

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6430943号  
(P6430943)

(45) 発行日 平成30年11月28日 (2018.11.28)

(24) 登録日 平成30年11月9日 (2018.11.9)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/395 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/395  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/55  
 A 6 1 K 31/4545  
 A 6 1 K 31/506

請求項の数 54 (全 348 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-531307 (P2015-531307)  
 (86) (22) 出願日 平成25年9月10日 (2013.9.10)  
 (65) 公表番号 特表2015-527406 (P2015-527406A)  
 (43) 公表日 平成27年9月17日 (2015.9.17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/058896  
 (87) 国際公開番号 W02014/043068  
 (87) 国際公開日 平成26年3月20日 (2014.3.20)  
 審査請求日 平成28年9月8日 (2016.9.8)  
 (31) 優先権主張番号 61/699, 714  
 (32) 優先日 平成24年9月11日 (2012.9.11)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500034653  
 ジェンザイム・コーポレーション  
 アメリカ合衆国 O 2 1 4 2 マサチューセッ  
 ツ州 ケンブリッジ、ビニー・ストリート  
 50番  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (72) 発明者 エリゼ・ボーク  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州 O 2 4  
 72. ウォータータウン、モルデンストリ  
 ート 19

最終頁に続く

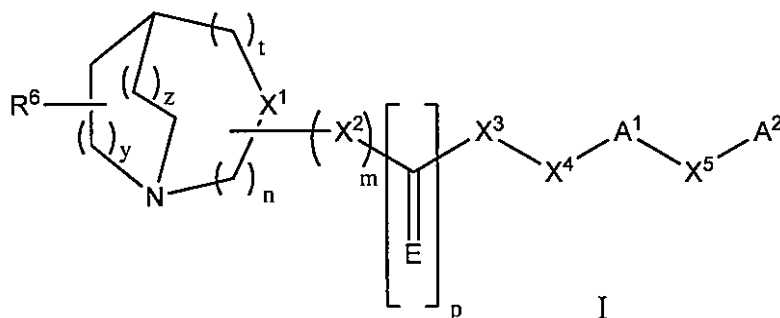
(54) 【発明の名称】 グルコシルセラミド合成酵素阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法で使用するための医薬組成物であって、有効量の以下の構造式によって表される化合物を含む、上記医薬組成物。

【化 1】



または薬学的に許容されるその塩 [式中:]

n は、1、2 または 3 であり；

m は、0 または 1 であり；

p は、1 であり；

t は、0、1 または 2 であり；

y は、1 であり；

z は、0 または 1 であり；

E は、S、O、NH、NOH、 $\text{NNO}_2$ 、 $\text{NCN}$ 、NR、NOR または  $\text{NSO}_2\text{R}$  であり；

$\text{X}^1$  は、m が 1 である場合は  $\text{CR}^1$  であり、または m が 0 である場合は N であり；

$\text{X}^2$  は、O、 $-\text{NH}$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NH}-\text{SO}_2$ ； $\text{CH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルまたは  $-\text{NR}^2$  であり；

$\text{X}^3$  は、直接結合、O、 $-\text{NH}$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、CO、 $-\text{CH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキル、 $\text{SO}_2\text{NH}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$  または  $-\text{NR}^3$  であり；

$\text{X}^4$  は、直接結合、 $\text{CR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{CH}_2\text{CR}^4\text{R}^5$  または  $\text{CH}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキル- $\text{CR}^4\text{R}^5$  であり；

$\text{X}^5$  は、直接結合、O、S、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{CR}^4\text{R}^5$ ； $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルオキシ、 $-\text{O}-$   $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルケニル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルケニルオキシ、 $-\text{R}^7-(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$  シクロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$  シクロアルキル- $\text{R}^7-$ 、 $-\text{R}^7-(\text{C}_6\sim\text{C}_{12})$  アリール、 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{12})$  アリール- $\text{R}^7-$ 、 $-\text{R}^7-(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロアリール、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロアリール- $\text{R}^7-$ 、 $-\text{R}^7-(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロシクロアルキル、および  $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロシクロアルキル- $\text{R}^7-$  であり、ここで  $\text{R}^7$  は、直接結合、O、S、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{CR}^4\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルオキシ、 $-\text{O}-$   $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルケニル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルケニルオキシであり；さらに  $\text{X}^5$  が、 $-\text{R}^7-(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$  シクロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$  シクロアルキル- $\text{R}^7-$ 、 $-\text{R}^7-(\text{C}_6\sim\text{C}_{12})$  アリール、 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{12})$  アリール- $\text{R}^7-$ 、 $-\text{R}^7-(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロアリール、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロアリール- $\text{R}^7-$ 、 $-\text{R}^7-(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロシクロアルキル、および  $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロシクロアルキル- $\text{R}^7-$  と定義される場合、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$  シクロアルキル、 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{12})$  アリール、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロアリール、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロシクロアルキル基は、ハロ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルケニル、アミノ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルアミノ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  ジアルキルアミノ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシ、O  $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$  シクロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$  シクロアルコキシ、ニトロ、CN、OH、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルオキシ、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$  シクロアルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシカルボニル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルカルボニル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  ハロアルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^8\text{R}^9\text{N}-\text{CO}-$  (ここで、 $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は、それぞれ独立に、水素および  $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルからなる群から選択され、または  $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は、それらが結合する窒素と一緒にあって、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロシクロアルキルまたは  $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロシクロアルキル基 (場合により、1～3 個のハロ基によって置換される) を形成することができる)、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルスルホニル (場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシおよび  $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$  シクロアルキルから選択される 1 つまたは 2 つの基によって置換される)；

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシ  $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシ、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロアリール (場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシによって置換される)；または  $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$  シクロアルコキシ (場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシによって置換される) からなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換される  $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキル；およびハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシ  $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシ、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロアリール (場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシによって置換される)；または  $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$  シクロアルコキシ (場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルコキシによって置換される) からなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換される  $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルオキシからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換され；

R は、 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{12})$  アリール、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロアリール、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$  ヘテロアリール  $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルであり；

$\text{R}^1$  は、H、CN、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルカルボニルまたは  $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$  アルキルであり；

10

20

30

40

50

$R^2$ および $R^3$ は、それぞれ独立に、 $-H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル（場合により、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、ハロ $(C_6 \sim C_{12})$ アリールおよびハロ $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される）であり、または場合により、 $X^2$ が $-NR^2$ であり、 $X^3$ が $-NR^3$ である場合、 $R^2$ および $R^3$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、ハロ $(C_6 \sim C_{12})$ アリールおよびハロ $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリールから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される非芳香族複素環式環を形成することができ；

10

$R^4$ および $R^5$ は、独立に、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル環を形成し；

$R^6$ は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリールオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ； $(C_1 \sim C_6)$ アルキル（場合により、1～4個のハロまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルによって置換される）であり；

$A^1$ は、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル； $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで $A^1$ は、場合により、ハロ、1～3個のハロによって場合により置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ ジアルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ニトロ、 $CN$ 、 $-OH$ 、1～3個のハロによって場合により置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニルからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

20

$A^2$ は、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで $A^2$ は、場合により、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ ジアルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $O(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、ニトロ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $R^8R^9N-CO-$ （ここで、 $R^8$ および $R^9$ は、それぞれ独立に、水素および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、または $R^8$ および $R^9$ は、それらが結合する窒素と一緒にあって、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたは $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル基（場合により、1～3個のハロ基によって置換される）を形成することができる）、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよび $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される）；

30

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）；または $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；およびハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）；または $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

40

ただし、 $n+t+y+z$ の合計は、6以下であり；そして

ただし、 $X^3$ が、 $O$ 、 $-NH$ 、 $-CH_2-$ 、 $CO$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $SO_2$

50

NH、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ または $-\text{NR}^3$ であり； $\text{X}^4$ が、 $\text{CR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{CH}_2\text{CR}^4\text{R}^5$ または $\text{CH}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $-\text{CR}^4\text{R}^5$ である場合、 $\text{A}^2$ は、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$ シクロアルキル、 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{12})$ アリール、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロアリール、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $[(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^8\text{R}^9\text{N}-\text{CO}-$ （ここで、 $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、それぞれ独立に、水素および $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルからなる群から選択され、または $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、それらが結合する窒素と一緒に、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキルまたは $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル基（場合により、1～3個のハロ基によって置換される）を形成することができる）、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルスルホニル（場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシおよび $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$ シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される）；

10

ヒドロキシ、シアノ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシによって置換される）；もしくは $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル；

またはヒドロキシ、シアノ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシによって置換される）；もしくは $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される]でなくてはならない]。

20

【請求項2】

$n$ が1であり； $t$ が0であり； $y$ が1であり、 $z$ が1である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

$m$ が1であり、 $\text{X}^1$ が $\text{CR}^1$ である、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

$m$ が1であり； $E$ がOであり； $\text{X}^2$ がOであり、 $\text{X}^3$ がNHである、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

30

$\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ が、それぞれ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルであり、またはそれらが結合している炭素と一緒に、スピロ $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$ シクロアルキル環を形成する、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

$\text{X}^4$ が $\text{CR}^4\text{R}^5$ であり、ここで、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、それぞれ独立にメチルである、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

$\text{A}^1$ が $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニルまたは $(\text{C}_6\sim\text{C}_{12})$ アリールまたは $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロアリールである、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

40

$\text{R}^6$ がHである、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

$\text{X}^5$ が直接結合である、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

$\text{A}^2$ が $(\text{C}_6\sim\text{C}_{12})$ アリールである、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

$\text{R}^1$ が、水素またはメチルである、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

50

nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが1であり；zが0または1であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項13】

nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが1であり；zが0または1であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項14】

$A^2$ が、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルであり、 $A^2$ が、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $R^8R^9N-CO-$ （ここで、 $R^8$ および $R^9$ は、それぞれ独立に、水素および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、または $R^8$ および $R^9$ は、それらが結合する窒素と一緒にあって、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたは $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル基（場合により、1～3個のハロ基によって置換される）を形成することができる）、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよび $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される）；

ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）；または $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；および

ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）；または $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項15】

$X^3$ が、O、 $-NH$ 、 $-CH_2-$ 、CO、 $-CH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $SO_2NH$ 、 $-CO-NH-$ または $-NR^3$ であり； $X^4$ が、 $CR^4R^5$ 、 $CH_2CR^4R^5$ または $CH_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CR^4R^5$ であり； $A^2$ が、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルであり、 $A^2$ が、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $R^8R^9N-CO-$ （ここで、 $R^8$ および $R^9$ は、それぞれ独立に、水素および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、または $R^8$ および $R^9$ は、それらが結合する窒素と一緒にあって、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたは $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル基（場合により、1～3個のハロ基によって置換される）を形成することができる）、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよび $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される）；

ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）；もしくは $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選

10

20

30

40

50

択される 1～4 個の置換基で置換される ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル；  
 またはヒドロキシ、シアノ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール（場合により、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシによって置換される）；もしくは ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ（場合により、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシによって置換される）からなる群から選択される 1～4 個の置換基で置換される ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルオキシからなる群から選択される 1つまたはそれ以上の置換基で置換される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

$A^2$  が、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシによって置換されるフェニルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 17】

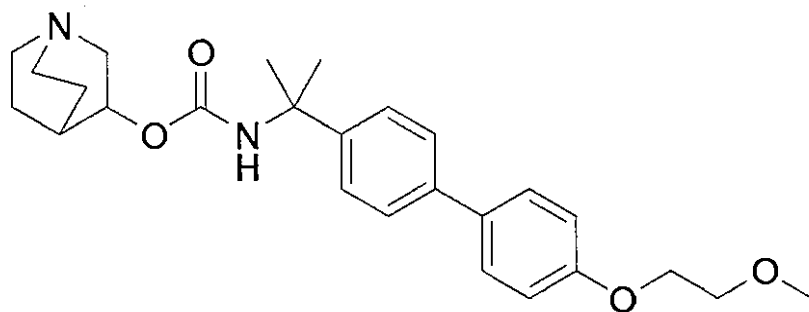
$n$  が 1 であり； $t$  が 0 であり； $y$  が 1 であり； $z$  が 1 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $p$  が 1 であり； $E$  が 0 であり； $X^2$  が O であり； $X^3$  が NH であり； $R^1$  が H であり； $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素であり； $A^1$  がフェニルであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシによって置換されるフェニルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

次式の化合物

【化 2】

20



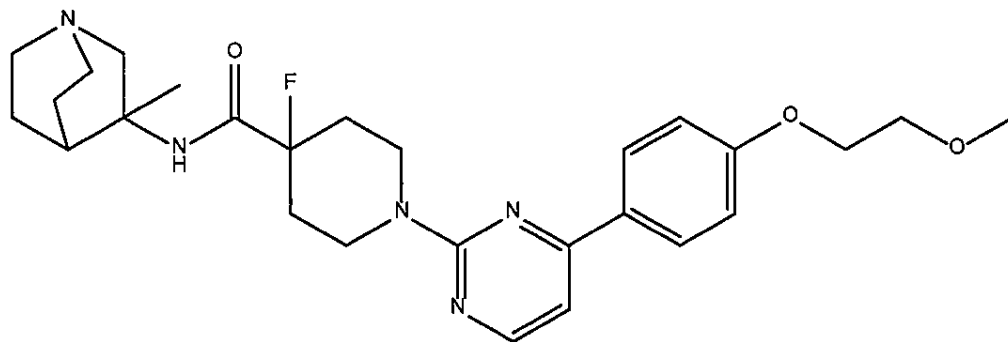
または薬学的に許容されるその塩の有効量を含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 19】

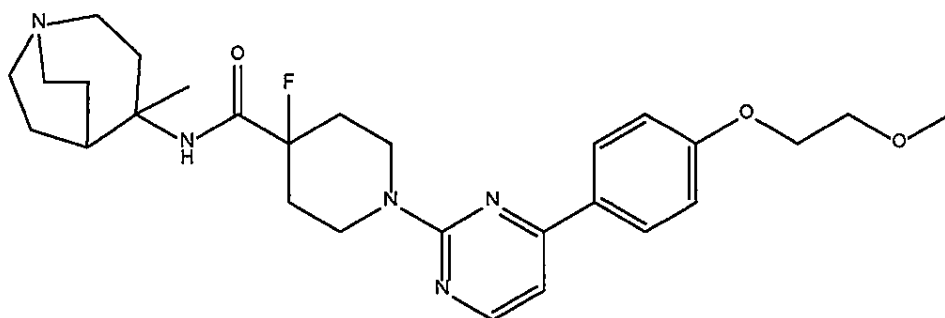
以下から選択された構造式によって表される化合物

【化 3】



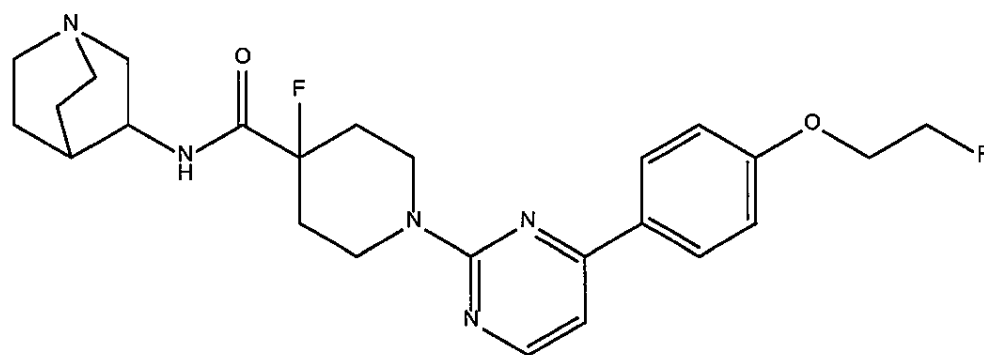
10

;



20

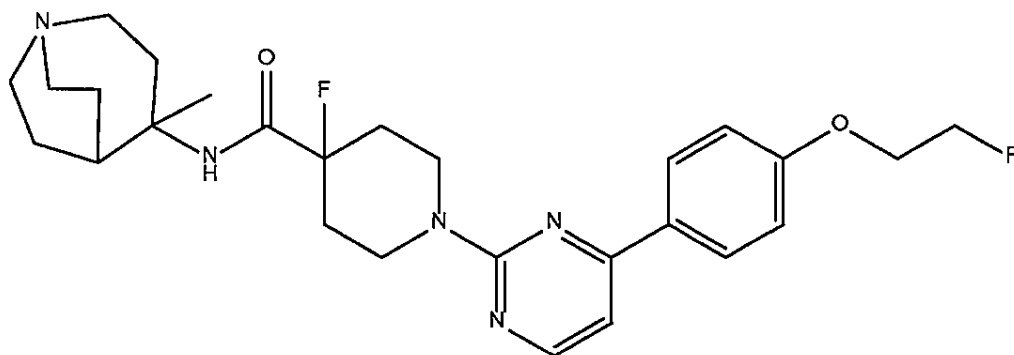
;



30

;

および



40

または薬学的に許容されるその塩の有効量を含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

リソソーム蓄積症が、スフィンゴ糖脂質経路の欠陥から生じる、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

リソソーム蓄積症が、ゴーシェ、ファブリ、 $G_{M1}$ -ガングリオシドーシス、 $G_{M2}$ 活性化

50

因子欠損、テイーサックスおよびサンドホフからなる群から選択される、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

リソソーム蓄積症が、ファブリである、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

リソソーム蓄積症が、ゴーシェ 2 型またはゴーシェ 3 型である、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

方法が治療有効量のリソソーム酵素を対象に投与する工程をさらに含む、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

リソソーム酵素が、グルコセレブロシダーゼ、アルファーガラクトシダーゼ A、ヘキサミニダーゼ A、ヘキサミニダーゼ B および  $G_{M1}$ -ガングリオシド- $\beta$ -ガラクトシダーゼからなる群から選択される、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

リソソーム酵素が、アルファーガラクトシダーゼ A である、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

リソソーム酵素が、グルコセレブロシダーゼである、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

治療前に、対象が高レベルのリソソーム基質を有している、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

治療を受けた対象が、リソソーム酵素または化合物のいずれか単独による治療を受けた対象よりも、尿および血漿中のリソソーム基質の総量が低下する、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

基質が、グロボトリアオシルセラミドおよびリゾーグロボトリアオシルセラミド、ならびにその組合せからなる群から選択される、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

リソソーム蓄積症を有すると診断された対象のグルコシルセラミド合成酵素 (GCS) 活性を低減する方法で使用するための医薬組成物であって、方法は有効量の医薬組成物を単独で、または酵素補充療法との併用療法として投与する工程を含み、医薬組成物は請求項 1～19 のいずれか 1 項に定義された化合物を含む、上記医薬組成物。

