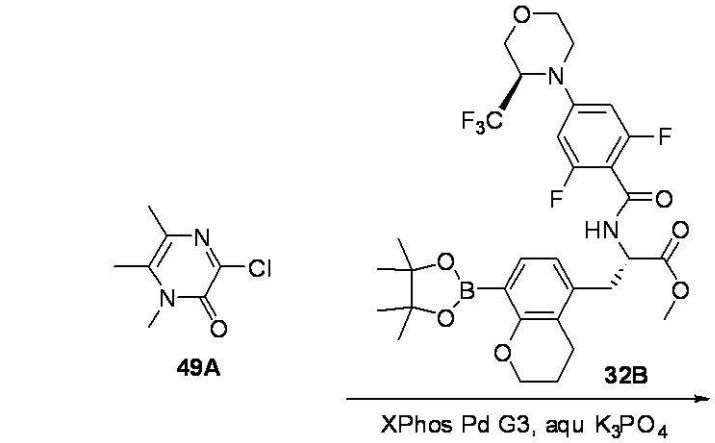
（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（４，５，６－トリメチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロピラジン－２－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（１０８Ａ）の合成： 表題化合物を、実施例１３の化合物１３Ｋの合成について提示された方法に従って、４９Ａおよび３２Ｂで出発して調製した。

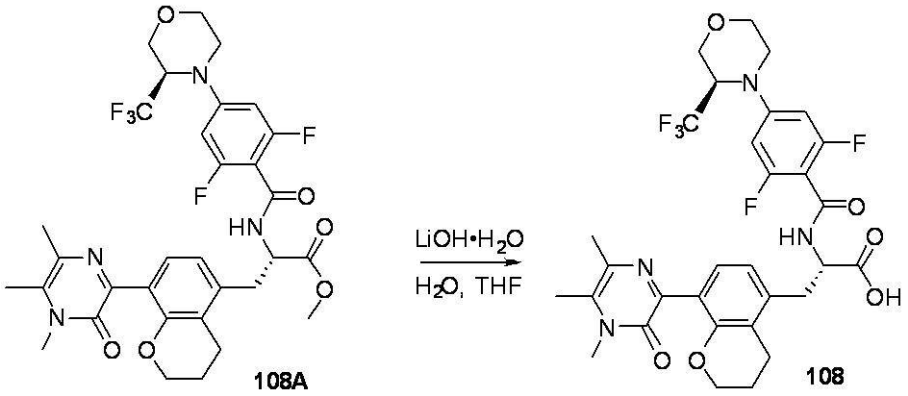
【０７４３】

（Ｓ）－２－（２，６－ジフルオロ－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（４，５，６－トリメチル－３－オキソ－３，４－ジヒドロピラジン－２－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（１０８）の合成： 表題化合物を、実施例１の化合物１の合成について提示された方法に従って、１０８Ａで出発して調製した。MS (m/z) 651.2 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H),6.84 - 6.72 (m, 3H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.15 (s, 1H),4.01 - 3.96 (m, 3H), 3.75 (d, J = 12.

8 Hz, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.47 (d, J= 1.3 Hz, 4H), 3.26 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.6, 4.6 Hz, 1H), 2.95- 2.85 (m, 1H), 2.77 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.96 -1.86 (m, 2H)。

【化１９３】



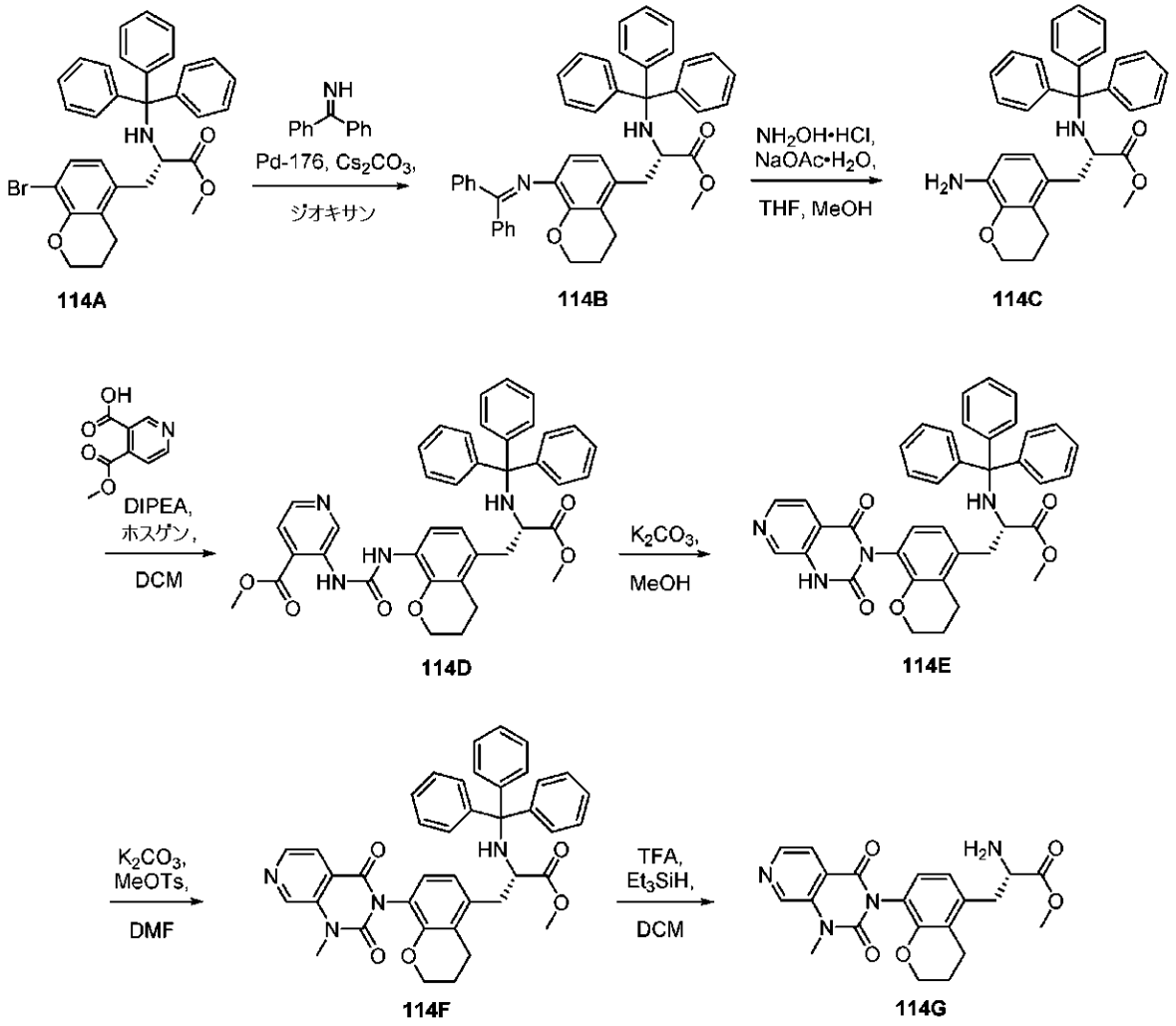


実施例１１４

【０７４４】

（Ｓ）－３－（８－（（ジフェニルメチレン）アミノ）クロマン－５－イル）－２－（トリチルアミノ）プロパン酸メチル（１１４Ｂ）の合成： １１４Ａ（６．３０ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）、ベンゾフェノンイミン（４．１０ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１１．１ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）、およびＰｄ－１７６（４５６ｍｇ、０．５６６ｍｍｏｌ）のジオキサン（８０ｍＬ）中の溶液を９５℃まで２２時間加熱した。この反応混合物を水およびＥｔＯＡｃで希釈し、そしてその水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、そして濃縮した。その粗生成物を、ヘキサン中のＥｔＯＡｃを溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【化１９４】



【０７４５】

（Ｓ）－３－（８－アミノクロマン－５－イル）－２－（トリチルアミノ）プロパン酸メチル（１１４Ｃ）の合成： １１４Ｂ（７．４４ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１．５７ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）を添加し、その後、酢酸ナトリウム三水和物（４．６２ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）およびメタノール（２０ｍＬ）を添加した。この反応物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮した。その粗生成物を、ヘキサン中のＥｔＯＡｃを溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０７４６】

（Ｓ）－３－（３－（５－（３－メトキシ－３－オキソ－２－（トリチルアミノ）プロピル）クロマン－８－イル）ウレイド）イソニコチン酸メチル（１１４Ｄ）の合成： 無水条件下で、ジイソプロピルエチルアミン（１．０６ｍＬ、６．０９ｍｍｏｌ）を、４－（メトキシカルボニル）ニコチン酸（６１８ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．００ｍＬ）中の溶液に添加し、その後、ホスゲン（２．９０ｍＬ、４．０６ｍｍｏｌ）を添加した。これを室温で１時間撹拌し、次いで１１４Ｃ（１．００ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で１時間撹拌し、次いでＤＣＭ中のＭｅＯＨを溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０７４７】

（Ｓ）－３－（８－（２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３（２Ｈ）－イル）クロマン－５－イル）－２－（トリチルアミノ）プロパン酸メチル（１１４Ｅ）の合成： 炭酸カリウム（７７３ｍｇ、５．５９ｍｍｏｌ）を、１１

４Ｄ（７５０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）のメタノール（２５．０ｍＬ）中の溶液に添加し、そしてこれを室温で１時間撹拌した。この反応物を濃縮し、そしてその粗生成物を、ＤＣＭ中のＭｅＯＨを溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

