(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6580074号
(P6580074)

(45)発行日　令和1年9月25日(2019.9.25)　(24)登録日　令和1年9月6日(2019.9.6)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 487/04	(2006.01)	C07D	487/04	136
A61P 35/00	(2006.01)	C07D	487/04	CSP
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 37/06	(2006.01)	A61P	29/00	
A61P 25/28	(2006.01)	A61P	37/06	

請求項の数 13　(全 288 頁)　最終頁に続く

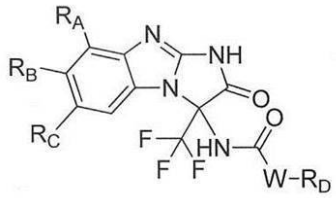
(21)出願番号　特願2016-568812(P2016-568812)
(86)(22)出願日　平成27年5月22日(2015.5.22)
(65)公表番号　特表2017-516772(P2017-516772A)
(43)公表日　平成29年6月22日(2017.6.22)
(86)国際出願番号　PCT/EP2015/061468
(87)国際公開番号　WO2015/177367
(87)国際公開日　平成27年11月26日(2015.11.26)
審査請求日　平成30年3月22日(2018.3.22)
(31)優先権主張番号　14169757.3
(32)優先日　平成26年5月23日(2014.5.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　500493702
アクティブ　バイオテック　エイビー
スウェーデン　ルンド　エス－２２０　０７　ピー．オー．ボックス　７２４
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100101373
弁理士　竹内　茂雄
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100129458
弁理士　梶田　剛

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＳＴＯＯ阻害薬として有用な新規化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

［式中、
R_A、R_B及びR_Cは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、R_2C（Ｏ）、R_3S、R_4S（Ｏ）$_2$、R_5OC（Ｏ）、（R_6ON）Ｃ（R_7）、R_8R_9NC（Ｏ）、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S$（Ｏ）$_2NR_{13}$、$R_{14}S$（Ｏ）$_2NR_{15}C$（Ｏ）、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから独立に選ばれるか、又は
R_A及びR_Cの一つは、R_Bと一緒になって、ビラジカル－（CH_2）$_m$－｛式中、ｍ

は３～５の整数である｝を形成し、そしてR_A及びR_Cのもう一つは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、R_2C（Ｏ）、R_3S、R_4S（Ｏ）$_2$、R_5OC（Ｏ）、（R_6ON）Ｃ（R_7）、R_8R_9NC（Ｏ）、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S$（Ｏ）$_2NR_{13}$、$R_{14}S$（Ｏ）$_2NR_{15}$Ｃ（Ｏ）、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれ；

各R_{16}は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、$R_{17}O$、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_{18}C$（Ｏ）、$R_{19}S$、$R_{20}S$（Ｏ）$_2$、$R_{21}OC$（Ｏ）、（$R_{22}ON$）Ｃ（R_{23}）、$R_{24}R_{25}NC$（Ｏ）、$R_{26}R_{27}N$、$R_{28}S$（Ｏ）$_2NR_{29}$、及び$R_{30}S$（Ｏ）$_2NR_{31}$Ｃ（Ｏ）から独立に選ばれ；

R_1～R_{15}、及びR_{17}～R_{31}のそれぞれは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ；

Ｗは、直接結合であるか又は$X_1-X_2-X_3$であり；

X_1は、Ｃ１－Ｃ２アルキレンであり（Ｃ１－Ｃ４アルキル又は$R_{32}O$によって置換されていてもよい）；

X_2は、Ｏであるか又は存在せず；

X_3は、直接結合であるか又はＣ１－Ｃ２アルキレンであり（Ｃ１－Ｃ４アルキル又は$R_{32}O$によって置換されていてもよい）；

R_{32}は、Ｈ及びＣ１－Ｃ４アルキルから選ばれ；

R_Dは、Ｃ１－Ｃ６アルキルであるか、又はフェニル、４－から６－員のヘテロサイクリル、及びＣ４－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる環状部分であり（前記環状部分は、一つ又は複数のR_{33}によって置換されていてもよい）；

各R_{33}は、ハロゲン、シアノ、$R_{34}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５－又は６－員のヘテロサイクリル、$R_{34}O$、$R_{35}OC$（Ｏ）、$R_{36}S$（Ｏ）$_2$、$R_{37}C$（Ｏ）、$R_{38}R_{39}N$、$R_{40}R_{41}N$（ＣＯ）から独立に選ばれるか；又は一つの同じ炭素原子に結合されている２個のR_{33}は、それら両方が結合している炭素原子と一緒になって、４－から６－員の環（環にもう１個のヘテロ原子を含有していてもよい）を形成してもよく；

R_{34}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ（前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{42}O$によって置換されていてもよい）；

R_{35}～R_{36}のそれぞれは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ；

R_{37}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ（前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{43}O$によって置換されていてもよい）；

R_{38}及びR_{39}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれるか（前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{44}R_{45}N$又は$R_{46}O$によって置換されていてもよい）、又は

R_{38}及びR_{39}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員のヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、そしてＣ１－Ｃ６アルキルによって置換されていてもよい）を形成し；

R_{40}及びR_{41}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれるか（前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{47}R_{48}N$又は$R_{49}O$によって置換されていてもよい）、又は

R_{40}及びR_{41}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員のヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、そしてＣ１－Ｃ６アルキルによって置換されていてもよい）を形成し；

R_{44}及びR_{45}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれるか、又は

R_{44}及びR_{45}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員の飽和ヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、そしてＣ１－Ｃ６アルキルによって置換されていてもよい）を形成し；

R_{47}及びR_{48}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれるか、又は

R_{47}及びR_{48}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員の飽和ヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、そしてＣ１－Ｃ６アルキルによって置換されていてもよい）を形成し；

R_{42}、R_{43}、R_{46}及びR_{49}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ；

いずれのアルキルも１個又は複数個のＦによって置換されていてもよい］

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２】

R_Dが、フェニル、４－から６－員のヘテロサイクリル、及びＣ４－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる環状部分であり、前記環状部分は、一つ又は複数のR_{33}によって置換されていてもよい、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項３】

R_Dが、４－から６－員のヘテロサイクリルから選ばれる環状部分であり、前記環状部分は、一つ又は複数のR_{33}によって置換されていてもよい、請求項１又は請求項２に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項４】

R_Dが、５－から６－員のヘテロアリールから選ばれる環状部分であり、前記環状部分は、一つ又は複数のR_{33}によって置換されていてもよい、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項５】

R_Dが、Ｃ４－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる環状部分であり、前記環状部分は、一つ又は複数のR_{33}によって置換されていてもよい、請求項１又は請求項２に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項６】

R_Dが、一つ又は複数のR_{33}によって置換されていてもよいフェニルである、請求項１又は請求項２に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項７】

R_A、R_B及びR_Cが、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びR_2Ｃ（Ｏ）から独立に選ばれる、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項８】

R_A、R_B及びR_Cの一つが、一つ又は複数のR_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は一つ又は複数のR_{16}によって置換されていてもよい５－から６－員のヘテロサイクリルであり、R_A、R_B及びR_Cの他の二つが、Ｈ、ハロゲン、及びＣ１－Ｃ４アルキルから独立に選ばれる、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項９】

Ｗが直接結合である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１０】

ＷがＸ１－Ｘ２－Ｘ３である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項１１】

６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９

，１１－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
２－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド；
３－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（ピロリジン－１－イル）プロパンアミド；
３－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
２－ブロモ－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３，５－ジメトキシ－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
６－メチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド；
３，５－ジクロロ－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
３－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド；
３－（２－クロロフェニル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザ－トリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７

－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－４－フェニルベンズアミド；
４－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ブタンアミド；
２－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－カルボキサミド；
１－シクロペンタンカルボニル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－カルボキサミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド；
３－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
２－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
６－（シクロヘキシルアミノ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド；
３－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］プロパンアミド；

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（ピリジン－３－イル）プロパンアミド；

６－（シクロヘキシルアミノ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド；

６－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド；

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド；

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；

３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド；

（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－２－カルボキサミド；

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド；

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド；

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－カルボキサミド；

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（３－メチルブタノイル）ピペリジン－４－カルボキサミド；

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－カルボキサミド；

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アゼチジン－３－カルボキサミド；

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（エタンスルホニル）アゼチジン－３－カルボキサミド；

１－アセチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６

，８，１０－テトラエン－３－イル］アゼチジン－３－カルボキサミド；
１－シクロペンタンカルボニル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド；
（３Ｒ）－１－（シクロペンタンスルホニル）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－カルボキサミド；
３－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］シクロペンタンカルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］シクロヘキサンカルボキサミド；
３－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－４－（ピロリジン－１－イル）ブタンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－４－（モルホリン－４－イル）ブタンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド；
６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド；
６－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７

－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（ジメチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミド；
６－（シクロヘキシルアミノ）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（エチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（ピペリジン－２－イル）プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（エチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
２－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１０－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２）

，６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］オキサン－４－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド；
（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１－メタンスルホニルピロリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（３－メトキシプロピル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－｛［（２Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル］アミノ｝ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド；
メチル　６－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－

２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピリジン－２－カルボキシレート；
２－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２，６－ジカルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－フルオロベンズアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３，５－ジフルオロベンズアミド；
３－シアノ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－フルオロアゼチジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）プロパンアミド；
３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロブチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド；
２－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３，５－ジフルオロベンズアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７

－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－フェニルアセトアミド；
２－（３，５－ジクロロフェニル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－メタンスルホニルベンズアミド；
３－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－［（２－メトキシエチル）アミノ］ベンズアミド；
２－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－クロロ－１０－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，

５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［１０－クロロ－９－メチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１１－ブロモ－４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［１０－クロロ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（メチルスルファニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［９，１０－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［９，１０－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－｛［（２Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル］アミノ｝－ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テト

ラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－フェニルプロパンアミド；
（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－フェニルプロパンアミド；
（２Ｓ）－３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メチルプロパンアミド；
（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセトアミド；
（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メトキシ－２－フェニルアセトアミド；
メチル　３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－ヨード－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボキサミド；
（２Ｓ）－Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－シクロヘキシルプロパンアミド；
（２Ｓ）－２－（シクロペンタ－１－エン－１－イルメトキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１１－クロロ－９－ヨード－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ブタンアミド；
Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（シクロペンチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－ヨード－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフ

ルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（ヒドロキシメチル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－ブチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸；
３－シクロペンチル－Ｎ－｛９－［１－（メトキシイミノ）エチル］－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル｝プロパンアミド；
３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキサミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－エチニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－９－（トリフルオロメトキシ）－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－シクロプロパンスルホンアミド－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－Ｎ－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキサミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホンアミド－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）プロパンアミド；
３－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミ

ド；
Ｎ－［９－アセチル－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［１１－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［１０－ブロモ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［９－ブロモ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－１０－（１－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－アセチル－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［９－ブロモ－１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［９－アセチル－１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［１１－ブロモ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［１１－アセチル－４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［１１－クロロ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（６－メトキシピリジン－３－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（３－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（１，３－オキサゾール－２－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
Ｎ－［９－（４－シアノフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－ニトロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－（４－アミノフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－９－フェニル－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
２－ヒドロキシ－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－ヒドロキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－９－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－［３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－イル］安息香酸；
Ｎ－［９－（４－クロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メチルフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（３，４－ジクロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；

３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－９－（１，２－チアゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（フラン－３－イル）－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－１０－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［１１－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミド；
（２Ｒ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミド；
（２Ｒ）－２－（３－クロロフェノキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
（２Ｓ）－Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－シクロヘキシルプロパンアミド；
（２Ｓ）－３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシプロパンアミド；
（２Ｓ）－２－（シクロペンチルメトキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロ

メチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メチルプロパノイル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド；
３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸；
３－シクロペンチル－Ｎ－｛９－［４－（メチルスルファニル）フェニル］－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル｝プロパンアミド；
１１－クロロ－３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸；
Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ブタンアミド；
２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－

オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メチルプロピル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－｛９－［４－（ジメチルアミノ）フェニル］－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル｝プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２，２，２－トリフルオロアセトアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－カルボキサミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メタンスルホニルフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２，２－ジメチルプロパンアミド；
Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（シクロペンチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［９－（３－クロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－９－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－Ｎ－メタンスルホニル－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキサミド；
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（メトキシメチル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド；
ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロ

メチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ）－２－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル ３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル ４－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル ３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝アゼチジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル ４－（｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル ２－（２－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
ｔｅｒｔ－ブチル ３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート；
メチル ３－［３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－イル］ベンゾエート；
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド；
Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド；及び
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリミジン－４－カルボキサミド；
から選ばれる、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも一つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項１３】
がん、炎症性疾患、自己免疫疾患又は神経変性疾患の治療のための、請求項１～１１の

いずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、新規Ｎ－（２－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾ［１，２－ａ］イミダゾール－３－イル）アミド誘導体、これらの誘導体の医薬組成物、及び医薬としてのそれらの使用に関する。さらに詳しくは、本発明は、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患及び神経変性疾患の治療に使用するためのそのような誘導体に関する。
【背景技術】
【０００２】
Ｓ１００Ａ９は、カルシウム結合タンパク質のＳ１００ファミリーに属し、例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経変性疾患及びがんを治療するための魅力的な新規治療標的として認識されている。他のＳ１００タンパク質も多くの異なる生物学的プロセスにおいて独自の役割を有しており、がん、心筋症、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病及び炎症性疾患を含む数多くの疾患に関係している。Ｓ１００Ａ９を含む２１個のヒト遺伝子は染色体の領域１ｑ２１に位置しているが、この領域は腫瘍でしばしば変化が見られる（Ｍａｒｅｎｈｏｌｚら，２００４）。興味深いことに、一次配列はファミリーメンバー間で異なるが、その異なるタンパク質の３Ｄ構造は非常に類似している。
【０００３】
Ｓ１００Ａ９は、Ｓ１００タンパク質ファミリーの別のメンバーであるＳ１００Ａ８と共発現することが多く、それらは好中球及び単球などの骨髄細胞に高発現しているが、他の細胞又は組織でも誘導されうる（Ｓｒｉｋｒｉｓｈｎａ，２０１２）。それらは、非共有結合性のホモ－及びヘテロ複合体を形成しており、細胞活性化に応答して特異的に放出されうる（Ｆｏｅｌｌら，２００７、Ｒｙｃｋｍａｎら，２００３）。Ｓ１００Ａ９は、機能的には損傷関連分子パターン（damage-associated molecular pattern，ＤＡＭＰ）分子と言うことができ、組織に放出されて、ＲＡＧＥ及びＴＬＲ４のような受容体との相互作用によりシグナリングを誘導する（Ｆｏｅｌｌら，２００７、下記）。他の多くのＤＡＭＰ分子と同様、Ｓ１００Ａ９も、その細胞外機能のほか、細胞内役割も有する。例えば、細胞骨格に結合して細胞骨格再構成に影響を及ぼすことによる細胞移動などである（Ｓｒｉｋｒｉｓｈｎａ，２０１２）。
【０００４】
Ｓ１００Ａ９の炎症促進性役割は、炎症性疾患における血清中Ｓ１００Ａ９濃度の上昇や、例えば関節リウマチ患者の滑液中など、炎症局部における高いＳ１００Ａ９濃度によって裏付けられている（Ｆｏｅｌｌら，２００４）。高濃度のＳ１００Ａ９は、いくつかの形態のがんでも見出されており、これらのがん形態の一部では高発現レベルと腫瘍の低分化度との相関が示されている（Ａｒａｉら，２００１）。がんの他、病的慢性炎症状態におけるＳ１００Ａ９レベルの上昇は、炎症関連の発がんに何らかの役割を果たしている可能性を強く訴えている。
【０００５】
免疫系とがんとの結びつきにおけるＳ１００Ａ９の役割も、Ｓ１００Ａ８及びＳ１００Ａ９が骨髄由来免疫抑制細胞（ＭＤＳＣｓ）で高発現し、その機能にとって重要であることを示す研究によって裏付けられている（Ｃｈｅｎｇら，２００８、Ｓｉｎｈａら，２００８、Ｗａｎｇら，２０１３）。骨髄由来免疫抑制細胞は、Ｔ－及びＮＫ－細胞の活性化を抑制し、血管新生及び腫瘍増殖を促進する未熟骨髄細胞の混合物である。Ｓ１００Ａ９調節性の腫瘍浸潤ＭＤＳＣｓの蓄積を阻害すると、これらのプロセス間の均衡は、抗血管新生性で免疫抑制的でない環境に向かう方向に変化しうる（つまり腫瘍の進行を阻害する）。さらに、炎症細胞と腫瘍細胞の両者を転移部位に動員するＳ１００Ａ９の役割を示唆するデータもある（Ｈｉｒａｔｓｕｋａら，２００６、Ａｃｈａｒｙｙａら，２０１２、Ｈｉｂｉｎｏら，２０１３）。従って、Ｓ１００Ａ９の機能を遮断することは、転移防止

の新たなアプローチを提供しうる。

【０００６】

Ｓ１００Ａ９のいくつかの生物学的機能の可能性については提案されているが、炎症、がん及びその他の疾患におけるＳ１００Ａ９の正確な役割は未だ不明である。Ｓ１００タンパク質ファミリーのメンバーは、炎症性分子ＲＡＧＥと相互作用すると報告されており、研究によれば、Ｓ１００Ａ９は、生理学的濃度のCa^{2+}及びZn^{2+}の存在下で、Ｓ１００ファミリーの中で最強のＲＡＧＥバインダーであることが示されている（Ｂｊｏｒｋら，２００９）。これらの研究はさらに、Ｓ１００Ａ９はｔｏｌｌ様受容体４（ＴＬＲ４）と相互作用することも示している。Ｓ１００Ａ９－ＲＡＧＥ相互作用と同様、Ｓ１００Ａ９－ＴＬＲ４相互作用も、生理学的濃度の両Ca^{2+}及びZn^{2+}の存在に厳密に依存しているようである。がんに重要でありうる別のＳ１００Ａ９受容体は、ＥＭＭＰＲＩＮ（ＣＤ１４７）である。このタンパク質は異なる細胞タイプ上に発現しており、Ｓ１００Ａ９－ＥＭＭＰＲＩＮ相互作用は，メラノーマの転移に関与していることが示されている（Ｈｉｂｉｎｏら，２０１３）。

【０００７】

Ｓ１００Ａ８及びＳ１００Ａ９タンパク質は、主に、活性化により骨髄細胞から分泌される細胞質タンパク質と言われている。炎症に関係する主な生物学的機能は、Ｓ１００タンパク質の細胞外空間への放出を必要とすると一般的に考えられている。このモデルにおいて、細胞外Ｓ１００Ａ９は、例えば炎症促進性受容体のＲＡＧＥ及びＴＬＲ４と結合し、炎症反応をもたらすとみられる。このことは、Ｓ１００Ａ８／Ａ９がヒト末梢血単球においてＴＬＲ４を介してＴＮＦα産生を誘導することを示す研究によって裏付けられている（Ｖｏｇｌら，２００７）。また、Ｓ１００Ａ８と複合体化したＳ１００Ａ９は、ＲＡＧＥシグナリングを通じて腫瘍細胞に対して直接、増殖促進活性を示した（Ｇｈａｖａｍｉら，２００８）。Ｓ１００Ａ９は、単球上に膜結合形でも存在している（Ｂｈａｒｄｗａｊら，１９９２）。膜結合Ｓ１００Ａ９は、Ｓ１００Ａ９が関与する細胞－細胞又は細胞－ＥＣＭシグナリングの可能性を開く。

【０００８】

収集されたデータによれば、Ｓ１００Ａ９は、炎症、がん増殖、がん転移及びそれらのつながりに重要な役割を有することが示唆されている。これらのプロセスにおけるＳ１００Ａ９の活性を阻害し、それによって腫瘍内微小環境を妨害する新規化合物は、様々なタイプのがんの治療に魅力的なものとなろう。

【０００９】

がん、炎症及び自己免疫疾患のほかに、Ｓ１００Ａ９は、神経変性疾患とも強い関係を有する。Ｓ１００Ａ９は、アルツハイマー病（ＡＤ）患者の脳及びマウス疾患モデルにおいてアップレギュレートされている（Ｓｈｅｐｈｅｒｄら，２００６、Ｈａら，２０１０）。さらに、マウスＡＤモデルにおけるＳ１００Ａ９のノックダウン又は欠失は、認知低下及び脳におけるプラーク蓄積を阻害する（Ｈａら，２０１０、Ｃｈａｎｇら，２０１２）。ＡＤにおけるＲＡＧＥの役割も明白で、ＲＡＧＥの阻害はマウスＡＤモデルにおいて疾患を減退する（Ｄｅａｎｅら，２０１３）。Ｓ１００Ａ９及びその相互作用の阻害は、ＡＤ及びその他の神経変性疾患における治療介入の新しい有望なアプローチを表す。

【００１０】

下記の非特許文献については、明細書末尾に付されたＲｅｆｅｒｅｎｃｅｓを参照のこと。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００１１】

【非特許文献１】Ｍａｒｅｎｈｏｌｚら，２００４
【非特許文献２】Ｓｒｉｋｒｉｓｈｎａ，２０１２
【非特許文献３】Ｆｏｅｌｌら，２００７
【非特許文献４】Ｒｙｃｋｍａｎら，２００３

【非特許文献５】Ｆｏｅｌｌら，２００４
【非特許文献６】Ａｒａｉら，２００８
【非特許文献７】Ｃｈｅｎｇら，２００８
【非特許文献８】Ｓｉｎｈａら，２００８
【非特許文献９】Ｗａｎｇら，２０１３
【非特許文献１０】Ｈｉｒａｔｓｕｋａら，２００６
【非特許文献１１】Ａｃｈａｒｙｙａら，２０１２
【非特許文献１２】Ｈｉｂｉｎｏら，２０１３
【非特許文献１３】Ｂｊｏｒｋら，２００９
【非特許文献１４】Ｖｏｇｌｒａ，２００７
【非特許文献１５】Ｇｈａｖａｍｉら，２００８
【非特許文献１６】Ｂｈａｒｄｗａｊら，１９９２
【非特許文献１７】Ｓｈｅｐｈｅｒｄら，２００６
【非特許文献１８】Ｈａら，２０１０
【非特許文献１９】Ｃｈａｎｇら，２０１２
【非特許文献２０】Ｄｅａｎｅら，２０１３

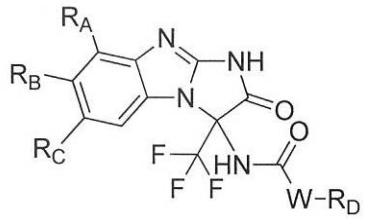
【発明の概要】

【００１２】

第一の側面において、式（Ｉ）：

【００１３】

【化１】



(I)

【００１４】

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

上記式中、

R_A、R_B及びR_Cは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、R_2C（Ｏ）、R_3S、R_4S（Ｏ）$_2$、R_5OC（Ｏ）、（R_6OＮ）Ｃ（R_7）、R_8R_9ＮＣ（Ｏ）、$R_{10}R_{11}$Ｎ、$R_{12}S$（Ｏ）$_2$ＮR_{13}、$R_{14}S$（Ｏ）$_2$ＮR_{15}Ｃ（Ｏ）、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから独立に選ばれるか、又は

R_A及びR_Cの一つは、R_Bと一緒になって、ビラジカル－（ＣＨ$_2$）$_m$－｛式中、ｍは３～５の整数である｝を形成し、そしてR_A及びR_Cのもう一つは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、R_2C（Ｏ）、R_3S、R_4S（Ｏ）$_2$、R_5OC（Ｏ）、（R_6OＮ）Ｃ（R_7）、R_8R_9ＮＣ（Ｏ）、$R_{10}R_{11}$Ｎ、$R_{12}S$（Ｏ）$_2$ＮR_{13}、$R_{14}S$（Ｏ）$_2$ＮR_{15}Ｃ（Ｏ）、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれ；

各R_{16}は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、$R_{17}O$、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_{18}C$（Ｏ）、$R_{19}S$、$R_{20}S$（Ｏ）$_2$、$R_{21}OC$（Ｏ）、（$R_{22}O$Ｎ）Ｃ（R_{23}）、$R_{24}R_{25}$ＮＣ（Ｏ）、$R_{26}R_{27}$Ｎ、$R_{28}S$（Ｏ）$_2$ＮR_{29}、及び$R_{30}S$（Ｏ）$_2$ＮR_{31}Ｃ（Ｏ）から独立に選ばれ；

R_{1}～R_{31}のそれぞれは、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ；
Ｗは、直接結合であるか又はX_{1}－X_{2}－X_{3}であり；
X_{1}は、Ｃ１－Ｃ２アルキレンであり（Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよい）；
X_{2}は、Ｏであるか又は存在せず；
X_{3}は、直接結合であるか又はＣ１－Ｃ２アルキレンであり（Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよい）；
R_{32}は、H及びＣ１－Ｃ４アルキルから選ばれ；
R_{D}は、Ｃ１－Ｃ６アルキルであるか、又はフェニル、４－から６－員のヘテロサイクリル、Ｃ４－Ｃ６シクロアルキル、又はＣ５－Ｃ６シクロアルケニルから選ばれる環状部分であり（前記環状部分は、一つ又は複数のR_{33}によって置換されていてもよい）；
各R_{33}は、ハロゲン、シアノ、R_{34}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５－又は６－員のヘテロサイクリル、R_{34}Ｏ、R_{35}ＯＣ（Ｏ）、R_{36}Ｓ（Ｏ）$_{2}$、R_{37}Ｃ（Ｏ）、$R_{38}R_{39}$Ｎ、$R_{40}R_{41}$Ｎ（ＣＯ）から独立に選ばれ；及び一つの同じ炭素原子に結合されている２個のR_{33}は、それら両方が結合している炭素原子と一緒になって、４－から６－員の環（環にもう１個のヘテロ原子を含有していてもよい）を形成してもよく；
R_{34}は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ（前記アルキル又はシクロアルキルは、R_{42}Ｏによって置換されていてもよい）；
R_{35}～R_{36}のそれぞれは、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ；
R_{37}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ（前記アルキル又はシクロアルキルは、R_{43}Ｏによって置換されていてもよい）；
R_{38}及びR_{39}は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれるか（前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{44}R_{45}$Ｎ又はR_{46}Ｏによって置換されていてもよい）、又は
R_{38}及びR_{39}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員のヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、またＣ１－Ｃ６アルキルによって置換されていてもよい）を形成し；
R_{40}及びR_{41}は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれるか（前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{47}R_{48}$Ｎ又はR_{49}Ｏによって置換されていてもよい）、又は
R_{40}及びR_{41}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員のヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、またＣ１－Ｃ６アルキルによって置換されていてもよい）を形成し；
R_{44}及びR_{45}は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれるか、又は
R_{44}及びR_{45}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員の飽和ヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、またＣ１－Ｃ６アルキルによって置換されていてもよい）を形成し；
R_{47}及びR_{48}は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれるか、又は
R_{47}及びR_{48}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員の飽和ヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、またＣ１－Ｃ６アルキルによって置換されていてもよい）を形成し；
R_{42}、R_{43}、R_{46}及びR_{49}は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ；
いずれのアルキルも１個又は複数個のＦによって置換されていてもよい。
【００１５】

上に定義された式（Ｉ）の化合物は、Ｓ１００Ａ９と、ＲＡＧＥ、ＴＬＲ４及びＥＭＭＰＲＩＮのような相互作用パートナーとの間の相互作用の阻害薬として有用である。そこで、さらなる側面に従って、上に定義された式（Ｉ）の化合物を、Ｓ１００Ａ９とその相互作用パートナーとの相互作用の阻害薬として使用するため、そしてＳ１００Ａ９の機能と関連する障害、例えば炎症性疾患、神経変性疾患、自己免疫疾患及びがんの治療に使用するために提供する。

【００１６】

一側面に従って、式（Ｉ）の化合物を、治療、例えば、炎症性疾患、神経変性疾患、自己免疫疾患及びがんの治療に使用するために提供する。

さらなる側面に従って、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも一つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患及びがんから選ばれる疾患の治療に有用である。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】図１は、小分子Ｓ１００Ａ９バインダーを用いるビオチン化ヒトＳ１００Ａ９とヒトＲＡＧＥ－Ｆｃ間の相互作用の阻害アッセイを示す概略図である。

【図２】図２は、（Ａ）ＲＡＧＥ及び（Ｂ）ＴＬＲ４の存在下における実施例１３の化合物（ＡＢＲ　２３８２１９）のＳ１００Ａ９への競合的結合を示すグラフである。アッセイでは、Ｓ１００Ａ９を、アミン結合ヒトＲＡＧＥ／Ｆｃ（密度　～４．２ｋＲＵ）又はＴＬＲ４（密度　～２９００レゾナンスユニット）±０．３９１～２００μＭのＡＢＲ－２３８２１９に対して、～１．３μｇ／ｍＬで注入した（２分；３０μＬ／分）。（Ａ）ＲＡＧＥ又は（Ｂ）ＴＬＲ４に結合された％Ｓ１００Ａ９として表された応答（Ｙ軸）を競合物質濃度に対してプロットし、Ｓ字形の用量－反応モデルに当てはめた。アッセイ緩衝液－１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、０．１５Ｍ　ＮａＣｌ、ｐＨ７．４（ＨＢＳ緩衝液）（０．００５％ｖ／ｖ　Ｓｕｒｆａｃｔａｎｔ　Ｐ２０、１ｍＭ　Ca^{2+}及び２０μＭ　Zn^{2+}含有）。各サイクル後、ＨＢＳ緩衝液中３ｍＭ　ＥＤＴＡの３０μＬパルスによって再生を行った。

【図３】図３は、（Ａ）連続カリパス測定に従って腫瘍増殖を示すグラフである。マウスに腫瘍細胞を皮下接種し、実施例１１８（ａ）（ＡＢＲ　２３９０７１）による処置を翌日から開始した。処置（３０ｍｇ／ｋｇ）は毎日経口的に行われた。（Ａ）腫瘍増殖は連続カリパス測定によって測定された。（Ｂ）終点時（１６日目）における腫瘍重量を示す棒グラフ。処置群間の腫瘍増殖及び重量の差は、ノンパラメトリックなマン・ホイットニー(Mann-Whitney)のＵ検定により統計的に評価された。＊ｐ＜０．０５。誤差バーはＳＥＭを示す。

【発明を実施するための形態】

【００１８】

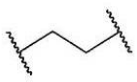
本明細書中で使用されている用語について、一部の定義を以下に提供する。リストは包括的なものではなく、本明細書中で使用されているいずれの用語及び表現も、特に明記しない限り又は文脈から明白でない限り、その通常の意味を有するものとすることに注意する。従って、例えば、アルキルという用語は、単独でも基の一部としても、一般式C_nH_{2n+1}の直鎖又は分枝鎖アルキルを含む。

【００１９】

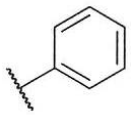
用語アルケニルは、式－（C_nH_{2n}）－のビラジカル（二価の基）のことを言う。例えば、Ｃ２アルケニルは、式－CH_2CH_2－、すなわち：

【００２０】

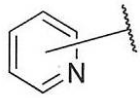
【化２】



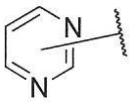
【００２１】
の基である。
用語Ｃ１－Ｃ６アルキルは、１、２、３、４、５又は６個の炭素原子を有する任意のアルキル基を含む。
【００２２】
用語Ｃ１－Ｃ４アルキルは、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル及びｔｅｒｔ－ブチルを含む。
用語Ｃ１－Ｃ３アルキルは、メチル、エチル、ｎ－プロピル及びイソプロピルを含む。
【００２３】
用語シクロアルキルは、一般式C_nH_{2n-1}の環状アルキル基のことを言う。
用語シクロアルケニルは、一般式C_nH_{2n-3}の環状アルケニル基のことを言う。
用語Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルのことを言う。
【００２４】
用語フェニルは、式：
【００２５】
【化３】



【００２６】
のC_6H_5基のことを言う。
用語ヘテロサイクリルは、環内に少なくとも１個のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和及び芳香族又は非芳香族環状部分のことを言う。
【００２７】
用語ヘテロアリールは、芳香族ヘテロサイクリル、例えばピリジル（ピリジニルとも呼ばれる）、テトラゾリル、フリル又はピリミジニルのことを言う。
用語ピリジルは、式：
【００２８】
【化４】

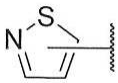


【００２９】
のC_5NH_5基のことを言い、２－ピリジル、３－ピリジル及び４－ピリジルを含む。
用語ピリミジニルは、式：
【００３０】
【化５】



【００３１】
の$C_4N_2H_4$基のことを言い、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル及び５－ピリミジニルを含む。
用語チアゾリルは、１，２－チアゾリル及び１，３－チアゾリルのことを言う。
【００３２】
用語１，２－チアゾリルは、式：
【００３３】

【化６】



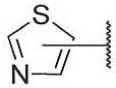
【００３４】

の基のことを言い、１，２－チアゾール－３－イル、１，２－チアゾール－４－イル、及び１，２－チアゾール－５－イルを含む。

用語１，３－チアゾリルは、式：

【００３５】

【化７】



【００３６】

の基のことを言い、１，３－チアゾール－２－イル、１，３－チアゾール－４－イル、及び１，３－チアゾール－５－イルを含む。

用語ハロゲンは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ及びＩのことを言い、好ましくは、Ｆ、Ｃｌ及びＢｒである。

【００３７】

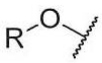
用語ヒドロキシは、式－ＯＨの基のことを言う。

用語アルコキシは、式ＲＯの基のことを言い、式中Ｒはアルキルである。

用語ＲＯは、式：

【００３８】

【化８】



【００３９】

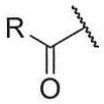
の基のことを言う。

用語シアノは、式－Ｃ≡Ｎ（すなわち－ＣＮ）の基のことを言う。

用語ＲＣ（Ｏ）は、式：

【００４０】

【化９】



【００４１】

の部分のことを言う。

基ＲＳは、式：

【００４２】

【化１０】

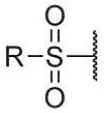
【００４３】

の基である。

用語ＲＳ（Ｏ）$_2$は、式：

【００４４】

【化１１】



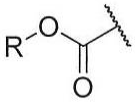
【００４５】

の基のことを言う。

用語ＲＯＣ（Ｏ）は、式：

【００４６】

【化１２】



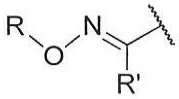
【００４７】

の基のことを言う。

用語（ＲＯＮ）Ｃ（Ｒ’）は、式：

【００４８】

【化１３】



【００４９】

の基のことを言う。

用語ＲＲ’Ｎは、式：

【００５０】

【化１４】

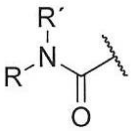
【００５１】

の基のことを言う。

用語ＲＲ’ＮＣ（Ｏ）：

【００５２】

【化１５】

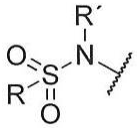


【００５３】

用語ＲＳ（Ｏ）$_2$ＮＲ’は、式：

【００５４】

【化１６】

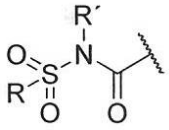


【００５５】

の基のことを言う。

用語ＲＳ（Ｏ）$_2$ＮＲ’Ｃ（Ｏ）は、式：

【００５６】
【化１７】



【００５７】
の基のことを言う。
“任意の(optional)”又は“任意に(optionally)”とは、その後に記載される事象又は状況が起こるかもしれないが起こる必要はないことを意味し、その記載は、事象又は状況が起こる場合と起こらない場合を含む。
【００５８】
“薬学的に許容可能な”とは、それが一般的に安全で非毒性の、かつ生物学的にも他の点でも有害でない医薬組成物の製造に有用であること、そしてヒトのみならず獣医学的な医薬用途にとっても許容可能であることを意味する。化合物の薬学的に許容可能な塩という用語は、薬学的に許容可能で（本明細書中で定義の通り)、親化合物の所望の薬理活性を有している塩のことを言う。薬学的に許容可能な塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸と形成される酸付加塩；又は、有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフトエ酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、２－ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリメチル酢酸と形成される酸付加塩；又は親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、又はアルミニウムイオンによって置換されているか；又は有機もしくは無機塩基と配位して形成される塩を含む。許容可能な有機塩基は、例えば、ジエタノールアミン、エタノールアミン、Ｎ－メチルグルカミン、トリエタノールアミン、及びトロメタミンなどである。許容可能な無機塩基は、例えば、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム及び水酸化ナトリウムなどである。
【００５９】
キラル炭素が化学構造中に存在する場合はいつでも、そのキラル炭素に関わるすべての立体異性体は、別途記載のない限り、その構造に包含されるものとする。カーン・インゴールド・プレローグ(Cahn-Ingold-Prelog)のＲＳ表記法を用いると、不斉炭素原子があれば、(Ｒ)－又は(Ｓ)－配置で存在し得、化合物はその立体異性体の混合物（例えばラセミ混合物）として存在することも、又は一つの立体異性体のみで存在することもある。
【００６０】
本発明の化合物の一部は互変異性体で存在しうる。あらゆるそのような互変異性体も本発明の範囲内に含まれると考えられている。
また、本明細書中で定義された式（Ｉ）の化合物において、任意の水素原子はジュウテリウム（^{2}Ｈ）で置換されてもよく、１個又は複数個のジュウテリウムを対応する数の水素原子の代わりに含む式（Ｉ）のあらゆるそのようなジュウテリウム化化合物も本発明の範囲内に含まれると見なされる。
【００６１】
“治療上有効量”とは、病的状態を治療するために対象に投与された場合、そのような病的状態の治療を達成するのに十分な化合物の量を意味する。“治療上有効量”は、化合物、治療される病的状態、治療される疾患の重症度、対象の年齢及び相対的健康、投与の経路及び形態、担当の医師又は獣医師の判断に応じて変動するであろう。
【００６２】
本明細書において、“治療”又は“治療する”という用語は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのアプローチのことである。有益な又は所望の臨床結果とは、特

に制限されないが、一つ又は複数の症状又は状態の緩和又は改善、疾患の程度の縮小、疾患の安定化（すなわち非増悪）状態、疾患の拡大防止、疾患進行の遅延又は緩徐化、病状の改善又は緩和、及び寛解（部分的であれ全体的であれ）を含み、検出可能か否かを問わない。また、前記用語は、治療をしない場合に予測される生存期間と比べて生存期間の延長も意味する。

【００６３】

哺乳動物という用語は、ヒト又はあらゆる哺乳動物、例えば霊長類、家畜、愛玩動物、又は実験動物のことを言う。そのような動物の例は、サル、ウシ、ヒツジ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、マウス、ラットなどである。好ましくは哺乳動物はヒトである。

【００６４】

がんという用語は、異常及び無制御な細胞分裂によって引き起こされる何らかの悪性増殖又は腫瘍のことを言い、リンパ系又は血流を通じて身体の他の部分に広がりうるものであり、固形腫瘍及び血液性腫瘍の両方を含む。がんの例は、副腎皮質がん、ＡＩＤＳ関連がん、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、肛門がん、肛門直腸がん、虫垂がん、小児小脳星細胞腫、小児大脳星細胞腫、基底細胞がん、胆管がん、肝外胆管がん、肝内胆管がん、膀胱がん、骨関節がん、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、脳腫瘍、脳幹グリオーマ、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、視経路及び視床下部膠腫、乳がん、気管支腺腫／カルチノイド、神経系がん、神経系リンパ腫、中枢神経系がん、中枢神経系リンパ腫、子宮頸がん、小児がん、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、結腸がん、結腸直腸がん、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、リンパ系新生物、菌状息肉腫、セザリー症候群、子宮内膜がん、食道がん、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼がん(eye cancer)、網膜芽腫、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍グリオーマ、頭頸部がん、肝細胞（肝）がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼がん(ocular cancer)、カポジ肉腫、腎がん、喉頭がん、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、口唇及び口腔がん、肺がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞がん、悪性中皮腫、転移性頸部扁平上皮がん、舌がん、多発性内分泌腫瘍症候群、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、口腔がん(oral cancer)、口腔がん(oral cavity cancer)、口腔咽頭がん、卵巣がん、上皮性卵巣がん、卵巣低悪性度腫瘍、膵臓がん、膵島細胞がん、副鼻腔及び鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、褐色細胞腫、松果体芽細胞腫及びテント上原始神経外胚葉腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞腫／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、前立腺がん、横紋筋肉腫、唾液腺がん、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、軟部組織肉腫、子宮がん、子宮肉腫、皮膚がん（非黒色腫）、皮膚がん（黒色腫）、小腸がん、扁平上皮がん、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺腫及び胸腺がん、甲状腺がん、腎盂及び尿管及びその他の泌尿器の移行上皮がん、妊娠性絨毛性腫瘍、尿道がん、膣がん、外陰がん、及びウィルムス腫瘍などである。

【００６５】

自己免疫障害（又は自己免疫疾患）という用語は、体内に常在する物質及び組織に対する身体の不適切な免疫応答（自己免疫）から生ずる何らかの障害のことを言う。そのような応答は、一定の臓器に限定されることも又は異なる場所の特定の組織が関与することもある。自己免疫疾患の例は、急性播種性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、筋萎縮性側索硬化症、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、抗合成酵素症候群、アトピー性アレルギー、アトピー性皮膚炎、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性心筋症、自己免疫性腸疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ球増殖性症候群、自己免疫性末梢神経障害、自己免疫性膵炎、自己免疫性多内分泌腺症候群、自己免疫性プロゲステロン皮膚炎、自己免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性蕁麻疹、自己免疫性ブドウ膜炎、バロー病／バロー同心性硬化症、ベーチェット病、ベルガー病、脳幹脳炎(Bickerstaff's encephalitis)、ブラウ

症候群、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、慢性再発性多巣性骨髄炎、慢性閉塞性肺疾患、チャーグ・ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、補体成分２欠損症、接触性皮膚炎、頭部動脈炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病（特発性炎症性腸疾患“ＩＢＤ”の二つのタイプのうちの一つ）、クッシング症候群、皮膚白血球破砕性血管炎、ドゴー病、ダーカム病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、１型糖尿病、びまん型全身性強皮症、ドレスラー症候群、薬剤誘発性ループス、円板状紅斑性狼瘡、湿疹、子宮内膜症、付着部関連関節炎、好酸球性筋膜炎、好酸球性胃腸炎、後天性表皮水疱症、結節性紅斑、胎児赤芽球症、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、進行性骨化性線維異形成症、線維化性肺胞炎（又は特発性肺線維症)、胃炎、胃腸性類天疱瘡(gastrointestinal pemphigoid)、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群（ＧＢＳ）、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹（妊娠性類天疱瘡としても知られる）、汗腺膿瘍、ヒュージ・ストービン症候群(Hughes-Stovin syndrome)、低ガンマグロブリン血症、特発性炎症性脱髄疾患、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、ＩｇＡ腎症、封入体筋炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、間質性膀胱炎、若年性特発性関節炎（若年性関節リウマチとしても知られる）、川崎病、ランバート・イートン筋無力症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、線状ＩｇＡ疾患（ＬＡＤ）、ルポイド肝炎（自己免疫肝炎としても知られる）、紅斑性狼瘡、マジード症候群、メニエール病、顕微鏡的多発性血管炎、混合性結合組織疾患、限局性強皮症、ムッハ・ハーベルマン病（急性痘瘡状苔癬状粃糠疹としても知られる）、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎（デビック病としても知られる）、神経性筋緊張病、眼部瘢痕性類天疱瘡、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、オード甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、回帰性リウマチ、ＰＡＮＤＡＳ（連鎖球菌関連性の小児自己免疫性神経精神疾患）、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症（ＰＮＨ）、パリー・ロンベルグ症候群、パーソネージ・ターナー症候群、扁平部炎、尋常性天疱瘡、悪性貧血、静脈周囲脳脊髄炎、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、進行性炎症性神経障害、乾癬、乾癬性関節炎、壊疽性膿皮症、赤芽球癆、ラスムッセン脳炎、レイノー現象、再発性多発性軟骨炎、ライター症候群、むずむず脚症候群、後腹膜線維化症、関節リウマチ、リウマチ熱、サルコイドーシス、統合失調症、シュミット症候群（ＡＰＳの別の形態）、シュニッツラー症候群、強膜炎、強皮症、血清病、シェーグレン症候群、脊椎関節症、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎（ＳＢＥ）、スザック症候群、スイート症候群、交感性眼炎、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、側頭動脈炎（“巨細胞性動脈炎”としても知られる）、血小板減少症、トローザ・ハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎（特発性炎症性腸疾患“ＩＢＤ”の二つのタイプのうちの一つ）、未分化結合組織疾患（混合性結合組織疾患とは異なる）、未分化脊椎関節症、蕁麻疹様血管炎、血管炎、白斑、及びウェゲナー肉芽腫症である。

【００６６】

炎症性障害（又は炎症性疾患）という用語は、炎症に伴う病的状態のことを言い、典型的には白血球浸潤によって引き起こされる。炎症性疾患は急性のことも又は慢性のこともある。炎症性疾患の例は、炎症性皮膚疾患、例えば、特に制限されないが、乾癬及びアトピー性皮膚炎、全身性強皮症及び硬化症、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）（例えばクローン病及び潰瘍性大腸炎）に伴う応答、虚血再潅流障害、例えば手術による組織再潅流傷害、心筋虚血状態、例えば心筋梗塞、心停止、心臓手術後の再潅流及び経皮経管冠動脈形成術後の狭窄、脳卒中、及び腹部大動脈瘤、脳卒中に続発する脳浮腫、頭蓋外傷、血液量減少性ショック、窒息、成人型呼吸窮迫症候群、急性肺損傷、ベーチェット病、皮膚筋炎；多発性筋炎；多発性硬化症（ＭＳ）；皮膚炎；髄膜炎；脳炎；ブドウ膜炎、骨関節症、ループス腎炎、自己免疫疾患、例えば関節リウマチ（ＲＡ）、シェーグレン症候群、血管炎、白血球漏出が関与する疾患、中枢神経系（ＣＮＳ）炎症性疾患、敗血症又は外傷に続発する多臓器損傷症候群、アルコール性肝炎、細菌性肺炎、抗原抗体複合体媒介疾患、例えば糸球

体腎炎、敗血症、サルコイドーシス、組織又は臓器移植に対する免疫病理学的反応、肺の炎症、例えば胸膜炎、肺胞炎、血管炎、肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性細気管支炎、過敏性肺炎、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、及び嚢胞性線維症などである。

【００６７】

神経変性障害（又は神経変性疾患）という用語は、脳、脊髄又は末梢神経系の構造又は機能に影響を与えるニューロンの構造又は機能の進行性喪失に伴う障害のことを言う。神経変性疾患の例は、ミトコンドリア脳筋症及び腸運動不全症候群、運動失調症候群、例えばフリードライヒ失調症及び脊髄小脳失調症（ＳＣＡ）、脊髄損傷、家族性及び孤発性筋萎縮性側索硬化症（それぞれＦＡＬＳ及びＡＬＳ）、家族性及び孤発性パーキンソン病、家族性及び孤発性アルツハイマー病、ハンチントン病、オリーブ橋小脳萎縮症、多系統萎縮症、進行性核上麻痺、びまん性レビー小体病及びシヌクレイン病、ダウン症候群、大脳皮質歯状核黒質変性症(corticodentatonigral degeneration)、進行性家族性ミオクローヌスてんかん、線条体黒質変性症(strionigral degeneration)、捻転ジストニア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、及びハレルフォルデン・スパッツ病などである。

【００６８】

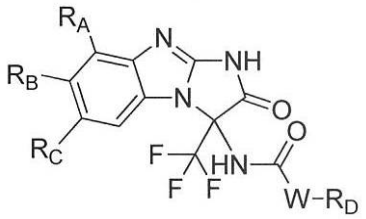
賦形剤という用語は、薬学分野の当業者に知られているような、薬剤の投与を補助するための薬学的に許容可能な化学物質のことを言う。それは、医薬組成物の製造に有用な、一般的に安全で非毒性の、かつ生物学的にも他の点でも有害でない化合物で、ヒトのための製薬学的使用のみならず獣医学的使用にとっても許容可能な賦形剤を含む。賦形剤の例は、結合剤、界面活性剤、希釈剤、崩壊剤、接着防止剤、及び滑沢剤などである。

【００６９】

第一の側面に従って、本明細書において上で定義された式（Ｉ）：

【００７０】

【化１８】



(I)

【００７１】

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

式（Ｉ）の化合物において、部分R_A、R_B及びR_Cは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから独立に選ばれるか；又は

R_A及びR_Cの一つは、R_Bと一緒になって、ビラジカル－$(CH_2)_m$－｛式中、ｍは、３～５の整数である｝を形成し、そしてR_A及びR_Cのもう一つは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれる。

【００７２】

一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1O

によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから独立に選ばれる。

【００７３】

一部のその他の態様において、R_A及びR_Cの一つは、R_Bと一緒になって、ビラジカル－$(CH_2)_m$－｛式中、ｍは、３～５の整数である｝を形成し、そしてR_A及びR_Cのもう一つは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから独立に選ばれる。

【００７４】

従って、部分R_Aは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれるか；又はR_Bと一緒になって、ビラジカル－$(CH_2)_m$－｛式中、ｍは、３～５の整数である｝を形成する。

【００７５】

一部の態様において、R_Aは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれる。

【００７６】

一部の態様において、R_Aは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、及び$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$から選ばれる。

【００７７】

一部の態様において、R_Aは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、及び$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$から選ばれる。

【００７８】

一部の態様において、R_Aは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル及び$R_2C(O)$、例えば、Ｈ、ハロゲン、及びＣ１－Ｃ６アルキル、又はＨ及びハロゲンから選ばれる。

一部の態様において、R_Aは、Ｈである。

【００７９】

一部のその他の態様において、R_Aは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びR_2C（Ｏ

）、例えば、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＲ$_2$Ｃ（Ｏ）から選ばれ、例えばＲ$_A$はＲ$_2$Ｃ（Ｏ）であるか、又はＲ$_A$はＣ１－Ｃ６アルキルである。

【００８０】

一部の態様において、Ｒ$_A$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、Ｒ$_2$Ｃ（Ｏ）、Ｒ$_4$Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｒ$_5$ＯＣ（Ｏ）、Ｒ$_{12}$Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_{13}$、Ｒ$_{14}$Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_{15}$Ｃ（Ｏ）、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから；例えば、Ｈ、ハロゲン、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから；例えば、Ｈ、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから、又は一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれる。

【００８１】

一部の態様において、Ｒ$_A$が、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルの場合、それは特に一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニルである。一部の態様において、Ｒ$_A$が、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルの場合、それは特に一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルである。

【００８２】

部分Ｒ$_B$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、Ｒ$_1$Ｏ、Ｒ$_1$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、Ｒ$_1$Ｏによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、Ｒ$_2$Ｃ（Ｏ）、Ｒ$_3$Ｓ、Ｒ$_4$Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｒ$_5$ＯＣ（Ｏ）、（Ｒ$_6$ＯＮ）Ｃ（Ｒ$_7$）、Ｒ$_8$Ｒ$_9$ＮＣ（Ｏ）、Ｒ$_{10}$Ｒ$_{11}$Ｎ、Ｒ$_{12}$Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_{13}$、Ｒ$_{14}$Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_{15}$Ｃ（Ｏ）、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれるか；又はＲ$_A$もしくはＲ$_C$のいずれかと一緒になって、ビラジカル－（ＣＨ$_2$）$_m$－｛式中、ｍは、３～５の整数である｝を形成する。

【００８３】

一部の態様において、Ｒ$_B$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、Ｒ$_1$Ｏ、Ｒ$_1$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、Ｒ$_1$Ｏによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、Ｒ$_2$Ｃ（Ｏ）、Ｒ$_3$Ｓ、Ｒ$_4$Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｒ$_5$ＯＣ（Ｏ）、（Ｒ$_6$ＯＮ）Ｃ（Ｒ$_7$）、Ｒ$_8$Ｒ$_9$ＮＣ（Ｏ）、Ｒ$_{10}$Ｒ$_{11}$Ｎ、Ｒ$_{12}$Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_{13}$、Ｒ$_{14}$Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_{15}$Ｃ（Ｏ）、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれる。

【００８４】

一部の態様において、Ｒ$_B$は、Ｈ、ハロゲン、Ｒ$_1$Ｏ、Ｒ$_1$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、Ｒ$_1$Ｏによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれる。

【００８５】

一部の態様において、Ｒ$_B$は、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分Ｒ$_{16}$によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルである。

【００８６】

一部の態様において、R_Bは、H、ハロゲン、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、H、ハロゲン、及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルから選ばれる。

【００８７】

一部の態様において、R_Bは、H、ハロゲン、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、H及びハロゲンから選ばれる。

【００８８】

一部の態様において、R_Bは、H、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、H、ハロゲン、及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えば、H及びＣ１－Ｃ６アルキルから選ばれる。

【００８９】

一部の態様において、R_Bは、ハロゲン、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、ハロゲン、及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルから；又は、ハロゲン、及びＣ１－Ｃ６アルキルから選ばれ、例えばR_Bはハロゲンである。

【００９０】

一部の態様において、R_BはHである。

部分R_Cは、H、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれるか、又はR_Bと一緒になって、ビラジカル－$(CH_2)_m$－｛式中、mは、３～５の整数である｝を形成する。

【００９１】

一部の態様において、R_Cは、H、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれる。

【００９２】

一部の態様において、R_Cは、H、ハロゲン、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれる。

【００９３】

一部の態様において、R_Cは、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルである。

【００９４】

一部の態様において、R_Cは、H、ハロゲン、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、及び$R_2C(O)$から選ばれる。

【００９５】

一部の態様において、R_Cは、H、ハロゲン、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、H、ハロゲン、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、又はH、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、特にH、ハロゲン及びＣ１－Ｃ６アルキルから、又はH及びＣ１－Ｃ６アルキルから選ばれる。

【００９６】

一部の態様において、R_CはHである。

一部の態様において、R_A及びR_Cの一つは、R_Bと一緒になって、ビラジカル－$(CH_2)_m$－を形成する。式中、mは３～５の整数、例えば、mは３又は４であるか、又は、mは３である。そのような態様において、R_A及びR_Cのもう一つは、H、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、及び一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルから選ばれる。これらの態様において、R_A及びR_Cのもう一つは、好ましくは、H、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、R_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、及び$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$から；例えば、H、ハロゲン、シアノ、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、$R_2C(O)$、R_3S、$R_4S(O)_2$、$R_5OC(O)$、$(R_6ON)C(R_7)$、$R_8R_9NC(O)$、$R_{10}R_{11}N$、$R_{12}S(O)_2NR_{13}$、及び$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$から；例えば、H、ハロゲン及びＣ１－Ｃ３アルキル；例えばH、F及びメチル；又はH及びF、特にHから選ばれる。

【００９７】

一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cの少なくとも一つは、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルである。

【００９８】

一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cの一つは、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルである。

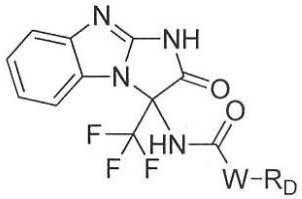
【００９９】

一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cの一つが、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルの場合、R_A、R_B及びR_Cの他の二つは上記定義の通りであるが、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニルでも、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルでもない。

【０１００】

例えば、一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cの一つが、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルの場合、R_A、R_B及びR_Cの他の二つは、H、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、及びR_2C（O）から、又はH、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びR_2C（O）から、例えばH、F、Ｃl、及びＣ１－Ｃ３アルキルから；又はH、F及びメチルから選ばれ、例えば両方ともH又はFであるか、又は両方ともHである。

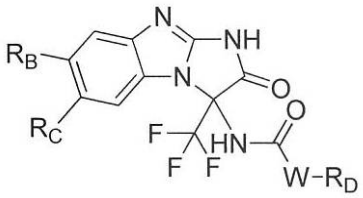
【０１０１】
一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、R_1O、R_2C（Ｏ）、R_3S、及びR_4S（Ｏ）$_2$から独立に選ばれるか；又はR_A及びR_Cの一つは、R_Bと一緒になって、ビラジカル－（CH_2）$_m$－｛式中、ｍは、３～５の整数である｝を形成し、R_A及びR_Cのもう一つは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、R_1O、R_2C（Ｏ）、R_3S、及びR_4S（Ｏ）$_2$から選ばれる。
【０１０２】
R_A、R_B及びR_Cのいずれか一つがハロゲンから選ばれる場合、それは特にＦ、Ｃｌ又はＢｒから、又はＦ及びＣｌ、特にＣｌから選ぶことができる。
R_A、R_B及びR_Cのいずれか一つがR_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる場合、それは特にR_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばR_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、又はR_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル、特にR_1Oによって置換されていてもよいメチルから選ぶことができる。
【０１０３】
一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cのいずれか一つがR_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる場合、それは特にＣ１－Ｃ６アルキルから、又はＣ１－Ｃ４アルキル、又はＣ１－Ｃ３アルキル、特にメチルから選ばれる。
【０１０４】
一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cのいずれか一つがR_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる場合、それは特にＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、又はＣ３－Ｃ５シクロアルキルから、又はＣ３－Ｃ４シクロアルキル、例えばシクロプロピルから選ばれる。
【０１０５】
一部の態様において、R_A、R_B及びR_CはすべてＨである。すなわち、式（Ｉ）の化合物は、式（Ia）：
【０１０６】
【化１９】



(Ia)

【０１０７】
［式中、W及びR_Dは本明細書中に定義の通り］の化合物である。
一部のその他の態様において、R_A、R_B及びR_Cの少なくとも一つはＨとは異なる。
一部の態様において、R_Aは上に定義の通りであるが、Ｈとは異なり；又はR_Bは上に定義の通りであるが、Ｈとは異なる。
【０１０８】
一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cの二つはＨとは異なる。すなわち、R_AとR_BがＨとは異なるか、又はR_AとR_CがＨとは異なるか、又はR_BとR_CがＨとは異なる。
【０１０９】
一部の態様において、R_AはＨである。従って、化合物は、式（Ib）：
【０１１０】

【化２０】



(Ib)

【０１１１】

［式中、R_B、R_C、W及びR_Dは本明細書中に定義の通りであり、例えばR_B及びR_Cは上記定義の通りであるが、R_BもR_CもHではない］によって表すことができる。

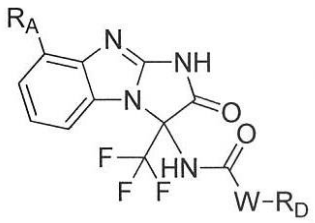
一部のその他の態様において、R_AはHとは異なる。一部の態様において、R_AとR_BはHとは異なり、R_CはHである。一部のその他の態様において、R_AとR_CはHとは異なり、R_BはHである。

【０１１２】

一部の態様において、R_AはHとは異なり、R_BとR_CはどちらもHである。すなわち、化合物は、式（Ic）：

【０１１３】

【化２１】



(Ic)

【０１１４】

［式中、R_A、W及びR_Dは本明細書中に定義の通り］によって表すことができる。

R_A、R_B及びR_Cのいずれか一つが、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、又はR_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルの場合、部分R_1は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又はH、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、部分R_1は、H及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばH及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はH及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばH及びCH_3、特にHから選ばれる。一部の態様において、部分R_1は、上記定義の通りであるが、Hではない。例えばR_1はCH_3である。

【０１１５】

一部の態様において、R_A、R_B、及びR_Cのいずれか一つが、R_1O、R_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる場合、それは特にR_1O及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばR_1O及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキルから、又はR_1O及びR_1Oによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキルから選ぶことができ、例えば、それはR_1O、R_1OCH_2、及び$R_1OCH(CH_3)$、特にR_1Oから選ぶことができる。

【０１１６】

R_A、R_B、及びR_Cのいずれか一つが$R_2C(O)$の場合、R_2は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_2は、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、H、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、R_2は、H及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばH及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はH及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えば、H、CH_3及び$(CH_3)_2CH$、特にCH_3から選ばれる。一部の態様におい

て、部分R_2は上記定義の通りであるが、Hではない。

【０１１７】

R_A、R_B、及びR_Cのいずれか一つがR_3Sの場合、R_3は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_3は、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、H、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、R_3は、H及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばH及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はH及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えば、H及びCH_3、特にCH_3から選ばれる。一部の態様において、部分R_3は上記定義の通りであるが、Hではない。

【０１１８】

R_A、R_B、及びR_Cのいずれか一つが$R_4S(O)_2$の場合、R_4は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_4は、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、H、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、R_4は、H及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばH及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はH及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えば、H及びCH_3、特にCH_3から選ばれる。一部の態様において、部分R_4は上記定義の通りであるが、Hではない。

【０１１９】

R_A、R_B、及びR_Cのいずれか一つが$R_5OC(O)$の場合、R_5は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_5は、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、H、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、R_5は、H及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばH及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はH及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えば、H及びCH_3、特にHから選ばれる。

【０１２０】

R_A、R_B、及びR_Cのいずれか一つが$(R_6ON)C(R_7)$の場合、R_6は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_6は、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、H、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、R_6は、H及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばH及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はH及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えば、H及びCH_3、特にHから選ばれる。R_7は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_7は、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又はH、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、R_7は、H及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えば、H及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はH及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えば、H及びCH_3、特にCH_3から選ばれる。一部の態様において、部分R_7は上記定義の通りであるが、Hではない。一部の態様において、R_6はHであり、R_7は上記定義の通りであるが、Hとは異なり、例えばR_7はCH_3である。

【０１２１】

R_A、R_B、及びR_Cのいずれか一つが$R_8R_9NC(O)$又は$R_{10}R_{11}N$の場合、R_8、R_9、R_{10}及びR_{11}のそれぞれは、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又はH、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから独立に選ばれる。一部の態様において、R_A、R_B、及びR_Cのいずれか一つが$R_8R_9NC(O)$又は$R_{10}R_{11}N$の場合、R_8、R_9、R_{10}及びR_{11}のそれぞれは、H及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばH及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はH及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えば、H及びCH_3から独立に選ばれる。

【０１２２】

R_A、R_B、及びR_Cのいずれか一つが$R_{12}S(O)_2NR_{13}$又は$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$の場合、R_{12}、R_{13}、R_{14}及びR_{15}のそれぞれは、H、Ｃ１

－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又はＨ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから独立に選ばれる。一部の態様において、R_A、R_B、及びR_Cのいずれか一つが$R_{12}S(O)_2NR_{13}$又は$R_{14}S(O)_2NR_{15}C(O)$の場合、R_{12}、R_{13}、R_{14}及びR_{15}のそれぞれは、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばＨ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えば、Ｈ及びCH_3から独立に選ばれる。一部の態様において、R_{12}は上記定義の通りであるが、Ｈではなく、R_{13}はＨである。一部の態様において、R_{14}は上記定義の通りであるが、Ｈではなく、R_{15}はＨである。一部の態様において、R_{12}及びR_{14}は上記定義の通りであるが、Ｈではなく、R_{13}及びR_{15}はどちらもＨである。

【０１２３】

一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cのいずれか一つが、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルの場合、前記フェニル又はヘテロサイクリルは、０、１、２又は３個の部分R_{16}、例えば０、１又は２個の部分R_{16}、又は０又は１個の部分R_{16}、例えば１個の部分R_{16}によって置換されている。

【０１２４】

一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cのいずれか一つが、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルの場合、それは特に、０、１、２又は３個の部分R_{16}、又は０、１又は２個の部分R_{16}によって置換されているフェニルである。

【０１２５】

一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cのいずれか一つが、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルの場合、それは特に、０、１、２又は３個の部分R_{16}、又は例えば０、１又は２個の部分R_{16}によって置換されている５－又は６－員のヘテロサイクリルである。

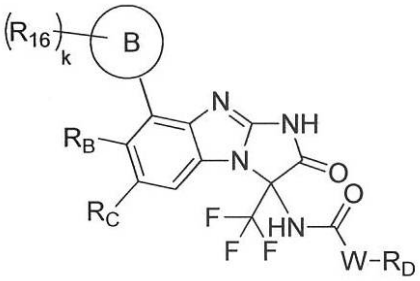
【０１２６】

一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cのいずれか一つが、一つの部分R_{16}によって置換されているフェニルの場合、前記部分は、前記フェニル環のパラ位にある。

一部の態様において、R_Aは、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルである。このような態様の一部において、式（Ｉ）の化合物は、式（Id）：

【０１２７】

【化２２】



(Id)