【請求項 32】

リソソーム蓄積症を有すると診断された対象の GCS から導出された物質の蓄積を低減する方法で使用するための医薬組成物であって、方法は有効量の医薬組成物を単独で、または酵素補充療法との併用療法として患者に投与する工程を含み、医薬組成物は請求項 1～19 のいずれか 1 項に定義された化合物を含む、上記医薬組成物。

【請求項 33】

細胞におけるグルコシルセラミド合成酵素触媒活性の低減をインビトロで誘発するための方法であって、細胞を有効量の請求項 1～19 のいずれか 1 項に定義された化合物と接触させる工程を含む上記方法。

【請求項 34】

嚢胞性疾患を治療、回復または予防する方法で使用するための医薬組成物であって、嚢胞性疾患は、後天性腎嚢胞性疾患 (ARCD)、透析関連嚢胞性疾患、常染色体優性多発性嚢胞腎疾患 (ADPKD)、常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患 (ARPKD)、先天性多嚢胞腎 (CMK)、多嚢胞性異形性腎、末期腎疾患 (ESRD)、海綿腎 (MSK)、複合ネフロン癆-髄質性嚢胞性腎疾患 (NMCD)、複合ネフロン癆-尿毒症性髄質性嚢胞性疾患、若年性ネフロン癆、髄質性嚢胞性疾患、腎細胞癌 (RCC)、結節性硬化症 (T

10

20

30

40

50

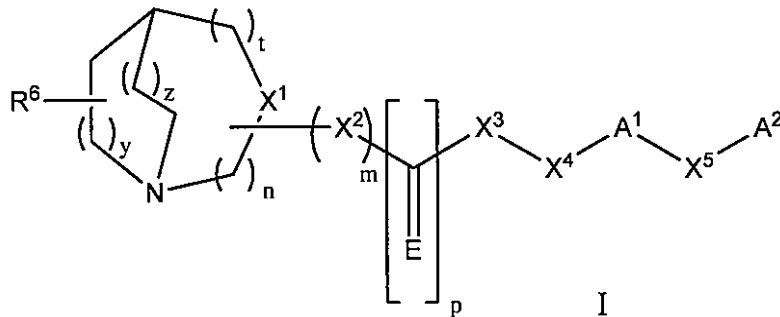


S) およびフォンヒッペル-リンダウ症候群 (VHL S) から選択される腎臓嚢胞性疾患であり、該医薬組成物は、(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート、または、キヌクリジン-3-イル(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート、または請求項1~19のいずれか1項に定義された化合物を含む、上記医薬組成物。

【請求項35】

以下の構造式によって表される化合物、

【化4】



または薬学的に許容されるその塩 [式中:]

n は、1、2 または 3 であり；

m は、0 または 1 であり；

p は、1 であり；

t は、0、1 または 2 であり；

y は、1 であり；

z は、0 または 1 であり；

E は、S、O、NH、NOH、NNO<sub>2</sub>、NCN、NR、NOR または NSO<sub>2</sub>R であり；

X<sup>1</sup> は、m が 1 である場合は CR<sup>1</sup> であり、または m が 0 である場合は N であり；

X<sup>2</sup> は、O、-NH、-CH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、NH-SO<sub>2</sub>；CH (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル または -NR<sup>2</sup> であり；

X<sup>3</sup> は、-NH、-CH (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、SO<sub>2</sub>NH、-CO-NH- または -NR<sup>3</sup> であり；

X<sup>4</sup> は、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> または CH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり；

X<sup>5</sup> は、直接結合、O、S、SO<sub>2</sub>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルオキシ、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニルオキシ、-R<sup>7</sup>-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、および (C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル-R<sup>7</sup>であり、ここで R<sup>7</sup> は、直接結合、O、S、SO<sub>2</sub>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルオキシ、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニルオキシであり；さらに X<sup>5</sup> が、-R<sup>7</sup>-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、および (C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル-R<sup>7</sup>と定義される場合、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル基は、ハロ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニル、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) ジアルキルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ、O (C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub> シクロアルキル)、(C<sub>3</sub>~

10

20

30

40

50

C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、ニトロ、CN、OH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルオキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) ハロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- (ここで、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素および(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択され、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それらが結合する窒素と一緒にあって、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルまたは(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル基(場合により、1~3個のハロ基によって置換される)を形成することができる)、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルスルホニル(場合により、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシおよび(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)；

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシによって置換される)；または(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1~4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル；および

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシによって置換される)；または(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1~4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換され；

Rは、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルであり；

R<sup>1</sup>は、H、CN、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルであり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、-H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル(場合により、ハロゲン、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、ハロ(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリールおよびハロ(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される)であり、または場合により、X<sup>2</sup>が-NR<sup>2</sup>であり、X<sup>3</sup>が-NR<sup>3</sup>である場合、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、ハロゲン、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、ハロ(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリールおよびハロ(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリールから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される非芳香族複素環式環を形成することができ；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立に、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルから選択され、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル環を形成し；

R<sup>6</sup>は、-H、ハロゲン、-CN、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリールオキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルオキシ；(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル(場合により、1~4個のハロまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルによって置換される)であり；

A<sup>1</sup>は、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>) アルキニル；(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルであり、ここでA<sup>1</sup>は、場合により、ハロ、1~3個のハロによって場合により置換される(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル；(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニル、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) ジアルキルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ、ニトロ、CN、-OH、1~3個のハロによって場合により置換される(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルオキシ；(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニルおよび(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

A<sup>2</sup>は、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルであり、ここでA<sup>2</sup>は、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- (

ここで、 $R^8$ および $R^9$ は、それぞれ、水素または( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、または $R^8$ および $R^9$ は、それらが結合する窒素と一緒にあって、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルまたは( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル基(場合により、1～3個のハロ基によって置換される)を形成することができる)、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルスルホニル(場合により、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシおよび( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)；

ヒドロキシ、シアノ、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリール(場合により、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシによって置換される)；または( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ(場合により、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される( $C_1 \sim C_6$ )アルキル；および

ヒドロキシ、シアノ、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリール(場合により、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシによって置換される)；または( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ(場合により、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される( $C_1 \sim C_6$ )アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

ただし、 $n + t + y + z$ の合計は、6以下である]。

【請求項36】

$n$ が1であり； $t$ が0であり； $y$ が1であり、 $z$ が1である、請求項35に記載の化合物。

【請求項37】

$m$ が1であり、 $X^1$ が $CR^1$ である、請求項35または36に記載の化合物。

【請求項38】

$m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり、 $X^3$ がNHである、請求項35～37のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項39】

$R^4$ および $R^5$ が、それぞれ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環を形成する、請求項35～38のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項40】

$X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで、 $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立にメチルである、請求項39に記載の化合物。

【請求項41】

$A^1$ が( $C_2 \sim C_6$ )アルキニルまたは( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールまたは( $C_2 \sim C_8$ )ヘテロアリールである、請求項35～40のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項42】

$R^6$ がHである、請求項35～41のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項43】

$X^5$ が直接結合である、請求項35～42のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項44】

$A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、請求項35～43のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項45】

$R^1$ が、水素またはメチルである、請求項35～44のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項46】

$n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が1であり； $z$ が0または1であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )

10

20

30

40

50

アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、請求項35に記載の化合物。

【請求項47】

$n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が1であり； $z$ が0または1であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_8$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、請求項35に記載の化合物。

【請求項48】

$A^2$ が、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシによって置換されるフェニルである、請求項35に記載の化合物。

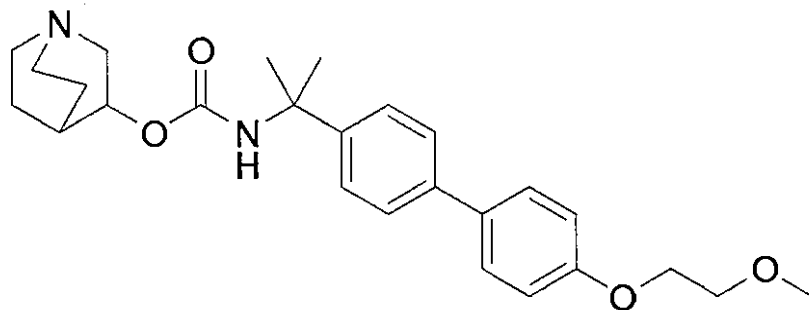
【請求項49】

$n$ が1であり； $t$ が0であり； $y$ が1であり； $z$ が1であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素であり； $A^1$ がフェニルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシによって置換されるフェニルである、請求項35に記載の化合物。

【請求項50】

次式の化合物

【化5】



または薬学的に許容されるその塩。

【請求項51】

請求項35～50のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項52】

グルコシルセラミド合成酵素(GCS)によって媒介される疾患もしくは障害、またはGCSが関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要としている対象において治療するための方法で使用するための医薬組成物であって、医薬組成物は有効量の請求項35～50のいずれか1項に記載の化合物を含む、上記医薬組成物。

【請求項53】

疾患または障害が、癌、代謝障害、神経障害性疾患、または、アテローム性動脈硬化症、多発性嚢胞腎疾患および腎肥大から選択される過度の糖脂質合成が生じる疾患である、請求項52に記載の医薬組成物。

【請求項54】

神経障害性疾患が、アルツハイマー病またはパーキンソン病である、請求項53に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は、一般に、嚢胞性の癌および代謝性疾患の治療分野に関する。より具体的には、本発明は、単独でまたは酵素補充療法と組み合わせて、リソソーム蓄積症を含む代謝性疾患、神経障害性疾患、嚢胞性疾患などの疾患の治療に有用な、または癌の治療に有用な、グルコシルセラミド合成酵素（GCS）の阻害剤に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

グルコシルセラミド合成酵素（GCS）は、グルコシルセラミドベースのスフィンゴ糖脂質（GSL）の生合成において最初のグリコシル化工程を触媒する、すなわちグルコースをUDP-グルコース（UDP-Glc）からセラミドに移動させて、グルコシルセラミドを形成するという極めて重要な移動を介する、極めて重要な酵素である（図1参照）。GCSは、シス／中間ゴルジに局在化するIII型内在性膜貫通タンパク質である。スフィンゴ糖脂質（GSL）は、細胞間相互反応、シグナル伝達および細胞内輸送を含む多くの細胞膜事象の動力に不可欠であると考えられている。GSL構造の合成は、胚発生およびある組織の分化に必須であることが既に示されている（非特許文献1参照）。セラミドは、スフィンゴ脂質の代謝において中心的な役割を果たしており、GCS活性の下方制御は、スフィンゴ脂質パターンに対して顕著な効果を有し、スフィンゴ糖脂質の発現を低減することが示されている。スフィンゴ脂質（SL）は、生理的ならびに病理学的な心血管状態において、バイオモジュレーターの役割を有する。特に、スフィンゴ脂質およびそれらの調整酵素は、新生仔ラットの心臓における慢性低酸素症に対する適応応答において役割を果たすと思われる（非特許文献2参照）。

#### 【0003】

GCS阻害剤は、様々な疾患の治療に提案されている（例えば、特許文献1参照）。このような治療には、糖脂質蓄積疾患（例えば、テイサックス、サンドホフ、GM2活性化因子欠損、GM1ガングリオシドーシスおよびファブリ病）、糖脂質蓄積に関連する疾患（例えば、ゴーシェ病；GCS阻害剤であるミグlustat（ザベスカ）は、ゴーシェ病I型の患者の療法に承認されている。非特許文献3参照）、糖尿病性腎症などの腎肥大または過形成を引き起こす疾患；高血糖症または高インスリン血症（hyperinsulinemia）を引き起こす疾患；糖脂質合成に異常が生じる癌、細胞表面の糖脂質を受容体として使用する生物によって引き起こされる伝染病、グルコシルセラミドの合成が必須または重要である伝染病、グルコシルセラミドの合成が必須または重要である疾患、過度の糖脂質合成が生じる疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症、多発性嚢胞腎疾患および腎肥大）、神経細胞障害、神経細胞傷害、マクロファージの動員および活性化に関連する炎症性疾患または障害（例えば、関節リウマチ、クローン病、喘息および敗血症）、ならびに糖尿病および肥満（特許文献2参照）の治療が含まれる。

#### 【0004】

特に、GCSの過剰発現は、多剤耐性に関与し、セラミド誘発性のアポトーシスを攪乱することが示されている。例えば、非特許文献4は、セラミドが、急性骨髄性白血病（AML）細胞のアポトーシスを誘発し、P-糖タンパク質（pgp）が、セラミド誘発性アポトーシスに対する抵抗性を付与し、セラミド-グルコシルセラミド経路の調節が、TF-1細胞におけるこの抵抗性に著しく貢献することを示している。したがって、GCS阻害剤は、罹患細胞のアポトーシスを誘発することによって、増殖性障害を治療するのに有用になり得る。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0005】

【特許文献1】国際公開第2005068426号

【特許文献2】国際公開第2006053043号

#### 【非特許文献】

#### 【0006】

【非特許文献1】Yamashitaら、Proc. Natl. Acad. Sci. US

10

20

30

40

50

A 1999、96(16)、9142～9147頁

【非特許文献2】El Alwanitら、Prostaglandins & Other Lipid Mediators 2005、78(1～4)、249～263頁

【非特許文献3】Treiberら、Xenobiotica 2007、37(3)、298～314頁

【非特許文献4】Turzanskiら、Experimental Hematology 2005、33(1)、62～72頁

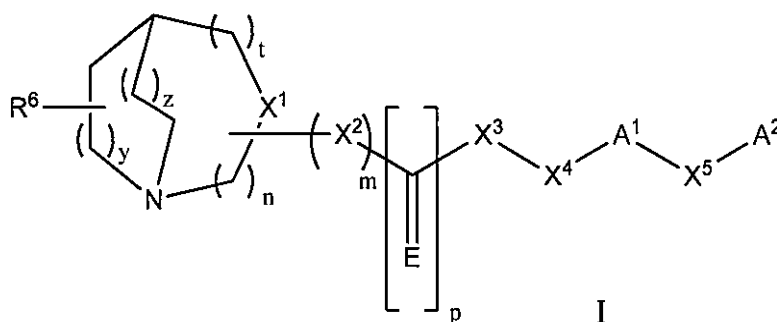
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、以下の構造式によって表される化合物、

【化1】



または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグ〔式中：

nは、1、2または3であり；

mは、0または1であり；

pは、0または1であり；

tは、0、1または2であり；

yは、1または2であり；

zは、0、1または2であり；

Eは、S、O、NH、NOH、NNO<sub>2</sub>、NCN、NR、NORまたはNSO<sub>2</sub>Rであり；

【0008】

X<sup>1</sup>は、mが1である場合はCR<sup>1</sup>であり、またはmが0である場合はNであり；

X<sup>2</sup>は、O、-NH、-CH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、NH-SO<sub>2</sub>；CH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルまたは-NR<sup>2</sup>であり；

X<sup>3</sup>は、直接結合、O、-NH、-CH<sub>2</sub>、CO、-CH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、SO<sub>2</sub>NH、-CO-NH-または-NR<sup>3</sup>であり；

X<sup>4</sup>は、直接結合、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>またはCH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり；

X<sup>5</sup>は、直接結合、O、S、SO<sub>2</sub>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ、-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニルオキシ、-R<sup>7</sup>-(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、および(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル-R<sup>7</sup>であり、ここでR<sup>7</sup>は、直接結合、O、S、SO<sub>2</sub>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ、-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニルオキシであり；さらにX<sup>5</sup>が、-R<sup>7</sup>-(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール-R<sup>7</sup>、-R

$^7 - (C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリール- $R^7 -$ 、 $-R^7 - (C_2 \sim C_9)$  ヘテロシクロアルキル、および  $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロシクロアルキル- $R^7 -$  と定義される場合、 $(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$  アリール、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロシクロアルキル基は、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルケニル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$  ジアルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $O(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$  シクロアルコキシ、ニトロ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルオキシ、 $(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$  ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロシクロアルキル、 $R^8 R^9 N-CO-$  (ここで、 $R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ独立に、水素および  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択され、または  $R^8$  および  $R^9$  は、それらが結合する窒素と一緒にあって、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロシクロアルキルまたは  $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロシクロアルキル基 (場合により、1~3 個のハロ基によって置換される)、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルスルホニル (場合により、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシおよび  $(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキルから選択される 1 つまたは 2 つの基によって置換される) を形成することができる) ;

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリール (場合により、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシによって置換される) ; もしくは  $(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルコキシ (場合により、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシによって置換される) からなる群から選択される 1~4 個の置換基で置換される  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル ; および

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロシクロアルキル、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリール (場合により、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシによって置換される) ; もしくは  $(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルコキシ (場合により、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシによって置換される) からなる群から選択される 1~4 個の置換基で置換される  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルオキシ

からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換され ;

#### 【0009】

$R$  は、 $(C_6 \sim C_{12})$  アリール、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリール ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり ;

$R^1$  は、 $H$ 、 $CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルカルボニルまたは  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルであり ;

$R^2$  および  $R^3$  は、それぞれ独立に、 $-H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル (場合により、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$  アリール、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル ( $C_6 \sim C_{12})$  アリール、ハロ ( $C_6 \sim C_{12})$  アリールおよびハロ ( $C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換される) であり、または場合により、 $X^2$  が  $-NR^2$  であり、 $X^3$  が  $-NR^3$  である場合、 $R^2$  および  $R^3$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$  アリール、 $(C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリール、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル ( $C_6 \sim C_{12})$  アリール、ハロ ( $C_6 \sim C_{12})$  アリールおよびハロ ( $C_2 \sim C_9)$  ヘテロアリールから選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換される非芳香族複素環式環を形成することができ ;

$R^4$  および  $R^5$  は、独立に、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルから選択され、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環もしくはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;

$R^6$  は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_6 \sim C_{12})$  アリール、 $(C_6 \sim C_{12})$  アリールオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルオキシ ;  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル (場合により、1~4 個のハロまたは  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルによって置換される) であり ;

A<sup>1</sup>は、(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)アルキニル；(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル(場合により、ハロ、1～3個のハロによって場合により置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル、アミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)ジアルキルアミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、ニトロ、CN、-OH、1～3個のハロによって場合により置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルおよび(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される)であり；