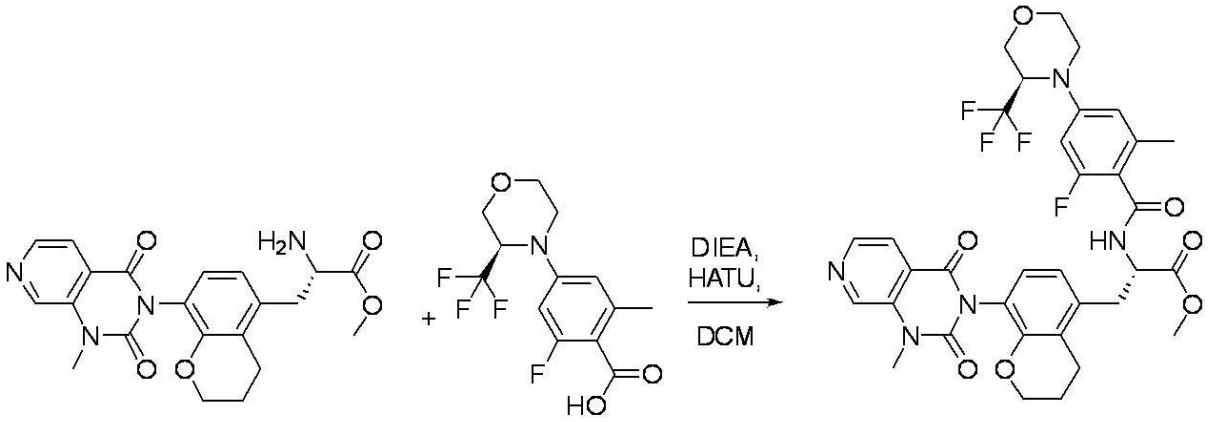
【０７４８】

（Ｓ）－３－（８－（１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３（２Ｈ）－イル）クロマン－５－イル）－２－（トリチルアミノ）プロパン酸メチル（１１４Ｆ）の合成：　１１４Ｅ（６９６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５０ｍＬ）中の溶液に、炭酸カリウム（７５３ｍｇ、５．４５ｍｍｏｌ）およびトシル酸メチル（０．１６ｍＬ、１．０９ｍｍｏｌ）を添加した。これを室温で１６時間撹拌した。その粗生成物を、ＤＣＭ中のＭｅＯＨを溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。

【０７４９】

（Ｓ）－２－アミノ－３－（８－（１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３（２Ｈ）－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（１１４Ｇ）の合成：　１１４Ｆ（１１０ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．００ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（０．１３ｍＬ、１．６９ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（２滴）を添加した。この反応物を室温で１０分間撹拌し、次いで濃縮した。その生成物をさらに精製せずに次の反応で使用した。

【化１９５】



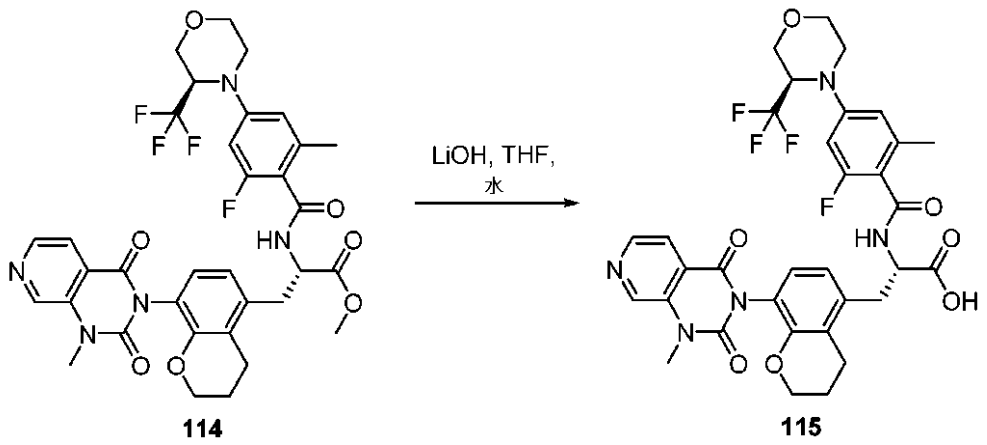
114G　　8B　　114

【０７５０】

（Ｓ）－２－（２－フルオロ－６－メチル－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３（２Ｈ）－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸メチル（１１４）の合成：　７（６９２ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５．０ｍＬ）中の溶液に、８Ｂ（６３０ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７６９ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（１．７６ｍＬ、１０．１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で１時間撹拌し、次いで濃縮した。その粗生成物を、水中のＭｅＣＮを溶出液として使用する逆相ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 701.3 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 - 8.47 (m, 1H), 8.22(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H),6.83 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.66 - 6.24 (m, 6H), 5.07 (q, J = 6.7 Hz, 1H),4.30 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.21 - 3.97 (m, 5H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (dd,J = 10.7, 2.2 Hz, 6H), 3.65 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 12.2 Hz, 1H),3.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 7.8, 3.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.57 (m, 2H),2.35 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.05 (q, J = 6.0 Hz, 2H)。

実施例１１５

【化１９６】



【０７５１】

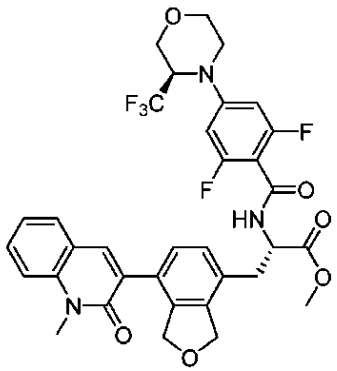
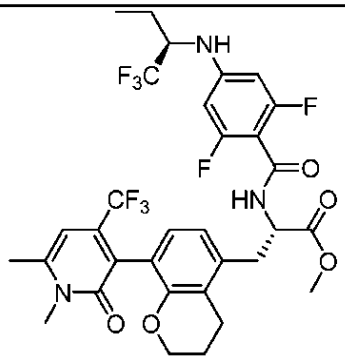
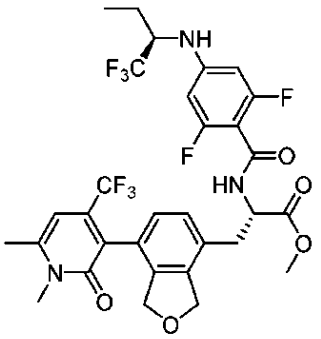
（Ｓ）－２－（２－フルオロ－６－メチル－４－（（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）ベンズアミド）－３－（８－（１－メチル－２，４－ジオキソ－１，４－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－３（２Ｈ）－イル）クロマン－５－イル）プロパン酸（１１５）の合成：　１１４（２９３ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．００ｍＬ）中の溶液に、１．５ＭのＬｉＯＨ水溶液（０．５６ｍＬ、０．８３３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で１時間撹拌した。次いで、ジオキサン中４ＮのＨＣｌ（０．２１ｍＬ、４．１６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で２０分間撹拌した。次いで、さらなるジオキサン中４ＮのＨＣｌ（０．４２ｍＬ、８．３３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応物を室温で９０分間撹拌した。この反応物を濃縮し、そしてその粗生成物を、ＤＣＭ中のＭｅＯＨを溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 686.6 $[M+H]^+$。1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H),8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H),6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 9.5 Hz, 1H),4.64 (s, 1H), 4.15 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz,1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.27(d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.78 (d,J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 1.93 (s, 3H)。

【０７５２】

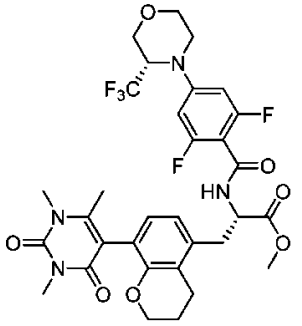
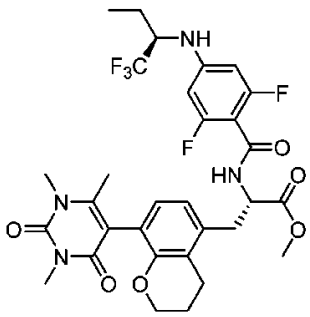
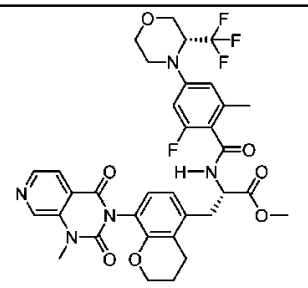
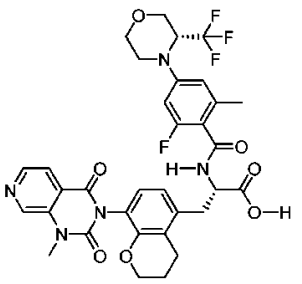
下記の表１の化合物を、本明細書中に記載される手順により調製した。

【表１－１】

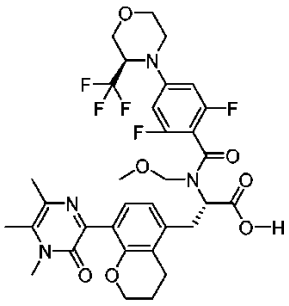
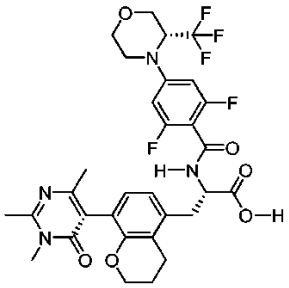
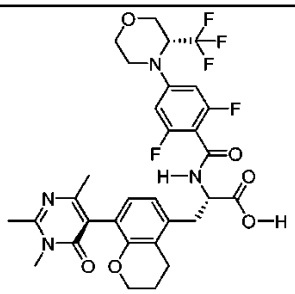
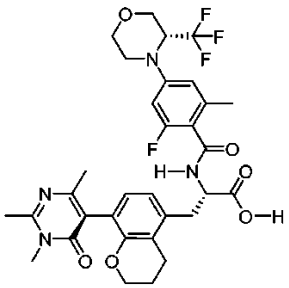
表 1