【０１２８】

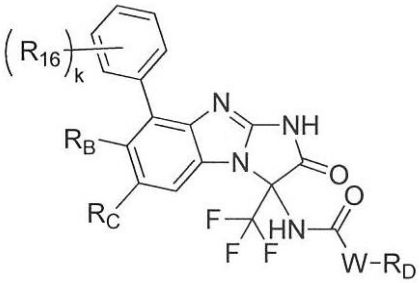
［式中、環Ｂは、フェニル、又は、５－又は６－員のヘテロサイクリルであり、ｋは０～３の整数であり、R_{16}、R_B、R_C、Ｗ及びR_Dは本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。

【０１２９】

一部の態様において、環Ｂはフェニルであり、式（Ｉｃ）の化合物は、式（Ｉｅ）：

【０１３０】

【化２３】



(Ie)

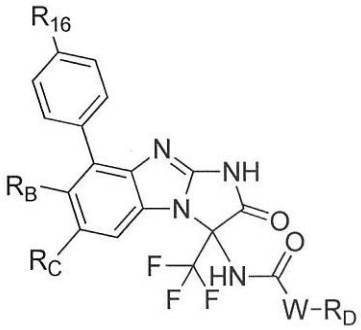
【０１３１】

［式中、ｋ、Ｒ１６、Ｒ Ｂ、Ｒ Ｃ、Ｗ及びＲ Ｄは本明細書中に定義の通り］によって表すことができる。

式（Ｉｅ）の化合物の一部の態様において、ｋは１であり、Ｒ１６はパラ位にある。すなわち、化合物は、式（Ｉｆ）：

【０１３２】

【化２４】



(If)

【０１３３】

［式中、Ｒ１６、Ｒ Ｂ、Ｒ Ｃ、Ｗ及びＲ Ｄは本明細書中に定義の通り］によって表すことができる。

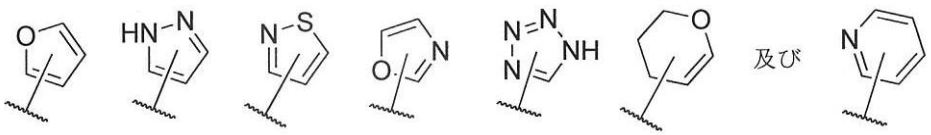
式（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）及び（Ｉｆ）の化合物の一部の態様において、Ｒ Ｂ及びＲ ＣはどちらもＨである。

【０１３４】

一部の態様において、Ｒ Ａ、Ｒ Ｂ及びＲ Ｃのいずれか一つが、一つ又は複数の部分Ｒ１６によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルの場合、前記ヘテロサイクリルは５－員である。一部の態様において、Ｒ Ａ、Ｒ Ｂ及びＲ Ｃのいずれか一つが、一つ又は複数の部分Ｒ１６によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルの場合、前記ヘテロサイクリルは６－員である。いずれの５－又は６－員のヘテロサイクリルも、１個又は複数個のヘテロ原子、例えば１、２、３又は４個のヘテロ原子を環内に含む。一部の態様において、ヘテロサイクリルは芳香族である。一部のその他の態様において、ヘテロサイクリルは、非芳香族かつ飽和又は不飽和である。例えば、ヘテロサイクリルは非芳香族及びモノ不飽和である。例えば、ヘテロサイクリルは、

【０１３５】

【化２５】



及び

【０１３６】

から選ぶことができる。

R_A、R_B及びR_Cのいずれか一つが、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニル、又は、一つ又は複数の部分R_{16}によって置換されていてもよい５－又は６－員のヘテロサイクリルの場合、各部分R_{16}は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、$R_{17}O$、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_{18}C(O)$、$R_{19}S$、$R_{20}S(O)_2$、$R_{21}OC(O)$、$(R_{22}O)N)C(R_{23})$、$R_{24}R_{25}NC(O)$、$R_{26}R_{27}N$、$R_{28}S(O)_2NR_{29}$、及び$R_{30}S(O)_2NR_{31}C(O)$から独立に選ばれる。

【０１３７】

一部の態様において、各R_{16}は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、$R_{17}O$、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_{19}S$、$R_{20}S(O)_2$、$R_{21}OC(O)$、及び$R_{26}R_{27}N$から独立に選ばれる。

【０１３８】

一部の態様において、各R_{16}は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、$R_{17}O$、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、$R_{19}S$、$R_{20}S(O)_2$、$R_{21}OC(O)$、及び$R_{26}R_{27}N$から独立に選ばれる。

【０１３９】

一部の態様において、各R_{16}は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、$R_{17}O$、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、$R_{19}S$、$R_{20}S(O)_2$、$R_{21}OC(O)$、及び$R_{26}R_{27}N$から独立に選ばれる。

【０１４０】

一部の態様において、各R_{16}は、$R_{17}O$、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、及び$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、$R_{17}O$、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルから、特に$R_{17}O$から独立に選ばれる。

【０１４１】

R_{16}が$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルの場合、それは、例えば$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、例えば、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキルでありうる。

【０１４２】

一部の態様において、各R_{16}は、Ｆ、Ｃｌ、シアノ、ニトロ、CH_3、CF_3、$(CH_3)_3C$、CH_3O、CH_3S、$CH_3S(O)_2$、ＣＯＯＨ、NH_2、及び$(CH_3)_2N$から独立に選ばれる。

【０１４３】

いずれかのR_{16}が、$R_{17}O$、$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、又は$R_{17}O$によって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルの場合、部分R_{17}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_{17}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、R_{17}は、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばＨ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばＨ及びCH_3、特にＨから選ばれる。一部のその他の態様において、部分R_{17}は上記定義の通りであるが、Ｈではなく；例えば、R_{17}はCH_3である。

【０１４４】

いずれかのR_{16}が$R_{18}C(O)$の場合、部分R_{18}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_{18}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、R_{18}は、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばＨ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えば

Ｈ及びＣＨ$_3$、特にＨから選ばれる。一部のその他の態様において、部分Ｒ$_{18}$は上記定義の通りであるが、Ｈではなく；例えば、Ｒ$_{18}$はＣＨ$_3$である。

【０１４５】

いずれかのＲ$_{16}$がＲ$_{19}$Ｓの場合、部分Ｒ$_{19}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、Ｒ$_{19}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、Ｒ$_{19}$は、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばＨ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えばＨ及びＣＨ$_3$、特にＨから選ばれる。一部のその他の態様において、部分Ｒ$_{19}$は上記定義の通りであるが、Ｈではなく；例えば、Ｒ$_{19}$はＣＨ$_3$である。

【０１４６】

いずれかのＲ$_{16}$がＲ$_{20}$Ｓ（Ｏ）$_2$の場合、部分Ｒ$_{20}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、Ｒ$_{20}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、Ｒ$_{20}$は、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばＨ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えばＨ及びＣＨ$_3$、特にＨから選ばれる。一部のその他の態様において、部分Ｒ$_{20}$は上記定義の通りであるが、Ｈではなく；例えば、Ｒ$_{20}$はＣＨ$_3$である。

【０１４７】

いずれかのＲ$_{16}$がＲ$_{21}$ＯＣ（Ｏ）の場合、部分Ｒ$_{21}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、Ｒ$_{21}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、Ｒ$_{21}$は、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばＨ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えばＨ及びＣＨ$_3$、特にＨから選ばれる。一部のその他の態様において、部分Ｒ$_{21}$は上記定義の通りであるが、Ｈではなく；例えば、Ｒ$_{21}$はＣＨ$_3$である。

【０１４８】

いずれかのＲ$_{16}$が（Ｒ$_{22}$ＯＮ）Ｃ（Ｒ$_{23}$）の場合、Ｒ$_{22}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、Ｒ$_{22}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、Ｒ$_{22}$は、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばＨ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えばＨ及びＣＨ$_3$、特にＨから選ばれる。Ｒ$_{23}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、Ｒ$_{23}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、Ｒ$_{23}$は、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばＨ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えばＨ及びＣＨ$_3$、特にＣＨ$_3$から選ばれる。一部の態様において、部分Ｒ$_{23}$は上記定義の通りであるが、Ｈではない。一部の態様において、Ｒ$_{22}$はＨであり、Ｒ$_{23}$は上記定義の通りであるが、Ｈとは異なり；例えば、Ｒ$_{23}$はＣＨ$_3$である。

【０１４９】

いずれかのＲ$_{16}$が、Ｒ$_{24}$Ｒ$_{25}$ＮＣ（Ｏ）又はＲ$_{26}$Ｒ$_{27}$Ｎの場合、Ｒ$_{24}$、Ｒ$_{25}$、Ｒ$_{26}$及びＲ$_{27}$のそれぞれは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから独立に選ばれる。一部の態様において、いずれかのＲ$_{16}$が、Ｒ$_{24}$Ｒ$_{25}$ＮＣ（Ｏ）又はＲ$_{26}$Ｒ$_{27}$Ｎの場合、Ｒ$_{24}$、Ｒ$_{25}$、Ｒ$_{26}$及びＲ$_{27}$のそれぞれは、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えば、Ｈ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又は、Ｈ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えばＨ及びＣＨ$_3$から独立に選ばれる。

【０１５０】

いずれかのR_{16}が、$R_{28}S(O)_2NR_{29}$又は$R_{30}S(O)_2NR_{31}C(O)$の場合、R_{28}、R_{29}、R_{30}及びR_{31}のそれぞれは、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えば、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又は、H、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから独立に選ばれる。一部の態様において、いずれかのR_{16}が、$R_{28}S(O)_2NR_{29}$、又は$R_{30}S(O)_2NR_{31}C(O)$の場合、R_{28}、R_{29}、R_{30}及びR_{31}のそれぞれは、H及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えば、H及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又は、H及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えばH及びCH_3から独立に選ばれる。一部の態様において、R_{28}及びR_{30}は上記定義の通りであるが、Hではなく、R_{29}及びR_{31}はどちらもHである。

【０１５１】

R_A及びR_Cの一つが、R_Bと一緒になって、ビラジカル－（CH_2）$_m$－｛式中、mは３～５の整数である｝を形成する場合、mは、例えば、３又は４、特に３である。例えば、R_B及びR_Cは一緒になってビラジカル－（CH_2）$_3$－を形成する。

【０１５２】

例えば、式（Ｉ）の化合物の一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cの一つはHであり、他の二つは、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、R_1O、$R_2C(O)$、R_3S及び$R_4S(O)_2$から独立に選ばれるか；又は隣接している場合、一部の態様において、他の二つはビラジカル－（CH_2）$_m$－｛式中、mは３～５の整数である｝を形成する。

【０１５３】

一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cの一つはHであり、他の二つは、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びR_1Oから、例えば、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、及びＣ１－Ｃ３アルコキシから、例えばＦ、Ｃｌ、メチル及びメトキシから；又はハロゲン及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばＦ、Ｃｌ、及びメチルから選ばれる。

【０１５４】

一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cの一つはHであり、他の二つは、どちらもハロゲンから選ばれ、例えば、どちらもＦ又はＣｌであるか、又はどちらもＣｌである。

他の態様において、Hとは異なるR_A、R_B及びR_Cの二つは、どちらもＣ１－Ｃ３アルキル及びR_1Oから選ばれ、例えば、どちらもメチル及びメトキシから選ばれる。一部の態様において、Hとは異なるR_A、R_B及びR_Cの二つは互いに同一であり、例えばどちらもＣｌであるか、又はどちらもメチルであるか、又はどちらもR_1O、例えばメトキシである。

【０１５５】

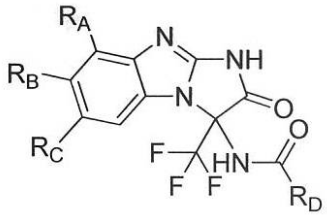
例えば、式（Ｉ）の化合物、例えば式（Ib）の化合物の一部の態様において、R_B及びR_Cはどちらも、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びR_1Oから選ばれる。例えば、R_B及びR_Cはどちらもハロゲンから選ぶことができ、例えば、R_B及びR_CともＦ又はＣｌであるか、又はR_B及びR_CともＣｌである。他の態様において、R_B及びR_CはどちらもＣ１－Ｃ４アルキル及びR_1Oから選ばれ、例えばR_B及びR_Cはどちらもメチル及びメトキシから選ばれ、例えばどちらもメチルである。式（Ｉ）の化合物、例えば式（Ib）の化合物において、R_B及びR_Cは互いに異なっていても、又は同一でもよい。

【０１５６】

式（Ｉ）の化合物において、連結部分Wは、直接結合であるか又は$X_1-X_2-X_3$である。一部の態様において、Wは直接結合である。すなわち、化合物は、式（Ig）：

【０１５７】

【化２６】



(Ig)

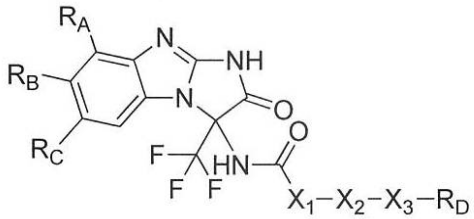
【０１５８】

［式中、R_A、R_B、R_C、及びR_Dは本明細書中に定義の通り］によって表すことができる。

一部のその他の態様において、Wは$X_1-X_2-X_3$であり、化合物は、式（Ih）：

【０１５９】

【化２７】



(Ih)

【０１６０】

［式中、R_A、R_B、R_C、R_D、X_1、X_2及びX_3は本明細書中に定義の通り］によって表すことができる。

式（Ih）の化合物において、

X_1は、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキレンであり；

X_2は、Ｏであるか又は存在せず；そして

X_3は、直接結合であるか又はＣ１－Ｃ４アルキルもしくはR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキレンである。

【０１６１】

一部の態様において、X_1は、Ｃ１－Ｃ４アルキルによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキレン、例えばX_1は、Ｃ１－Ｃ４アルキルによって置換されていてもよいＣ１アルキレンである。

【０１６２】

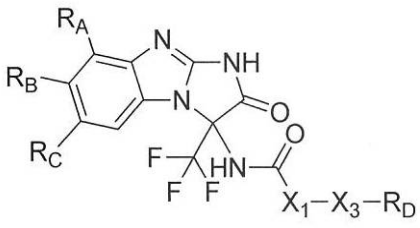
一部の態様において、X_1は、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１アルキレンである。一部の態様において、X_1は、Ｃ１－Ｃ２アルキレンであり、例えば、X_1はＣ１アルキレン（すなわちCH_2）である。

【０１６３】

部分X_2は、存在しないか又はＯである。一部の態様において、X_2は存在しない。すなわち、化合物は、式（Ij）：

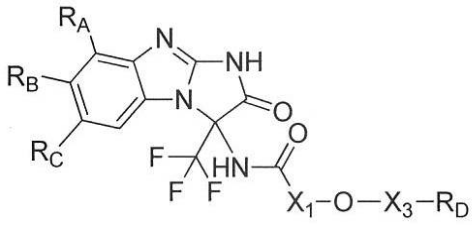
【０１６４】

【化２８】



(Ij)

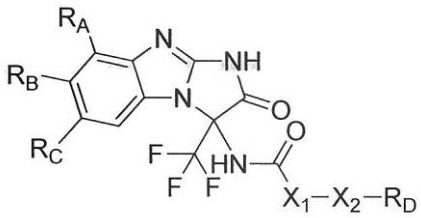
【０１６５】
［式中、R_A、R_B、R_C、R_D、X_1、及びX_3は本明細書中に定義の通り］によって表すことができる。
式（Ij）の化合物において、X_1は、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキレンであり、X_3は、直接結合であるか又はＣ１－Ｃ４アルキルもしくはR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキレンであり；例えば、X_1は、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキレンであり、X_3は、直接結合であるか又はＣ１－Ｃ２アルキレンであり、例えば、X_3はＣ１－Ｃ２アルキレンであるか、又はX_3はＣ１アルキレンである。
【０１６６】
式（Ij）の化合物の一部のその他の態様において、X_1は、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキレンであり、X_3は、直接結合であるか又はＣ１アルキレンである。
【０１６７】
式（Ij）の化合物の一部のその他の態様において、X_1は、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキレンであり、X_3は、直接結合である。
【０１６８】
式（Ij）の化合物の一部のその他の態様において、X_1は、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１アルキレンであり、X_3は、直接結合であるか又はＣ１－Ｃ４アルキルもしくはR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキレンであり；例えば、X_1は、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１アルキレンであり、X_3は、直接結合であるか又はＣ１－Ｃ２アルキレンである。
【０１６９】
一部のその他の態様において、X_2はＯである。すなわち、化合物は、式（Ik）：
【０１７０】
【化２９】



(Ik)

【０１７１】
［式中、R_A、R_B、R_C、R_D、X_1、及びX_3は本明細書中に定義の通り］によって表すことができる。
部分X_3は、直接結合であるか又はＣ１－Ｃ４アルキルもしくはR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ２アルキレンである。一部の態様において、X_3は、直接結合であるか又はＣ１－Ｃ４アルキルもしくはR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１アルキレンである。一部の態様において、X_3は、直接結合であるか又はＣ１アルキレンである。一部の態様において、X_3は直接結合である。すなわち、式（Ih）の化合物は、式（Im）：
【０１７２】

【化３０】



(Im)

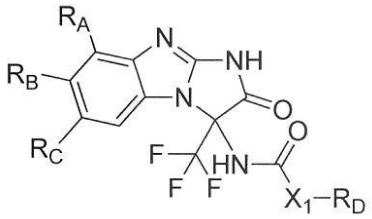
【０１７３】

［式中、R_A、R_B、R_C、R_D、X_1、及びX_2は本明細書中に定義の通り］によって表すことができる。

式（Im）の化合物の一部の態様において、X_2はＯである。式（Im）の化合物の一部のその他の態様において、X_2は存在しない。従って、化合物は、式（In）：

【０１７４】

【化３１】



(In)

【０１７５】

［式中、R_A、R_B、R_C、R_D、及びX_1は本明細書中に定義の通り］によって表すことができる。

X_1又はX_3のいずれか、又はX_1及びX_3の両方とも、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏから選ばれる部分によって置換されている場合、前記部分は、特に、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びR_{32}Ｏから、又はＣ１－Ｃ２アルキル及びR_{32}Ｏから、特にCH_3及びR_{32}Ｏから選ぶことができる。一部の態様において、前記部分は、Ｃ１－Ｃ４アルキル、又はＣ１－Ｃ３アルキルから、又はＣ１－Ｃ２アルキル、又はCH_3から選ばれる。一部の態様においては、X_1もX_3も置換されていない。一部の態様において、前記部分はR_{32}Ｏである。

【０１７６】

部分R_{32}は、Ｈ及びＣ１－Ｃ４アルキルから選ばれる。一部の態様において、R_{32}は、Ｈ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ２アルキルから、特にＨ及びCH_3、例えばＨから選ばれる。一部のその他の態様において、R_{32}は、Ｃ１－Ｃ４アルキル、例えばＣ１－Ｃ３アルキル、又はＣ１－Ｃ２アルキル、特にCH_3から選ばれる。

【０１７７】

一部の態様において、Ｗは、直接結合、CH_2、CH_2CH_2、$CH_2CH_2CH_2$、$CH(CH_3)$、$CH(CH_3)CH_2$、$CH(OH)$、$CH(OCH_3)$、$CH(CH_3)O$、又は$CH(CH_3)OCH_2$である；例えば、Ｗは、直接結合、CH_2、CH_2CH_2、$CH_2CH_2CH_2$、$CH(CH_3)$、$CH(CH_3)CH_2$、$CH(OH)$、又は$CH(OCH_3)$である。

【０１７８】

一部の態様において、Ｗは、直接結合、CH_2、CH_2CH_2、又は$CH_2CH_2CH_2$であり、例えば、Ｗは、CH_2CH_2、又は$CH_2CH_2CH_2$であり、例えば、ＷはCH_2CH_2である。

【０１７９】

一部の態様において、Ｗは、直接結合、CH_2又はCH_2CH_2であり、例えば、Ｗは、直接結合又はCH_2であり、例えば、ＷはCH_2である。

一部のその他の態様において、Wは、CH_2CH_2、$CH_2CH_2CH_2$、CH（CH_3）、CH（CH_3）CH_2、CH（OH）、CH（OCH_3）、CH（CH_3）O、又はCH（CH_3）OCH_2である。

【０１８０】

式（Ｉ）の化合物において、部分R_Dは、Ｃ１－Ｃ６アルキルであるか、又はフェニル、４－から６－員のヘテロサイクリル、Ｃ４－Ｃ６シクロアルキル、及びＣ５－Ｃ６シクロアルケニルから選ばれる環状部分であり、前記環状部分は、一つ又は複数のR_{33}によって置換されていてもよく；例えば、部分R_Dは、Ｃ１－Ｃ６アルキルであるか、又はフェニル、４－から６－員のヘテロサイクリル、及びＣ４－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる環状部分であり、前記環状部分は、一つ又は複数のR_{33}によって置換されていてもよい。

【０１８１】

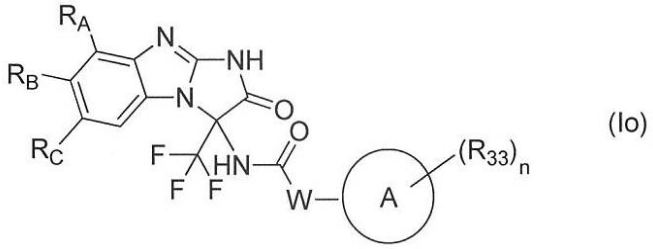
R_DがＣ１－Ｃ６アルキルの場合、それは、例えば、Ｃ３－Ｃ６アルキルから、又はＣ３－Ｃ５アルキルから選ぶことができる。一部の態様において、R_DがＣ１－Ｃ６アルキルの場合、Wは直接結合である。

【０１８２】

一部の態様において、部分R_Dは、フェニル、４－から６－員のヘテロサイクリル、Ｃ４－Ｃ６シクロアルキル、及びＣ５－Ｃ６シクロアルケニルから、例えば、フェニル、４－から６－員のヘテロサイクリル、及びＣ４－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる環状部分であり、前記環状部分は、一つ又は複数のR_{33}によって置換されていてもよい。一部の態様において、式（Ｉ）の化合物は、式（Io）：

【０１８３】

【化３２】



(Io)

【０１８４】

［式中、R_A、R_B、R_C、W及びR_{33}は本明細書中に定義の通りであり、環Ａは、フェニル、４－から６－員のヘテロサイクリル、Ｃ４－Ｃ６シクロアルキル、又はＣ５－Ｃ６シクロアルケニルであり、ｎは０～３の整数である］によって表すことができる。

【０１８５】

式（Io）の化合物において、環Ａは、ｎ個の部分R_{33}によって置換されている。ここで、ｎは０～３の整数である。一部の態様において、ｎは０～２の整数であり、例えば、ｎは０、１又は２であるか、又はｎは１又は２である。一部の態様において、ｎは０である。他の態様において、ｎは１である。さらに他の態様において、ｎは２又は３であり、例えばｎは２である。

【０１８６】

式（Io）の化合物において、各部分R_{33}は、ハロゲン、シアノ、$R_{34}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５－又は６－員のヘテロサイクリル、$R_{34}O$、$R_{35}OC$（Ｏ）、$R_{36}S$（Ｏ）$_2$、$R_{37}C$（Ｏ）、$R_{38}R_{39}N$、$R_{40}R_{41}N$（ＣＯ）から独立に選ばれ；そしてｎが少なくとも２の場合、一つの同じ炭素原子に結合された２個のR_{33}は、それら二つが結合している炭素原子と一緒になって、環内にもう１個のヘテロ原子を含有していてもよい４－から６－員環を形成してもよい。例えば、一つの同じ炭素原子に結合された２個のR_{33}は、ビラジカル－CH_2－Ｌ－CH_2－を形成する。式中、Ｌは、CH_2、ＮＨ又はＯで

あり、例えば、ＬはＮＨである。

【０１８７】

一部の態様において、各部分R_{33}は、ハロゲン、シアノ、$R_{34}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５－又は６－員のヘテロサイクリル、$R_{34}O$、$R_{35}OC$（Ｏ）、$R_{36}S$（Ｏ）$_2$、$R_{37}C$（Ｏ）、$R_{38}R_{39}N$、$R_{40}R_{41}N$（ＣＯ）から独立に選ばれ；例えば、各部分R_{33}は、ハロゲン、シアノ、$R_{34}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５－又は６－員のヘテロサイクリル、$R_{34}O$、$R_{36}S$（Ｏ）$_2$、$R_{37}C$（Ｏ）、$R_{38}R_{39}N$、及び$R_{40}R_{41}N$（ＣＯ）から独立に選ばれる。

【０１８８】

一部のその他の態様において、ｎが２又は３の場合、例えばｎが２の場合、一つの同じ炭素原子に結合された２個のR_{33}は、それら二つが結合している炭素原子と一緒になって、環内にもう１個のヘテロ原子を含有していてもよい４－から６－員環を形成してもよい。例えば、一つの同じ炭素原子に結合された２個のR_{33}は、ビラジカル－CH_2－Ｌ－CH_2－を形成する。式中、Ｌは、CH_2、ＮＨ又はＯであり、例えば、ＬはＮＨである。

【０１８９】

部分R_{33}がハロゲンの場合、前記ハロゲンは、Ｆ、Ｃｌ又はＢｒ、特にＦ又はＣｌでありうる。

部分R_{33}が$R_{34}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルの場合、前記Ｃ１－Ｃ６アルキルは、特に、Ｃ１－Ｃ４アルキル、さらに特に、Ｃ１－Ｃ３アルキル、例えばメチル又はエチルでありうる。

【０１９０】

一部の態様において、部分R_{33}が$R_{34}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルの場合、それは、特に、何の$R_{34}O$によっても置換されていない。すなわち、前記R_{33}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ１－Ｃ４アルキル、又はＣ１－Ｃ３アルキル、例えばメチル又はエチルである。

【０１９１】

式（Io）の化合物の一部の態様において、部分R_{33}が$R_{34}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルの場合、それは、例えば、式$R_{34}O(CH_2)_p$｛式中、ｐは１～３の整数、例えば、ｐは１又は２、又はｐは１である｝の部分でありうる。

【０１９２】

部分$R_{34}O$において、R_{34}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルであり；前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{42}O$によって置換されていてもよい。一部の態様において、R_{34}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、又はＣ３－Ｃ４シクロアルキルであり、前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{42}O$によって置換されていてもよい。一部の態様において、R_{34}は、Ｈ、又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、前記アルキルは$R_{42}O$によって置換されていてもよい。例えば、R_{34}は、Ｈ、又はＣ１－Ｃ３アルキルであり、前記アルキルは$R_{42}O$によって置換されていてもよい。一部の態様において、R_{34}は、Ｈ、CH_3、CH_3CH_2、CF_3CH_2、又は$CH_3OCH_2CH_2$である。

【０１９３】

部分$R_{35}OC$（Ｏ）において、R_{35}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_{35}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ３－Ｃ４シクロアルキルから、又はＨ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロプロピルから選ばれる。一部の態様において、R_{35}は、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えば、Ｈ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えばＨ及びCH_3、特にCH_3から選ばれる。一部の態様において、部分R_{35}は、上記定義の通りであるが、Ｈではない。

【０１９４】
部分$R_{36}S(O)_2$において、R_{36}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_{36}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＣ４－Ｃ６シクロアルキルから、又はＨ、Ｃ１－Ｃ３アルキル及びシクロペンチルから選ばれる。一部の態様において、R_{36}は、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えば、Ｈ及びＣ１－Ｃ４アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、例えばＨ、CH_3及びCH_3CH_2から選ばれる。一部の態様において、部分R_{36}は、上記定義の通りであるが、Ｈではなく、例えば、R_{36}は、メチル、エチル又はシクロペンチルである。

【０１９５】
部分$R_{37}C(O)$において、R_{37}は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれ、前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{43}O$によって置換されていてもよい。一部の態様において、R_{37}は、Ｃ１－Ｃ５アルキル、及びＣ４－Ｃ６シクロアルキルから、又はＣ１－Ｃ４アルキル及びＣ４－Ｃ５シクロアルキルから、例えば、CH_3、CF_3CH_2、$(CH_3)_2CHCH_3$又はシクロペンチルから選ばれる。一部の態様において、R_{37}は、$R_{43}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる。Ｃ１－Ｃ６アルキルが$R_{43}O$によって置換されている場合、前記アルキルは、例えばＣ１－Ｃ４アルキル、又はＣ１－Ｃ３アルキル、例えばメチルでありうる。

【０１９６】
部分$R_{38}R_{39}N$において、R_{38}及びR_{39}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキル（前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{44}R_{45}N$又は$R_{46}O$によって置換されていてもよい）から独立に選ばれるか、又はR_{38}及びR_{39}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員のヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、またＣ１－Ｃ６アルキル、例えばＣ１－Ｃ３アルキル、又はＣ１－Ｃ２アルキル、例えばCH_3によって置換されていてもよい）を形成する。

【０１９７】
一部の態様において、R_{38}及びR_{39}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ（前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{44}R_{45}N$又は$R_{46}O$によって置換されていてもよい）；例えば、R_{38}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキル；例えばＨ及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばＨ及びCH_3から選ばれ、R_{39}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる（前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{44}R_{45}N$又は$R_{46}O$によって置換されていてもよい）。

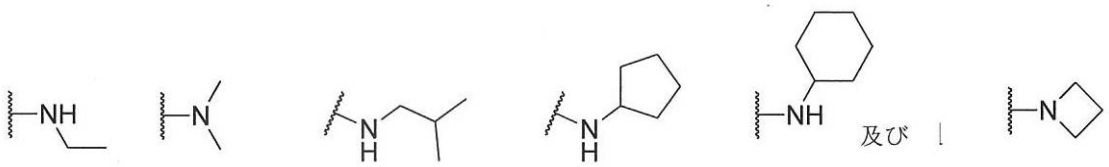
【０１９８】
一部の態様において、R_{38}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキル；例えばＨ及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばＨ及びCH_3、例えばＨから選ばれ；R_{39}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれるか（前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{44}R_{45}N$又は$R_{46}O$によって置換されていてもよい）；又はR_{38}及びR_{39}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員のヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、またＣ１－Ｃ６アルキル、例えばＣ１－Ｃ３アルキル、又はＣ１－Ｃ２アルキル、例えばメチルによって置換されていてもよい）を形成し；例えばR_{38}及びR_{39}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよい４－から６－員のヘテロサイクリック環を形成するか、又はR_{38}及びR_{39}は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を含有していない４－から６－員のヘテロサイクリック環、例えばアゼチジニルを形成する。

【０１９９】
一部の態様において、R_{38}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキ

ル；例えばH及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばH及びＣＨ$_3$、例えばHから選ばれ；Ｒ$_{39}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれるか；又はＲ$_{38}$及びＲ$_{39}$は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員のヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、またＣ１－Ｃ６アルキル、例えばＣ１－Ｃ３アルキル、又はＣ１－Ｃ２アルキル、又はＣＨ$_3$によって置換されていてもよい）を形成し；例えばＲ$_{38}$及びＲ$_{39}$は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよい４－から６－員のヘテロサイクリック環を形成するか、又はＲ$_{38}$及びＲ$_{39}$は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を含有していない４－から６－員のヘテロサイクリック環を形成する。例えば、Ｒ$_{38}$Ｒ$_{39}$Ｎは、

【０２００】

【化３３】



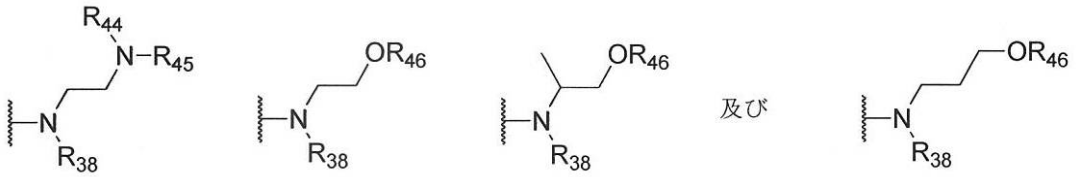
【０２０１】

から選ぶことができる。

一部の態様において、Ｒ$_{38}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキル；例えばH及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばH及びＣＨ$_3$、例えばHから選ばれ；Ｒ$_{39}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれ、前記アルキル又はシクロアルキルは、Ｒ$_{44}$Ｒ$_{45}$Ｎ又はＲ$_{46}$Ｏによって置換されており；例えば、ＮＲ$_{38}$Ｒ$_{39}$は、

【０２０２】

【化３４】



【０２０３】

から選ばれる。式中、Ｒ$_{38}$は上記定義の通りであり、例えばＲ$_{38}$はH又はＣ１－Ｃ３アルキル、特にＲ$_{38}$はH又はＣＨ$_3$である。

一部の態様において、Ｒ$_{39}$が、Ｒ$_{44}$Ｒ$_{45}$Ｎ又はＲ$_{46}$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルの場合、Ｒ$_{39}$は、特に、Ｒ$_{44}$Ｒ$_{45}$Ｎ又はＲ$_{46}$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、例えばＲ$_{44}$Ｒ$_{45}$Ｎによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、例えばＲ$_{44}$Ｒ$_{45}$Ｎによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、又はＲ$_{44}$Ｒ$_{45}$Ｎによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキルである。

【０２０４】

一部のその他の態様において、Ｒ$_{39}$が、Ｒ$_{44}$Ｒ$_{45}$Ｎ又はＲ$_{46}$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルの場合、Ｒ$_{39}$は、特に、Ｒ$_{46}$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、例えばＲ$_{46}$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、又はＲ$_{46}$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキルである。

【０２０５】

一部の態様において、Ｒ$_{38}$は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキ

ル；例えばH及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばH及びＣＨ$_3$、例えばHから選ばれ；Ｒ$_{39}$は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えばH及びＣ１－Ｃ６アルキルから選ばれる。ここで、前記アルキル又はシクロアルキルは、Ｒ$_{44}$Ｒ$_{45}$Ｎによって置換されている。

【０２０６】

一部の態様において、Ｒ$_{38}$は、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキル；例えばH及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばH及びＣＨ$_3$、例えばHから選ばれ；Ｒ$_{39}$は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる。ここで、前記アルキル又はシクロアルキルは、Ｒ$_{46}$Ｏによって置換されている。

【０２０７】

部分Ｒ$_{40}$Ｒ$_{41}$Ｎ（ＣＯ）において、Ｒ$_{40}$及びＲ$_{41}$は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれるか（前記アルキル又はシクロアルキルは、Ｒ$_{47}$Ｒ$_{48}$Ｎ又はＲ$_{49}$Ｏによって置換されていてもよい）、又はＲ$_{40}$及びＲ$_{41}$は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員のヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、またＣ１－Ｃ６アルキルによって置換されていてもよい）を形成する。

【０２０８】

一部の態様において、Ｒ$_{40}$及びＲ$_{41}$は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれ（前記アルキル又はシクロアルキルは、Ｒ$_{47}$Ｒ$_{48}$Ｎ又はＲ$_{49}$Ｏによって置換されていてもよい）；例えば、Ｒ$_{40}$は、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキル；例えばH及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばH及びＣＨ$_3$から選ばれ、Ｒ$_{41}$は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれる（前記アルキル又はシクロアルキルは、Ｒ$_{47}$Ｒ$_{48}$Ｎ又はＲ$_{49}$Ｏによって置換されていてもよい）。

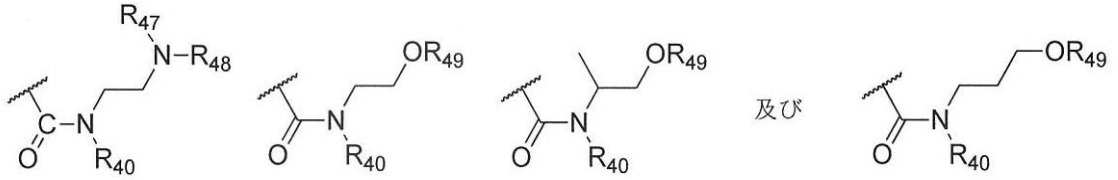
【０２０９】

一部の態様において、Ｒ$_{40}$は、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキル；例えばH及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばH及びＣＨ$_3$、例えばHから選ばれ；Ｒ$_{41}$は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれるか（前記アルキル又はシクロアルキルは、Ｒ$_{47}$Ｒ$_{48}$Ｎ又はＲ$_{49}$Ｏによって置換されていてもよい）；又はＲ$_{40}$及びＲ$_{41}$は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員のヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、またＣ１－Ｃ６アルキル、例えばＣ１－Ｃ３アルキル、又はＣ１－Ｃ２アルキル、又はＣＨ$_3$によって置換されていてもよい）を形成し；例えばＲ$_{40}$及びＲ$_{41}$は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよい４－から６－員のヘテロサイクリック環を形成するか、又はＲ$_{40}$及びＲ$_{41}$は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を含有していない４－から６－員のヘテロサイクリック環、例えばアゼチジニルを形成する。

【０２１０】

一部の態様において、Ｒ$_{40}$は、H、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキル；例えばH及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばH及びＣＨ$_3$、例えばHから選ばれ；Ｒ$_{41}$は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれるか；又はＲ$_{40}$及びＲ$_{41}$は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、４－から６－員のヘテロサイクリック環（１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよく、またＣ１－Ｃ６アルキル、例えばＣ１－Ｃ３アルキル、又はＣ１－Ｃ２アルキル、又はＣＨ$_3$によって置換されていてもよい）を形成し；例えばＲ$_{40}$及びＲ$_{41}$は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、１個又は複数個のさらなるヘテロ原子を含有していてもよい４－から６－員のヘテロサイクリック環を形成するか、又はＲ$_{40}$及びＲ$_{41}$は、それら両方が結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を含有していない４－から６－員のヘテロサイクリック環を形成する。

【０２１１】
一部の態様において、R_{40}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキル；例えばＨ及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばＨ及びCH_3、例えばＨから選ばれ；R_{41}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれ、前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{47}R_{48}N$又は$R_{49}O$によって置換されている。例えば、$R_{40}R_{41}N$（ＣＯ）は、
【０２１２】
【化３５】



【０２１３】
から選ばれる。式中、R_{40}は上記定義の通りであり、例えばR_{40}はＨ又はＣ１－Ｃ３アルキル、特にR_{40}はＨ又はCH_3である。
一部の態様において、R_{41}が、$R_{47}R_{48}N$又は$R_{49}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルの場合、R_{41}は、特に、$R_{47}R_{48}N$又は$R_{49}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、例えば$R_{47}R_{48}N$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、例えば$R_{47}R_{48}N$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、又は$R_{47}R_{48}N$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキルである。
【０２１４】
一部のその他の態様において、R_{41}が、$R_{47}R_{48}N$又は$R_{49}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルの場合、R_{41}は、特に、$R_{49}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、例えば$R_{49}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、又は$R_{49}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキルである。
【０２１５】
一部の態様において、R_{40}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキル；例えばＨ及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばＨ及びCH_3、例えばＨから選ばれ；R_{41}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから、例えばＨ及びＣ１－Ｃ６アルキルから選ばれ、前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{47}R_{48}N$によって置換されている。
【０２１６】
一部の態様において、R_{40}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル及びＣ３－Ｃ４シクロアルキル；例えばＨ及びＣ１－Ｃ３アルキル、例えばＨ及びCH_3、例えばＨから選ばれ；R_{41}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから選ばれ、前記アルキル又はシクロアルキルは、$R_{49}O$によって置換されている。
【０２１７】
部分$R_{42}O$、$R_{43}O$、$R_{46}O$及び$R_{49}O$において、R_{42}、R_{43}、R_{46}及びR_{49}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、及びＣ３－Ｃ６シクロアルキルから独立に選ばれる。一部の態様において、R_{42}、R_{43}、R_{46}及びR_{49}のそれぞれは、Ｈ及びＣ１－Ｃ６アルキルから、例えばＨ及びＣ１－Ｃ３アルキルから、又はＨ及びＣ１－Ｃ２アルキルから、例えばＨ及びCH_3から選ばれる。
【０２１８】
部分$R_{42}O$において、R_{42}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_{42}は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、又はＣ３－Ｃ４シクロアルキル、例えばＨ、Ｃ１－Ｃ３アルキル又はシクロプロピルである。一部の態

様において、R_{42}は、H、又はＣ１－Ｃ６アルキル、例えば、R_{42}は、H、又はＣ１－Ｃ３アルキルである。一部の態様において、R_{42}は、H又はCH_3である。

【０２１９】

部分$R_{43}O$において、R_{43}は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_{43}は、H、Ｃ１－Ｃ３アルキル、又はＣ３－Ｃ４シクロアルキル、例えばH、Ｃ１－Ｃ３アルキル又はシクロプロピルである。一部の態様において、R_{43}は、H、又はＣ１－Ｃ６アルキル、例えば、R_{43}は、H、又はＣ１－Ｃ３アルキルである。一部の態様において、R_{43}は、H又はCH_3である。

【０２２０】

部分$R_{46}O$において、R_{46}は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_{46}は、H、Ｃ１－Ｃ３アルキル、又はＣ３－Ｃ４シクロアルキル、例えばH、Ｃ１－Ｃ３アルキル又はシクロプロピルである。一部の態様において、R_{46}は、H、又はＣ１－Ｃ６アルキル、例えば、R_{46}は、H、又はＣ１－Ｃ３アルキルである。一部の態様において、R_{46}は、H又はCH_3である。

【０２２１】

部分$R_{49}O$において、R_{49}は、H、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキルである。一部の態様において、R_{49}は、H、Ｃ１－Ｃ３アルキル、又はＣ３－Ｃ４シクロアルキル、例えばH、Ｃ１－Ｃ３アルキル又はシクロプロピルである。一部の態様において、R_{49}は、H、又はＣ１－Ｃ６アルキル、例えば、R_{49}は、H、又はＣ１－Ｃ３アルキルである。一部の態様において、R_{49}は、H又はCH_3である。

【０２２２】

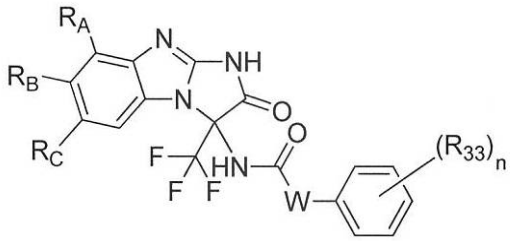
式（Io）の化合物において、環Ａは、Ｃ４－Ｃ６シクロアルキル、Ｃ５－Ｃ６シクロアルケニル、フェニル又は４－から６－員のヘテロサイクリルである。一部の態様において、環ＡはＣ４－Ｃ６シクロアルキルであり、例えば、環ＡはＣ５－Ｃ６シクロアルキルである。

【０２２３】

環Ａがフェニルである態様において、式（Io）の化合物は、式（Ip）：

【０２２４】

【化３６】



(Ip)

【０２２５】

［式中、R_A、R_B、R_C、R_{33}、ｎ及びWは本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。

式（Ip）の化合物において、ｎは０～３の整数である。式（Ip）の化合物の一部の態様において、ｎは０～２の整数、例えばｎは、０、１又は２である。

【０２２６】

式（Ip）の化合物において、各R_{33}は、ハロゲン、シアノ、$R_{34}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、フェニル、５－又は６－員のヘテロサイクリル、$R_{34}O$、$R_{35}OC$（Ｏ）、$R_{36}S$（Ｏ）$_2$、$R_{37}C$（Ｏ）、$R_{38}R_{39}N$、及び$R_{40}R_{41}N$（ＣＯ）から独立に選ばれる。

【０２２７】

式（Ip）の化合物の一部の態様において、各R_{33}は、ハロゲン、シアノ、$R_{34}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、フェニル、５－又は６－員のヘテロサイクリル、$R_{34}O$、$R_{35}OC$（Ｏ）、$R_{36}S$（Ｏ）$_2$、$R_{37}C$（Ｏ）、$R_{38}R$

$_{39}$Ｎ、及び$Ｒ_{40}Ｒ_{41}$Ｎ（ＣＯ）から独立に選ばれる。

【０２２８】

式（Ip）の化合物の一部の態様において、各$Ｒ_{33}$は、ハロゲン、シアノ、フェニル、$Ｒ_{34}$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、$Ｒ_{36}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$、及び$Ｒ_{38}Ｒ_{39}$Ｎから独立に選ばれる。一部の態様において、各$Ｒ_{33}$は、ハロゲン、シアノ、$Ｒ_{34}$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、$Ｒ_{34}$Ｏ、$Ｒ_{36}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$、及び$Ｒ_{38}Ｒ_{39}$Ｎから独立に選ばれる。一部の態様において、各$Ｒ_{33}$は、ハロゲン、シアノ、及び$Ｒ_{34}$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキルから独立に選ばれる。一部の態様において、各$Ｒ_{33}$は、ハロゲンであり、例えば、$Ｒ_{33}$は、Ｆ、Ｃｌ及びＢｒ、特にＦ及びＣｌから独立に選ばれる。

【０２２９】

式（Ip）の化合物の一部の態様において、$Ｒ_{33}$が$Ｒ_{34}$Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル又は$Ｒ_{34}$Ｏの場合、$Ｒ_{33}$は、$Ｒ_{34}Ｏ（ＣＨ_{2}）_{p}$と表すことができ、式中、ｐは０～３の整数であり、$Ｒ_{34}$は、Ｈ又はＣ１－Ｃ４アルキル、特にＣ１－Ｃ３アルキル、特にメチルである。そのような態様において、整数ｐは特に０～２から選ぶことができ、例えばｐは０である。式（Ip）の化合物の一部の特別な態様において、任意の$Ｒ_{34}Ｏ（ＣＨ_{2}）_{p}$は、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、例えばＣ１－Ｃ３アルコキシ、特にメトキシである。

【０２３０】

式（Ip）の化合物の一部の態様において、$Ｒ_{33}$が$Ｒ_{36}Ｓ（Ｏ）_{2}$の場合、$Ｒ_{36}$は、Ｈ又はＣ１－Ｃ４アルキルであり、特にＣ１－Ｃ４アルキルから選ぶことができる。例えば、$Ｒ_{36}$は、Ｃ１－Ｃ３アルキルであり、特に$Ｒ_{36}$はメチルである。従って、式（Ip）の化合物の一部の特別な態様において、任意の$Ｒ_{36}Ｓ（Ｏ）_{2}$は$ＣＨ_{3}（ＳＯ）_{2}$である。

【０２３１】

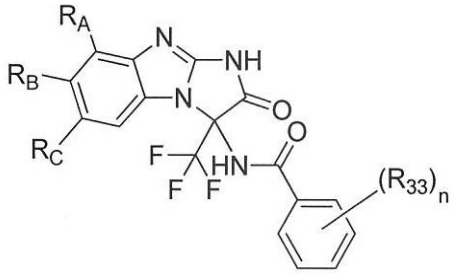
式（Ip）の化合物の一部の態様において、少なくとも一つの$Ｒ_{33}$は、$Ｒ_{38}Ｒ_{39}$Ｎ｛式中、$Ｒ_{38}$及び$Ｒ_{39}$は上記定義の通り｝である。これらの態様の一部において、$Ｒ_{38}$は、Ｈ又はＣ１－Ｃ４アルキルであり；$Ｒ_{39}$は、Ｈ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、又は$Ｒ_{46}$Ｏ及び$Ｒ_{44}Ｒ_{45}$Ｎから選ばれる部分で置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル（$Ｒ_{44}$、$Ｒ_{45}$及び$Ｒ_{46}$は、Ｈ及びＣ１－Ｃ４アルキルから独立に選ばれる）であるか；又は$Ｒ_{38}$及び$Ｒ_{39}$は、一緒にビラジカル－$（ＣＨ_{2}）_{s}$－｛式中、ｓは、３～５の整数である｝を形成する。これらの態様の一部において、$Ｒ_{38}$はＨであり、$Ｒ_{39}$は$Ｒ_{44}Ｒ_{45}$Ｎ及び$Ｒ_{46}$Ｏから選ばれる部分で置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキルであり；特に、$Ｒ_{38}$はＨであり、$Ｒ_{39}$は$Ｒ_{46}$Ｏで置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキルである。式（Ip）の化合物の一部の態様において、任意の$Ｒ_{38}Ｒ_{39}$Ｎは、$ＮＨＲ_{39}$｛式中、$Ｒ_{39}$は本明細書中に定義の通りであり、特に、$Ｒ_{46}$Ｏで置換されているＣ１－Ｃ４アルキルである｝から選ばれ、例えば$Ｒ_{38}Ｒ_{39}$ＮはＮＨ（$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＯＣＨ_{3}$）である。

【０２３２】

式（Ip）の化合物において、Ｗは上記定義の通りである。一部の態様において、Ｗは直接結合である。従って、式（Ip）の化合物は、式（Iq）：

【０２３３】

【化３７】



(Iq)

【０２３４】

［式中、R_A、R_B、R_C、ｎ及びR_{33}は本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。

式（Ip）の化合物の一部の態様において、Ｗは、Ｃ１－Ｃ４アルキル、例えばＣ１－Ｃ３アルキル、特にメチル、又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキレンであり、R_{32}は、Ｈ又はＣ１－Ｃ４アルキル、Ｈ又はＣ１－Ｃ３アルキル、特にＨ又はメチルである。

【０２３５】

式（Ip）の化合物の一部の態様において、Ｗは、直接結合、CH_2、CH_2CH_2、ＣＨ（CH_3）、ＣＨ（ＯＨ）、又はＣＨ（OCH_3）である。

式（Ip）の化合物の一部の態様において、

R_A、R_B及びR_Cは、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びR_1Ｏから独立に選ばれ；

R_1はＣ１－Ｃ４アルキルであり；

Ｗは、直接結合であるか、又はＣ１－Ｃ４アルキルもしくはR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキレンであり；

R_{32}は、Ｈ又はＣ１－Ｃ４アルキルであり；

ｎは０～３の整数であり；

各R_{33}は、ハロゲン、シアノ、フェニル、$R_{34}O(CH_2)_p$、$R_{36}S(O)_2$、及び$R_{38}R_{39}N$から独立に選ばれ；

R_{34}はＣ１－Ｃ４アルキルであり；

ｐは０であり；

R_{36}はＣ１－Ｃ４アルキルであり；

R_{38}はＨであり；

R_{39}は、R_{46}Ｏで置換されているＣ１－Ｃ４アルキルであり；そして

R_{46}はＣ１－Ｃ４アルキルである。

【０２３６】

式（Io）の化合物の一部の態様において、環Ａは、５－又は６－員のヘテロサイクリルであり、ヘテロサイクリルは、飽和でも又は不飽和でも、そして芳香族でも非芳香族でもよい。一部の態様において、環Ａは、５－又は６－員のヘテロアリールである。これらの態様の一部において、環Ａ上の部分R_{33}の数字ｎは０～２、特に０又は１であり、さらに特にｎは１である。

【０２３７】

一部の態様において、環Ａが５－から６－員のヘテロアリールの場合、任意のR_{33}は、ハロゲン、R_{34}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、R_{37}Ｃ（Ｏ）、$R_{38}R_{39}$Ｎ、及び$R_{40}R_{41}$Ｎ（ＣＯ）から独立に選ばれる。

【０２３８】

さらに他の態様において、環Ａが５－から６－員のヘテロアリールの場合、任意のR_{33}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、R_{34}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、R_{37}Ｃ（Ｏ）、$R_{38}R_{39}$Ｎ、及びR_{40}

R_{41}Ｎ（ＣＯ）から独立に選ばれる。

【０２３９】

一部の態様において、環Ａが５－から６－員のヘテロアリールの場合、任意のR_{33}は、ハロゲン、R_{34}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、及び$R_{38}R_{39}$Ｎから独立に選ばれる。

【０２４０】

一部の特別な態様において、環Ａが５－から６－員のヘテロアリールの場合、任意のR_{33}は$R_{38}R_{39}$Ｎである。

例えば、一部の態様において、環Ａは、５－から６－員のヘテロアリールであり、ｎは１であり、R_{33}は、ハロゲン、R_{34}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、又は$R_{38}R_{39}$Ｎ；特に$R_{38}R_{39}$Ｎである。

【０２４１】

一部の態様において、環Ａは、５－又は６－員のヘテロアリールであり、ｎは１であり、R_{33}は$R_{38}R_{39}$Ｎであり、R_{38}はＨであり、R_{39}は、R_{46}Ｏで置換されているＣ１－Ｃ４アルキルであり；そしてR_{46}はＣ１－Ｃ４アルキルである。

【０２４２】

一部の態様において、環Ａが５－又は６－員のヘテロアリールの場合、

R_A、R_B及びR_Cは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びR_2Ｃ（Ｏ）から；例えば、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びR_2Ｃ（Ｏ）から独立に選ばれ；

Ｗは、直接結合又はＣ１－Ｃ３アルキレンであり；

ｎは、０又は１であり；

各R_{33}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ４アルキル；Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、R_{34}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、R_{37}Ｃ（Ｏ）、$R_{38}R_{39}$Ｎ、及び$R_{40}R_{41}$Ｎ（ＣＯ）から独立に選ばれ；

R_{34}は、Ｈ又はＣ１－Ｃ４アルキルであり；

R_{38}は、Ｈ又はＣ１－Ｃ４アルキルであり；R_{39}は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、又は$R_{44}R_{45}$Ｎ及びR_{46}Ｏから選ばれる部分で置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキルであるか；又はR_{38}及びR_{39}は一緒になってビラジカル－（CH_2）$_s$－｛式中、ｓは３～５の整数である｝を形成し；

R_{40}は、Ｈ又はＣ１－Ｃ４アルキルであり；

R_{41}は、R_{49}Ｏで置換されているＣ１－Ｃ４アルキルであり；

R_{44}、R_{45}及びR_{46}は、Ｈ及びＣ１－Ｃ４アルキルから独立に選ばれ；そして

R_{49}はＣ１－Ｃ４アルキルである。

【０２４３】

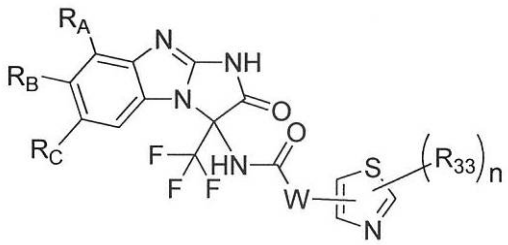
一部の特別な態様において、環Ａが５－から６－員のヘテロアリールの場合、それは、さらに詳しくは５－員のヘテロアリールである。一部の態様において、環Ａが５－員のヘテロアリールの場合、それは、さらに詳しくはチアゾリル、特に１，３－チアゾリルである。

【０２４４】

一部の態様において、化合物は、式（Ｉｒ）：

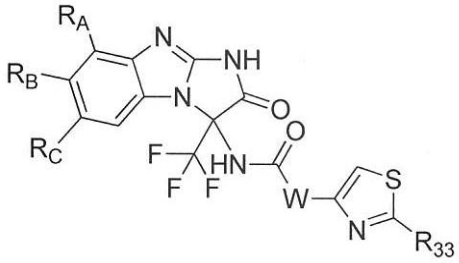
【０２４５】

【化３８】



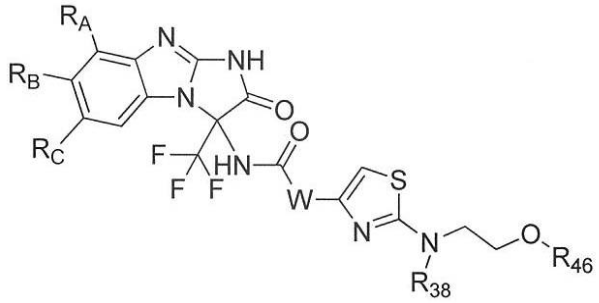
(Ir)

【０２４６】
［式中、R_A、R_B、R_C、R_{33}、W及びｎは本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。
式（Ir）の化合物の一部の態様において、Wは直接結合である。式（Ir）の化合物の一部の態様において、ｎは１である。式（Ir）の化合物の一部の態様において、環Ａは１，３－チアゾール－４－イルである。
【０２４７】
式（Ir）の化合物の一部の態様において、環Ａは１，３－チアゾール－４－イルであり、ｎは１である。一部の態様において、環Ａが１，３－チアゾール－４－イルで、ｎが１の場合、R_{33}は２位にある。すなわち、式（Ｉ）の化合物は、式（Id-1）：
【０２４８】
【化３９】



(Is)

【０２４９】
［式中、R_A、R_B、R_C、R_{33}、及びWは本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。
式（Is）の化合物の一部の特別な態様において、R_{33}は、ハロゲン、例えばＢｒ、$R_{34}O$、及び$R_{38}R_{39}N$から、例えばハロゲン及び$R_{38}R_{39}N$、特に$R_{38}R_{39}N$から選ばれる。さらに特に、R_{33}は$R_{38}R_{39}N$である。ここで、R_{38}は、H又はＣ１－Ｃ３アルキル、例えばH又はメチル、特にHであり、R_{39}は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル又は$R_{46}O$で置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキルであり、R_{46}はＣ１－Ｃ４アルキルである。
【０２５０】
一部の態様において、化合物は、式（It）：
【０２５１】
【化４０】



(It)

【０２５２】
［式中、R_A、R_B、R_C、W、R_{38}、及びR_{46}は本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。
式（Io）の化合物の一部の態様において、環Ａが５－員のヘテロアリール、例えばチアゾリルの場合、
R_A、R_B及びR_Cは、H、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、R_2C（Ｏ）、又は一つもしくは複数の部分R_{16}によって置換されていてもよいフェニルから、例えば、H、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ６アルキル及びR_2C（Ｏ）から；又はH、ハロゲン、

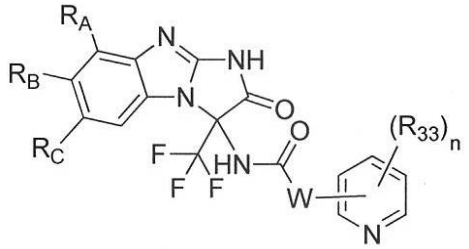
Ｃ１－Ｃ４アルキル、及びＲ２Ｃ（Ｏ）から独立に選ばれ；
Ｗは直接結合であり；
ｎは、又は１であり；
Ｒ３３は、ハロゲン、Ｒ３４Ｏ、又はＲ３８Ｒ３９Ｎ、例えば、ハロゲン又はＲ３８Ｒ３９Ｎであり；
Ｒ３８はＨであり；
Ｒ３９は、Ｒ４６Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル、又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル、例えばＲ４６Ｏによって置換されているＣ１－Ｃ４アルキルであり；そして
Ｒ４６はＣ１－Ｃ４アルキルである。

【０２５３】

一部のその他の特別な態様において、環Ａが５－又は６－員のヘテロアリールの場合、それは、さらに具体的には６－員のヘテロアリール、例えば環内に１個又は２個のヘテロ原子、例えば１個又は２個のＮを含有する６－員のヘテロアリールであり、例えば、環Ａは、ピリミジニル又はピリジニル、特にピリジニルである。環Ａがピリジニルである態様において、式（Ｉ）の化合物は、式（Iu）：

【０２５４】

【化４１】



(Iu)

【０２５５】

［式中、ＲＡ、ＲＢ、ＲＣ、Ｗ、ｎ、及びＲ３３は本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。

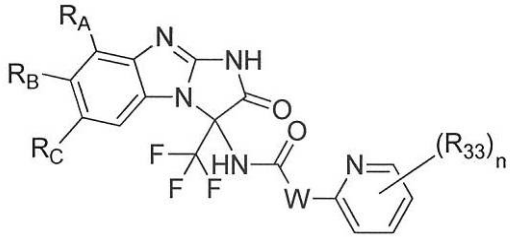
これらの態様の一部において、Ｗは、直接結合又はＣ１－Ｃ３アルキレン、例えば、Ｗは－ＣＨ２ＣＨ２－、特に、Ｗは直接結合である。

【０２５６】

環Ａがピリジニルの場合、それは、例えば、２－ピリジニル又は３－ピリジニルでありうる。一部の態様において、環Ａは２－ピリジニルである。すなわち、式（Iu）の化合物は、式（Iv）：

【０２５７】

【化４２】



(Iv)

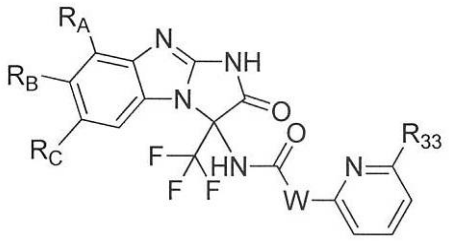
【０２５８】

［式中、ＲＡ、ＲＢ、ＲＣ、Ｗ、ｎ、及びＲ３３は本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。

これらの態様の一部において、２－ピリジニルは、一つの部分Ｒ３３だけで置換されている。例えば、一部の態様において、２－ピリジニルは、ピリジニル環の６位に結合した一つの部分Ｒ３３だけで置換されておる。従って、化合物は、式（Iw）：

【０２５９】

【化４３】



(Iw)

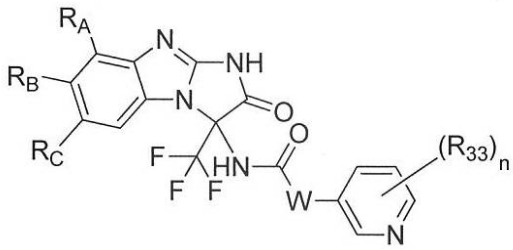
【０２６０】

［式中、R_A、R_B、R_C、W、及びR_{33}は本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。

環Ａが３－ピリジニルである態様において、式（Iu）の化合物は、式（Ix）：

【０２６１】

【化４４】



(Ix)

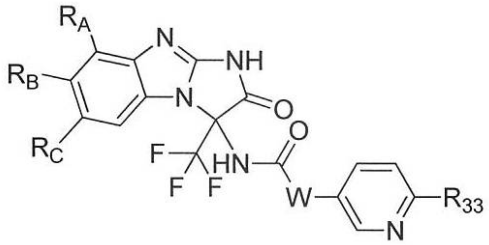
【０２６２】

［式中、R_A、R_B、R_C、W、ｎ、及びR_{33}は本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。

環Ａが３－ピリジニルである態様の一部において、３－ピリジニルは、一つの部分R_{33}だけで置換されている。例えば、３－ピリジニルが一つの部分R_{33}だけで置換されている一部の態様において、式（Ix）の化合物は、式（Iy）：

【０２６３】

【化４５】



(Iy)

【０２６４】

［式中、R_A、R_B、R_C、W、及びR_{33}は本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。

式（Iu）、（Iv）、（Iw）、（Ix）又は（Iy）の化合物において、R_{33}は本明細書中に定義の通りである。一部の態様において、R_{33}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_{34}O(CH_2)_p$、$R_{43}O(CH_2)_q$Ｃ（Ｏ）、$R_{38}R_{39}N$、及び$R_{40}R_{41}N$（ＣＯ）から選ばれる。

【０２６５】

式（Iu）の化合物の一部の態様において、R_A、R_B及びR_Cは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、及びＣ１－Ｃ４アルキルから独立に選ばれ；Ｗは、直接結合又はＣ１－Ｃ３アルキレンであり；ｎは、０又は１であり；そしてR_{33}は、ハロゲン、$R_{34}O$によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ４アルキル；Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、$R_{34}O$、R_{37}Ｃ（Ｏ）、$R_{38}R_{39}N$、又は$R_{40}R_{41}N$（ＣＯ）である。

【０２６６】

式（Io）の化合物の一部の態様において、環Ａが４－から６－員のヘテロサイクリルの場合、環Ａは、さらに詳しくは、４－から６－員の非芳香族、例えば飽和ヘテロサイクリルである。一部の態様において、ヘテロサイクリルは、４－又は５－員、例えば４－員である。一部のその他の態様において、ヘテロサイクリルは、５－又は６－員、例えば５－員である。さらにその他の態様において、ヘテロサイクリルは６－員である。

【０２６７】

環Ａが、４－から６－員の飽和ヘテロサイクリルの場合、前記環は、好ましくは、環内に１又は２個のヘテロ原子を含有する。それによる各環ヘテロ原子は、好ましくは、Ｎ及びＯから選ばれる。

【０２６８】

一部の態様において、環Ａは、環内に１個のＮと任意に１個のＯも含有する４－から６－員の飽和ヘテロサイクリルである。

一部の態様において、環Ａは、Ｎ及びＯから選ばれる１個の環ヘテロ原子のみを含有する４－から６－員の飽和ヘテロサイクリルである。

【０２６９】

一部の態様において、環Ａは、Ｎである１個の環ヘテロ原子のみを含有する４－から６－員の飽和ヘテロサイクリルである。

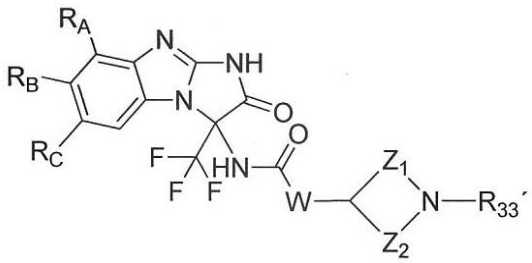
環Ａが、環内に１個のＮを含有する４－から６－員の飽和ヘテロサイクリルの場合、前記Ｎは、連結部分Ｗの結合点でありうるか、又はそれが連結部分Ｗの結合点でない場合、前記Ｎは、一つの部分R_{33}によって置換されていても、又は非置換でもよい（すなわち水素原子を持つ）。