A<sup>2</sup>は、H、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル[場合により、ハロ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル(場合により、1～3個のハロによって置換される)；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル、アミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)ジアルキルアミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、O(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル)、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ニトロ、CN、OH、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ(場合により、1～3個のハロによって置換される)；(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)ハロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- (ここで、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素および(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から選択され、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それらが結合する窒素と一緒に、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたは(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基(場合により、1～3個のハロ基によって置換される)、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルスルホニル(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシおよび(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)を形成することができる)；

ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；もしくは(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル；

またはヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；もしくは(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ

からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される]であり；

#### 【0010】

ただし、n+t+y+zの合計は、6以下であり；

ただし、pが0である場合；X<sup>2</sup>はNH-SO<sub>2</sub>であり、X<sup>3</sup>はNHであり；

ただし、nが1であり；tが0であり；yが1であり；zが1であり；X<sup>2</sup>はNHであり；EはOであり；X<sup>3</sup>はNHであり；A<sup>2</sup>はHであり、X<sup>5</sup>は直接結合である場合；A<sup>1</sup>は、非置換フェニル、ハロフェニルまたはイソプロペニルフェニルではなく；

ただし、nが1であり；tが0であり；yが1であり；zが1であり；X<sup>2</sup>がOであり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり、X<sup>5</sup>が直接結合であり；A<sup>2</sup>がHであり、R<sup>4</sup>がHである場合、R<sup>5</sup>はシクロヘキシルではなく；

ただし、nが1であり；tが0であり；yが1であり；zが1であり；X<sup>2</sup>がNHであり；EがOであり；X<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、共に水素であり；A<sup>2</sup>がHであり、X<sup>5</sup>が直接結合である場合；A<sup>1</sup>は非置換フェニルではなく；

ただし、X<sup>3</sup>が、O、-NH、-CH<sub>2</sub>、CO、-CH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、S

10

20

30

40

50



$\text{O}_2\text{NH}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ または $-\text{NR}^3$ であり； $\text{X}^4$ が、 $\text{CR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{CH}_2\text{CR}^4\text{R}^5$ または $\text{CH}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $-\text{CR}^4\text{R}^5$ である場合、 $\text{A}^2$ は、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$ シクロアルキル、 $(\text{C}_6\sim\text{C}_{12})$ アリール、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロアリール、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル $[(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^8\text{R}^9\text{N}-\text{CO}-$ （ここで、 $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、それぞれ独立に、水素および $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルからなる群から選択され、または $\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ は、それらが結合する窒素と一緒にあって、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキルまたは $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル基（場合により、1～3個のハロ基によって置換される）、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルスルホニル（場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシおよび $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$ シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される）を形成することができる）；

10

ヒドロキシ、シアノ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシによって置換される）；もしくは $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル；

またはヒドロキシ、シアノ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_9)$ ヘテロアリール（場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシによって置換される）；もしくは $(\text{C}_3\sim\text{C}_{10})$ シクロアルコキシ（場合により、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシによって置換される）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルオキシ

20

からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される］でなくてはならない］について言及する。

#### 【0011】

本発明の特定の態様は、酵素補充療法（ERT）および小分子療法（SMT）を含む併用療法の一部として先の化合物を患者に投与して、リソソーム蓄積症と診断された患者の基質の蓄積量を低減し、かつ／または基質の蓄積を阻害することを含む。

#### 【0012】

本発明はさらに、 $n$ が1であり； $t$ が0であり； $y$ が1であり、 $z$ が1である、式Iの化合物に関する。

30

#### 【0013】

本発明はさらに、 $n$ が1であり； $t$ が1であり； $y$ が1であり、 $z$ が1である、式Iの化合物に関する。

#### 【0014】

本発明はさらに、 $n$ が2であり； $t$ が0であり； $y$ が1であり、 $z$ が1である、式Iの化合物に関する。

#### 【0015】

本発明はさらに、 $n$ が2であり； $t$ が1であり； $y$ が1であり、 $z$ が1である、式Iの化合物に関する。

40

#### 【0016】

本発明はさらに、 $n$ が3であり； $t$ が0であり； $y$ が1であり、 $z$ が1である、式Iの化合物に関する。

#### 【0017】

本発明はさらに、 $n$ が1であり； $t$ が2であり； $y$ が1であり、 $z$ が1である、式Iの化合物に関する。

#### 【0018】

本発明はさらに、 $n$ が1であり； $t$ が0であり； $y$ が1であり、 $z$ が0である、式Iの化合物に関する。

#### 【0019】

50

本発明はさらに、 $n$ が1であり； $t$ が1であり； $y$ が1であり、 $z$ が0である、式Iの化合物に関する。

【0020】

本発明はさらに、 $n$ が2であり； $t$ が0であり； $y$ が1であり、 $z$ が0である、式Iの化合物に関する。

【0021】

本発明はさらに、 $n$ が2であり； $t$ が1であり； $y$ が1であり、 $z$ が0である、式Iの化合物に関する。

【0022】

本発明はさらに、 $n$ が3であり； $t$ が0であり； $y$ が1であり、 $z$ が0である、式Iの化合物に関する。 10

【0023】

本発明はさらに、 $n$ が1であり； $t$ が2であり； $y$ が1であり、 $z$ が0である、式Iの化合物に関する。

【0024】

本発明はさらに、 $n$ が1であり； $t$ が1であり； $y$ が2であり、 $z$ が0である、式Iの化合物に関する。

【0025】

本発明はさらに、 $n$ が2であり； $t$ が0であり； $y$ が2であり、 $z$ が0である、式Iの化合物に関する。 20

【0026】

本発明はさらに、 $m$ が1であり、 $X^1$ が $CR^1$ である、式Iの化合物に関する。

【0027】

本発明はさらに、 $m$ が0であり、 $X^1$ が $N$ である、式Iの化合物に関する。

【0028】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $O$ であり、 $X^3$ が $NH$ である、式Iの化合物に関する。

【0029】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり、 $X^3$ が $NH$ である、式Iの化合物に関する。 30

【0030】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $CH^2$ であり、 $X^3$ が $NH$ である、式Iの化合物に関する。

【0031】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり、 $X^3$ が $CH^2$ である、式Iの化合物に関する。

【0032】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ が $S$ であり； $X^2$ が $NH$ であり、 $X^3$ が $NH$ である、式Iの化合物に関する。

【0033】

本発明はさらに、 $m$ が0であり； $E$ が $O$ であり； $X^1$ が $NH$ であり、 $X^3$ が $NH$ である、式Iの化合物に関する。 40

【0034】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり、 $X^3$ が $CO-NH$ である、式Iの化合物に関する。

【0035】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $p$ が0であり； $X^2$ が $NH-SO_2$ であり、 $X^3$ が $NH$ である、式Iの化合物に関する。

【0036】

本発明はさらに、 $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、または 50

それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環もしくはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0037】

本発明はさらに、 $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれメチルである、式 I の化合物に関する。

【0038】

本発明はさらに、 $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0039】

本発明はさらに、 $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロシクロプロピル環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0040】

本発明はさらに、 $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0041】

本発明はさらに、 $A^1$  が ( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニルまたは ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0042】

本発明はさらに、 $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0043】

本発明はさらに、 $A^1$  が、チオフエン、チアゾール、イソチアゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジン、ピミリジン、ピリダジン、インドール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾールまたはベンゾイソオキサゾールである、式 I の化合物に関する。

【0044】

本発明はさらに、 $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0045】

本発明はさらに、 $A^1$  が、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、バルビツリル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジン-3-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジアニル、モルホリニル、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピペリジン-3-オニル、クロマニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、1, 4-ジオキサニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル 2-アザスピロ [4. 4] ノナニル、7-オキサー 1-アザスピロ [4. 4] ノナニル、7-アザビシクロ [2. 2. 2] ヘプタニル、オクタヒドロ-1H-インドリル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、アゼパン、1, 4-ジアゼパン、3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、7-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタンまたは 6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン

10

20

30

40

50

である、式 I の化合物に関する。

【0046】

本発明はさらに、 $A^1$  がベンゾ ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0047】

本発明はさらに、 $A^1$  が 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン、または 2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソールである、式 I の化合物に関する。

【0048】

本発明はさらに、 $R^6$  が H である、式 I の化合物に関する。

10

【0049】

本発明はさらに、 $X^5$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0050】

本発明はさらに、 $X^5$  が  $CR^4R^5$  である、式 I の化合物に関する。

【0051】

本発明はさらに、 $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれメチルである、式 I の化合物に関する。

【0052】

本発明はさらに、 $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0053】

20

本発明はさらに、 $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロシクロプロピル環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0054】

本発明はさらに、 $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0055】

本発明はさらに、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0056】

本発明はさらに、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

30

【0057】

本発明はさらに、 $A^2$  がピリジンである、式 I の化合物に関する。

【0058】

本発明はさらに、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0059】

本発明はさらに、 $A^2$  が、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、バルビツリル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジン-3-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジアニル、モルホリニル、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピペリジン-3-オニル、クロマニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、1, 4-ジオキサニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0

40

50

]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル 2-アザスピロ[4.4]ノナニル、7-オキサー1-アザースピロ[4.4]ノナニル、7-アザビシクロ[2.2.2]ヘプタニルまたはオクタヒドロ-1H-インドリルである、式Iの化合物に関する。

【0060】

本発明はさらに、 $A^2$ がベンゾ( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

【0061】

本発明はさらに、 $R^1$ が水素またはメチルである、式Iの化合物に関する。

【0062】

本発明は、さらに、 $n$ が1; 2または3であり;  $t$ が0、1または2であり;  $y$ が0または1であり;  $z$ が0、1または2であり;  $X^1$ が $CR^1$ であり;  $m$ が1であり;  $p$ が1であり;  $E$ がOであり;  $X^2$ がOであり;  $X^3$ がNHであり;  $R^1$ がHであり;  $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$ が、水素またはメチルであり;  $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり;  $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

【0063】

本発明はさらに、 $n$ が1; 2または3であり;  $t$ が0、1または2であり;  $y$ が0または1であり;  $z$ が0、1または2であり;  $X^1$ が $CR^1$ であり;  $m$ が1であり;  $p$ が1であり;  $E$ がOであり;  $X^2$ がOであり;  $X^3$ がNHであり;  $R^1$ がHであり;  $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$ が、水素またはメチルであり;  $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり;  $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

【0064】

本発明はさらに、 $n$ が1; 2または3であり;  $t$ が0、1または2であり;  $y$ が0または1であり;  $z$ が0、1または2であり;  $X^1$ が $CR^1$ であり;  $m$ が1であり;  $p$ が1であり;  $E$ がOであり;  $X^2$ がOであり;  $X^3$ がNHであり;  $R^1$ がHであり;  $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$ が、水素またはメチルであり;  $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり;  $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

【0065】

本発明はさらに、 $n$ が1; 2または3であり;  $t$ が0、1または2であり;  $y$ が0または1であり;  $z$ が0、1または2であり;  $X^1$ が $CR^1$ であり;  $m$ が1であり;  $p$ が1であり;  $E$ がOであり;  $X^2$ がOであり;  $X^3$ がNHであり;  $R^1$ がHであり;  $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$ が、水素またはメチルであり;  $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり;  $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

【0066】

本発明はさらに、 $n$ が1; 2または3であり;  $t$ が0、1または2であり;  $y$ が0または1であり;  $z$ が0、1または2であり;  $X^1$ が $CR^1$ であり;  $m$ が1であり;  $p$ が1であり;  $E$ がOであり;  $X^2$ がOであり;  $X^3$ がNHであり;  $R^1$ がHであり;  $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$ が、水素またはメチルであり;  $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり;  $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

【0067】

本発明はさらに、 $n$ が1; 2または3であり;  $t$ が0、1または2であり;  $y$ が0または1であり;  $z$ が0、1または2であり;  $X^1$ が $CR^1$ であり;  $m$ が1であり;  $p$ が1で

10

20

30

40

50

あり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0068】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

10

#### 【0069】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0070】

20

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0071】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

#### 【0072】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

40

#### 【0073】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0074】

50

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0075】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0076】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0077】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0078】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0079】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0080】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6$

～C<sub>1 2</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0081】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が C H<sub>2</sub> であり; X<sup>3</sup> が N H であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0082】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が C H<sub>2</sub> であり; X<sup>3</sup> が N H であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0083】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が C H<sub>2</sub> であり; X<sup>3</sup> が N H であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0084】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が C H<sub>2</sub> であり; X<sup>3</sup> が N H であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0085】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が C H<sub>2</sub> であり; X<sup>3</sup> が N H であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0086】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が S であり; X<sup>2</sup> が N H であり; X<sup>3</sup> が N H であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0087】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が S であり



あり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0088】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

#### 【0089】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0090】

20

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0091】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

30

#### 【0092】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

40

#### 【0093】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0094】

50

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0095】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0096】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

**【0097】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

**【0098】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $N$ であり； $m$ が0であり； $E$ が $O$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

**【0099】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $N$ であり； $m$ が0であり； $E$ が $O$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

**【0100】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $N$ であり； $m$ が0であり； $E$ が $O$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリール

である、式 I の化合物に関する。

【0101】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がNであり；mが0であり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0102】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がNであり；mが0であり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式 I の化合物に関する。

10

【0103】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がNであり；mが0であり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式 I の化合物に関する。

20

【0104】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式 I の化合物に関する。

30

【0105】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式 I の化合物に関する。

【0106】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

40

【0107】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立に

50

メチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0108】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

10

**【0109】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

**【0110】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

**【0111】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

**【0112】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

40

**【0113】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

50

## 【0114】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>）シクロアルキル環またはスピロ（C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>）シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が（C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>）アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が（C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>）ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

## 【0115】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が（C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>）アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が（C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>）ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0116】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>）シクロアルキル環またはスピロ（C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>）シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が（C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>）ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が（C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>）アリールである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0117】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が（C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>）ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が（C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>）アリールである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0118】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>）シクロアルキル環またはスピロ（C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>）シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が（C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>）アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が（C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>）ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

## 【0119】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が（C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>）アリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が（C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>）ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0120】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>）シクロアルキル環またはスピロ（C<sub>3</sub>～

50

C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0121】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が C H<sub>2</sub> であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

10

【0122】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が C H<sub>2</sub> であり; X<sup>3</sup> が NH であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0123】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が C H<sub>2</sub> であり; X<sup>3</sup> が NH であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

20

【0124】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が C H<sub>2</sub> であり; X<sup>3</sup> が NH であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

30

【0125】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が C H<sub>2</sub> であり; X<sup>3</sup> が NH であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

40

【0126】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が S であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が NH であり; R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が、水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が、直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0127】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 また

50

は1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0128】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

10

**【0129】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

20

**【0130】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0131】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

**【0132】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

40

**【0133】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

50

## 【0134】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

## 【0135】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0136】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0137】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0138】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

## 【0139】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0140】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ (C

50



$_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

**【0141】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が CO-NH であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

10

**【0142】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $p$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が O であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^1$  が H であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

**【0143】**

20

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $p$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が O であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^1$  が H であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

**【0144】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $p$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が O であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^1$  が H であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

30

**【0145】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $p$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が O であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^1$  が H であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

40

**【0146】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

50

## 【0147】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

## 【0148】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル環またはスピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0149】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0150】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル環またはスピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0151】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

## 【0152】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル環またはスピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0153】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキ

50

ルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

【0154】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

【0155】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

【0156】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

【0157】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

【0158】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

【0159】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

【0160】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSで

50

あり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0161】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

**【0162】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

**【0163】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0164】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

**【0165】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

40

**【0166】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

50

## 【0167】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がNであり；mが0であり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

## 【0168】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がNであり；mが0であり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0169】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がNであり；mが0であり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0170】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0171】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

## 【0172】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0173】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロ

50

ルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

【0174】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

【0175】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

【0176】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

【0177】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

【0178】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

40

【0179】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

【0180】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0また

50

は1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

**【0181】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

10

**【0182】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

20

**【0183】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

**【0184】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSO<sub>2</sub>であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

30

**【0185】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSO<sub>2</sub>であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

40

**【0186】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ がNであり；mが0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

50

ールである、式 I の化合物に関する。

【0187】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が N であり ; m が 0 であり ; E が O であり ;  $X^3$  が NH であり ;  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が、水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が、直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0188】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が NH であり ;  $X^3$  が  $CO-NH$  であり ;  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が、水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が、直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0189】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が NH であり ;  $X^3$  が  $CO-NH$  であり ;  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が、水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が、直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0190】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; p が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が O であり ;  $X^3$  が NH であり ;  $R^1$  が H であり ;  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が、水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり ;  $X^5$  が、直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0191】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; p が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が O であり ;  $X^3$  が NH であり ;  $R^1$  が H であり ;  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が、水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり ;  $X^5$  が、直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0192】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; p が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が O であり ;  $X^3$  が NH であり ;  $R^1$  が H であり ;  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が、水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり ;  $X^5$  が、直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0193】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 また

10

20

30

40

50



は1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0194】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

#### 【0195】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

#### 【0196】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0197】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

30

#### 【0198】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

#### 【0199】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

50

## 【0200】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0201】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0202】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0203】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0204】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0205】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0206】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

50

$_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

**【0207】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が S であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

10

**【0208】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が S であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

**【0209】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が S であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

20

**【0210】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が  $SO_2$  であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

30

**【0211】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が  $SO_2$  であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

40

**【0212】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が  $SO_2$  であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が、水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり;  $X^5$  が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

**【0213】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 また

50

は1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリアルである、式Iの化合物に関する。

**【0214】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ がNであり；mが0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

**【0215】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ がNであり；mが0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

**【0216】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ がNであり；mが0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリアルである、式Iの化合物に関する。

**【0217】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ がNであり；mが0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリアルである、式Iの化合物に関する。

30

**【0218】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

**【0219】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

50

## 【0220】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0221】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0222】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0223】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0224】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0225】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0226】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOで

50

あり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0227】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

**【0228】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

**【0229】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0230】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

**【0231】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

**【0232】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

50

## 【0233】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0234】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0235】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0236】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0237】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0238】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0239】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり

50

； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

【0240】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

10

【0241】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

【0242】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSO<sub>2</sub>であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

【0243】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSO<sub>2</sub>であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリアルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

【0244】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSO<sub>2</sub>であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

40

【0245】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSO<sub>2</sub>であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリアルである、式Iの化合物に関する。

【0246】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり

50



； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0247】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

**【0248】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

**【0249】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0250】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CO-NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

**【0251】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CO-NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

**【0252】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CO-NH$ であり； $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が、水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルであり； $X^5$ が、直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

50

## 【0253】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が、水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が、直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0254】

本発明はさらに、A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0255】

本発明はさらに、A<sup>2</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

## 【0256】

本発明はさらに、以下からなる群から選択される式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグに関する：