実施例	構造	1H-NMR	M/Z [M+H]+
109		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 5.18 - 5.03 (m, 2H), 4.99 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.68 (ddd, J = 9.6, 7.7, 5.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (td, J = 11.8, 3.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.3, 5.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.4, 9.6 Hz, 1H).	672.3
110		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (dd, J = 7.7, 2.9 Hz, 1H), 6.82 - 6.67 (m, 3H), 6.47 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.58 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.96 (dtt, J = 33.5, 10.5, 6.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.10 - 2.86 (m, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.90 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.54 (tt, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	690.9
111		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 2H), 5.11 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 2H), 4.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.05 (dt, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.78 (ddd, J = 14.0, 7.6, 3.4 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.7, 14.4, 7.5 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	676.3

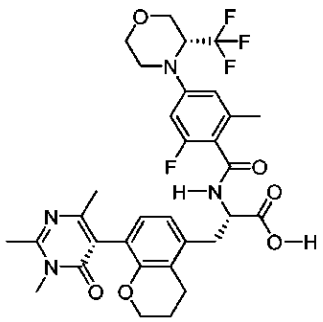
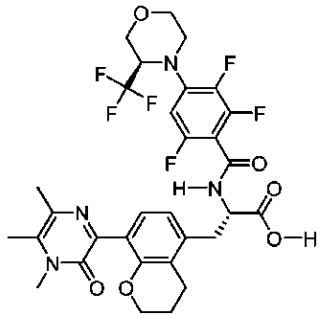
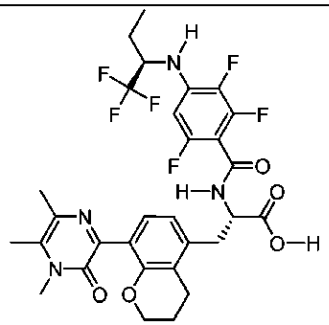
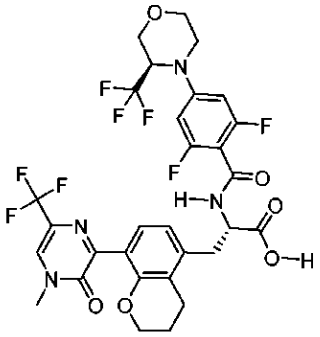
【表１－２】

112		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (qd, J = 5.6, 2.8 Hz, 4H), 4.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.19 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.08 (td, J = 16.8, 15.8, 5.2 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.01 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.92 (s, 2H).	681.3
113		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 3H), 6.46 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 4.59 (ddd, J = 13.5, 10.8, 6.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.63 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 19.9, 14.3, 9.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 18.1, 11.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.78 (ddd, J = 13.8, 7.3, 3.2 Hz, 1H), 1.53 (ddt, J = 17.7, 14.4, 7.5 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	653.2
114		1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 – 8.47 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.66 – 6.24 (m, 6H), 5.07 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.21 – 3.97 (m, 5H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 6H), 3.65 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.19 (dt, J = 7.8, 3.9 Hz, 2H), 2.98 – 2.57 (m, 2H), 2.35 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.05 (q, J = 6.0 Hz, 2H).	701.3
115		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.15 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 3H), 1.93 (s, 3H).	686.6

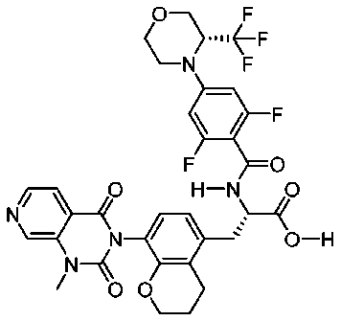
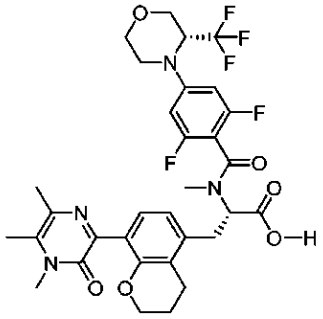
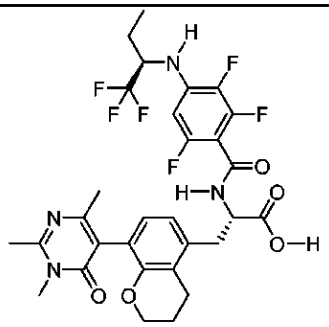
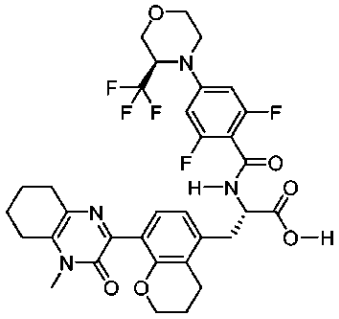
【表１－３】

116		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.93 – 6.73 (m, 4H), 4.91 (dt, J = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.05 – 3.89 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 4H), 3.41 – 3.31 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 14.5, 10.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 3H), 2.29 – 2.21 (m, 3H), 1.92 (d, J = 6.7 Hz, 2H).	695.2
117		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.75 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.72 (m, 4H), 4.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.57 (dtd, J = 13.5, 9.4, 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.24 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 2.91 (td, J = 14.1, 10.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.93 (s, 2H).	651.2
118		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92-12.53 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 6.86 – 6.72 (m, 4H), 4.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.64 – 4.50 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.94 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.93-1.88 (m, 1H).	650.9
119		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95-12.37 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 – 6.63 (m, 2H), 4.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 9.5, 7.9, 4.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.90 (ddd, J = 19.4, 14.8, 10.8 Hz, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.08 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.93-1.88 (m, 1H).	647.3

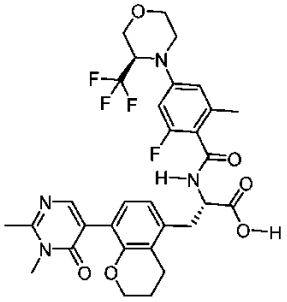
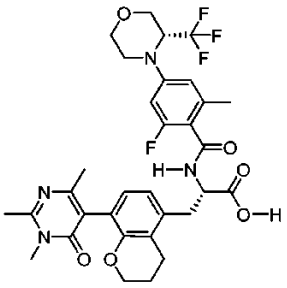
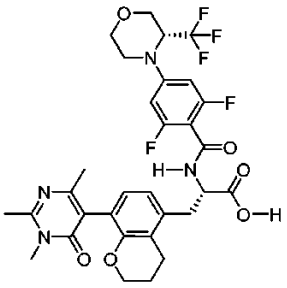
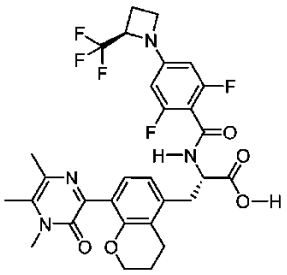
【表１－４】

120		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92-12.52 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.88 – 6.82 (m, 1H), 6.78 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 – 6.61 (m, 2H), 4.83 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.90 (ddd, J = 19.7, 14.7, 10.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.55 – 2.53 (m, 3H), 2.08 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.93-1.87 (m, 1H).	647.3
121		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.12 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 4H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.13 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.97 – 1.88 (m, 2H).	669.2
122		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.75 (m, 3H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	641.2
123		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.74 (s, 1H), 8.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.97 – 4.85 (m, 1H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.62 – 3.48 (m, 4H), 3.43 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.02 – 1.86 (m, 2H).	691.2

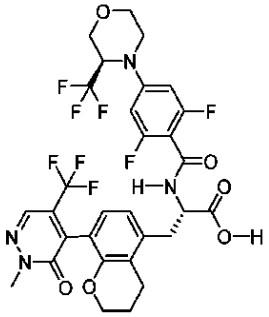
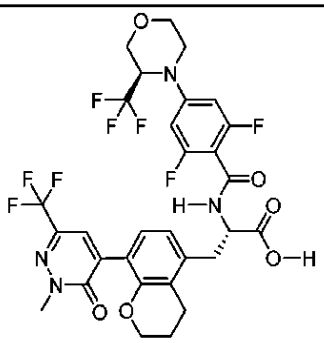
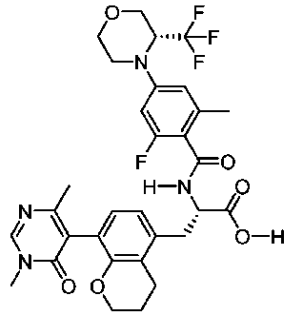
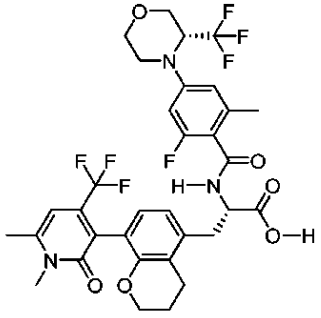
【表１－５】

124		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 5H), 3.75 (d, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 14.9, 10.0 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H).	690.6
125		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.97 – 6.69 (m, 5H), 5.11 – 4.77 (m, 3H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.97 (dt, J = 11.7, 4.8 Hz, 3H), 3.79 – 3.63 (m, 6H), 3.63 – 3.39 (m, 6H), 3.33 – 2.93 (m, 5H), 2.82 – 2.62 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 – 1.71 (m, 4H).;1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.94 – 6.72 (m, 4H), 4.97 (d, J = 54.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.06 – 3.88 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.63 – 3.38 (m, 5H), 3.35 – 2.88 (m, 5H), 2.84 – 2.61 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.84 (m, 3H).	665.3
126		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (dd, J = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 6.89 – 6.76 (m, 3H), 6.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.01 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.12 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.89 (q, J = 13.2 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 15.5, 5.9 Hz, 5H), 1.78 (dt, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	641.5
127		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.84 – 6.73 (m, 3H), 4.91 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.75 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 4H).	677.2