【０２７０】

一部の態様において、Ａが環内に１個のＮを含有する４－から６－員のヘテロサイクリルの場合、式（Ｉ）の化合物は、式（Iz）：

【０２７１】

【化４６】



(Iz)

【０２７２】

［式中、R_A、R_B、R_C、及びＷは本明細書中に定義の通りであり、Z_1は$(CH_2)_u$であり、Z_2は$(CH_2)_v$であり｛式中、ｕ及びｖはどちらも０～４の整数であり、ｕ＋ｖは２～４の整数である｝；そしてR_{33}’は、Ｈ又はR_{33}｛上記定義の通り｝である］によって表すことができる。

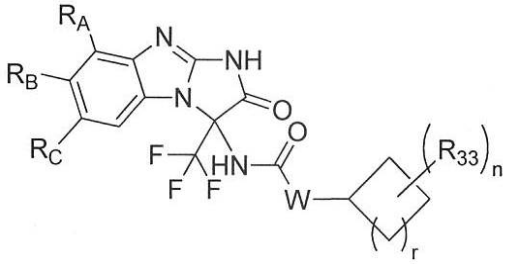
【０２７３】

式（Iz）の化合物の一部の態様において、ｕ及びｖは、ともに１である。式（Iz）の化合物の一部の態様において、ｕ＋ｖは３又は４である。これらの態様の一部において、ｕは０であり、ｖは３又は４である。これらの態様の他の一部において、ｕは１であり、ｖは２又は３である。これらの態様のさらにその他において、ｕ及びｖは、ともに２である。

【０２７４】

式（Iz）の化合物において、R_{33}’は、Ｈ又は上記定義のようなR_{33}である。式（Iz）の化合物の一部の態様において、R_{33}’は、Ｃ１－Ｃ４アルキル、ピリジル、$R_{36}S(O)_2$、又は$R_{37}C(O)$である。一部の特別な態様において、R_{33}’は、$R_{37}C(O)$、又は$R_{36}S(O)_2$であり；例えばR_{33}’は$R_{37}C(O)$である。

【０２７５】
式（Io）の化合物の一部の態様において、環Ａは、Ｎである環ヘテロ原子の位置を通じて連結部分Ｗに結合された４－から６－員のヘテロサイクリルである。例えば、そのような態様において、環Ａは、モルホリン－４－イル、ピロリジン－１－イル又はアゼチジン－１－イルでありうる。
【０２７６】
一部の態様において、環Ａはモルホリン－４－イルである。一部の態様において、環Ａはピロリジン－１－イルである。
一部の態様において、環Ａがモルホリン－４－イル又はピロリジン－１－イルの場合、ｎは０である。一部の態様において、環Ａがモルホリン－４－イル又はピロリジン－１－イルの場合、ＷはＣ１－Ｃ３アルキレンである。
【０２７７】
一部の態様において、環Ａはアゼチジン－１－イルである。一部の態様において、環Ａがアゼチジン－１－イルの場合、ｎは２であり、二つのR_{33}は、同じ炭素原子に結合されており、Ｆである。
【０２７８】
一部の態様において、環Ａがアゼチジン－１－イルの場合、ＷはＣ１－Ｃ３アルキレンである。
一部の特別な態様において、環Ａが４－から６－員のヘテロサイクリルの場合、
R_A、R_B及びR_Cは、Ｈ、ハロゲン、及びＣ１－Ｃ４アルキルから独立に選ばれ；
Ｗは、直接結合又はＣ１－Ｃ３アルキレンであり；
ｎは、０～２の整数であり；そして
各R_{33}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ４アルキル、ピリジル、及びR_{37}Ｃ（Ｏ）から独立に選ばれる。
【０２７９】
環ＡがＣ４－Ｃ６シクロアルキル又はＣ５－Ｃ６シクロアルケニルの場合、それは、さらに好ましくは、Ｃ４－Ｃ６シクロアルキルである。式（Io）の化合物の一部の態様において、環Ａは、Ｃ４～Ｃ６シクロアルキル、すなわち、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。これらの態様において、化合物は、式（Iaa）：
【０２８０】
【化４７】



(Iaa)

【０２８１】
［式中、R_A、R_B、R_C、Ｗ、R_{33}、及びｎは本明細書中に定義の通りであり、ｒは１～３の整数である］によって表すことができる。
式（Iaa）の化合物において、部分Ｗは上記定義の通りである。一部の態様において、部分Ｗは、直接結合、Ｃ１－Ｃ３アルキレン、又はＣ１－Ｃ４アルキルによって置換されているＣ１－Ｃ３アルキレン、例えば、Ｗは、直接結合又はＣ１－Ｃ３アルキレン、特に、Ｗは、直接結合、CH_2、CH_2CH_2又は$CH_2CH_2CH_2$である。
【０２８２】
式（Iaa）の化合物の一部の態様において、Ｗは直接結合である。一部のその他の態様において、Ｗは、Ｃ１－Ｃ４アルキル又はR_{32}Ｏによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキレン；特に、Ｗは、Ｃ１－Ｃ４アルキルによって置換されていてもよいＣ１－

Ｃ３アルキレン、例えば、Ｗは、Ｃ１－Ｃ４アルキルによって置換されていてもよいＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$又はＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$、特に、Ｗは、Ｃ１－Ｃ４アルキルによって置換されていてもよいＣＨ$_2$ＣＨ$_2$である。一部の態様において、Ｗは、ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$又はＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$である。

【０２８３】

式（Iaa）の化合物において、ｒは、１～３の整数である。一部の態様において、ｒは２又は３、すなわち環Ａはシクロペンチル又はシクロヘキシル、例えばシクロヘキシルである。一部のその他の態様において、ｒは１又は２、すなわち環Ａはシクロブチル又はシクロペンチルである。一部の特別な態様において、ｒは２、すなわち環Ａはシクロペンチルである。

【０２８４】

式（Iaa）の化合物の一部の特別な態様において、ＷはＣＨ$_2$ＣＨ$_2$であり、ｒは２であり、ｎは、上記定義のような整数、好ましくは、ｎは０、１又は２、例えば、ｎは０又は１である。式（Iaa）の化合物の一部の態様において、ｎは０である。式（Iaa）の化合物の一部のその他の態様において、ｎは１、例えば、ｎは１であり、Ｒ$_{33}$はＲ$_{34}$Ｏ、特にＯＨである。

【０２８５】

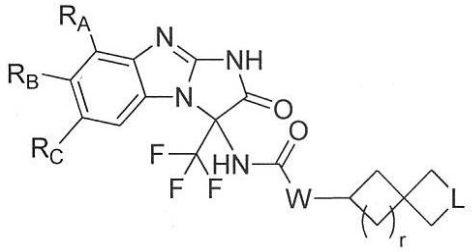
式（Iaa）の化合物の一部の態様において、ｎが２の場合、二つのＲ$_{33}$は、環Ａの一つの同じ炭素原子に結合され、ビラジカル－ＣＨ$_2$－Ｌ－ＣＨ$_2$－を形成する。式中、Ｌは、ＣＨ$_2$、ＮＨ又はＯ、例えばＬはＮＨである。

【０２８６】

例えば、式（Iaa）の化合物の一部の態様において、ｒは１であり、ｎは２であり、化合物中に存在する二つのＲ$_{33}$は、一つの同じ炭素原子に結合され、ビラジカルＣＨ$_2$－Ｌ－ＣＨ$_2$を形成する。これらの態様の一部において、式（Iaa）の化合物は、式（Iab）：

【０２８７】

【化４８】



(Iab)

【０２８８】

［式中、Ｒ$_A$、Ｒ$_B$、Ｒ$_C$、Ｒ$_{33}$、Ｗ、ｒ、及びＬは本明細書中に定義の通りである］によって表すことができる。

式（Iab）の化合物の一部の態様において、ｒは１である。式（Iab）の化合物の一部の態様において、ＬはＮＨである。式（Iab）の化合物の一部の特別な態様において、ｒは１であり、ＬはＮＨである。

【０２８９】

式（Iaa）の化合物の一部の態様において、

Ｒ$_A$、Ｒ$_B$及びＲ$_C$は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｒ$_1$Ｏ、Ｒ$_2$Ｃ（Ｏ）、Ｒ$_3$Ｓ、及びＲ$_4$Ｓ（Ｏ）$_2$から独立に選ばれるか；又はＲ$_A$及びＲ$_C$の一つは、Ｒ$_B$と一緒になって、ビラジカル－（ＣＨ$_2$）$_m$－｛式中、ｍは３～５の整数である｝を形成し、そしてＲ$_A$及びＲ$_C$のもう一つは、Ｈ、ハロゲン、シアノ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｒ$_1$Ｏ、Ｒ$_2$Ｃ（Ｏ）、Ｒ$_3$Ｓ、及びＲ$_4$Ｓ（Ｏ）$_2$から選ばれ；

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$及びＲ$_4$は、Ｃ１－Ｃ４アルキルから独立に選ばれ；

Ｗは、直接結合又はＣ１－Ｃ４アルキルによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキレンであり；

ｎは、０～２の整数であり、
R_{33}は、ＯＨであるか、又はｎが２の場合、二つのR_{33}は、一つの同じ炭素原子に結合されて、ビラジカル－CH_2－ＮＨ－CH_2－を形成する。
【０２９０】
本発明の化合物において、いずれのアルキルも、官能基の一部であるなしに関わらず、１個又は複数個のＦで置換されていてもよい。
研究により、本発明の化合物のインビトロ及びマウスのインビボにおける効果が示されている。また、本発明の化合物はＳ１００Ａ９の阻害に向けて開発されたが、当該化合物は他のＳ１００タンパク質に対しても活性を示すことができる。従って、本発明は、Ｓ１００タンパク質阻害薬、主にＳ１００Ａ９阻害薬としての本明細書中に定義された化合物、及びＳ１００タンパク質関連疾患、特にＳ１００Ａ９タンパク質の活性に関連する疾患の治療又は予防におけるそれらの使用に関する。
【０２９１】
特に、本発明は、本明細書中に定義された式（Ｉ）の化合物と、前記化合物を含む医薬組成物と、特定のがんだけでなく、自己免疫疾患、炎症性疾患及び神経変性疾患から選ばれる状態の治療におけるそのような組成物の使用と、そのような状態の治療法と、そして特定のがんだけでなく、自己免疫疾患、炎症性疾患及び神経変性疾患から選ばれる状態の治療に使用するための前記化合物、ならびにそのような状態を治療するための医薬組成物の製造における前記化合物の使用とに関する。
【０２９２】
本発明は、式（Ｉ）による少なくとも一つの化合物、又はその各異性体、異性体のラセミ又は非ラセミ混合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも一つの薬学的に許容可能な賦形剤、例えば担体と、そして任意にその他の治療的及び／又は予防的成分とを共に含む医薬組成物を含む。
【０２９３】
本発明による医薬組成物は、哺乳動物（特にヒト）への局所又は全身投与、例えば直腸又は経口投与のような腸内投与、又は非経口投与用のものであり、活性成分として、治療上有効量の本発明による化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な賦形剤、例えば薬学的に許容可能な担体とを共に含む。活性成分の治療上有効量とは上に定義の通りであり、例えば、哺乳動物の種、体重、年齢、個別の状態、個別の薬物動態データ、治療される疾患及び投与様式に依存する。
【０２９４】
腸内投与、例えば経口投与の場合、本発明の化合物は様々な剤形に製剤化することができる。医薬組成物及び剤形は、本発明の化合物（一つ又は複数）又はその薬学的に許容可能な塩（一つ又は複数）を活性成分として含みうる。薬学的に許容可能な担体は、固体でも又は液体でもよい。固体形の製剤は、散剤、錠剤、ピル、ロゼンジ、カプセル、カシェ、坐剤、及び分散性顆粒剤などである。固体担体は、一つの物質のことも複数の物質のこともあるが、それらは、希釈剤、フレーバー、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、又はカプセル化材料として働くこともできる。散剤の場合、担体は一般的に微粉砕固体で、微粉砕された活性成分との混合物である。錠剤の場合、活性成分は、一般的に、必要な結合能力を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状及びサイズに圧縮される。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂などであるが、これらに限定されない。活性化合物の製剤は、カプセル化材料を担体として含むこともでき、活性成分（担体とともに又は担体なしに）が、担体に包囲され、それと合併されたカプセルを提供する。
【０２９５】
経口投与に適切なその他の形態は、エマルション、シロップ、エリキシル、水溶液、水性懸濁液を含む液体形の製剤、又は使用直前に液体形の製剤に変換されることを意図され

た固体形の製剤などである。エマルションは、溶液中、例えばプロピレングリコール水溶液中に調製されてもよいし、又は乳化剤、例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタン、又はアカシアを含有していてもよい。水溶液は、活性成分を水中に溶解し、適切な着色剤、フレーバー、安定剤、及び増粘剤を加えることによって製造できる。水性懸濁液は、微粉砕された活性成分を、粘性材料、例えば天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びその他の周知の懸濁化剤とともに水中に分散させることによって製造することができる。固体形の製剤は、溶液、懸濁液、及びエマルションなどで、活性成分のほかに、着色剤、フレーバー、安定剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有しうる。

【０２９６】

直腸投与用の例示的組成物は坐剤などである。坐剤は、例えば、通常の温度では固体であるが直腸腔で液化及び／又は溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤、例えばカカオ脂、合成グリセリドエステル又はポリエチレングリコールを含有しうる。

【０２９７】

本発明の化合物は、例えば、吸入、注射又は注入により、例えば静脈内、動脈内、骨内、筋肉内、脳内、脳室内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内、頭蓋内、腫瘍内、皮内及び皮下注射又は注入により、非経口投与することもできる。

【０２９８】

従って、非経口投与の場合、本発明の医薬組成物は、例えば無菌の水性又は油性懸濁液として、無菌の注射用又は注入用製剤の形態を取りうる。この懸濁液は、当該技術分野で公知の技術に従い、適切な分散剤又は湿潤剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ　８０）及び懸濁化剤を用いて製剤化することができる。無菌の注射用又は注入用製剤は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の無菌注射用又は注入用溶液又は懸濁液でありうる。例えば、医薬組成物は、１，３－ブタンジオール中の溶液でありうる。本発明の組成物に使用できる許容可能なビヒクル及び溶媒のその他の例は、マンニトール、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液などであるが、これらに限定されない。さらに、無菌の固定油が、溶媒又は懸濁化剤として伝統的に使用されている。この目的のためには、合成モノ－又はジグリセリドを含む任意の無菌固定油が使用できる。脂肪酸、例えばオレイン酸及びそのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に許容可能な油、例えばオリーブ油又はヒマシ油（特にポリオキシエチル化されたもの）と同様、注射剤の製造に有用である。これらの油溶液又は懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤又は分散剤を含有していてもよい。

【０２９９】

非経口用の溶液は、適切な安定化剤、及び必要であれば、緩衝物質も含有しうる。適切な安定化剤は、酸化防止剤、例えば硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム又はアスコルビン酸（単独で又は組合せて）、クエン酸及びその塩、ならびにＥＤＴＡナトリウムなどである。非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチル－又はプロピル－パラベン、及びクロロブタノールなどの保存剤も含有しうる。

【０３００】

吸入又は鼻腔内投与の場合、適切な医薬製剤は、例えば直径約１０μｍ以下の平均サイズを有する粒子、エアゾール、粉末、ミスト又は液滴としての製剤である。例えば、吸入用組成物は、ベンジルアルコール又はその他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は当該技術分野で公知のその他の可溶化剤又は分散剤を用い、生理食塩水中の溶液として製造できる。

【０３０１】

本発明の医薬組成物は、皮膚又は粘膜に局所投与することもできる。局所適用（塗布）の場合、医薬組成物は、例えばローション、ゲル、ペースト、チンキ剤、経皮パッチ、経粘膜送達用ゲルでありうる。組成物は、担体中に懸濁又は溶解させた活性成分を含有する適切な軟膏とともに製剤化できる。本発明の化合物の局所投与用の担体は、鉱油、石油、白色ワセリン(white petroleum)、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水などであるが、これらに限定されない。あるい

は、医薬組成物は、担体中に懸濁又は溶解させた活性化合物を含有する適切なローション又はクリームとして製剤化することもできる。適切な担体は、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セタリルアルコール(cetaryl alcohol)、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水などであるが、これらに限定されない。本発明の医薬組成物は、肛門坐剤又は適切な浣腸製剤により下部腸管に局所適用することもできる。

【０３０２】

担体などの適切な医薬用賦形剤、及び医薬剤形の製造法は、製薬分野の標準的参考書であるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙに記載されている。

【０３０３】

医薬組成物は、約１％～約９５％、好ましくは約２０％～約９０％の式（Ｉ）の化合物を、少なくとも一つの薬学的に許容可能な賦形剤と共に含みうる。一般に、本発明の化合物は、同様の用途を有する薬剤のための認可されたいずれかの投与様式により、治療上有効な量で投与される。適切な日用量は、治療される疾患の重症度、患者の年齢及び相対的健康状態、使用される化合物の効力、投与の経路及び形態、及びその投与が向けられる適応などの多数の要因にも依存するが、典型的には、１～１０００ｍｇ、例えば１日１～５００ｍｇ、又は１日１～５０ｍｇの範囲である。そのような疾患を治療する分野の当業者であれば、必要以上の実験をすることなく、個人的知識及び本願の開示を頼りにして、所与の疾患のための本発明の化合物の治療上有効量を確認することができるであろう。本発明の化合物は、腸内又は非経口投与用に適切な製剤を含め、医薬製剤として投与することができる。好適な投与様式は、一般的に、苦痛（疾患）の程度に応じて調整可能な便利な日投薬計画を使用する経口投与である。

【０３０４】

一側面に従って、本発明は、Ｓ１００タンパク質ファミリーのメンバー、例えばＳ１００Ａ９の阻害に応答する疾患、例えば、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、又は神経変性疾患の治療法に関する。該方法は、治療上有効量の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を、そのような治療を必要とする温血動物、例えばヒトに投与することを含む。

【０３０５】

一部の態様において、本発明に従って治療される疾患は、がん、例えば上記定義のようながんである。

一部の他の態様において、本発明に従って治療される疾患は、自己免疫疾患、例えば上記定義のような自己免疫疾患である。

【０３０６】

一部の他の態様において、本発明に従って治療される疾患は、炎症性疾患、例えば上記定義のような炎症性疾患である。

一部の他の態様において、本発明に従って治療される疾患は、神経変性疾患、例えば上記定義のような神経変性疾患である。

【０３０７】

本発明による化合物の製造は、十分に当業者の能力の範囲内である。例えば、式（Ｉ）の化合物は、反応スキーム１に一般的に示されているような反応順序で製造できる。そこで、本明細書中に定義された式（Ｉ）の化合物を製造するための一般的方法において、第一アミド１をまず、アルキル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート２｛式中、Ｒ’はアルキル基、例えばＣ１－Ｃ３アルキル基、例えばメチルである｝と、有機塩基（例えばピリジン又はトリエチルアミン）の存在下、適切な溶媒（例えばＤＭＦ、ＤＭＳＯ又はＮ－メチルピロリジン）中で反応させ、次いで、塩化チオニル又は塩化オキサリルのような試薬を加え、一般式３の“アシルイミン中間体”を得る。

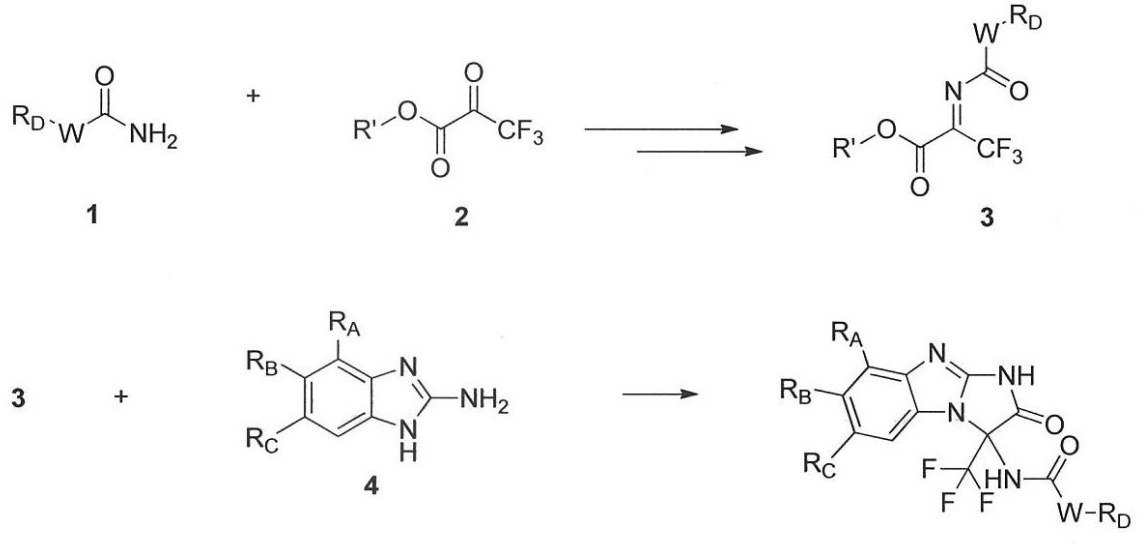
【０３０８】

次に、アシルイミン３をアミノベンズイミダゾール４と、適切な溶媒（例えばＤＭＦ、

ＤＭＳＯ又はＮ－メチルピロリジン）中で反応させ、式（Ｉ）の化合物｛式中、R_A、R_B、R_C、R_{33}、ｎ、Ｗ、及び環Ａは本明細書中に定義の通りである｝を得る。

【０３０９】

【化４９】



反応スキーム 1

【０３１０】

以下の実施例により、当業者は、本発明をより明確に理解し、実施することができるであろう。しかしながら、これらの実施例は、本発明の範囲を制限するものとしてではなく、単にその例示及び代表と見なされるべきである。

【実施例】

【０３１１】

使用されたすべてのピリジンは無水であった（窒素下、活性化４Åモレキュラーシーブ上に保管）。

使用されたすべてのＤＭＦは無水であった（窒素下、活性化４Åモレキュラーシーブ上に保管）。

【０３１２】

分子のすべての命名は、ＭａｒｖｉｎＳｋｅｔｃｈ　１４．１０．２７．０を用いて実施した。

ＨＰＬＣ法は次の通りである：

“低ｐＨ法Ａ”とは、水中０～１００％ＭｅＣＮのグラジエント中０．２％のギ酸からなる移動相を用いたＨＰＬＣ精製法のことを言う。固定相は、Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム、粒径１０μｍ、３０×１００ｍｍからなるものであった。

【０３１３】

“低ｐＨ法Ｂ”とは、水中０～１００％ＭｅＣＮのグラジエント中０．１％のギ酸からなる移動相を用いたＨＰＬＣ精製法のことを言う。固定相は、Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム、粒径５μｍ、１９×１００ｍｍからなるものであった。

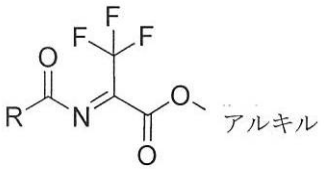
【０３１４】

“高ｐＨ”とは、水中５～１００％ＭｅＣＮのグラジエント中０．２％のアンモニア水からなる移動相を用いたＨＰＬＣ精製法のことを言う。固定相は、Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム、粒径１０μｍ、３０×１００ｍｍからなるものであった。

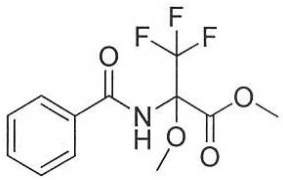
【０３１５】

“中性”とは、水中１０～１００％ＭｅＣＮのグラジエントからなる移動相（変性剤なし）を用いたＨＰＬＣ精製法のことを言う。固定相は、Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ

Ｃ１８カラム、粒径１０μｍ、３０×１００ｍｍからなるものであった。
【０３１６】
ＳＦＣクロマトグラフィーは、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈカラムと、超臨界CO_2及び０．１％ギ酸含有ＭｅＯＨの移動相を用いて実施された。
マイクロ波反応は、ＣＥＭ Ｄｉｓｃｏｖｅｒ、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ＋又はＡｃｔｉｖｅｎｔマイクロ波装置を用いて実施された。
【０３１７】
“アシルイミン中間体”という用語は、第一アミド（$RCONH_2$）とアルキル ３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエートとの間の反応生成物のことを言う。一般式：
【０３１８】
【化５０】



【０３１９】
例えば、ベンズアミドと、メチル ３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエートとの間の反応の生成物、すなわち（メチル （２Ｚ）－２－｛［（Ｚ）－ベンゾイル］イミノ｝－３，３，３－トリフルオロプロパノエート）を“アシルイミン中間体”と見なす。
【０３２０】
中間体１
（Ｚ）－メチル ２－（ベンゾイルイミノ）－３，３，３－トリフルオロプロパノエート
ベンズアミド（３．００ｇ、２４．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、ピリジン（２．００ｍＬ、２４．８ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル ３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３．８６ｇ、２４．８ｍｍｏｌ）を滴加し、溶液を１時間撹拌した。追加のメチル ３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１．５３ｇ）を加え、反応をさらに２時間撹拌した。得られた溶液を窒素下で０℃に冷却した後、塩化チオニル（１．８０ｍＬ、２４．８ｍｍｏｌ）を加え、溶液を０℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を、溶離液としてＥｔＯＡｃを用いてシリカのショートパッドを通してろ過し、標記化合物を得た（５．４７ｇ、８５％）；ＭｅＯＨ付加物がＭＳで観察された：$m/z = 291.8\ (MH)^+$。
ＭＳで観察されたＭｅＯＨ付加物：
【０３２１】
【化５１】



【０３２２】
中間体２
Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパ－２－エナミド
アクリルアミド（１．００ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２５ｍＬ）中撹拌溶

液に、窒素下で、ピリジン（１．１３ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１．４５ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（１．０２ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）を滴加した。溶液を室温で３時間撹拌した後、濃縮した。残渣をシリカのショートパッドを通してＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で溶離してろ過し、ろ液を濃縮した。残ったアシルイミン中間体を無水ＤＭＦ（２０ ｍＬ）中に溶解し、２－アミノベンズイミダゾール（１．８７ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１．８７ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。溶液を室温で１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解し、水（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（１．０５ｇ、２４％）； $m/z = 311.0\ (MH)^+$。

【０３２３】

中間体３

３－シクロペンチルプロパンアミド

３－シクロペンチルプロパノイル・クロリド（５．００ｇ、３１．１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）中溶液を、アンモニア水（９．３５ ｍＬ、９３．４ ｍｍｏｌ）とＴＨＦ（１０ｍＬ）に、窒素下０℃で、３０分間かけて滴加した。溶液を室温に温まらせ、１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３×２５ ｍＬ）の間で分配させた。合わせた有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、３－シクロペンチルプロパンアミドを白色固体として得た（３．９５ｇ、９０％）； ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 0.97 - 1.11 (m, 2H). 1.39 -1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.62 (m, 4H), 1.63 - 1.76 (m, 3H), 2.11 - 2.20 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.76 (s, 1H)。

【０３２４】

中間体４

（Ｚ）－メチル ２－（（３－シクロペンチルプロパノイル）イミノ）－３，３，３－トリフルオロプロパノエート

（Ｚ）－メチル ２－（ベンゾイルイミノ）－３，３，３－トリフルオロプロパノエートの製造手順を使用したが、ベンズアミドの代わりに３－シクロペンチルプロパンアミドを用いた。追加のメチル ３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエートの装入は必要なかった。溶離液はヘプタン中５０～１００％ＥｔＯＡｃであった（６６％）；H_2O付加物がＭＳで観察された： $m/z = 296.1\ (M-1)^-$。

【０３２５】

中間体５

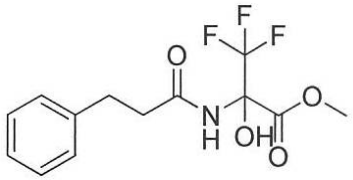
（Ｚ）－メチル ３，３，３－トリフルオロ－２－（（３－フェニルプロパノイル）イミノ）プロパノエート

（Ｚ）－メチル ２－（ベンゾイルイミノ）－３，３，３－トリフルオロプロパノエートの製造手順を使用したが、ベンズアミドの代わりに３－フェニルプロパンアミドを用いた。追加のメチル ３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエートの装入は必要なかった；（９９％）；H_2O付加物がＭＳで観察された： $m/z = 306.1\ (MH)^+$。

ＭＳで観察されたH_2O付加物：

【０３２６】

【化５２】



【０３２７】

中間体６
３－（２－クロロフェニル）プロパンアミド
３－（２－クロロフェニル）プロパン酸（１．０ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に、塩化チオニル（０．３９ｍＬ、５．４２ｍｍｏｌ）を窒素下で滴加した。溶液を室温で３時間撹拌した後、濃縮した。残渣を無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中に溶解し、０℃に冷却した。メタノール中７Ｍのアンモニア（１．５５ｍＬ）を窒素下で滴加した。反応を室温で４時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、飽和$NaHCO_3$（水溶液）（２×２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を黄色固体として得た（５３０ｍｇ、５３％）；　m/z = 183.9, 185.9 $(MH)^+$。

【０３２８】
中間体７
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパ－２－エナミド
アクリルアミド（１．００ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１．４５ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１．１３ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、０℃に冷却した。塩化チオニル（１．０２ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）を溶液に滴加した。反応混合物を室温に温まらせ、さらに２４時間撹拌した後、濃縮した。アシルイミン中間体をＤＭＦ（２５ｍＬ）中に溶解し、トリエチルアミン（１．８７ ｍＬ、１４．１ｍｍｏｌ）及び５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２．２７ｇ、１４．１ ｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）中に溶解し、水洗した（２×１００ｍＬ）。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（１．３０ｇ、２７％）；m/z = 339.0 $(MH)^+$。

【０３２９】
中間体８
６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－カルボキサミド
６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－カルボン酸（１．００ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）及びＤＭＦ（０．１ｍＬ）中撹拌溶液に、塩化チオニル（３２８μＬ、４．５２ｍｍｏｌ）を窒素下で滴加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した後、濃縮した。残渣を無水ＴＨＦ（２５ｍＬ）中に溶解し、５℃に冷却し、過剰のアンモニア水を加えた。反応混合物を室温に温まらせ、さらに３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を飽和$NaHCO_3$（水溶液）（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して標記化合物を白色固体として得た（７９８ｍｇ、８０％）；　m/z = 221.0 $(MH)^+$。

【０３３０】
中間体９
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン
標記化合物を、国際特許出願番号ＰＣＴ／ＵＳ２００７／０２０９８２（公開番号ＷＯ２００８０４２２８２）に従って製造した（定量的収率）；m/z = 201.8, 203.9 $(MH)^+$。

【０３３１】
中間体１０
ｔｅｒｔ－ブチル　６－カルバモイル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート

２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボン酸（７００ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、トリエチルアミン（３８６μＬ、２．９０ ｍｍｏｌ）を加えた。反応を０℃に冷却し、クロロ（エトキシ）メタノン（３０４μＬ、３．１９ｍｍｏｌ）を滴加した。反応を室温に温まらせ、２時間撹拌した。次に、反応を０℃に冷却し、アンモニア水（２９０μＬ、２．９０ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温に温まらせ、３時間撹拌した。反応をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、水（３×５０ｍＬ）及び１０％$NaHCO_3$（水溶液）（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を白色固体として得た（６０１ｍｇ、８６％）； m/z = 184.9 $(MH-{}^tBu)^+$。

【０３３２】

中間体１１

ｔｅｒｔ－ブチル ６－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル ６－カルバモイル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（５１５ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、ピリジン（１７３μＬ、２．１４ｍｍｏｌ）及びメチル ３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（６６９ｍｇ、４．２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、０℃に冷却した。塩化チオニル（１５６ ｍＬ、２．１４ｍｍｏｌ）を滴加し、溶液を０℃で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣をシリカのショートパッドを通してＤＣＭ／ＤＭＦ（１０：１）で溶離してろ過し、ろ液を濃縮した。残ったアシルイミン中間体を窒素下でＤＭＦ（２０ｍＬ）中に溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（３２５ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（２８５ μＬ、２．１４ｍｍｏｌ）を溶液に加え、反応を室温で３時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（３×５０ｍＬ）及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～７％ＭｅＯＨで溶離して精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（４１１ｍｇ、３５％）； m/z 491.8, 493.8 $(MH-tBu)^+$。

【０３３３】

中間体１２

３－（２，６－ジクロロフェニル）プロパンアミド

３－（２，６－ジクロロフェニル）プロパン酸（１．００ｇ、４．５９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ ｍＬ）中撹拌溶液に、塩化チオニル（１．６７ｍＬ、２３．０ｍｍｏｌ）をアルゴン下で滴加した。反応混合物を３時間還流した後、濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）中に溶解し、０℃に冷却した。アンモニアガスを反応に１０分間通気した。反応を濃縮し、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた白色固体をろ過により回収し、乾燥させて標記化合物を白色固体として得た（７００ｍｇ、７０％）； m/z= 218.3, 220.3 $(MH)^+$。

【０３３４】

中間体１３

６－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－３－カルボキサミド

マイクロ波管に入れた６－クロロピリジン－３－カルボキサミド（１．００ｇ、６．４０ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（５ｍＬ）中溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．１９ｍＬ、１２．８ｍｍｏｌ）及びシクロヘキシルアミン（２．９３ｍＬ、２５．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をマイクロ波の中、２００℃で１時間加熱し、濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（３５０ｍｇ、２５％）； m/z = 220.2 $(MH)^+$。

【０３３５】
中間体１４
３－（ピリジン－３－イル）プロパンアミド
３－（ピリジン－３－イル）プロピオン酸（５００ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃で塩化オキサリル（０．８４ｍｌ、９．８１ｍｍｏｌ）を滴加した。反応を室温に温まらせ、３時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＤＣＭ（１５ｍＬ）中に溶解し、０℃に冷却し、アンモニアガスを溶液に１５分間通気した。次いで、反応を濃縮し、得られた白色固体を水中（８ｍＬ）で粉砕した。固体をろ過し、真空下で乾燥させて標記化合物を白色固体として得た（２００ｍｇ、４０％）；$m/z = 151.2\ (MH)^+$。

【０３３６】
中間体１５
４－（ピロリジン－１－イル）ブタンアミド
アンモニア水（３０３μＬ、１６．２ｍｍｏｌ）を、エチル　４－（ピロリジン－１－イル）ブタノエート（国際特許出願番号ＰＣＴ／ＵＳ２００９／０５０７９７（公開番号ＷＯ２０１０００９２９０）に従って製造）（１．００ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）に封管中で加えた。反応を室温で１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を無色油として得た（７５０ｍｇ、８９％）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.57 - 1.72 (m, 8H), 2.01 - 2.09 (m, 2H), 2.28 - 2.36 (m, 2H), 2.50 - 2.58 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)。

【０３３７】
中間体１６
エチル　４－（モルホリン－４－イル）ブタノエート
エチル　４－ブロモブタノエート（２．９３ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）のトルエン（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、モルホリン（７．１４ｍＬ、８０．０ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を１０時間還流した。得られた白色固体をろ過により除去し、ジエチルエーテル（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を濃縮して、標記化合物を黄色油として得た（３．２０ｇ、７８％）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.17 (t, 3H), 1.62 - 1.70 (m, 2H), 2.21 - 2.32 (m, 8H), 3.51 - 3.57 (m, 4H), 4.03 (q, 2H)。

【０３３８】
中間体１７
４－（モルホリン－４－イル）ブタンアミド
アンモニア水（４ｍＬ）を、エチル　４－（モルホリン－４－イル）ブタノエート（７００ｍｇ、３．３０ｍｏｌ）に加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、トルエンと共沸させて、標記化合物を黄色半固体として得た（４１０ｍｇ、６５％）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.62 - 1.70 (m, 2H), 2.21 - 2.32 (m, 8H), 3.51 - 3.57 (m, 4H), 7.22 (s, 2H)。

【０３３９】
中間体１８
エチル　２－［（５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）アミノ］－３，３，３－トリフルオロ－２－［３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド］プロパノエート
３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド（文献（Ｙｏｕら，２００８）に従って製造）（５００ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、エチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４１９μＬ、３．１６ｍｍｏｌ）及びピリジン（２６９μＬ、３．１６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴン下室温で２時間撹拌した後、塩化チオニル（２３０μＬ、３．１６ｍｍｏｌ）を溶液に滴加した。撹拌をさらに２４時間続けた後、反応を濃縮した。得られたアシルイミンをＤＭＦ（５ｍｌ）中に溶解し、次いで５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン

（６１５ｍｇ、３．０５ ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に加えた。トリエチルアミン（４２２μＬ、３．０５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応をブライン（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３５ ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水洗し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を褐色油として得た（４２７ｍｇ、１％）；m/z = 512.5 $(MH)^+$。

【０３４０】

中間体１９

ｔｅｒｔ－ブチル ２－（２－カルバモイルエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

３－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］ピペリジン－２－イル｝プロパン酸（２００ ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）のクロロホルム（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（１０８μＬ、０．７８ ｍｍｏｌ）及びイソブチル クロロホルメート（９３μＬ、０．７８ｍｍｏｌ）を、アルゴン下０℃で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、アンモニアガスを反応混合物に１５分間通気した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、５％$NaHCO_3$（水溶液）及び１Ｍ ＨＣｌ（水溶液）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を無色油として得た（１１０ｍｇ、５５％）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 - 1.26 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.43 - 1.64 (m, 6H), 1.80 -2.04 (m, 3H), 2.73 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.07 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)。

【０３４１】

中間体２０

ｔｅｒｔ－ブチル ４－（カルバモイルメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル ２－（２－カルバモイルエチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの製造手順を使用したが、３－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］ピペリジン－２－イル｝プロパン酸の代わりに、２－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］ピペリジン－４－イル｝酢酸を使用した（７２％）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.90 - 1.04 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.52 - 1.64 (m, 2H), 1.72 - 1.84 (m, 1H), 1.90 - 2.00 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 3.87 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)。

【０３４２】

中間体２１

１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミン

５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５，６－ジアミンを用いた（定量的収率）；m/z = 173.9 $(MH)^+$。

【０３４３】

中間体２２

４，５－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン

５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３，４－ジメチルベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（８３％）；m/z = 162.0 $(MH)^+$。

【０３４４】

中間体２３

４－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン

５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３－メチルベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（定量的収率）；m/z = 148.0 $(MH)^+$。

【０３４５】

中間体２４

４，５－ジフルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３，４－ジフルオロベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（６０％）；m/z = 170.0 $(MH)^+$。

【０３４６】
中間体２５
３，４－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミン
２，３－ジクロロ－６－ニトロアニリン（文献法（Ｃａｒｔａら，２００７）より入手）（１．０８ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４．４０ｍＬ）中溶液に、塩化スズ（II）二水和物（４．７１ｇ、２０．８７ｍｍｏｌ）の濃ＨＣｌ（６．６０ｍＬ）中溶液を加えた。反応を７０℃で４時間加熱した。反応混合物を半分の体積にまで濃縮し５Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）で塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、３０分間撹拌した。得られた沈殿物をろ過により除去した。ろ液をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して、所望生成物を淡褐色固体として得た（０．８７ｇ、９４％）；m/z = 176.9, 178.9 $(MH)^+$。

【０３４７】
中間体２６
４，５－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３，４－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（４８％）；m/z = 201.9, 203.9 $(MH)^+$。

【０３４８】
中間体２７
４－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３－クロロベンゼン－１，２－ジアミン（国際特許出願番号ＰＣＴ／ＵＳ２００８／００３９３５（公開番号ＷＯ２００８１１８４５４）に記載の方法に従って入手）を用いた（５７％）；m/z = 167.9, 169.9 $(MH)^+$。

【０３４９】
中間体２８
４－クロロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－アミン
２－クロロピリジン－３，４－ジアミン（０．９２ｇ、６．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（３６ｍＬ）中溶液に、エチル　Ｎ－カルボチオイルカルバメート（０．８３ｍＬ、７．１ｍｍｏｌ）を窒素下で滴加した。１０分後、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１．３５ｇ、７．１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．６０ｍＬ、３２．１ｍｍｏｌ）を加えた。２時間還流後、反応を濃縮した。残渣を１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（５０ｍＬ）中に溶解し、ＤＣＭ（２×４０ｍＬ）で洗浄し、１Ｍ　ＨＣｌで中和した。得られた沈殿物をろ過により回収し、ＤＣＭ中で粉砕した。カルバメートをＥｔＯＨ（１０体積）中に取り、２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（３当量）を加えた。反応を還流しながら８時間加熱した。反応を濃縮し、水中に取り、３Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で中和し、プロパン－２－オール／クロロホルム（３×５０ｍＬ）で抽出し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して標記化合物を白色固体として得た（０．４３ｇ、４０％）。 m/z = 168.9, 170.9 $(MH)^+$。

【０３５０】
中間体２９
４，６－ジフルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３，５－ジフルオロベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（４８％）；m/z = 169.9 $(MH)^+$。

【０３５１】
中間体３０
オキサン－４－カルボキサミド
オキサン－４－カルボン酸（８００ｍｇ、６．１５ｍｍｏｌ）のクロロホルム（５ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（１．２８ｍＬ、９．２２ｍｍｏｌ）及びイソブチル　クロロホルメート（８８４μｌ、７．３７ｍｍｏｌ）をアルゴン下０℃で滴加した。反応混合物を０℃で２時間撹拌した後、アンモニアガスを溶液に１５分間通した。反応混合物を濃縮した。残渣をプロパン－２－オール／クロロホルム（１：４、２５ｍＬ）中に溶解し、水、５％$NaHCO_3$（水溶液）、次いで１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕することにより精製し、標記化合物を白色固体として得た（１．２０ｇ、９１％）；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 - 1.63 (m, 4H), 2.23 - 2.34 (m, 1H), 3.27 (td, 2H), 3.82 (ddd, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)。
【０３５２】
中間体３１
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパ－２－エナミド
プロパ－２－エナミド（１７０ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４００μＬ、３．９６ｍｍｏｌ）及びピリジン（１９０μＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を２時間撹拌した。塩化チオニル（１８０μＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体を窒素下でＤＭＦ（６ｍＬ）中に溶解した。アシル中間体の溶液を、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（４００ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（３２０μＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１７時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解し、水（３０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を１０％クエン酸（水溶液）（２×１５ｍＬ）、ブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、次いで乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕し、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を淡褐色固体として得た（４１ｍｇ、５％）；m/z = 378.8, 380.8 $(MH)^+$。
【０３５３】
中間体３２
６－［（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド
６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（５００ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、（２－メトキシエチル）（メチル）アミン（６３６ｍｇ、７．１４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．２３ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。追加の（２－メトキシエチル）（メチル）アミン（６３６ｍｇ、７．１４ｍｍｏｌ）を加え、反応を１００℃でさらに７時間加熱した。その後、反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（３×５０ｍＬ）及びブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して標記化合物を白色固体として得た（５８０ｍｇ、７８％）；m/z 210.0 $(MH)^+$。
【０３５４】
中間体３３
ｔｅｒｔ－ブチル　３－カルバモイル－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート

１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］－３－フルオロアゼチジン－３－カルボン酸（文献法：Ｆａｍｉｎｇ　Ｚｈｕａｎｌｉ　Ｓｈｅｎｑｉｎｇ，１０２７３１３６２，２０１２年１０月１７日より入手）（１．００ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＭＦ（２００μｌ、２．６０ｍｍｏｌ及び塩化オキサリル（４９０μｌ、５．７０ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で加えた。得られた溶液を０℃で２時間撹拌した後、アンモニア水（２．２８ｍｌ、２２．８１ｍｍｏｌ）を溶液に滴加した。０℃でさらに３０分間撹拌後、反応を室温に温まらせた。１時間の撹拌後、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈した。有機相を水洗し（３×３０ｍＬ）、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を黄色固体として得た（９９０ｍｇ、９９％）；$m/z = 162.9 (MH-{}^{t}Bu)^+$。

【０３５５】

中間体３４

３－シクロブチルプロパンアミド

３－シクロブチルプロパン酸（９８４ｍｇ、７．６７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（１．００ｍＬ、７．６７ｍｍｏｌ）及びエチル　クロロホルメート（７３１μＬ、７．６７ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で滴加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。アンモニア水（７６９μＬ、７．６７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応を１時間かけて室温に温まらせた。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３×１００ ｍＬ）及び１０％$NaHCO_3$（水溶液）（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた水性相を１０％クエン酸（水溶液）（１０ｍＬ）で酸性化した後、ＤＣＭ（３×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を白色固体として得た（５４８ｍｇ、５６％）；$m/z = 128.0 (MH)^+$。

【０３５６】

中間体３５

３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）プロパンアミド

３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）プロパン酸（１．００ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＭＦ（８０μｌ、１．０４ ｍｍｏｌ）及び塩化オキサリル（７１９μｌ、８．３２ｍｍｏｌ）をアルゴン下０℃で滴加した。反応を３時間かけて室温に温まらせた後、濃縮した。残渣をＤＣＭ中に溶解し、０℃に冷却し、得られた溶液をアンモニアガスで飽和した。反応混合物を２時間撹拌した後、濃縮した。残渣を水で希釈し、得られた沈殿物をろ過により回収し、標記化合物を白色固体として得た（６９０ｍｇ、６６％）；1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.35 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.53 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)。

【０３５７】

中間体３６

３－メタンスルホニルベンズアミド

３－メタンスルホニル安息香酸（１．５０ｇ、７．４９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＭＦ（１４４μｌ、１．８７ｍｍｏｌ）及び塩化オキサリル（１．２９ｍｌ、１４．９８ ｍｍｏｌ）をアルゴン下０℃で滴加した。反応を３時間かけて室温に温まらせた後、濃縮した。残渣をＴＨＦ中に溶解し、０℃に冷却し、得られた溶液をアンモニアガスで飽和した。反応混合物を２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＭｅＯＨ／ＤＣＭで希釈し、得られた沈殿物をろ過により除去した。ろ液を濃縮して、標記化合物を白色固体として得た（７５０ｍｇ、４２％）；$m/z = 200.3 (MH)^+$。

【０３５８】

中間体３７

４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン

５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３－ブロモベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（６２％）；$m/z = 211.8, 213.8 (MH)^+$　。

【０３５９】

中間体３８
２－アミノ－５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－４－カルボニトリル
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、２，３－ジアミノ－６－クロロベンゾニトリル（文献法：ＰＣＴ国際特許出願第２００３０５１２７７号、２００３年６月２６日より入手）を用いた（６０％）；m/z = 192.9, 194.9 $(MH)^+$。

【０３６０】
中間体３９
４－フルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３－フルオロベンゼン－１，２－ジアミン（文献法：ＰＣＴ国際特許出願第２００２００８２２４号、２００２年１月３１日より入手）を用いた（４３％）；m/z = 151.9 $(MH)^+$。

【０３６１】
中間体４０
４，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３，５－ジメチルベンゼン－１，２－ジアミン（文献法：ＰＣＴ国際特許出願第２００３００８４１３号、２００３年１月３０日より入手）を用いた（定量的収率）；m/z = 162.0 $(MH)^+$。

【０３６２】
中間体４１
４－クロロ－５－フルオロ－３Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン
ＢｒＣＮ（１９８ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２ｍＬ）中溶液を、３－クロロ－４－フルオロベンゼン－１，２－ジアミン（文献法：Ｏｒｉｅｎｔａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００７，２３，５７１－５７６より入手）（３００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ／Ｈ２Ｏ（１１：１、８ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で滴加した。１８時間の撹拌後、反応混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）（３０ｍＬ）で希釈した。沈殿物をろ過により除去し、ろ液を濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、超音波処理し、ろ過し、水洗して、標記化合物を橙褐色固体として得た（１１０ｍｇ、３２％）；m/z = 185.9, 187.9 $(MH)^+$。

【０３６３】
中間体４２
５－クロロ－４－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、４－クロロ－３－メチルベンゼン－１，２－ジアミン（文献法：米国特許出願公開第２００６０１１１４１６号、２００６年５月２５日より入手）を用いた（９９％）；m/z = 181.9, 183.9 $(MH)^+$。

【０３６４】
中間体４３
４－クロロ－３－フルオロベンゼン－１，２－ジアミン
マイクロ波管に、１，３－ジクロロ－２－フルオロ－４－ニトロベンゼン（２．００ｇ、９．５２ｍｍｏｌ）、フェニルメタンアミン（４．１７ｍＬ、３８．１ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）を装入した。反応混合物をマイクロ波の中、８０℃で３時間加熱した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）中に溶解し、０．５Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２０ｍＬ）で洗浄し、次いでブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。

【０３６５】
残渣をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中に溶解し、フラスコを排気し、窒素でフラッシングした（×３）。１０％Ｐｄ／Ｃ（６０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を撹拌溶液に加えた。フラス

コを排気し、窒素でフラッシングした（×３）後、排気して水素でフラッシングした（×３）。１８時間の撹拌後、反応をセライトを通してろ過し、ＥｔＯＨで濯ぎ、濃縮して、粗生成物を褐色固体として得た。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中２０～６０％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物を赤褐色固体として得た（６５５ｍｇ、７２％）；m/z = 160.9, 162.9 $(MH)^+$。

【０３６６】

中間体４４

５－クロロ－４－フルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン

５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、４－クロロ－３－フルオロベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（９９％）；m/z = 185.9, 187.9 $(MH)^+$。

【０３６７】

中間体４５

２－フルオロ－３－メトキシ－６－ニトロアニリン

マイクロ波管に、２，３－ジフルオロ－１－メトキシ－４－ニトロベンゼン（１．００ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ中７Ｍのアンモニア（１５ｍＬ）を装入した。反応混合物をマイクロ波の中、８０℃で４０分間加熱した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して、標記生成物を黄色固体として得た（０．９７ｇ、９９％）；m/z = 186.9 $(MH)^+$。

【０３６８】

中間体４６

３－フルオロ－４－メトキシベンゼン－１，２－ジアミン

２－フルオロ－３－メトキシ－６－ニトロアニリン（０．９７ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）とＭｅＯＨ（２５ｍＬ）を入れたフラスコを排気し、窒素でフラッシングした（×３）。次に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１１２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を撹拌溶液に加えた。フラスコを排気し、窒素でフラッシングした（×３）後、排気して水素でフラッシングした（×３）１８時間の撹拌後、反応をセライトを通してろ過し、ＭｅＯＨで濯ぎ、濃縮して、標記化合物を褐色固体として得た（８２２ｍｇ、９７％）。 m/z = 157.0 $(MH)^+$。

【０３６９】

中間体４７

４－フルオロ－５－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン

ＢｒＣＮ（６４０ｍｇ、６．０４ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２ｍＬ）中溶液を、３－フルオロ－４－メトキシベンゼン－１，２－ジアミン（８２０ｍｇ、５．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で滴加した。１８時間の撹拌後、反応混合物を濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$（水溶液）（２０ｍＬ）で希釈し、超音波処理した。沈殿物をろ過により回収し、水洗して、標記化合物を赤色固体として得た（９７０ｍｇ、定量的収率）；m/z = 182.0 $(MH)^+$。

【０３７０】

中間体４８

７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン

ＢｒＣＮのＭｅＣＮ中５Ｍ溶液（０．８７ｍＬ、４．３５ｍｍｏｌ）を、３－（トリフルオロメチル）ベンゼン－１，２－ジアミン（７００ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ／水（５：１、１４ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で滴加した。１４時間の撹拌後、反応混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）（１０ｍＬ）で希釈した。沈殿物をろ過により回収し、水（２０ｍＬ）及びジエチルエーテル（４０ｍＬ）で洗浄して、標記化合物を黄色固体として得た（５４０ｍｇ、６６％）；m/z = 202.1 $(MH)^+$。

【０３７１】

中間体４９

４－（メチルスルファニル）－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン

５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３－（メチルスルファニル）ベンゼン－１，２－ジアミン（文献法：Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００５，４８，８２５３－８２６０より入手）を用いた（９９％）；m/z = 178.0 $(MH)^+$。

【０３７２】

中間体５０

（４Ｓ）－４－ベンジル－３－（３－シクロペンチルプロパノイル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン

（４Ｓ）－４－ベンジル－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１．００ｇ、５．６４ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、ヘキサン中２．５Ｍのｎ－ブチルリチウム（２．２６ｍＬ、５．６５ｍｍｏｌ）を、窒素下－７８℃で滴加した。反応を－７８℃で1時間撹拌した後、３－シクロペンチルプロパノイル・クロリド（８６４μｌ、５．６４ｍｍｏｌ）を滴加した。反応を室温に温まらせ、さらに1時間撹拌した。反応を０℃の飽和NH_4Cl（水溶液）（２５ｍＬ）でクエンチングし、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中３３％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（１．５５ｇ、９０％）；m/z = 302.0 $(MH)^+$。

【０３７３】

中間体５１

（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［（２Ｓ）－２－（シクロペンチルメチル）プロパノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン

（４Ｓ）－４－ベンジル－３－（３－シクロペンチルプロパノイル）－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１．５０ｇ、４．９８ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（６０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＨＦ中１ＭのＮａＨＭＤＳ（７．４７ｍＬ、７．４７ｍｍｏｌ）を、窒素下－７８℃で滴加した。反応を－７８℃で３０分間撹拌した後、ヨードメタン（９３０μｌ、１４．９３ｍｍｏｌ）を滴加した。－７８℃で３時間後、反応を室温に温まらせた。さらに２時間撹拌後、反応を０℃の飽和NH_4Cl（水溶液）でクエンチングした。室温に温まったら、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中０～４０％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（１．０３ｇ、６５％）；m/z = 316.2 $(MH)^+$。

【０３７４】

中間体５２

（２Ｓ）－３－シクロペンチル－２－メチルプロパン酸

（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［（２Ｓ）－２－（シクロペンチルメチル）プロパノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１．００ｇ、３．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、水酸化リチウム一水和物（５３２ｍｇ、１２．６８ｍｍｏｌ）、次いで過酸化水素（５７０μｌ、１９．０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌後、半分の体積に濃縮した。ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）及び１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２５ｍＬ）を加え、有機相をブラインで洗浄した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍｌ）中に溶解し、１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）で抽出した。水性相を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ３に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を無色油として得た（３９５ｍｇ）；m/z = 178.0 $(M+Na)^+$。

【０３７５】

中間体５３

（２Ｓ）－３－シクロペンチル－２－メチルプロパンアミド

（２Ｓ）－３－シクロペンチル－２－メチルプロパン酸（３９５ｍｇ、２．５３ｍｍｏ

ｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＭＦ（１００μｌ、１．３０ｍｍｏｌ）及び塩化オキサリル（２７１μｌ、３．１６ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で加えた。反応混合物を０℃で３時間撹拌後、アンモニア水（１．２７ｍｌ、１２．６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温に温まらせ、さらに２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×５０ｍＬ）及び１０％クエン酸（水溶液）（２×５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた水性物をＤＣＭ（５０ ｍＬ）で逆抽出した後、有機抽出物を合わせ、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（２９４ｍｇ、７５％）；$m/z = 156.0\ (MH)^+$。

【０３７６】

中間体５４

（２Ｓ）－１－メタンスルホニルピロリジン－２－カルボキサミド

（２Ｓ）－１－メタンスルホニルピロリジン－２－カルボン酸（１．００ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７５ｍＬ）中溶液に、エチル　クロロホルメート（５１０μＬ、５．１８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６９０μＬ、５．１８ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。アンモニア水（１．５５ｍＬ、１５．５３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を１時間撹拌した後、ＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、水（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、超音波処理してろ過した。ろ液を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を薄茶色固体として得た（４１５ｍｇ、３８％）；$m/z = 192.9\ (MH)^+$。

【０３７７】

中間体５５

ジアステレオマー混合物。（Ｓ）－｛［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝（フェニル）メチル　アセテート

（Ｓ）－カルバモイル（フェニル）メチル　アセテート（文献法：Ｏｒｇ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．２０１１，９，３０１１－３０１９より入手）（０．６３ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１．２２ｇ、７．８２ｍｍｏｌ）、次いでピリジン（３１５μｌ、３．９１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。溶液を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（２８４μｌ、３．９１ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、反応混合物を０℃でさらに１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（５２５ｍｇ、３．２６ ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に加え、次いでトリエチルアミン（５４６μｌ、３．９１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（４×５０ｍＬ）、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を逆相Ｃ１８クロマトグラフィーにより、酸性溶離液を用いて精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として、ジアステレオマー混合物として得た（５３６ｍｇ、３６％）；$m/z = 461.0\ (MH)^+$

中間体５６

３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－９－｛２－［トリス（プロパン－２－イル）シリル］エチニル｝－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（２３９９８６）

マイクロ波管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２

２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（２．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（９．２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、ＰＰｈ$_3$（１１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、脱気ＤＭＦ（１ｍＬ）、エチニルトリス（プロパン－２－イル）シラン（１２１μＬ、０．５４ｍｍｏｌ）及びジエチルアミン（３４６μＬ、３．２７ｍｍｏｌ）を装入した。反応をマイクロ波の中、１２０℃で３５分間撹拌した。反応を濃縮した。残渣をＤＣＭ（１５ｍＬ）中に溶解し、水（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～２％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を褐色油として得た（１００ｍｇ、４９％）；ｍ/ｚ＝561.2 (MH)$^+$。

【０３７８】

中間体５７

４－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２３９９９１）

５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３－（トリフルオロメトキシ）ベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（９１％）；ｍ/ｚ＝218.0 (MH)$^+$。

【０３７９】

中間体５８

４－ヨード－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２３９９９５）

４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１．００ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）のジオキサン（２５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、ヨウ化カリウム（１．５７ｇ、９．４３ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（９０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ’－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（１０２μＬ、０．９４ｍｍｏｌ）を加えた。最初に反応を１００℃で２時間加熱した。次に、反応を１２５℃でさらに３８時間加熱した。この間に追加のヨウ化カリウム（２．３５ｇ、１４．１５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１８０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ’－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（２０４μＬ、１．８８ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。次に、反応を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）で希釈した。得られた沈殿物をろ過により除去し、水性相をＩＰＡ／ＣＨＣｌ$_3$（１：１、２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を紫色固体として得た（７７５ｍｇ、６４％）；ｍ/ｚ＝259.9 (MH)$^+$。

【０３８０】

中間体５９

フェニル　３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート（２３９９９６）

封管に、３－シクロペンチル－Ｎ－［９－ヨード－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（２００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、無水ＭｅＣＮ（２ｍＬ）、酢酸パラジウム（II）（９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウム・テトラフルオロボレート（４６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を装入した。反応を脱気し、ギ酸フェニル（１０８μＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を加え、次いでトリエチルアミン（１３７μＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を加えた。反応を窒素でフラッシングし、封をして、８０℃で１６時間撹拌した。反応を室温に放冷して、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）中に溶解し、飽和クエン酸（水溶液）（２×７ｍＬ）、水（７ｍＬ）及びブライン（７ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～２％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を黄色固体として得た（６５ｍｇ、６４％）；ｍ/ｚ＝501.2 (MH)$^+$。

【０３８１】
中間体６０
４－ブロモ－６－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２３９９１６）
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３－ブロモ－５－クロロベンゼン－１，２－ジアミン（文献法：ＰＣＴ国際特許出願第２０１３０６７２６０号により入手）を用いた（８４％）； m/z = 245.8, 247.8 $(MH)^+$。
【０３８２】
中間体６１
６－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２３９９２６）
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、５－ブロモ－３－フルオロベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（定量的収率）；m/z = 229.8, 231.8 $(MH)^+$。
【０３８３】
中間体６２
６－クロロ－５－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２３９９４１）
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、４－クロロ－５－メトキシベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（６１％）；m/z = 198.0, 199.9 $(MH)^+$。
【０３８４】
中間体６３
２－ブロモ－３－メトキシ－６－ニトロアニリン（２３９９３３）
２－ブロモ－３－フルオロ－６－ニトロアニリン（１．００ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４３ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、ＭｅＯＨ中５．４ＭのＮａＯＭｅ（１．７ｍＬ、９．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応を９０℃で１時間加熱した後、濃縮した。残渣を水で希釈した。得られた沈殿物をろ過により回収し、水洗して、標記化合物を黄色固体として得た（１．０５ｇ、定量的収率）； m/z = 246.9, 248.8 $(MH)^+$。
【０３８５】
中間体６４
３－ブロモ－４－メトキシベンゼン－１，２－ジアミン（２３９９３３）
２－ブロモ－３－メトキシ－６－ニトロアニリン（１．１５ｇ、４．６６ｍｍｏｌ）及び塩化スズ（II）二水和物（５．２５ｇ、２３．２８ ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（４７ｍＬ）中撹拌懸濁液を８０℃で１時間加熱した。反応を室温に放冷し、ｐＨを、５Ｍ ＮａＯＨ（水溶液）を用いてｐＨ１４に調整した。得られた懸濁液を１５分間撹拌した後、ＥｔＯＡｃで濯ぎながらＣｅｌｉｔｅ™を通してろ過した。ろ液からの有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を黄色固体として得た（９７０ｍｇ、９６％）； m/z = 216.9, 218.9 $(MH)^+$。
【０３８６】
中間体６５
４－ブロモ－５－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２３９９３３）
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、３－ブロモ－４－メトキシベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（５８％）；m/z = 241.9, 243.9 $(MH)^+$。
【０３８７】
中間体６６

５－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２３９９３７）
５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの製造手順を使用したが、４，５－ジクロロベンゼン－１，２－ジアミンの代わりに、４－ブロモ－３－フルオロベンゼン－１，２－ジアミンを用いた（７３％）；m/z = 229.8, 231.8 $(MH)^+$。

【０３８８】

中間体６７

エチル　（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパノエート（２３９９４９／２３９９５２）

水素化ナトリウム（６０％、０．６１ｇ、１５．２４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、窒素下０℃で、エチル　（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロパノエート（１．５０ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を加えた。反応を０℃で３０分間撹拌した。次に、４－ブロモ－２－メチル－２－ブテン（２．２７ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を滴加し、反応混合物を室温に温まらせた。１８時間後、反応を水（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を褐色油として得た（２．００ｇ、８１％）；^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 1.24 (t, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.88 (dd, 1H), 3.93 (q, 1H), 4.06 (dd, 1H),4.12 - 4.20 (m, 2H), 5.28 -5.35 (m, 1H)。

【０３８９】

中間体６８

（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパン酸（２３９９４９／２３９９５２）

エチル　（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパノエート（６００ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃で、ＬｉＯＨ．H_2O（６０９ｍｇ、１４．５０ｍｍｏｌ）の水（５ｍＬ）中溶液を加えた。反応を室温で１８時間撹拌した。反応をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）で抽出した。水性層を３Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ１に酸性化した後、ＥｔＯＡｃ（４×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を黄色液体として得た（４４０ｍｇ、８６％）；^1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ 1.43 (d, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 3.95 - 4.17 (m, 3H), 5.34 (ddt, 1H), 11.09 (s, 1H)。

【０３９０】

中間体６９

（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミド（２３９９４９／２３９９５２）

（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパン酸（４００ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、塩化オキサリル（３９１μＬ、４．５１ｍｍｏｌ）を滴加した。ＤＭＦ（２滴）を加え、反応を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）中に溶解した。得られた溶液を、アンモニア水（１．３０ｍＬ、１１．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に滴加した。反応を室温で１８時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に溶解し、水（２０ｍＬ）で洗浄した。水性層をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を黄色固体として得た（２００ｍｇ、５４％）；^1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ 1.40 (d, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.86 (q, 1H), 4.04 (d, 2H), 5.27 - 5.40 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H)。

【０３９１】

中間体７０

（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミド（２３９９４９／２３９９５２）

アミドの（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミド（１８０ｍｇ、１．１４５ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、ピリジン（９３μＬ、１．１５ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３５８ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１．５時間撹拌した。塩化チオニル（８４μＬ、１．２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体を窒素下でＤＭＦ（３ｍＬ）中に溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１５４ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液を加え、次いでトリエチルアミン（１６０μＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応を２日間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ中に溶解し、ブラインで洗浄した。水性層をＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中に溶解した。得られた沈殿物をろ過により除去した。ろ液を濃縮して、標記化合物をオレンジ色固体として得た（２７０ｍｇ、６７％）；m/z = 425.1 $(MH)^+$。

【０３９２】

中間体７１

エチル　（２Ｒ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパノエート（２３９９５８／２３９９５９）

エチル　（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパノエートの製造手順を使用したが、エチル　（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロパノエートの代わりに、エチル　（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロパノエートを用いた（８４％）；^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 1.25 (t, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.69 - 1.72 (m, 3H), 3.90 (dd, 1H), 3.95 (q, 1H), 4.04 - 4.09 (m, 1H), 4.12 - 4.23 (m, 2H), 5.30 - 5.35 (m, 1H)。