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル[2-(2,4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル]カルバメート；

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル{2-[4-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)フェニル]プロパン-2-イル}カルバメート；

20

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル{1-[5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]シクロプロピル}カルバメート；

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル{1-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]シクロプロピル}カルバメート；

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル{1-[4-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)フェニル]シクロプロピル}カルバメート；

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル[1-(4'-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-4-イル)シクロプロピル]カルバメート；

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル[3-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)オキセタン-3-イル]カルバメート；

30

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル{1-[6-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]シクロプロピル}カルバメート；

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル[3-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)ペンタン-3-イル]カルバメート；

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル{2-[2-(4-フルオロフェニル)-2H-インダゾール-6-イル]プロパン-2-イル}カルバメート；

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル{2-[2-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-4-イル]プロパン-2-イル}カルバメート；

1-(3-エチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-3-[1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)シクロプロピル]尿素；

40

N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-N'-[1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)シクロプロピル]エタンジアミド；

1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル(1-{4-[(4,4ジフルオロシクロヘキシル)オキシ]フェニル}シクロプロピル)カルバメート；

1-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)-3-[1-(5-フェニルピリジン-2-イル)シクロプロピル]尿素；

1-[1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)シクロプロピル]-1-メチル-3-(3-メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素；

1-[1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)シクロプロピル]-1-メチル-3-(3-メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)尿素；

50

1 - { 2 - [ 4' - ( 2 - メトキシエトキシ ) ビフェニル - 4 - イル ] プロパン - 2 - イル } - 3 - ( 3 - メチル - 1 - アザビシクロ [ 2. 2. 2 ] オクタ - 3 - イル ) 尿素 ;  
 2 - ( 1 - アザビシクロ [ 3. 2. 2 ] ノナ - 4 - イル ) - N - [ 1 - ( 5 - フェニル  
 ピリジン - 2 - イル ) シクロプロピル ] アセトアミド ;

3 - ( 4' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) - 3 - メチル - N - ( 4 - メチル - 1 -  
 アザビシクロ [ 3. 2. 2 ] ノナ - 4 - イル ) ブタンアミド ;

N - [ 2 - ( ビフェニル - 4 - イル ) プロパン - 2 - イル ] - N' - ( 3 - メチル - 1 -  
 アザビシクロ [ 2. 2. 2 ] オクタ - 3 - イル ) 硫酸ジアミド ;

N - [ 2 - ( 4' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) プロパン - 2 - イル ] - N' - ( 3 -  
 メチル - 1 - アザビシクロ [ 2. 2. 2 ] オクタ - 3 - イル ) 硫酸ジアミド ;

1 - ( 3 - ブチル - 1 - アザビシクロ [ 2. 2. 2 ] オクタ - 3 - イル ) - 3 - { 2 -  
 [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] プロパン - 2 - イル }  
 尿素 ;

1 - アザビシクロ [ 2. 2. 2 ] オクタ - 3 - イル [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) -  
 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル ] カルバメート ;

1 - ( 3 - ブチル - 1 - アザビシクロ [ 2. 2. 2 ] オクタ - 3 - イル ) - 3 - [ 4 -  
 ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル ] 尿素 ;

N - [ 1 - ( 4' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) シクロプロピル ] - 1, 4 - ジア  
 ザビシクロ [ 3. 2. 2 ] ノナン - 4 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( 4' - フルオロ - [ 1, 1' - ビフェニル ] - 4 - イル ) プロパン - 2 -  
 イル ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 - アザビシクロ [ 3. 2. 2 ] ノナン - 3 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 2 - ( 4' - フルオロ - [ 1, 1' - ビフェニル ] - 4 - イル ) プロパン - 2 -  
 イル ) - 3 - ( 4 - メチル - 1 - アザビシクロ [ 4. 2. 2 ] デカン - 4 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 2 - ( 4' - フルオロ - [ 1, 1' - ビフェニル ] - 4 - イル ) プロパン - 2 -  
 イル ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 - アザビシクロ [ 4. 2. 2 ] デカン - 3 - イル ) 尿素 ;  
 および

1 - ( 2 - ( 4' - フルオロ - [ 1, 1' - ビフェニル ] - 4 - イル ) プロパン - 2 -  
 イル ) - 3 - ( 5 - メチル - 1 - アザビシクロ [ 4. 2. 2 ] デカン - 5 - イル ) 尿素。

#### 【 0 2 5 7 】

本発明はさらに、グルコシルセラミド合成酵素 ( G C S ) によって媒介される疾患もし  
 くは障害、または G C S が関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要として  
 いる対象において治療するための医薬組成物であって、有効量の式 I の化合物を対象に投  
 与する工程を含む医薬組成物に関する。

#### 【 0 2 5 8 】

本発明はさらに、グルコシルセラミド合成酵素 ( G C S ) によって媒介される疾患もし  
 くは障害、または G C S が関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要として  
 いる対象において治療するための方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与する  
 工程を含む方法に関する。

#### 【 0 2 5 9 】

本発明はさらに、癌などの疾患または障害を治療するための方法に関する。

#### 【 0 2 6 0 】

本発明はさらに、代謝障害などの疾患または障害を治療するための方法に関する。

#### 【 0 2 6 1 】

本発明はさらに、神経障害性疾患などの疾患または障害を治療する方法に関する。

#### 【 0 2 6 2 】

本発明はさらに、神経障害性疾患が、アルツハイマー病である方法に関する。

#### 【 0 2 6 3 】

本発明はさらに、神経障害性疾患が、パーキンソン病である方法に関する。

#### 【 0 2 6 4 】

本発明はさらに、嚢胞性疾患などの疾患または障害を治療する方法に関する。嚢胞性疾

10

20

30

40

50

患には、後天性腎嚢胞性疾患（ARCD）、透析関連嚢胞性疾患、常染色体優性多発性嚢胞腎疾患（ADPKD）、常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患（ARPKD）、先天性多嚢胞腎（CMK）、多嚢胞性異形性腎、末期腎疾患（ESRD）、海綿腎（MSK）、複合ネフロン癆－髓質性嚢胞性腎疾患（NMCD）、複合ネフロン癆－尿毒症性髓質性嚢胞性疾患、若年性ネフロン癆、髓質性嚢胞性疾患、腎細胞癌（RCC）、結節性硬化症（TS）、フォンヒッペル－リンダウ症候群（VHL）などの腎臓嚢胞性疾患が含まれるが、それらに限定されない。

【0265】

本発明はさらに、嚢胞性疾患を治療、回復または予防する方法に関する。

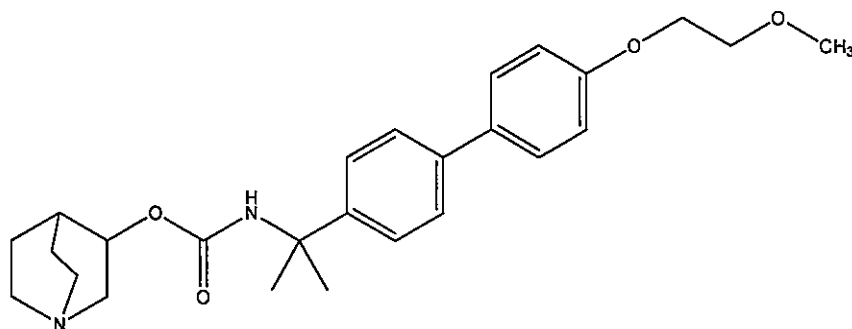
【0266】

本発明はさらに、細胞におけるグルコシルセラミド合成酵素触媒活性の低減をインビトロで誘発するための方法であって、細胞を有効量の式 I の化合物と接触させる工程を含む方法に関する。

【0267】

本発明はさらに、以下の構造式によって表される式 I の化合物（（S）－キヌクリジン－3－イル（2－（4’－（2－メトキシエトキシ）－[1, 1’－ビフェニル]－4－イル）プロパン－2－イル）カルバメート）、

【化2】

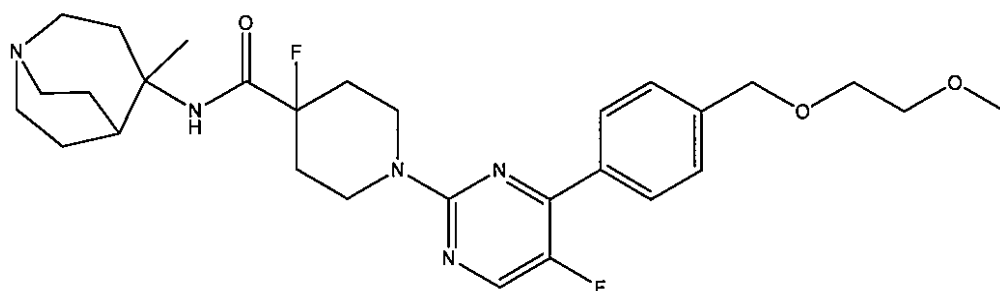


または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグに関する。

【0268】

本発明はさらに、以下の構造式によって表される式 I の化合物（4－フルオロ－1－（5－フルオロ－4－（4－（（2－メトキシエトキシ）メチル）フェニル）ピリミジン－2－イル）－N－（4－メチル－1－アザビシクロ[3.2.2]ノナン－4－イル）ペリジン－4－カルボキサミド）、

【化3】

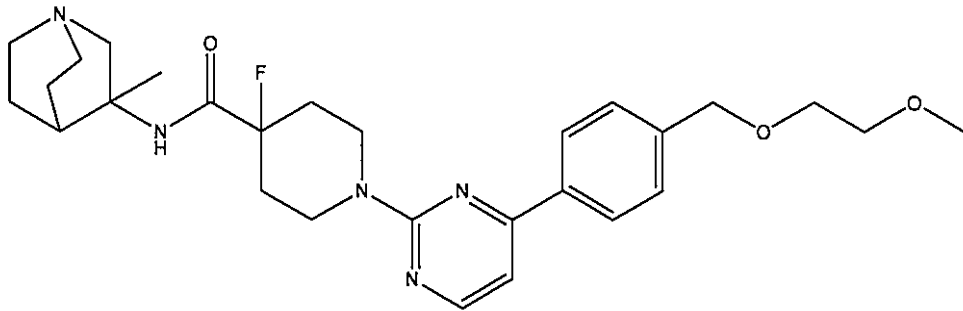


または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグに関する。

【0269】

本発明はさらに、以下の構造式によって表される式 I の化合物（4－フルオロ－1－（4－（4－（（2－メトキシエトキシ）メチル）フェニル）ピリミジン－2－イル）－N－（3－メチルキヌクリジン－3－イル）ピペリジン－4－カルボキサミド）、

## 【化 4】



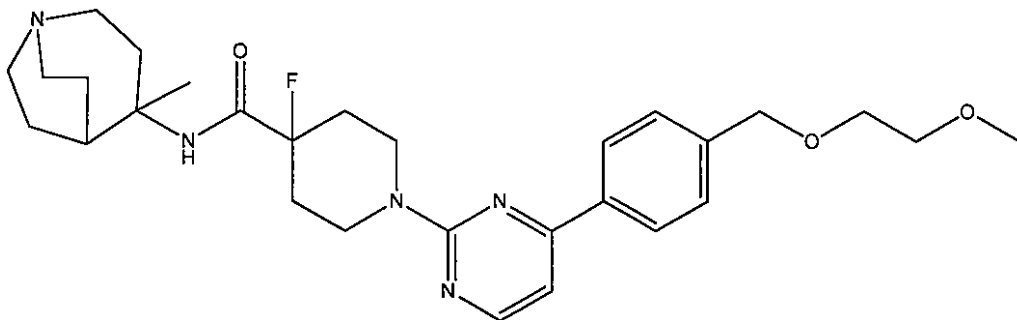
10

に関する。

## 【0270】

本発明はさらに、以下の構造式によって表される式 I の化合物（4-フルオロ-1-（4-（4-（2-メトキシエトキシ）メチル）フェニル）ピリミジン-2-イル）-N-（4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド）、

## 【化 5】



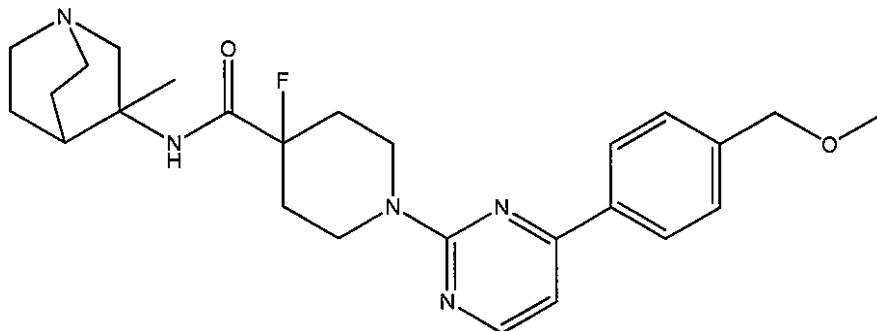
20

に関する。

## 【0271】

本発明はさらに、以下の構造式によって表される式 I の化合物（4-フルオロ-1-（4-（4-（メトキシメチル）フェニル）ピリミジン-2-イル）-N-（3-メチルキヌクリジン-3-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド）、

## 【化 6】



40

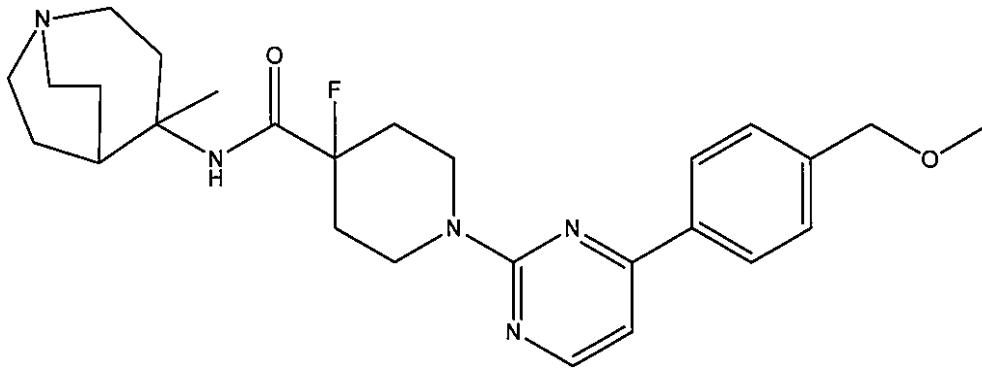
に関する。

## 【0272】

本発明はさらに、以下の構造式によって表される式 I の化合物（4-フルオロ-1-（4-（4-（メトキシメチル）フェニル）ピリミジン-2-イル）-N-（4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド）、

50

【化 7】



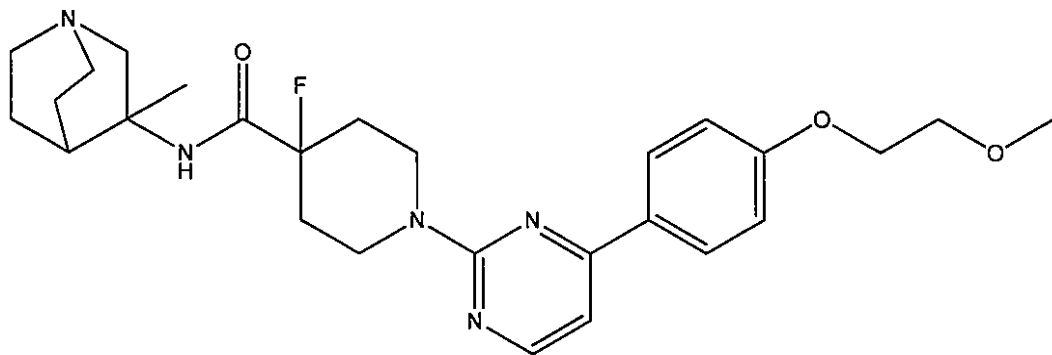
10

に関する。

【0273】

本発明はさらに、以下の構造式によって表される式 I の化合物（4-フルオロ-1-（4-（4-（2-メトキシエトキシ）フェニル）ピリミジン-2-イル）-N-（3-メチルキヌクリジン-3-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド）、

【化 8】



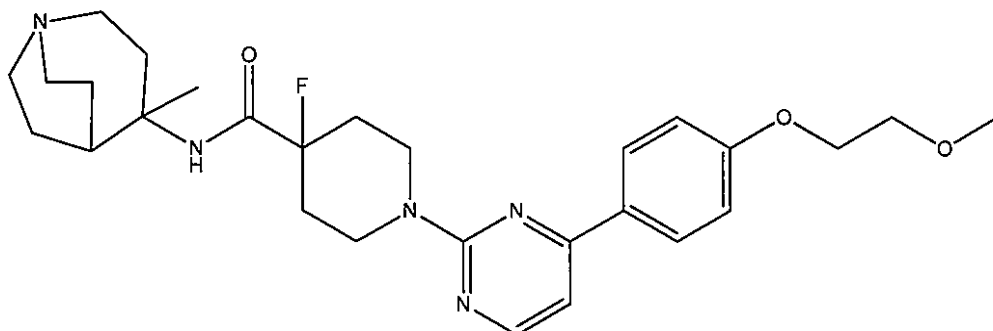
20

に関する。

【0274】

本発明はさらに、以下の構造式によって表される式 I の化合物（4-フルオロ-1-（4-（4-（2-メトキシエトキシ）フェニル）ピリミジン-2-イル）-N-（4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド）、

【化 9】



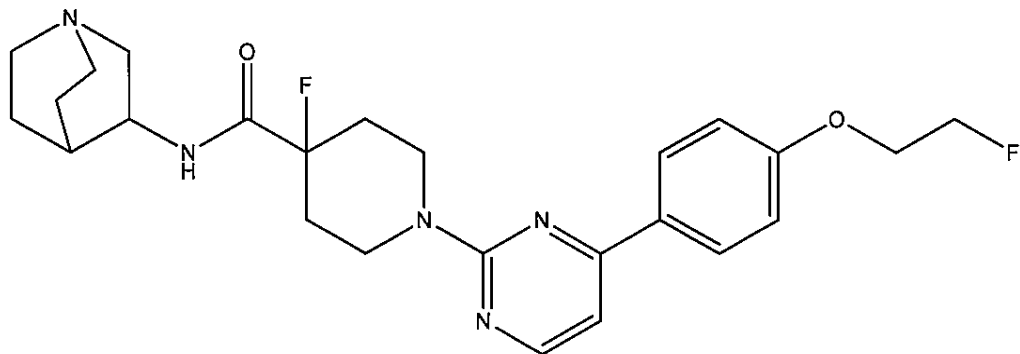
40

に関する。

【0275】

50

本発明はさらに、以下の構造式によって表される式 I の化合物（４－フルオロ－１－（４－（４－（２－フルオロエトキシ）フェニル）ピリミジン－２－イル）－Ｎ－（キヌクリジン－３－イル）ピペリジン－４－カルボキサミド）、  
【化 10】