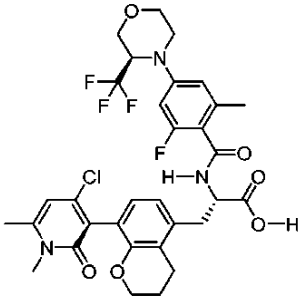
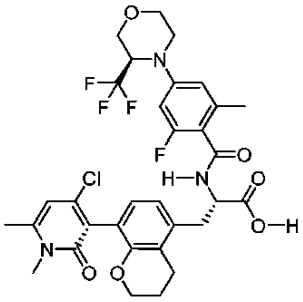
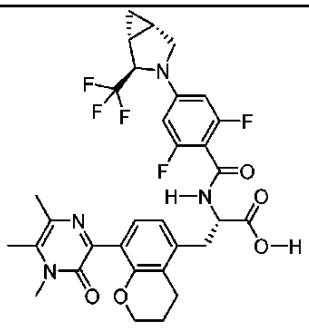
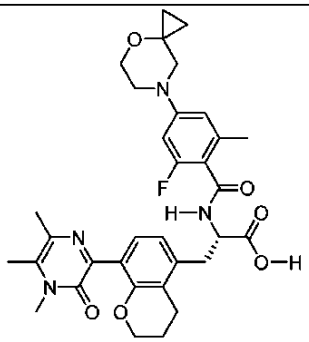
【表１－６】

128		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 9.2, 8.4, 4.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.08 – 3.87 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.61 – 3.40 (m, 4H), 3.31 (dd, J = 32.8, 12.4 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.5, 4.3 Hz, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.77 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (p, J = 6.0 Hz, 2H).	633.6
129		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.09-12.5 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dt, J = 23.5, 8.0 Hz, 2H), 6.73 – 6.62 (m, 2H), 4.84 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.65 (td, J = 9.6, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.6, 3.5 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 16.5, 6.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.08 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 1.96 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.95 – 1.80 (m, 2H).	647.2
130		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02-12.48 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.74 (m, 4H), 4.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 13.9, 13.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 2.91 (td, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 7.5, 6.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.01 – 1.85 (m, 5H).	651.2
131		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 – 6.24 (m, 2H), 4.99 – 4.88 (m, 1H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.76 (q, J = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.4, 9.5 Hz, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 2H).	621.1

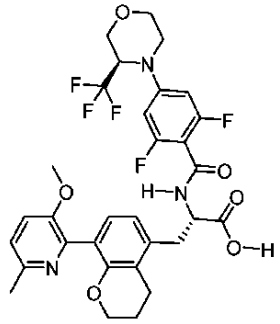
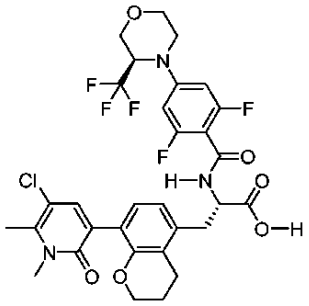
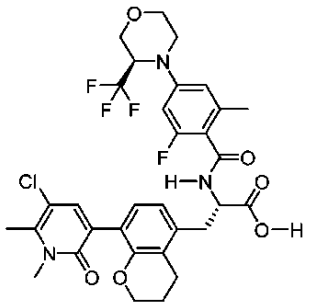
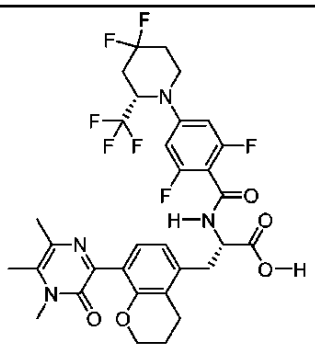
【表１－７】

132		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (dd, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 21.3, 10.7, 4.7 Hz, 4H), 3.73 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.11 (dt, J = 14.7, 4.9 Hz, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.76 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H).	690.9
133		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.91 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.62 – 4.45 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 3.43 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.5, 4.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.88 (m, 2H).	691
134		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 6.82 (dt, J = 19.9, 8.1 Hz, 2H), 6.75 – 6.54 (m, 2H), 4.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.54 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 30.0 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.46 – 3.31 (m, 4H), 3.25 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.19 – 3.02 (m, 1H), 3.02 – 2.66 (m, 4H), 2.09 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.96 (d, J = 5.3 Hz, 3H).	633.2
135		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 19.5, 6.8 Hz, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 21.9, 9.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (qd, J = 11.7, 6.5 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.42 – 3.16 (m, 2H), 3.09 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.64 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.09 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.91 (s, 2H).	700.2

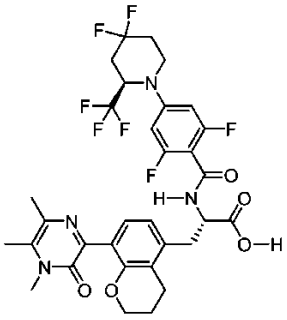
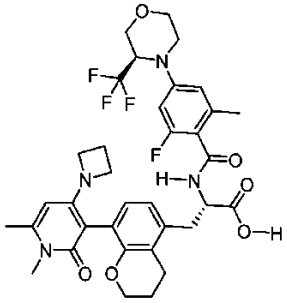
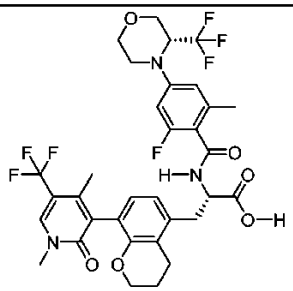
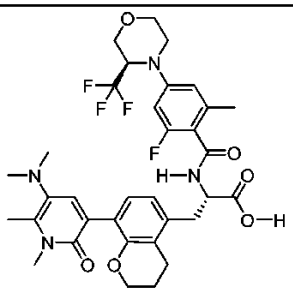
【表１－８】

136		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (td, J = 10.7, 7.9 Hz, 1H), 6.63 (qd, J = 17.7, 15.3, 6.2 Hz, 4H), 5.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.82 (td, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.25 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.08 (dd, J = 16.7, 11.9 Hz, 3H), 1.94 – 1.67 (m, 2H).	660.1
137		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.72 – 6.61 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.83 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 11.7, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.97 (qd, J = 12.0, 11.4, 4.7 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.09 (ddd, J = 14.1, 9.2, 4.1 Hz, 1H), 2.90 (dt, J = 14.7, 10.6 Hz, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 1.91 (h, J = 5.6 Hz, 2H).	666.1
138		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 5.02 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.00 – 3.95 (m, 2H), 3.77 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.91 (tq, J = 12.6, 6.7 Hz, 3H), 0.89 (td, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H).	647.2
139		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.57 (td, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 – 3.74 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.20 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 20.0 Hz, 3H), 2.90 (dd, J = 14.6, 10.0 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 2H), 0.71 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 0.65 – 0.58 (m, 2H).	605.3

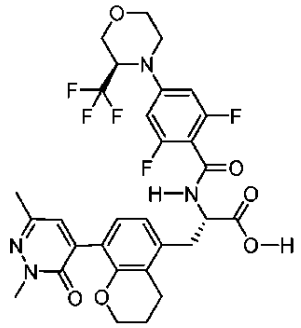
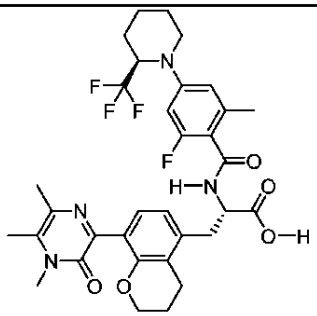
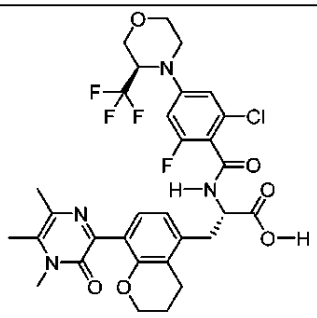
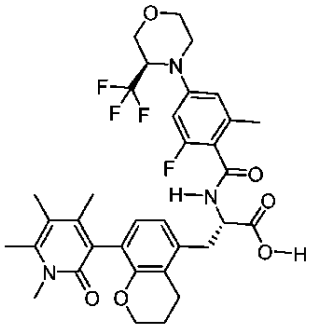
【表１－９】

140		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.92 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 5.3, 4.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.43 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.14 (m, 2H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 2.83 (dq, J = 16.8, 9.9, 8.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.05 – 1.88 (m, 2H).	636.2
141		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.97 – 4.86 (m, 1H), 4.56 – 4.47 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.04 – 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.43 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.99 – 1.88 (m, 2H).	670.2
142		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.56 (dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.35 (d, J = 12.3, 2.8 Hz, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.6, 4.3 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.6, 10.2 Hz, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.48 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.00 – 1.87 (m, 2H).	666.2
143		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 4H), 5.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 8.9, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (dt, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.6, 4.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.4, 9.7 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 – 2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 11.0, 5.9 Hz, 2H).	685.2

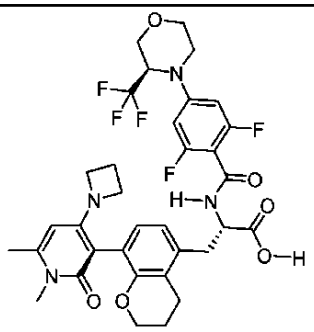
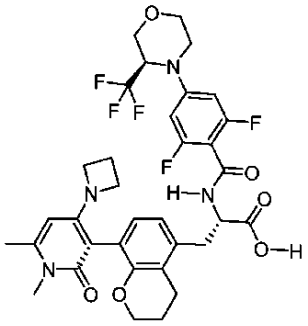
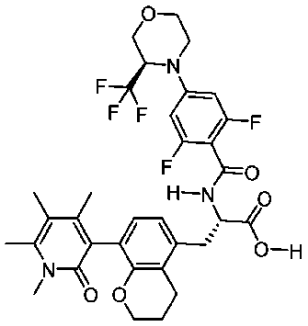
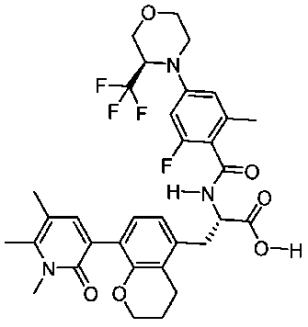
【表１－１０】