【０３９３】

中間体７２

（２Ｒ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパン酸（２３９９５８／２３９９５９）

（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパン酸の製造手順を使用したが、エチル　（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパノエートの代わりに、エチル　（２Ｒ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパノエートを用いた（９１％）；^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ 1.45 (d, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.97 - 4.18 (m, 3H), 5.30 - 5.40 (m, 1H), 8.36 (s, 1H)。

【０３９４】

中間体７３

（２Ｒ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミド（２３９９５８／２３９９５９）

（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミドの製造手順を使用したが、エチル　（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパン酸の代わりに、（２Ｒ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパン酸を用いた（２９％）；^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ 1.34 (d, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.80 (q, 1H), 3.98 (d, 2H), 5.16 - 5.38 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.56 (s, 1H)。

【０３９５】

中間体７４

（２Ｒ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミド（２３９９５８／２３９９５９）

（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミドアミドの製造手順を使用したが、（２Ｓ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミドの代わりに、（２Ｒ）－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミドを用いた（６８％）；m/z = 425.0 $(MH)^+$。

【０３９６】

中間体７５

（２Ｒ）－２－（３－クロロフェノキシ）プロパンアミド（２３９９６８／２９９６９）

（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロパンアミド（５００ｍｇ、５．６１ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、メタンスルホニルクロリド（４３４μＬ、５．６１ｍｍｏｌ）を加え、次いでトリエチルアミン（７８３μＬ、５．６１ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温に温まらせ、１時間撹拌した。反応を水で希釈し、有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。残渣を無水アセトニトリル（５０ｍＬ）中に溶解し、３－クロロフェノール（７２１ｍｇ、５．６１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（７７６ｍｇ、５．６１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を７０℃で１６時間加熱した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（２２０ｍｇ、２０％）；m/z = 200.2, 202.3 $(MH)^+$。

【０３９７】

中間体７６

（２Ｓ）－２－シクロヘキシルプロパンアミド（２３９９８５）

［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］（シクロヘキシル）酢酸（５００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、ＤＭＦ（２滴）と、それに続いて塩化チオニル（０．２５ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で１．５時間撹拌後、濃縮した。残渣を無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中に溶解した。反応を０℃に冷却し、ＴＨＦ中０．５Ｍアンモニア（３２ｍＬ）を加えた。反応を室温に温まらせ、２．５日間撹拌した。反応を濃縮した。残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）中に溶解し、水（３０ｍＬ）で洗浄した。水性層をＤＣＭ（３０ｍＬ）及びＩＰＡ／$CHCl_3$（１：１、３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＥｔＯＡｃ中で粉砕し、標記化合物を白色固体として得た（１５０ｍｇ、３１％）；m/z = 156.0 $(MH)^+$。

【０３９８】

中間体７７

エチル　（２Ｓ）－２－（シクロペンタ－１－エン－１－イルメトキシ）プロパノエート（２３９９９７／２３９９９８）

水素化ナトリウム（６０％、０．８１ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３５ｍＬ）中撹拌懸濁液に、窒素下０℃で、エチル　（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロパノエート（２．００ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。１－（ブロモメチル）シクロペンタ－１－エン（文献法：Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２０１３，１３５，１０７６９－１０７７５より入手）（３．２７ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を、反応混合物に０℃で滴加した。次いで、

反応を室温に温まらせ、１８時間撹拌した。水（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）を反応混合物に加えた。水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中５～３０％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物を黄色として得た（１．７５ｇ、５０％）；^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 1.31 (t, 3H), 1.42 (d, 3H), 1.86 - 1.98 (m, 2H), 2.29 - 2.39 (m, 4H), 3.97 - 4.04 (m, 2H), 4.16 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.26 (m, 2H), 5.64 - 5.70 (m, 1H)。

【０３９９】

中間体７８

（２Ｓ）－２－（シクロペンター１－エン－１－イルメトキシ）プロパン酸（２３９９９７／２３９９９８）

エチル （２Ｓ）－２－（シクロペンター１－エン－１－イルメトキシ）プロパノエート（１．７５ｇ、８．３９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１２ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中溶液に、７．５Ｍ ＮａＯＨ（水溶液）（１．３４ｍＬ、１０．１ｍｍｏｌ）を滴加した。反応を室温で３時間撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させ、残渣のｐＨを１Ｍ ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ１に調整した。酸性水溶液をＥｔＯＡｃ（４×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を黄色油として得た（１．０９ｇ、７６％）；^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 1.48 (d, 3H), 1.89 - 2.00 (m, 2H), 2.28 - 2.42 (m, 4H), 4.07 (q, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 5.66 - 5.74 (m, 1H)。

【０４００】

中間体７９

（２Ｓ）－２－（シクロペンター１－エン－１－イルメトキシ）プロパンアミド（２３９９９７／２３９９９８）

（２Ｓ）－２－（シクロペンター１－エン－１－イルメトキシ）プロパン酸（１．１０ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中撹拌懸濁液に、塩化オキサリル（８３２μＬ、９．６９ｍｍｏｌ）を滴加した。ＤＭＦ（２滴）を加え、反応を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＤＣＭ（１５ｍＬ）中に溶解し、アンモニア水（３ｍＬ）を加えた。反応を室温で３０分間撹拌した後、濃縮した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）中に溶解し、水洗した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を褐色固体として得た（１．１５ｇ、定量的収率）；^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 1.43 (d, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.24 - 2.43 (m, 4H), 3.91 (q, 1H), 4.04 - 4.19 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.57 (s, 1H)。

【０４０１】

中間体８０

フェニル １１－クロロ－３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート（２４００１５）

フェニル ３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレートの製造手順を使用したが、３－シクロペンチル－Ｎ－［９－ヨード－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミドの代わりに、Ｎ－［１１－クロロ－９－ヨード－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミドを用いた。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３９％）；m/z = 535.2, 537.2 $(MH)^+$

。

【０４０２】

中間体８１

２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－カルボニトリル（２４００３２）

水素化ナトリウム（６０％、３４７ｍｇ、８．６６ｍｍｏｌ）の無水ジオキサン（１０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、０℃で、２－メトキシエタン－１－オール（５４９ｍｇ、７．２２ｍｍｏｌ）の無水ジオキサン（５ｍＬ）中溶液を滴加した。反応を室温に温まらせ、２時間撹拌した。２－クロロピリジン－４－カルボニトリル（１．００ｇ、７．２２ｍｍｏｌ）の無水ジオキサン（５ｍＬ）中溶液を反応混合物に０℃で滴加した後、室温で２０時間撹拌した。反応を水（４０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈した。水性相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を粗生成物に加えた。得られた沈殿物をろ過により除去し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物を緑色油として得た（２５５ｍｇ、２０％）；$m/z = 179.0\ (MH)^+$。

【０４０３】

中間体８２

２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－カルボキサミド（２４００３２）

２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－カルボニトリルの水／ＥｔＯＨ（１：１、４ｍＬ）中撹拌溶液に、２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（０．６５ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）及び２８％H_2O_2（水溶液）（０．１４ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温で１８時間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$（水溶液）（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。水性相をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を黄色固体として得た（１８０ｍｇ、７３％）；$m/z = 197.0\ (MH)^+$。

【０４０４】

中間体８３

フェニル　３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート（２４００２６）

封管に、３－シクロペンチル－Ｎ－［９－ヨード－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（６５％、３００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、無水ＭｅＣＮ（２ｍＬ）、酢酸パラジウム（II）（８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウム・テトラフルオロボレート（４２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を装入した。反応を脱気し、ギ酸フェニル（０．１ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）を加え、次いでトリエチルアミン（１５７μＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を加えた。反応を窒素でフラッシングし、封をして８０℃で１６時間撹拌した。追加の酢酸パラジウム（II）（８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウム・テトラフルオロボレート（４２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ギ酸フェニル（０．１ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１５７μＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を加えた。反応を窒素でフラッシングし、封をして８０℃でさらに６時間撹拌した。反応を室温に放冷して、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）中に溶解し、飽和クエン酸（水溶液）（１５ｍＬ）で洗浄した。水性層をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（１５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を逆相Ｃ１８クロマトグラフィーにより、酸性溶離液を用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（１１５ｍｇ、５８％）；$m/z = 531.2\ (MH)^+$。

【０４０５】

実施例１

６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４７１）

６－クロロピリジン－２－カルボキサミド（１．００ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（１．０５ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）及びエチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソ－プロパノエート（１．７３ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）をアルゴン下で滴加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（０．９５ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温でさらに１６時間撹拌した後、濃縮し、アシルイミン中間体を得た。このアシルイミン中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解し、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２．０３ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（１．８０ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応をブライン（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水洗し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（０．６ｇ、２２％）；$m/z = 423.4, 425.4\ (MH)^+$。

【０４０６】

実施例２

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４７２）

６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（７００ｍｇ、４．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）中溶液に、エチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（６２９μＬ、４．７５ｍｍｏｌ）及びピリジン（３８３μＬ、４．７５ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（３４４μＬ、４．７５ｍｍｏｌ）を滴加した。撹拌をさらに２．５時間続けた後、反応を濃縮し、アシルイミン中間体を得た。得られたアシルイミン中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解し、そして５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（５１９ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に加えた。トリエチルアミン（０．３５ｍｌ、２．５６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応をブライン（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水洗し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（３００ｍｇ、２５％）；$m/z = 448.4, 450.4(MH)^+$。

【０４０７】

実施例３

Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３８１２８）

ベンズアミド（１．００ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（６６６μＬ、８．２６ｍｍｏｌ）と、次にメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１．２９ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）を窒素下で滴加した。得られた溶液を窒素下で３０分間撹拌した後、塩化チオニル（０．６０ｍＬ、８．２６ｍｍｏｌ）を加え、溶液を室温でさらに１時間撹拌した。１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１．１０ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１０ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、溶液を室温で６時間、次いで５０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（３×５０ｍＬ）

で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中２０～５０％ＥｔＯＡｃで溶離して精製し、次いで自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、標記化合物を白色固体として得た（１２ｍｇ、０．４％）。

【０４０８】

実施例４

２－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド（ＡＢＲ　２３８８８３）

２－シクロヘキシルアセトアミド（４２５ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（２４３μＬ、３．０１ｍｍｏｌ）及びメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４７０ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。得られた溶液を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（２１８μＬ、３．０１ｍｍｏｌ）を、窒素下０℃で、溶液に滴加した。反応混合物を室温に温まらせた後、さらに１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮してアシルイミン中間体を得た。これを更なる精製をせずに使用した。

【０４０９】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中アシルイミン中間体（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の一部に、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（９５ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、次いでトリエチルアミン（９５μＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素下室温で３時間撹拌した後、濃縮した。得られた褐色油を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（５８ｍｇ、２２％）。

【０４１０】

実施例５

３－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８７９８）

３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド（１．００ｇ、６．３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（５１０μＬ、６．３２ｍｍｏｌ）と、次にメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（６４９μＬ、６．３２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（４５９μＬ、６．３２　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４８時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）中に溶解し、セライトのショートパッドを通してろ過した。ろ液を濃縮してアシルイミン中間体（１．２ｇ）を得た。これを更なる精製をせずに使用した。ＤＭＦ（３ｍＬ）中アシルイミン中間体（２５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の一部に、２－アミノベンズイミダゾール（１１２ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１０９μＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素下室温で１６時間撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（９８ｍｇ、３０％）。

【０４１１】

実施例６

Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（ピロリジン－１－イル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８７９９）

３－（ピロリジン－１－イル）プロパンアミド（文献法（Ｙｏｕら，２００８）に従って製造）（１．００ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（５６７μＬ、７．０３ｍｍｏｌ）と、次にメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（７２２μＬ、７．０３ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（５１０μＬ、７．０３ｍｍｏｌ）を

加えた。反応混合物を室温でさらに６時間撹拌した後、濃縮し、アシルイミン中間体（１．７８ｇ）を得た。これを更なる精製をせずに使用した。ＤＭＦ（３ｍＬ）中アシルイミン中間体（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）の一部に、２－アミノベンズイミダゾール（９５ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、次いでトリエチルアミン（９２μＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解し、水（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（４９ｍｇ、１８％）。

【０４１２】

実施例７

３－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８１６）

Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパ－２－エナミド（２５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び４－ヨードオキサン（８０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）の混合物中撹拌溶液に、亜鉛末（１０１．０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（９８．２ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で５時間超音波処理した。反応混合物をセライトを通してろ過し、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で洗浄した。ろ液をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１７ｍｇ、１６％）。

【０４１３】

実施例８

２－ブロモ－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３８８０３）

２－ブロモベンズアミド（１７７ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（７１μＬ、０．８８ｍｍｏｌ）及びエチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（９０μＬ、０．８８ｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（６４μＬ、０．８８ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を１６時間撹拌した後、濃縮し、アシルイミン中間体を得た。このアシルイミン中間体をＤＭＦ（４ｍＬ）中に溶解し、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１１８ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（１１８μＬ、０．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応をブライン（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水洗し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨでの分取ＴＬＣにより精製し、標記化合物を褐色固体として得た（１０ｍｇ、３％）。

【０４１４】

実施例９

３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８７８９）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、２－ブロモベンズアミドの代わりに、３－シクロペンチルプロパンアミドを用いた。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーに

より、ＤＣＭ中２．５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（１２％）。

【０４１５】

実施例１０

３，５－ジメトキシ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３８８０２）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、２－ブロモベンズアミドの代わりに、３，５－ジメトキシベンズアミドを用いた。粗生成物は、分取ＴＬＣにより、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（２％）。

【０４１６】

実施例１１

６－メチル－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ピリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３８８４３）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、２－ブロモベンズアミドの代わりに、６－メチルピリジン－３－カルボキサミドを用いた。粗生成物は、分取ＴＬＣにより、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（２％）。

【０４１７】

実施例１２

３，５－ジクロロ－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３８８９５）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、２－ブロモベンズアミドの代わりに、３，５－ジクロロベンズアミドを用いた。粗生成物は、分取ＴＬＣにより、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（８％）。

【０４１８】

実施例１３

３－シクロヘキシル－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８２１９）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代わりに３－シクロヘキシルプロパンアミドを用い、塩化チオニルの添加後、反応混合物は１６時間ではなく２時間撹拌した。反応の第二段階において、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用い、反応は４時間ではなく１６時間撹拌した。粗生成物は、分取ＴＬＣにより、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（１０％）。

【０４１９】

実施例１４

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３８７８６）

メチル （Ｚ）－ベンゾイルイミノ－３，３，３－トリフルオロプロパノエート（１５０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）及び５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（９３ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（６０μＬ、０．５８ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解し、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（４７ｍｇ、２１％）。

【０４２０】

実施例１５

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド（ＡＢＲ ２３８７８７）

３－フェニルプロパンアミド（５００ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１５ｍＬ）中に溶解し、メチル ３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（５２３．０３ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）及びピリジン（２７０μＬ、３．３５ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を１時間撹拌した後、塩化チオニル（２４３μＬ、３．３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温でさらに１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をシリカのショートプラグを通してＥｔＯＡｃで溶離してろ過し、ろ液を濃縮してアシルイミン中間体（５０２ｍｇ）を得た。これを更なる精製をせずに使用した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（８４．１８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、トリエチルアミン（６７．１７μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）と、次にアシルイミン中間体（１５０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮し、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（７６ｍｇ、３５％）。

【０４２１】

実施例１６

３－（２－クロロフェニル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ ２３８９０８）

３－（２－クロロフェニル）プロパンアミド（５００ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、メチル ３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４２５ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）と、次にピリジン（２２０μＬ、２．７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、塩化チオニル（１９８μＬ、２．７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣を、セライトと、その次にシリカのショートパッドを通してＥｔＯＡｃで溶離してろ過し、ろ液を濃縮してアシルイミン中間体を黄色油として得た（８５０ｍｇ）。これを更なる精製をせずに使用した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、アシルイミン中間体の一部（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）と、次にトリエチルアミン（４１μＬ、０．３１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温でさらに８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、標記化合物を薄茶色固体として得た（３０ｍｇ、２１％）。

【０４２２】

実施例１７

３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），

６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３９３４０）
　３，５－ジクロロベンズアミド（３００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（１２７μＬ、１．５８ｍｍｏｌ）と、次にメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３７０ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、０℃に冷却した。塩化チオニル（１１５μＬ、１．５８ｍｍｏｌ）を滴加し、溶液をこの温度でさらに１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、窒素下でシリカのショートパッドに通した（ＥｔＯＡｃで溶離）。ろ液を直ちに蒸発させ、残ったアシルイミン中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に溶解した。この溶液に５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１９１ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（２１０μＬ、１．５８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を３時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）中に溶解し、水（２×３０ｍＬ）及びブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ法）により精製し、所望生成物を白色固体として得た（４５ｍｇ、６％）。

【０４２３】

　実施例１８

　Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－４－フェニルベンズアミド（ＡＢＲ　２３９０７８）
　４－フェニルベンズアミド（２５０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１９８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）と、次にピリジン（１０２μＬ、１．２７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、０℃に冷却した。塩化チオニル（９２μＬ、１．２７ｍｍｏｌ）を滴加し、反応を室温に温まらせた。反応をさらに２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をシリカのショートパッドを通してＥｔＯＡｃで溶離してろ過し、ろ液を濃縮して、アシルイミン中間体を得た。このアシルイミン中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に溶解し、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２０４ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（１７７μＬ、１．２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で、次いで８０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物を濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨで溶離して精製し、次いで自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、標記化合物を白色固体として得た（３８ｍｇ、６％）。

【０４２４】

　実施例１９

　４－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ブタンアミド（ＡＢＲ　２３８８５４）
　オーブン乾燥させたフラスコに、Ｎ－［１０，１１－ジメチル－３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］プロパ－２－エナミド（８０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）と、次いでＥｔＯＨ（５ｍＬ）及び（ヨードメチル）シクロペンタン（９９ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を装入した。次に、亜鉛末（９３ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（９０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、次いで水（１．５ｍＬ）を加えた。反応混合物を窒素で２分間脱気した後、懸濁液を室温で６時間、超音波浴(sonic bath)に入れた。反応混合物に、更なるヨウ化銅（９０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、亜鉛末（９３ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）及び（ヨードメチル）シクロペンタン（９９ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を装入し、反応をさらに３時間超音波処理した。反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、さらにＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した。有機ろ液を濃縮し、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中５～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、次いで自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合

物を薄茶色固体として得た（１１ｍｇ、１１％）。

【０４２５】

実施例２０

２－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド（ＡＢＲ　２３８８４）

オーブン乾燥させたフラスコに、２－シクロヘキシルアセトアミド（４２５ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）を加え、次いでＤＭＦ（１５ｍＬ）及びピリジン（２４３μＬ、３．０１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４７０ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）を溶液に加え、１時間撹拌した。塩化チオニル（２１８．４μＬ、３．０１ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で溶液に滴加した。反応混合物を室温に温まらせた後、さらに１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮してアシルイミン中間体を得た。これを更なる精製をせずに使用した。そのアシルイミン中間体（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解し、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１１５ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（９５μＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応を高真空下で濃縮した後、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（１５０ｍｇ、５１％）。

【０４２６】

実施例２１

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３８９５０）

６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－カルボキサミド（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中溶液に、ピリジン（１８３μＬ、２．２７ｍｍｏｌ）、次いでメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３５４ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。溶液を室温で１時間撹拌した後、０℃に冷却した。塩化チオニル（１６５μＬ、２．２７ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温でさらに１６時間撹拌した後、濃縮した。得られたアシルイミン中間体（６４３ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）と５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２８９．３８ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を直ちにＤＭＦ（１０ｍＬ）中に溶解し、トリエチルアミン（０．２４ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）中で粉砕した。得られたオフホワイト色固体をろ過により回収した。粗固体の５０ｍｇサンプルを自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２５ｍｇ、３％）。

【０４２７】

実施例２２

１－シクロペンタンカルボニル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９２０８）

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド・ヒドロクロリド（９５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、シクロペンタンカルボニル・クロリド（２９μＬ、０．２４ｍｍｏｌ）と、次にトリエチルアミン（６３μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温まらせ、１６時間撹拌した。水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）を反応混合物に加え、５分間激しく撹拌した。層

を分離し、水性層をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）でさらに逆抽出した。合わせた有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、粗生成物（４種類の立体異性体の混合物を含有する）を褐色油として得た。これを、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈカラムを用い、CO_2及び０．１％ギ酸含有ＭｅＯＨの移動相を用いて精製し、標記化合物の一つの異性体を得た（立体化学不明）（６ｍｇ、６％）。

【０４２８】

実施例２３

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８８１４）

３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド（１．００ｇ、６．３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（５１０μＬ、６．３２ｍｍｏｌ）と、それに続きメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（６４９μＬ、６．３２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（４５９μＬ、６．３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに４８時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）中に溶解し、セライトのショートパッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、アシルイミン中間体（１．２ｇ）を得た。これを更なる精製をせずに使用した。アシルイミン中間体の一部（２５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）に、窒素下で、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１３６ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液と、次いでトリエチルアミン（１０９μＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＤＣＭ（２５ｍＬ）中に溶解し、水（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を淡黄色固体として得た（３６ｍｇ、１０％）。

【０４２９】

実施例２４

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド・ヒドロクロリド（ＡＢＲ　２３９０７７）

ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザ－トリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート（１１０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、エーテル中２ＭのＨＣｌ（１１４μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を窒素下で滴加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、濃縮して、標記化合物を白色固体として、立体異性体の混合物として得た（９４ｍｇ、９８％）。

【０４３０】

実施例２５

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド・ヒドロクロリド（ＡＢＲ　２３９２０５）

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（７１５ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）及びジエチルエーテル（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、エーテル中２ＭのＨＣｌ（１．４４ｍＬ、２．８８ｍｍｏｌ）を窒素下で滴加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応を濃縮し、ジエチルエ

ーテル（２×２０ｍＬ）と共沸させ、真空下で乾燥させて、標記化合物を塩酸塩として薄茶色固体として得た（６０９ｍｇ、９８％）。

【０４３１】

実施例２６

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９２２７）

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド・ヒドロクロリド（７５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、２－メトキシアセチル・クロリド（２３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）と、それに続いてトリエチルアミン（４６μＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で加えた。反応混合物を室温に温まらせた後、４時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を濃縮し、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、標記化合物を白色固体として得た（１７ｍｇ、２１％）。

【０４３２】

実施例２７

３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８７８８）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを、そして２－ブロモベンズアミドの代わりに、３－シクロペンチルプロパンアミドを用いた（１０％）。

【０４３３】

実施例２８

６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３８９１１）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを、そして２－ブロモベンズアミドの代わりに、６－クロロピリジン－３－カルボキサミドを用いた。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（１３％）。

【０４３４】

実施例２９

３－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８９９８）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２

－アミンの代わりに５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを、そして２－ブロモベンズアミドの代わりに、３－（２，６－ジクロロフェニル）プロパンアミドを用いた。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（３％）。

【０４３５】

実施例３０

２－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３９００４）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（３％）。

【０４３６】

実施例３１

６－（シクロヘキシルアミノ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９０２４）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを、そして２－ブロモベンズアミドの代わりに、６－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－３－カルボキサミドを用いた。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（６％）。

【０４３７】

実施例３２

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９０３１）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを、そして２－ブロモベンズアミドの代わりに、６－メチルピリジン－３－カルボキサミドを用いた。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（６％）。

【０４３８】

実施例３３

３－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８８０４）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代

わりに、３－シクロヘキシルプロパンアミドを用い、塩化チオニルの添加後、反応混合物は１６時間ではなく２時間撹拌した。反応の第二段階において、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用い、反応は４時間ではなく１６時間撹拌した。粗生成物は、分取ＴＬＣにより、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（３％）。

【０４３９】

実施例３４

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（ピリジン－３－イル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９０８４）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代わりに、３－（ピリジン－３－イル）プロパンアミドを用い、塩化チオニルの添加後、反応混合物は１６時間ではなく２時間撹拌した。反応の第二段階において、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用い、反応は４時間ではなく１６時間撹拌した。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（１％）。

【０４４０】

実施例３５

６－（シクロヘキシルアミノ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３８９７４）

６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（２ｍＬ）中溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１６ｍＬ、１．８９ｍｍｏｌ）と、それに続いてシクロヘキシルアミン（０．２２ｍＬ、１．８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をマイクロ波の中、２００℃で１時間加熱した後、濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を黄色固体として得た（１５ｍｇ、７％）。

【０４４１】

実施例３６

６－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９０５９）

マイクロ波管に、６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、シクロヘキセンボロン酸（２９ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＳＰｈｏｓ（９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ／水（９：１、１０ｍＬ）を装入した。反応混合物をアルゴンで１５分間脱気した。酢酸パラジウム（II）（５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波の中、１００℃で３０分間加熱した。反応を室温に放冷し、セライトのパッドを通してろ過した。ろ液を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出し

た。合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ｂ）により精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（１０ｍｇ、９％）。

【０４４２】

実施例３７

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９０１９）

メチル　（２Ｅ）－３，３，３－トリフルオロ－２－［（３－フェニルプロパノイル）イミノ］－プロパノエート（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及び５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（７０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、トリエチルアミン（４６μＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（５７ｍｇ、３６％）。

【０４４３】

実施例３８

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３８９４９）

５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びメチル　（Ｚ）－ベンゾイルイミノ－３，３，３－トリフルオロプロパノエート（１２８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（６６μＬ、０．４９ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、濃縮して、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２４ｍｇ、１１％）。

【０４４４】

実施例３９

３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８９２６）

３－シクロペンチルプロパンアミド（３．５０ｇ、２４．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３．８７ｇ、２４．８ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（２．００ｍＬ、２４．８ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した後、０℃に冷却した。塩化チオニル（１．８０ｍＬ、２４．８ｍｍｏｌ）をこの溶液に滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカのショートパッドを通してＤＣＭ（１００ｍＬ）で溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシルイミン中間体を窒素下で直ちにＤＭＦ（３０ｍＬ）中に溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（４．０１ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）を溶液に加え、次いでトリエチルアミン（３．９６ｍＬ、２９．７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中に溶解し、水（４×１００ｍＬ）及びブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、暗褐色泡沫を得た。これをＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中に溶解し、木炭で脱色した。得られた懸濁液をセライトを通してろ過し、ＭｅＯＨで洗浄した。ろ液を濃縮し、標記化合物を淡黄色固体として得た（３．２ｇ、２９％）。

【０４４５】

実施例４０

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７

－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４２４）

ｔｅｒｔ－ブチル　６－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）を滴加した。溶液を窒素下室温で１６時間撹拌した後、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルと共沸させ、真空下で乾燥させて、標記化合物をＴＦＡ塩として、薄桃色固体として得た（７８ｍｇ、７６％）。

【０４４６】

実施例４１

ジアステレオマー混合物。（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４２６）

ｔｅｒｔ－ブチル－（２Ｓ）－２－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）中に溶解し、ＴＦＡ（０．５ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、濃縮した。得られた固体をトルエン（２×２０ｍＬ）と共沸させ、真空下で乾燥させて標記化合物をＴＦＡ塩として、ジアステレオマー混合物として得た（４９ｍｇ、９５％）。

【０４４７】

実施例４２

ジアステレオマー混合物　Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９１３６）

ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート（４６６ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、エーテル中２ＭのＨＣｌ（０．６７ｍＬ、１．３４ｍｍｏｌ）を窒素下で滴加した。反応混合物を２４時間撹拌した後、濃縮した。次に、１００ｍｇのサンプルを自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ法）により精製し、標記化合物を塩酸塩として、白色固体として、ジアステレオマーの混合物として得た（３４ｍｇ）。

【０４４８】

実施例４３

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９２０６）

ｔｅｒｔ－ブチル－４－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（８１０ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）を、ジエチルエーテル（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（２０ｍＬ）中に溶解した。エーテル中２ＭのＨＣｌ（６．０４ｍＬ、１２．０８ｍｍｏｌ）を７４時間かけて少しずつ加えた。反応混合物を濃縮し、得られた固体をエーテルで粉砕した。この材料のサンプルを自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ法）により精製し、標記化合

物を白色固体として得た（７ｍｇ）。

【０４４９】

実施例４４

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９２２８）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド・ヒドロクロリド（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、トリエチルアミン（４２μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）と、それに続いて２－メトキシアセチル・クロリド（２１ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中５～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を純度約７５％の黄色固体として得た（１６ｍｇ、２０％）。標記化合物は更なる精製をせずに生物学的アッセイで試験された。

【０４５０】

実施例４５

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（３－メチルブタノイル）ピペリジン－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９２２９）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド・ヒドロクロリド（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、３－メチルブタノイル・クロリド（２３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）と、それに続いてトリエチルアミン（４２μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で６時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、水（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ法）により精製し、標記化合物を純度約７３％の淡黄色固体として得た（２９ｍｇ、３５％）。標記化合物は更なる精製をせずに生物学的アッセイで試験された。

【０４５１】

実施例４６

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９２３２）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド・ヒドロクロリド（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、３，３，３－トリフルオロプロパノイル・クロリド（２８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）と、それに続いてトリエチルアミン（４２μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を室温で４時間撹拌した後、追加の３，３，３－トリフルオロプロパノイル・クロリド（２８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。さらに８時間撹拌後、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗反応生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、所望生成物を白色固体として得た（５ｍｇ、６％）。

【０４５２】
実施例４７
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アゼチジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９２５７）
ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝アゼチジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＴＦＡ（３．５３ｍＬ、４．７２ｍｍｏｌ）を滴加した。溶液を０℃で１時間撹拌した後、室温に温まらせた。３時間後、反応混合物を約１５ｍＬにまで蒸発させた後、ジエチルエーテル（５０ｍＬ）を加えた。懸濁液を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルとさらに３回共沸させた。固体は、ＳＣＸカラムを通して、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：１）で洗浄し、次いでＭｅＯＨ中２Ｍアンモニアで溶離することにより、遊離塩基化した。塩基性ろ液を回収し、濃縮して、標記化合物を白色固体として得た（５０７ｍｇ、７９％）。
【０４５３】
実施例４８
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（エタンスルホニル）アゼチジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４０２）
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アゼチジン－３－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、エタンスルホニルクロリド（１３μＬ、０．１３ｍｍｏｌ）と、それに続いて２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（９２μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。更なる部分のエタンスルホニルクロリド（１３μＬ、０．１３ｍｍｏｌ）と、それに続いて２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（９２μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（２×２５ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３１ｍｇ、５１％）。
【０４５４】
実施例４９
１－アセチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アゼチジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４０３）
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アゼチジン－３－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、塩化アセチル（１９μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）と、それに続いてトリエチルアミン（４９μＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水（２×２５ｍＬ）で洗浄し、有機層を濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、水中で共沸させて、標記化合物を白色固体として得た（１９ｍｇ、１７％）。
【０４５５】
実施例５０
（ｒａｃ）．１－シクロペンタンカルボニル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキ

ソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９１３７）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド・ヒドロクロリド（９５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で、シクロペンタンカルボニルクロリド（２６μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を滴加し、それに続いてトリエチルアミン（５８μＬ、０．４１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温に温まらせた後、さらに１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。有機相を水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物をジアステレオマーの混合物として得た（５ｍｇ、５％）。更なる精製をせずに試験した。

【０４５６】

実施例５１

（３Ｒ）－１－（シクロペンタンスルホニル）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９１３９）

（３Ｒ）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド・ヒドロクロリド（８１７ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、シクロペンタンスルホニルクロリド（２５８μＬ、１．９６ｍｍｏｌ）と、それに続いて２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（１．８３ｍＬ、３．６６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。追加のシクロペンタン－スルホニルクロリド（７０μＬ、０．５３ｍｍｏｌ）を加え、撹拌をさらに１６時間続けた。次いで、反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）の間で分配させた。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（３０４ｍｇ、３１％）。

【０４５７】

実施例５２

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４０４）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アゼチジン－３－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（５１ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中懸濁液を室温で撹拌した。この懸濁液に、２－クロロピリジン（２８μＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）と水（２５ｍＬ）の間で分配させた。有機相を水（３×２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、所望生成物を白色固体として、ギ酸塩として得た（１８ｍｇ、１５％）。

【０４５８】

実施例５３

３－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロ

メチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９０３４）
２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを、そして２－ブロモベンズアミドの代わりに３－シクロヘキシルプロパンアミドを用いた。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中２．５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（６％）。

【０４５９】

実施例５４

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］シクロペンタンカルボキサミド（ＡＢＲ　２３９１１４）
２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代わりに、シクロペンタンカルボキサミドを用い、塩化チオニルの添加後、反応混合物は１６時間ではなく２．５時間撹拌した。反応の第二段階において、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用い、反応は４時間ではなく２時間撹拌した。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（９％）。

【０４６０】

実施例５５

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］シクロヘキサンカルボキサミド（ＡＢＲ　２３９１１５）
２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代わりに、シクロヘキサンカルボキサミドを用い、塩化チオニルの添加後、反応混合物は１６時間ではなく２．５時間撹拌した。反応の第二段階において、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用い、反応は４時間ではなく１６時間撹拌した。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、次いでＤＣＭ／ペンタン中での粉砕により精製した（２％）。

【０４６１】

実施例５６

３－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３９４１４）
２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代わりに、３－クロロベンズアミドを用い、塩化チオニルの添加後、反応混合物は１６時間ではなく１８時間撹拌した。反応の第二段階において、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－ア

ミンを用い、反応は４時間ではなく１８時間撹拌した。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中２～４％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（３％）。

【０４６２】

実施例５７

３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３９４２７）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代わりに、３，５－ジクロロベンズアミドを用い、塩化チオニルの添加後、反応混合物は１６時間ではなく１８時間撹拌した。反応の第二段階において、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用い、反応は４時間ではなく１８時間撹拌した。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（５％）。

【０４６３】

実施例５８

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－４－（ピロリジン－１－イル）ブタンアミド（ＡＢＲ　２３９１５５）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代わりに、４－（ピロリジン－１－イル）ブタンアミドを用い、塩化チオニルの添加後、反応混合物は１６時間ではなく７２時間撹拌した。反応の第二段階において、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用い、反応は４時間ではなく１６時間撹拌した。粗生成物は、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ｂ）により精製した（１％）。

【０４６４】

実施例５９

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－４－（モルホリン－４－イル）ブタンアミド（ＡＢＲ　２３９１６１）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代わりに、４－（モルホリン－４－イル）ブタンアミドを用い、塩化チオニルの添加後、反応混合物は１６時間ではなく２．５時間撹拌した。反応の第二段階において、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用い、反応は４時間ではなく１６時間撹拌した。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（１１％）。

【０４６５】

実施例６０

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（ＡＢＲ　２３９３５８）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代わりに、２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド（文献（Ｃｈａｕｄｈａｒｉら　２００７）に従って製造）を用い、塩化チオニルの添加後、反応混合物は１６時間ではなく１８時間撹拌した。反応の第二段階において、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用い、反応は４時間ではなく１６時間撹拌した。粗生成物は、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ｂ）により精製した（４％）。

【０４６６】

実施例６１

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９２５９）

２－［（５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）アミノ］－３，３，３－トリフルオロ－２－［３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド］プロパノエート（０．２０ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のトルエン（３ｍＬ）中溶液に、トリメチルアルミニウム（７５μＬ、０．３９ｍｍｏｌ）をアルゴン下０℃で滴加した。反応混合物を室温に温まらせ、室温で１時間撹拌した後、１００℃で１６時間加熱した。反応を室温に放冷し、氷／水を加えた。得られた沈殿物をろ過により除去し、ろ液をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を灰色固体として得た（１５ｍｇ、８％）。

【０４６７】

実施例６２

６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９３５６）

２－ブロモ－Ｎ－［３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］ベンズアミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、２－ブロモベンズアミドの代わりに、６－クロロピリジン－２－カルボキサミドを用いた。反応の第二段階において、１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用い、反応は４時間ではなく１６時間撹拌した。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した（１４％）。

【０４６８】

実施例６３

６－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９３５４）

６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、封管中で、K_2CO_3（５９ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及びアゼチジン（２５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ｂ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（７０ｍｇ、３３％）。

【０４６９】

実施例６４

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９３９０）

６－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミドの製造手順を使用したが、アゼチジンの代わりに２，２，２－トリフルオロエタン－１－オールを用いた（１５％）。

【０４７０】

実施例６５

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（ジメチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９３９１）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（ジメチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミドの製造手順を使用したが、アゼチジンの代わりにジメチルアミン（水中７０ｗｔ％）を用いた（５２％）。

【０４７１】

実施例６６

６－（シクロヘキシルアミノ）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４０９）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（ジメチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミドの製造手順を使用したが、アゼチジンの代わりにシクロヘキシルアミンを用い、反応は１６時間ではなく２時間撹拌した。粗生成物は、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、その後ＤＣＭ／ＭｅＯＨ中で再結晶化して、標記化合物を得た（３１％）。

【０４７２】

実施例６７

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（エチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９１０１）

封管に、６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びエチルアミン（水中７０ｗｔ％、５６μＬ、１．０６ｍｍｏｌ）を装入した。反応を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ｂ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３１ｍｇ、２０％）。

【０４７３】

実施例６８

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド（ＡＢＲ　２３９３８６）

ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌの溶液（３ｍＬ、１２．０ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）に０℃で加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮した。残渣をジエチルエーテル／ＥｔＯＨ中で粉砕し、標記化合物を塩酸塩として、白色固体として得た（４１ｍｇ、７７％）。

【０４７４】

実施例６９

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（ピペリジン－２－イル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３９３）

ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌの溶液（５ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）に０℃で加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮した。残渣をジエチルエーテル／ＥｔＯＨ中で粉砕し、標記化合物を塩酸塩として、オフホワイト色固体として得た（１４０ｍｇ、６０％）。

【０４７５】

実施例７０

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（エチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９３５５）

６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド（２．００ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中溶液に、封管中で、水酸化セシウム一水和物（７２２ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ中２Ｍエチルアミン（１９４ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ｂ）により精製し、標記化合物をオレンジ色固体として得た（１７２ｍｇ、８％）。

【０４７６】
実施例７１
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４３２）
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、封管中で、K_2CO_3（９３ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及び２－メトキシエタン－１－アミン（２５ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で２時間加熱した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ｂ）により精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（３５ｍｇ、２１％）。

【０４７７】
実施例７２
Ｎ－［１０，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３８９２８）
５，６－ジフルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（６０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　（Ｚ）－ベンゾイルイミノ－３，３，３－トリフルオロプロパノエート（９２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４７μＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。溶液を室温に３時間置いた後、濃縮した。残渣を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色固体として得た（３９ｍｇ、２８％）。

【０４７８】
実施例７３
３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８９２５）
５，６－ジフルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びメチル　（２Ｚ）－２－［（３－シクロペンチルプロパノイル）イミノ］－３，３，３－トリフルオロプロパノエート（１６５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（７９μＬ、０．５９　ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温でさらに４時間撹拌し、濃縮し、そして自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（４４ｍｇ、１８％）。

【０４７９】
実施例７４
２－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド（ＡＢＲ　２３８９２９）
５，６－ジフルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（７５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びメチル　（２Ｚ）－２－［（２－シクロヘキシルアセチル）イミノ］－３，３，３－トリフルオロプロパノエート（１２４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（５９μＬ、０．４４ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、所望生成物を薄茶色固体として得た（８５ｍｇ、４６％）

。

【０４８０】

実施例７５

Ｎ－［１０，１１－ジメトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３８９９５）

５，６－ジメトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びメチル　（Ｚ）－ベンゾイルイミノ－３，３，３－トリフルオロプロパノエート（１３４．１５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（６８．９１μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、次いでＭｅＯＨ中で粉砕して、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（１５ｍｇ、７％）。

【０４８１】

実施例７６

３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８９２７）

５，６－ジメトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びメチル　（２Ｚ）－２－［（３－シクロペンチルプロパノイル）イミノ］－３，３，３－トリフルオロプロパノエート（１４５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（６９μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を４時間撹拌した後、濃縮した。残渣を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、次いでエーテルで粉砕して、標記化合物を黄色固体として得た（３１ｍｇ、１４％）。

【０４８２】

実施例７７

Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３９１７０）

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（８４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（３９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を濃縮し、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、標記化合物を白色固体として得た（４１ｍｇ、４１％）。

【０４８３】

実施例７８

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３２０）

３－シクロペンチルプロパンアミド（９３ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（７２μＬ、０．７１ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（５７μＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（５１μＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭ（５０ｍＬ）で溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（２ｍＬ）中に窒素下で溶解

した。１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミン（９８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１１３μＬ、０．８５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（４×１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中５０％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（６６ｍｇ、２８％）。

【０４８４】

実施例７９

Ｎ－［１０－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド　及び

Ｎ－［１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３２９）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．$0^{3,7}$．$0^{10,14}$］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。粗生成物を、最小体積のＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を１：１の位置異性体混合物として得た（３４％）。

【０４８５】

実施例８０

３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３３０）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．$0^{3,7}$．$0^{10,14}$］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４，５－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。追加の等量の塩化チオニルを、初期装入の１時間後に０℃で加え、そして反応を室温で１時間撹拌した後、濃縮した。粗生成物を最小体積のＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（３８％）。

【０４８６】

実施例８１

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３４３）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．$0^{3,7}$．$0^{10,14}$］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。粗生成物を最小体積のＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（１７％）。

【０４８７】

実施例８２

３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２

），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３７１）
３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［7．6．0．0^{3,7}．0^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４，５－ジフルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。粗生成物を最小体積のＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（３３％）。

【０４８８】

実施例８３

３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［6．4．0．0^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３７５）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［7．6．0．0^{3,7}．0^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４，５－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。粗生成物を最小体積のＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（２８％）。

【０４８９】

実施例８４

３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［6．4．0．0^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３９４）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［7．6．0．0^{3,7}．0^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。追加の等量の塩化チオニルを、初期装入の１時間後に０℃で加え、そして反応を室温で１時間撹拌した後、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を得た（２７％）。

【０４９０】

実施例８５

Ｎ－［９－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［6．4．0．0^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３９９）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［7．6．0．0^{3,7}．0^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。追加の等量の塩化チオニルを、初期装入の１時間後に０℃で加え、そして反応を室温で１時間撹拌した後、濃縮した。粗生成物を最小体積のＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（１９％）。

【０４９１】

実施例８６

３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［6．4．0．0^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９４２２）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１

３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４，６－ジフルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。粗生成物を、シリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中４４％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、次いで最小体積のＤＣＭ中で粉砕して、標記化合物を得た（１１％）。

【０４９２】

実施例８７

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］オキサン－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４４１）

オキサン－４－カルボキサミド（５００ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（３１２μｌ、３．８７ｍｍｏｌ）と、それに続いてエチル３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（６５８ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ）をアルゴン下室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（４２２μｌ、５．８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応をさらに１６時間撹拌した後、濃縮した。残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中にアルゴン下で溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（５８７ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（８６１μｌ、６．１９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製した。更なる精製を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ中、次いでペンタン中での粉砕により実施し、標記化合物を得た（２０ｍｇ、１％）。

【０４９３】

実施例８８

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド（ＡＢＲ２３９７０２）

シクロペンタノン（２３４μｌ、２．６３ｍｍｏｌ）及びＤＭＰＵ（１２７μｌ、１．０５ｍｍｏｌ）の無水脱気ＴＨＦ（３０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）中溶液を窒素下０℃で撹拌した。ＴＨＦ中０．１Ｍヨウ化サマリウムの溶液（１０．５５ｍＬ、１．０６ｍｍｏｌ）及びＮ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパ－２－エナミド（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を１０分間かけて同時に滴加した。反応混合物を０℃で２０分間撹拌した。反応を冷水（１００ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を１ＭのＨＣｌ（水溶液）及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２２ｍｇ、１８％）。

【０４９４】

実施例８９

ジアステレオマー１：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１－メタンスルホニルピロリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９６７９）

（２Ｓ）－１－メタンスルホニルピロリジン－２－カルボキサミド（４００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３２０μＬ、３．１３ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン

（１７０μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１９時間撹拌した。塩化チオニル（１５０μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応を１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２８０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（２８０μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１７時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、水（２×３０ｍＬ）、１０％クエン酸（水溶液）（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、ジアステレオマーのクリーンな混合物を得た。このジアステレオマー混合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により分離し、ジアステレオマー１を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（８２ｍｇ、１０％）。

【０４９５】

実施例９０

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（３－メトキシプロピル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５２３）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、封管中で、K_2CO_3（１８５ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）及び３－メトキシプロパン－１－アミン（６２ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で４時間加熱した。追加の３－メトキシプロパン－１－アミン（６２ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１００℃でさらに８時間加熱した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（３×２５ｍＬ）及びブライン（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色油として得た（３５ｍｇ、１２％）。

【０４９６】

実施例９１

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５３９）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、封管中で、K_2CO_3（７４ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及び２－アミノエタン－１－オール（２７ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１８時間加熱した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（３×２５ｍＬ）及びブライン（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色油として得た（５１ｍｇ、４７％）。

【０４９７】

実施例９２

ジアステレオマー混合物。Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－｛［（２Ｓ）－１－メトキシプロパ

ン－２－イル］アミノ｝ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５４０）
Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、封管中で、K_2CO_3（７４ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－アミン（４０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を加えた。最初に、反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。次に、反応をさらに２０時間加熱した。この間に追加の（２Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－アミン（８０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（７４ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた（再処理中、反応は室温で）。次いで反応を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（３×２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色固体として、ジアステレオマー混合物として得た（１５ｍｇ、１３％）。

【０４９８】

実施例９３

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５８７）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、封管中で、K_2CO_3（９３ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及び（２－アミノエチル）ジメチルアミン（５９ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間加熱した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（２×２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物をギ酸塩として、桃色固体として得た（３８ｍｇ、３３％）。

【０４９９】

実施例９４

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５３７）

６－［（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（５７１ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（８５２ｍｇ、５．４６ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（２２０μＬ、２．７３ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（１９８μＬ、２．７３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（４４１ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３８１μＬ、２．７２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（３×５０ｍＬ）、そしてブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した。更なる精製を自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ）により実施し、標

記化合物を黄色固体として得た（２４ｍｇ、２％）。

【０５００】

実施例９５

メチル　６－{［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル}ピリジン－２－カルボキシレート（ＡＢＲ２３９５７２）

メチル　６－カルバモイルピリジン－２－カルボキシレート（１．００ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１．１４ｍＬ、１１．１１ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（４５０μＬ、５．５５ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。塩化チオニル（４０５μＬ、５．５５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（９３５ｍｇ、４．６３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（７３９μＬ、５．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２０時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３×５０ｍＬ）及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を褐色油として得た（３５ｍｇ、２％）。

【０５０１】

実施例９６

２－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２，６－ジカルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５８８）

２－メトキシエタン－１－アミン（１３μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－トリメチルアルミニウム（１：２、３９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中撹拌懸濁液に窒素下で加えた。反応を４０℃で３０分間加熱した。メチル　６－{［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル}ピリジン－２－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）中溶液を加えた後、反応を７０℃で１６時間加熱した。追加の１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－トリメチルアルミニウム（１：２、３９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及び２－メトキシエタン－１－アミン（１３μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応を７０℃でさらに４時間加熱した。冷水を滴加して反応をクエンチングし、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。水性層を１０％クエン酸（水溶液）（５ｍＬ）を用いて酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ）により精製し、標記化合物を褐色固体として得た（１３ｍｇ、１５％）。

【０５０２】

実施例９７

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ２３９６０２）

テトラヒドロホウ酸ナトリウム（１１０ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）を、メチル　６－{［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリ

アザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（４：１、１０ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で加えた。反応を２４時間撹拌した。次に、追加のテトラヒドロホウ酸ナトリウム（２２０ｍｇ、５．７４ｍｍｏｌ）を０℃で４０時間かけて少しずつ加えた。反応を飽和NH_4Cl（水溶液）の滴加によりクエンチングし、水で希釈し、１０％クエン酸（水溶液）を用いて酸性化した。水性相をＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（中性ｐＨ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３５ｍｇ、１９％）。

【０５０３】

実施例９８

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－フルオロベンズアミド（ＡＢＲ　２３９４４０）

３－フルオロベンズアミド（５００ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（３０６μｌ、３．５９ｍｍｏｌ）と、それに続いてエチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４７６μｌ、３．５９ｍｍｏｌ）をアルゴン下室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（２３１μｌ、３．１８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残ったアシル中間体をＤＭＦ（２ｍＬ）中にアルゴン下で溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（５４５ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５０３μｌ、３．５９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した。更なる精製をＤＣＭ／ＭｅＯＨ中、次いでペンタン中での粉砕により実施し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（２２ｍｇ、１％）。

【０５０４】

実施例９９

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３，５－ジフルオロベンズアミド（ＡＢＲ　２３９４４６）

３，５－ジフルオロベンズアミド（５００ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（２７１μｌ、３．１８ｍｍｏｌ）と、それに続いてエチル３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４２２μｌ、３．１８ｍｍｏｌ）をアルゴン下室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（２３１μｌ、３．１８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残ったアシル中間体をＤＭＦ（２ｍＬ）中にアルゴン下で溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（４８２ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６６８μｌ、４．７７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した。更なる精製をＤＣＭ／ＭｅＯＨ中、次いでペンタン中での粉砕により実施し、標記化合物をオフホワイト色固体として得た（２０ｍｇ、１％）。

【０５０５】

実施例１００

３－シアノ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３９４５３）

３－シアノベンズアミド（６５０ｍｇ、４．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（３７８μｌ、４．４５ｍｍｏｌ）と、それに続いてエチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（５９０μｌ、４．４５ｍｍｏｌ）をアルゴン下室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（３２３μｌ、４．４５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。次いで、反応混合物を室温でさらに１６時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中にアルゴン下で溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（６７４ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（９３４μｌ、６．６７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した。更なる精製をＤＣＭ／ＭｅＯＨ中、次いでペンタン中での粉砕により実施し、標記化合物を白色固体として得た（２５ｍｇ、１％）。

【０５０６】

実施例１０１

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９６０１）

２－ブロモ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（３６０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（５４３ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１４０μｌ、１．７４ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（１２６μｌ、１．７４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２９３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（２３１μｌ、１．７４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、１０％クエン酸（水溶液）（２×２５ｍＬ）、水（２×２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕して、２－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドと、２－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物を得た（７４６ｍｇ）。

【０５０７】

マイクロ波管に、２－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドと２－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドとの混合物の一部（８０ｍｇ）、K_2CO_3（６４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、２－メトキシエタン－１－アミン（４０μｌ、０．４７ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（２ｍＬ）を装入した。最初に、反応をマイクロ波の中、１３０℃で１時間加熱した。次に、反応をさらに４時間加熱した。この間に追加の２－メトキシエタン－１－アミン（１６０μｌ、１．８８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２５６ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた（再処

理中、反応は室温で）。次いで反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解し、水（２５ｍＬ）、１０％クエン酸（水溶液）（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２７ｍｇ）。

【０５０８】

実施例１０２

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４３７）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アゼチジン－３－カルボキサミド（７５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタン（３９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）と、それに続いてK_2CO_3（５１ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応を８０℃で１６時間加熱した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解し、水（２×２５ｍＬ）及びブライン（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として、ギ酸塩として得た（１１ｍｇ、１３％）。

【０５０９】

実施例１０３

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－フルオロアゼチジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９６８９）

ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート（５８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を窒素下０℃で加えた。反応を室温に温まらせ、１６時間撹拌した。次に、反応混合物を濃縮し、トルエン（３×２０ｍＬ）と共沸させた。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１１ｍｇ、２３％）。

【０５１０】

実施例１０４

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７０５）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパ－２－エナミド（１２５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中溶液に、封管中で、３，３－ジフルオロアゼチジン・ヒドロクロリド（５６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、シリカ（１６ｍｇ）及びトリエチルアミン（８８μｌ、０．６６ｍｍｏｌ）を加えた。反応を８０℃で３時間加熱した。シリカをろ過により除去し、ろ液を濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２２ｍｇ、１４％）。

【０５１１】

実施例１０５

３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９６４７）

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパ－２－エナミド（１２５ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中溶液に、封管中で、３，３－ジフルオロアゼチジン・ヒドロクロリド（６２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、シリカ（１８ｍｇ）及びトリエチルアミン（９８μｌ、０．７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応を７０℃で３時間加熱した。シリカをろ過により除去し、ろ液を濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（４５ｍｇ、２８％）。

【０５１２】

実施例１０６

３－シクロブチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５３６）

３－シクロブチルプロパンアミド（２５０ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（１５９μＬ、１．９７ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（６１４ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（１４７μＬ、１．９７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２５４ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２６１μｌ、１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３×５０ｍＬ）及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（６０ｍｇ、８％）。

【０５１３】

実施例１０７

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５７８）

シクロペンタノン（２１０μｌ、２．３６ｍｍｏｌ）及びＤＭＰＵ（２８５μｌ、２．３６ｍｍｏｌ）の無水脱気ＴＨＦ（２０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（５ｍＬ）中溶液を窒素下０℃で撹拌した。ＴＨＦ中０．１Ｍヨウ化サマリウムの溶液（２３．６ｍＬ、２．３６ｍｍｏｌ）及びＮ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパ－２－エナミド（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を１０分間かけて同時に滴加した。反応混合物を０℃で２０分間撹拌した後、冷水（１００ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（７０ｍｇ、３１％）。

【０５１４】

実施例１０８

２－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド（ＡＢＲ　２３９５５８）

２－シクロペンチルアセトアミド（３５０ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（１０２μＬ、１．２７ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３９５ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。追加のピリジン（２０４μＬ、２．５４ｍｍｏｌ）及びメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３９５ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）を3日間かけて少しずつ加えた。塩化チオニル（９２μｌ、１．２７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応を０℃で１時間撹拌した。追加の塩化チオニル（９２μｌ、１．２７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（３５５ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３６６μｌ、２．７５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（４×５０ｍＬ）及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～８％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した。更なる精製をＤＣＭ中での粉砕により実施し、標記化合物を白色固体として得た（３６ｍｇ、３％）。

【０５１５】

実施例１０９

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３，５－ジフルオロベンズアミド（ＡＢＲ　２３９４５６）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］オキサン－４－カルボキサミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、オキサン－４－カルボキサミドの代わりに、２－（３，５－ジフルオロフェニル）アセトアミドを用いた。反応の第二段階において、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した。更なる精製をＤＣＭ／ＭｅＯＨ中、次いでペンタン中での粉砕により実施し、標記化合物を得た（４％）。

【０５１６】

実施例１１０

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９７８４）

６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１．５１ｇ、１０．７９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（８７０μＬ、１０．７９ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１．６５ｍＬ、１６．１９ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（７９０μｌ、１０．７９ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応混合物をさらに2時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１．４５ｇ、８．９９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチ

ルアミン（１．４５ｍＬ、１０．７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）中に溶解し、水（２×１００ｍＬ）、１０％クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２．３５ｇ、６１％）。

【０５１７】

実施例１１１

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９４９６）

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）中撹拌溶液に、封管中で、K_2CO_3（２３５ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）及び２－メトキシエタン－１－アミン（１２８ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ｂ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（６０ｍｇ、１５％）。

【０５１８】

実施例１１２

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－フェニルアセトアミド（ＡＢＲ　２３９５００）

２－フェニルアセトアミド（１．２０ｇ、８．８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（７５５μｌ、８．８８ｍｍｏｌ）と、それに続いてエチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１．５１ｇ、８．８８ｍｍｏｌ）をアルゴン下室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（６４４μｌ、８．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温でさらに１６時間撹拌した後、濃縮した。残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中にアルゴン下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１．０７ｇ、６．６６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．６２ｍＬ、１１．５４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（２２５ｍｇ、３％）。

【０５１９】

実施例１１３

２－（３，５－ジクロロフェニル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド（ＡＢＲ　２３９５０３）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］オキサン－４－カルボキサミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、オキサン－４－カルボキサミドの代わりに、２－（３，５－ジクロロフェニル）アセトアミドを用いた。反応の第二段階において、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－

２－アミンを用いた。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（４％）。

【０５２０】

実施例１１４

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５２９）

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］オキサン－４－カルボキサミドの一般的製造手順を使用したが、以下のような変更をした。アシルイミン中間体を形成するための反応の第一段階において、オキサン－４－カルボキサミドの代わりに、３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）プロパンアミドを用いた。反応の第二段階において、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（１０％）。

【０５２１】

実施例１１５

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－メタンスルホニルベンズアミド（ＡＢＲ　２３９４８９）

３－メタンスルホニルベンズアミド（８００ｍｇ、４．０２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（３４２μｌ、４．０２ｍｍｏｌ）と、それに続いてエチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（５３２μｌ、４．０２ｍｍｏｌ）をアルゴン下室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（２９２μｌ、４．０２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を室温でさらに１８時間撹拌した後、濃縮した。残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中にアルゴン下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（４８５ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（５６２μｌ、４．０２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した。更なる精製を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ｂ）により実施し、標記化合物を白色固体として得た（２０ｍｇ、０．５％）。

【０５２２】

実施例１１６

３－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３９７８５）

３－ブロモベンズアミド（７７７ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３９５μｌ、３．８８ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（３１３μｌ、３．８８ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（２８２μｌ、３．８８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（７ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（９８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（６１９μｌ、４．６５ｍｍｏｌ）を加え

、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）で希釈した。沈殿物をろ過により除去し、保存した。有機相を水（３×４０ｍＬ）及びブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。次に有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して、ＥｔＯＡｃで粉砕した。得られた固体を前の沈殿物と合わせ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（１０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を白色固体として得た（１２０ｍｇ、８％）。

【０５２３】

実施例１１７

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－［（２－メトキシエチル）アミノ］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３９６３８）

マイクロ波管に、３－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（３００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、Ｌ－プロリン（３０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（２７３ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を装入した。脱気ＤＭＳＯ（９ｍＬ）及び２－メトキシエタン－１－アミン（１９３ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をマイクロ波の中、８０℃で２時間加熱した後、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び水（８０ｍＬ）で希釈した。有機層を２Ｍアンモニア水（８０ｍＬ）、水（８０ｍＬ）及びブライン（８０ｍＬ）で洗浄した。次に、有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を灰色固体として得た（６０ｍｇ、２０％）。

【０５２４】

実施例１１８

２－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９７８６）

２－ブロモ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（４５６ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４３１μｌ、４．２３ｍｍｏｌ）及びピリジン（１７８μｌ、２．２０ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。臭化チオニル（１７１μｌ、２．２０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２８４ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（３５２μｌ、２．６４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、１０％クエン酸（水溶液）（１５ｍｌ）、水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中５～２０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（２００ｍｇ、２４％）。

【０５２５】

実施例１１９

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４

－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９６５５）
２－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（２６３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中撹拌溶液に、封管中で、K_2CO_3（１５３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及び２－メトキシエタン－１－アミン（９６μｌ、１．１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃で２４時間加熱した後、濃縮した。残渣を水で希釈し、ｐＨを１０％クエン酸（水溶液）でｐＨ６に調整した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×１５ｍＬ）及びブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（４５ｍｇ、１７％）。

【０５２６】
実施例１２０
Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５０８）
３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（１７％）。

【０５２７】
実施例１２１
Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９４３６）
マイクロ波管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１５０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、$Zn(CN)_2$（５８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及び脱気ＤＭＦ（３ｍＬ）を装入した。反応混合物をマイクロ波の中、１８０℃で１０分間加熱した。反応混合物を、$Zn(CN)_2$（５８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）で再処理し、マイクロ波の中、１８０℃でさらに１０分間加熱した。反応をろ過した。ろ液をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、水（５×１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗化合物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中４０％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（１８ｍｇ、１４％）。

【０５２８】
実施例１２２
Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９４４８）
マイクロ波管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（II）（１．４ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（５．７ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、Ｋ

$_2$ＣＯ$_3$（３６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、１－（エテニルオキシ）ブタン（１４２μｌ、１．０９ｍｍｏｌ）及び脱気ＤＭＦ／水（４：１、１ｍＬ）を窒素下で装入した。反応をマイクロ波の中、１００℃で１時間加熱した。反応をＥｔＯＡｃ（１７ｍｌ）で希釈し、水（４×５ｍＬ）、ブライン（６ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（５６ｍｇ、６１％）。

【０５２９】

実施例１２３

Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５２１）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに２－アミノ－５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－４－カルボニトリルを用いた。塩化チオニルの添加後、反応を０℃で１時間撹拌してから濃縮した。水性後処理によって沈殿した固体をろ過により回収し、標記化合物を得た（３６％）。

【０５３０】

実施例１２４

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５３５）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４－フルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。塩化チオニルの添加後、反応を０℃で１時間撹拌してから濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（１９％）。

【０５３１】

実施例１２５

３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５４５）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。追加の等量の塩化チオニルを、初期装入の１時間後に０℃で加え、そして反応を０℃でさらに１時間撹拌した後、濃縮した。粗生成物を最小体積のＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（２６％）。

【０５３２】

実施例１２６

Ｎ－［９－クロロ－１０－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５５９）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４－クロロ－５－フルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。塩化チオニルの添加後、反応を０℃で１時間撹拌してから濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１６％）。

【０５３３】

実施例１２７

Ｎ－［１０－クロロ－９－メチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５６９）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに５－クロロ－４－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。追加の等量の塩化チオニルを、初期装入の１時間後に０℃で加え、そして反応を０℃でさらに１時間撹拌した後、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（３５％）。

【０５３４】

実施例１２８

３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５４４）

３－シクロペンチルプロパンアミド（２００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４４２ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１１４μｌ、１．４２ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（１０３μｌ、１．４２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２２８ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１８８μｌ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（３×１００ｍＬ）及びブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕して、標記化合物を白色固体として得た（１９４ｍｇ、３１％）。

【０５３５】

実施例１２９

Ｎ－［１１－ブロモ－４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５７７）

３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＮＢＳ（３０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を室温で４８時間撹拌した。追加のＮＢＳ（６０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（２５ｍＬ）を次の８日間かけて添加した。次に、反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈

し、水（３×２５ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）（２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１４ｍｇ、２４％）。

【０５３６】

実施例１３０

Ｎ－［１０－クロロ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９６０３）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに５－クロロ－４－フルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。塩化チオニルの添加後、反応を０℃で１時間撹拌してから濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（３％）。

【０５３７】

実施例１３１

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９５５１）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４－フルオロ－５－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。塩化チオニルの添加後、反応を０℃で１時間撹拌してから濃縮した。最終工程は、４－フルオロ－５－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの添加２時間後に仕上げた。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を得た（１０％）。

【０５３８】

実施例１３２

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（メチルスルファニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９６３６）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、１Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－インデノ［５，６－ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに４－（メチルスルファニル）－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。塩化チオニルの添加後、反応を０℃で１時間撹拌してから濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中１～８％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を淡褐色固体として得た（定量的収率）。

【０５３９】

実施例１３３

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９６３９）

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（メチルスルファニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、オキソン（３５９ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）中溶液を０℃で滴加した。４時間撹拌後、反応をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）、次いでブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して、標記生成物を淡褐色固体として得た（１００ｍｇ、９３％）。

【０５４０】

実施例１３４

Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７３０）

３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（３００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＮＢＳ（１６５ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を室温で１８時間撹拌した。追加のＮＢＳ（１６５ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を加えた。反応をさらに４時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（２×５０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）、及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１６０ｍｇ、４６％）。

【０５４１】

実施例１３５

Ｎ－［９，１０－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５３８）

６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１４０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３１２ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（８１μｌ、１．００ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（８７μｌ、１．２０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。４，５－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１５１ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１３３μｌ、１．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温でさらに２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で溶解し、水（３×５０ｍＬ）及びブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１２２ｍｇ、２７％）。

【０５４２】

実施例１３６

Ｎ－［９，１０－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５４２）

Ｎ－［９，１０－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－

トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（８０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、封管中で、K_2CO_3（６２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及び２－メトキシエタン－１－アミン（２７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１２時間加熱した。追加の２－メトキシエタン－１－アミン（２７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（６２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１００℃でさらに6時間加熱した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（３×２５ｍＬ）、次いでブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２０ｍｇ、２２％）。

【０５４３】

実施例１３７

Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５７９）

６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１７５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３９０ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１００μｌ、１．５２ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（９１μｌ、１．２５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を不活性雰囲気下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に不活性雰囲気下で溶解した。２－アミノ－５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－４－カルボニトリル（２００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍｌ）中溶液及びトリエチルアミン（１３３μｌ、１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で溶解し、水（３×５０ｍＬ）及びブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した。更なる精製を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により実施し、標記化合物を褐色固体として得た（１１５ｍｇ、２５％）。

【０５４４】

実施例１３８

Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５８５）

Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（７５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、封管中で、K_2CO_3（７１ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及び２－メトキシエタン－１－アミン（３９ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を加えた。最初に、反応混合物を１００℃で２時間加熱した。次に、反応をさらに２０時間加熱した。この間に追加の２－メトキシエタン－１－アミン（８０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた（再処理中、反応は室温で）。次いで反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（３×５０ｍＬ）、次いでブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２２ｍｇ、２６％）。