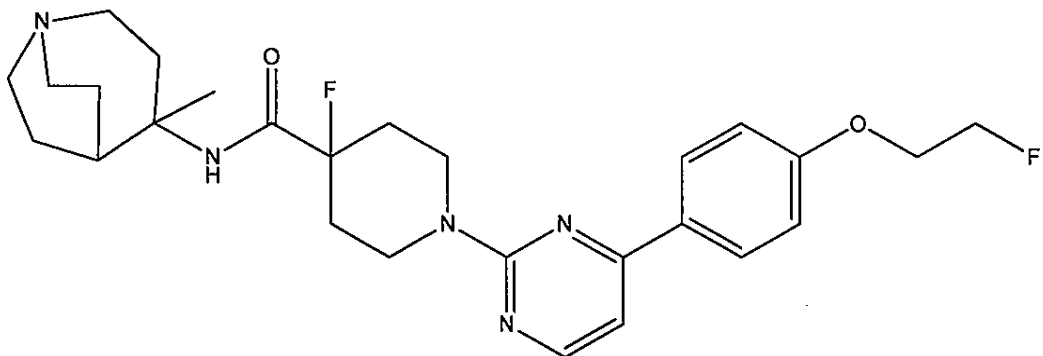


10

に関する。

【0276】

本発明はさらに、以下の構造式によって表される式 I の化合物（４－フルオロ－１－（４－（４－（２－フルオロエトキシ）フェニル）ピリミジン－２－イル）－Ｎ－（４－メチル－１－アザビシクロ〔３．２．２〕ノナン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキサミド）、  
【化 11】

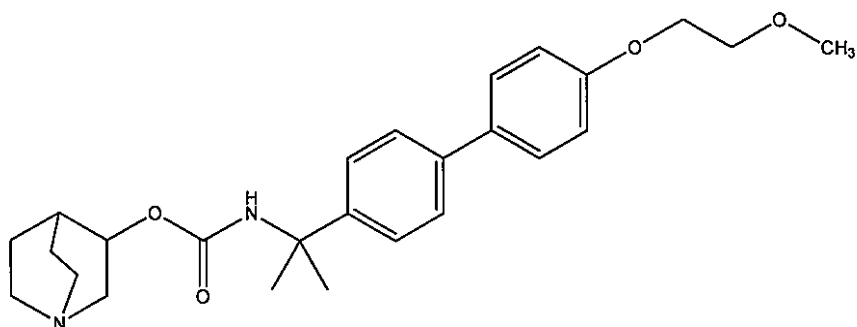


30

に関する。

【0277】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与する工程を含む上記方法に関し、特定の実施形態では、該化合物は、以下の構造式によって表され、  
【化 12】



40

または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグである。

50

## 【0278】

本発明の特定の実施形態では、リソソーム蓄積症は、スフィンゴ糖脂質経路の欠陥から生じる。

## 【0279】

本発明の特定の実施形態では、リソソーム蓄積症は、ゴーシェ、ファブリ、 $G_{M1}$ ーガングリオシドーシス、 $G_{M2}$  活性化因子欠損、テイーサックスまたはサンドホフである。

## 【0280】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与し、治療有効量のリソソーム酵素を対象に投与する工程を含む上記方法に関する。

10

## 【0281】

本発明の特定の実施形態では、リソソーム酵素は、グルコセレブロシダーゼ、アルファーガラクトシダーゼ A、ヘキソサミニダーゼ A、ヘキソサミニダーゼ B または  $G_{M1}$  ーガングリオシドーβーガラクトシダーゼである。

## 【0282】

本発明の特定の実施形態では、対象は、治療前に高レベルのリソソーム基質を有しているが、治療を受けると、リソソーム酵素または化合物のいずれか単独による治療を受けた対象よりも、尿および血漿中のリソソーム基質の総量が低下する。

## 【0283】

本発明の特定の実施形態では、基質は、グロボトリアオシルセラミドまたはリゾーグロボトリアオシルセラミド、およびその組合せである。

20

## 【0284】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象のグルコシルセラミド合成酵素 (GCS) 活性を低減する方法であって、有効量の式 I の化合物を単独で、または酵素補充療法との併用療法として患者に投与する工程を含む方法に関する。

## 【0285】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象の GCS から導出された物質の蓄積を低減する方法であって、有効量の式 I の化合物を単独で、または酵素補充療法との併用療法として患者に投与する工程を含む方法に関する。

## 【0286】

本発明は、酵素補充療法の投与と、小分子療法の投与を交互に行うことを含む、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療するための併用療法を提供する。

30

## 【0287】

本発明は、酵素補充療法の投与と、小分子療法の投与を同時に行うことを含む、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療するための併用療法を提供する。

## 【0288】

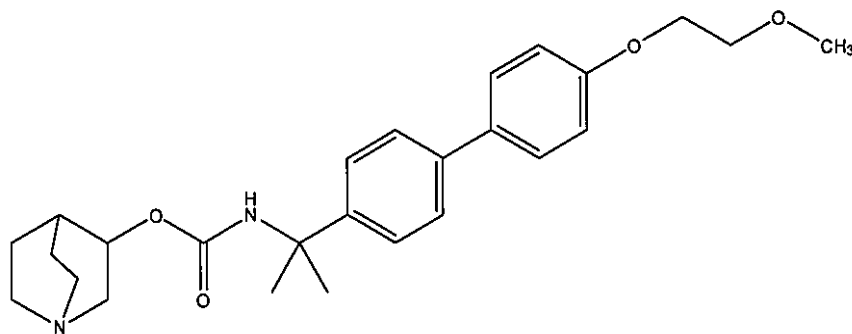
本発明はさらに、嚢胞性疾患を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与する工程を含む前記方法に関し、特定の実施形態では、該化合物は、以下の構造式によって表される。

## 【0289】

40



【化 1 3】



10

【0 2 9 0】

本発明の特定の実施形態では、嚢胞性疾患は、後天性腎嚢胞性疾患（ARCD）、透析関連嚢胞性疾患、常染色体優性多発性嚢胞腎疾患（ADPKD）、常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患（ARPKD）、先天性多嚢胞腎（CMK）、多嚢胞性異形性腎、末期腎疾患（ESRD）、海綿腎（MSK）、複合ネフロン癆－髄質性嚢胞性腎疾患（NMCD）、複合ネフロン癆－尿毒症性髄質性嚢胞性疾患、若年性ネフロン癆、髄質性嚢胞性疾患、腎細胞癌（RCC）、結節性硬化症（TS）、フォンヒッペル－リンドウ症候群（VHL S）である。

20

【0 2 9 1】

本発明はさらに、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0 2 9 2】

本発明はさらに、 $X^4$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0 2 9 3】

本発明はさらに、 $X^3$  および  $X^4$  が、それぞれ独立に直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0 2 9 4】

本発明はさらに、 $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が O であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

30

【0 2 9 5】

本発明はさらに、 $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0 2 9 6】

本発明はさらに、 $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が  $CH_2$  であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0 2 9 7】

本発明はさらに、 $m$  が 1 であり； $E$  が S であり； $X^2$  が NH であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0 2 9 8】

本発明はさらに、 $m$  が 0 であり； $E$  が O であり； $X^1$  が NH であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

40

【0 2 9 9】

本発明はさらに、 $m$  が 1 であり； $p$  が 0 であり； $X^2$  が  $NH-SO_2$  であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0 3 0 0】

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が O であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0 3 0 1】

50

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

#### 【0302】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $CH_2$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

#### 【0303】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $S$ であり； $X^2$ が $NH$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

10

#### 【0304】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が0であり； $E$ が $O$ であり； $X^1$ が $NH$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

#### 【0305】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が0であり； $X^2$ が $NH-SO_2$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

#### 【0306】

本発明はさらに、 $X^5$ が直接結合、 $O$ 、 $S$ 、 $SO_2$ 、 $CR^4R^5$ ； $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルケニルオキシである、式Iの化合物に関する。

20

#### 【0307】

本発明はさらに、 $X^5$ が、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-R^7-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $R^7-$ 、 $-R^7-(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール- $R^7-$ 、 $-R^7-(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール- $R^7-$ 、 $-R^7-(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、および $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル- $R^7-$ であり、ここで $R^7$ は、直接結合、 $O$ 、 $S$ 、 $SO_2$ 、 $CR^4R^5$ ； $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルケニルオキシである、式Iの化合物に関する。

30

#### 【0308】

本発明はさらに、 $A^2$ が、 $H$ 、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル〔場合により、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル（場合により、1～3個のハロによって置換される）； $(C_1 \sim C_6)$ アルケニル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ ジアルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $O(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、ニトロ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ（場合により、1～3個のハロによって置換される）； $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、または $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される〕である、式Iの化合物に関する。

40

#### 【0309】

本発明はさらに、 $A^2$ が、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル〔 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル、 $R^8R^9N-CO-$ （ここで、 $R^8$ および $R^9$ は、それぞれ独立に、水素および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、または $R^8$ および $R^9$ は、それらが結合する窒素と一緒に、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキルまたは $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアル

50

キル基（場合により、1～3個のハロ基によって置換される）、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル  
スルホニル（場合により、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシおよび（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアル  
キルから選択される1つまたは2つの基によって置換される）を形成することができる）  
；

ヒドロキシ、シアノ、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ（ $C_1 \sim C_6$ ）  
アルコキシ、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキル、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリー  
ル（場合により、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシによって置換される）；もしくは（ $C_3 \sim C_{10}$ ）  
シクロアルコキシ（場合により、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシによって置換される）か  
らなる群から選択される1～4個の置換基で置換される（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル；

またはヒドロキシ、シアノ、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ（ $C_1 \sim C_6$ ）  
アルコキシ、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキル、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロア  
リール（場合により、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシによって置換される）；もしくは（ $C_3 \sim C_{10}$ ）  
シクロアルコキシ（場合により、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシによって置換され  
る）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルオ  
キシ

からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される］である、式Iの化  
合物に関する。

#### 【0310】

本発明はさらに、 $X^3$ が、O、 $-NH$ 、 $-CH_2-$ 、CO、 $-CH(C_1 \sim C_6)$ アル  
キル、 $SO_2NH$ 、 $-CO-NH-$ または $-NR^3$ であり； $X^4$ が、 $CR^4R^5$ 、 $CH_2$   
 $CR^4R^5$ または $CH_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CR^4R^5$ であり； $A^2$ が、（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル、（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリー  
ル、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリー  
ル、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキ  
ル〔（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキル、 $R^8R^9N-CO-$ （ここで、 $R^8$ および $R^9$   
は、それぞれ独立に、水素および（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルからなる群から選択され、ま  
たは $R^8$ および $R^9$ は、それらが結合する窒素と一緒にあって、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシ  
クロアルキルまたは（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキル基（場合により、1～3個のハ  
ロ基によって置換される）、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルスルホニル（場合により、（ $C_1 \sim C_6$ ）  
アルコキシおよび（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルから選択される1つまたは2つ  
の基によって置換される）を形成することができる）；

ヒドロキシ、シアノ、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ（ $C_1 \sim C_6$ ）  
アルコキシ、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキル、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリー  
ル（場合により、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシによって置換される）；もしくは（ $C_3 \sim C_{10}$ ）  
シクロアルコキシ（場合により、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシによって置換される）か  
らなる群から選択される1～4個の置換基で置換される（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル；

またはヒドロキシ、シアノ、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ（ $C_1 \sim C_6$ ）  
アルコキシ、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロシクロアルキル、（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロア  
リール（場合により、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシによって置換される）；もしくは（ $C_3 \sim C_{10}$ ）  
シクロアルコキシ（場合により、（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシによって置換され  
る）からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルオ  
キシ

からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される］である、式Iの化  
合物に関する。

#### 【0311】

本発明はさらに、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

#### 【0312】

本発明はさらに、 $X^4$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

#### 【0313】

本発明はさらに、 $X^3$ および $X^4$ が、それぞれ独立に直接結合である、式Iの化合物に  
関する。

## 【0314】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0315】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0316】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0317】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0318】

本発明はさらに、 $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^1$ がNHであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0319】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $p$ が0であり； $X^2$ が $NH-SO_2$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0320】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0321】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0322】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0323】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0324】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^1$ がNHであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0325】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が0であり； $X^2$ が $NH-SO_2$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0326】

本発明はさらに、 $X^5$ が直接結合、O、S、 $SO_2$ 、 $CR^4R^5$ ； $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルケニルオキシである、式Iの化合物に関する。

## 【0327】

本発明はさらに、 $X^5$ が、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-R^7-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル- $R^7-$ 、 $-R^7-(C_6 \sim C_{12})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール- $R^7-$ 、 $-R^7-(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール

10

20

30

40

50

、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリーール-R<sup>7</sup>-、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、および(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル-R<sup>7</sup>-であり、ここでR<sup>7</sup>は、直接結合、O、S、SO<sub>2</sub>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ、-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル、または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニルオキシである、式Iの化合物に関する。

### 【0328】

本発明はさらに、A<sup>2</sup>が、H、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリーール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリーール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル[場合により、ハロ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル(場合により、1～3個のハロによって置換される)；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル、アミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)ジアルキルアミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、O(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル)、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ニトロ、CN、OH、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ(場合により、1～3個のハロによって置換される)；(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル、または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)ハロアルキルからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される]である、式Iの化合物に関する。

### 【0329】

本発明はさらに、A<sup>2</sup>が、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリーール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリーール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり、A<sup>2</sup>が、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- (ここで、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素および(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から選択され、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それらが結合する窒素と一緒にあって、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたは(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基(場合により、1～3個のハロ基によって置換される)、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルスルホニル(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシおよび(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)を形成することができる)；

ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリーール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；または(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル；およびヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリーール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；または(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される、式Iの化合物に関する。

### 【0330】

本発明はさらに、X<sup>3</sup>が、O、-NH、-CH<sub>2</sub>-、CO、-CH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、SO<sub>2</sub>NH、-CO-NH-または-NR<sup>3</sup>であり；X<sup>4</sup>が、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>またはCH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり；A<sup>2</sup>が、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリーール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリーール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり、A<sup>2</sup>が、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- (ここで、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素および(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から選択され、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それらが結合する窒素と一緒にあって、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたは(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基(場合により、1～3個のハロ基によって置換される)、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルスルホニル(場合に

10

20

30

40

50

より、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシおよび (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)を形成することができる)；

ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリール (場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシによって置換される)；もしくは (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ (場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシによって置換される) からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキル；またはヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリール (場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシによって置換される)；もしくは (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ (場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシによって置換される) からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキルオキシ

からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される、式 I の化合物に関する。

#### 【0331】

本発明はさらに、A<sup>1</sup> がフェニルである、式 I の化合物に関する。

#### 【0332】

本発明はさらに、X<sup>5</sup> が直接結合である、式 I の化合物に関する。

#### 【0333】

本発明はさらに、A<sup>2</sup> が、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシによって置換されるフェニルである、式 I の化合物に関する。

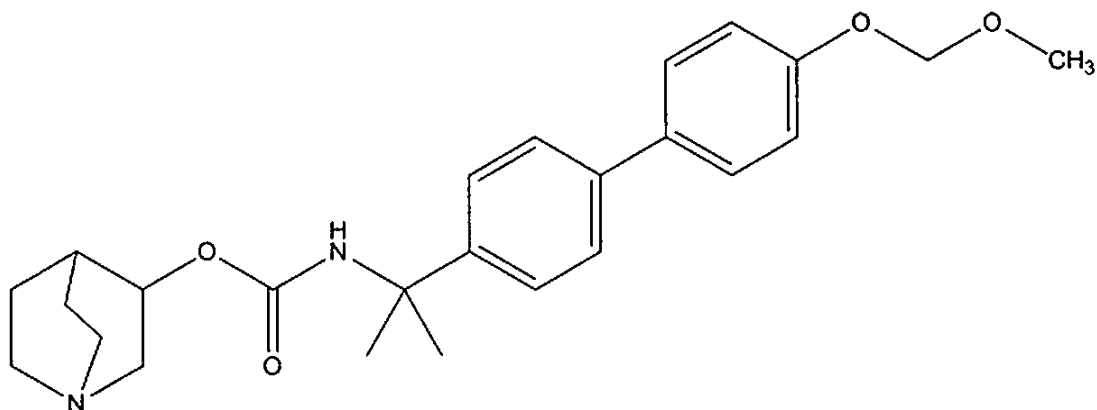
#### 【0334】

本発明はさらに、n が1であり；t が0であり；y が1であり；z が1であり；X<sup>1</sup> が CR<sup>1</sup> であり；m が1であり；p が1であり；E が0であり；X<sup>2</sup> が O であり；X<sup>3</sup> が NH であり；R<sup>1</sup> が H であり；X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup> が水素であり；A<sup>1</sup> がフェニルであり；X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルコキシによって置換されるフェニルである、式 I の化合物に関する。

#### 【0335】

本発明はさらに、次式の化合物

#### 【化14】



または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグに関する。

#### 【0336】

本発明はさらに、A<sup>1</sup> が、ハロによって場合により置換されるピペリジンである、式 I の化合物に関する。

#### 【0337】

本発明はさらに、 $X^5$ が、ハロによって場合により置換されるピリミジンである、式 I の化合物に関する。

#### 【0338】

本発明の様々な併用療法では、小分子療法の投与は、酵素補充療法の投与の前、それと同時、またはその後に行うことができることを理解されよう。同様に、酵素補充療法の投与は、小分子療法の投与の前、それと同時、またはその後に行うことができる。

#### 【0339】

定義

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、結果として生じる任意の実質的に望ましくない生物学的作用（複数可）なしに投与することができる本発明で開示の化合物、または該化合物が含有され得る医薬組成物の任意の他の成分との、結果として生じる任意の有害な相互作用（複数可）なしに投与することができる本発明で開示の化合物の、薬学的に許容される酸付加塩または薬学的に許容される塩基付加塩のいずれかを意味する。