144		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 4H), 5.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.42 – 3.28 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.5, 4.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 – 2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 – 2.04 (m, 2H), 1.94 (q, J = 6.1 Hz, 2H).	685.2
145		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 – 8.62 (m, 1H), 6.80 – 6.59 (m, 4H), 5.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.67 – 4.48 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 17.6, 9.0 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 17.2 Hz, 3H), 3.31 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.15 – 3.06 (m, 0H), 3.06 – 2.64 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.93 (q, J = 8.4, 7.9 Hz, 5H).	687.3
146		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.0-12.42 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.85 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 10.4, 7.7 Hz, 1H), 6.71 – 6.62 (m, 2H), 4.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.65 (ddd, J = 12.1, 8.8, 3.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J = 23.0, 14.5, 4.1 Hz, 1H), 2.99 – 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.08 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.92 (d, J = 5.8 Hz, 4H).	700.2
147		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.84 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 4.57 (ddd, J = 10.0, 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.5, 10.1 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 12.6 Hz, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.99 – 1.88 (m, 2H).	675.3

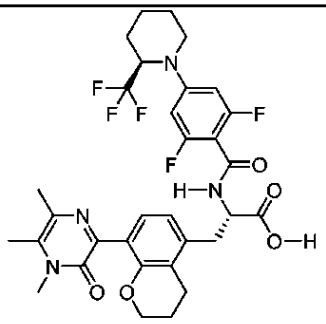
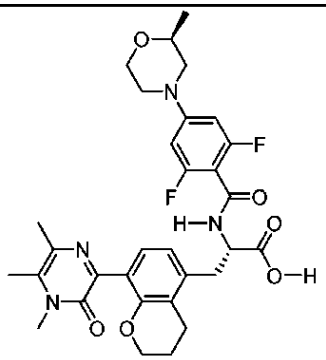
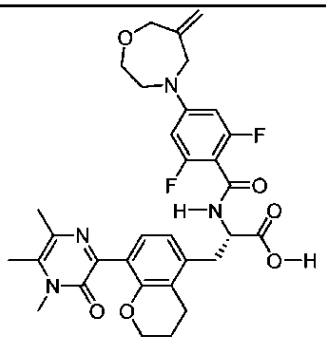
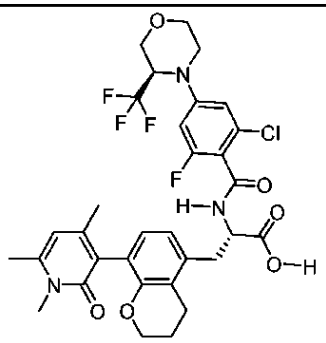
【表１－１１】

148		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.91 (qd, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 4.53 (td, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.04 (dq, J = 7.4, 5.2, 3.6 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.6, 9.9 Hz, 1H), 2.77 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02 – 1.87 (m, 2H).	637.3
149		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 2H), 6.70 – 6.62 (m, 2H), 4.91 – 4.77 (m, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 3.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.15 – 2.99 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 14.5, 10.1 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02 – 1.87 (m, 3H), 1.87 – 1.67 (m, 1H), 1.67 – 1.43 (m, 4H).	645.2
150		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 – 6.78 (m, 4H), 4.99 – 4.86 (m, 1H), 4.62 – 4.52 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.45 – 3.38 (m, 1H), 3.32 – 3.20 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.6, 5.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.6, 9.4 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 – 1.88 (m, 2H).	667.2
151		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 6.71 – 6.63 (m, 3H), 4.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 20.5 Hz, 3H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.16 – 3.02 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 26.7, 15.1 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 24.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (d, J = 19.1 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	660.3

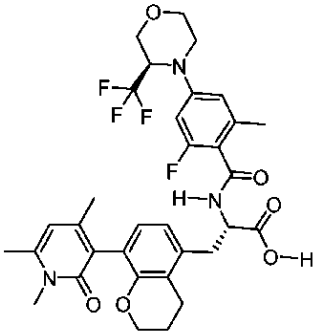
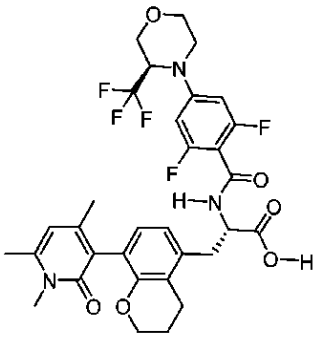
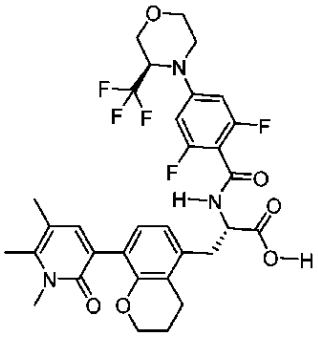
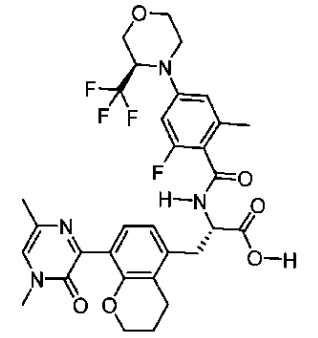
【表１－１２】

152		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 6.91 – 6.54 (m, 4H), 5.56 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 4H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.62 – 3.35 (m, 6H), 3.31 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.26 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.91 – 2.63 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (d, J = 9.1 Hz, 7H).	691.3
153		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (dd, J = 11.9, 8.0 Hz, 1H), 6.88 – 6.59 (m, 4H), 5.55 (s, 1H), 4.98 – 4.83 (m, 1H), 4.56 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.88 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.47 (dq, J = 38.6, 14.0, 11.8 Hz, 5H), 3.31 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.05 – 2.87 (m, 1H), 2.76 (ddd, J = 30.5, 23.8, 14.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.97 – 1.82 (m, 5H).	691.3
154		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 6.82 – 6.73 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 4.97 – 4.85 (m, 1H), 4.62 – 4.49 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.09 (td, J = 15.4, 4.6 Hz, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.88 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	664.2
155		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.59 – 4.56 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.00 – 3.95 (m, 2H), 3.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.27 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.6, 4.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.6, 10.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.95 – 1.89 (m, 2H).	646.3

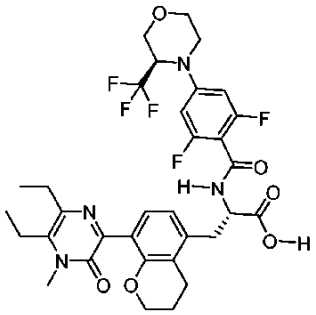
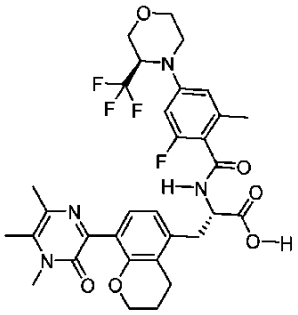
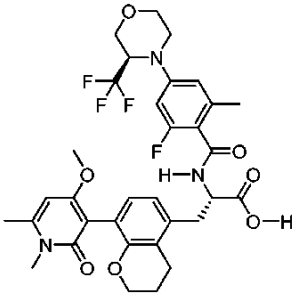
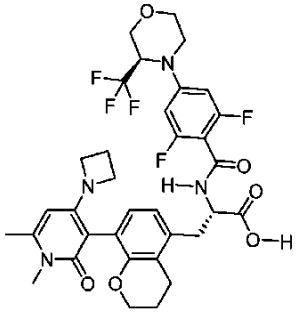
【表１－１３】

156		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 – 6.71 (m, 4H), 5.01 – 4.88 (m, 1H), 4.51 (td, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 3.98 (dt, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.14 – 2.96 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 3H), 1.88 – 1.69 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 23.5, 11.3 Hz, 3H).	649.2
157		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.51 (td, J = 8.8, 8.3, 4.5 Hz, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.72 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.4, 4.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.4, 9.6 Hz, 1H), 2.84 – 2.64 (m, 3H), 2.39 (dd, J = 12.4, 10.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	597.2
158		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 2H), 6.45 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.53 – 4.46 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (dt, J = 6.1, 2.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 14.4, 4.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1H), 2.76 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H).	609.2
159		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 10.8, 7.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.98 – 4.87 (m, 1H), 4.66 – 4.56 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 3H), 3.74 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.83 – 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.91 (p, J = 6.5, 5.9 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 3.1 Hz, 3H).	666.2

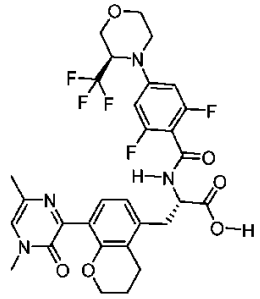
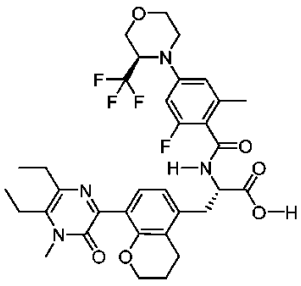
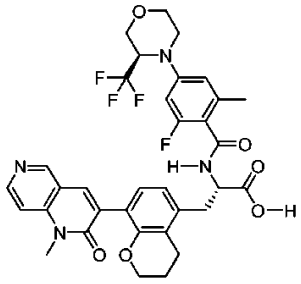
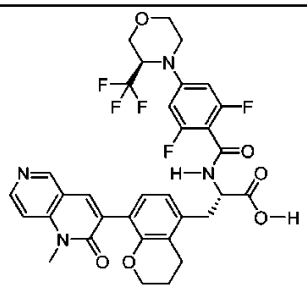
【表１－１４】