【０５４５】

実施例１３９

Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９６２４）

２－ブロモ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（１９４ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（２９１ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（７５μＬ、０．９３ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（６８μＬ、０．９３ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。溶液を０℃でさらに１時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。２－アミノ－５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－４－カルボニトリル（１５０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（１２４μｌ、０．９３５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（２５ｍＬ）、水（２×２５ｍＬ）、次いでブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中２～６％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、２－ブロモ－Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドと２－クロロ－Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物を得た（８４ｍｇ）。

【０５４６】

マイクロ波管に、２－ブロモ－Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドと２－クロロ－Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物の一部（７０ｍｇ）、K_2CO_3（５７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、２－メトキシエタン－１－アミン（３６μｌ、０．４２ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（２ｍＬ）を装入した。反応をマイクロ波の中、１３０℃で１時間加熱した。追加の２－メトキシエタン－１－アミン（３６μｌ、０．４２ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応をさらに１時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解し、水（２５ｍＬ）、１０％クエン酸（水溶液）（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３ｍｇ）。

【０５４７】

実施例１４０

ジアステレオマー混合物。Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－｛［（２Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル］アミノ｝－ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９５８６）

Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（７５ｍｇ、０．

５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、封管中で、K_2CO_3（１８５ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－アミン（４９ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。最初に、反応混合物を１００℃で６時間加熱した。次に、反応をさらに２２時間加熱した。この間に追加のK_2CO_3（１５０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－アミン（９８ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた（再処理中、反応は室温で）。次いで反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（３×２５ｍＬ）、次いでブライン（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色固体として、ジアステレオマーの混合物として得た（１４ｍｇ、１５％）。

【０５４８】

実施例１４１

Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９７８７）

６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１９０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１３８μｌ、１．３６ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１０９μｌ、１．３６ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（９９μｌ、１．３６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を不活性雰囲気下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。４，５－ジフルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１５３ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（１８１μｌ、１．３６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（４×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１２３ｍｇ、３３％）。

【０５４９】

実施例１４２

Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９６３２）

Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド（１２３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、封管中で、K_2CO_3（１０２ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）及び２－メトキシエタン－１－アミン（４５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１８時間加熱した。反応をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３×２５ｍＬ）、次いでブライン（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗化合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３６ｍｇ、２６％）。

【０５５０】

実施例１４３

ジアステレオマー１：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－フェニルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９６０９）

実施例１４４

ジアステレオマー２：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－フェニルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９６２１）

（２Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド（２２２ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（１２０μｌ、１．４９ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４６５ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（１０８μｌ、１．４９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで反応混合物を０℃で１時間撹拌した。次に、反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２００ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（１９８μｌ、１．４９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×２５ｍＬ）、１０％クエン酸（水溶液）（２×２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、ジアステレオマーのクリーンな混合物を得た。ＥｔＯＡｃ／ヘプタン中での再結晶によりジアステレオマー１を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（９５ｍｇ、１８％）。母液を濃縮し、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製してジアステレオマー２を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（３３ｍｇ、６％）。

【０５５１】

実施例１４５

ジアステレオマー混合物。（２Ｓ）－３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９６６６）

（ａ）ジアステレオマー１：（２Ｓ）－３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９６６７）

（ｂ）ジアステレオマー２：（２Ｓ）－３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９６６８）

（２Ｓ）－３－シクロペンチル－２－メチルプロパンアミド（２５４ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（１３２μＬ、１．６４ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（５１１ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（１１８μｌ、１．６４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応を０℃で１時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２２０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（２２９μｌ、１．６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３×５０ｍＬ）、次いでブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を黄色固体として、ジアステレオマー

のクリーンな混合物として得た。一部はジアステレオマー混合物として保持し（６１ｍｇ、１１％）、残った材料をＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈカラムを用い、CO_2及び０．１％ギ酸含有ＭｅＯＨの移動相を用いて精製し、ジアステレオマー１を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得（２６ｍｇ、５％）、ジアステレオマー２を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（４０ｍｇ、７％）。

【０５５２】

実施例１４６

（ａ）ジアステレオマー１：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセトアミド（ＡＢＲ　２３９６６４）

（ｂ）ジアステレオマー２：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセトアミド（ＡＢＲ　２３９６６５）

（Ｓ）－｛［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝（フェニル）メチル　アセテート（５００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（５９７μｌ、１．２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４０℃で３時間加熱した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（２×３０ｍＬ）、次いでブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を逆相Ｃ１８クロマトグラフィーにより、酸性溶離液を用いて精製し、ジアステレオマーのクリーンな混合物を得た。ジアステレオマー混合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により分離し、ジアステレオマー１を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得（３８ｍｇ、８％）、ジアステレオマー２を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（８０ｍｇ、１８％）。

【０５５３】

実施例１４７

（ａ）ジアステレオマー１：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メトキシ－２－フェニルアセトアミド（ＡＢＲ　２３９６２２）

（ｂ）ジアステレオマー２：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メトキシ－２－フェニルアセトアミド（ＡＢＲ　２３９６２３）

（２Ｓ）－２－メトキシ－２－フェニルアセトアミド（１８４ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（９０μｌ、１．１２ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３４９ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（８１μｌ、１．１２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１５０ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（１４９μｌ、１．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×２５ｍＬ）、１０％クエン酸（水溶液）（２×２５

ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、ジアステレオマーのクリーンな混合物を得た。ジアステレオマー混合物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により分離し、ジアステレオマー１を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得（５０ｍｇ、１２％）、ジアステレオマー２を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（２７ｍｇ、７％）。

【０５５４】

実施例１４８

メチル　３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート（ＡＢＲ　２３９９３４）

３－シクロペンチルプロパンアミド（２．２２ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（２．４０ｍＬ、２３．５ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１．２７ｍＬ、１５．７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（１．１４ｍＬ、１５．６９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（２５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、メチル２－アミノ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－４－カルボキシレート（文献法：ＰＣＴ国際特許出願第２００８１５７２７０号より入手）（２．５０ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（５．２２ｍＬ、３９．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに１８時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、飽和クエン酸（水溶液）（３０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を緑色固体として得た（９９０ｍｇ、１７％）。

【０５５５】

実施例１４９

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－ヨード－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２４００６０）

３－シクロペンチルプロパンアミド（７４８ｍｇ、５．２９ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（０．６５ｍＬ、６．３５ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（０．４３ｍＬ、５．２９ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（０．３８ｍＬ、５．２９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で２時間撹拌した後、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、４－ヨード－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１．１０ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（０．７０ｍＬ、５．２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに４時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）で洗浄した。得られた沈殿物をろ過により除去した。水性相をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を白色固体として得た（７９８ｍｇ、２７％）。

【０５５６】

実施例１５０

Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２４００６１）

２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド（文献法：ＰＣＴ国際特許出願第２０１０１０１９４９号より入手）（３００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（０．２４ｍＬ、２．３７ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（０．１６ｍＬ、１．９７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（０．１４ｍＬ、１．９７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（６ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（３３４ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（０．２６ｍＬ、１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に溶解し、飽和クエン酸（水溶液）（１５ｍＬ）で洗浄した。水性層をＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３３４ｍｇ、４４％）。

【０５５７】

実施例１５１

Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２４００６２）

Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド（３３４ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、ＤＣＭ中１Ｍのトリブロモボラン（２．０９ｍＬ、２．０９ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温に温まらせ、４時間撹拌した。反応を０℃に冷却し、追加のＤＣＭ中１Ｍトリブロモボラン（２．０９ｍＬ、２．０９ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温に温まらせ、４時間撹拌した。反応を０℃の水（１５ｍＬ）でクエンチングした。得られた沈殿物をろ過により回収し、水、ＤＣＭ、ＥｔＯＡｃ及び水で濯ぎ、標記化合物を白色固体として得た（２０８ｍｇ、６５％）。

【０５５８】

実施例１５２

（２Ｓ）－Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－シクロヘキシルプロパンアミド（ＡＢＲ　２４００６３）

（２Ｓ）－２－シクロヘキシルプロパンアミド（２８０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（２５１μＬ、２．４６ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１３２μＬ、１．６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（１１９μＬ、１．６４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（４ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２９０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（２０４μＬ、１．５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）中に溶解し、飽和クエン酸（水溶液）（１５ｍＬ）で洗浄した。水性層をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１５ｍＬ）で洗

浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２３６ｍｇ、３５％）。

【０５５９】

実施例１５３

（２Ｓ）－２－（シクロペンター１－エン－１－イルメトキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２４００６８）

アミドの（２Ｓ）－２－（シクロペンター１－エン－１－イルメトキシ）プロパンアミド（３４６ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、窒素下で、ピリジン（１６５μＬ、２．０５ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（６３９ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温で１８時間撹拌した。塩化チオニル（１４９μＬ、２．０５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した。反応を、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（３ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２７５ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液を加え、次いでトリエチルアミン（２８６μＬ、２．０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１８時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に溶解し、水（４×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して、標記化合物をオレンジ色固体として得た（７５０ｍｇ、定量的収率）。

【０５６０】

実施例１５４

Ｎ－［１１－クロロ－９－ヨード－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２４００６４）

Ｎ－［９－ブロモ－１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（２５０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）のジオキサン（４ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、ヨウ化カリウム（２５０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ’－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（４３μＬ、０．４ｍｍｏｌ）を加えた。最初に、反応を１５０℃で２時間加熱した。次に、温度を２時間の間１２０℃に下げ、そして最後の２時間さらに１００℃に下げた。次に、反応を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）及び飽和クエン酸（水溶液）（２５ｍＬ）で希釈した。水性層をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（１５ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物をオレンジ色固体として得た（２３９ｍｇ、７０％）。

【０５６１】

実施例１５５

Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ブタンアミド（ＡＢＲ　２４００６５）

ブタンアミド（２０５ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（６ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（０．２４ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（０．１８ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（０．１６ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（３ｍＬ）中

に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（４００ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（０．３０ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに１時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）及び１ＭのＨＣｌ（水溶液）（４０ｍＬ）で希釈した。有機相を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を黄色油として得た（６５０ｍｇ、７６％）。

【０５６２】

実施例１５６

Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（シクロペンチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２４００６６）

２－ブロモ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（２．９３ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４．４２ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１．１４ｍＬ、１４．２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１６時間撹拌した。追加のメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４．４２ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）を加え、反応をさらに４時間撹拌した。塩化チオニル（１．０３ｍＬ、１４．２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２．５０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（１．８８ｍＬ、１４．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（２×１００ｍＬ）、水（２×１００ｍＬ）及びブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、２－ブロモ－Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドとＮ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－クロロ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物を得た（３．７０ｇ）。

【０５６３】

封管に、２－ブロモ－Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドとＮ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－クロロ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物の一部（５００ｍｇ）、シクロペンタンアミン（０．３９ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５４６ｍｇ、３．９５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（５ｍＬ）を装入した。管を窒素でフラッシングし、密封して１３０℃で２０時間撹拌した。追加のシクロペンタンアミン（０．１６ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２１９ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応を１３０℃で４時間、１２０℃で１６時間撹拌した。次に反応混合物を濃縮し、得られた残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）で希釈した。水性相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×２５ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を逆相Ｃ１８ク

ロマトグラフィーにより、酸性溶離液を用いて精製し、標記化合物をオレンジ色固体として得た（１５０ｍｇ、３３％）。

【０５６４】

実施例１５７

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－ヨード－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２４００６７）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（４０５ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（４１２ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（６３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（７１μｌ、０．６６ｍｍｏｌ）及び無水ジオキサン（４ｍＬ）を装入した。管を窒素でフラッシングし、密封して１２０℃で１６時間、次いで１００℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）及び飽和クエン酸（水溶液）（２０ｍＬ）で希釈した。水性相をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を緑色固体として得た（３５０ｍｇ、５１％）。

【０５６５】

実施例１５８

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（ヒドロキシメチル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９２２）

メチル　３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート（４８０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、ＴＨＦ中１Ｍのテトラヒドリドアルミン酸リチウム（水素化アルミニウムリチウム）（４．３８ｍＬ、４．３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応を２時間かけて室温に温まらせた。次いで、反応混合物をジエチルエーテル（２０ｍＬ）で希釈した。水を０℃で徐々に加え、次いで１５％ＮａＯＨ（水溶液）を加えた。反応混合物を１時間撹拌した。沈殿物をろ過により回収した後、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に溶解し、２Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）を用いてｐＨ２に酸性化した。有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を黄色固体として得た（１８０ｍｇ、４０％）。

【０５６６】

実施例１５９

Ｎ－［９－ブチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９３８）

封管中のＮ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（３００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、２－メチルプロパ－１－エン－１－イルアセテート（１４９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）及びトリブチル（メトキシ）スタンナン（３７５μＬ、１．３１ｍｍｏｌ）の脱気ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中溶液に、ジクロロビス（トリ－ｏ－トリルホスフィン）パラジウム（II）（１６ｍｇ、３３μｍｏｌ）を加えた。管を窒素でフラッシングし、密封した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、４

ＭＫＦ（水溶液）（１ｍＬ）を加えた。１時間撹拌後、反応混合物をＣｅｌｉｔｅ™を通してろ過し、ＥｔＯＡｃで濯いだ。有機相を水（２×５ｍＬ）及びブライン（５ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３０ｍｇ、１１％）。

【０５６７】

実施例１６０

３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸（ＡＢＲ　２３９９４３）

メチル　３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／H_2O（１：１、１２ｍＬ）中撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（１４４ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣を水中に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ１に酸性化した。得られた沈殿物をろ過により回収し、水及びヘキサンで洗浄して、標記化合物を褐色固体として得た（４２２ｍｇ、８７％）。

【０５６８】

実施例１６１

３－シクロペンチル－Ｎ－｛９－［１－（メトキシイミノ）エチル］－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル｝プロパンアミド（ＡＢＲ２３９９５０）

Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（７０％、１７５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びピリジン（８２μＬ、１．０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン・ヒドロクロリド（９２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応を８０℃で１時間加熱した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）中に溶解し、水（１５ｍＬ）で洗浄した。水性層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（６１ｍｇ、４７％）。

【０５６９】

実施例１６２

３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９９５１）

封管に、プロピルホスホン酸無水物のＥｔＯＡｃ中５０％溶液（９０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＭｅＣＮ（１．２ｍＬ）、トリエチルアミン（６６μＬ、０．４７ｍｍｏｌ）及び３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を装入した。反応を室温で３０分間撹拌した後、メチルアミン・ヒドロクロリド（８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに６０時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機相を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）及びブラインで洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、その後シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を褐色固体として得た（１５ｍｇ、２８％）。

【０５７０】
実施例１６３
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－エチニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９８６）
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－９－｛２－［トリス（プロパン－２－イル）シリル］エチニル｝－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、ＴＨＦ中１ＭのＴＢＡＦ（２３２μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温で１０分間撹拌した。反応を０℃に冷却し、ＴＨＦ中１ＭのＴＢＡＦ（２３２μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）で再処理した。反応を室温で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）中に溶解し、水（５ｍＬ）及びブライン（５ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～２％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、その後自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を褐色固体として得た（２２ｍｇ、３１％）。
【０５７１】
実施例１６４
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－９－（トリフルオロメトキシ）－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９９１）
３－シクロペンチルプロパンアミド（９８ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１４１μＬ、１．３８ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（５６μＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（５０μＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、４－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１２５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（２３０μＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和クエン酸（水溶液）（３０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕した。この材料の一部をその後自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）による精製に付し、標記化合物を白色固体として得た（５０ｍｇ）。
【０５７２】
実施例１６５
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－シクロプロパンスルホンアミド－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９９５）
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－ヨード－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（１５０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の２－メチルテトラヒドロフラン（３ｍＬ）中溶液に、封管中で、シクロプロピルスルホンアミド（４３ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）と、それに続いてK_2CO_3（８２ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を窒素で脱気した後、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル［２’，４’，６’－トリ（プロパン－２－イル）ビフェニル－２－イル］ホスファン（３ｍｇ

、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、次いでビス（クロロ（プロパ－２－エン－１－イル）パラジウム）（７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応を窒素で脱気し、封をして８０℃で３時間撹拌した。追加のジ－ｔｅｒｔ－ブチル［２’，４’，６’－トリ（プロパン－２－イル）ビフェニル－２－イル］ホスファン（３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びビス（クロロ（プロパ－２－エン－１－イル）パラジウム）（７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を脱気し、８０℃でさらに１６時間撹拌した。次いで反応を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（３０ｍＬ）、水（２×３０ｍＬ）及びブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。合わせた水性洗液をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２４ｍｇ、１６％）。

【０５７３】

実施例１６６

３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－Ｎ－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９９９６）

メタンスルホンアミド（１１４ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、水素化ナトリウム（６０％、４８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で１５分間撹拌後、フェニル　３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を室温に温まらせた後、５０℃に加熱した。１時間後、反応混合物を０℃に冷却し、飽和NH_4Cl（水溶液）でクエンチングした。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（３×２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１９ｍｇ、１３％）。

【０５７４】

実施例１６７

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホンアミド－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９９９）

Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、メタンスルホンアミド（５０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル［２’，４’，６’－トリ（プロパン－２－イル）ビフェニル－２－イル］ホスファン（２ｍｇ、４　ｍｏｌ）、ビス（クロロ（プロパ－２－エン－１－イル）パラジウム）（５ｍｇ、１３　ｍｏｌ）及びK_2CO_3（１２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の脱気２－メチルテトラヒドロフラン（３ｍＬ）中撹拌懸濁液を８０℃で５時間加熱した。反応をメタンスルホンアミド（５０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル［２’，４’，６’－トリ（プロパン－２－イル）ビフェニル－２－イル］ホスファン（２ｍｇ、４　ｍｏｌ）及びビス（クロロ（プロパ－２－エン－１－イル）パラジウム）（５ｍｇ、１３　ｍｏｌ）で再処理し、脱気し、８０℃で１８時間加熱した。反応をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（１５ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２２ｍｇ、１１％）。

【０５７５】
実施例１６８
Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２４０００４）
２－ブロモ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（２．９３ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４．４２ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１．１４ｍＬ、１４．２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１６時間撹拌した。追加のメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４．４２ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）を加え、反応をさらに４時間撹拌した。塩化チオニル（１．０３ｍＬ、１４．２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２．５０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（１．１８ｍＬ、１４．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（２×１００ｍＬ）、水（２×１００ｍＬ）及びブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、２－ブロモ－Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドとＮ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－クロロ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物を得た（３．７０ｇ）。
【０５７６】
封管に、２－ブロモ－Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドとＮ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－クロロ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物の一部（０．４ｇ）、K_2CO_3（０．５３ｇ、３．８ｍｍｏｌ）、２－メトキシエタン－１－アミン（３２７μＬ、３．８１ｍｍｏｌ）及びジオキサン（５ｍＬ）を装入した。最初に、反応を１３０℃で３時間加熱した。次に、反応を１３０℃でさらに９時間加熱した。この間に追加の２－メトキシエタン－１－アミン（９８２μＬ、１１．４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．５８ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた（再処理中、反応は室温で）。次に反応混合物を１３０℃で１６時間、それ以上の再処理をせずに加熱し、次いで濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、飽和NH_4Cl（水溶液）（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた水性洗液をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出し、これらの有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色固体として得た（１３０ｍｇ）。
【０５７７】
実施例１６９
Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カル

ボキサミド（ＡＢＲ　２４０００５）
封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（１１０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（II）（２．４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（８．７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、１－（エテニルオキシ）ブタン（１３８μＬ、１．０６ｍｍｏｌ）及び脱気ＤＭＦ／水（４：１、１．３ｍＬ）を窒素下で装入した。反応を１００℃で３時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＴＨＦ（２０ｍＬ）中に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（５ｍＬ）を加えた。反応を室温で１時間撹拌した後、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２５ｍＬ）、水（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、次いで乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（４７ｍｇ、４６％）。

【０５７８】
実施例１７０
３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９０７）
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパ－２－エナミド（１２５ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中溶液に、封管中で、３，３－ジフルオロピロリジン・ヒドロクロリド（６９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、シリカ（１８ｍｇ）及びトリエチルアミン（９８μＬ、０．７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応を８０℃で３時間加熱した。シリカをろ過により除去し、ろ液を濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（４２ｍｇ、２６％）。

【０５７９】
実施例１７１
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９０９）
３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、３，３－ジフルオロピロリジン・ヒドロクロリドの代わりに、３－フルオロアゼチジン・ヒドロクロリドを用いた（６１％）。

【０５８０】
実施例１７２
３－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９１１）
３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミドの製造手順を使用したが、３，３－ジフルオロピロリジン・ヒドロクロリドの代わりに

、３，３－ジフルオロピペリジン・ヒドロクロリドを用いた（１３％）。
【０５８１】
実施例１７３
Ｎ－［９－アセチル－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９２８）
封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（５００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（II）（７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（２７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１８４ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、１－（エテニルオキシ）ブタン（６６７μＬ、５．１３ｍｍｏｌ）及び脱気ＤＭＦ／水（４：１、４ｍＬ）を窒素下で装入した。反応を１００℃で３時間撹拌した。追加の酢酸パラジウム（II）（７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（２７ｍｇ、０．０６ ｍｍｏｌ）及び１－（エテニルオキシ）ブタン（６６７μＬ、５．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１００℃でさらに１３時間加熱した後、濃縮した。残渣をＴＨＦ（２５ｍＬ）中に溶解し、１ＭＨＣｌ（水溶液）（１０ｍＬ）を加えた。反応を室温で３時間撹拌した後、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、次いでＤＣＭ中で粉砕して、標記化合物を褐色固体として得た（１６０ｍｇ、３５％）。
【０５８２】
実施例１７４
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９９８７）
２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド（文献法：ＰＣＴ国際特許出願第２０１０１０１９４９号より入手）（３００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（０．２４ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（０．１６ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（０．１４ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、５，６－ジメチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－アミン（２５４ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（０．２６ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに４時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に溶解し、飽和クエン酸（水溶液）（３０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル中での粉砕により精製し、標記化合物を桃色固体として得た（２１５ｍｇ、３０％）。
【０５８３】
実施例１７５
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テ

トラエン－３－イル］－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９９８９）
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド（２３５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、ＤＣＭ中１Ｍのトリブロモボラン（１．５４ｍＬ、１．５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温まらせ、１８時間撹拌した。次に、反応を室温でさらに８時間撹拌した。この間にＤＣＭ中１Ｍのトリブロモボラン（３．０８ｍＬ、３．０８ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた（再処理中、反応は０℃で）。次に反応を０℃に冷却し、水（１０ｍＬ）及び２Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（１０ｍＬ）を加えた。得られた懸濁液を室温で１６時間撹拌した。沈殿物をろ過により回収し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（８０ｍｇ、４２％）。

【０５８４】
実施例１７６
Ｎ－［１１－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９１４）
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（２．５ｇ、６．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５０ｍＬ）中溶液に、ＮＢＳ（１．４ｇ、７．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）中に溶解し、水（２×２５０ｍＬ）及びブライン（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、その後、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、標記化合物を黄色固体として得た（１．２ｇ、４０％）。

【０５８５】
実施例１７７
Ｎ－［１０－ブロモ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９２７）
３－シクロペンチルプロパンアミド（３６８ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（０．４０ｍＬ、３．９ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（０．２１ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１．５時間撹拌した。塩化チオニル（０．１９ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで反応混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、５－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（５００ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（０．３５ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（２０ｍＬ）で洗浄した。水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を１０％クエン酸（水溶液）（２×２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕し、標記化合物を褐色固体として得た（４０１ｍｇ、３９％）。

【０５８６】

実施例１７８

Ｎ－［９－ブロモ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９３３）

３－シクロペンチルプロパンアミド（０．４４ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（１７ｍＬ）中溶液に、ピリジン（２５０μＬ、３．１０ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（９６７ｍｇ、６．２０ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（２４５μＬ、３．１０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した後、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１４ｍＬ）中に窒素下で溶解した。４－ブロモ－５－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（６２５ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液を加え、次いでトリエチルアミン（４３２μＬ、３．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ中に溶解し、ブライン（４×）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、標記化合物を黄色固体として得た（０．７６ｇ、６０％）。

【０５８７】

実施例１７９

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－１０－（１－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９３７）

封管に、Ｎ－［１０－ブロモ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１５６ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（II）（２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、１－（エテニルオキシ）ブタン（１９６μｌ、１．５１ｍｍｏｌ）及び脱気ＤＭＦ／水（３：１、４ｍＬ）を窒素下で装入した。反応を１００℃で３時間撹拌した。追加の酢酸パラジウム（II）（２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及び１－（エテニルオキシ）ブタン（７８μｌ、０．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応を脱気し、１００℃でさらに１６時間撹拌した。反応を濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中に溶解し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、Ｎ－［１０－アセチル－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミドを褐色固体として得た（１５２ｍｇ）。

【０５８８】

Ｎ－［１０－アセチル－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（２５％、１５２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の無水ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、テトラヒドロホウ酸ナトリウム（３３ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を１６時間かけて室温に温まらせた。追加のテトラヒドロホウ酸ナトリウム（４９ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を４時間変えて室温に温まらせた後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中に溶解し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯ

Ａｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、その後、自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ）により精製して、標記化合物を白色固体として得た（８ｍｇ、１９％）。

【０５８９】

実施例１８０

Ｎ－［９－アセチル－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９４６）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（２．００ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（２９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシエテニル）スタンナン（２７５μＬ、０．８０ｍｍｏｌ）及びトルエン（２ｍＬ）を窒素下で装入した。最初に、反応を１１０℃で１６時間撹拌した。次に、反応をさらに３０時間加熱した。この間に追加の$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（４４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた（再処理中、反応は室温で）。反応混合物を２Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２ｍＬ）で希釈し、室温で１時間撹拌した。ＥｔＯＡｃを加え、得られた懸濁液をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してろ過した。ろ液の有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を最初に自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製した。その後、シリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＡｃＯＨ／H_2O（９０：１８：３：２）を溶離液として用いて精製し、次いで冷ＤＣＭ中での粉砕により、標記化合物を白色固体として得た（３３ｍｇ、１８％）。

【０５９０】

実施例１８１

Ｎ－［９－ブロモ－１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９１６）

３－シクロペンチルプロパンアミド（０．６１ｇ、４．２９ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２４ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（３４６μＬ、４．２９ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１．３４ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応混合物を２時間撹拌した。塩化チオニル（３１１μＬ、４．２９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（２０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。４－ブロモ－６－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（８８１ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中溶液を加え、次いでトリエチルアミン（３４３μＬ、２．４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、ブライン（４×）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭで粉砕して、標記化合物を黄色固体として得た（８８４ｍｇ、５０％）。

【０５９１】

実施例１８２

Ｎ－［９－アセチル－１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９３

６）
Ｎ－［９－アセチル－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミドの製造手順を使用したが、Ｎ－［９－ブロモ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミドの代わりに、Ｎ－［９－ブロモ－１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミドを用いた。再処理は必要なかった。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製した（２３％）。

【０５９２】

実施例１８３

Ｎ－［１１－ブロモ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９２６）

３－シクロペンチルプロパンアミド（１．０１ｇ、７．１７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（８７８μＬ、８．６１ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（５７８μＬ、７．１７ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（５２１μＬ、７．１７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、次いで反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（２０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。６－ブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１．３２ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中溶液を加え、次いでトリエチルアミン（１．１５ｍＬ、８．６１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中に溶解し、水（３×１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕し、標記化合物を白色固体として得た（１．２０ｇ、４４％）。

【０５９３】

実施例１８４

Ｎ－［１１－アセチル－４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９４２）

封管に、Ｎ－［１１－ブロモ－４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１５０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（II）（２ｍｇ、８．５μｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５１ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、１－（エテニルオキシ）ブタン（１８５μＬ、１．４２ｍｍｏｌ）及び脱気ＤＭＦ／水（３：１、４ｍＬ）を窒素下で装入した。最初に反応を１００℃で４時間撹拌した。次に反応をさらに４時間加熱した。この間に追加の酢酸パラジウム（II）（２ｍｇ、８．５μｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び１－（エテニルオキシ）ブタン（１８５μＬ、１．４２ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた（再処理中、反応は室温で）。反応を室温に放冷した後、濃縮した。残渣をＴＨＦ（１５ｍＬ）中に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（４ｍＬ）を加えた。反応を室温で２０分間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中に溶解し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ

$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を逆相Ｃ１８クロマトグラフィーにより、酸性溶離液を用いて精製した。ＤＣＭ中での粉砕、その後の自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ）による更なる精製により、標記化合物を白色固体として得た（２９ｍｇ、２１％）。

【０５９４】

実施例１８５

Ｎ－［１１－クロロ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド及びＮ－［１０－クロロ－１１－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９４１）

３－シクロペンチルプロパンアミド（１２８ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１３８μＬ、１．３５ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（７３μＬ、０．９ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（６６μＬ、０．９０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（２ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、６－クロロ－５－メトキシ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１５０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（１２０μＬ、０．９０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに４時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）中に溶解し、飽和クエン酸（水溶液）（１５ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を位置異性体の１：１混合物として、褐色固体として得た（５２ｍｇ、１５％）。

【０５９５】

実施例１８６

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７３１）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（２１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、水（０．４ｍＬ）、ＤＭＥ（１．４ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（０．６ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。$Pd(PPh_3)_4$（７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、水（５ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１８ｍｇ、３４％）。

【０５９６】

実施例１８７

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７３２）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－

トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（３９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４２ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、水（０．８ｍＬ）、ＤＭＥ（２．８ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（PPh_3）$_4$（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（４２ｍｇ、４１％）。

【０５９７】

実施例１８８

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（６－メトキシピリジン－３－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９４４）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１６０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、（６－メトキシピリジン－３－イル）ボロン酸（６６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（６６ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、水（１．８ｍＬ）、ＤＭＥ（６．０ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（２．５ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（PPh_3）$_4$（４０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（５０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）及びブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、その後自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、標記化合物を白色固体として得た（１００ｍｇ、５９％）。

【０５９８】

実施例１８９

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（３－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９４８）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（３－メトキシフェニル）ボロン酸（４６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、水（０．８ｍＬ）、ＤＭＥ（２．８ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（PPh_3）$_4$（１３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（２５ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色固体として得た（４４ｍｇ、４２％）。

【０５９９】

実施例１９０

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（１，３－オキサゾール－２－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}

］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ２３９９５３）

Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８４ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の脱気ジオキサン（３ｍＬ）中懸濁液に、１，３－オキサゾール（４３μＬ、０．６５ｍｍｏｌ）を加えた。反応を窒素でフラッシングし、密封して、１００℃で４時間加熱した。反応をナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８４ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び１，３－オキサゾール（４３μＬ、０．６５ｍｍｏｌ）で再処理し、脱気して、１００℃でさらに３．５時間加熱した。反応をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（１５ｍＬ）及びブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（８３ｍｇ、４３％）。

【０６００】

実施例１９１

Ｎ－［９－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ２３９９５４）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）ボロン酸（２４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（２１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、水（０．９０ｍＬ）、ＤＭＥ（３．００ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２５ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で濯ぎながらろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に溶解し、水（３０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（３９ｍｇ、７０％）。

【０６０１】

実施例１９２

Ｎ－［９－（４－シアノフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９５６）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、（４－シアノフェニル）ボロン酸（２１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（２１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、水（０．９０ｍＬ）、ＤＭＥ（３．００ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２５ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で濯ぎながらろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に溶解し、水（３０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した後、

乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物を褐色固体として得た（２１ｍｇ、４０％）。

【０６０２】

実施例１９３

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－ニトロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９５７）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（４－ニトロフェニル）ボロン酸（４６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４２ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、水（０．９０ｍＬ）、ＤＭＥ（３．００ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２５ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。$Pd(PPh_3)_4$（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で濯ぎながらろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に溶解し、水（３０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃを溶離液として用いて精製し、標記化合物をオレンジ色固体として得た（７０ｍｇ、６４％）。

【０６０３】

実施例１９４

Ｎ－［９－（４－アミノフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９６５）

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－ニトロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、塩化スズ（II）二水和物（８６ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応を７０℃で１８時間加熱した。反応を室温に放冷し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ^{TM}を通してＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で濯ぎながらろ過した。ろ液を濃縮した。粗生成物を酸性ＳＣＸ－２カラムに装填し、ＤＣＭ中５０％ＭｅＯＨで洗浄した後、ＭｅＯＨ中３．５Ｍアンモニアで溶離した。その後、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を褐色固体として得た（８ｍｇ、１７％）。

【０６０４】

実施例１９５

３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－９－フェニル－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９６７）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１５０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（５５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（６８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、水（０．７ｍＬ）、ＤＭＥ（１．４ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（０．６ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。$Pd(PPh_3)_4$（３７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で３時間撹拌した。

追加のフェニルボロン酸（２７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（３４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（１８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、反応を１００℃でさらに１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解し、ブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。水性層をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物をオレンジ色固体として得た（４７ｍｇ、３２％）。

【０６０５】

実施例１９６

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９７０）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（２－メトキシフェニル）ボロン酸（４６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、水（０．８ｍＬ）、ＤＭＥ（２．８ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。$Pd(PPh_3)_4$（１３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（２５ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２５ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（８０ｍｇ、７５％）。

【０６０６】

実施例１９７

２－ヒドロキシ－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９９８８）

封管に、Ｎ－［９－（４－ブロモフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（４７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、水（０．２ｍＬ）、ＤＭＥ（２．８ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。$Pd(PPh_3)_4$（１３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で４時間撹拌した。追加の（４－メトキシフェニル）ボロン酸（２３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（１３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、反応を１００℃でさらに１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解し、水（２５ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）及びＩＰＡ／$CHCl_3$（１：１、５×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２４ｍｇ、２２％）。

【０６０７】

実施例１９８

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－ヒドロキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９

９７８）
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（５５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌのＤＣＭ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＣＭ中１Ｍの三臭化ホウ素（０．３４ｍＬ、０．３４ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。最初に反応を室温で１時間撹拌した。次に反応をさらに４時間撹拌した。この間に追加のＤＣＭ中１Ｍの三臭化ホウ素（１．０２ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。次いで、反応を０℃の水でクエンチングした。有機相を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２５ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２９ｍｇ、５４％）。

【０６０８】
実施例１９９
３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－９－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９９０）
Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（５００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）及びジブチル（オキソ）スタンナン（３５３μＬ、１．２３ｍｍｏｌ）のキシレン（１０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、窒素下封管中で、アジド（トリメチル）シラン（４９０μＬ、３．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１３０℃で１．５時間加熱した。反応を室温でＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で希釈した。反応を２時間撹拌した後、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～２０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を薄茶色固体として得た（１４２ｍｇ、２５％）。

【０６０９】
実施例２００
３－［３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－イル］安息香酸（ＡＢＲ　２３９９９２）
メチル　３－［３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－イル］ベンゾエート（４８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（０．２８ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で４時間撹拌した後、濃縮した。残渣を水中に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）を用いてｐＨ２に酸性化した。得られた沈殿物をろ過により回収した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色固体として得た（１４ｍｇ、３０％）。

【０６１０】
実施例２０１
Ｎ－［９－（４－クロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２４０００００）
封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（４－クロロフェニル）ボロン酸（４３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４２ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、水（０．２０ｍＬ）、ＤＭＥ（１．００ｍＬ）、及び

ＥｔＯＨ（０．３５ｍＬ）を装入し、溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で濯ぎながらろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色固体として得た（６０ｍｇ、５６％）。

【０６１１】

実施例２０２

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メチルフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２４０００１）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（４－メチルフェニル）ボロン酸（３７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（４２ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、水（０．２０ｍＬ）、ＤＭＥ（１．００ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（０．３５ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で濯ぎながらろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色固体として得た（５０ｍｇ、４９％）。

【０６１２】

実施例２０３

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（３，４－ジクロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２４０００２）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（３，４－ジクロロフェニル）ボロン酸（５２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（４２ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、水（０．２０ｍＬ）、ＤＭＥ（１．００ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（０．３５ｍＬ）を装入し、溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で濯ぎながらろ過し、ろ液を濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（５６ｍｇ、４９％）。

【０６１３】

実施例２０４

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７３３）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（２１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、水（０．４ｍＬ）、ＤＭＥ（１．４ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（０．６ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３ｍｇ、０

．０１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を褐色固体として得た（１０ｍｇ、２０％）。

【０６１４】

実施例２０５

３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７２９）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（７５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（２４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、水（０．８ｍＬ）、ＤＭＥ（２．８ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。$Pd(PPh_3)_4$（１８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（５０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３５ｍｇ、４７％）。

【０６１５】

実施例２０６

３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－９－（１，２－チアゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７３８）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（７５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、４－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２－チアゾール（４２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、水（０．８ｍＬ）、ＤＭＥ（２．８ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。$Pd(PPh_3)_4$（１８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（５０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２９ｍｇ、３８％）。

【０６１６】

実施例２０７

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（フラン－３－イル）－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７３９）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２

），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（７５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、（フラン－３－イル）ボロン酸（２２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、水（０．８ｍＬ）、ＤＭＥ（２．８ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（$PPh_3)_4$（１８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（５０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１８ｍｇ、２５％）。

【０６１７】

実施例２０８

Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド（ＡＢＲ　２３９９２９）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（４７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、水（０．９ｍＬ）、ＤＭＥ（３．０ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．３ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（$PPh_3)_4$（２９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（５０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２８ｍｇ、２６％）。

【０６１８】

実施例２０９

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－１０－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９２４）

封管に、Ｎ－［１０－ブロモ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１９４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（９０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（８４ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、水（０．４０ｍＬ）、ＤＭＥ（１．５０ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（０．５０ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（$PPh_3)_4$（４６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１６時間撹拌した。追加の（４－メトキシフェニル）ボロン酸（４５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（$PPh_3)_4$（２３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中に溶解し、水（１０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（１５ｍＬ）及びブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、その後ＭｅＯＨ中で粉砕して、標記化合物をクリーム色固体として得た（１１ｍｇ、５％）。

【０６１９】

実施例２１０

３－シクロペンチル－Ｎ－［１１－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９２３）

封管に、Ｎ－［１１－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（８３ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（８３ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、水（１．８０ｍＬ）、ＤＭＥ（６．０ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．５０ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。$Pd(PPh_3)_4$（５０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、水（５０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を薄茶色固体として得た（７４ｍｇ、３５％）。

【０６２０】

実施例２１１

（ａ）ジアステレオマー１：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９４９）

（ｂ）ジアステレオマー２：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９５２）

（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミド（２５０ｍｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）中溶液を入れたフラスコを排気し、窒素でフラッシング（×３）した。１０％Ｐｄ／Ｃ（３５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を撹拌溶液に加えた。フラスコを排気し、窒素でフラッシング（×３）した後、排気し、水素でフラッシング（×３）した。２０時間撹拌後、反応を１０％Ｐｄ／Ｃ（１０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）で再処理し、水素雰囲気下でさらに２時間撹拌した。次に、反応をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してろ過し、ＥｔＯＨで濯ぎ、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、その後の自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、ジアステレオマー１を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得（３４ｍｇ、１４％）、ジアステレオマー２を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（２９ ｍｇ、１１％）。

【０６２１】

（ｃ）ジアステレオマー３：（２Ｒ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９５８）

（ｄ）ジアステレオマー４：（２Ｒ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９５９）

（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミドの製造手順を使用したが、（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミドの代わりに、（２Ｒ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）オキシ］プロパンアミドを用いた。精製により、ジアステレオマー３を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得（８％）、ジアステレオマー４を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（６％）。

【０６２２】

実施例２１２

（ａ）ジアステレオマー１：（２Ｒ）－２－（３－クロロフェノキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９６８）

（ｂ）ジアステレオマー２：（２Ｒ）－２－（３－クロロフェノキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９６９）

（２Ｒ）－２－（３－クロロフェノキシ）プロパンアミド（０．２２ｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（０．１６ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（０．０９ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（０．０８ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（０．１４ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（０．１７ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに３時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（２×２５ｍＬ）、水（３×２５ｍＬ）及びブライン（３×２５ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中１～３％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、その後、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、ジアステレオマー１を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得（３３ｍｇ、８％）、ジアステレオマー２を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（３２ｍｇ、６％）。

【０６２３】

実施例２１３

（２Ｓ）－Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－シクロヘキシルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９８５）

封管に、（２Ｓ）－Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－シクロヘキシルプロパンアミド（２３０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（II）（１１ｍｇ、４７μｍｏｌ）、プロパン－１，３

－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（３９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、１－（エテニルオキシ）ブタン（３０７μＬ、２．３６ｍｍｏｌ）及び脱気ＤＭＦ／水（３：１、４ｍＬ）を窒素下で装入した。反応を１００℃で１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中に溶解し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。水性相をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（３４ｍｇ、１６％）。

【０６２４】

実施例２１４

（２Ｓ）－３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９９４）

（２Ｓ）－２－（アセチルオキシ）－３－シクロペンチルプロパン酸（文献法：ＰＣＴ国際特許出願第２０００００５９５０２号より入手）（１．００ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、塩化オキサリル（７３２ｍｇ、５．７７ｍｍｏｌ）と、それに続いてＤＭＦ（２滴）を加えた。反応を３０分間撹拌した後、濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ（３ｍＬ）中に溶解し、アンモニア水（０．５ｍＬ）を加えた。反応を濃縮し、残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）中で撹拌し、ろ過した。ろ液を濃縮して、（１Ｓ）－１－カルバモイル－２－シクロペンチルエチル　アセテートを得た（８３８ｍｇ）。

【０６２５】

（１Ｓ）－１－カルバモイル－２－シクロペンチルエチル　アセテート（４０８ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（０．３４ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（０．１８ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１時間撹拌した。塩化チオニル（０．１６ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（３ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（３００ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（０．３０ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに１時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中に溶解した。２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（５ｍＬ）を加え、得られた溶液を室温で１時間撹拌した。反応を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）中に溶解した。有機相を水（３×２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、その後、自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ）により精製して、標記化合物を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（２８ｍｇ、４％）。

【０６２６】

実施例２１５

（ａ）ジアステレオマー１：（２Ｓ）－２－（シクロペンチルメトキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９９７）

（ｂ）ジアステレオマー２：（２Ｓ）－２－（シクロペンチルメトキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３

－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９９８）
フラスコに、（２Ｓ）－２－（シクロペンター１－エン－１－イルメトキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（７５０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）とＥｔＯＨ（１０ｍＬ）の溶液を装入し、排気し、そして窒素でフラッシング（×３）した。次いで、二酸化白金(dioxoplatinum)（３９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を撹拌溶液に加えた。フラスコを排気し、窒素でフラッシング（×３）した後、排気し、水素でフラッシング（×３）した。１８時間撹拌後、反応をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してろ過し、ＥｔＯＨで濯ぎ、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、ジアステレオマー１を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得（２６０ｍｇ、３５％）、ジアステレオマー２を、四級中心における立体化学未確定の単一ジアステレオマーとして、白色固体として得た（１９７ ｍｇ、２６％）。

【０６２７】

実施例２１６

（ａ）エナンチオマー１：３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８８５１）

（ｂ）エナンチオマー２：３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８８５６）

３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈカラムを用い、２３％エタノール／７７％CO_2を溶離液として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（１５ｍｇ、３８％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（１３ｍｇ、３８％）。

【０６２８】

実施例２１７

（ａ）エナンチオマー１：３－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８９２４）

（ｂ）エナンチオマー２：３－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３８９４１）

３－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈカラムを用い、２３％ＥｔＯＨ／７７％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を褐色固体として単離した（４ｍｇ、２１％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（５ｍｇ、２４％）。

【０６２９】

実施例２１８

（ａ）エナンチオマー１：３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９０７１）

（ｂ）エナンチオマー２：３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（

ＡＢＲ　２３９１０５）
　３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（２００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈカラムを用い、１５％ＥｔＯＨ／８５％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（７７ｍｇ、３９％）。エナンチオマー２は、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）による更なる精製に付し、標記化合物を白色固体として得た（６７ｍｇ、３４％）。
【０６３０】
　実施例２１９
　（ａ）エナンチオマー１：３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３９６）
　（ｂ）エナンチオマー２：３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９３９７）
　３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（１２０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈカラムを用い、７％ＭｅＯＨ／９３％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（４６ｍｇ、３８％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（４６ｍｇ、３８％）。
【０６３１】
　実施例２２０
　（ａ）エナンチオマー１：Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９６６２）
　（ｂ）エナンチオマー２：Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９６６３）
　Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣカラムを用い、１２％ＭｅＯＨ／８８％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（４０ｍｇ、４０％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（４６ｍｇ、４０％）。
【０６３２】
　実施例２２１
　（ａ）エナンチオマー１：Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７０７）
　（ｂ）エナンチオマー２：Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（

１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７１４）

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド（１２５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＳカラムを用い、８０％ＭｅＯＨ／２０％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（４４ｍｇ、３５％）。エナンチオマー２は、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）による更なる精製に付し、標記化合物を白色固体として得た（６ｍｇ、４％）。

【０６３３】

実施例２２２

（ａ）エナンチオマー１：３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７０９）

（ｂ）エナンチオマー２：３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７１０）

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（１１０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＳカラムを用い、８０％ＭｅＯＨ／２０％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を薄茶色固体として単離した（２６ｍｇ、２４％）。エナンチオマー２を薄茶色固体として単離した（３４ｍｇ、３２％）。

【０６３４】

実施例２２３

（ａ）エナンチオマー１：３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７１２）

（ｂ）エナンチオマー２：３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７１３）

３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（１１０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤカラムを用い、７０％ＭｅＯＨ／３０％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（５３ｍｇ、４８％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（５３ｍｇ、４８％）。

【０６３５】

実施例２２４ａ

（ａ）エナンチオマー１：Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９７２７）

（ｂ）エナンチオマー２：Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ２３９７２８）

Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１１０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣカラムを用い、３０％ＩＰＡ／７０％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（４０ｍｇ、３６％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（４１ｍｇ、３７％）。

【０６３６】

実施例２２５ａ

（ａ）エナンチオマー１：３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９８２５）

（ｂ）エナンチオマー２：３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９８２４）

３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（１１６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣカラムを用い、２０％ＩＰＡ／８０％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（３５ｍｇ、３０％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（３７ｍｇ、３２％）。

【０６３７】

実施例２２６

（ａ）エナンチオマー１：Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９６２）

（ｂ）エナンチオマー２：Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９６１）

Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ａｍｙ－Ｃカラムを用い、７０％ＩＰＡ／３０％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（３２ｍｇ、３２％）。エナンチオマー２は、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中に溶解し、０．５Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（１ｍＬ）、水（１ｍＬ）及びブライン（１ｍＬ）で洗浄した。有機相を濃縮して、標記生成物を白色固体として得た（１９ｍｇ、１９％）。

【０６３８】

実施例２２７

（ａ）エナンチオマー１：３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メチルプロパノイル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパ

ンアミド（ＡＢＲ　２３９９７５）
（ａ）エナンチオマー２：３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メチルプロパノイル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９７２）
Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１７７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、ＴＨＦ中２Ｍのクロロ（プロパン－２－イル）マグネシウム（６５５μＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を滴加した。臭化銅（Ｉ）（０．６ｍｇ、４μｍｏｌ）を加え、反応を８０℃で１５分間加熱した。反応を０℃に冷却し、水（３ｍＬ）の添加によりクエンチングした。１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（３ｍＬ）を加え、反応を１００℃で１時間加熱した。反応を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）で塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メチルプロパノイル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミドをラセミ混合物の黄色固体として得た（７０ｍｇ、３６％）。

【０６３９】
３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メチルプロパノイル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈカラムを用い、３０％ＭｅＯＨ／７０％ＣＯ$_2$を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（２４ｍｇ、４０％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（２６ｍｇ、４３％）。

【０６４０】
実施例２２８
（ａ）エナンチオマー１：Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９７６）
（ｂ）エナンチオマー２：Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９７４）
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド（２０６ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ａｍｙ－Ｃカラムを用い、７５％ＭｅＯＨ／２５％ＣＯ$_2$を移動相として、及びジエチルアミンを変性剤として用いて分割した。エナンチオマー１は、ＥｔＯＡｃ中に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２×）及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮して、標記生成物を褐色固体として得た（７５ｍｇ、３６％）。エナンチオマー２は、ＥｔＯＡｃ中に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２×）及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮して、標記生成物を褐色固体として得た（８８ｍｇ、４３％）。

【０６４１】
実施例２２９
（ａ）エナンチオマー１：３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキ

ソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2}，^{6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３９９８１）

（ｂ）エナンチオマー２：３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2}，^{6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（ＡＢＲ　２３９９８０）

３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2}，^{6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド（６２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ａｍｙ－Ｃカラムを用い、８５％ＭｅＯＨ／１５％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（２０ｍｇ、３２％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（２２ｍｇ、３５％）。

【０６４２】

実施例２３０

（ａ）エナンチオマー１：３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2}，^{6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９８４）

（ａ）エナンチオマー２：３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2}，^{6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２３９９７９）

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2}，^{6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（９６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈカラムを用い、１５％ＭｅＯＨ／８５％CO_2を移動相として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（３８ｍｇ、４０％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（４２ｍｇ、４４％）。

【０６４３】

実施例２３１

（ａ）エナンチオマー１：３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2}，^{6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸（ＡＢＲ　２４０００７）

（ｂ）エナンチオマー２：３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2}，^{6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸（ＡＢＲ　２４０００６）

３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2}，^{6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸（１８０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈカラムを用い、１５％ＭｅＯＨ／８５％CO_2を移動相として、及びジエチルアミンを変性剤として用いて分割した。エナンチオマー１を白色固体として単離した（７０ｍｇ、３７％）。エナンチオマー２を白色固体として単離した（６０ｍｇ、３２％）。

【０６４４】

実施例２３２

３－シクロペンチル－Ｎ－｛９－［４－（メチルスルファニル）フェニル］－４－オキ

ソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル｝プロパンアミド（ＡＢＲ　２４００１６）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、［４－（メチルスルファニル）フェニル］ボロン酸（３２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、２Ｍ　Na_2CO_3（水溶液）（３２６μＬ、０．６５　ｍｍｏｌ）及び無水ジオキサン（０．８２ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１１０℃で１６時間撹拌した。反応を室温に放冷した。２Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２ｍＬ）を加え、得られた混合物を１時間撹拌した。反応をＥｔＯＡｃで希釈した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、その後、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して標記化合物を褐色固体として得た（５０ｍｇ、６０％）。

【０６４５】

実施例２３３

１１－クロロ－３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸（ＡＢＲ　２４００１５）

フェニル　１１－クロロ－３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート（７４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、２Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液）（３４３μＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣を２Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３ｍｇ、５％）。

【０６４６】

実施例２３４

Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ブタンアミド（ＡＢＲ　２４００１４）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ブタンアミド（６５０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（３４１ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（６８０ｍｇ、６．４２ｍｍｏｌ）、水（２．０ｍＬ）、ＤＭＥ（７．０ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（３．５ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９３ｍｇ、８０μｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中に溶解し、水（２５ｍＬ）で洗浄した。水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーと、その後の自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（３５ｍｇ、５％）。

【０６４７】

実施例２３５

２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－

オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２４００１３）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（６６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（６１ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）、ＤＭＥ（３ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（２ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。$Pd(PPh_3)_4$（１７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１６時間撹拌した。追加の（４－メトキシフェニル）ボロン酸（６６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（６１ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（１７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色固体として得た（３９ｍｇ、２５％）。

【０６４８】

実施例２３６

Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２４００１８）

２－ブロモ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（２．９３ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８０ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４．４２ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１．１４ｍＬ、１４．２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で１６時間撹拌した。追加のメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４．４２ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）を加え、反応をさらに４時間撹拌した。塩化チオニル（１．０３ｍＬ、１４．２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、４－ブロモ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２．５０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（１．８８ｍＬ、１４．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（２×１００ｍＬ）、水（２×１００ｍＬ）及びブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中での粉砕により精製し、２－ブロモ－Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドとＮ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－クロロ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物を得た（３．７０ｇ）。

【０６４９】

ＮａＨ（６０％、１１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中懸濁液に、窒素下０℃で、メタンスルホンアミド（２４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で１０分間撹拌後、２－ブロモ－Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，

８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドとＮ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－クロロ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物の一部（１００ｍｇ）を加えた。反応を室温に温まらせ、２時間撹拌した。次に、温度を４時間の間、８０℃に上げた。反応を０℃の飽和NH_4Cl（水溶液）でクエンチングし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。有機相を水（２×２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１１ｍｇ、１１％）。

【０６５０】

実施例２３７

Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メチルプロピル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２４００１９）

２－ブロモ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（３６０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（５４３ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１４０μＬ、１．７４ｍｍｏｌ）を窒素下室温で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（１２６μＬ、１．７４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた後、反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２９３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（２３１μＬ、１．７４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、１０％クエン酸（水溶液）（２×２５ｍＬ）、水（２×２５ｍＬ）及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕し、２－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドと２－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物を得た（７４６ｍｇ）。

【０６５１】

封管に、２－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドと２－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミドの混合物の一部（１９０ｍｇ）、K_2CO_3（２５５ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）、無水ジオキサン（３ｍＬ）及び２－メチルプロパン－１－アミン（１８４μＬ、１．８４ｍｍｏｌ）を装入した。管を密封し、１３０℃で１時間撹拌した。追加のK_2CO_3（２５５ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）及び２－メチルプロパン－１－アミン（１８４μＬ、１．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１３０℃でさらに１８時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で希釈した。水性層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を褐色固体として得た（４０ｍｇ、２１％）。

【０６５２】
実施例２３８
３－シクロペンチル－Ｎ－｛９－［４－（ジメチルアミノ）フェニル］－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル｝プロパンアミド（ＡＢＲ２４００２８）
封管に、Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、［４－（ジメチルアミノ）フェニル］ボロン酸（３８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、２Ｍ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（３２６μＬ、０．６５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（０．８２ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１１０℃で１６時間撹拌した。この反応を室温に放冷し、ＥｔＯＡｃ及び２Ｍ　ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、最初にシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～５％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製した。その後、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、次いでシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～２０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（２０ｍｇ、２５％）。
【０６５３】
実施例２３９
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（ＡＢＲ　２４００３１）
トリフルオロアセトアミド（２１０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（８．３ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（１２０μＬ、１．４８ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３８０μＬ、３．７２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（１０７μＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（６ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２５０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．３ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（２０７μＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を加えた。反応を６０時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ中に溶解し、ブライン（４×）で洗浄した。有機相を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を白色固体として得た（１５５ｍｇ、２６％）。
【０６５４】
実施例２４０
Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２４００３２）
２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－カルボキサミド（１９０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（７９μＬ、０．９７ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３０３ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（７０μＬ、０．９７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し

、残ったアシル中間体をＤＭＦ（３ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１３０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（１３６μＬ、０．９７ｍｍｏｌ）を加えた。反応を１８時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ及びブラインで希釈した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＭｅＣＮ中で粉砕し、その後、自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製して、標記化合物を白色固体として得た（１０ｍｇ、３％）。

【０６５５】

実施例２４１

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メタンスルホニルフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ２４００２９）

３－シクロペンチル－Ｎ－｛９－［４－（メチルスルファニル）フェニル］－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル｝プロパンアミド（４０ｍｇ、８０μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で、オキソン（１２２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）中溶液を加えた。反応を室温で２時間撹拌し、飽和$Na_2S_2O_3$（水溶液）でクエンチングした後、濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）で希釈した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２０ｍＬ）、ブライン（４０ｍＬ）及び水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。次に、有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮して、標記化合物を白色固体として得た（４ｍｇ、１１％）。

【０６５６】

実施例２４２

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２，２－ジメチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２４００３０）

２，２－ジメチルプロパンアミド（３９２ｍｇ、３．８８ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下で、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４７５μＬ、４．６５ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（３１３μＬ、３．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温で１６時間撹拌した。塩化チオニル（２８１μＬ、３．８８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１．５時間撹拌した後、窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（５００ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（５１６μＬ、３．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに１時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に溶解し、飽和クエン酸（水溶液）（３０ｍＬ）で洗浄した。水性層をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕して精製し、標記化合物を桃色固体として得た（５０５ｍｇ、６１％）。

【０６５７】

実施例２４３

Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（シクロペンチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２４００２４）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テト

ラエン－３－イル］－２－（シクロペンチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（II）（６ｍｇ、２６μｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジイルビス（ジフェニルホスファン）（２１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４７ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、１－（エテニルオキシ）ブタン（１７０μＬ、１．３０ｍｍｏｌ）及び脱気ＤＭＦ／水（３：１、４ｍＬ）を窒素下で装入した。反応を１００℃で２０時間撹拌した後、濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で希釈した。水性相をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で洗浄し、有機洗液を廃棄した。次に、水性相をＩＰＡ／$CHCl_3$（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（２４ｍｇ、１９％）。

【０６５８】

実施例２４４

Ｎ－［９－（３－クロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（ＡＢＲ　２４００２５）

マイクロ波管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、（３－クロロフェニル）ボロン酸（３２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、２Ｍ Na_2CO_3（水溶液）（０．１５ｍＬ）、ＤＭＥ（０．８０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（０．３０ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。$Pd(PPh_3)_4$（１９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応をマイクロ波の中、１２０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で濯ぎながらろ過した。ろ液を濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を黄色固体として得た（３５ｍｇ、４４％）。

【０６５９】

実施例２４５

３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－９－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２４００２２）

Ｎ－［９－（３－クロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミドの製造手順を使用したが、（３－クロロフェニル）ボロン酸の代わりに、［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ボロン酸を用いた（４７％）。

【０６６０】

実施例２４６

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２４００２３）

Ｎ－［９－（３－クロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミドの製造手順を使用したが、（３－クロロフェニル）ボロン酸の代わりに、（４－フルオロフェニル）ボロン酸を用いた（２９％）。

【０６６１】

実施例２４７

３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－Ｎ－メタンスルホニル－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキサミド（ＡＢＲ　２４００２６）

メタンスルホンアミド（５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、ＮａＨ（６０％、２１ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応を０℃で３０分間撹拌した後、フェニル　３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液を加えた。反応を室温に温まらせた後、５０℃で４時間加熱した。反応を０℃の飽和NH_4Cl（水溶液）でクエンチングした後、濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）で希釈した。有機層を水（２×２５ｍＬ）、ブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を薄茶色固体として得た（３０ｍｇ、４３％）。

【０６６２】

実施例２４８

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（メトキシメチル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（ＡＢＲ　２４００２７）

３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（ヒドロキシメチル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で、濃H_2SO_4（０．０１ｍＬ、０．１５ｍｏｌ）を加えた。反応を５０℃で２４時間加熱した。追加の濃H_2SO_4（０．０２ｍＬ、０．３０ｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を６０℃で２４時間加熱した。反応を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中に溶解し、飽和$NaHCO_3$（水溶液）（３ｍＬ）、水（３ｍＬ）及びブライン（３ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（１３ｍｇ、２３％）。

【０６６３】

実施例２４９

ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート（ＡＢＲ　２４００４９）

ｔｅｒｔ－ブチル　６－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの製造手順を使用したが、ｔｅｒｔ－ブチル　６－カルバモイル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　３－カルバモイルピロリジン－１－カルボキシレートを、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンの代わりに５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンを用いた。追加の１当量のメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエートを初期装入の２時間後に加えた。最終精製は、自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ法Ａ）を用いて実施した；（２０％）；　m/z = 426.1 $(MH\text{-}tBu)^+$。

【０６６４】

実施例２５０

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（ＡＢＲ　２４００５０）

ｔｅｒｔ－ブチル　６－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの製造手順を使用したが、ｔｅｒｔ－ブチル　６－カルバモイル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　４－カルバモイルピペリジン－１－カルボキシレートを、５，６－ジクロロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンの代わりに５，６－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミンを用いた；（４０％）；m/z = 440.1 $(MH-{}^{t}Bu)^{+}$。

【０６６５】

実施例２５１

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート（ＡＢＲ　２４００５１）

ｔｅｒｔ－ブチル　６－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの製造手順を使用したが、ｔｅｒｔ－ブチル　６－カルバモイル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－カルバモイルピロリジン－１－カルボキシレートを用いた；（２９％）；m/z = 465.8, 467.8 $(MH-{}^{t}Bu)^{+}$。

【０６６６】

実施例２５２

ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート（ＡＢＲ　２４００５２）

ｔｅｒｔ－ブチル　６－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの製造手順を使用したが、ｔｅｒｔ－ブチル　６－カルバモイル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　３－カルバモイルピロリジン－１－カルボキシレートを用いた。最終精製は、自動逆相ＨＰＬＣ（高ｐＨ法Ａ）を用いて実施し、標記化合物をジアステレオマーの混合物として得た；（３２％）；m/z = 466.1, 468.1 $(MH-tBu)^{+}$。

【０６６７】

実施例２５３

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート（ＡＢＲ　２４００５３）

ｔｅｒｔ－ブチル　６－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの製造手順を使用したが、ｔｅｒｔ－ブチル　６－カル

バモイル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　４－カルバモイルピペリジン－１－カルボキシレートを用いた；（４０％）；m/z = 480.1, 482.1 $(MH\text{-}tBu)^+$。

【０６６８】

実施例２５４

ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝アゼチジン－１－カルボキシレート（ＡＢＲ　２４００５４）

ｔｅｒｔ－ブチル　６－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの製造手順を使用したが、ｔｅｒｔ－ブチル　６－カルバモイル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　３－カルバモイルアゼチジン－１－カルボキシレートを用いた；（２２％）；m/z = 451.8, 453.8 $(MH\text{-}tBu)^+$。

【０６６９】

実施例２５５

ｔｅｒｔ－ブチル　４－（｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ＡＢＲ　２４００５５）

ｔｅｒｔ－ブチル　４－（カルバモイルメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、４．００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（３１６μＬ、４．００ｍｍｏｌ）及びエチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（１０４μＬ、４．００ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、塩化チオニル（３００μＬ、４．００ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温でさらに１６時間撹拌した後、濃縮して、アシルイミン中間体を得た。このアシルイミン中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に溶解し、５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（８０４ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（０．５６ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応をブライン（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を水洗し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を赤色固体として得た（６５ｍｇ、６％）；m/z = 450.4, 452.4 $(MH\text{-}CO_2tBu)^+$。

【０６７０】

実施例２５６

ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ＡＢＲ　２４００５６）

ｔｅｒｔ－ブチル　４－（｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの製造手順を使用したが、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（カルバモイルメチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－カルバモイルエチル）ピペリジン－１－カルボキシレートを用いた；（１７％）；m/z = 463.4, 465.4 $(MH\text{-}CO_2{}^tBu)^+$。

【０６７１】

実施例２５７

ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート（ＡＢＲ　２４００５７）

ｔｅｒｔ－ブチル　３－カルバモイル－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート（２８５ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中撹拌溶液に、ピリジン（１０５　Ｌ、１．３０ｍｍｏｌ）と、それに続いてメチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（４０７ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（９５μｌ、１．３０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（１０ｍＬ）中に窒素下で溶解した。５，６－ジクロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２２０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液及びトリエチルアミン（１８２μｌ、１．３０　ｍｍｏｌ）を加えた。反応を２時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（４×５０ｍＬ）及びブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）を用いて精製し、標記化合物を黄色固体として得た（５９ｍｇ、１０％）；$m/z = 469.8, 471.8\ (MH-{}^{t}Bu)^{+}$。

【０６７２】

実施例２５８

メチル　３－［３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－イル］ベンゾエート（ＡＢＲ　２４００５８）

封管に、Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、［３－（メトキシカルボニル）フェニル］ボロン酸（４９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（４２ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、水（０．２０ｍＬ）、ＤＭＥ（３．００ｍＬ）、及びＥｔＯＨ（１．２５ｍＬ）を装入した。溶液を窒素で脱気した。Ｐｄ（PPh_3）$_4$（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を窒素で脱気し、管を密封した。反応を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ^{TM}を通してＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で濯ぎながらろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中に溶解し、水（３０ｍＬ）、飽和クエン酸（水溶液）（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィーにより、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ、次にＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨを溶離液として用いて精製し、標記化合物を褐色固体として得た（５０ｍｇ、３０％）；$m/z = 515.3\ (MH)^{+}$。

【０６７３】

実施例２５９

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド（ＡＢＲ　２３８７８６）

アセトアミド（２２０ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（６７８ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（３００μＬ、３．７２ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（２７０μＬ、３．７２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（

２５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（０．５ｇ、３．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（５１９μＬ、３．７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解し、１０％クエン酸（水溶液）（３×５０ｍＬ）、水（３×５０ｍＬ）及びブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕して精製し、標記化合物を白色固体として得た（１８２ｍｇ、１８％）；m/z = 327.0 $(MH)^+$。

【０６７４】

実施例２６０

Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド（ＡＢＲ　２４００５９）

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＮＢＳ（８２ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を加えた。最初に反応を室温で３時間撹拌した。次に反応をさらに２０時間撹拌した。この間に追加のＮＢＳ（１６４ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。次いで反応を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中で粉砕して、標記化合物を黄色固体として得た（１２２ｍｇ、６６％）；m/z = 404.8, 406.8 $(MH)^+$。