#### 【0340】

本明細書で使用される場合、用語「プロドラッグ」は、活性薬物を放出するために生物内で自然発生的または酵素的な生体内変換を必要とする、親薬物分子の薬理学的誘導体を意味する。例えば、プロドラッグは、特定の代謝条件下で開裂することができる基を有する式 I の化合物の異形または誘導体であり、その基が開裂すると式 I の化合物になる。次に、このようなプロドラッグは、生理的条件下で加溶媒分解を受けるか、または酵素分解を受けると、生体内で薬学的に活性になる。本明細書では、プロドラッグ化合物は、生物内で活性な薬物を放出するのに必要な生体内変換工程の数、および前駆体タイプの形態に存在する官能基の数に応じて、シングル、ダブル、トリプル等と呼ぶことができる。プロドラッグ形態は、しばしば、哺乳動物において、可溶性、組織適合性または遅延放出の利点をもたらす（Bundgard, Design of Prodrugs, 7~9頁、21~24頁、Elsevier, Amsterdam 1985およびSilverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 352~401頁、Academic Press, San Diego, Calif., 1992参照）。当技術分野で一般に公知のプロドラッグには、例えば、親である酸と適切なアルコールの反応によって製造されたエステル、親である酸化合物とアミンの反応によって製造されたアミド、反応してアシル化塩基誘導体を形成する塩基性の基などの、周知の酸誘導体が含まれる。当然のことながら、生体利用能を強化するために、他のプロドラッグ誘導体を、本明細書に開示されている他の特徴と組み合わせることもできる。したがって当業者は、遊離アミノ、アミド、ヒドロキシまたはカルボン酸基を有する本発明で開示の化合物のいくつかは、プロドラッグに変換され得ることを理解されよう。プロドラッグには、アミノ酸残基を有する化合物、または本発明で開示の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシもしくはカルボン酸基に、ペプチド結合を介して共有結合により接合している2つ以上（例えば、2つ、3つまたは4つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖を有する化合物が含まれる。アミノ酸残基には、一般に3文字で指定される20種類の天然に存在するアミノ酸が含まれ、また、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デスモシン（demosine）、イソデスモシン（isodemossine）、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリンホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンが含まれる。プロドラッグには、本明細書に開示の先の置換基のいずれかに共有結合によって結合しているカーボネート、カルバメート、アミドまたはアルキルエステル部分を有する化合物も含まれる。

#### 【0341】

本明細書で使用される場合、用語「 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル」は、1~6個の炭素原子と、対応する数の水素原子から本質的になる飽和直鎖または分岐フリーラジカルを意味する。例示的な $(C_1 \sim C_6)$  アルキル基には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロ

ピル、*n*-ブチル、イソブチル等が含まれる。当然のことながら、本開示の利益を考慮すると、当業者には他の ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル基も容易に明らかになろう。

#### 【0342】

本明細書で使用される場合、用語「( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子と、対応する数の水素原子から本質的になる、少なくとも1つの環を形成する非芳香族飽和フリーラジカルを意味する。したがって、( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル基は、単環式または多環式であり得る。このような多環式シクロアルキル基の個々の環は、共有結合性の置換基に加えて、異なる結合性、例えば縮合した架橋スピロ等を有することができる。例示的な ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル (norbornyl)、  
10  
ビシクロ[3. 2. 1] オクタニル、オクタヒドロペンタレニル、スピロ[4. 5] デカニル、シクロブチルで置換されているシクロプロピル、シクロペンチルで置換されているシクロブチル、シクロプロピルで置換されているシクロヘキシル等が含まれる。当然のことながら、本開示の利益を考慮すると、当業者には他の ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル基も容易に明らかになろう。

#### 【0343】

本明細書で使用される場合、用語「( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1つの環を形成する3～10個の原子（すなわち、環原子）を有する非芳香族フリーラジカルを意味し、ここで環原子の2～9個は炭素であり、残りの環原子（複数可）（すなわち、ヘテロ環原子（複数可））は、窒素、硫黄および酸素からなる群から選択される。  
20  
したがって、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル基は、単環式または多環式であり得る。このような多環式ヘテロシクロアルキル基の個々の環は、共有結合性の置換基に加えて、異なる結合性、例えば縮合した架橋スピロ等を有することができる。例示的な ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル基には、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、バルビツリル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジン-3-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジアニル、モルホリニル、1, 2-テ  
30  
トラヒドロジアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピペリジン-3-オニル、クロマニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、1, 4-ジオキサニル、8-アザビシクロ[3. 2. 1] オクタニル、3-アザビシクロ[3. 2. 1] オクタニル、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2] オクタニル、オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0] ヘプタニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0] ヘキサニル2-アザスピロ[4. 4] ノナニル、7-オキサー-1-アザスピロ[4. 4] ノナニル、7-アザビシクロ[2. 2. 2] ヘプタニル、オクタヒドロ-1H-インドリル等が含まれる。一般に ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル基は、典型的に、炭素原子または窒素原子を介して主構造に付着している。当然のことながら、本開示の利益を考慮すると、当業者には他の ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキル基も容易に明らかになろう。  
40

#### 【0344】

本明細書で使用される場合、用語「( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環を形成する5～10個の原子（すなわち、環原子）を有する芳香族フリーラジカルを意味し、ここで環原子の2～9個は炭素であり、残りの環原子（複数可）（すなわち、ヘテロ環原子（複数可））は、窒素、硫黄および酸素からなる群から選択される。したがって、( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリール基は、単環式または多環式であり得る。このような多環式ヘテロアリール基の個々の環は、共有結合性の置換基に加えて、異なる結合性、例  
50



えば縮合等を有することができる。例示的な(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリアル基には、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニル、ベンゾ[b]チオフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニルおよびベンゾオキサジニル等が含まれる。一般に(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリアル基は、典型的に、炭素原子を介して主構造に付着しているが、特定の他の原子、例えばヘテロ環原子が主構造に付着し得る場合を、当業者は理解されよう。当然のことながら、本開示の利益を考慮すると、当業者には他の(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリアル基も容易に明らかになる。

#### 【0345】

本明細書で使用される場合、用語「(C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)アリアル」は、フェニルまたはナフチルを意味する。

#### 【0346】

本明細書で使用される場合、用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

#### 【0347】

本明細書で使用される場合、用語「アミノ」は、窒素原子および1~2個の水素原子を有するフリーラジカルを意味する。したがって、用語アミノは、一般に第一級および第二級アミンを指す。それに関連して、第三級アミンは、本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、一般式RR'N-によって表される(ここで、RおよびR'は、同じでも異なってもよい炭素ラジカルである)。それにもかかわらず、用語「アミノ」は、一般に、ここでは第一級、第二級または第三級アミンを説明するために使用することができ、本開示でこの用語が使用される状況を考慮して、当業者は容易に用語の識別を確定することができる。

#### 【0348】

本明細書で使用される場合、用語「併用療法」は、交代、交互および/または同時の治療スケジュールにおいて、2つ以上の治療プラットフォーム(例えば、酵素補充療法および小分子療法)によって患者を治療することを意味する。治療スケジュールの例には、それに限定されるものではないが:(1)酵素補充療法、次に小分子療法;(2)小分子療法、次に酵素補充療法;(3)小分子療法と同時の酵素補充療法、ならびに(4)先の任意の組合せが含まれ得る。併用療法は、所与の対象における所与の蓄積症の臨床経過により、必要に応じて時間的に重複した治療プラットフォームを提供することができる。

#### 【0349】

本明細書で使用される場合、用語「酵素補充療法」または「ERT」は、体外で生成された天然のまたは組換え型の酵素を、それを必要としている患者に投与することを意味する。リソソーム蓄積症の場合、例えば、患者には、基質代謝に関与する酵素の欠損もしくは欠陥に起因し、または適切な酵素機能に必要な酵素活性化因子の欠損に起因して、リソソームに有害なレベルの基質が蓄積する(すなわち、物質が貯蔵される)。罹患した組織に蓄積した基質のレベルを低減(すなわち減量)するために、患者には、酵素補充療法が提供される。表1は、リソソーム蓄積症の一覧を示し、それぞれの疾患について対応する酵素欠損および蓄積する基質を識別するものである。リソソーム蓄積症を治療するための酵素補充療法は、当技術分野で公知である。本発明の併用療法によれば、表1に識別され

たリソソーム酵素を酵素補充療法で使用して、それぞれのリソソーム蓄積症と診断された患者における対応する基質のレベルを低減することができる。

【0350】

本明細書で使用される場合、酵素または小分子の「有効量」は、本発明の併用療法において対象に送達される場合、リソソーム蓄積症の臨床経過を改善するのに十分な量であり、ここで臨床的な改善は、当業者に周知の定義された様々なパラメータのいずれかによって測定される。

【0351】

略語

ACNは、アセトニトリルを指す。

DMFは、N，N-ジメチルホルムアミドを指す。

DMSOは、ジメチルスルホキシドを指す。

EtOAcは、酢酸エチルを指す。

EtOHは、エタノールを指す。

ヒューニッヒ塩基は、ジイソプロピルエチルアミン（「DIPEA」）を指す。

MeOHは、メタノールを指す。

NaOHは、水酸化ナトリウムを指す。

THFは、テトラヒドロフランを指す。

TFAは、トリフルオロ酢酸を指す。

【0352】

本明細書に開示の化合物のさらなる特徴および利点は、以下の特定の実施形態の詳細な説明から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0353】

【図1】Gb3およびlys-Gb3の潜在的合成のための代謝経路を表す図である。立証されている合成経路を黒色矢印で示し、立証されていない（潜在的）経路を灰色矢印で示す。

【図2】（S）-キヌクリジン-3-イル（2-（4'-（2-メトキシエトキシ）-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン-2-イル）カルバメートの化学構造を示す図である。

【図3】多発性嚢胞腎疾患のマウスモデルであるjckマウスにおける、いくつかの用量レベルのGCS阻害剤である（S）-キヌクリジン-3-イル（2-（4'-（2-メトキシエトキシ）-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン-2-イル）カルバメートの効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0354】

ここで、本開示の具体的な実施形態を、製造例およびスキームを参照して記載するが、このような実施形態はほんの一例であり、本開示の原則の適用を表し得る多くの可能な具体的な実施形態のうち、ほんの小数を単に例示するものであることを理解されたい。本開示の利益を考慮すると、当業者には、様々な変更形態および改変形態が明らかになり、これらは添付の特許請求の範囲においてさらに定義される通り、本開示の精神および範囲に含まれるとみなされる。

【0355】

別段定義されない限り、本明細書で使用されるあらゆる技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の技術者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。実施または試験において、他の化合物または方法を使用することもできるが、ここで特定の好ましい方法を、以下の製造例およびスキームの状況において記載する。

【0356】

本発明は、以下の構造式によって表される化合物

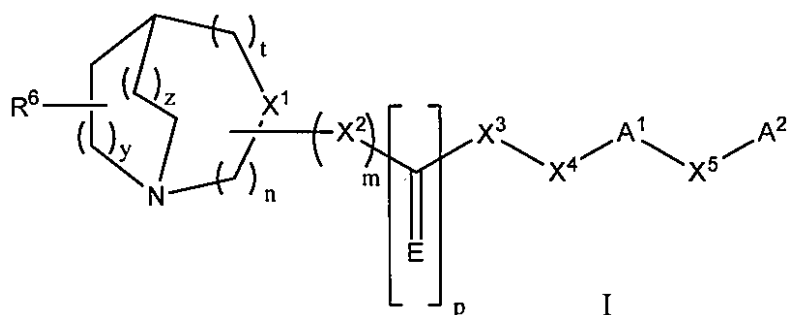
10

20

30

40

【化 1 5】



10

または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグ {式中：

n は、1、2 または 3 であり；

m は、0 または 1 であり；

p は、0 または 1 であり；

t は、0、1 または 2 であり；

y は、1 または 2 であり；

z は、0、1 または 2 であり；

E は、S、O、NH、NOH、NNO<sub>2</sub>、NCN、NR、NOR または NSO<sub>2</sub>R であり；

20

【0357】

X<sup>1</sup> は、m が 1 である場合は CR<sup>1</sup> であり、または m が 0 である場合は N であり；

X<sup>2</sup> は、O、-NH、-CH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、NH-SO<sub>2</sub>；CH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルまたは-NR<sup>2</sup> であり；

X<sup>3</sup> は、直接結合、O、-NH、-CH<sub>2</sub>、CO、-CH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、SO<sub>2</sub>NH、-CO-NH-または-NR<sup>3</sup> であり；

X<sup>4</sup> は、直接結合、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> または CH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり；

X<sup>5</sup> は、直接結合、O、S、SO<sub>2</sub>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルオキシ、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニルオキシ、-R<sup>7</sup>-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、および (C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル-R<sup>7</sup>であり、ここで R<sup>7</sup> は、直接結合、O、S、SO<sub>2</sub>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルオキシ、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニルオキシであり；さらに X<sup>5</sup> が、-R<sup>7</sup>-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール-R<sup>7</sup>、-R<sup>7</sup>-(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、および (C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル-R<sup>7</sup>と定義される場合、(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>) シクロアルキル、(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>) アリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル基は、ハロ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルケニル、アミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) ジアルキルアミノ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ、O(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub> シクロアルキル)、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、ニトロ、CN、OH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルオキシ、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) ハロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキル、R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO-（ここで、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、それぞれ独立に、水素および (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択され、または R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は

30

40

50

、それらが結合する窒素と一緒にあって、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたは(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基(場合により、1～3個のハロ基によって置換される)、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルスルホニル(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシおよび(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)を形成することができる)；

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；もしくは(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル；および

10

ハロ、ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；もしくは(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ

からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換され；

#### 【0358】

Rは、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルであり；

20

R<sup>1</sup>は、H、CN、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル、または(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、-H、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル(場合により、ハロゲン、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、ハロ(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールおよびハロ(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される)であり、または場合により、X<sup>2</sup>が-NR<sup>2</sup>であり、X<sup>3</sup>が-NR<sup>3</sup>である場合、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ハロゲン、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、ハロ(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールおよびハロ(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールから選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される非芳香族複素環を形成することができ；

30

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、独立に、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環もしくはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；

R<sup>6</sup>は、-H、ハロゲン、-CN、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールオキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル(場合により、1～4個のハロまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルによって置換される)であり；

A<sup>1</sup>は、(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)アルキニル；(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル[場合により、ハロ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル(場合により、1～3個のハロによって置換される)；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル、アミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)ジアルキルアミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、ニトロ、CN、-OH、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ(場合により、1～3個のハロによって置換される)；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニルおよび(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される]であり；

40

A<sup>2</sup>は、H、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)

50

ヘテロシクロアルキル〔場合により、ハロ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル(場合により、1～3個のハロによって置換される)；(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル、アミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)ジアルキルアミノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、O(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル)、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ニトロ、CN、OH、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ(場合により、1～3個のハロによって置換される)；(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)ハロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- (ここで、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素および(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から選択され、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それらが結合する窒素と一緒にあって、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたは(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基(場合により、1～3個のハロ基によって置換される)、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルスルホニル(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシおよび(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)を形成することができる)；

10

ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；もしくは(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル；

20

またはヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；もしくは(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ

からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される]であり；

#### 【0359】

ただし、n+t+y+zの合計は、6以下であり；

ただし、pが0である場合；X<sup>2</sup>はNH-SO<sub>2</sub>であり、X<sup>3</sup>はNHであり；

ただし、nが1であり；tが0であり；yが1であり；zが1であり；X<sup>2</sup>がNHであり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；A<sup>2</sup>がHであり、X<sup>5</sup>が直接結合である場合；A<sup>1</sup>は、非置換フェニル、ハロフェニルまたはイソプロペニルフェニルではなく；

30

ただし、nが1であり；tが0であり；yが1であり；zが1であり；X<sup>2</sup>がOであり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり、X<sup>5</sup>が直接結合であり；A<sup>2</sup>がHであり、R<sup>4</sup>がHである場合、R<sup>5</sup>はシクロヘキシルではなく；

ただし、nが1であり；tが0であり；yが1であり；zが1であり；X<sup>2</sup>がNHであり；EがOであり；X<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、共に水素であり；A<sup>2</sup>がHであり、X<sup>5</sup>が直接結合である場合；A<sup>1</sup>は非置換フェニルではなく；

ただし、X<sup>3</sup>が、O、-NH、-CH<sub>2</sub>、CO、-CH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、SO<sub>2</sub>NH、-CO-NH-または-NR<sup>3</sup>であり；X<sup>4</sup>が、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>またはCH<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>である場合、A<sup>2</sup>は、(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル〔(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- (ここで、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ独立に、水素および(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から選択され、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それらが結合する窒素と一緒にあって、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルまたは(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル基(場合により、1～3個のハロ基によって置換される)、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルスルホニル(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシおよび(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)を形成することができる)；

40

50

ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；もしくは(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル；

またはヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；もしくは(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル

10

オキシ  
からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される]でなくてはならない}について言及する。

#### 【0360】

本発明はさらに、nが1であり；tが1であり；yが1であり、zが1である、式Iの化合物に関する。

#### 【0361】

本発明はさらに、nが2であり；tが0であり；yが1であり、zが1である、式Iの化合物に関する。

#### 【0362】

20

本発明はさらに、nが2であり；tが1であり；yが1であり、zが1である、式Iの化合物に関する。

#### 【0363】

本発明はさらに、nが3であり；tが0であり；yが1であり、zが1である、式Iの化合物に関する。

#### 【0364】

本発明はさらに、nが1であり；tが2であり；yが1であり、zが1である、式Iの化合物に関する。

#### 【0365】

本発明はさらに、nが1であり；tが0であり；yが1であり、zが0である、式Iの化合物に関する。

30

#### 【0366】

本発明はさらに、nが1であり；tが1であり；yが1であり、zが0である、式Iの化合物に関する。

#### 【0367】

本発明はさらに、nが2であり；tが0であり；yが1であり、zが0である、式Iの化合物に関する。

#### 【0368】

本発明はさらに、nが2であり；tが1であり；yが1であり、zが0である、式Iの化合物に関する。

40

#### 【0369】

本発明はさらに、nが3であり；tが0であり；yが1であり、zが0である、式Iの化合物に関する。

#### 【0370】

本発明はさらに、nが1であり；tが2であり；yが1であり、zが0である、式Iの化合物に関する。

#### 【0371】

本発明はさらに、nが1であり；tが1であり；yが2であり、zが0である、式Iの化合物に関する。

#### 【0372】

50

本発明はさらに、 $n$ が2であり； $t$ が0であり； $y$ が2であり、 $z$ が0である、式Iの化合物に関する。

【0373】

本発明はさらに、 $m$ が0であり、 $X^1$ がNである、式Iの化合物に関する。

【0374】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり、 $X^3$ がNHである、式Iの化合物に関する。

【0375】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり、 $X^3$ がNHである、式Iの化合物に関する。

10

【0376】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり、 $X^3$ が $CH_2$ である、式Iの化合物に関する。