160		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (dd, J = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.66 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 4H), 3.74 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	645.21
161		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (dd, J = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 6.82 – 6.66 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 3H), 3.74 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.43 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.78 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	650.20
162		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 3H), 4.91 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 3.43 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 3.24 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.5, 4.6 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 – 1.88 (m, 2H).	650.2
163		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 – 6.63 (m, 2H), 4.90 – 4.77 (m, 1H), 4.61 – 4.53 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.6, 4.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.6, 10.1 Hz, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.99 – 1.86 (m, 2H).	633.2

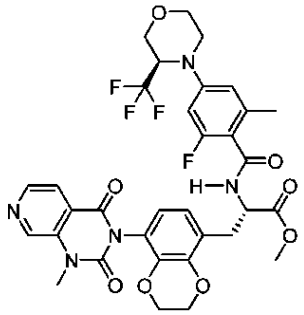
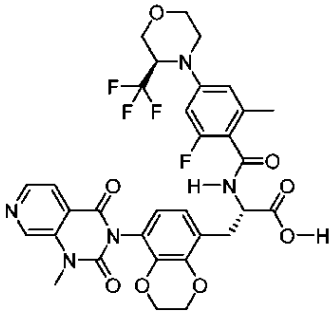
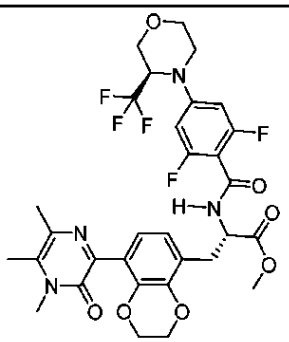
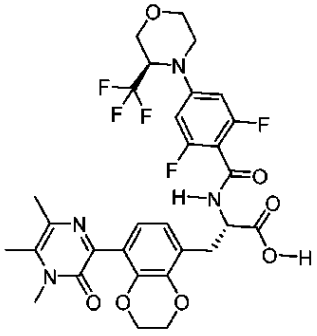
【表１－１５】

164		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 – 6.73 (m, 3H), 4.98 – 4.84 (m, 1H), 4.58 – 4.45 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 3H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.30 – 3.18 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 2.84 – 2.63 (m, 4H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	679.2
165		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 – 6.62 (m, 2H), 4.90 – 4.77 (m, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.6, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.6, 10.0 Hz, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.00 – 1.86 (m, 2H).	647.3
166		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.54 (m, 4H), 6.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 4.65 – 4.50 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.93 (m, 3H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.55 (td, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 3.33 – 3.18 (m, 1H), 3.06 (ddd, J = 14.9, 7.4, 4.3 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 14.7, 10.4, 8.3 Hz, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.90 (q, J = 6.1 Hz, 2H).	662.3
167		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (dd, J = 11.8, 8.1 Hz, 1H), 6.86 – 6.60 (m, 4H), 5.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 4.66 – 4.49 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 6H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.62 – 3.47 (m, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.33 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 3.06 – 2.88 (m, 1H), 2.86 – 2.62 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (q, J = 7.9, 7.2 Hz, 4H).	691.3

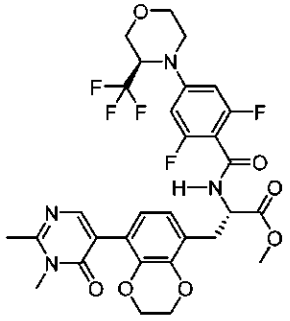
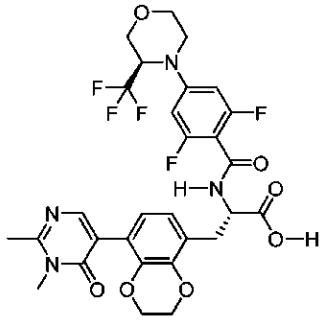
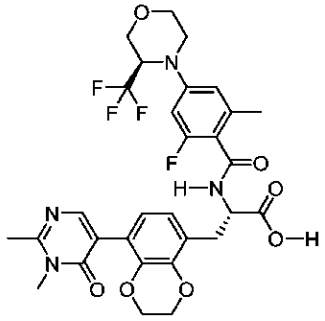
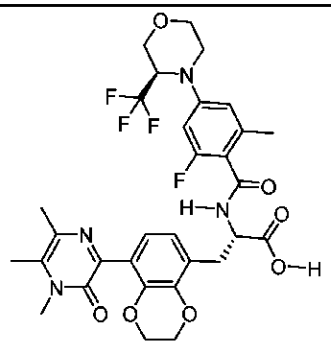
【表１－１６】

168		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 – 6.73 (m, 3H), 4.97 – 4.86 (m, 1H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 3H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.48 – 3.35 (m, 4H), 3.24 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.4, 9.9 Hz, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01 – 1.86 (m, 2H).	637.2
169		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95-12.468 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 3.49 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.8, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.5, 10.0 Hz, 1H), 2.74 (dp, J = 23.2, 8.0, 7.4 Hz, 4H), 2.56 (q, J = 7.8 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.14 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 3H).	675.3
170		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.73 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.90 – 4.78 (m, 1H), 4.68 – 4.58 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.60 – 3.48 (m, 1H), 3.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 14.5, 10.4 Hz, 1H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 2H).	669.2
171		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.79 (br s, 1H) 9.03 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.75 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 14.5, 9.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.96 (s, 2H).	673.2

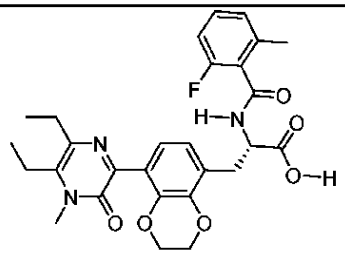
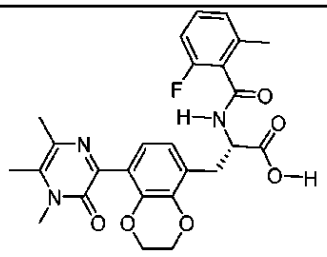
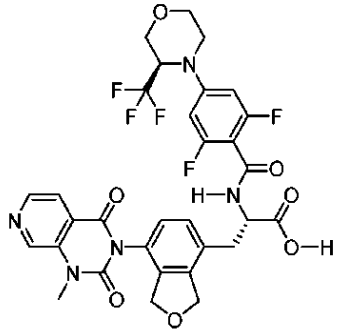
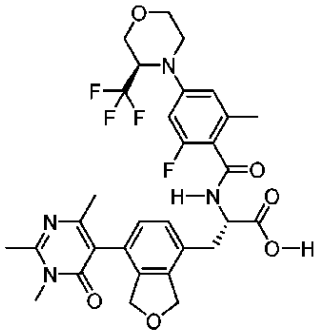
【表１－１７】

172		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 – 6.65 (m, 2H), 4.91 – 4.80 (m, 1H), 4.77 – 4.67 (m, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 4.21 – 4.11 (m, 3H), 3.95 (d, 1H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (t, 1H), 3.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.32 – 3.21 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 14.0, 5.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H).	702.022
173		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.73 – 6.63 (m, 2H), 4.91 – 4.78 (m, 1H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.22 – 4.11 (m, 3H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (t, 1H), 3.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.32 – 3.16 (m, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).	687.916
174		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 – 6.71 (m, 3H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.72 – 4.53 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 5.1, 2.5 Hz, 2H), 4.21 – 4.07 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 3.44 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.25 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.7, 5.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 13.7, 8.9 Hz, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 3H), 2.27 (d, J = 0.8 Hz, 3H).	667.2
175		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.69 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 4.62 – 4.45 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 4.19 – 4.07 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.24 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.9, 9.4 Hz, 1H), 2.35 – 2.31 (m, 3H), 2.30 – 2.25 (m, 3H).	653.2

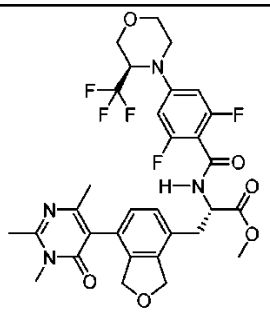
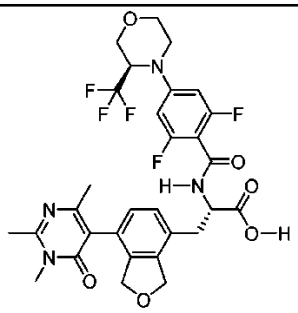
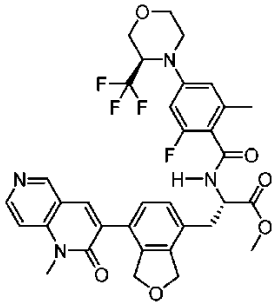
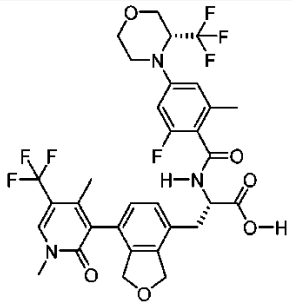
【表１－１８】

176		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.65 (m, 4H), 4.92 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 4.68 – 4.55 (m, 1H), 4.27 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 3.96 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.8, 9.1 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 2.3 Hz, 3H).	653.2
177		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.8 Hz, 0H), 6.85 – 6.66 (m, 4H), 4.91 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.57 (td, J = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.22 – 4.11 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 13.9, 9.6 Hz, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 3H).	639.2
178		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.73 – 6.68 (m, 1H), 6.66 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.28 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.22 – 4.10 (m, 3H), 3.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.12 (m, 2H), 2.83 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 2.06 (s, 3H).	635.1
179		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 – 6.62 (m, 3H), 4.84 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 5.4, 2.9 Hz, 2H), 4.17 – 4.12 (m, 2H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 13.9, 9.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	649.2