【０６７５】

実施例２６１

Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリミジン－４－カルボキサミド（ＡＢＲ　２３９６２６）

２－クロロピリミジン－４－カルボキサミド（文献法：ＰＣＴ国際特許出願第２００１０６８６１２号より入手）（３３０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中撹拌溶液に、メチル　３，３，３－トリフルオロ－２－オキソプロパノエート（３５５μＬ、３．４７ｍｍｏｌ）と、それに続いてピリジン（１７０μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を窒素下で加えた。反応を室温で２時間撹拌した。塩化チオニル（１５０μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した後、濃縮した。残渣を窒素下でシリカのショートパッドを通してＤＣＭで溶離してろ過した。ろ液を濃縮し、残ったアシル中間体をＤＭＦ（５ｍＬ）中に窒素下で溶解した。アシル中間体の溶液を、５，６－ジメチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２８０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中溶液に加え、次いでトリエチルアミン（２８０μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに１６時間撹拌した後、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、水（３×５０ｍＬ）及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮して、２－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリミジン－４－カルボキサミドを得た。（２６０ｍｇ、１５％）。 m/z = 424.95 (MH)+。

【０６７６】

封管に、２－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．$0^{2,6}$］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリミジン－４－カルボキサミドの一部（２５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、２－メトキシエタン－１－アミン（９２μＬ、１．０６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１５０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）を装入

した。管を窒素でフラッシングし、密封して、１００℃で６時間撹拌した。次に、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で希釈した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を１０％クエン酸（水溶液）（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した後、乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、濃縮した。粗生成物を自動逆相ＨＰＬＣ（低ｐＨ法Ａ）により精製し、標記化合物を白色固体として得た（５０ｍｇ、３１％）。

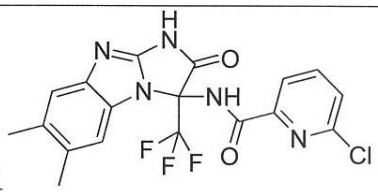
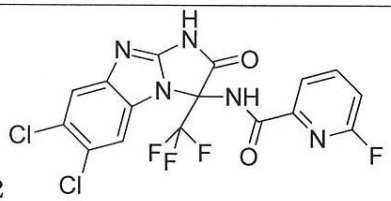
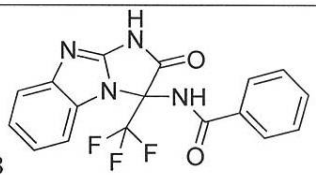
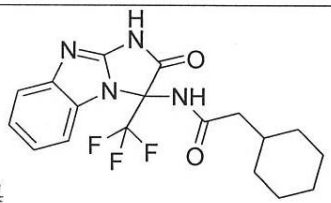
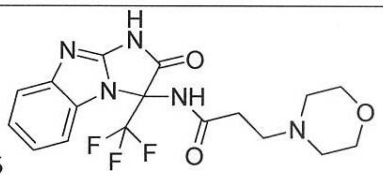
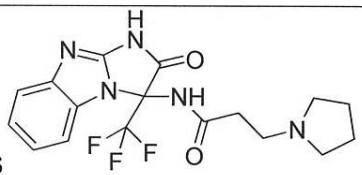
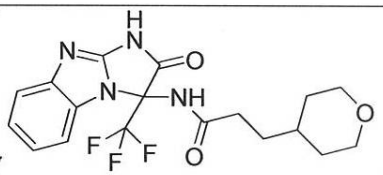
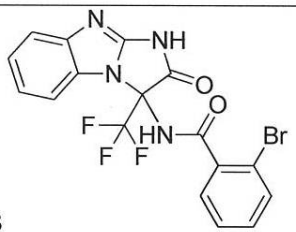
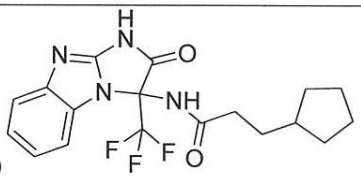
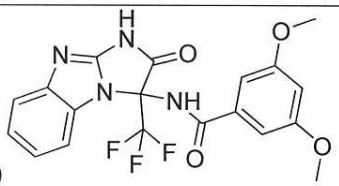
【０６７７】

上記実施例（Ｅｘ）の化合物の構造式を表１に示す。

【０６７８】

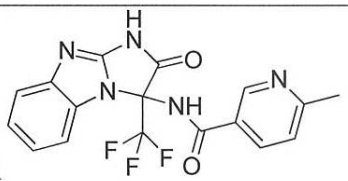
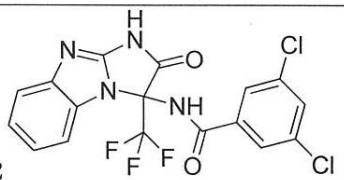
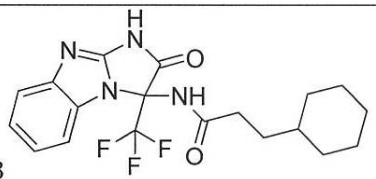
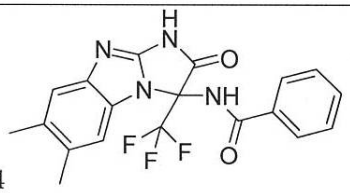
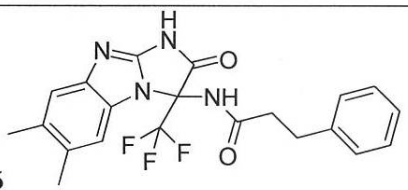
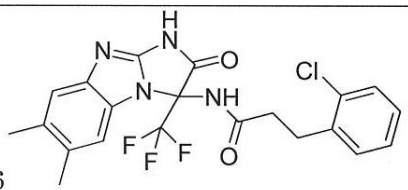
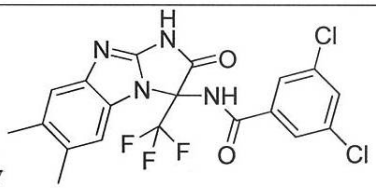
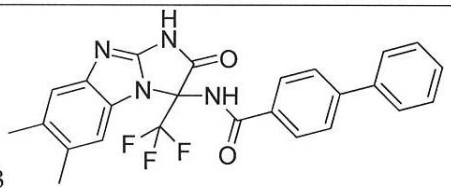
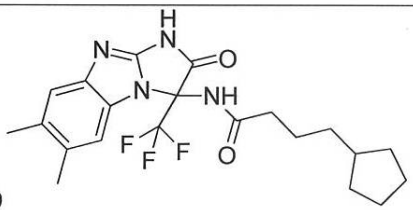
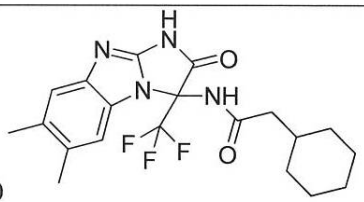
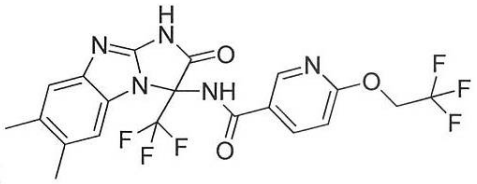
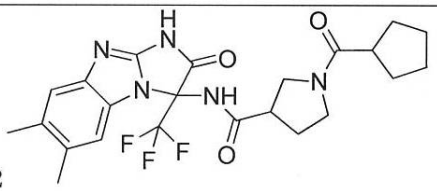
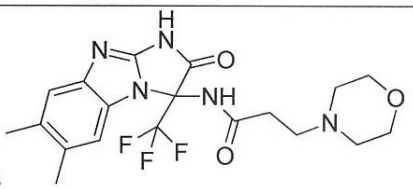
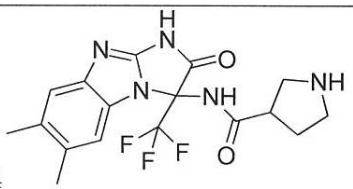
【表１－１】

表 1

Ex 1 	Ex 2 
Ex 3 	Ex 4 
Ex 5 	Ex 6 
Ex 7 	Ex 8 
Ex 9 	Ex 10 

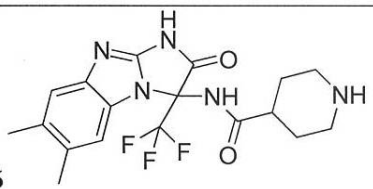
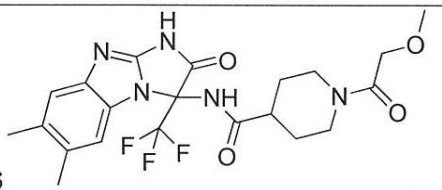
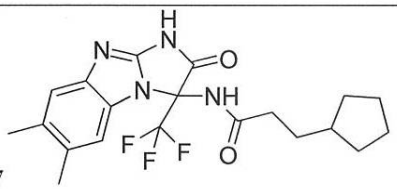
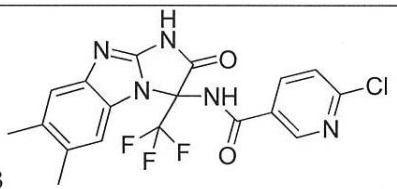
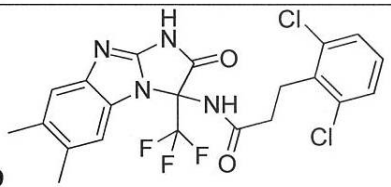
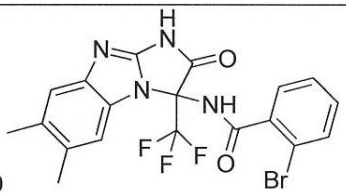
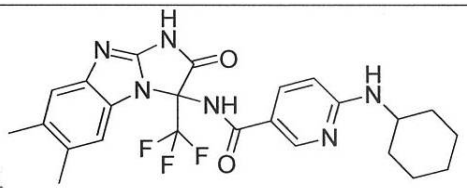
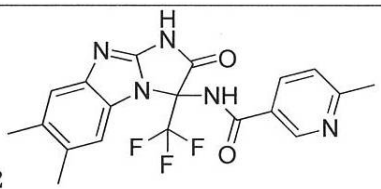
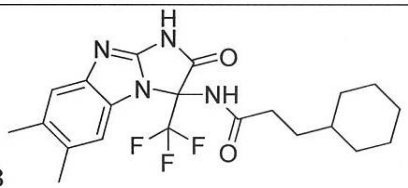
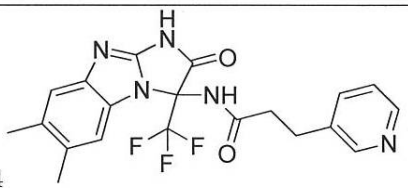
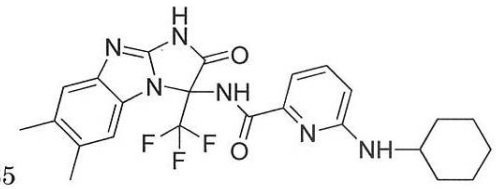
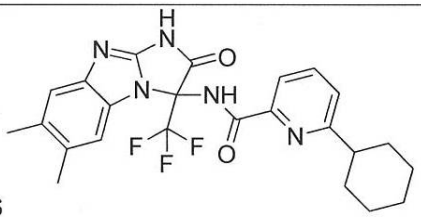
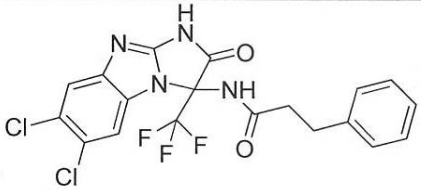
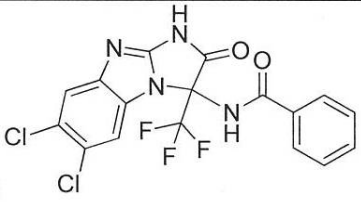
【０６７９】

【表１－２】

Ex 11 	Ex 12 
Ex 13 	Ex 14 
Ex 15 	Ex 16 
Ex 17 	Ex 18 
Ex 19 	Ex 20 
Ex 21 	Ex 22 
Ex 23 	Ex 24 

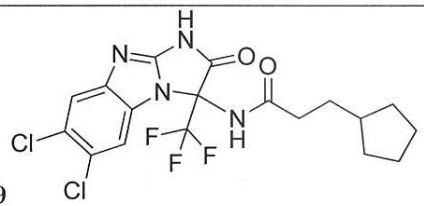
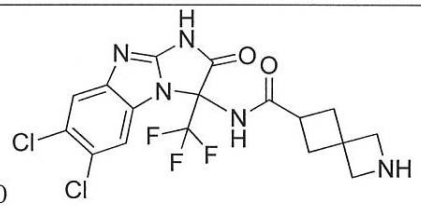
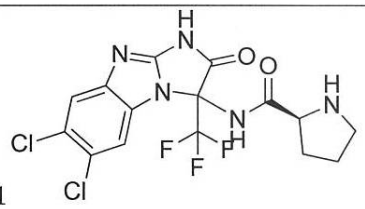
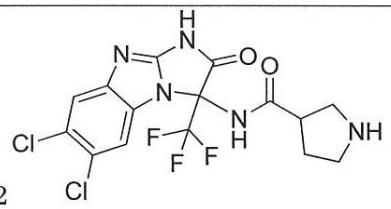
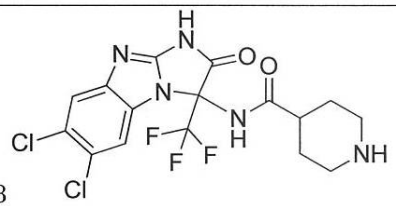
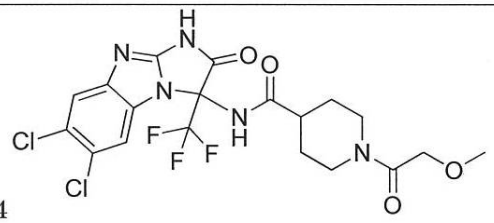
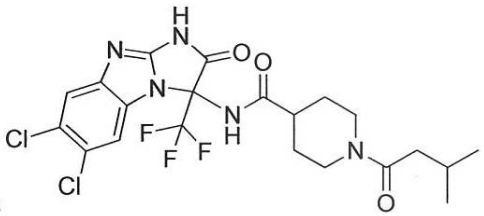
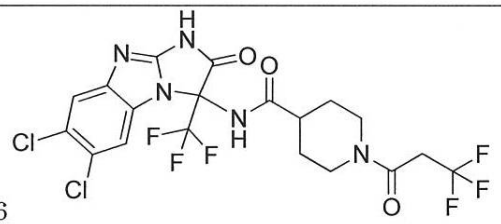
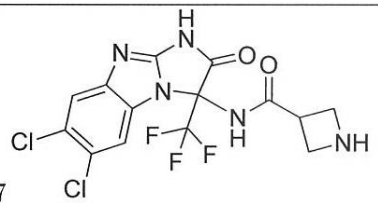
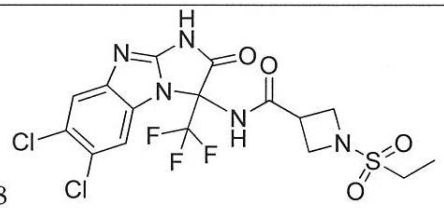
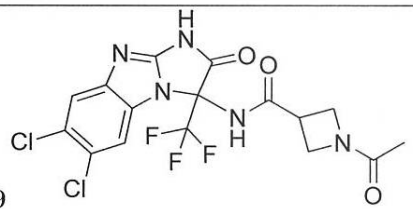
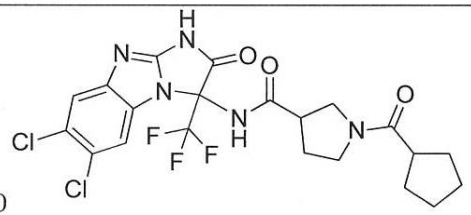
【０６８０】

【表１－３】

Ex 25 	Ex 26 
Ex 27 	Ex 28 
Ex 29 	Ex 30 
Ex 31 	Ex 32 
Ex 33 	Ex 34 
Ex 35 	Ex 36 
Ex 37 	Ex 38 

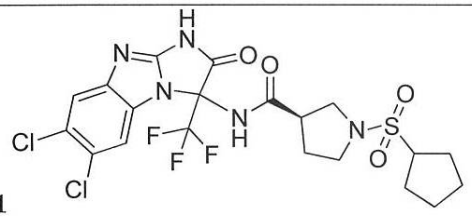
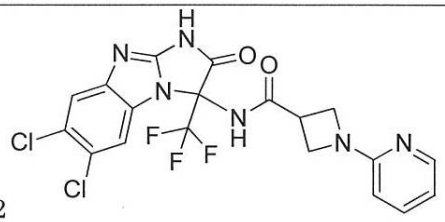
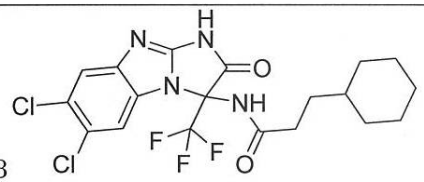
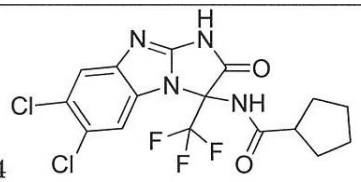
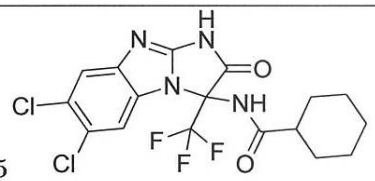
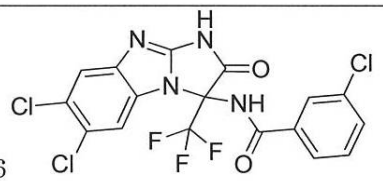
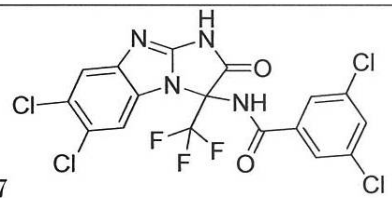
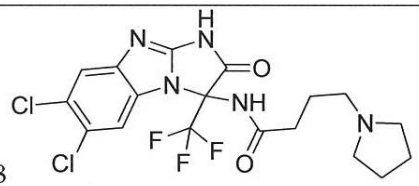
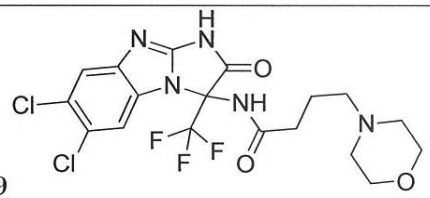
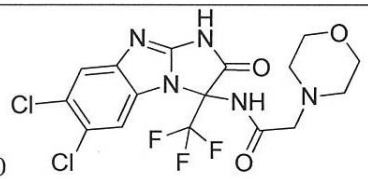
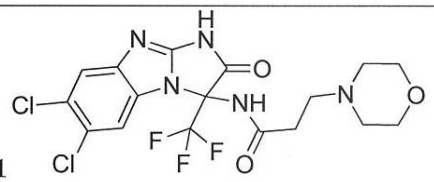
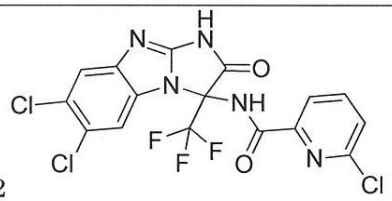
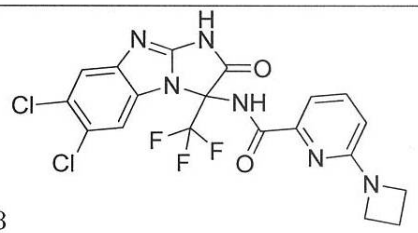
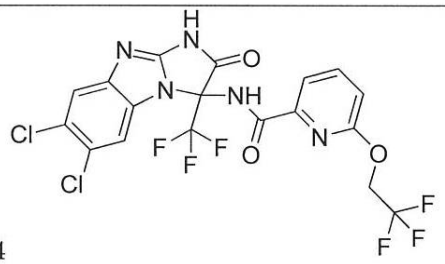
【０６８１】

【表１－４】

 Ex 39	 Ex 40
 Ex 41	 Ex 42
 Ex 43	 Ex 44
Ex  45	 Ex 46
 Ex 47	 Ex 48
 Ex 49	 Ex 50

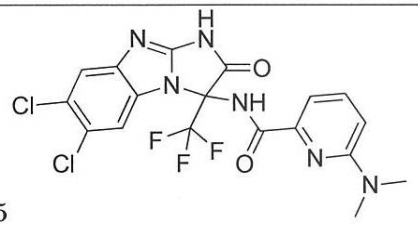
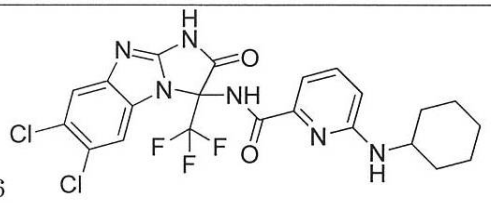
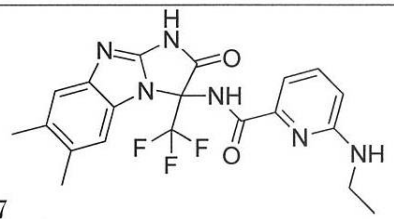
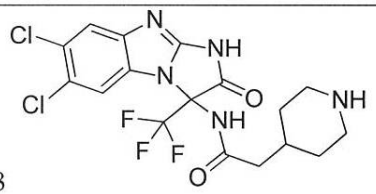
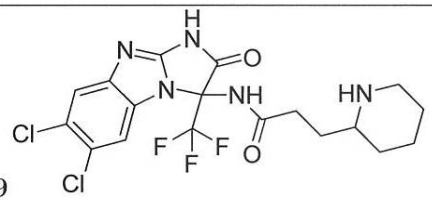
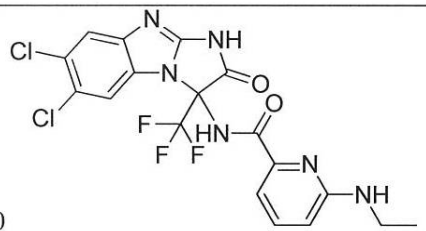
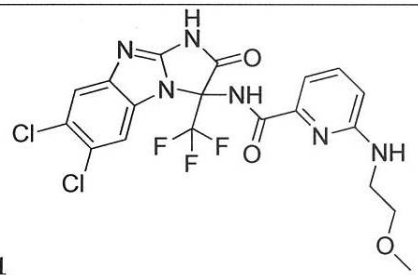
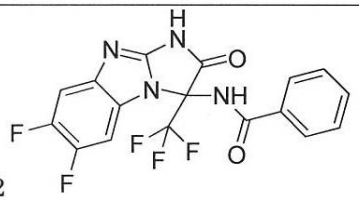
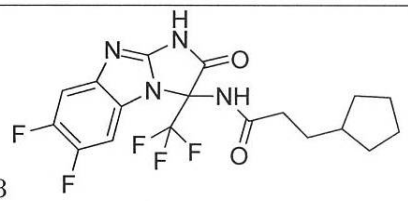
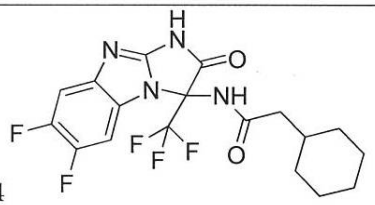
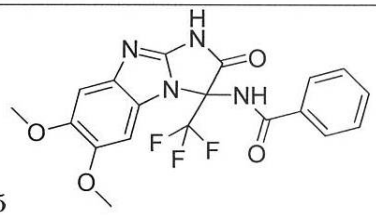
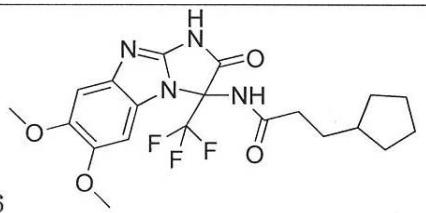
【０６８２】

【表１－５】

 Ex 51	 Ex 52
 Ex 53	 Ex 54
 Ex 55	 Ex 56
 Ex 57	 Ex 58
 Ex 59	 Ex 60
 Ex 61	 Ex 62
 Ex 63	 Ex 64

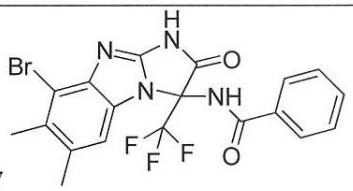
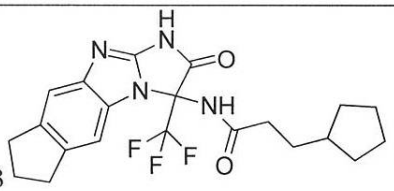
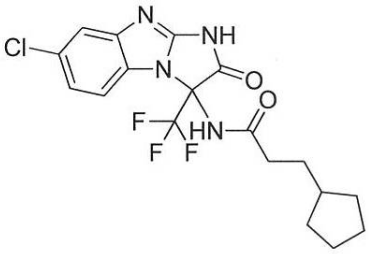
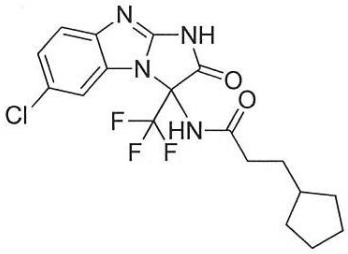
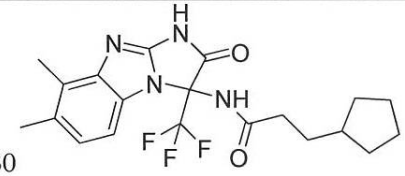
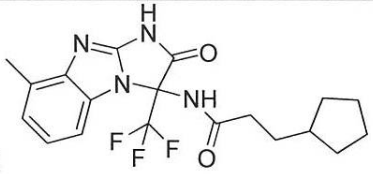
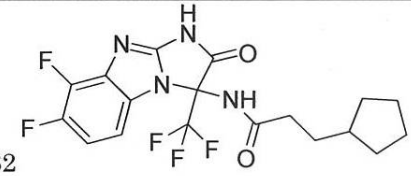
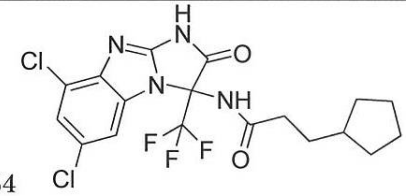
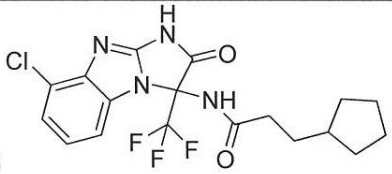
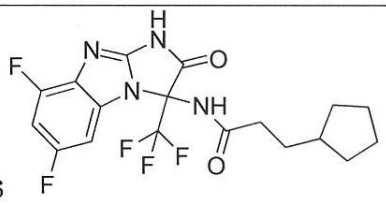
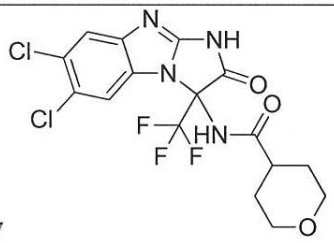
【０６８３】

【表１－６】

 Ex 65	 Ex 66
 Ex 67	 Ex 68
 Ex 69	 Ex 70
 Ex 71	 Ex 72
 Ex 73	 Ex 74
 Ex 75	 Ex 76

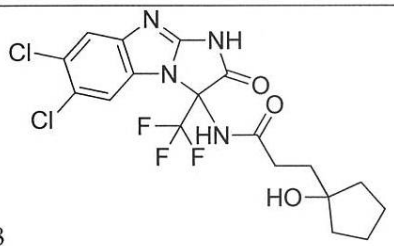
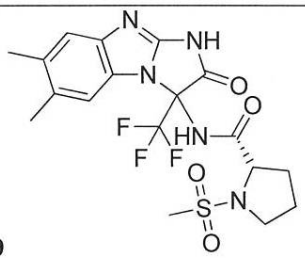
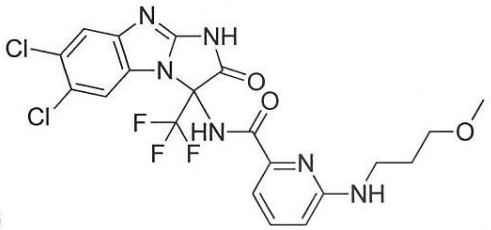
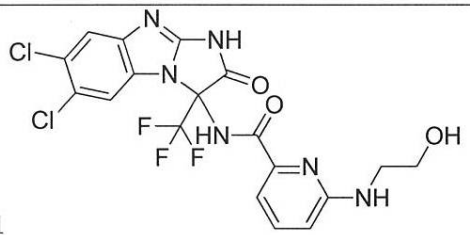
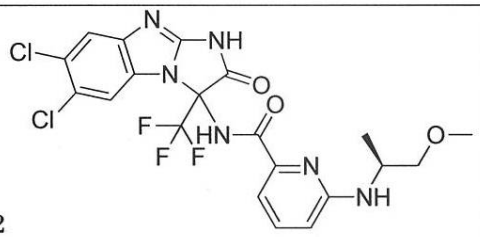
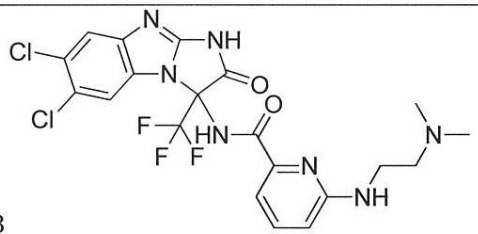
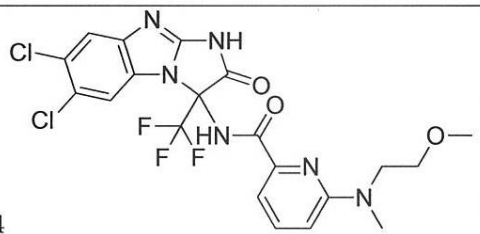
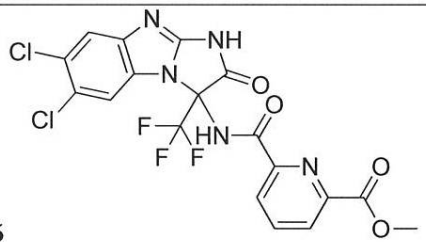
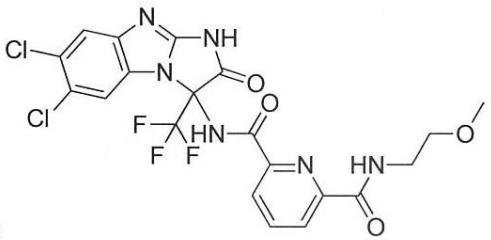
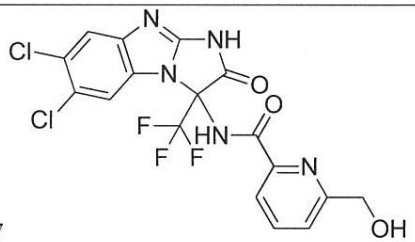
【０６８４】

【表１－７】

Ex 77 	Ex 78 
Ex 79 (位置異性体 1) 	Ex 79 (位置異性体 2) 
Ex 80 	Ex 81 
Ex 82 	Ex 83
Ex 84 	Ex 85 
Ex 86 	Ex 87 

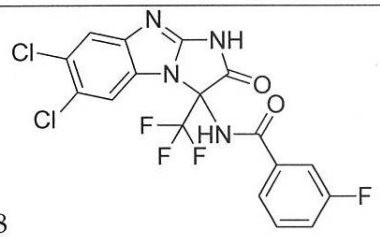
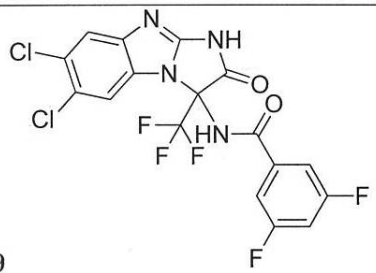
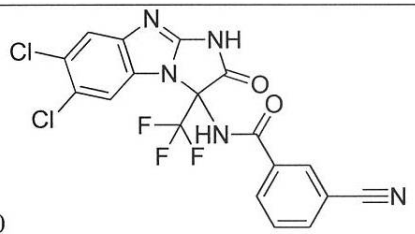
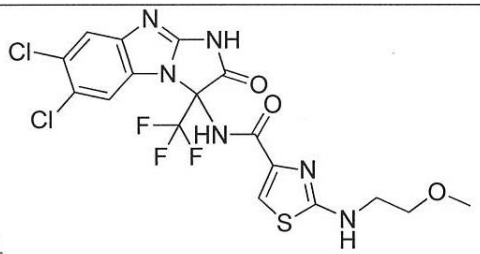
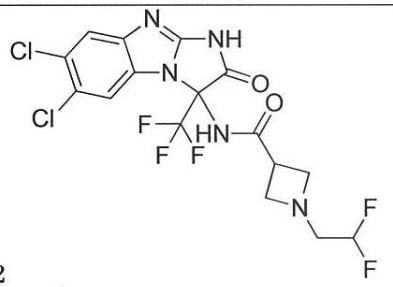
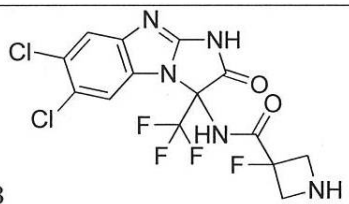
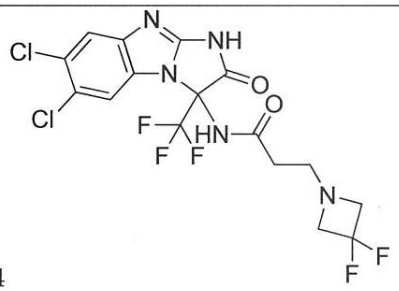
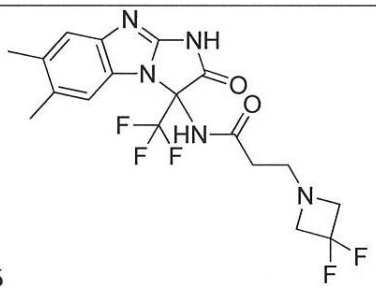
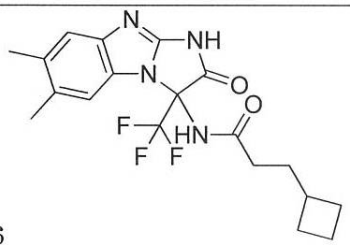
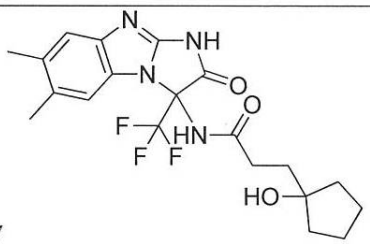
【０６８５】

【表１－８】

 Ex 88	 Ex 89
Ex  90	 Ex 91
 Ex 92	 Ex 93
 Ex 94	 Ex 95
Ex  96	 Ex 97

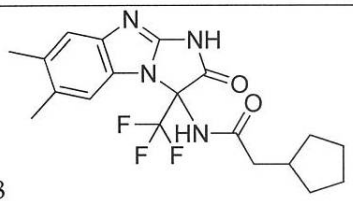
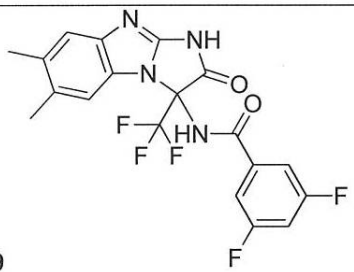
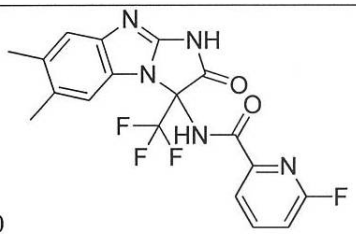
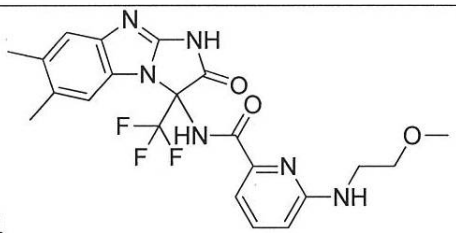
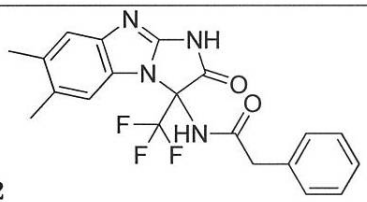
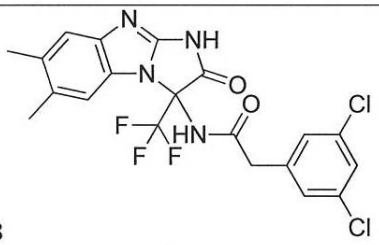
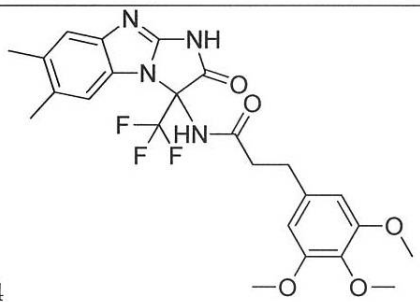
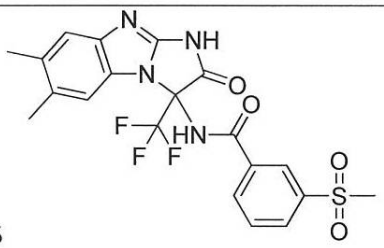
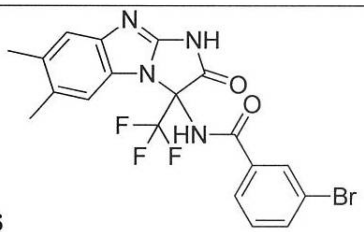
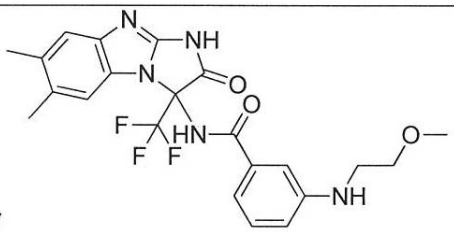
【０６８６】

【表１－９】

 Ex 98	 Ex 99
 Ex 100	 Ex 101
 Ex 102	 Ex 103
 Ex 104	 Ex 105
 Ex 106	 Ex 107

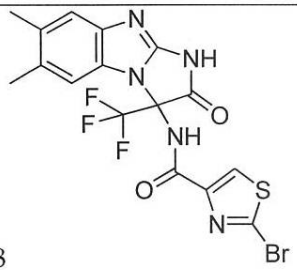
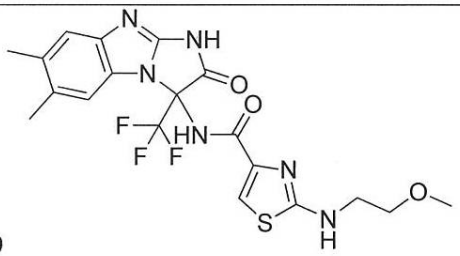
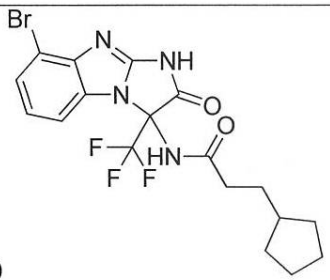
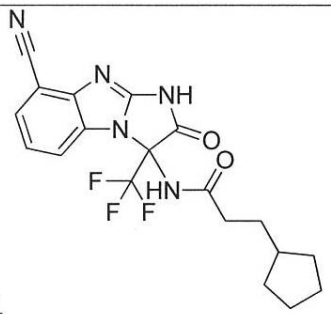
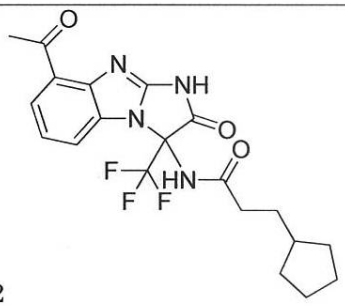
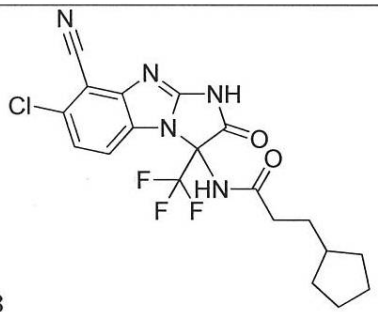
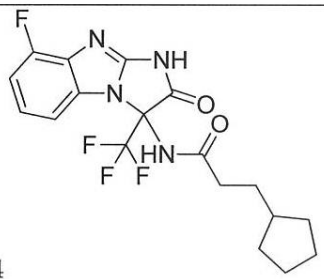
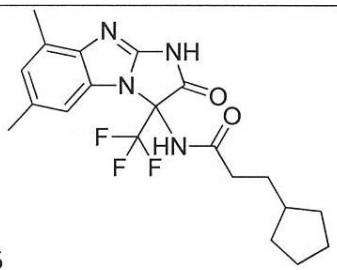
【０６８７】

【表１－１０】

 Ex 108	 Ex 109
 Ex 110	 Ex 111
 Ex 112	 Ex 113
 Ex 114	 Ex 115
 Ex 116	 Ex 117

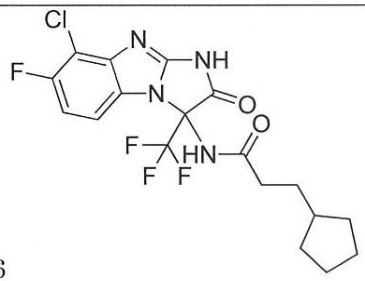
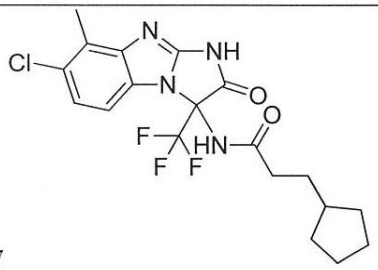
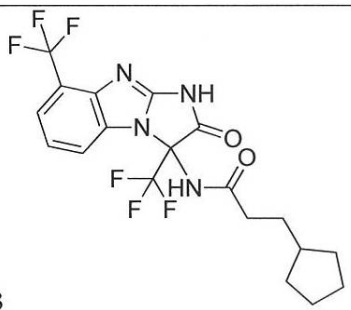
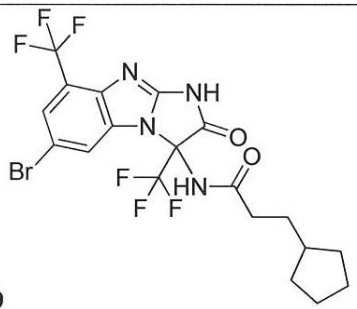
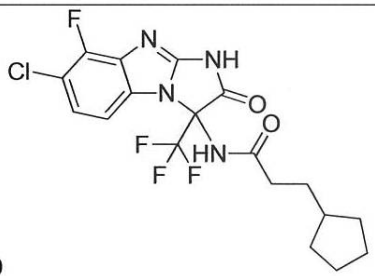
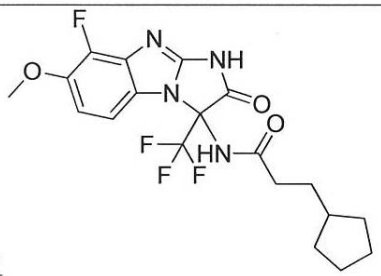
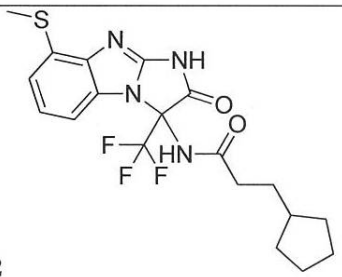
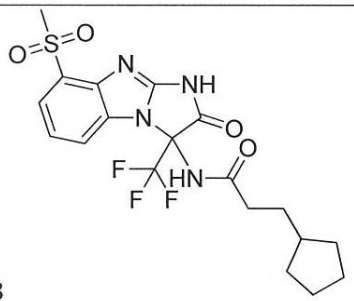
【０６８８】

【表１－１１】

 Ex 118	 Ex 119
 Ex 120	 Ex 121
 Ex 122	 Ex 123
 Ex 124	 Ex 125

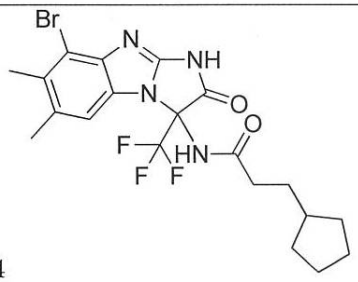
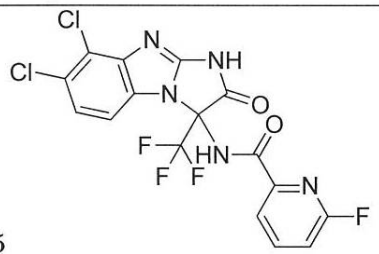
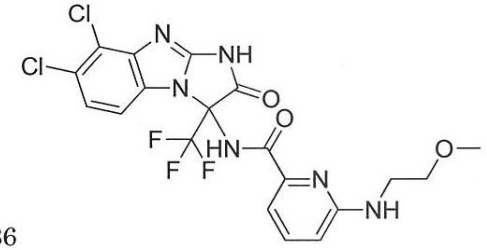
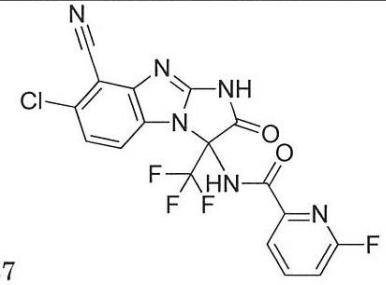
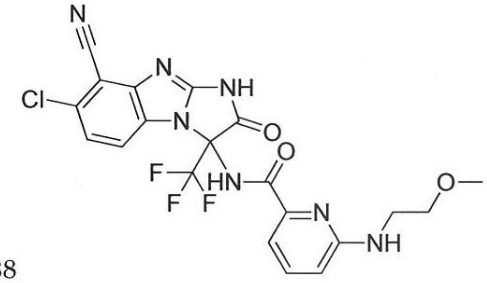
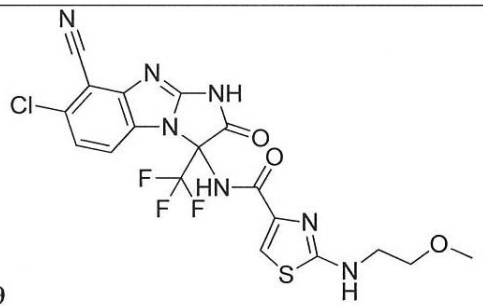
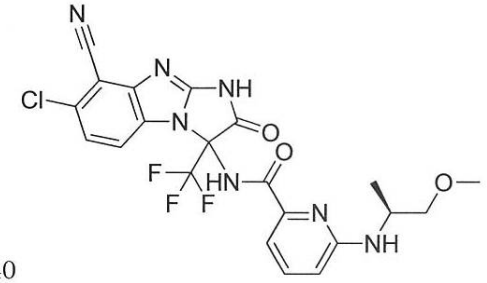
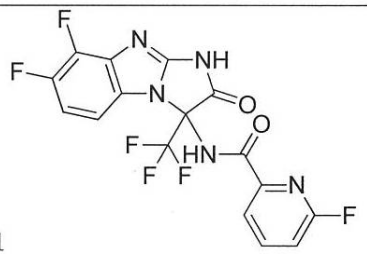
【０６８９】

【表１－１２】

 Ex 126	 Ex 127
 Ex 128	 Ex 129
 Ex 130	 Ex 131
 Ex 132	 Ex 133

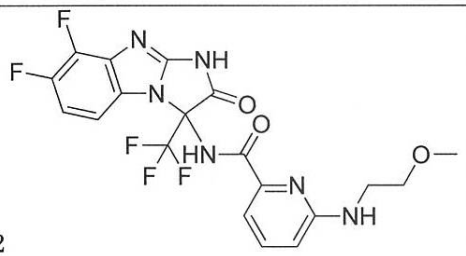
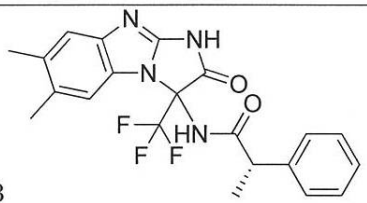
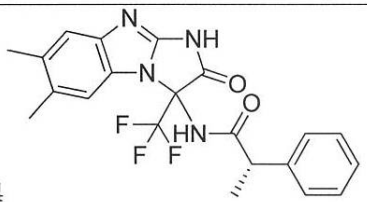
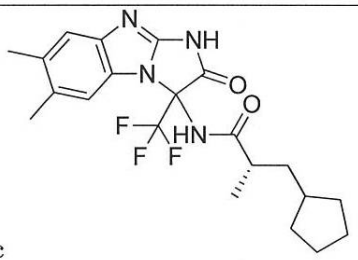
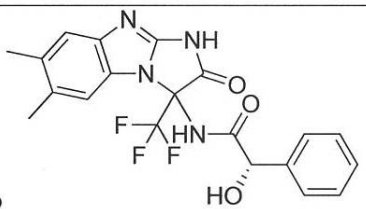
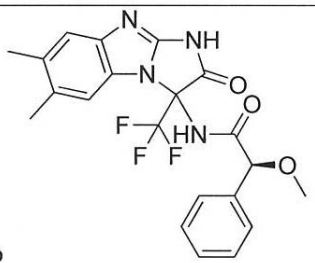
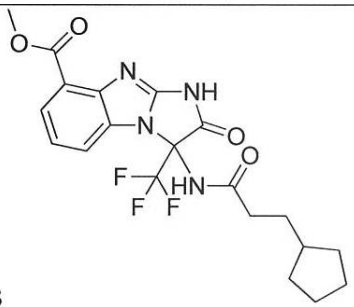
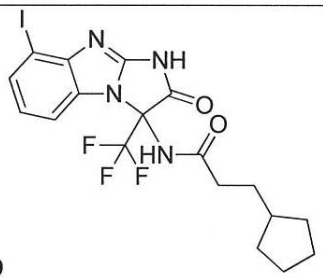
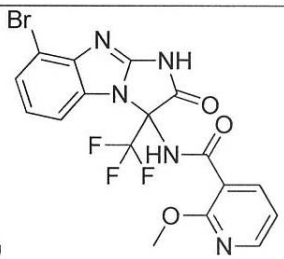
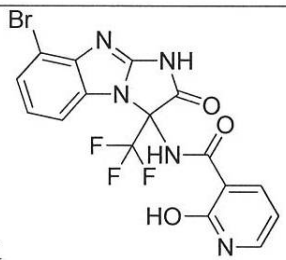
【０６９０】

【表１－１３】

Ex 134 	Ex 135 
Ex 136 	Ex 137 
Ex 138 	Ex 139 
Ex 140 	Ex 141 

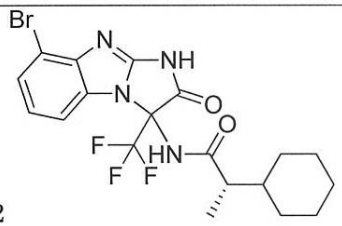
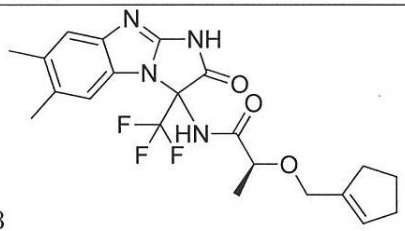
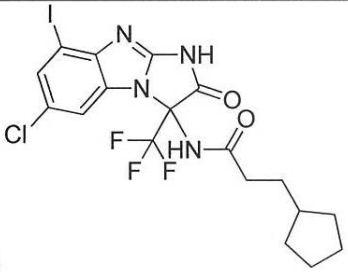
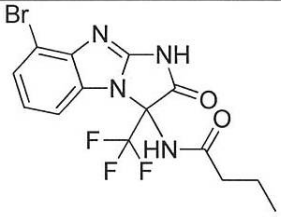
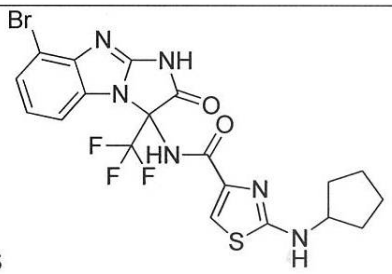
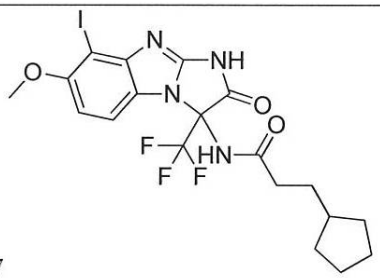
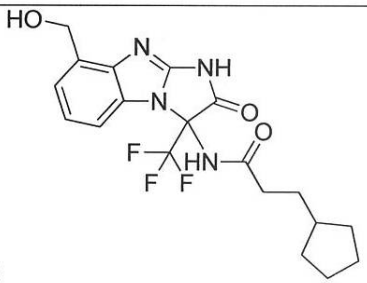
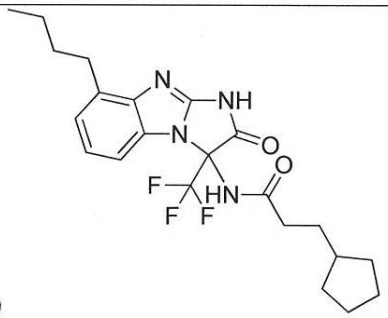
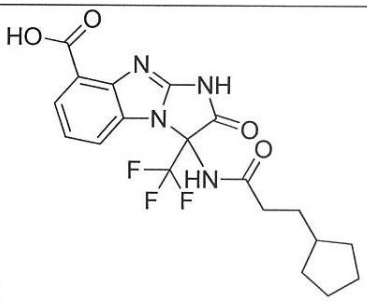
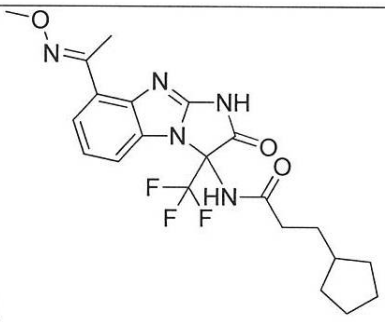
【０６９１】

【表１－１４】

 Ex 142	 Ex 143
 Ex 144	 Ex 145a-c
 Ex 146 a-b	 Ex 147a-b
 Ex 148	 Ex 149
 Ex 150	 Ex 151

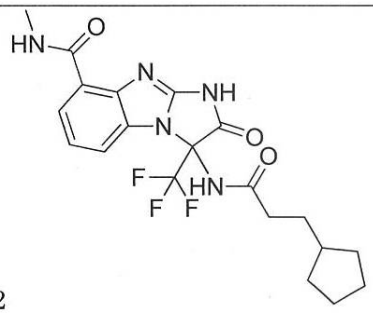
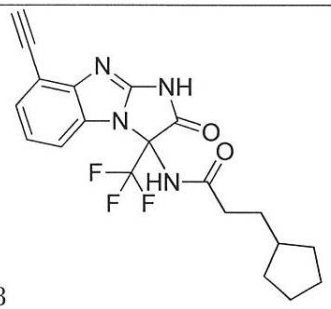
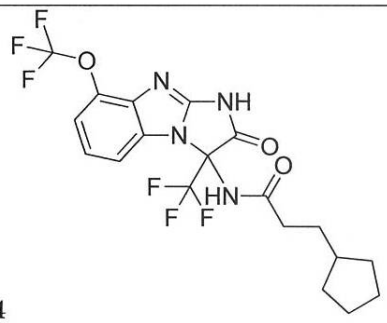
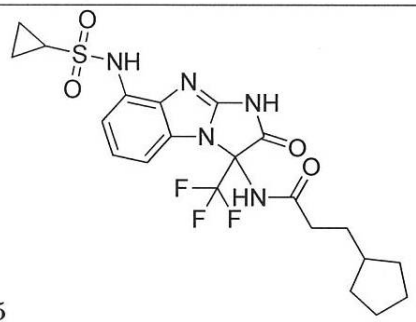
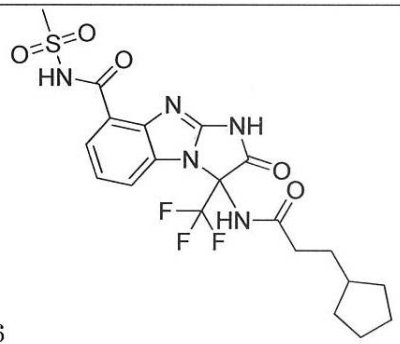
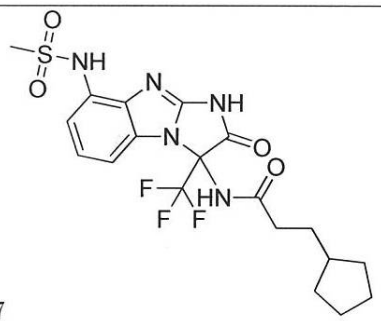
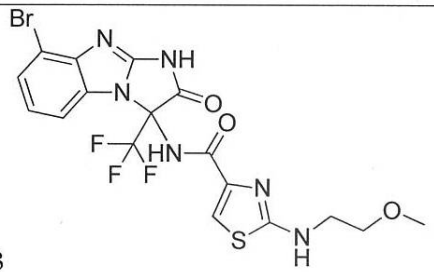
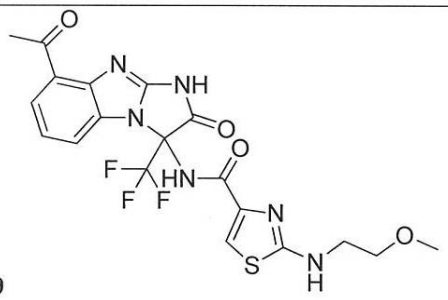
【０６９２】

【表１－１５】

 Ex 152	 Ex 153
 Ex 154	 Ex 155
 Ex 156	 Ex 157
 Ex 158	 Ex 159
 Ex 160	 Ex 161

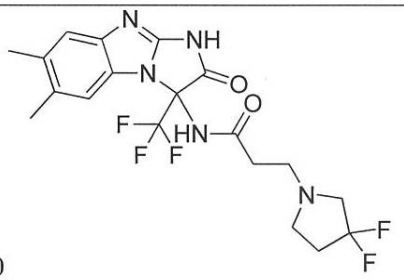
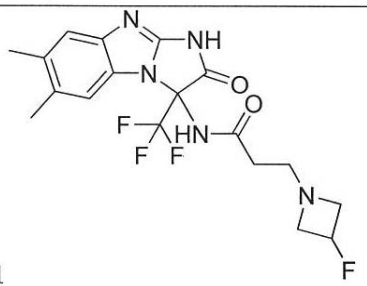
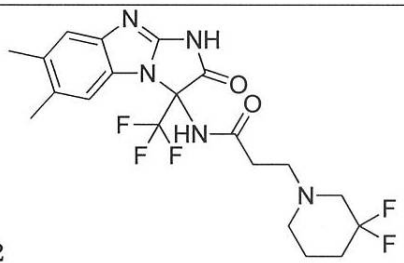
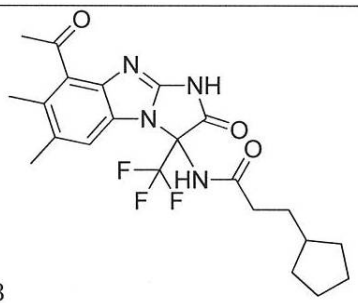
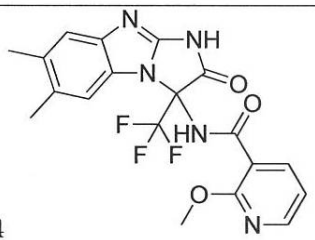
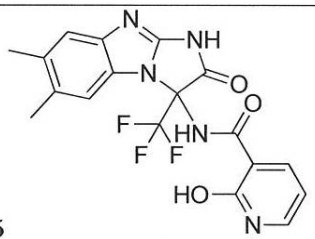
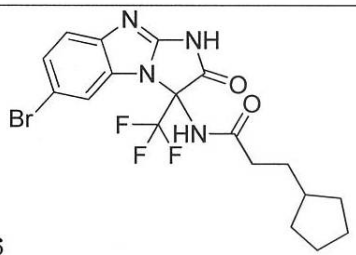
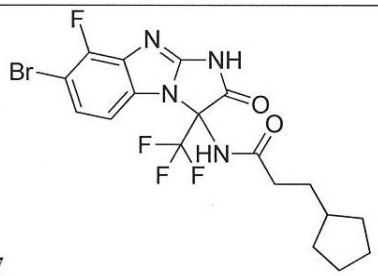
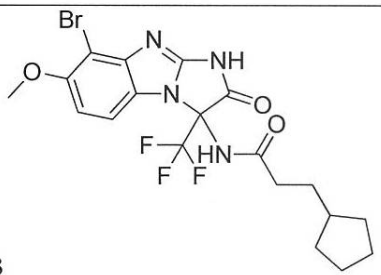
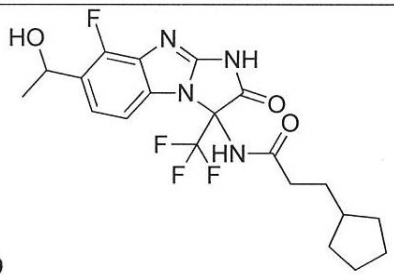
【０６９３】

【表１－１６】

 Ex 162	 Ex 163
 Ex 164	 Ex 165
 Ex 166	 Ex 167
 Ex 168	 Ex 169

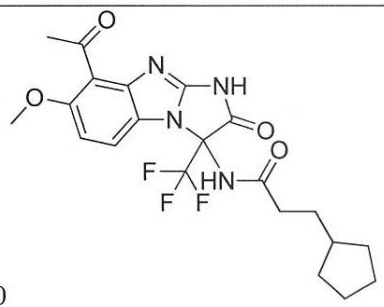
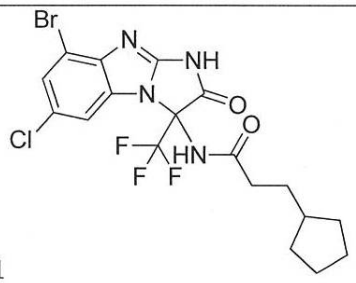
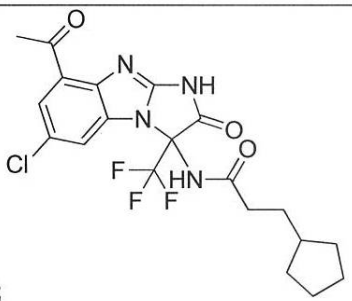
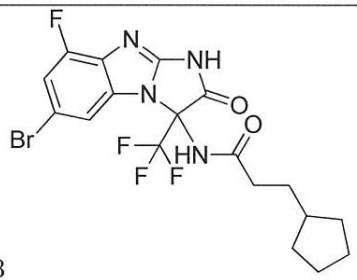
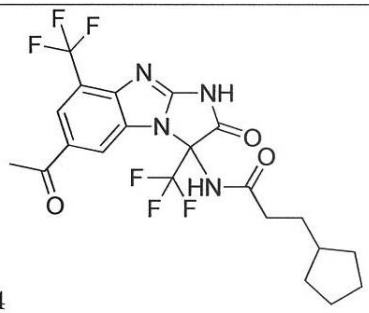
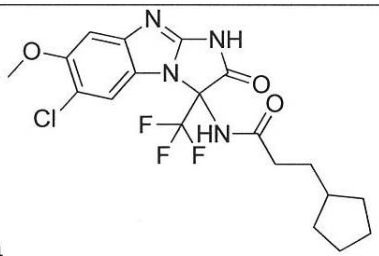
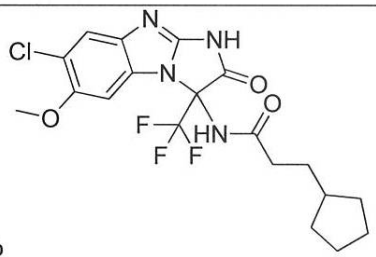
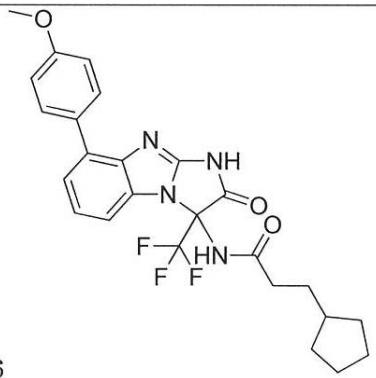
【０６９４】