【0377】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり、 $X^3$ がNHである、式Iの化合物に関する。

【0378】

本発明はさらに、 $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^1$ がNHであり、 $X^3$ がNHである、式Iの化合物に関する。

【0379】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり、 $X^3$ がCO-NHである、式Iの化合物に関する。

20

【0380】

本発明はさらに、 $m$ が1であり； $p$ が0であり； $X^2$ がNH-SO<sub>2</sub>であり、 $X^3$ がNHである、式Iの化合物に関する。

【0381】

本発明はさらに、 $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環もしくはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成する、式Iの化合物に関する。

30

【0382】

本発明はさらに、 $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環もしくはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し、さらに $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環を形成する、式Iの化合物に関する。

【0383】

本発明はさらに、 $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環もしくはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し、さらに $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環を形成し、さらに $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロシクロプロピル環を形成する、式Iの化合物に関する。

40

【0384】

本発明はさらに、 $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、またはそれらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環もしくはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し、さらに $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成する、式Iの化合物に関する。

50

## 【0385】

本発明はさらに、 $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0386】

本発明はさらに、 $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり、さらに $A^1$ が、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジン、ピミリジン、ピリダジン、インドール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾールまたはベンゾイソオキサゾールである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0387】

本発明はさらに、 $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

## 【0388】

本発明はさらに、 $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり、さらに $A^1$ が、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、バルビツリル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジン-3-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジアニル、モルホリニル、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピペリジン-3-オニル、クロマニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、1, 4-ジオキサニル、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタニル、オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル2-アザスピロ[4. 4]ノナニル、7-オキサ-1-アザスピロ[4. 4]ノナニル、7-アザビシクロ[2. 2. 2]ヘプタニル、オクタヒドロ-1H-インドリル、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン、2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン、アゼパン、1, 4-ジアゼパン、3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、7-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタンまたは6-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタンである、式Iの化合物に関する。

20

30

## 【0389】

本発明はさらに、 $A^1$ がベンゾ( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0390】

本発明はさらに、 $A^1$ がベンゾ( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり、さらに $A^1$ が、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ダイオキシシまたは2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソールである、式Iの化合物に関する。

## 【0391】

本発明はさらに、 $X^5$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

## 【0392】

本発明はさらに、 $X^5$ が $CR^4R^5$ である、式Iの化合物に関する。

## 【0393】

本発明はさらに、 $X^5$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれメチル

50



である、式 I の化合物に関する。

【0394】

本発明はさらに、 $X^5$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0395】

本発明はさらに、 $X^5$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環を形成し、 $X^5$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロシクロプロピル環を形成する、式 I の化合物に関する。

10

【0396】

本発明はさらに、 $X^5$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成する、式 I の化合物に関する。

【0397】

本発明はさらに、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0398】

本発明はさらに、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0399】

本発明はさらに、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり、さらに  $A^2$  がピリジンである、式 I の化合物に関する。

20

【0400】

本発明はさらに、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0401】

本発明はさらに、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり、さらに  $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり、さらに  $A^2$  が、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、メチレンジオキシル、クロメニル、バルビツリル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジン-3-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジニル、モルホリニル、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピペリジン-3-オニル、クロマニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、1, 4-ジオキサニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル 2-アザスピロ [4. 4] ノナニル、7-オキサ-1-アザースピロ [4. 4] ノナニル、7-アザビシクロ [2. 2. 2] ヘプタニルまたはオクタヒドロ-1H-インドリルである、式 I の化合物に関する。

30

40

【0402】

本発明はさらに、 $A^2$  がベンゾ ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0403】

本発明はさらに、 $A^2$  が、ベンゾ ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり、さらに

50

A<sup>2</sup>が、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ダイオキシシンまたは2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソールである、式 I の化合物に関する。

【0404】

本発明はさらに、R<sup>1</sup>が水素またはメチルである、式 I の化合物に関する。

【0405】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

10

【0406】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

20

【0407】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0408】

30

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0409】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が (C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が (C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

40

【0410】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素また

50

はメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

【0411】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

10

【0412】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

【0413】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

【0414】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

【0415】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

40

【0416】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

【0417】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOで

50

あり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

**【0418】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

10

**【0419】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

**【0420】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0421】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

30

**【0422】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

40

**【0423】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり；EがOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

50

## 【0424】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0425】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0426】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0427】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0428】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0429】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがSであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0430】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがSであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>

50

～C<sub>1 2</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0431】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が S であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が NH であり; X<sup>4</sup> が C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

10

【0432】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が S であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が NH であり; X<sup>4</sup> が C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0433】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が S であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が NH であり; X<sup>4</sup> が C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

20

【0434】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が S であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が NH であり; X<sup>4</sup> が C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

30

【0435】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が S O<sub>2</sub> であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が NH であり; X<sup>4</sup> が C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>1 0</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

40

【0436】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が S O<sub>2</sub> であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が NH であり; X<sup>4</sup> が C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>1 2</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0437】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が C R<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が S O

50

$_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0438】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

#### 【0439】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

20

#### 【0440】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_2 \sim C_9$ ）ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0441】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

30

#### 【0442】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

40

#### 【0443】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（

50

C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0444】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が N であり; m が 0 であり; E が O であり; X<sup>3</sup> が NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0445】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が N であり; m が 0 であり; E が O であり; X<sup>3</sup> が NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0446】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が N であり; m が 0 であり; E が O であり; X<sup>3</sup> が NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0447】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が CR<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が CO-NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0448】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が CR<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が CO-NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0449】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が CR<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が CO-NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>) アリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0450】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 また

10

20

30

40

50



は1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0451】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

10

**【0452】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

20

**【0453】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

**【0454】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0455】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

40

**【0456】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1で

50

あり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

**【0457】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

**【0458】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

**【0459】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

30

**【0460】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

**【0461】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

**【0462】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>お

50

よび  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

**【0463】**

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が  $CH_2$  であり； $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

10

**【0464】**

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が  $CH_2$  であり； $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

20

**【0465】**

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が  $CH_2$  であり； $X^3$  が NH であり； $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

**【0466】**

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が  $CH_2$  であり； $X^3$  が NH であり； $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

30

**【0467】**

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が  $CH_2$  であり； $X^3$  が NH であり； $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

40

**【0468】**

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が  $CH_2$  であり； $X^3$  が NH であり； $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、

50

$A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

【0469】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $S$  であり ;  $X^2$  が  $NH$  であり ;  $X^3$  が  $NH$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

10

【0470】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $S$  であり ;  $X^2$  が  $NH$  であり ;  $X^3$  が  $NH$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0471】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $S$  であり ;  $X^2$  が  $NH$  であり ;  $X^3$  が  $NH$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

20

【0472】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $S$  であり ;  $X^2$  が  $NH$  であり ;  $X^3$  が  $NH$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

30

【0473】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $SO_2$  であり ;  $X^2$  が  $NH$  であり ;  $X^3$  が  $NH$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

40

【0474】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $SO_2$  であり ;  $X^2$  が  $NH$  であり ;  $X^3$  が  $NH$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0475】

50

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0476】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0477】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $N$ であり； $m$ が0であり； $E$ が $O$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

#### 【0478】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $N$ であり； $m$ が0であり； $E$ が $O$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

#### 【0479】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $N$ であり； $m$ が0であり； $E$ が $O$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0480】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $N$ であり； $m$ が0であり； $E$ が $O$ であり； $X^3$ が $NH$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、 $O$ または $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0481】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $O$ であり； $X^2$ が $NH$ であり； $X^3$ が $CO-NH$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シ

10

20

30

40

50

クロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり;  $X^5$  が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

**【0482】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が  $CO-NH$  であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

10

**【0483】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が  $CO-NH$  であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

20

**【0484】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が  $CO-NH$  であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

**【0485】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $p$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が O であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^1$  が H であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

30

**【0486】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $p$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が O であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^1$  が H であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

40

**【0487】**

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $p$  が 1 であり;  $E$  が O であり;  $X^2$  が O であり;  $X^3$  が NH であり;  $R^1$  が H であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ

50

環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0488】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

**【0489】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

**【0490】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0491】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

**【0492】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

40

**【0493】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまた

50

は  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0494】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $O$  であり ;  $X^2$  が  $NH$  であり ;  $X^3$  が  $CH_2$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0495】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $O$  であり ;  $X^2$  が  $NH$  であり ;  $X^3$  が  $CH_2$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0496】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $O$  であり ;  $X^2$  が  $NH$  であり ;  $X^3$  が  $CH_2$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0497】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $O$  であり ;  $X^2$  が  $CH_2$  であり ;  $X^3$  が  $NH$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0498】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $O$  であり ;  $X^2$  が  $CH_2$  であり ;  $X^3$  が  $NH$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0499】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり ;  $t$  が 0、1 または 2 であり ;  $y$  が 0 または 1 であり ;  $z$  が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ;  $m$  が 1 であり ;  $E$  が  $O$  であり ;  $X^2$  が  $CH_2$  であり ;  $X^3$  が  $NH$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロシクロアルキルであり ;  $X^5$  が直接結合、 $O$  または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。



## 【0500】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0501】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがSであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0502】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがSであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0503】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがSであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0504】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがSであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0505】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがSであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0506】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0また

50

は1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0507】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

**【0508】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

**【0509】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

**【0510】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ がNであり；mが0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0511】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ がNであり；mが0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

**【0512】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ がNであり；mが0であり；EがOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

50

C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0513】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が N であり; m が 0 であり; E が O であり; X<sup>3</sup> が NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

10

【0514】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が CR<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が CO-NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0515】

20

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が CR<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が CO-NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0516】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が CR<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が CO-NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

30

【0517】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が CR<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が NH であり; X<sup>3</sup> が CO-NH であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立にメチルであり; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロシクロアルキルであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

40

【0518】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり; t が 0、1 または 2 であり; y が 0 または 1 であり; z が 0、1 または 2 であり; X<sup>1</sup> が CR<sup>1</sup> であり; m が 1 であり; p が 1 であり; E が O であり; X<sup>2</sup> が O であり; X<sup>3</sup> が NH であり; R<sup>1</sup> が H であり; X<sup>4</sup> が CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、ここで R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルキル環またはスピロ (C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>) シクロアルコキシ環を形成し; R<sup>6</sup> が水素またはメチルであり; A<sup>1</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリールであり; X<sup>5</sup> が直接結合、O または CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> であり、A<sup>2</sup> が (C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>) ヘテロアリール

50

である、式 I の化合物に関する。

【0519】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; p が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が O であり ;  $X^3$  が NH であり ;  $R^1$  が H であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0520】

10

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が NH であり ;  $X^3$  が NH であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0521】

20

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が NH であり ;  $X^3$  が NH であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0522】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が NH であり ;  $X^3$  が  $CH_2$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

30

【0523】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が NH であり ;  $X^3$  が  $CH_2$  であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

40

【0524】

本発明はさらに、n が 1 ; 2 または 3 であり ; t が 0、1 または 2 であり ; y が 0 または 1 であり ; z が 0、1 または 2 であり ;  $X^1$  が  $CR^1$  であり ; m が 1 であり ; E が O であり ;  $X^2$  が  $CH_2$  であり ;  $X^3$  が NH であり ;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し ;  $R^6$  が水素またはメチルであり ;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり ;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

50

## 【0525】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0526】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

## 【0527】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0528】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0529】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0530】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0531】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり

50

； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0532】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CO-NH$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

**【0533】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CO-NH$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

**【0534】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0535】**

30

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0536】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールである、式Iの化合物に関する。

40

**【0537】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $p$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR$

50

$R^4$   $R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

#### 【0538】

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が NH であり； $X^4$  が  $CR^4 R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

10

#### 【0539】

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が NH であり； $X^4$  が  $CR^4 R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

20

#### 【0540】

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が NH であり； $X^4$  が  $CR^4 R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

#### 【0541】

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が NH であり； $X^4$  が  $CR^4 R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールである、式 I の化合物に関する。

30

#### 【0542】

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が  $CH_2$  であり； $X^4$  が  $CR^4 R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

40

#### 【0543】

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が  $CH_2$  であり； $X^4$  が  $CR^4 R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_6 \sim C_{12}$ ) アリールであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

50

## 【0544】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリーールである、式Iの化合物に関する。

## 【0545】

10

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリーールである、式Iの化合物に関する。

## 【0546】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリーールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0547】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリーールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)アリーールである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0548】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリーールである、式Iの化合物に関する。

40

## 【0549】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がCH<sub>2</sub>であり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>)アリーールである、式Iの化合物に関する。

## 【0550】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0また

50



は1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

#### 【0551】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

#### 【0552】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

20

#### 【0553】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0554】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

#### 【0555】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が（ $C_6 \sim C_{12}$ ）アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

#### 【0556】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；Eが $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルキル環またはスピロ（ $C_3 \sim C_{10}$ ）シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素ま

50

たはメチルであり； $A^1$ が $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールである、式Iの化合物に関する。

#### 【0557】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ が $SO_2$ であり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_3 \sim C_{10})$ アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールである、式Iの化合物に関する。

10

#### 【0558】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル環またはスピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

#### 【0559】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

#### 【0560】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル環またはスピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールである、式Iの化合物に関する。

30

#### 【0561】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ がNであり； $m$ が0であり； $E$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールである、式Iの化合物に関する。

40

#### 【0562】

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がCO-NHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル環またはスピロ $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が $(C_6 \sim C_{12})$ アリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

#### 【0563】

50

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>)アリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0564】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

10

**【0565】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>)アリールである、式Iの化合物に関する。

20

**【0566】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

**【0567】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0568】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；R<sup>1</sup>がHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

40

**【0569】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0また

50

は1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり； $X^3$ がNHであり； $R^1$ がHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0570】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

10

**【0571】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

**【0572】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

30

**【0573】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

**【0574】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

40

**【0575】**

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOで

50

あり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0576】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

10

**【0577】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ がNHであり； $X^3$ が $CH_2$ であり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

20

**【0578】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0579】**

30

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

**【0580】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル環またはスピロ( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり； $X^5$ が直接結合、Oまたは $CR^4R^5$ であり、 $A^2$ が( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

40

**【0581】**

本発明はさらに、 $n$ が1；2または3であり； $t$ が0、1または2であり； $y$ が0または1であり； $z$ が0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり； $m$ が1であり； $E$ がOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり； $X^3$ がNHであり； $X^4$ が $CR^4R^5$ であり、ここで $R^4$ および $R^5$ が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$ が水素またはメチルであり； $A^1$ が(C

50

$_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

【0582】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が S であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

10

【0583】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が S であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

【0584】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が S であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

20

【0585】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が S であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

30

【0586】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が  $SO_2$  であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

40

【0587】

本発明はさらに、 $n$  が 1 ; 2 または 3 であり;  $t$  が 0、1 または 2 であり;  $y$  が 0 または 1 であり;  $z$  が 0、1 または 2 であり;  $X^1$  が  $CR^1$  であり;  $m$  が 1 であり;  $E$  が  $SO_2$  であり;  $X^2$  が NH であり;  $X^3$  が NH であり;  $X^4$  が  $CR^4R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり;  $R^6$  が水素またはメチルであり;  $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり;  $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

50

## 【0588】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがSO<sub>2</sub>であり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0589】

10

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがSO<sub>2</sub>であり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0590】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がNであり；mが0であり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>9</sub>)シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

20

## 【0591】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がNであり；mが0であり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルである、式Iの化合物に関する。

30

## 【0592】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がNであり；mが0であり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素と一緒に、スピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキル環またはスピロ(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ環を形成し；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0593】

40

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がNであり；mが0であり；EがOであり；X<sup>3</sup>がNHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立にメチルであり；R<sup>6</sup>が水素またはメチルであり；A<sup>1</sup>が(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルであり；X<sup>5</sup>が直接結合、OまたはCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、A<sup>2</sup>が(C<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>)ヘテロアリールである、式Iの化合物に関する。

## 【0594】

本発明はさらに、nが1；2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり；X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；mが1であり；EがOであり；X<sup>2</sup>がNHであり；X<sup>3</sup>がCO-NHであり；X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここでR

50

<sup>4</sup> および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

#### 【0595】

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が CO-NH であり； $X^4$  が  $CR^4 R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

10

#### 【0596】

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が CO-NH であり； $X^4$  が  $CR^4 R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、スピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキル環またはスピロ ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルコキシ環を形成し； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

20

#### 【0597】

本発明はさらに、 $n$  が 1；2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 または 1 であり； $z$  が 0、1 または 2 であり； $X^1$  が  $CR^1$  であり； $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり； $X^3$  が CO-NH であり； $X^4$  が  $CR^4 R^5$  であり、ここで  $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立にメチルであり； $R^6$  が水素またはメチルであり； $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルであり； $X^5$  が直接結合、O または  $CR^4 R^5$  であり、 $A^2$  が ( $C_2 \sim C_9$ ) ヘテロアリールである、式 I の化合物に関する。

#### 【0598】

本発明はさらに、 $A^1$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

30

#### 【0599】

本発明はさらに、 $A^2$  が ( $C_3 \sim C_{10}$ ) シクロアルキルである、式 I の化合物に関する。

#### 【0600】

本発明はさらに、

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル [2- (2, 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル) プロパン-2-イル] カルバメート；

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル {2- [4- (1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) フェニル] プロパン-2-イル} カルバメート；

40

1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナ-4-イル {1- [5- (4-フルオロフェニル) ピリジン-2-イル] シクロプロピル} カルバメート；

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル {1- [3- (4-フルオロフェノキシ) フェニル] シクロプロピル} カルバメート；

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル {1- [4- (1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル) フェニル] シクロプロピル} カルバメート；

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル [1- (4'-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-4-イル) シクロプロピル] カルバメート；

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル [3- (4'-フルオロビフェニル-4-イル) オキセタン-3-イル] カルバメート；

50



1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル {1- [6- (4-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] シクロプロピル} カルバメート；

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル [3- (4'-フルオロビフェニル-4-イル) ペンタン-3-イル] カルバメート；

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル {2- [2- (4-フルオロフェニル) -2H-インダゾール-6-イル] プロパン-2-イル} カルバメート；

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル {2- [2- (1H-ピロール-1-イル) ピリジン-4-イル] プロパン-2-イル} カルバメート；

1- (3-エチル-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) -3- [1- (4'-フルオロビフェニル-4-イル) シクロプロピル] 尿素；

N- (1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) -N'- [1- (4'-フルオロビフェニル-4-イル) シクロプロピル] エタンジアミド；