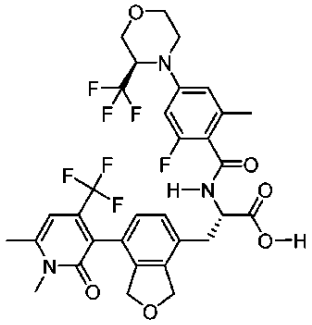
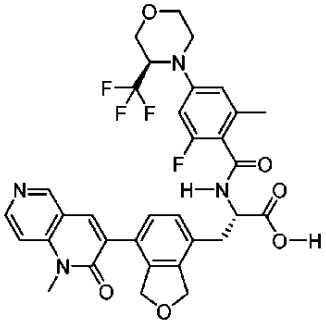
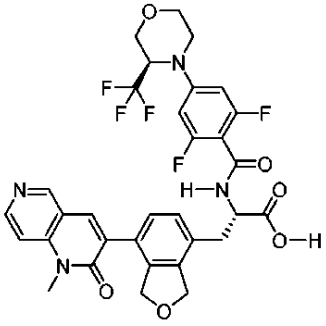
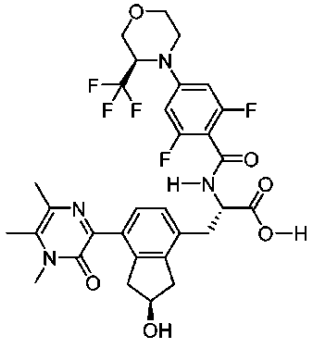
【表１－１９】

180		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 9.9, 7.9, 5.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 13.9, 5.0 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.17 (dt, J = 17.0, 7.5 Hz, 6H).	524.2
181		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.73 – 4.63 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 5.4, 2.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 13.9, 9.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).	496.2
182		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 4.97 – 4.75 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 4.16 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.25 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 14.5, 9.9 Hz, 1H).	676.3
183		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), 8.71 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.73 – 6.59 (m, 2H), 5.11 (q, J = 13.3, 12.9 Hz, 2H), 4.89 – 4.64 (m, 4H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.34 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.97 – 2.79 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.01 (d, J = 8.9 Hz, 6H).	633.3

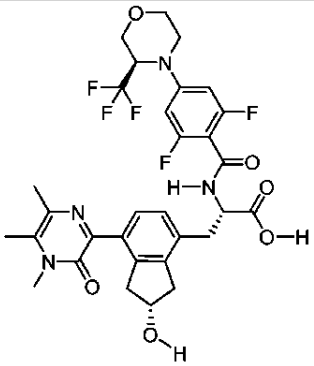
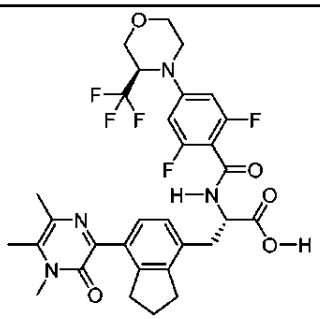
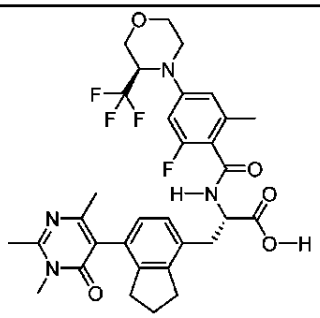
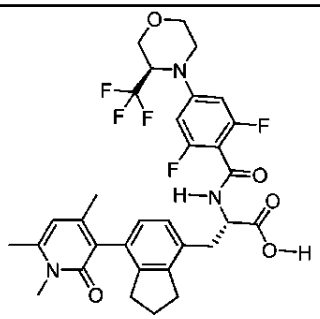
【表１－２０】

184		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.97 – 4.86 (m, 1H), 4.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.55 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.24 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 2.95 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.00 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H).	651.3
185		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.82 (s, 1H), 8.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 28.0, 13.7 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.55 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.25 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.8, 4.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 3H), 1.99 (d, J = 8.5 Hz, 3H).	637.3
186		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.31 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 – 6.60 (m, 2H), 5.13 (q, J = 12.6 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.90 – 4.72 (m, 2H), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 7H), 3.54 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 14.5, 4.6 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H).	669.4
187		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02-12.56 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 – 6.60 (m, 2H), 5.19 – 5.04 (m, 2H), 4.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.89 (q, J = 12.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 1.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H).	686.1

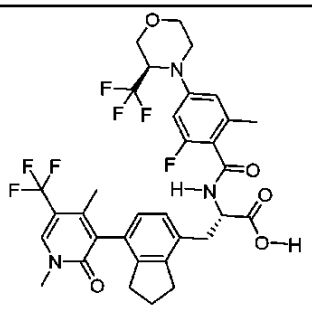
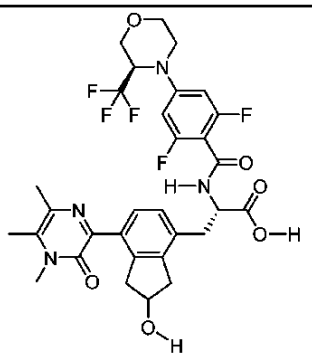
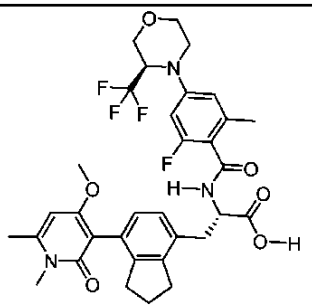
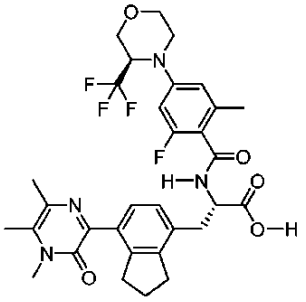
【表１－２１】

188		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (dd, J = 10.2, 8.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 6.92 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.72 – 6.61 (m, 2H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80 – 4.71 (m, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.59 – 3.45 (m, 5H), 3.35 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.7, 4.3 Hz, 1H), 2.98 – 2.82 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.02 (d, J = 5.7 Hz, 3H).	686.2
189		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.71 – 8.65 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.73 – 6.61 (m, 2H), 5.13 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.66 (m, 1H), 4.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.30 – 2.30 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.4, 10.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H).	655.2
190		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.86 (br s, 1H) 9.03 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.12 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.97 – 4.85 (m, 1H), 4.63 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.57 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.11 (dd, J = 14.4, 5.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.3, 9.7 Hz, 1H).	659.2
191		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.96 – 4.86 (m, 1H), 4.57 – 4.42 (m, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.43 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.12 (td, J = 17.2, 6.0 Hz, 3H), 2.94 (dd, J = 14.0, 9.1 Hz, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 4H).	651.2

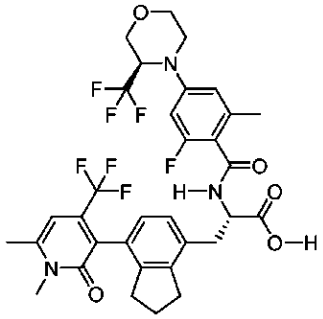
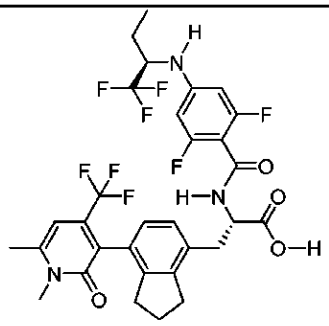
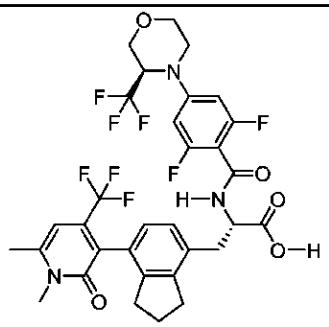
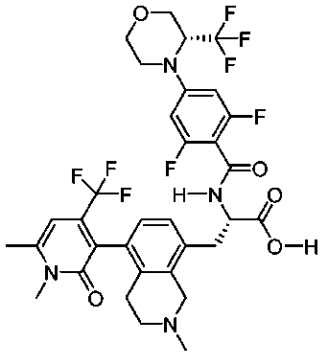
【表１－２２】

192		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.97 – 4.83 (m, 1H), 4.50 (ddt, J = 27.6, 10.9, 5.0 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J = 17.3, 13.8, 5.7 Hz, 3H), 2.93 (dd, J = 14.1, 9.5 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 16.5, 3.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).	651.2
193		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.43 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 5.0 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 25.6, 8.5 Hz, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (q, J = 7.9 Hz, 2H).	635.3
194		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94-12.40 (s, 1H), 8.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.45 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.34 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.54 (s, 4H), 2.04 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.95 (s, 2H).	631.3
195		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 – 6.71 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.24 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 3H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.81 (d, J = 6.1 Hz, 3H).	634.2

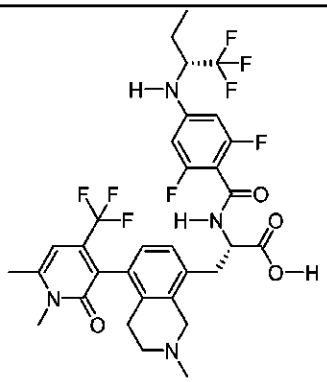
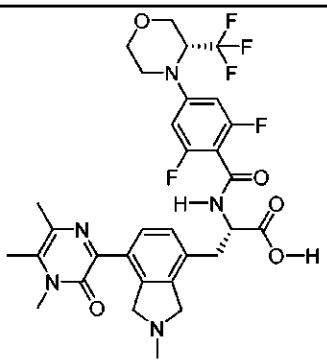
【表１－２３】

196		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 1H), 6.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 1H), 4.67 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 1H), 3.73 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.34 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 3.01 – 2.86 (m, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.03 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	684.2
197		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.41 (m, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.12 (td, J = 17.0, 6.1 Hz, 3H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 16.9, 3.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).	651.2
198		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 – 8.67 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 6.71 – 6.64 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 4.59 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.55 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 1H), 2.88 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 2H).	646.3
199		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 6.71 – 6.63 (m, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 4.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.35 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.3, 4.9 Hz, 1H), 2.92 (q, J = 7.8, 7.0 Hz, 5H), 2.67 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 2H).	631.3