【表１－１７】

 Ex 170	 Ex 171
 Ex 172	 Ex 173
 Ex 174	 Ex 175
 Ex 176	 Ex 177
 Ex 178	 Ex 179

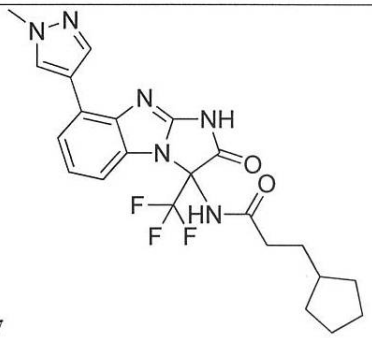
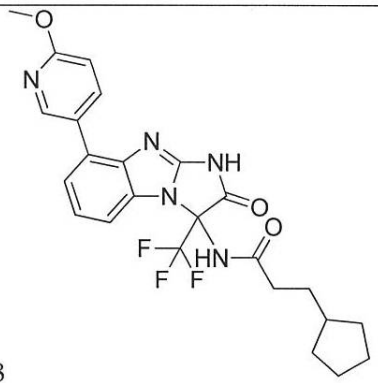
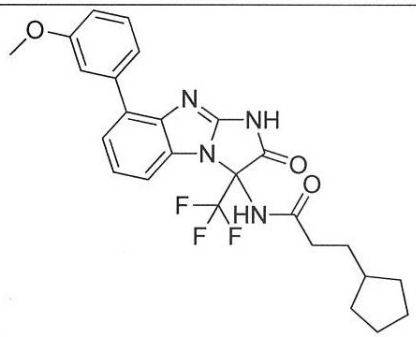
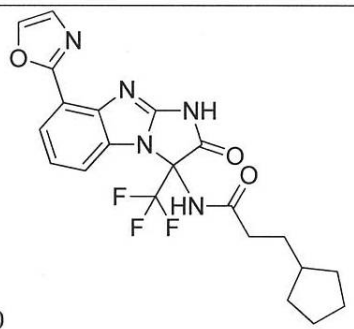
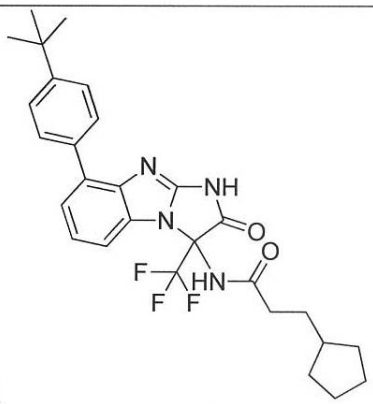
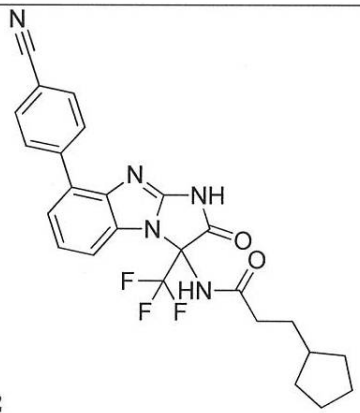
【０６９５】

【表１－１８】

 Ex 180	 Ex 181
 Ex 182	 Ex 183
 Ex 184	 Ex 185a
 Ex 185b	 Ex 186

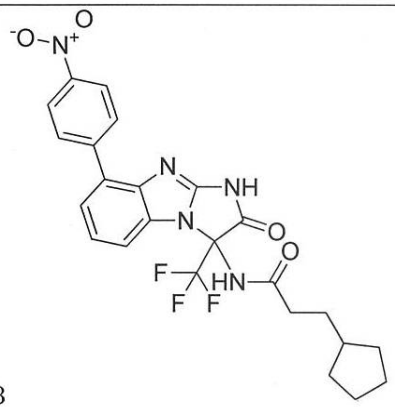
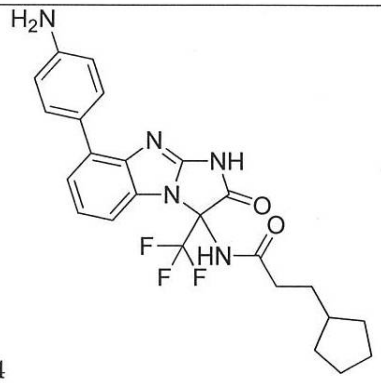
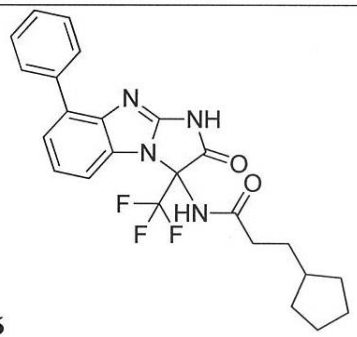
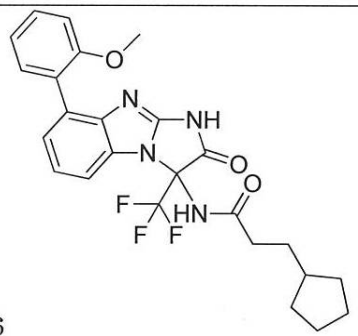
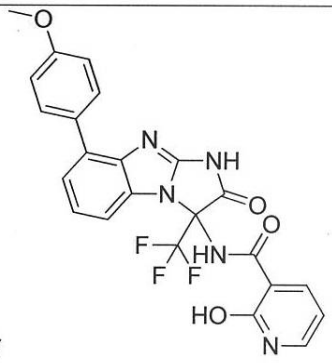
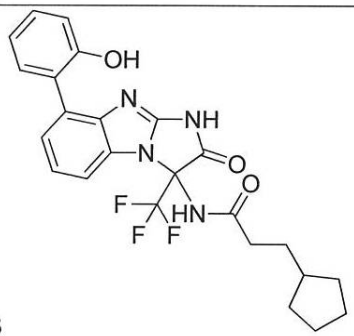
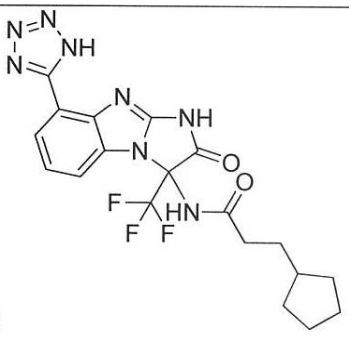
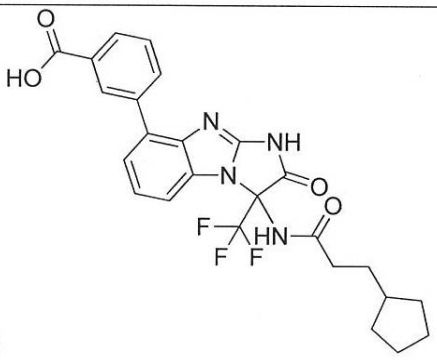
【０６９６】

【表１－１９】

 Ex 187	 Ex 188
 Ex 189	 Ex 190
 Ex 191	 Ex 192

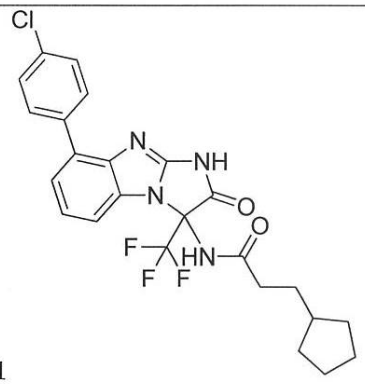
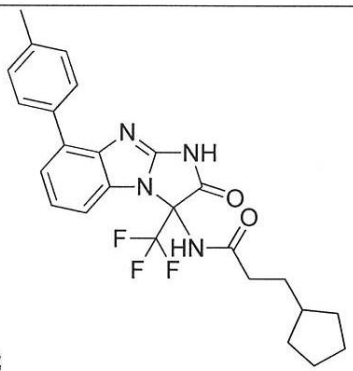
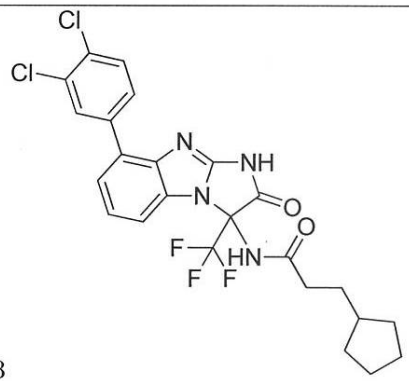
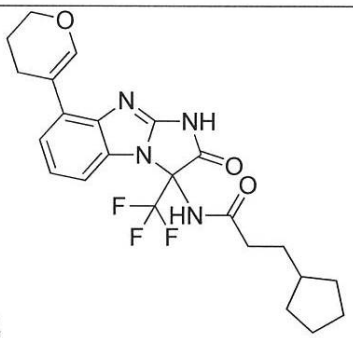
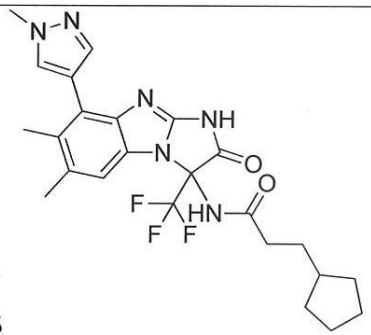
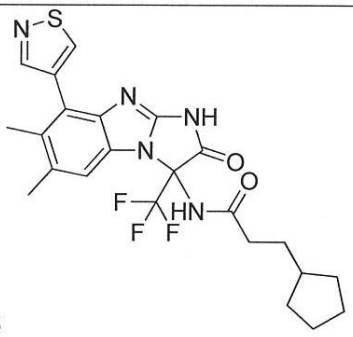
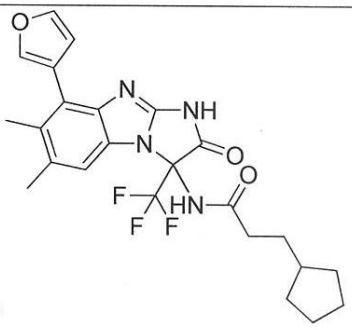
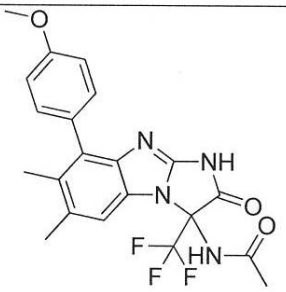
【０６９７】

【表１－２０】

 Ex 193	 Ex 194
 Ex 195	 Ex 196
 Ex 197	 Ex 198
 Ex 199	 Ex 200

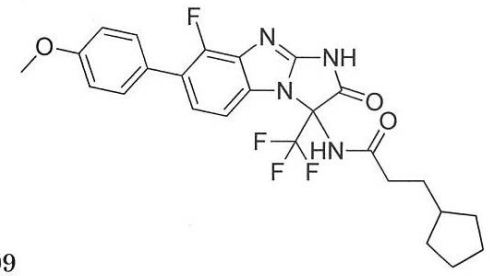
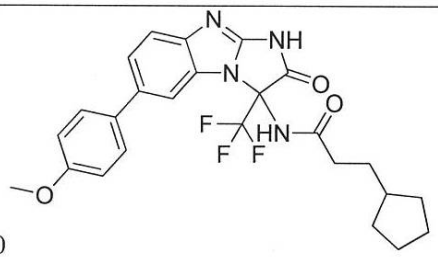
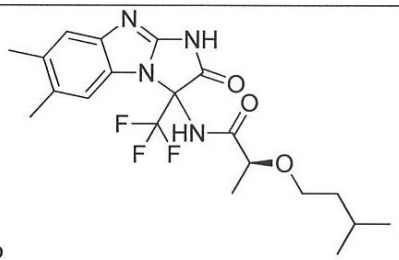
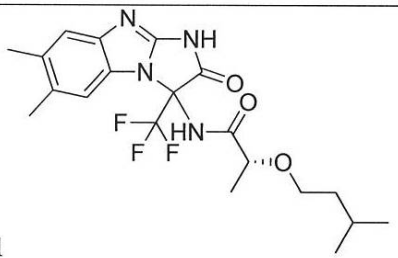
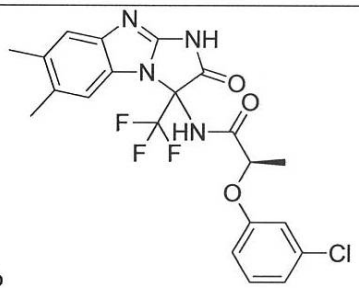
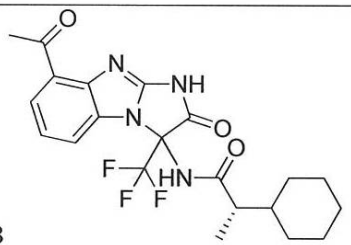
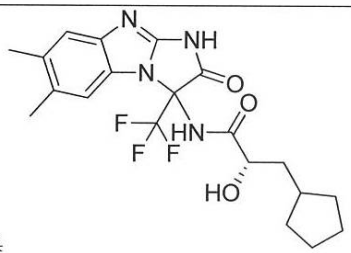
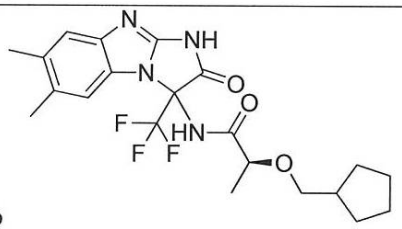
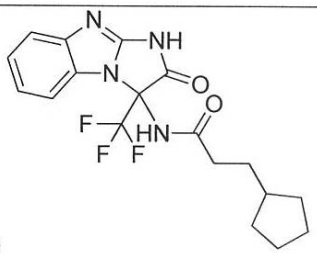
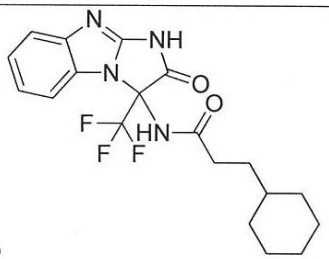
【０６９８】

【表１－２１】

 Ex 201	 Ex 202
 Ex 203	 Ex 204
 Ex 205	 Ex 206
 Ex 207	 Ex 208

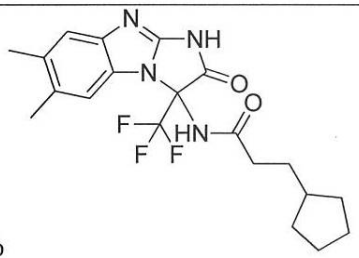
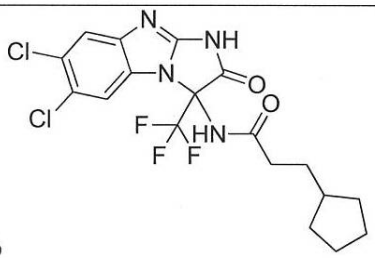
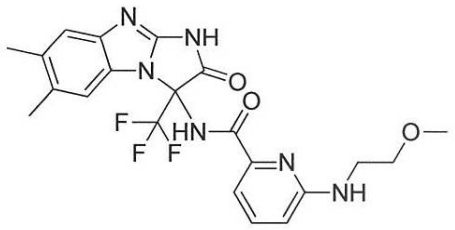
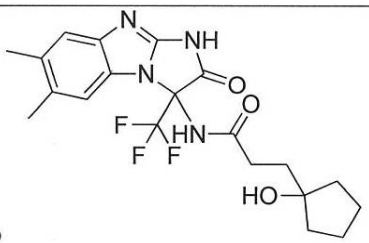
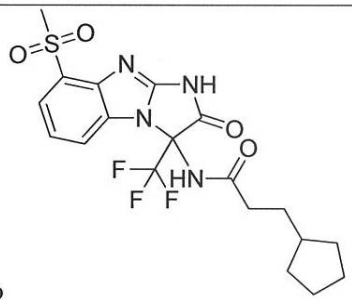
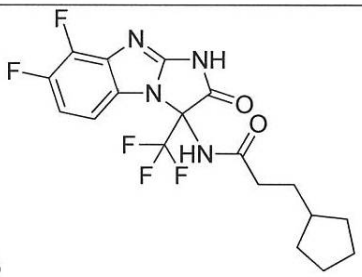
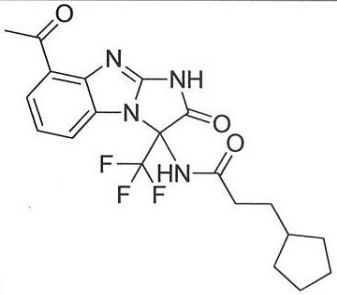
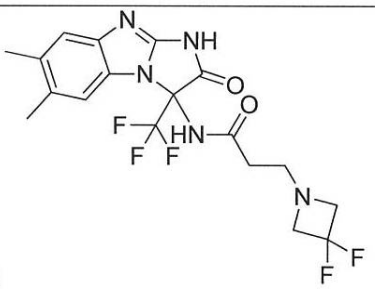
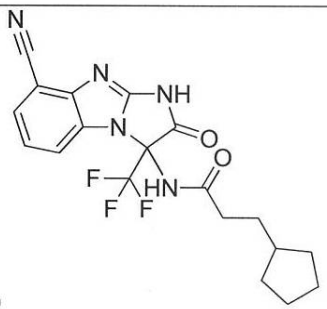
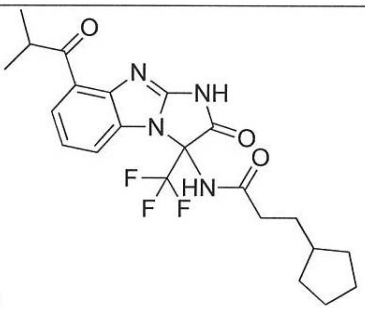
【０６９９】

【表１－２２】

Ex  209	 Ex 210
 Ex 211a-b	 Ex 211c-d
 Ex 212a-b	 Ex 213
 Ex 214	 Ex 215a-b
 Ex 216a-b	 Ex 217a-b

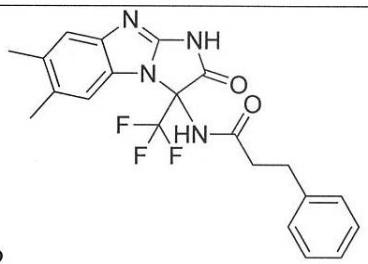
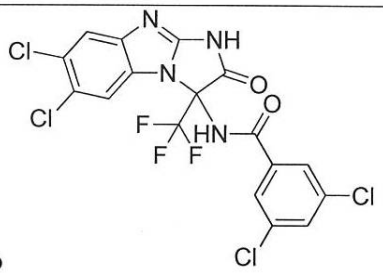
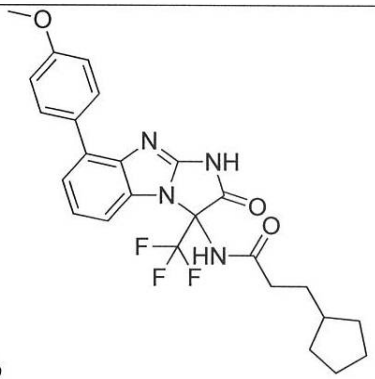
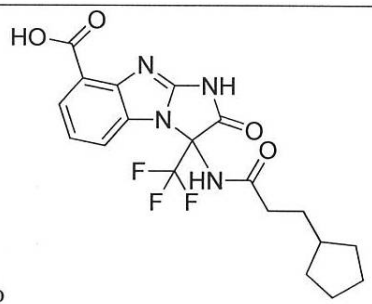
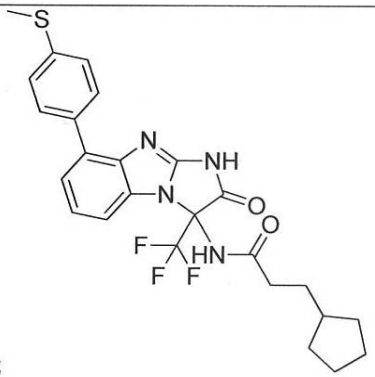
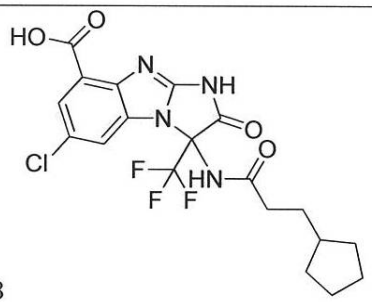
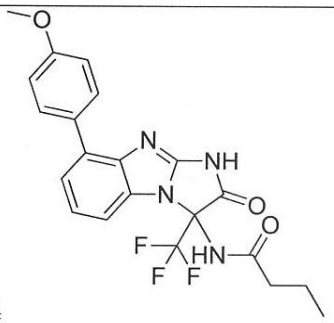
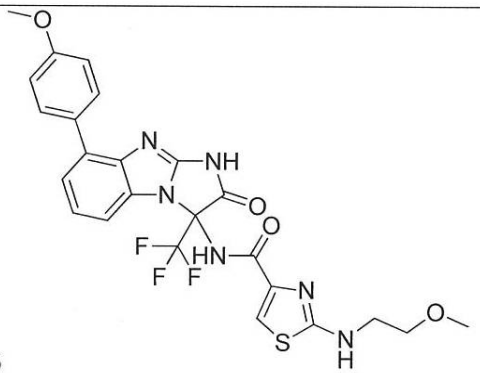
【０７００】

【表１－２３】

 Ex 218a-b	 Ex 219a-b
Ex 220a-b 	 Ex 221a-b
 Ex 222a-b	 Ex 223a-b
 Ex 224a-b	 Ex 225a-b
 Ex 226a-b	 Ex 227a-b

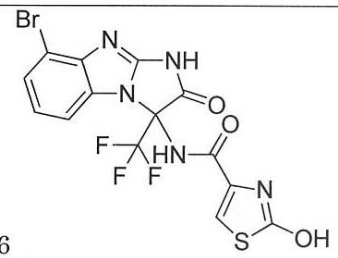
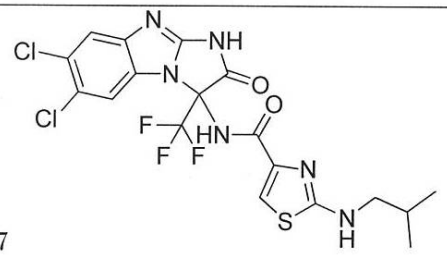
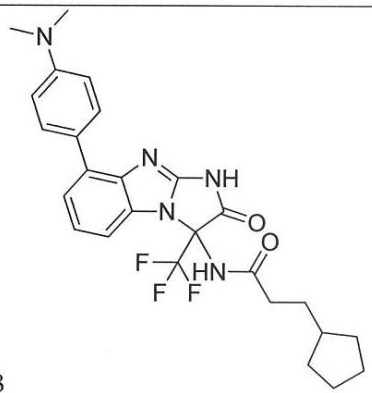
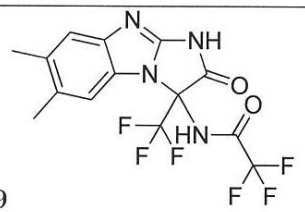
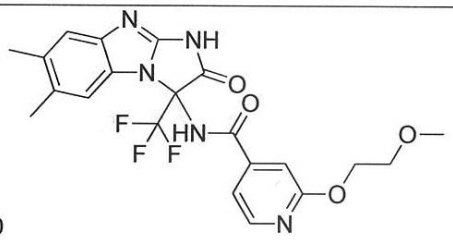
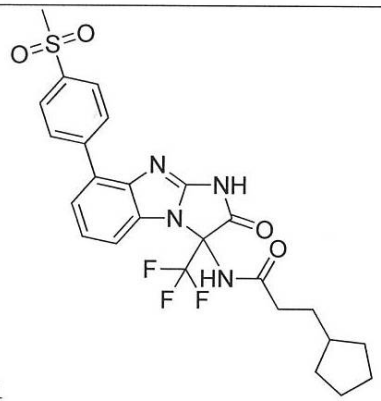
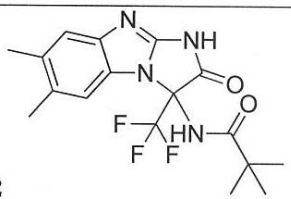
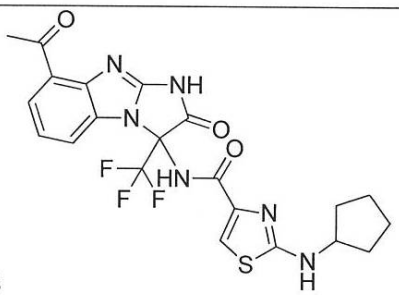
【０７０１】

【表１－２４】

 Ex 228a-b	 Ex 229a-b
 Ex 230a-b	 Ex 231a-b
 Ex 232	 Ex 233
 Ex 234	 Ex 235

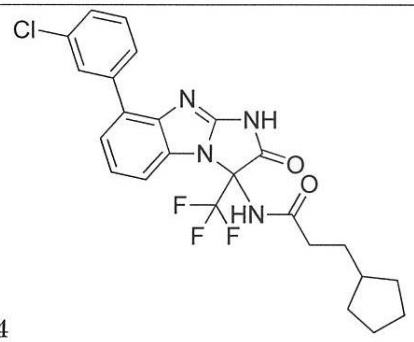
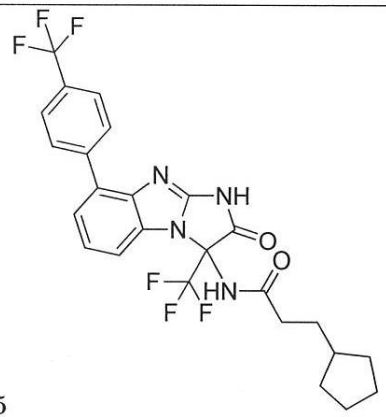
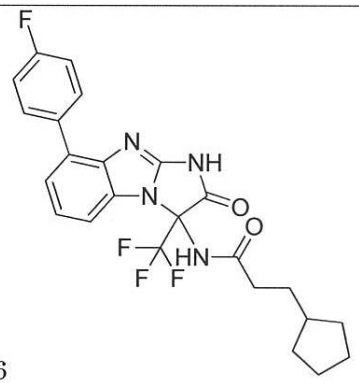
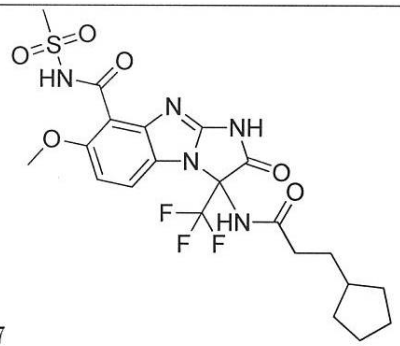
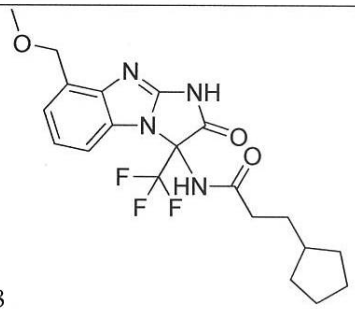
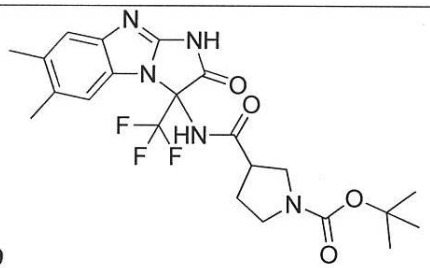
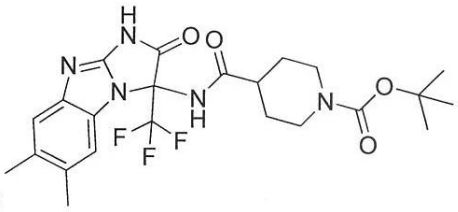
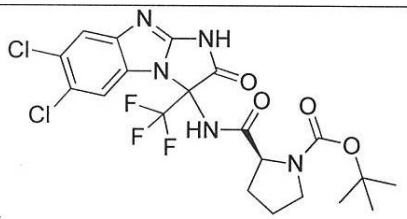
【０７０２】

【表１－２５】

 Ex 236	 Ex 237
 Ex 238	 Ex 239
 Ex 240	 Ex 241
 Ex 242	 Ex 243

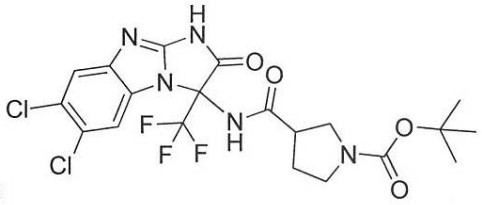
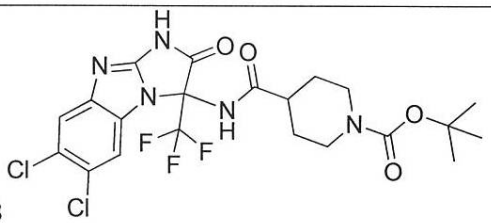
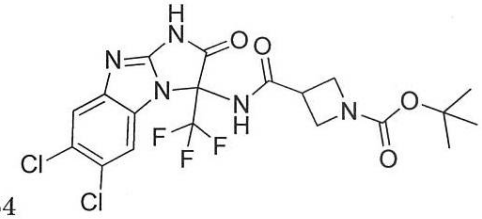
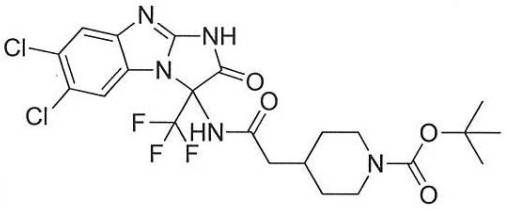
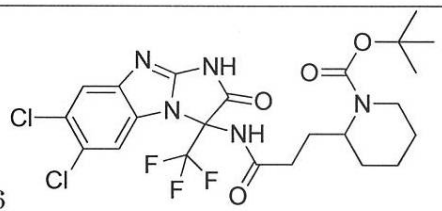
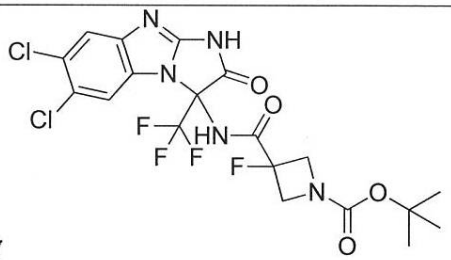
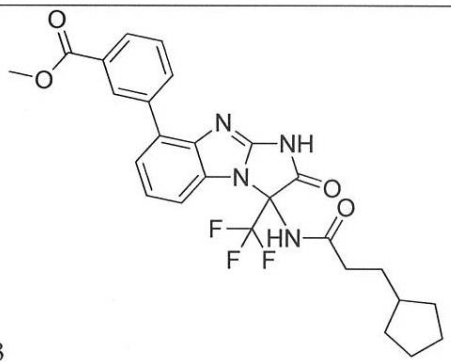
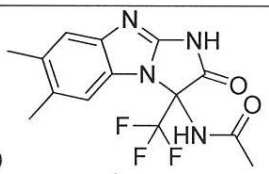
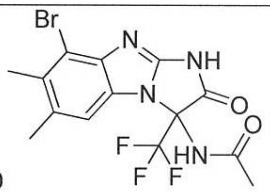
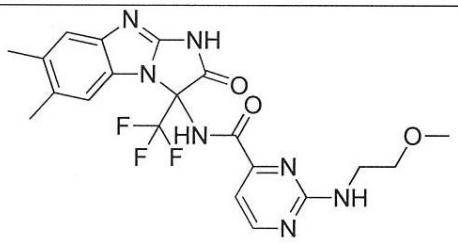
【０７０３】

【表１－２６】

 Ex 244	 Ex 245
 Ex 246	 Ex 247
 Ex 248	 Ex 249
Ex  250	 Ex 251

【０７０４】

【表１－２７】

Ex 252 	 Ex 253
Ex 254 	Ex 255 
 Ex 256	 Ex 257
 Ex 258	 Ex 259
 Ex 260	 Ex 261

【０７０５】

本発明の実施例のＮＭＲ及び質量スペクトルのデータを表２に示す。

【０７０６】

【表２－１】

表 2

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
1	239471	６－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］－ドデカー１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.27 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.58 (s, 1H).
2	239472	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカー１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド		1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.54 (dd, 1H), 7.91 - 7.75 (m, 3H), 8.23 - 8.11 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 13.39 (s, 1H).
3	238128	Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカー１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	361.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 – 7.21 (m, 2H), 7.29 – 7.34 (m, 1H), 7.49 (t, 3H), 7.61 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 10.57 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).
4	238883	２－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカー１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド	381.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.73-0.83 (m, 2H), 1.01 - 1.12 (m, 3H), 1.39 (dd, 2H), 1.48 – 1.67 (m, 4H), 2.02 - 2.14 (m, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 12.92 (s, 1H).

【０７０７】

【表２－２】

実施例	ABR	名称	M±H+ (m/z)	1H NMR
5	238798	３－（モルホリン－４－イル）－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０2,6］－ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	398.1	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.20-2.33 (m, 4H), 2.35 – 2.47 (m, 4H), 3.44 (t, 4H), 7.17 - 7.22 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).
6	238799	Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０2,6］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（ピロリジン－１－イル）プロパンアミド	382.0	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.65 - 1.72 (m, 4H), 2.34 - 2.46 (m, 2H), 2.52 - 2.56 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 6.91 – 6.99 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 10.18 (s, 1H).
7	238816	３－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０2,6］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	397.0	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.90 – 1.03 (m, 2H), 1.08 - 1.17 (m, 1H), 1.22 – 1.36 (m, 3H), 1.43 (d, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 2H), 2.98 – 3.10 (m, 2H), 3.70 (ddd, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 10.23 (s, 1H), 12.94 (s, 1H).
8	238803	２－ブロモ－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０2,6］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	439.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18 - 7.26 (m, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.39 - 7.51 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H), 10.99 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).
9	238789	３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０2,6］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	381.4	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 – 0.99 (m, 2H), 1.27 – 1.64 (m, 9H), 2.22 (t, 2H), 7.15 – 7.23 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 12.91 (s, 1H).

【０７０８】

【表２－３】

実施例	ABR	名称	M±H+ (m/z)	1H NMR
10	238802	３，５－ジメトキシ－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０2,6］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	421.3	1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 3.77 (s, 6H), 6.59 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.14 – 7.22 (m, 2H), 7.28 – 7.31 (m, 1H), 7.68 (d, 1H).
11	238843	６－メチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０2,6］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド	376.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53 (s, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.89 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).
12	238895	３，５－ジクロロ－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０2,6］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	429.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 – 7.21 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.33 – 7.41 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.88 – 8.03 (m, 3H), 9.91 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).
13	238219	３－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０2,6］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	395.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.63 - 0.78 (m, 2H), 0.86 -1.04 (m, 4H), 1.19 - 1.30 (m, 2H), 1.43 -1.67 (m, 5H), 2.14 -2.34 (m, 2H), 7.10 - 7.26 (m, 3H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 10.18 (s, 1H), 12.90 (s, 1H).
14	238786	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０2,6］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	389.0	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.78 – 7.86 (m, 2H), 10.44 (s, 1H), 12.91 (s, 1H).

【０７０９】

【表２－４】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
15	238787	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド	417.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.04 (dd, 2H), 7.10 - 7.14 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).
16	238908	３－（２－クロロフェニル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	451.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.86 - 2.92 (m, 2H), 6.85 - 6.89 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.05 – 7.10 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (d, 1H).
17	239340	３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザ－トリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	456.8,	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.76 (d, 2H).
18	239078	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－４－フェニルベンズアミド	-463.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.71 – 7.74 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 10.44 (s, 1H), 12.87 (s, 1H).
19	238854	４－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ブタンアミド	423.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.82 – 0.94 (m, 2H), 0.95-1.06 (m, 1H), 1.09 - 1.19 (m, 1H), 1.38 – 1.55 (m, 6H), 1.55 – 1.68 (m, 3H), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 7.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H).

【０７１０】

【表２－５】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
20	238884	２－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド	409.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.69 – 0.91 (m, 2H), 0.99-1.09 (m, 3H), 1.41 (dd, 2H), 1.47-1.56 (m, 4H), 1.98 – 2.18 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 6.93 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 12.78 (s, 1H).
21	238950	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－カルボキサミド	487.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 5.07 (q, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.51 (s, 1H), 12.94 (s, 1H).
22	239208	１－シクロペンタンカルボニル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド	478.3	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.51 – 1.94 (m, 8H), 2.05 - 2.18 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.74 - 2.89 (m, 1H), 3.03 (q, 2H), 3.13 - 3.27 (m, 1H), 3.37 – 3.62 (m, 2H), 3.69 (dd, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.17 (s, 1H).
23	238814	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド	426.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.33 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.89 – 2.98 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.76 – 3.90 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (s, 1H).

【０７１１】

【表２－６】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
24	239077	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド・ヒドロクロリド	382.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.23 - 1.43 (m, 1H), 1.75 – 1.85 (m, 0.5H), 2.13 – 2.25 (m, 0.5H), 2.28 - 2.34 (m, 0.5H), 2.36 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) 2.39 - 2.46 (m, 0.5H), 2.99 – 3.07 (m, 1H), 3.17 – 3.27 (m, 1H), 3.38 – 3.50 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.32 (s, 1H).
25	239205	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド・ヒドロクロリド	396.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35 - 1.45 (m, 1H), 1.57 – 1.89 (m, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.67 – 2.87 (m, 3H), 3.16 (dd, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).
26	239227	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－カルボキサミド	468.3	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.25 – 1.45 (m, 1H), 1.46 – 1.73 (m, 2H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.65-2.84 (m, 2H), 3.02 – 3.17 (m, 1H), 3.35 (s, 1.5H), 3.37 (s, 1.5H), 3.80 (dd, 1H), 4.00 - 4.17 (m, 2H), 4.33 (dd, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.25 (s, 1H). 回転異性体(Rotomers)存在。

【０７１２】

【表２－７】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
27	238788	３－シクロペンチルーＮ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカー１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	409.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.08 (m, 2H), 1.28 – 1.66 (m, 9H), 2.15 – 2.30 (m, 8H), 6.94 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 12.78 (s, 1H)
28	238911	６－クロローＮ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカー１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド	424.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.27 (s, 6H), 7.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.58 (s, 1H).
29	238998	３－（２，６－ジクロロフェニル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカー１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	485.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.47 - 2.50 (m, 2H), 2.88 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.39 (d, 2H), 10.19 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).
30	239004	２－ブロモーＮ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロー［６．４．０．０^{2,6}］ドデカー１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	467.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.26 (s, 6H), 7.15 (s, 1H), 7.56 – 7.35 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 9.86 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).

【０７１３】

【表２－８】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
31	239024	６－（シクロヘキシルアミノ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド	487.6	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.22 – 1.41 (m, 5H), 1.66 (d, 1H), 1.77 (d, 2H), 1.97 (d, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.67 – 3.79 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H).
32	239031	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド	404.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.27 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 8.13 (dd, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.74 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).
33	238804	３－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－３－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－４－イル］プロパンアミド	423.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.64 - 0.78 (m, 2H), 0.85 – 1.07 (m, 4H), 1.19 – 1.30 (m, 2H), 1.43 - 1.63 (m, 5H), 2.10 – 2.33 (m, 8H), 6.92 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 13.12 (s, 1H).
34	239084	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（ピリジン－３－イル）プロパンアミド	417.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.53 – 2.61 (m, 2H), 2.63 – 2.71 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.05 – 7.11 (m, 1H), 7.19 – 7.31 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.16 – 8.42 (m, 2H), 10.05 (s, 1H), 12.82 (s, 1H).

【０７１４】

【表２－９】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
35	238974	６－（シクロヘキシルアミノ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド	487.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 – 1.47 (m, 5H), 1.60 – 1.70 (m, 1H), 1.71 – 1.85 (m, 2H), 1.96 - 2.10 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.65 – 3.77 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 9.43 (s, 1H), 13.12 (s, 1H).
36	239059	６－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド	472.6	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 1.34 – 1.42 (m, 1H), 1.46 – 1.67 (m, 4H), 1.81 (d, 1H), 1.92 (d, 2H), 2.02 (d, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.82 – 2.92 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.83 (t, 1H).
37	239019	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド	457.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.58 - 2.64 (m, 2H), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 6.98 - 7.01 (m, 2H), 7.05 – 7.10 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 13.21 (s, 1H).
38	238949	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	428.9	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 7.48 (t, 2H), 7.52 (s, 1H) 7.61 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 – 7.85 (m, 2H).

【０７１５】

【表２－１０】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
39	238926	３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	448.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84 - 0.97 (m, 2H), 1.27 –1.54 (m, 8H), 1.56 – 1.64 (m, 1H), 2.21 - 2.31 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).
40	239424	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボキサミド TFA 塩	447.8	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.11 (ddd, 1H), 2.38 (ddd, 1H), 2.47 (t, 1H), 2.55 (t, 1H), 3.09 - 3.17 (m, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.97 - 4.03 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.67 (s, 1H).
41	239426	ジアステレオマー混合物。（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－２－カルボキサミド TFA 塩	421.8	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.68 – 1.01 (m, 1H), 1.96 – 2.15 (m, 2H), 2.45 – 2.57 (m, 1H), 3.19 – 3.30 (m, 2H), 4.45 (ddd, 1H), 7.47 (s, 0.5H), 7.47 (s, 0.5H), 7.68 (s, 0.5H), 7.69 (s, 0.5H).
42	239136	ジアステレオマー混合物 Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド 塩酸塩	422.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.59 – 1.67 (m, 0.5H), 1.86 - 1.94 (m, 0.5H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 2.95 – 3.21 (m, 4H), 7.21 (s, 0.5H), 7.22 (s, 0.5H), 7.42 - 7.44 (m, 1H), 8.79 (s, 2H), 9.80 (s, 1H).

【０７１６】

【表２－１１】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
43	239206	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピペリジン－４－カルボキサミド	436.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 - 1.54 (m, 1H), 1.57 – 1.67 (m, 1H), 1.73 - 1.83 (m, 2H), 2.61 - 2.68 (m, 1H), 2.77 – 2.88 (m, 2H), 3.17 – 3.27 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).
44	239228	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－カルボキサミド	507.9	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.35 – 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.69 (m, 1H), 1.81 - 1.85 (m, 1H), 2.61 – 2.72 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.01 – 3.15 (m, 1H), 3.33 – 3.37 (m, 3H), 3.71 – 3.86 (m, 1H), 4.02 – 4.16 (m, 2H), 4.33 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.63 (s, 1H). 純度約 75%。NMR に脂肪族不純物。
45	239229	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（３－メチルブタノイル）ピペリジン－４－カルボキサミド	519.9	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.94 (t, 6H), 1.29 – 1.62 (m, 2H), 1.67 – 1.74 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.97 – 2.09 (m, 1H), 2.20 – 2.27 (m, 2H), 2.65 – 2.78 (m, 2H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.47 (s, 1H). 純度約 75%。NMR に脂肪族不純物。

【０７１７】

【表２－１２】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
46	239232	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）ピペリジン－４－カルボキサミド	545.9	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.27 – 1.64 (m, 2H), 1.67 (d, 1H), 1.82 - 1.87 (m, 1H), 2.65 – 2.74 (m, 1H), 2.75 - 2.84 (m, 1H), 3.10 – 3.22 (m, 1H), 3.3 7- 3.49 (m, 2H), 3.77 – 3.95 (m, 1H), 4.35 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).
47	239257	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アゼチジン－３－カルボキサミド	407.9	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 3.72 – 3.80 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.11 – 4.24 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.43 (s, 1H).
48	239402	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（エタンスルホニル）アゼチジン－３－カルボキサミド	499.8	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.23 (t, 3H), 2.90 - 3.03 (m, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.08 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).
49	239403	１－アセチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アゼチジン－３－カルボキサミド	449.8	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.78 (s, 1.5H), 1.78 (s, 1.5H), 3.53 – 3.59 (m, 1H), 3.73 (dd, 0.5H), 3.94 (dd, 0.5H), 4.03 – 4.09 (m, 1H), 4.15 (t, 0.5H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.34 (t, 0.5H), 7.41 (s, 1H), 7.68 (s, 1H). 回転異性体存在。

【０７１８】

【表２－１３】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
50	239137	ジアステレオマー混合物 １－シクロペンタンカルボニル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド	518.1	^{1}H NMR (250 MHz, メタノール-d_4) δ 1.40 - 1.88 (m, 8H), 2.03 – 2.36 (m, 2H), 2.68 - 2.95 (m, 1H), 3.35 – 3.86 (m, 5H), 7.29 – 7.35 (m, 1H), 7.51 – 7.56 (m, 1H). 回転異性体存在疑い。
51	239139	（３Ｒ）－１－（シクロペンタンスルホニル）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピロリジン－３－カルボキサミド	553.8	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.45 – 1.83 (m, 7H), 1.83 - 1.99 (m, 2H), 2.08 – 2.18 (m, 1H), 3.10 – 3.28 (m, 2H), 3.33 – 3.47 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 2H), 7.42 (s, 0.75H), 7.45 (s, 0.25H), 7.67 (s, 1H).
52	239404	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－カルボキサミド ギ酸塩	484.8	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 3.66 – 3.73 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.20 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.65 – 6.69 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 – 7.57 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H).
53	239034	３－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	404.5	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 0.68 – 0.84 (m, 2H), 0.87 – 0.96 (m, 1H), 1.00 – 1.12 (m, 3H), 1.28 – 1.42 (m, 2H), 1.50-1.69 (m, 5H), 2.23 – 2.37 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.65 (s, 1H).

【０７１９】

【表２－１４】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
54	239114	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］シクロペンタンカルボキサミド	421.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 – 1.30 (m, 1H), 1.36 – 1.59 (m, 5H), 1.64 – 1.80 (m, 2H), 2.73 – 2.85 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).
55	239115	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］シクロヘキサンカルボキサミド	435.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.95 – 1.24 (m, 5H), 1.49 – 1.73 (m, 5H), 2.30 – 2.41 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).
56	239414	３－クロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	463.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70 – 7.75 (m, 1H), 7.78 – 7.88 (m, 2H), 7.96 (t, 1H), 10.76 (s, 1H), 13.38 (s, 1H).
57	239427	３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	497.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 – 8.00 (m, 3H), 10.82 (s, 1H), 13.41 (s, 1H).
58	239155	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－４－（ピロリジン－１－イル）ブタンアミド	464.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.47 – 1.55 (m, 2H), 1.55 – 1.67 (m, 4H), 2.15 – 2.27 (m, 4H), 2.28 – 2.34 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

【０７２０】

【表２－１５】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
59	239161	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－４－（モルホリン－４－イル）ブタンアミド	480.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.53 – 1.63 (m, 2H), 2.26 – 2.38 (m, 4H), 3.13 – 3.17 (m, 3H), 3.53 – 3.61 (m, 4H), 4.10 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 11.89 (s, 1H).
60	239358	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（モルホリン－４－イル）アセトアミド	452.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.35 – 2.44 (m, 4H), 2.96 -3.12 (m, 2H), 3.50 – 3.61 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).
61	239259	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（モルホリン－４－イル）プロパンアミド	466.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 – 2.37 (m, 4H), 2.39 – 2.48 (m, 4H), 3.48 – 3.60 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).
62	239356	６－クロローＮ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド	464.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.92 (m, 4H), 8.04 (t, 1H), 10.84 (s, 1H), 13.40 (s, 1H).
63	239354	６－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド	485.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.31 - 2.44 (m, 2H), 3.94 – 4.17 (m, 4H), 6.63 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 13.43 (s, 1H)

【０７２１】

【表２－１６】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
64	239390	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－２－カルボキサミド	528.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.16 - 5.38 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 9.90 (s, 1H), 13.45 (s, 1H).
65	239391	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（ジメチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミド	473.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.14 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 13.41 (s, 1H).
66	239409	６－（シクロヘキシルアミノ）－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－２－カルボキサミド	527.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 – 1.47 (m, 5H), 1.60 – 1.70 (m, 1H), 1.72 -1.78 (m, 2H), 1.99 - 2.09 (m, 2H), 3.74 – 3.86 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.83 – 7.00 (m, 2H), 7.43 – 7.53 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 13.48 (s, 1H).
67	239101	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（エチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミド	433.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.25 – 3.45 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.44 - 7.59 (m, 1H), 9.50 (s, 1H), 13.08 (s, 1H).

【０７２２】

【表２－１７】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
68	239386	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（ピペリジン－４－イル）アセトアミド 塩酸塩	450.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 - 1.34 (m, 2H), 1.40 – 1.50 (m, 1H), 1.54 – 1.63 (m, 1H), 1.70 – 1.86 (m, 1H), 2.17 – 2.33 (m, 2H), 2.60 – 2.80 (m, 2H), 3.06 – 3.20 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.37 – 8.63 (m, 2H), 10.51 (s, 1H), 13.22 (s, 1H).
69	239393	ジアステレオマー混合物 Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（ピペリジン－２－イル）プロパンアミド 塩酸塩	464.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05 – 1.28 (m, 3H), 1.45 – 1.79 (m, 7H), 2.58 - 2.84 (m, 2H), 3.10 – 3.20 (m, 1H), 7.48 (s, 0.5H), 7.50 (s, 0.5H), 7.81 (s, 1H), 8.41 – 8.87 (m, 2H), 10.45 – 10.65 (m, 1H),13.25 (s, 1H).
70	239355	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－（エチルアミノ）ピリジン－２－カルボキサミド	474.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (t, 3H), 4.40 - 4.58 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.77 - 7.92 (m, 3H), 10.04 (s, 1H), 13.43 (s, 1H).
71	239432	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド	503.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.31 (s, 3H), 3.47 - 3.66 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.04 – 7.13 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

【０７２３】

【表２－１８】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
72	238928	Ｎ－［１０，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	397.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 (dd, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.83 – 7.88 (m, 2H), 10.62 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).
73	238925	３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	417.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4)δ 0.91-1.06 (m, 2H), 1.36 – 1.74 (m, 9H), 2.32 (t, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H).
74	238929	２－シクロヘキシル－Ｎ－［１０，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド	417.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 – 0.85 (m, 2H), 1.05 - 1.10 (m, 3H), 1.30 – 1.40 (m, 2H), 1.48 - 1.55 (m, 4H), 2.07 (dd, 1H), 2.15 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 10.29 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).
75	238995	Ｎ－［１０，１１－ジメトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	421.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.83 – 7.86 (m, 2H), 10.49 (s, 1H), 12.86 (s, 1H).
76	238927	３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	441.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.94 - 1.06 (m, 2H), 1.37 – 1.60 (m, 7H), 1.60 – 1.73 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.13 (s, 1H).

【０７２４】

【表２－１９】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
77	239170	Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	467.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.80 – 7.88 (m, 2H), 10.67 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).
78	239320	３－シクロペンチル－Ｎ－［１２－オキソ－１１－（トリフルオロメチル）－１０，１３，１５－トリアザテトラシクロ［７．６．０．０^{3,7}．０^{10,14}］－ペンタデカ－１（９），２，７，１４－テトラエン－１１－イル］プロパンアミド	421.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84 – 1.04 (m, 2H), 1.27 – 1.41 (m, 4H), 1.41 – 1.58 (m, 4H), 1.58 – 1.67 (m, 1H), 1.95 – 2.10 (m, 2H), 2.16 – 2.29 (m, 2H), 2.80 – 2.96 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.73 (s, 1H).
79	239329	Ｎ－［１０－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド及び Ｎ－［１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	415.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 - 0.99 (m, 2H), 1.22 – 1.43 (m, 5H), 1.44 – 1.56 (m, 3H), 1.57 – 1.67 (m, 1H), 2.19 – 2.32 (m, 2H), 7.16 – 7.29 (m, 2H), 7.52 (d, 0.5H), 7.59 (s, 0.5H), 10.26 (s, 0.5H), 10.33 (s, 0.5H), 12.99 (s, 1H).

【０７２５】

【表２－２０】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
80	239330	３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	409.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.05 (m, 2H), 1.28 – 1.44 (m, 4H), 1.44 – 1.60 (m, 4H),1.60 – 1.69 (m, 1H), 2.22 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 10.05 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).
81	239343	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	395.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.01 (m, 2H), 1.26 – 1.42 (m, 4H), 1.42 – 1.59 (m, 4H),1.59 – 1.68 (m, 1H), 2.23 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 7.01 (t, 2H), 7.10 (t, 1H), 10.13 (s, 1H), 12.91 (s, 1H).
82	239371	３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	417.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 – 1.00 (m, 2H), 1.28 – 1.56 (m, 8H), 1.57 – 1.66 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.28 (dt, 1H), 10.41 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).
83	239375	３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	448.9	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 0.79 – 1.03 (m, 2H), 1.26 – 1.67 (m, 9H), 2.25 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 13.25 (s, 1H).

【０７２６】

【表２－２１】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
84	239394	３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	449.0	^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 0.77 – 1.06 (m, 2H), 1.16 – 1.75 (m, 9H), 2.16 – 2.37 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 10.39 (s, 1H), 13.26 (s, 1H).
85	239399	Ｎ－［９－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	415.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 – 0.99 (m, 2H), 1.28 – 1.56 (m, 8H), 1.57 – 1.66 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 7.15 – 7.24 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 10.41 (s, 1H), 13.06 (s, 1H).
86	239422	３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１１－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	416.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 – 1.00 (m, 2H), 1.27 – 1.57 (m, 8H), 1.57 – 1.67 (m, 1H), 2.19 – 2.34 (m, 2H), 6.87 – 6.96 (m, 1H), 7.16 (td, 1H), 10.38 (s, 1H), 13.10 (s, 1H).
87	239441	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］オキサン－４－カルボキサミド	437.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 – 1.27 (m, 1H), 1.35-1.47 (m, 2H), 1.59 (d, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 3.18 – 3.28 (m, 2H), 3.75 (dd, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).
88	239702	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド	464.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20-1.33 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 4H), 1.49 - 1.67 (m, 4H), 2.36 (t, 2H), 4.04 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).

【０７２７】

【表２－２２】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
89	239679	ジアステレオマー１：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１－メタンスルホニルピロリジン－２－カルボキサミド	460.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.68 –1.93 (m, 3H), 2.08 – 2.23 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.21 – 3.26 (m, 2H), 4.40 (dd, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 12.78 (s,1H).
90	239523	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（３－メトキシプロピル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド	517.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.93 (p, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.45 – 3.61 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (s, 1H). 交換可能なプロトン観測されず。
91	239539	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド	488.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.40-3.52(m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.80 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.84(s, 2H), 9.93 (s, 1H), 13.44 (s, 1H).
92	239540	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－｛［（２Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル］アミノ｝ピリジン－２－カルボキサミド	516.9	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.30(dd, 3H), 3.38 – 3.49 (m, 4H), 3.53-3.57 (m, 1H), 4.29 (dq, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.44 – 7.53 (m, 1H), 7.54 (s, 0.5H), 7.58 (s, 0.5H), 7.66 (2s, 0.5H x 2). 交換可能なプロトン観測されず。 ジアステレオマーの混合物存在。

【０７２８】

【表２－２３】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
93	239587	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝ピリジン－２－カルボキサミド	516.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.81 (s, 6H), 3.19 - 3.24 (m, 2H), 3.57 -3.67 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 11.0 (br.s, 1H). ギ酸塩。
94	239537	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド	517.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 3.19 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.79 - 3.86 (m, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H). 交換可能なプロトン観測されず。
95	239572	メチル　６－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピリジン－２－カルボキシレート	487.8	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.97 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.29 (d, 1H), 10.79 (s, 1H), 13.38 (s, 1H).
96	239588	２－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２，６－ジカルボキサミド	531.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 3.44 (s, 3H), 3.64 - 3.74 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.09 - 8.18 (m, 2H), 8.33 (dd, 1H). 交換可能なプロトン観測されず。

【０７２９】

【表２－２４】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
97	239602	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－カルボキサミド	459.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4.61 – 4.92 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 7.75 (t, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 10.49 (s, 1H), 13.39 (s, 1H).
98	239440	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－フルオロベンズアミド	447.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 – 7.58 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 – 7.72 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 13.36 (s, 1H).
99	239446	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３，５－ジフルオロベンズアミド	465.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 – 7.70 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 13.46 (br. s, 1H).
100	239453	３－シアノ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	454.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.05 – 8.16 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 13.46 (s, 1H).
101	239601	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	508.9	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 3.40 (s, 3H), 3.55 – 3.59 (m, 2H), 3.60– 3.63 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (s, 1H). 交換可能なプロトン観測されず。

【０７３０】

【表２－２５】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
102	239437	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－３－カルボキサミド	471.8	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.82 (td, 2H), 3.25 (t, 1H), 3.47 (dt, 2H), 3.60 (t, 1H), 3.67 (t, 1H), 5.77 (tt, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.10 (s, 2H). ギ酸塩。 交換可能なプロトン観測されず。
103	239689	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－フルオロアゼチジン－３－カルボキサミド	425.8	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 4.16 – 4.32 (m, 3H), 4.44 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.45 (s, 1H). 交換可能なプロトン観測されず。
104	239705	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）プロパンアミド	471.9	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.42 (td, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.42 – 3.61 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.64 (s, 1H). 交換可能なプロトン観測されず。
105	239647	３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	432.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 6H), 2.31 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.38 – 3.49 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 12.76(s, 1H).

【０７３１】

【表２－２６】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
106	239536	３－シクロブチルーＮ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	395.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35 – 1.53 (m, 4H), 1.64 – 1.74 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.86 – 1.93 (m, 1H), 1.97 (dt, 1H), 2.13 (t, 2H), 2.27 (s, 6H), 6.97 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.78 (s, 1H).
107	239578	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド	425.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23-1.33 (m, 2H), 1.37-1.47 (m, 4H), 1.53 (t, 2H), 1.57 – 1.69 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.28-2.37 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).
108	239558	２－シクロペンチルーＮ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド	395.00	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95-1.05 (m, 2H), 1.36 –1.55 (m, 6H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.21 (dd, 2H), 2.26 (s, 6H), 6.96 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).
109	239456	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３，５－ジフルオロベンズアミド	425.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 10.57 (s, 1H), 12.95 (s, 1H).

【０７３２】

【表２－２７】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
110	239784	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド	408.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.81(dd, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 10.47 (s, 1H), 13.00 (s, 1H).
111	239496	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド	463.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.62 – 3.46 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 9.48 (s, 1H), 13.13 – 12.85 (m, 1H).
112	239500	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－フェニルアセトアミド	403.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (s, 6H), 3.57 (dd, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.07 – 7.13 (m, 2H), 7.14 – 7.25 (m, 4H), 10.36 (s, 1H), 12.82 (s, 1H).
113	239503	２－（３，５－ジクロロフェニル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］アセトアミド	471.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.63 (dd, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 10.41 (s, 1H), 12.87 (s, 1H).
114	239529	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）プロパンアミド	507.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.50 – 2.57 (m, 2H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 6.40 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).

【０７３３】

【表２－２８】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
115	239489	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－メタンスルホニルベンズアミド	466.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.27 (s, 6H), 3.27 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).
116	239785	３－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	466.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.74 – 7.86 (m, 2H), 8.06 (t, 1H), 10.49 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).
117	239638	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－［（２－メトキシエチル）アミノ］ベンズアミド	462.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.17 – 3.22 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.44 – 3.50 (m, 2H), 5.90 (t, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).
118	239786	２－ブロモ－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	473.8	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

【０７３４】

【表２－２９】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
119	239655	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	469.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.45 – 3.55 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.88 – 8.01 (m, 1H), 9.29 (s, 1H), 12.90 (s, 1H).
120	239508	Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	458.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.01 (m, 2H), 1.28 – 1.42 (m, 4H), 1.42 – 1.58 m, 4H), 1.58 – 1.68 (m, 1H), 2.24 (t, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 10.32 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).
121	239436	Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	406.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.92 – 1.07 (m, 2H), 1.36 – 1.74 (m, 9H), 2.28 – 2.34 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (d, 1H). 交換可能なプロトン観測されず。
122	239448	Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	423.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 – 1.02 (m, 2H), 1.29 – 1.42 (m, 4H), 1.42 – 1.58 (m, 4H), 1.58 – 1.68 (m, 1H), 2.24 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 13.13 (s, 1H).
123	239521	Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	439.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 - 1.04 (m, 2H), 1.27 - 1.44 (m, 4H), 1.44 - 1.71 (m, 5H), 2.10 - 2.24 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 9.31 (s, 1H).

【０７３５】

【表２－３０】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
124	239535	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	399.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 - 1.00 (m, 2H), 1.24 - 1.57 (m, 8H), 1.57 - 1.66 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.13 - 7.24 (m, 1H), 10.38 (s, 1H), 13.01 (s, 1H).
125	239545	３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	409.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.88 - 1.02 (m, 2H), 1.28 - 1.43 (m, 4H), 1.43 - 1.60 (m, 4H), 1.60 - 1.68 (m, 1H), 2.17 - 2.29 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 12.83 (s,1H).
126	239559	Ｎ－［９－クロロ－１０－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	433.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 – 1.04 (m, 2H), 1.28 – 1.45 (m, 4H), 1.44 – 1.61 (m, 4H), 1.61 – 1.70 (m, 1H), 2.10 – 2.27 (m, 2H), 6.68 – 7.02 (m, 2H), 9.26 (s, 1H).
127	239569	Ｎ－［１０－クロロ－９－メチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	429.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.82 - 1.03 (m, 2H), 1.27 - 1.42 (m, 4H), 1.42 - 1.58 (m, 4H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 2.23 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.26 (d, 1H),10.29 (s, 1H), 12.94 (s, 1H).
128	239544	３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	448.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85-0.97 (m, 2H), 1.26 – 1.56 (m, 8H), 1.56 – 1.66 (m, 1H), 2.26(t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (d, 1H),10.48 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).

【０７３６】

【表２－３１】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
129	239577	Ｎ－［１１－ブロモ－４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	526.9	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.88 – 1.10 (m, 2H), 1.32 – 1.79 (m, 9H), 2.28-2.38 (m, 2H), 7.63 (s, 2H). 他の交換可能プロトン観測されず。
130	239603	Ｎ－［１０－クロロ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	433.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84 – 1.01 (m, 2H), 1.28 – 1.57 (m, 8H), 1.57 – 1.65 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).
131	239551	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	429.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ0.86 – 1.00 (m, 2H), 1.28 – 1.58 (m, 8H), 1.58 – 1.67 (m, 1H), 2.24 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.96 (s, 1H).
132	239636	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（メチルスルファニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	427.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84 – 1.01 (m, 2H), 1.28 – 1.42 (m, 4H), 1.43 – 1.58 (m, 4H), 1.63 (ddt, 1H), 2.24 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.87 (s, 1H).

【０７３７】

【表２－３２】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
133	239639	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	459.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.00 (m, 2H), 1.30 – 1.41 (m, 4H), 1.41 – 1.57 (m, 4H), 1.57 – 1.66 (m, 1H), 2.23 – 2.31 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 10.53 (s, 1H), 13.35 (s, 1H).
134	239730	Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	487.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87-0.99 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 4H), 1.40 – 1.57 (m, 4H), 1.61 (dd, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 12.87 (s, 1H).
135	239538	Ｎ－［９，１０－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド	447.8	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (s, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.15 - 8.21 (m, 1H), 11.12 (s, 1H), 13.45 (s, 1H).
136	239542	Ｎ－［９，１０－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド	503.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.47-3.62 (m, 4H), 6.78 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 9.74 (s, 1H), 13.50 (s, 1H). 水ピーク下に隠れOMe基疑い[3.30 (s, 3H)].

【０７３８】

【表２－３３】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
137	239579	Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド	439.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.18 (app. q, 1H), 11.13 (s,1H), 13.78 (s, 1H).
138	239585	Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド	494.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 3.42 (s, 3H), 3.55 – 3.67 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.60 (d,1H). 他の交換可能プロトン観測されず。
139	239624	Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	500.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 3.40 (s, 3H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.59-3.62 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.54 (d, 1H). 他の交換可能プロトン観測されず。
140	239586	Ｎ－［１０－クロロ－９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－｛［（２Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル］アミノ｝－ピリジン－２－カルボキサミド	508.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.29 (dd, 3H), 3.41 (s, 1.5H), 3.43 (s, 1.5H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.50 – 3.61 (m, 1H), 4.18 – 4.33 (m, 1H), 6.73 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.59 (t, 1H). ジアステレオマーの混合物存在。 他の交換可能プロトン観測されず。

【０７３９】

【表２－３４】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
141	239787	Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－フルオロピリジン－２－カルボキサミド	415.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (d, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 13.38 (s, 1H).
142	239632	Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド	471.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.32 (s, 3H), 3.47 - 3.65 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.42 - 7.60 (m, 1H), 9.87 (s, 1H), 13.44 (s, 1H).
143	239609	ジアステレオマー1：（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－フェニルプロパンアミド	417.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.90 (q, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H), 7.28 – 7.34 (m, 2H), 10.22 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).
144	239621	ジアステレオマー2:（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－フェニルプロパンアミド	417.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (d, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.91 (q, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.09 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).