【表１－２４】

200		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 – 8.69 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.89 – 4.77 (m, 1H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 3.24 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 25.0 Hz, 1H), 3.01 – 2.86 (m, 3H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 – 1.88 (m, 2H).	684.20
201		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 – 8.65 (m, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.48 – 6.42 (m, 2H), 4.61 – 4.50 (m, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.61 – 1.47 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	660.2
202		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 – 8.82 (m, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.76 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.59 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 20.7 Hz, 3H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.02 – 1.89 (m, 2H).	688.2
203		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.92 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.22 – 8.77 (m, 1H), 8.77 – 8.49 (m, 1H), 7.71 (d, J = 28.7 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 7.07 – 6.88 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 12.0, 3.8 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.24 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.63 – 3.47 (m, 4H), 3.42 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.96 (q, J = 4.2 Hz, 3H).	717.2

【表１－２５】

204		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.94 (s, 1H), 8.93 – 8.60 (m, 1H), 7.25 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 – 6.82 (m, 1H), 6.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.46 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.86 – 4.62 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.52 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 1.76 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 10.3, 7.0 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	689.2
205		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 6.86 – 6.71 (m, 2H), 4.93 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 4.76 – 4.47 (m, 3H), 4.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 3.03 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).	650.0

インテグリン細胞捕捉アッセイ

【０７５３】

α４β７インテグリンのＭａｄＣＡＭ－１との相互作用の予防における阻害剤の効力を、組換えＭａｄＣＡＭ－１細胞外ドメインコーティングプレート上のα４β７インテグリン発現細胞の捕捉をモニタリングすることにより測定した。

【０７５４】

３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３７０２）を、２０μＬのＭＡｄＣＡＭ－１を１ウェルあたり１．０μｇ／ｍＬで分配して終夜４℃でインキュベートすることにより、ＭａｄＣＡＭ－１細胞外ドメインでコーティングした。プレートを、次いで、ＰＢＳで洗浄し、３％ＢＳＡで２時間ブロッキングし、その後、再度洗浄した。

【０７５５】

ＲＰＭＩ８８６６細胞をスピンダウンし、アッセイ培地（ＤＭＥＭ＋０．５％ＦＢＳ＋０．５ｍＭ　$MnCl_2$）中に０．５×１０^{6}細胞／ｍＬの密度で再懸濁した。細胞を、次いで、１ウェルあたり６０ｎＬの試験化合物で事前にスポッティングした３８４ウェルプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　７８１２８０）へと分配した（６０μＬ／ウェル）。プレートを、３７℃で１時間インキュベートした。５０μＬの細胞を、ブロッキングされたＭａｄＣＡＭ－１コーティングプレートへと移し、３０分、３７℃でインキュベートした。Ｈｏｅｃｈｓｔ３３３４２（０．０６ｍｇ／ｍＬ）を含有する１０μＬの１２％グルタルアルデヒドを、細胞へと添加した（２％グルタルアルデヒドおよび０．０１ｍｇ／ｍＬの最終濃度）。プレートを、９０分、室温でインキュベートした。プレートを、次いで、１ウェルあたり７０μＬのＰＢＳで３回洗浄し、Ｃｅｌｌｏｍｉｃｓ　ＡｒｒａｙＳｃａｎ機器で撮像した。プレートに結合した細胞を数え、化合物濃度に対してプロットし、試験化合物のEC_{50}を決定した。結果を表２に示す。

【表２－１】

表 2 α4β7 インテグリン細胞捕捉アッセイ結果

実施例番号	α4β7 EC_{50} (nM)	実施例番号	α4β7 EC_{50} (nM)	実施例番号	α4β7 EC_{50} (nM)	実施例番号	α4β7 EC_{50} (nM)
1	11.036	**53**	3.283	**105**	2.436	**157**	1.824
2	3.756	**54**	0.607	**106**	0.587	**158**	0.502
3	6.486	**55**	0.152	**107**	0.812	**159**	0.226
4	26.308	**56**	0.961	**108**	0.26	**160**	0.189
5	55.415	**57**	4.193	**109**	NA	**161**	0.364
6	444.38	**58**	2.56	**110**	NA	**162**	0.78
7	37.768	**59**	1.505	**111**	NA	**163**	0.731
8	0.301	**60**	4.119	**112**	NA	**164**	0.482
9	0.431	**61**	2.294	**113**	NA	**165**	0.25
10	0.864	**62**	3.302	**114**	NA	**166**	0.195
11	29.308	**63**	7.985	**115**	0.027	**167**	0.521
12	13.917	**64**	110.24	**116**	19.009	**168**	0.946
13	0.388	**65**	19.572	**117**	0.203	**169**	0.356
14	0.38	**66**	119.66	**118**	0.142	**170**	0.14
15	0.939	**67**	40.917	**119**	0.089	**171**	0.201
16	31.135	**68**	56.518	**120**	0.089	**172**	NA
17	126.7	**69**	157.8	**121**	0.758	**173**	0.056
18	5.222	**70**	30.524	**122**	0.271	**174**	NA
19	0.193	**71**	9.184	**123**	0.978	**175**	0.205
20	0.242	**72**	53.32	**124**	0.065	**176**	NA
21	5.997	**73**	17.254	**125**	94.934	**177**	0.593
22	1.349	**74**	79.673	**126**	0.379	**178**	0.348
23	0.692	**75**	67.735	**127**	0.455	**179**	0.267
24	100	**76**	N/A	**128**	0.446	**180**	5.038
25	2.846	**77**	70.28	**129**	0.189	**181**	4.338
26	1.045	**78**	120.14	**130**	0.341	**182**	0.277
27	0.822	**79**	33.119	**131**	1.565	**183**	0.106
28	94.932	**80**	67.67	**132**	0.193	**184**	NA
29	0.817	**81**	109.2	**133**	1.416	**185**	0.282
30	1.738	**82**	41.979	**134**	0.374	**186**	NA

【表２－２】

31	8.814	**83**	35.508	**135**	0.094	**187**	0.41
32	1.776	**84**	64.049	**136**	0.337	**188**	0.227
33	2.724	**85**	0.53	**137**	0.089	**189**	0.242
34	0.236	**86**	3.338	**138**	0.964	**190**	0.338
35	1.964	**87**	12.823	**139**	1.997	**191**	0.371
36	24.751	**88**	2.419	**140**	0.55	**192**	0.228
37	1.603	**89**	8.468	**141**	0.529	**193**	0.264
38	20.572	**90**	16.036	**142**	0.25	**194**	0.099
39	0.126	**91**	11.016	**143**	4.723	**195**	0.198
40	0.889	**92**	9.192	**144**	0.552	**196**	0.264
41	0.594	**93**	491.4	**145**	0.714	**197**	0.308
42	1.415	**94**	N/A	**146**	0.416	**198**	0.081
43	0.633	**95**	624.72	**147**	2.421	**199**	0.19
44	0.29	**96**	42.327	**148**	0.76	**200**	0.083
45	0.964	**97**	62.025	**149**	0.715	**201**	0.63
46	0.25	**98**	97.797	**150**	0.14	**202**	0.144
47	0.58	**99**	9.331	**151**	0.144	**203**	0.36
48	1.23	**100**	1.668	**152**	0.791	**204**	1.34
49	0.83	**101**	26.925	**153**	0.551	**205**	1.27
50	43.425	**102**	266.93	**154**	0.358		
51	34.049	**103**	96.001	**155**	0.358		
52	1.631	**104**	88.702	**156**	0.84		

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			
A61K 31/47 (2006.01)		A61K	31/47		
A61K 31/4704(2006.01)		A61K	31/4704		
A61K 31/4709(2006.01)		A61K	31/4709		
A61K 31/4725(2006.01)		A61K	31/4725		
A61K 31/5377(2006.01)		A61K	31/5377		
A61K 31/553 (2006.01)		A61K	31/553		
A61P 1/04 (2006.01)		A61P	1/04		
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	29/00		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
C07D 215/14 (2006.01)		C07D	215/14		
C07D 215/227 (2006.01)		C07D	215/227		
C07D 307/87 (2006.01)		C07D	307/87		
C07D 311/04 (2006.01)		C07D	311/04		
C07D 311/58 (2006.01)		C07D	311/58		
C07D 311/94 (2006.01)		C07D	311/94		
C07D 319/20 (2006.01)		C07D	319/20		
C07D 321/10 (2006.01)		C07D	321/10		
C07D 405/04 (2006.01)		C07D	405/04		CSP
C07D 413/14 (2006.01)		C07D	413/14		
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	113	
		C07D	471/04	117Z	

気付
(72)発明者 キャンベル， タリン エル．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 チャンドラセカール， ジャヤラマン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 クラーク， クリストファー ティー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 コデッリ， ジュリアン エー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 キュリー， ケビン エス．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 クロップフ， ジェフリー イー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 モアザミ， ヤサミン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ナヴァ， ニコル エー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 パテル， リーナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ペロー， ステファン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３

３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ペリー， ジェイソン ケー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 セディロ， カサンドラ エフ．
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０８５４０， プリンストン， ローレンス ドライブ １２， アパートメント ３０８
(72)発明者 シーガー， ナタリー
アメリカ合衆国 ユタ ８４１１５， ソルトレーク シティー， ダブリュー． ハートウェル アベニュー ２１
(72)発明者 スティーブンズ， カーク エル．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 トレイバーグ， ジェニファー アン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 イェン， スエット シー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ザオ， ゾンドン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４， フォスター シティ， レイクサイド ドライブ ３３３， ギリアード サイエンシーズ， インコーポレイテッド 気付

審査官 早川 裕之
(56)参考文献 特表２００２－５０９１３１（ＪＰ，Ａ）
特表２００３－５０９４８８（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５２４５５２（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｃ
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｐ
Ａ６１Ｋ ３１／
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）