【０７４０】

【表２－３５】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
145	239666	（２Ｓ）－３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メチルプロパンアミド	423.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.78-0.85 (m, 0.5H), 0.90 (d, 1.5H), 0.94-1.03 (m, 0.5H), 1.03-1.12 (m, 2.5H), 1.16-1.26 (m, 1.5 H), 1.31 – 1.46 (m, 1.5H), 1.46 – 1.69 (m, 4H), 1.68 – 1.89 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.54 – 2.65 (m, 1H), 7.02 and 7.06 (s, 1H), 7.24 (s, 1H). 交換可能なプロトン観測されず。 ジアステレオマーの混合物存在。
145	239667	ジアステレオマー1: （２Ｓ）－３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メチルプロパンアミド	423.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.79 (d, 3H), 0.94 – 1.08 (m, 2H), 1.09 – 1.20 (m, 1H),1.38 – 1.59 (m, 5H), 1.59 – 1.69 (m, 2H), 1.69–1.81 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.52-2.59 (m,1H), 6.97 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 9.95 (s, 1H),12.72 (s, 1H).
145	239668	ジアステレオマー2: （２Ｓ）－３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メチルプロパンアミド	423.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74-0.83 (m, 1H), 0.85 – 0.92 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 1.00 (ddd, 1H), 1.09 – 1.22 (m, 2H), 1.24 – 1.43 (m, 4H), 1.43 – 1.52 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.55 - 2.61 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).

【０７４１】

【表２－３６】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
146a	239664	ジアステレオマー1: （２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセトアミド	419.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 5.16 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (dd, 3H), 7.28 (dd, 2H), 9.88 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).
146b	239665	ジアステレオマー2: （２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセトアミド	419.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 5.07 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.34 (dd, 2H), 9.93 (s, 1H), 12.84 (br. s,1H).
147a	239622	ジアステレオマー1: （２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メトキシ－２－フェニルアセトアミド	433.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.13 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.93 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 5H), 10.33 (s, 1H), 12.86 (s, 1H).
147b	239623	ジアステレオマー2: （２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］－２－メトキシ－２－フェニルアセトアミド	433.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.85 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H), 10.28 (s, 1H), 12.86 (s, 1H).

【０７４２】

【表２－３７】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
148	239934	メチル　３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキシレート	439.4	
149	240060	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－ヨード－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	506.9	
150	240061	Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド	470.1, 472.1	
151	240062	Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボキサミド	456.0, 458.0	
152	240063	（２Ｓ）－Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－シクロヘキシルプロパンアミド	473.0, 474.7	

【０７４３】

【表２－３８】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
153	240068	（２Ｓ）－２－（シクロペンター１－エン－１－イルメトキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	437.6	
154	240064	Ｎ－［１１－クロロ－９－ヨード－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	541.0, 543.0	
155	240065	Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ブタンアミド	405.0, 407.0	
156	240066	Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（シクロペンチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	529.0, 531.0	
157	240067	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－ヨード－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	537.1	

【０７４４】

【表２－３９】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
158	239922	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（ヒドロキシメチル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	411.6	
159	239938	Ｎ－［９－ブチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	437.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.83 – 1.01 (m, 5H), 1.28 – 1.41 (m, 6H), 1.41 – 1.56 (m, 4H), 1.56 – 1.67 (m, 3H), 2.23 (t, 2H), 2.73 – 2.86 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 10.10 (s, 1H), 12.86 (s, 1H).
160	239943	３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸	425.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.02 (m, 2H), 1.26 – 1.70 (m, 9H), 2.19 – 2.28 (m, 2H), 7.24 – 7.43 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 10.07 (s, 1H), 13.05 (s, 1H). 1個の交換可能プロトン観測されず。
161	239950	３－シクロペンチル－Ｎ－｛９－［１－（メトキシイミノ）エチル］－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル｝プロパンアミド	452.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.04 (m, 2H), 1.28 – 1.42 (m, 4H), 1.42 – 1.59 (m, 4H), 1.59 – 1.69 (m, 1H), 2.23 (t, 2H), 2.28 – 2.42 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.20 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).

【０７４５】

【表２－４０】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
162	239951	３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－Ｎ－メチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキサミド	438.5	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.87 - 1.18 (m, 2H), 1.35 – 1.85 (m, 9H), 2.33 (t, 2H), 3.06 (s, 3H), 7.20 – 7.36 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.92 (d, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
163	239986	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－エチニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	405.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.91 – 1.08 (m, 2H), 1.37 – 1.60 (m, 7H), 1.60 – 1.75 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 3.84 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
164	239991	３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－９－（トリフルオロメトキシ）－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	465.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.96-1.09 (m, 2H), 1.41-1.60 (m, 7H), 1.62-1.75 (m, 2H), 2.34 (t, 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
165	239995	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－シクロプロパンスルホンアミド－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	500.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.83 – 1.05 (m, 6H), 1.38 – 1.72 (m, 9H), 2.31 (t, 2H), 2.61-2.67 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
166	239996	３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－Ｎ－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキサミド	502.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.90 –1.09 (m, 2H), 1.35 – 1.74 (m, 9H), 2.31 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。

【０７４６】

【表２－４１】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
167	239999	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホンアミド－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	474.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.89 – 1.08 (m, 2H), 1.38 – 1.59 (m, 7H), 1.59 – 1.66 (m, 1H), 1.66 – 1.75 (m, 1H), 2.30 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.29 (d, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
168	240004	Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	519.05, 521.00	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 3.40 (s, 3H), 3.53 – 3.58 (m, 2H), 3.59 – 3.63 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
169	240005	Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	483.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.73 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.51 – 3.57 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.80 – 7.89 (m, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
170	239907	３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	446.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.09 (tt, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.52 – 2.62 (m, 4H), 2.68 – 2.85 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 12.79 (s, 1H). ギ酸塩

【０７４７】

【表２－４２】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
171	239909	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）プロパンアミド	414.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.19-2.31 (m, 8H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.98 (dtd, 2H), 3.43 (ddt, 2H), 4.94-5.10 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 9.98 (s, 1H). ギ酸塩。
172	239911	３－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	460.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.57 (m, 2H), 1.81 (dq, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.30 – 2.45 (m, 3H), 2.51 – 2.55 (m, 2H), 2.59 (dd, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 12.78 (s, 1H).
173	239928	Ｎ－［９－アセチル－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	451.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.88-0.98 (m, 2H), 1.30 – 1.41 (m, 4H), 1.45 - 1.55 (m, 4H), 1.57-1.63 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 12.85 (s, 1H).
174	239987	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－メトキシピリジン－３－カルボキサミド	420.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H), 10.16 (s, 1H), 12.95 (s, 1H).

【０７４８】

【表２－４３】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
175	239989	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシピリジン－３－カルボキサミド	406.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 6.53 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 11.98 (s, 1H), 12.93 (s, 2H).
176	239914	Ｎ－［１１－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	459.4, 461.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86-0.99 (m, 2H), 1.27 – 1.43 (m, 5H), 1.44-1.54 (m, 3H), 1.59-1.66 (m, 1H), 2.20-2.33 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 10.21 (s, 1H), 12.98 (s, 1H). 単一の位置異性体。
177	239927	Ｎ－［１０－ブロモ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	477.0, 479.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 – 0.98 (m, 2H), 1.28 – 1.65 (m, 9H), 2.25 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.44 – 7.54 (m, 1H), 10.42 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).
178	239933	Ｎ－［９－ブロモ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	489.0, 491.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) d 0.92 - 0.96 (m, 2H) 1.23 – 1.38 (m, 3H), 1.45 – 1.58 (m, 4H), 1.58 – 1.72 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 10.33 (s, 1H), 12.96 (s, 1H)

【０７４９】

【表２－４４】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
179	239937	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－１０－（１－ヒドロキシエチル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	443.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.95 – 1.10 (m, 2H), 1.39 – 1.80 (m, 12H), 2.24 – 2.39 (m, 2H), 5.20 – 5.29 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.22 – 7.30 (m, 1H). ジアステレオマーの混合物存在。 3個の交換可能プロトン観測されず。
180	239946	Ｎ－［９－アセチル－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	453.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.97 - 1.10 (m, 2H), 1.40 - 1.79 (m, 9H), 2.32 (t, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.37 (d, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
181	239916	Ｎ－［９－ブロモ－１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	493.0, 494.8	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 - 0.99 (m, 2H), 1.19 - 1.73 (m, 9H), 2.22 - 2.33 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 10.38 (s, 1H), 13.25 (s, 1H).
182	239936	Ｎ－［９－アセチル－１１－クロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	457.0, 459.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.89-1.12(m, 2H), 1.39-1.79 (m, 9H), 2.31-2.38 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.79 (s, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。

【０７５０】

【表２－４５】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
183	239926	Ｎ－［１１－ブロモ－９－フルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	477.1, 478.9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84 – 1.01 (m, 2H), 1.29 – 1.43 (m, 5H), 1.43 – 1.57 (m, 3H), 1.57 – 1.67 (m, 1H), 2.20 – 2.35 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 10.32 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).
184	239942	Ｎ－［１１－アセチル－４－オキソ－３，９－ビス（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	491.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.83 – 0.98 (m, 2H), 1.23 – 1.61 (m, 9H), 2.22 – 2.30 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 7.94 – 8.16 (m, 2H), 10.36 (s, 1H). 1個の交換可能プロトン観測されず。
185	239941	Ｎ－［１１－クロロ－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	445.0, 447.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 – 0.99 (m, 2H), 1.26 – 1.66 (m, 9H), 2.18 – 2.33 (m, 2H), 3.82 – 3.90 (m, 3H), 6.98 (s, 0.5H), 7.22 (s, 0.5H), 7.32 (s, 0.5H), 7.58 (s, 0.5H), 10.08 – 10.33 (m, 1H), 12.85 (s, 1H). 位置異性体の混合物存在。
186	239731	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	487.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.94 – 1.08 (m, 2H), 1.41 – 1.52 (m, 4H), 1.52 – 1.61 (m, 3H), 1.61 – 1.78 (m, 2H), 2.32 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.02 – 7.08 (m, 2H), 7.18 – 7.23 (m, 1H), 7.26 – 7.30 (m, 2H), 7.65 (d, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。

【０７５１】

【表２－４６】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
187	239732	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	461.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.01 (m, 2H), 1.29 – 1.55 (m, 8H), 1.58 – 1.68 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 12.86 (s, 1H).
188	239944	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（６－メトキシピリジン－３－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	488.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.88-0.98 (m, 2H), 1.31 – 1.41 (m, 4H), 1.43 – 1.57 (m, 4H), 1.60-1.66 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).
189	239948	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（３－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	487.5	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.90 - 1.02 (m, 2H), 1.34 - 1.42 (m, 4H), 1.44 - 1.60 (m, 4H), 1.60-1.64 (m, 1H), 2.27 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.36 – 7.45 (m, 2H), 7.47 - 7.55 (m, 2H), 10.38 (s, 1H), 12.86 (s, 1H).
190	239953	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（１，３－オキサゾール－２－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	448.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 – 1.02 (m, 2H), 1.28 – 1.42 (m, 4H), 1.42 – 1.58 (m, 4H), 1.58 – 1.69 (m, 1H), 2.19 – 2.32 (m, 2H), 7.29 – 7.39 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.28 – 8.32 (m, 1H), 10.32 (s, 1H), 13.04 (s, 1H).

【０７５２】

【表２－４７】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
191	239954	Ｎ－［９－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	513.2	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 0.96 – 1.05 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.40-1.49 (m, 2H), 1.50 – 1.72 (m, 7H), 2.25 – 2.37 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H),7.52 (d, 2H), 7.66 (d, 2H). 1個の交換可能プロトン観測されず。
192	239956	Ｎ－［９－（４－シアノフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	482.0	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*)δ 1.01 – 1.10 (m, 2H), 1.43 – 1.76 (m, 9H), 2.33 (dt, 1H), 2.41 (dt, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.38 – 7.41 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.97 (d, 2H). 1個の交換可能プロトン観測されず。
193	239957	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－ニトロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	502.1	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 1.00 – 1.10 (m, 2H), 1.43 – 1.74 (m, 9H), 2.32 (dt, 1H), 2.41 (dt, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.33 (d, 2H). 1個の交換可能プロトン観測されず。
194	239965	Ｎ－［９－（４－アミノフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	472.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.98 - 1.08 (m, 2H), 1.45 – 1.56 (m, 4H), 1.56 – 1.65 (m, 3H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.71 - 1.77 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 6.85 – 6.89 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.26 – 7.31 (m, 2H), 7.48 (d, 2H). 4個の交換可能プロトン観測されず。

【０７５３】

【表２－４８】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
195	239967	３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－９－フェニル－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	457.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 - 1.01 (m, 2H), 1.31 - 1.42 (m, 4H), 1.42 - 1.59 (m, 4H), 1.59-1.67 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.92 (s, 2H), 10.34 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).
196	239970	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	487.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 - 0.95 (m, 2H), 1.32 – 1.42 (m, 4H), 1.42 - 1.67 (m, 5H), 2.24 (t, 2H), 3.72 (br. s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.10 – 7.22 (s, 4H), 7.25 - 7.48 (s, 2H), 9.92 (s, 1H), 12.66 (s, 1H).
197	239988	２－ヒドロキシ－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ピリジン－３－カルボキサミド	484.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.82 (s, 3H), 6.54 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 3H), 8.20 (dd, 1H), 12.22 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).
198	239978	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－ヒドロキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	473.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 (m, 2H), 1.32-1.44 (m, 4H), 1.44-1.69 (m, 5H), 2.26 (t, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18 – 7.28 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).

【０７５４】

【表２－４９】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
199	239990	３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－９－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	449.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.88 – 1.02 (m, 2H), 1.28 – 1.44 (m, 4H), 1.44 – 1.60 (m, 4H), 1.62 – 1.72 (m, 1H), 2.12 – 2.33 (m, 2H), 6.98-7.12 (m, 2H), 7.68 – 7.99 (m, 1H), 9.43 (s, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
200	239992	３－［３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－イル］安息香酸	501.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.99 - 1.11 (m, 2H), 1.43-1.65 (m, 7H), 1.64-1.78 (m, 2H), 2.36 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 1H), 8.43 (s, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
201	240000	Ｎ－［９－（４－クロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	491.2, 493.2	^{1}H NMR (250 MHz, メタノール-d_4) δ 0.90 - 1.05 (m, 2H), 1.37 – 1.84 (m, 9H), 2.35 (t, 2H), 7.26 – 7.40 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.80 (d, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
202	240001	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メチルフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	471.1	^{1}H NMR (250 MHz, メタノール-d_4) δ 0.95 - 1.13 (m, 2H), 1.39-1.86 (m, 9H), 2.36 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.63 (d, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。

【０７５５】

【表２－５０】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
203	240002	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（３，４－ジクロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	525.0, 527.0	^{1}H NMR (250 MHz, メタノール-d_4) δ 1.04 (s, 2H), 1.36 – 1.81 (m, 9H), 2.35 (t, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.36 – 7.43 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
204	239733	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－５－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	463.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.92 – 1.08 (m, 2H), 1.39 – 1.58 (m, 7H), 1.60 – 1.66 (m, 1H), 1.67 – 1.74 (m, 1H), 2.30 (t, 2H), 2.53 – 2.71 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.11 – 7.25 (m, 3H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
205	239729	３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	489.5	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.95 - 1.07 (m, 2H), 1.39 – 1.61 (m, 7H), 1.61 – 1.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.32 (td, 2H), 2.38 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
206	239738	３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－９－（１，２－チアゾール－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	492.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 - 1.05 (m, 2H), 1.31 - 1.41 (m, 4H), 1.45 – 1.68 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 12.66 (s, 1H).

【０７５６】

【表２－５１】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
207	239739	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（フラン－３－イル）－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	475.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 - 1.03 (m, 2H), 1.30 – 1.45 (m, 4H), 1.44 – 1.69 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).
208	239929	Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド	433.5	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.94 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.91 – 7.13 (m, 3H), 7.23 (d, 2H), 10.23 (s, 1H), 12.50 (s, 1H).
209	239924	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－フルオロ－１０－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	505.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 (m, 2H), 1.44 (m, 9H), 2.27 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 10.39 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).
210	239923	３－シクロペンチル－Ｎ－［１１－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	487.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.82 – 0.98 (m, 2H), 1.21 – 1.59 (m, 9H), 2.18-2.31 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.38 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.61 (m, 3H), 10.15 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).

【０７５７】

【表２－５２】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
211a	239949	（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミド	427.1	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 1.00 (d, 6H), 1.38 (d, 3H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.77 (dt, 1H), 2.31 (s, 6H), 3.45 – 3.50 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.79 – 3.84 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.82 (s, 1H). 1個の交換可能プロトン観測されず。
211b	239952	（２Ｓ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミド	427.1	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 0.98 (dd, 6H), 1.23 – 1.25 (m, 3H), 1.55 – 1.61 (m, 2H), 1.72 – 1.81 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.84 – 3.89 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.83 (s, 1H). 1個の交換可能プロトン観測されず。
211c	239958	（２Ｒ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミド	427.1	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 0.98 (dd, 6H), 1.23 (d, 3H), 1.58 (q, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.57 – 3.65 (m, 2H), 3.86 (q, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.83 (s, 1H). 1個の交換可能プロトン観測されず。

【０７５８】

【表２－５３】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
211d	239959	（２Ｒ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（３－メチルブトキシ）プロパンアミド	427.1	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 1.00 (d, 6H), 1.38 (d, 3H), 1.58 (qd, 2H), 1.73-1.81 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 3.47 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 3.81 (q, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.82 (s, 1H). 1個の交換可能プロトン観測されず。
212a	239968	（２Ｒ）－２－（３－クロロフェノキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	467.0, 469.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.89 (q, 1H), 6.74 – 6.79 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.99 (ddd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 10.39 (s, 1H), 12.86 (s, 1H).
212b	239969	（２Ｒ）－２－（３－クロロフェノキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	467.0, 469.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.94 (q, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.01 (dd, 2H), 7.18 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.89 (s, 1H).
213	239985	（２Ｓ）－Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－シクロヘキシルプロパンアミド	437.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.73 (d, 3H), 0.79-0.98 (m, 2H), 1.05-1.39 (m, 4H), 1.50-1.71 (m, 5H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 13.11 (s, 1H).

【０７５９】

【表２－５４】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
214	239994	（２Ｓ）－３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシプロパンアミド	425.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 – 1.08 (m, 2H), 1.31 – 1.56 (m, 6H), 1.64 (dd, 2H), 1.74 (dd, 1H), 2.24 (s, 6H), 3.89 – 3.99 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 5.55 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (s, 1H). 1個の交換可能プロトン観測されず。
215a	239997	（２Ｓ）－２－（シクロペンチルメトキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	439.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 – 1.01 (m, 2H), 1.07 – 1.16 (d, 3H), 1.21 – 1.30 (m, 1H), 1.30 – 1.38 (m, 3H), 1.39 – 1.46 (m, 1H), 1.46 – 1.55 (m, 1H), 1.83 – 1.95 (hept, 1H), 2.22 – 2.24 (s, 3H), 2.24 – 2.26 (s, 3H), 2.71 – 2.83 (t, 1H), 2.95 – 3.09 (dd, 1H), 3.87 – 4.06 (q, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 12.85 (s, 1H).
215b	239998	（２Ｓ）－２－（シクロペンチルメトキシ）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	439.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09 (d, 3H), 1.12 – 1.23 (m, 2H), 1.38 – 1.57 (m, 4H), 1.57 – 1.70 (m, 2H), 1.98 – 2.11 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.08 – 3.21 (m, 2H), 3.95 (q, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 12.87 (s, 1H).

【０７６０】

【表２－５５】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
216a	238851	３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	381.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.95 - 1.05 (m, 2H), 1.37-1.60 (m, 7H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.67 – 1.75 (m, 1H), 2.31 (t, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 3H), 7.47 - 7.51 (m, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
216b	238856	３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	381.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.93-1.05 (m, 2H), 1.36-1.59 (m, 7H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.68 – 1.73 (m, 1H), 2.31 (t, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
217a	238924	３－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	395.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.70 – 0.87 (m, 2H), 0.97 – 1.20 (m, 4H), 1.23 – 1.42 (m, 4H), 1.54 – 1.69 (m, 5H), 2.25 – 2.38 (t, 2H), 7.21 – 7.31 (m, 3H), 7.44 – 7.51 (m, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
217b	238941	３－シクロヘキシル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	395.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.71 – 0.87 (m, 2H), 0.97 – 1.21 (m, 4H), 1.27 – 1.43 (m, 3H), 1.53 – 1.70 (m, 5H), 2.21 – 2.38 (m, 2H), 7.14 – 7.26 (m, 3H), 7.44 (d, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。

【０７６１】

【表２－５６】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
218a	239071	３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	409.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.91-1.05 (m, 2H), 1.36 – 1.59 (m, 7H), 1.59 – 1.74 (m, 2H), 2.27 - 2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H),7.03 (s, 1H), 7.23 (s, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
218b	239105	３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	409.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.93-1.05 (m, 2H), 1.35 – 1.59 (m, 7H), 1.58– 1.75 (m, 2H), 2.28 - 2.32 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 7.03(s, 1H), 7.23 (s, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
219a	239396	３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	449.0, 451.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84-1.00 (m, 2H), 1.30 – 1.42 (m, 5H), 1.44 – 1.54 (m, 3H), 1.56 – 1.65 (m, 1H), 2.21 – 2.33 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).
219b	239397	３－シクロペンチル－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	449.0, 451.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.91 (ddt, 2H), 1.30 – 1.42 (m, 5H), 1.43 – 1.55 (m, 3H), 1.57 – 1.65 (m, 1H), 2.19 – 2.33 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 13.16 (br s, 1H).

【０７６２】

【表２－５７】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
220a	239662	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド	463.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.55 – 3.74 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 7.05 – 7.18 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
220b	239663	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－６－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリジン－２－カルボキサミド	463.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.55 – 3.73 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 7.07 – 7.15 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
221a	239707	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド	425.5	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 - 1.34 (m, 2H), 1.37 - 1.47 (m, 4H), 1.53 (t, 2H), 1.57 – 1.69 (m,2H), 2.25 (s, 6H), 2.29 – 2.38 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 12.73 (s, 1H).
221b	239714	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－（１－ヒドロキシシクロペンチル）プロパンアミド	425.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.36 – 1.51 (m, 2H), 1.51 – 1.63 (m, 4H), 1.66 – 1.80 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.38 – 2.49 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (s, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。

【０７６３】

【表２－５８】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
222a	239709	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	459.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 – 1.00 (m, 2H), 1.30 – 1.41 (m, 4H), 1.41 – 1.58 (m, 4H), 1.58 – 1.66 (m, 1H), 2.20 – 2.33 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 10.45 (s, 1H), 13.31 (s, 1H).
222b	239710	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－メタンスルホニル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	459.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.88 – 1.00 (m, 2H), 1.31 – 1.41 (m, 4H), 1.41 – 1.58 (m, 4H), 1.58 – 1.66 (m, 1H), 2.20 – 2.32 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 10.42 (s, 1H), 13.30 (s, 1H).
223a	239712	３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	417.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.00 (m, 2H), 1.29 – 1.40 (m, 4H), 1.40 – 1.57 (m, 4H), 1.57 – 1.65 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.28 (dt, 1H), 10.40 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).
223b	239713	３－シクロペンチル－Ｎ－［９，１０－ジフルオロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	417.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.00 (m, 2H), 1.28 – 1.40 (m, 4H), 1.40 – 1.57 m, 4H), 1.57 – 1.65 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.28 (dt, 1H), 10.41 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).

【０７６４】

【表２－５９】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
224a	239727	Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	423.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 – 1.00 (m, 2H), 1.28 – 1.41 (m, 4H), 1.41 – 1.58 (m, 4H), 1.58 – 1.69 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).
224b	239728	Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	423.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 – 1.00 (m, 2H), 1.29 – 1.41 (m, 4H), 1.41 – 1.58 (m, 4H), 1.58 – 1.67 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.14 (s, 1H).
225a	239825	３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	432.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.26 (s, 6H), 2.32 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.42 - 3.48 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 12.79 (s, 1H).
225b	239824	３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	432.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.26 (s, 6H), 2.32 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.36 – 3.50 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 12.79 (s, 1H).

【０７６５】

【表２－６０】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
226a	239962	Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	406.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.83 – 1.00 (m, 2H), 1.27 – 1.40 (m, 4H), 1.40 – 1.56 (m, 4H), 1.56 – 1.65 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 10.44 (s, 1H), 13.30 (s, 1H).
226b	239961	Ｎ－［９－シアノ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	406.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.92 – 1.07 (m, 2H), 1.37 – 1.59 (m, 7H), 1.59 – 1.74 (m, 2H), 2.25 – 2.37 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.56 (dd, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
227a	239975	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メチルプロパノイル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	451.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ0.92 – 1.08 (m, 2H), 1.22 (d, 6H), 1.37 – 1.51 (m, 4H),1.51 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.75 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 3.95 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.83 (d, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
227b	239972	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（２－メチルプロパノイル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	451.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.90 – 1.10 (m, 2H), 1.21 (d, 6H), 1.37 – 1.60 (m, 7H), 1.60 – 1.75 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 3.99 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.79 (d, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。

【０７６６】

【表２－６１】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
228a	239976	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド	417.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.69 – 2.50 (m, 2H), 2.93 – 2.71 (m, 2H),6.91 (s, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 3H), 7.26 (s, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
228b	239974	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－フェニルプロパンアミド	417.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.51 – 2.67 (m, 2H), 2.67 – 2.93 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.02 (dd, 2H), 7.06-7.09 (m, 3H), 7.27 (s, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
229a	239981	３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	496.6, 498.8	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 7.52 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.83 (d, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
229b	239980	３，５－ジクロロ－Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ベンズアミド	496.5, 498.8	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 7.50 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.82 (s, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。

【０７６７】

【表２－６２】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
230a	239984	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	487.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 - 1.00 (m, 2H), 1.31 - 1.42 (m, 4H), 1.42 - 1.68 (m, 5H), 2.26 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.04 (d, 2H), 7.12 - 7.17 (m, 1H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.91 (s, 2H), 10.34 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).
230b	239979	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	487.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89-1.00 (m, 2H), 1.31-1.42 (m, 4H), 1.42-1.68 (m, 5H), 2.26 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.04 (d, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.90 (s, 2H), 10.33 (s, 1H), 12.83 (s, 1H).
231a	240007	３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸	425.2	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.97 - 1.10 (m, 2H), 1.44 – 1.70 (m, 9H), 2.35 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.90 (d, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
231b	240006	３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸	425.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.94 – 1.09 (m, 2H), 1.40 – 1.73 (m, 9H), 2.33 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。

【０７６８】

【表２－６３】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
232	240016	３－シクロペンチル－Ｎ－｛９－［４－（メチルスルファニル）フェニル］－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル｝プロパンアミド	503.3	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.94-1.12 (m, 2H), 1.41-1.79 (m, 9H), 2.34 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.71 (d, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
233	240015	１１－クロロ－３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボン酸	459.0, 461.0	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.91 – 1.10 (m, 2H), 1.37 – 1.79 (m, 9H), 2.25 – 2.41 (m, 2H), 7.40 – 7.44 (m, 1H), 7.82 (d, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
234	240014	Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］ブタンアミド	433.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.73 (t, 3H), 1.39 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.04 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.91 (d, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
235	240013	２－［（２－メトキシエチル）アミノ］－Ｎ－［９－（４－メトキシフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	547.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.29 (s, 3H), 3.46 – 3.54 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 7.06 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.86 – 7.96 (m, 3H), 9.84 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).

【０７６９】

【表２－６４】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
236	240018	Ｎ－［９－ブロモ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－ヒドロキシ－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	461.9, 463.9	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 7.13 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (s, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。
237	240019	Ｎ－［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メチルプロピル）アミノ］－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	507.1, 509.1	^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 1.04 (d, 6H), 1.94 – 2.02 (m, 1H), 3.12 (t, 2H), 5.28 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.33 (s, 1H). 1個の交換可能プロトン観測されず。
238	240028	３－シクロペンチル－Ｎ－｛９－［４－（ジメチルアミノ）フェニル］－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル｝プロパンアミド	500.7	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 1.03 (dtd, 2H), 1.38-1.80 (m, 9H), 2.34 (t, 2H), 3.02 (s, 6H), 6.91 (d, 2H), 7.14 – 7.21 (m, 1H), 7.24 – 7.31 (m, 2H), 7.58 (d,2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
239	240031	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２，２，２－トリフルオロアセトアミド	381.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.28 (s, 6H), 6.99 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 12.05 (s, 1H). 1個の交換可能プロトン観測されず。

【０７７０】

【表２－６５】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
240	240032	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（２－メトキシエトキシ）ピリジン－４－カルボキサミド	464.1	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 2.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.74 – 3.79 (m, 2H), 4.46 – 4.50 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
241	240029	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－メタンスルホニルフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	535.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 – 1.02 (m, 2H), 1.29 – 1.69 (m, 9H), 2.27 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 7.24 – 7.43 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.20 (s, 2H), 10.41 (s, 1H), 12.96 (s, 1H).
242	240030	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２，２－ジメチルプロパンアミド	369.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 12.69 (s, 1H).
243	240024	Ｎ－［９－アセチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－（シクロペンチルアミノ）－１，３－チアゾール－４－カルボキサミド	493.0	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 – 1.75 (m, 7H), 1.86 – 2.00 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.88 – 3.98 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 13.26 (s, 1H).

【０７７１】

【表２－６６】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
244	240025	Ｎ－［９－（３－クロロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－３－シクロペンチルプロパンアミド	491.2, 493.2	^{1}H NMR (250 MHz, メタノール-d_4) δ 0.95 – 1.13 (m, 2H), 1.40 – 1.78 (m, 9H), 2.35 (t, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35 – 7.41 (m, 1H), 7.42 – 7.44 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.85 (t, 1H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
245	240022	３－シクロペンチル－Ｎ－［４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－９－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	525.2	^{1}H NMR (250 MHz, メタノール-d_4) δ 1.03 (d, 2H), 1.32 – 1.93 (m, 9H), 2.35 (t, 2H), 7.32 – 7.37 (m, 2H), 7.38 – 7.45 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.02 (d, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
246	240023	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（４－フルオロフェニル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	475.1	^{1}H NMR (250 MHz, メタノール-d_4) δ 1.05 (s, 2H), 1.41 – 1.77 (m, 9H), 2.35 (t, 2H), 7.19 – 7.29 (m, 3H), 7.31 – 7.34 (m, 2H), 7.76 – 7.84 (m, 2H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
247	240026	３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－Ｎ－メタンスルホニル－１０－メトキシ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－カルボキサミド	532.1	^{1}H NMR (250 MHz, メタノール-d_4) δ 0.95 – 1.12 (m, 2H), 1.44 – 1.73 (m, 9H), 2.33 (t, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.41 (d, 1H). 3個の交換可能プロトン観測されず。

【０７７２】

【表２－６７】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
248	240027	３－シクロペンチル－Ｎ－［９－（メトキシメチル）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］プロパンアミド	425.3	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 0.81-0.93 (m, 2H), 1.24 – 1.66 (m, 9H), 2.20 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.59 – 4.68 (m, 2H), 7.05 – 7.17 (m, 3H). 2個の交換可能プロトン観測されず。
249	240049	ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート	426.1$^{(I)}$	
250	240050	ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート	440.1$^{(I)}$	
251	240051	ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート	465.8, 467.8$^{(I)}$	

【０７７３】

【表２－６８】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
252	240052	ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピロリジン－１－カルボキシレート	466.1, 468.1$^{(1)}$	
253	240053	ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝ピペリジン－１－カルボキシレート	480.1, 482.1$^{(1)}$	
254	240054	ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝アゼチジン－１－カルボキシレート	451.8, 453.8$^{(1)}$	
255	240055	ｔｅｒｔ－ブチル　４－（｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ－［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート	450.4, 452.4$^{(2)}$	

【０７７４】

【表２－６９】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
256	240056	ｔｅｒｔ－ブチル　２－（２－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート	463.4, 465.4$^{(2)}$	
257	240057	ｔｅｒｔ－ブチル　３－｛［１０，１１－ジクロロ－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（８），６，９，１１－テトラエン－３－イル］カルバモイル｝－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート	469.8, 471.8$^{(1)}$	
258	240058	メチル　３－［３－（３－シクロペンチルプロパンアミド）－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－９－イル］ベンゾエート	515.3	
259	238786	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド	327.0	

【０７７５】

【表２－７０】

実施例	ABR	名称	M±H$^+$ (m/z)	^{1}H NMR
260	240059	Ｎ－［９－ブロモ－１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］アセトアミド	404.8, 406.8	
261	239626	Ｎ－［１０，１１－ジメチル－４－オキソ－３－（トリフルオロメチル）－２，５，７－トリアザトリシクロ［６．４．０．０^{2,6}］ドデカ－１（１２），６，８，１０－テトラエン－３－イル］－２－［（２－メトキシエチル）アミノ］ピリミジン－４－カルボキサミド	464.10	1H NMR (500 MHz, メタノール-d4) δ 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.56 – 3.72 (m, 4H), 6.99 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.45 (d, 1H)

(1) -^{t}Bu, (2) -$CO_2{}^t$Bu

【０７７６】

生物学的アッセイ

ＳＴＡＴ６関連アッセイ用に製造及び精製された生物学的試薬

組換えヒトＳＴＡＴ６野生型

培養：ｒｈＳＴＡＴ６ｗｔ（組換えヒトＳＴＡＴ６野生型）の発現は、ワーキングセルバンク(working cell bank)のＢＬ２１（ＤＥ３）／ｐＥＴ１１２０（ｐＬＲ７５７）の振盪フラスコ培養(shake flask cultivations)を用い、０．２５ｍＭ　ＩＰＴＧ誘導により実施した。細胞ペレットは凍結した。

【０７７７】

封入体の精製：大腸菌(E. coli)ペレットを室温（ＲＴ）で１５０ｍＬのＬｙｓｉｓ緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、２５％サッカロース、ｐＨ８．０）を用いて解凍し、ビーカーの氷の下で３×１５秒間超音波処理した。その後、１０μＬの１Ｍ　$MgCl_2$（最終濃度１０ｍＭ）／ｍＬペレット溶液、１μＬの１Ｍ　$MnCl_2$（最終濃度１ｍＭ）／ｍＬペレット溶液、及び１μＬの１０ｍｇ／ｍＬ　デオキシリボヌクレアーゼＩ（最終濃度１０μｇ／ｍＬ）／ｍＬペレット溶液を加えた。ＲＴで３０分間のインキュベーション後、プロテアーゼ阻害薬（Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　Ｍｉｎｉ　Ｐｒｏｔｅａｓｅ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ、Ｒｏｃｈｅ社製）１～２錠／２５ｍＬ入り洗浄緩衝液(detergent buffer)（２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、ｐＨ７．５、２ｍＭ　ＥＤＴＡ、１％　Ｎｏｎｉｄｅｔ　Ｐ－４０）を１：１の体積比で加えた。溶液を１４，０００×ｇ、５℃で２０分間遠心分離した。ペレットを、９０ｍＬの０．５％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、１ｍＭ　ＥＤＴＡで再懸濁し、３×１５秒間超音波処理して、再度遠心分離した。この洗浄と超音波処理手順をさらに５回繰り返した。

【０７７８】

再懸濁と折り畳み(フォールディング)：Ｍｉｌｌｉ－Ｑ水をすべての溶液及び透析工程で使用した。最終ペレットを、１００ｍＬの５００ｍＭ　NaH_2PO_4緩衝液（８Ｍの尿素、４０ｍＭのＤＴＴ含有、ｐＨ１．８）中に再懸濁した。溶液が透明になったら、２０，０００×ｇ、５℃で２５分間遠心分離した。再懸濁された封入体を含有する上清を５００ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ１．８）でｐＨ２にした。

【０７７９】

上清の第一の透析は、５Ｌの５０ｍＭ　ＮａＨ$_2$ＰＯ$_4$緩衝液、１．５ｍＭ　ＤＴＴ、ｐＨ２に対して６時間実施した。第二の透析は、５Ｌの１０ｍＭ　Ｎａ－アセテート緩衝液、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１．５ｍＭ　ＤＴＴ、ｐＨ４に対して１５時間実施した。第三の透析は、５Ｌの１０ｍＭ　Ｎａ－アセテート緩衝液、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１．５ｍＭ　ＤＴＴ、ｐＨ４に対して８時間実施した。第四の透析は、５Ｌの２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１．５ｍＭ　ＤＴＴ、ｐＨ７．２に対して１６時間実施した。第五の透析は、５Ｌの２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、１．５ｍＭ　ＤＴＴ、ｐＨ８．５に対して６時間実施した。遠心分離は２２，０００×ｇ、５℃で３０分間で実施した。

【０７８０】

クロマトグラフィーによる精製：すべてのクロマトグラフィーカラムと樹脂は、スウェーデンのＧＥ　ＨｅａｌｔＣａｒｅ社より購入した。ＤＴＴを加えて最終濃度１．５ｍＭとした。ＨｉＰｒｅｐ　Ｑ　ＦＦ　１６／１０カラムでの陰イオン交換クロマトグラフィーは、流量１．５ｍＬ／分で、２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、１．５ｍＭ　ＤＴＴ（ｐＨ８．５）中０～１Ｍ　ＮａＣｌのグラジエントを用いて実施し、タンパク質を溶離した。ＮａＣｌを含まない同じ緩衝液を溶離前の平衡及び洗浄のために用いた。ｒｈＳ１００Ａ９ｗｔを含有するプール画分を、Ｃｅｎｔｒｉｐｒｅｐ　ＹＭ－３（Ａｍｉｃｏｎ社、ＵＳＡ）を用いて１．５ｍＬに濃縮した。
Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　７５　１６／７９０カラムでのサイズ排除クロマトグラフィーは、流量０．５ｍＬ／分で、１０ｍＭ　ＤＴＴを補充したＨＢＳ－Ｎ緩衝液（１０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、ｐＨ７．４）を用いて実施した。１０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、ｐＨ７．５への緩衝液交換のためにＰＤ－１０を使用した。

【０７８１】

Ｂｉａｃｏｒｅ結合アッセイ

Ｓ１００Ａ９とその推定標的受容体、例えばＲＡＧＥ及びＴＬＲ４とのＣａ$^{2+}$及びＺｎ$^{2+}$依存性相互作用を、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技術（Ｂｊｏｒｋら、２００９）を用いて調べた。手短に述べると、Ｓ１００Ａ９を、第一アミンを介してＢｉａｃｏｒｅセンサーチップに固定されたＲＡＧＥ及びＴＬＲ４上に、生理学的濃度のＣａ$^{2+}$及びＺｎ$^{2+}$の存在下で注入することにより、これらの相互作用の無標識及びリアルタイムの分析が可能となる。明白なことながら、このアッセイは、Ｓ１００Ａ９を固定し、ＲＡＧＥ及びＴＬＲ４を注入するというふうに逆にすることもできる。図１に、Ｓ１００Ａ９とＲＡＧＥ間の相互作用に対する阻害効果についてのアッセイを図示する。このアッセイについては以下で詳細に説明する。当業者であれば、Ｓ１００Ａ９とＴＬＲ４の相互作用を対象にした本質的に同じアッセイも実施できるであろう。

【０７８２】

アッセイにより、試験した発明的化合物の、Ｓ１００Ａ９とＲＡＧＥ又はＴＬＲ４間のタンパク質－タンパク質相互作用に対する阻害効果がそれぞれ示された。図２参照。

阻害アッセイ、ｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９：ｈＲＡＧＥ－Ｆｃ

原理．ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay（化学増幅型ルミネッセンス・プロキシミティ・ホモジニアス・アッセイ））は、２種類のビーズ、Ａｌｐｈａドナービーズとアクセプタービーズを含む（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社）。６８０ｎｍでレーザー励起すると、ドナービーズ内のフォトセンシタイザーが周囲酸素をより励起した一重項状態に変換する。一重項酸素分子は拡散して（最大２００ｎｍ）、アクセプタービーズ内のチオキセン誘導体と反応し、化学発光反応を生ずる。次いでアクセプタービーズ内のフルオロフォア(発蛍光団）が５２０～６２０ｎｍの光を放出するので、これをＥｎＶｉｓｉｏｎ(登録商標）Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社）で検出することができる。ビーズは光感受性なので、ビーズを用いたすべての作業は抑制された光条件下か又は光源に緑色フィルターを用いて実施する（Ｒｏｓｃｏｌｕｘ　Ｃｈｒｏｍａ　Ｇｒｅｅｎ　＃３８９、Ｒｏｓｃｏ社）。

【０７８３】

本明細書中に記載のＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ阻害アッセイでは、プロテインA(黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus))結合アクセプタービーズを、ストレプトアビジン被覆ドナービーズと共に使用する（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　６７６０６１７Ｍ）。アクセプタービーズを、Ｆｃ標識組換えヒトＲＡＧＥ（ｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃ）とプレインキュベートして、ビーズ上のプロテインＡにｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃを結合させる。ビオチン化ヒトＳ１００Ａ９（ｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９）は、低分子試験化合物とプレインキュベートされる。次に、プレミックスをマイクロプレートのウェルに加え、インキュベートして、ｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９とｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃ間で相互作用をさせる。その後、ストレプトアビジン被覆ドナービーズを加えると、ストレプトアビジンとビオチン化ｈＳ１００Ａ９との結合が生ずる。更なるインキュベーションの後、シグナルを測定する。

【０７８４】

阻害化合物がなければ、ｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９とｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃとの相互作用によってアクセプタービーズとドナービーズが接近し、高シグナルを生じる。阻害薬が存在すると、複合体が形成されず、シグナルは低減する。

【０７８５】

化学薬品及び試薬.

ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ(登録商標）Ｇｅｎｅｒａｌ　ＩｇＧ（プロテインＡ）検出キット（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社製　６７６０６１７Ｍ）

ＨＢＳ－Ｐ緩衝液（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ社製、ＢＲ－１００３－６８）

ＨＢＳ－Ｎ緩衝液（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ社製、ＢＲ－１００３－６９）

$CaCl_2$（ＨＢＳ－Ｐ中）

$ZnCl_2$（Ｍｉｌｌｉ－Ｑ水中）

ＤＭＳＯ

ビオチン化ｈＳ１００Ａ９（ＥＺ－ｌｉｎｋ　ＩＡ－PEO_2－ビオチン試薬（Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社製）によるシステインを介したビオチン化）（ＨＢＳ－Ｎ中）

ｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ社製、１１４５－ＲＧ－５０）（ＨＢＳ－Ｐ中）

手順．ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎアッセイ法を使用して、固定濃度における様々な化合物サンプルの阻害効果のスクリーニング、又は化合物濃度を様々に変えることによりＩＣ５０の決定を行う。試験化合物及び基準のサンプルはＤＭＳＯ中溶液から調製される。関連する（適切な）基準阻害薬及びＤＭＳＯが、それぞれ規定の阻害及び非阻害の対照として、アッセイで使用される。アッセイにおける試験化合物及び基準の阻害パーセントは、それらの得られたアッセイシグナルを、ＤＭＳＯのみ（化合物なし）を用いた対照のシグナル値と比較することによって計算される。

【０７８６】

ビオチン化ｈＳ１００Ａ９とｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃのアッセイ濃度はバッチ依存性で、シグナル強度及び関連する（適切な）基準化合物による規定の阻害の達成に関して最適の設定を確認するために、このＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ阻害法を用いた別の交差滴定実験により決定及び確定される。アクセプタービーズとドナービーズの最終アッセイ濃度は２０μｇ／ｍＬである。

【０７８７】

スクリーニングのための実験の準備、溶液及びビーズの調製.

アッセイ緩衝液は、$CaCl_2$及び$ZnCl_2$をＨＢＳ－Ｐに加えることによって調製し、実験では調製したてのものを使用する。

－　実験用のビオチン－ｈＳ１００Ａ９溶液は、適切な量のｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９ストック溶液をアッセイ緩衝液（$CaCl_2$及び$ZnCl_2$入り）中に希釈し、室温で３０分間インキュベーションすることによって調製する。

－　実験用のｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃ溶液は、適切な量のｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃストックをアッセイ緩衝液中に希釈することによって調製する。

－　プロテインＡアクセプタービーズはアッセイ緩衝液中に希釈し、等量の調製及び希釈されたｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃ溶液に添加する。ビーズは光感受性である。バイアルはアルミホイルでカバーし、ｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９＋化合物のインキュベーションが終了するまで暗所にて室温でインキュベートする（下記参照）。
－　ストレプトアビジン被覆ドナービーズはアッセイ緩衝液中に希釈する。ビーズは極めて光感受性である。バイアルはアルミホイルでカバーし、使用するまで暗所にて室温でインキュベートする（下記参照）。
【０７８８】
サンプルの希釈とｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９とのインキュベーション
－　試験化合物のサンプル、適切な基準及びＤＭＳＯ対照をアッセイ緩衝液中に希釈する。
－　希釈された試験化合物、基準及びＤＭＳＯ対照をＧｒｅｉｎｅｒマイクロタイター９６ウェルプレート（ＰＰ、ｕ－底（６５０２０１番））のウェルに加え、適切な量の希釈ｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９溶液をサンプル入りの各ウェルに加える（最終ＤＭＳＯ濃度≦１．２５％（ｖ／ｖ））。プレートをプレートシールで覆い、オービタル・プレート・シェーカー上、暗所で１時間、室温でインキュベートする。
【０７８９】
Ｏｐｔｉｐｌａｔｅでのｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９＋化合物サンプルとｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃアクセプタービーズのインキュベーション
－　ｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９＋化合物のインキュベーションが終了したら、溶液をＯｐｔｉｐｌａｔｅ（Ｏｐｔｉｐｌａｔｅ　３８４　白色、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ社製、６００７２９９番）に移し、ｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃアクセプタービーズ溶液を各ウェルに加える（グリーンフィルターを通した光を使用）。プレートをプレートシールで覆い、プレートインキュベーター中公称２５℃で４０分間、暗所でインキュベートする。
【０７９０】
Ｏｐｔｉｐｌａｔｅでのｂｉｏｔ－ｈＳ１００Ａ９＋化合物サンプルとｒｈＲＡＧＥ－Ｆｃアクセプタービーズとドナービーズのインキュベーション
－　インキュベーション後、ドナービーズ溶液を各ウェルに加える（グリーンフィルターを通した光を使用）。プレートをプレートシールで覆い、プレートインキュベーター中公称２５℃で暗所にてインキュベートする。５０分後、プレートをＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）装置の隣のベンチで１０分間、温度平衡のためにインキュベートする（暗所で）。
【０７９１】
ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌプレートリーダーでの Ｏｐｔｉｐｌａｔｅの読取り
－　プレートシールを取り外し、プレートをＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）に入れ、５分してから読み取る。
計算．　各サンプル（試験化合物又は基準）の阻害パーセント（％）は、式：１－（サンプルのシグナル／ＤＭＳＯのシグナル）×１００％を用いて計算する。
【０７９２】
Ｓ１００Ａ９－ＲＡＧＥ阻害アッセイにおける本発明のいくつかの化合物のＩＣ５０値を表３に掲載する。
【０７９３】

【表３－１】
表 3

実施例	ABR	IC50 μM
9	238789	10.2
10	238802	5.9
12	238895	3.0
13	238219	5.1
14	238786	3.5
15	238787	1.4
16	238908	1.3
18	239078	2.0
19	238854	0.4
20	238884	1.7
21	238950	4.0
27	238788	0.4
28	238911	3.7

実施例	ABR	IC50 μM
88	239702	1.61
89	239679	5.90
91	239539	0.26
93	239587	0.60
94	239537	1.59
95	239572	1.08
97	239602	0.19
100	239453	2.02
103	239689	3.97
104	239705	4.02
111	239496	1.62
119	239655	1.82
122	239448	1.50

【０７９４】

【表３－２】

実施例	ABR	IC50 μM
29	238998	5.4
33	238804	3.0
35	238974	2.7
36	239059	3.7
37	239019	0.8
38	238949	1.0
39	238926	0.5
40	239424	3.3
41	239426	2.0
42	239136	2.0
44	239228	4.7
45	239229	3.0
46	239232	3.8
47	239257	3.9
49	239403	3.9
50	239137	2.3
51	239139	1.2
52	239404	0.7
53	239034	0.7
54	239114	1.6
55	239115	1.7
56	239414	1.4
57	239427	2.8
60	239358	4.0
61	239259	2.9
62	239356	1.1
64	239390	1.3
65	239391	2.2
66	239409	0.4

実施例	ABR	IC50 μM
129	239577	2.26
139	239624	1.27
140	239586	1.45
144	239621	6.41
145	239666	3.12
146a	239664	5.39
147b	239623	3.44
160	239943	0.74
164	239991	1.47
165	239995	1.43
166	239996	0.40
177	239927	1.63
181	239916	1.45
182	239936	1.12
185	239941	0.84
186	239731	0.58
188	239944	0.94
189	239948	0.95
191	239954	1.49
193	239957	1.56
195	239967	1.27
198	239978	1.97
199	239990	0.92
201	240000	0.85
202	240001	0.70
203	240002	1.34
212a	239968	0.61
212b	239969	4.58
215a	239997	1.44

【０７９５】

【表３－３】

実施例	ABR	IC50 μM
67	239101	2.0
69	239393	4.9
70	239355	1.3
71	239432	0.2
73	238925	2.8
74	238929	3.6
76	238927	11.4
77	239170	4.3
78	239320	1.2
79	239329	2.8
80	239330	7.4
81	239343	5.6
82	239371	1.4
83	239375	0.6
84	239394	1.4
85	239399	2.6
86	239422	6.4

実施例	ABR	IC50 μM
215b	239998	2.66
218a	239071	3.13
218b	239105	0.73
219a	239396	0.94
219b	239397	0.23
220a	239662	1.93
220b	239663	4.00
224a	239727	0.88
224b	239728	10.1
230a	239984	0.26
230b	239979	2.88
231a	240007	0.66
231b	240006	0.84
232	240016	0.54
233	240015	0.49
234	240013	0.92
237	240019	1.81

【０７９６】

細胞毒性に関するアッセイ

原理．本方法に記載のアッセイによって、直接毒性（２４時間インキュベーション）と抗増殖効果（７２時間インキュベーション）の両方が試験される。細胞と様々な濃度の試験化合物とのインキュベーション後、細胞増殖試薬を添加する。次に、代謝的に活性な細胞によって産生されたホルマザンの形成を分光光度計により測定する。

【０７９７】

化学薬品及び試薬．Ｊｕｒｋａｔ細胞、ＤＭＳＯ、細胞増殖試薬（Ｒｏｃｈｅ社製　参照番号１１６４４８０７００１）。

溶液．Ｒ１０培地＝１０％ウシ胎仔血清、５％ピルビン酸Ｎａを補給されたＲＰＭＩ１６４０培地、ベルギー・Ｌｏｎｚａ社。トリパンブルー溶液０．４％、Ｓｉｇｍａ社。試験化合物のＤＭＳＯストック溶液。抗増殖の陽性対照のＤＭＳＯストック溶液。陰性対照のＤＭＳＯストック溶液。

【０７９８】

手順．Ｊｕｒｋａｔ細胞を５０ｍＬ試験管に移す。トリパンブルー溶液中に少量を希釈して細胞をカウントする。細胞濃度を０．２×１０^{6}細胞／ｍＬの最終濃度に調整する。細胞を９６ウェル平底無菌プレートに播種する（１０，０００細胞／ウェル）。これは、細胞懸濁液を、Ｒ１０だけで細胞を添加しない数個のウェル（ブランク）を除く全ウェルに添加することによって行う。

【０７９９】

ストック溶液を９６ウェルプレートに系列希釈し、０．０７０～２５ｍＭの範囲内の濃度にする。次に、ＤＭＳＯ希釈プレート内の溶液をＲ１０培地中にさらに希釈して、０．２８～２００μＭの範囲内濃度を得る。

【０８００】

Ｒ１０希釈プレートからの溶液を、Ｒ１０しか含有しないウェルを除く細胞播種プレー

トのウェルに添加する。化合物の最終濃度は０．１４～１００μＭで、培養プレート内の最終ＤＭＳＯ濃度は０．２％となる。これは細胞増殖に著しい影響を与えない濃度と考えられている。二つの同一プレートを用意する。一つは２４時間インキュベーション用、もう一つは７２時間インキュベーション用である。プレートは、３７℃、５％CO_2及び９０％Ｒｈ（相対湿度）でインキュベートされる。

【０８０１】

測定．２４時間のインキュベーション後、１０μＬの細胞増殖試薬／ウェルを、二つの同一プレートの一つに加え、そしてプレートをインキュベートする（３７℃、５％CO_2及び９０％Ｒｈ）。２時間のインキュベーション後、分光光度計で４５０ｎｍにおける吸光度を測定する。この手順は、７２時間後、他方のプレートに対しても繰り返される。

【０８０２】

計算．バックグラウンドの値を計算する。対照（細胞は入っているが化合物は入っていないウェル）を含め、各濃度で測定された吸光度をバックグラウンドに対して補正する。各濃度について、補正吸光度値を対照の補正吸光度値で割り、“対照の％”の値を濃度に対してプロットする。次にＩＣ５０値を計算する。

【０８０３】

インビボモデルＭＣ３８／マウス．

約７週齢の雌のＣ５７Ｂｌ／６マウスを購入した。試験開始前に、マウスを少なくとも１週間実験室で馴化させた。マウスは日常的に８～１２週齢で使用された。全実験において、対照群のマウスは無作為に選択された。対照群は、何の薬物化合物も投与されなかった以外は処置群と全く同じに扱われた。腫瘍疾患の誘発は、１００μｌのマトリゲル中約５００　０００個のＭＣ３８－Ｃ２１５細胞の皮下注射によって行われた（第０日）。この細胞株は、Ｃ２１５－トランスフェクトマウスＭＣ３８結腸腺がん細胞であり、Ｒ１０培地（１０％ウシ胎仔血清、５０μＭのβ－メルカプトエタノール及び０．５ｍｇ／ｍｌのＧ４１８硫酸塩を補給されたウルトラグルタミン入りＲＰＭＩ－１６４０）中で培養された。７日目から腫瘍増殖を週３回、カリパスを用いて測定し、腫瘍容積を計算した。腫瘍容積は、$V = L \times W^2 \times 0.4$として計算され、式中、Ｖは容積（$mm^2$）、Ｌは長さ（ｍｍ）及びＷは幅（ｍｍ）であり、Ｌ＞又は＝Ｗである（Ａｔｔｉａ　１９６６）。対照群の腫瘍が適切なサイズに達したら、実験を終了し、全マウスを屠殺し（通常１２～１６日目）、解剖して腫瘍を摘出し、腫瘍質量を決定した。図３に、実施例２１８ａの化合物を用いて得られた結果を示す。

【０８０４】

使用略語

ａｑ　水性（水溶液）
ＣＨＲＭ　凍結保存肝細胞リカバリー培地(cryopreserved hepatocyte recovery medium)
ＤＣＥ　１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＭＥ　ジメトキシエタン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＭＰＵ　１，３－ジメチルテトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン
ｄｐｐｆ　１，１’－ビス（ジフェニルホスファニル）フェロセン
ＤＴＴ　ジチオトレイトール
ＥＤＣ．ＨＣｌ　Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－Ｎ’－エチルカルボジイミド・ヒドロクロリド（１：１）
ＥＤＴＡ　エチレンジアミン四酢酸
ＥＧＴＡ　エチレングリコール四酢酸
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　エタノール
ＦＡＣＳ　蛍光活性化セルソーティング

ｈ　時間
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＩＰＡ　プロパン－２－オール
ＩＰＴＧ　イソプロピル　β－Ｄ－１－チオガラクトピラノシド
ＫＨＢ　クレブス－ヘンゼライト(Krebs-Henseleit)炭酸水素緩衝液
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　メタノール
ｍｉｎ　分
ＮａＨＭＤＳ　ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＮＢＳ　１－ブロモ－２，５－ピロリジンジオン
ＮＭＰ　１－メチルピロリジン－２－オン
Ｐｈ　フェニル
ＮＭＲ　核磁気共鳴
ＰＢＳ　リン酸緩衝生理食塩水
ＰＢＳＴ　リン酸緩衝生理食塩水Ｔｗｅｅｎ－２０
ＲＴ　室温
ＳＣＸ　強陽イオン交換
ＳＦＣ　超臨界流体クロマトグラフィー
ＳＰｈｏｓ　ジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスファン
ｔＢｕ　ｔｅｒｔ－ブチル
ＴＦＡ　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
ｗｔ　重量
参考文献
【０８０５】

【表４－１】

参考文献

Acharyya S *et al.*, A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. Cell 2012, 150(1), 165-7

Arai K *et al.*, S100A8 and S100A9 overexpression is associated with poor pathological parameters in invasive ductal carcinoma of the breast. Curr Cancer Drug Targets 2008, 8(4): 243-52

Attia M, *et al.* (1966). Cancer Res., 26: 1787-1800

Bhardwaj RS *et al.,* The calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 form a membrane-associated heterodimer in a subset of monocytes/macrophages present in acute but absent in chronic inflammatory lesions. Eur J Immunol 1992, 22:1891-97

Björk P *et al.*, Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via binding to quinoline-3-carboxamides. PLoS Biol. 2009, 7(4):e97

Carta A *et al.*, Design, synthesis, and preliminary in vitro and in silico antiviral activity of [4,7]phenantrolines and 1-oxo-1,4-dihydro-[4,7]phenantrolines against single-stranded positive-sense RNA genome viruses Bioorg. Med. Chem. (2007) 15:1914-1927

Chang KA *et al.,* The role of S100a9 in the pathogenesis in Alzheimer's disease: the therapeutic effects of S100a9 knockdown or knockout. Neurodegener Dis 2012, 10(1-4):27-9

Chaudhari K *et al.*, Novel and Facile Transformation of N,N-Disubstituted Glycylamides into Corresponding Cyanamides by Using Pentavalent Iodine Reagents in Combination with Tetraethylammonium Bromide. Synlett 2007, 18, 2815-2818

Cheng P *et al.*, Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. J Exp Med 2008, 205(10), 2235-49

【０８０６】

【表４－２】

Deane R *et al.,* A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid b-mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease. J Clin Invest 2013. 122(4):1377-92

Foell D *et al.,* S100 proteins in phagocytes: a novel group of damage-associated moleculat pattern molecules. J Leukoc Biol 2007, 81:28-37

Foell D *et al.*, Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. Arthritis Rheum 2004, 50, 3762-3771

Ghavami S *et al.*, S100A8/S100A9 at low concentration promotes tumor cell growth via RAGE ligation and MAP kinase-dependent pathway. J Leukoc Biol 2008, 83(6), 1484-92

Ha T *et al.,* S100a9 knockdown decreases the memory impairment and the neuropathology in Tg2576 mice, AD animal model. PLoS one 2010, 5(1):e8840

Hibino T *et al.*, S100A9 is a novel ligand of EMMPRIN that promotes melanoma metastasis. Cancer Res 2012 Nov 7 Epub ahead of print

Hiratsuka S *et al.*, Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. Nat Cell Biol. 8(12), 1369-75 (2006)

Int. Appl. No. PCT/US2007/020982 (Publ. No. WO2008042282)

Int. Appl. No. PCT/US2009/050797 (Publ. No. WO2010009290)

Int. Appl. No. PCT/US2008/003935 (Pub. No. WO2008118454)

Marenholz I et al., S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). BBRC 2004, 322:1111-22

【０８０７】

【表４－３】

Ryckman C *et al.*, Proinflammatory activities of S100: proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion J. Immunol. 170, 3233-42 (2003)

Shepherd CE et al., inflammatory S100A9 and S100A12 proteins in Alzheimers disease. Neurobiol Aging 2006, 27:1554-1563

Sinha P *et al.*, Proinflammatory S100 proteins regulate the ackumulation of myeloid-derived suppressor cells. J Immunol 2008, 181:4666-4675

Srikrishna G *et al.*, S100A8 and S100A9: New insights into their roles in malignancy. J Innate Immun 2012, 4:31-40

Vogl T *et al.*, Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. Nat Med 2007, 13(9):1042-9

Wang L *et al.*, Increased myeloid-derived suppressor cells in gastric cancer correlate with cancer stage and plasma S100A8/A9 proinflammatory proteins. J Immunol 2013, 190:794-804

You L *et al.*, Silica gel accelerated aza-Michael addition of amines to α,β-unsaturated amides. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 5147-5149

【図１】

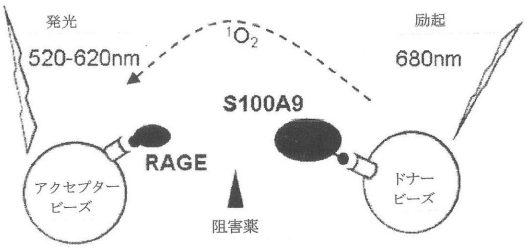


Figure 1

【図２】

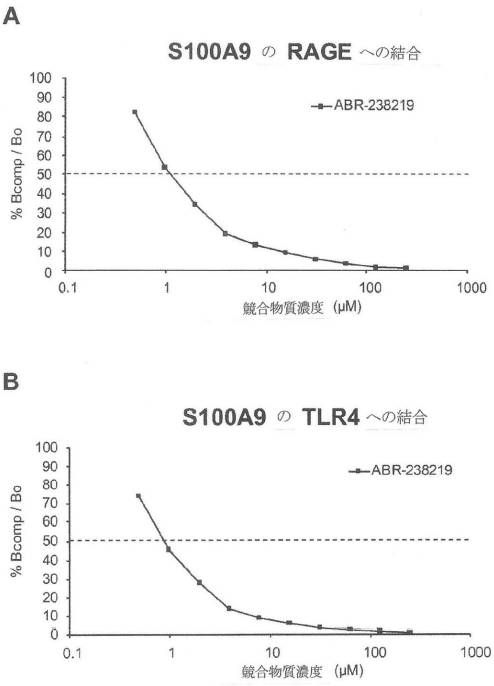


Figure 2

【図３】

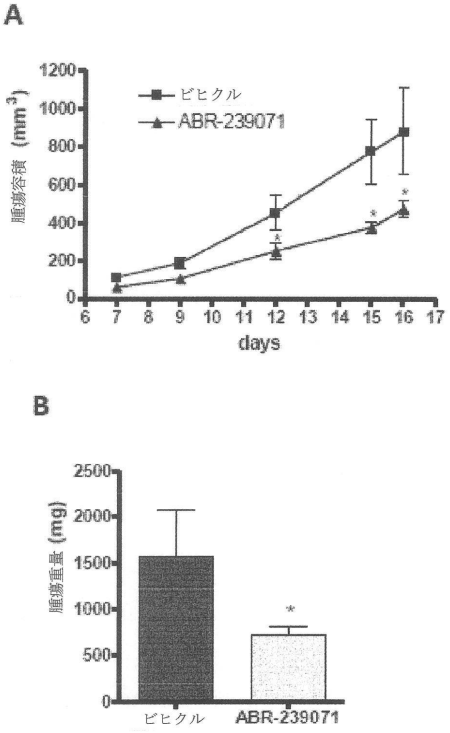


Figure 3

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61K 31/4439	***(2006.01)***	A61P	25/28	
A61K 31/4188	***(2006.01)***	A61K	31/4439	
A61K 31/5377	***(2006.01)***	A61K	31/4188	
A61K 31/454	***(2006.01)***	A61K	31/5377	
A61K 31/427	***(2006.01)***	A61K	31/454	
A61K 31/422	***(2006.01)***	A61K	31/427	
A61K 31/506	***(2006.01)***	A61K	31/422	
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61K	31/506	
		A61P	43/00	111

(72)発明者 ウェルマー, ウルフ
スウェーデン国 ソドラ・サンドベイ 247 31, フォゲルソングスヴェーゲン 17
(72)発明者 リバーグ, デヴィッド
スウェーデン国 ロマ 234 38, ランズホルマガタン 9ベー
(72)発明者 エクブラード, マリア
スウェーデン国 ソドラ・サンドビー 247 32, モッサヴァーゲン 17
(72)発明者 ベインブリッジ, マリー
イギリス国オックスフォードシャー オーエックス11・7エフダブリュー, ディドコット, ナニー・ブルック 1
(72)発明者 イースト, スティーヴン
イギリス国オックスフォードシャー オーエックス10・0エルティー, ウォーリンフォード, ウォンテージ・ロード 111
(72)発明者 ハーグレイヴ, ジョナサン
イギリス国 バース, バース・アンド・ノース・イースト・サマセット ビーエイ2・2ユーティー, メンディップ・ガーデンズ 46
(72)発明者 プレヴォスト, ナターシャ
フランス国 34560 モンバザン, カミ・デ・ゾリヴィエ 105

審査官 薄井 慎矢

(56)参考文献 特表2011－509923（JP, A）
特表2004－523565（JP, A）
Russian Journal of General Chemistry, 2014年, 84(3), p.602-604
ACS Combinatorial Science , 2013年, 16(1), p.33-38
Synthesis, 1983年, (12), p.1033-1036
Helvetica Chimica Acta, 1974年, 57(8), p.2356-2364

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D A61K A61P
CAplus／REGISTRY（STN）