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル (1- {4 [ (4, 4ジフルオロシクロヘキシル) オキシ] フェニル} シクロプロピル) カルバメート；

1- (4-メチル-1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナ-4-イル) -3- [1- (5-フェニルピリジン-2-イル) シクロプロピル] 尿素；

1- [1- (4'-フルオロビフェニル-4-イル) シクロプロピル] -1-メチル-3- (3-メチル-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) 尿素；

1- [1- (4'-フルオロビフェニル-4-イル) シクロプロピル] -1-メチル-3- (3-メチル-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) 尿素；

1- {2- [4'- (2-メトキシエトキシ) ビフェニル-4-イル] プロパン-2-イル} -3- (3-メチル-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) 尿素；

2- (1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナ-4-イル) -N- [1- (5-フェニルピリジン-2-イル) シクロプロピル] アセトアミド；

3- (4'-フルオロビフェニル-4-イル) -3-メチル-N- (4-メチル-1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナ-4-イル) ブタンアミド；

N- [2- (ビフェニル-4-イル) プロパン-2-イル] -N'- (3-メチル-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) 硫酸ジアミド；

N- [2- (4'-フルオロビフェニル-4-イル) プロパン-2-イル] -N'- (3-メチル-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) 硫酸ジアミド；

1- (3-ブチル-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) -3- {2- [1- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] プロパン-2-イル} 尿素；

1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル [4- (4-フルオロフェニル) -2-メチルブタ-3-イン-2-イル] カルバメート；

1- (3-ブチル-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-3-イル) -3- [4- (4-フルオロフェニル) -2-メチルブタ-3-イン-2-イル] 尿素；

N- [1- (4'-フルオロビフェニル-4-イル) シクロプロピル] -1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-カルボキサミド；

1- (2- (4'-フルオロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) プロパン-2-イル) -3- (3-メチル-1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) 尿素；

1- (2- (4'-フルオロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) プロパン-2-イル) -3- (4-メチル-1-アザビシクロ [4. 2. 2] デカン-4-イル) 尿素；

1- (2- (4'-フルオロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) プロパン-2-イル) -3- (3-メチル-1-アザビシクロ [4. 2. 2] デカン-3-イル) 尿素；

および

1- (2- (4'-フルオロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) プロパン-2-イル) -3- (5-メチル-1-アザビシクロ [4. 2. 2] デカン-5-イル) 尿素

からなる群から選択される式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグに関する。

10

20

30

40

50

## 【0601】

本発明はさらに、グルコシルセラミド合成酵素（GCS）によって媒介される疾患もしくは障害、またはGCSが関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要としている対象において治療するための医薬組成物であって、有効量の式Iの化合物を対象に投与する工程を含む前記医薬組成物に関する。

## 【0602】

本発明はさらに、グルコシルセラミド合成酵素（GCS）によって媒介される疾患もしくは障害、またはGCSが関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要としている対象において治療する方法であって、有効量の式Iの化合物を対象に投与する工程を含む前記方法に関する。

10

## 【0603】

本発明はさらに、グルコシルセラミド合成酵素（GCS）によって媒介される疾患もしくは障害、またはGCSが関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要としている対象において治療する方法であって、有効量の式Iの化合物を対象に投与する工程を含み、該疾患または障害が癌である前記方法に関する。

## 【0604】

本発明はさらに、グルコシルセラミド合成酵素（GCS）によって媒介される疾患もしくは障害、またはGCSが関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要としている対象において治療する方法であって、有効量の式Iの化合物を対象に投与する工程を含み、該疾患または障害が代謝障害である前記方法に関する。

20

## 【0605】

本発明はさらに、グルコシルセラミド合成酵素（GCS）によって媒介される疾患もしくは障害、またはGCSが関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要としている対象において治療する方法であって、有効量の式Iの化合物を対象に投与する工程を含み、該疾患または障害が神経障害性疾患である前記方法に関する。

## 【0606】

本発明はさらに、グルコシルセラミド合成酵素（GCS）によって媒介される疾患もしくは障害、またはGCSが関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要としている対象において治療する方法であって、有効量の式Iの化合物を対象に投与する工程を含み、該疾患または障害が神経障害性疾患であり、該神経障害性疾患がアルツハイマー病である前記方法に関する。

30

## 【0607】

本発明はさらに、グルコシルセラミド合成酵素（GCS）によって媒介される疾患もしくは障害、またはGCSが関与している疾患もしくは障害をそのような治療を必要としている対象において治療する方法であって、有効量の式Iの化合物を対象に投与する工程を含み、該疾患または障害が神経障害性疾患であり、該神経障害性疾患がパーキンソン病である前記方法に関する。

## 【0608】

本発明はさらに、細胞におけるグルコシルセラミド合成酵素触媒活性の低減をインビトロで誘発する方法であって、細胞を有効量の式Iの化合物と接触させる工程を含む前記方法に関する。

40

## 【0609】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式Iの化合物を対象に投与する工程を含む前記方法に関する。

## 【0610】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式Iの化合物を対象に投与する工程を含み、該リソソーム蓄積症が、スフィンゴ糖脂質経路の欠陥から生じる前記方法に関する。

## 【0611】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって

50

、有効量の式 I の化合物を対象に投与する工程を含み、該リソソーム蓄積症が、スフィンゴ糖脂質経路の欠陥から生じ、該リソソーム蓄積症が、ゴーシェ、ファブリー、GM1ーガングリオシドーシス、GM2 活性化因子欠損、テイーサックスおよびサンドホッフからなる群から選択される前記方法に関する。

【0612】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与する工程を含み、該リソソーム蓄積症が、スフィンゴ糖脂質経路の欠陥から生じ、該リソソーム蓄積症が、ゴーシェ、ファブリー、GM1ーガングリオシドーシス、GM2 活性化因子欠損、テイーサックスおよびサンドホッフからなる群から選択され、該リソソーム蓄積症がファブリーである、前記方法に関する。

10

【0613】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与する工程を含み、さらに治療有効量のリソソーム酵素を対象に投与する工程を含む前記方法に関する。

【0614】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与する工程を含み、さらに治療有効量のリソソーム酵素を対象に投与する工程を含み、該リソソーム酵素が、グルコセレブロシダーゼ、アルファーガラクトシダーゼ A、ヘキソサミニダーゼ A、ヘキソサミニダーゼ B および GM1ーガングリオシドーβーガラクトシダーゼからなる群から選択される前記方法に関する。

20

【0615】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与する工程を含み、さらに治療有効量のリソソーム酵素を対象に投与する工程を含み、該リソソーム酵素がアルファーガラクトシダーゼ A である前記方法に関する。

【0616】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与する工程を含み、さらに治療有効量のリソソーム酵素を対象に投与する工程を含み、治療前に対象が高レベルのリソソーム基質を有する前記方法に関する。

30

【0617】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与する工程を含み、さらに治療有効量のリソソーム酵素を対象に投与する工程を含み、治療前に対象が高レベルのリソソーム基質を有し、治療を受けた対象が、リソソーム酵素または化合物のいずれか単独で治療された対象よりも少ない、尿および血漿中のリソソーム基質を組み合わせた量を有する前記方法に関する。

【0618】

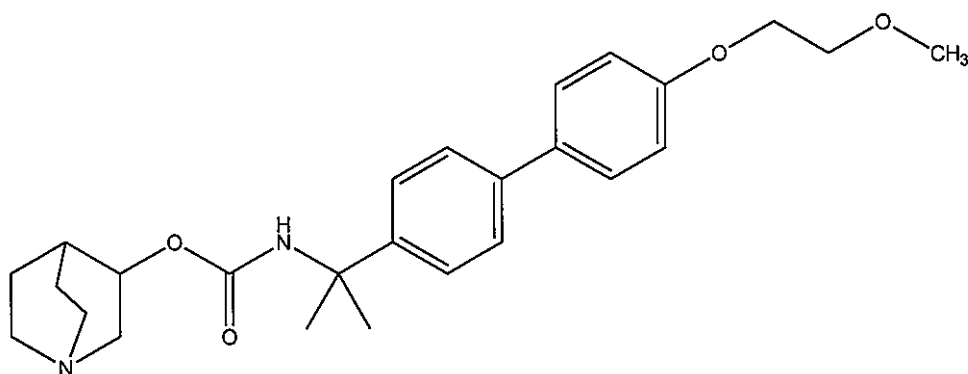
本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、有効量の式 I の化合物を対象に投与する工程を含み、さらに治療有効量のリソソーム酵素を対象に投与する工程を含み、治療前に対象が高レベルのリソソーム基質を有し、治療を受けた対象が、リソソーム酵素または化合物のいずれか単独で治療された対象よりも少ない、尿および血漿中のリソソーム基質を組み合わせた量を有し、該基質が、グロボトリアオシルセラミドおよびリゾーグロボトリアオシルセラミド、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される前記方法に関する。

40

【0619】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象を治療する方法であって、以下の構造式によって表される有効量の式 I の化合物、

【化 1 6】



10

または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグを対象に投与する工程を含む前記方法に関する。

【0620】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象のグルコシルセラミド合成酵素（GCS）活性を低減する方法であって、有効量の式 I の化合物を単独で、または酵素補充療法との併用療法として患者に投与する工程を含む前記方法に関する。

【0621】

本発明はさらに、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象の GCS から導出された物質の蓄積を低減する方法であって、有効量の式 I の化合物を単独で、または酵素補充療法との併用療法として患者に投与する工程を含む前記方法に関する。

20

【0622】

本発明はさらに、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0623】

本発明はさらに、 $X^4$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0624】

本発明はさらに、 $X^3$  および  $X^4$  が、それぞれ独立に直接結合である、式 I の化合物に関する。

30

【0625】

本発明はさらに、 $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が O であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0626】

本発明はさらに、 $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が NH であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0627】

本発明はさらに、 $m$  が 1 であり； $E$  が O であり； $X^2$  が CH<sub>2</sub> であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0628】

本発明はさらに、 $m$  が 1 であり； $E$  が S であり； $X^2$  が NH であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

40

【0629】

本発明はさらに、 $m$  が 0 であり； $E$  が O であり； $X^1$  が NH であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0630】

本発明はさらに、 $m$  が 1 であり； $p$  が 0 であり； $X^2$  が NH-SO<sub>2</sub> であり、 $X^3$  が直接結合である、式 I の化合物に関する。

【0631】

本発明はさらに、 $n$  が 1、2 または 3 であり； $t$  が 0、1 または 2 であり； $y$  が 0 また

50

は1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がOであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

【0632】

本発明はさらに、nが1、2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ がNHであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

【0633】

本発明はさらに、nが1、2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがOであり； $X^2$ が $CH_2$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

10

【0634】

本発明はさらに、nが1、2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；EがSであり； $X^2$ がNHであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

【0635】

本発明はさらに、nが1、2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが0であり；EがOであり； $X^1$ がNHであり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

【0636】

本発明はさらに、nが1、2または3であり；tが0、1または2であり；yが0または1であり；zが0、1または2であり； $X^1$ が $CR^1$ であり；mが1であり；pが0であり； $X^2$ が $NH-SO_2$ であり、 $X^3$ が直接結合である、式Iの化合物に関する。

20

【0637】

本発明はさらに、 $X^5$ が直接結合、O、S、 $SO_2$ 、 $CR^4R^5$ ；( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルオキシ、( $C_1 \sim C_6$ )アルケニルまたは( $C_1 \sim C_6$ )アルケニルオキシである、式Iの化合物に関する。

【0638】

本発明はさらに、 $A^2$ が、H、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、( $C_6 \sim C_{12}$ )アリール、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリール、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル[場合により、ハロ、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル(場合により、1～3個のハロによって置換される)；( $C_1 \sim C_6$ )アルケニル、アミノ、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ、( $C_1 \sim C_6$ )ジアルキルアミノ、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、O( $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、( $C_3 \sim C_6$ )シクロアルコキシ、ニトロ、CN、OH、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルオキシ(場合により、1～3個のハロによって置換される)；( $C_3 \sim C_6$ )シクロアルキル、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシカルボニル、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルカルボニル、または( $C_1 \sim C_6$ )ハロアルキルからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換される]である、式Iの化合物に関する。

30

【0639】

本発明はさらに、 $X^3$ が、O、 $-NH$ 、 $-CH_2-$ 、CO、 $-CH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $SO_2NH$ 、 $-CO-NH-$ または $-NR^3$ であり； $X^4$ が、 $CR^4R^5$ 、 $CH_2CR^4R^5$ または $CH_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CR^4R^5$ であり； $A^2$ が、( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、( $C_6 \sim C_{12}$ )アリール、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロアリール、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルまたはベンゾ( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルであり、 $A^2$ が、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル、 $R^8R^9N-CO-$ (ここで、 $R^8$ および $R^9$ は、それぞれ独立に、水素および( $C_1 \sim C_6$ )アルキルからなる群から選択され、または $R^8$ および $R^9$ は、それらが結合する窒素と一緒にあって、( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキルまたは( $C_2 \sim C_9$ )ヘテロシクロアルキル基(場合により、1～3個のハロ基によって置換される)、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルスルホニル(場合により、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシおよび( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルから選択される1つまたは2つの基によって置換される)を形成することができる)；

40

50

ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；もしくは(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル；

またはヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロアリール(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)；もしくは(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)シクロアルコキシ(場合により、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換される)からなる群から選択される1～4個の置換基で置換される(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルオキシ

10

からなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている、式Iの化合物に関する。

【0640】

本発明はさらに、A<sup>1</sup>がフェニルである、式Iの化合物に関する。

【0641】

本発明はさらに、X<sup>5</sup>が直接結合である、式Iの化合物に関する。

【0642】

本発明はさらに、A<sup>2</sup>が、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシによって置換されるフェニルである、式Iの化合物に関する。

20

【0643】

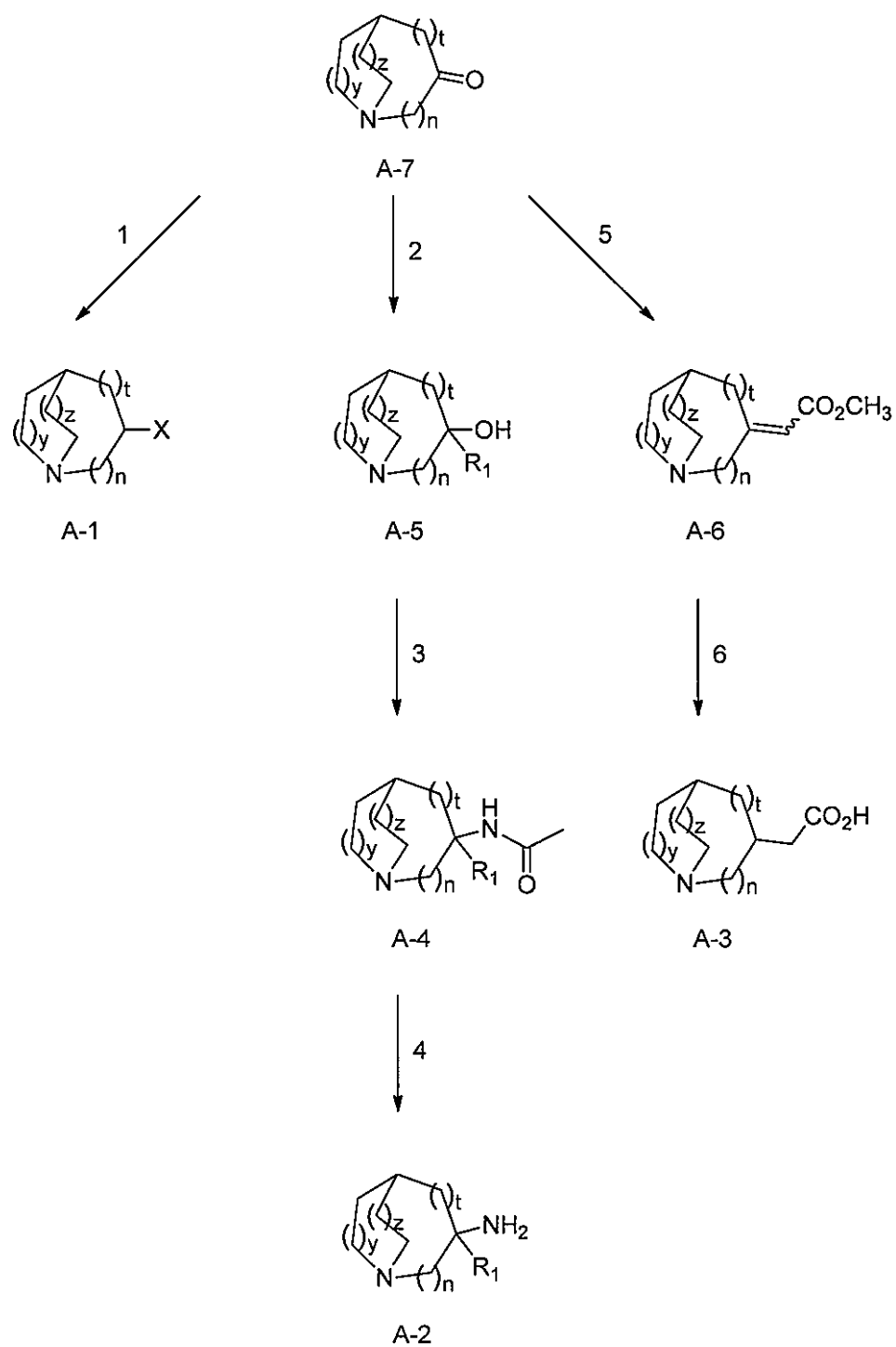
本発明はさらに、A<sup>1</sup>が、ハロによって場合により置換されるピペリジンである、式Iの化合物に関する。

【0644】

本発明はさらに、X<sup>5</sup>が、ハロによって場合により置換されるピリミジンである、式Iの化合物に関する。

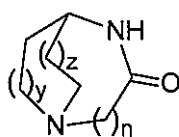
【0645】

【化 1 7】

製造物 A

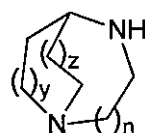
【0 6 4 6】

【化 1 8】

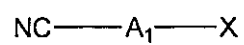
製造物 B

B-2

1

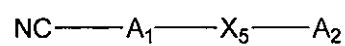


B-1

製造物 C

C-4

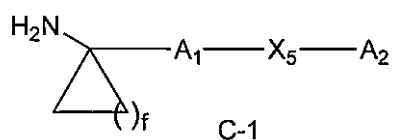
1



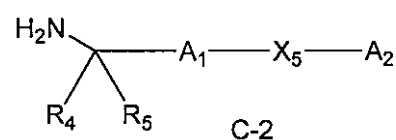
C-3

2

3



C-1

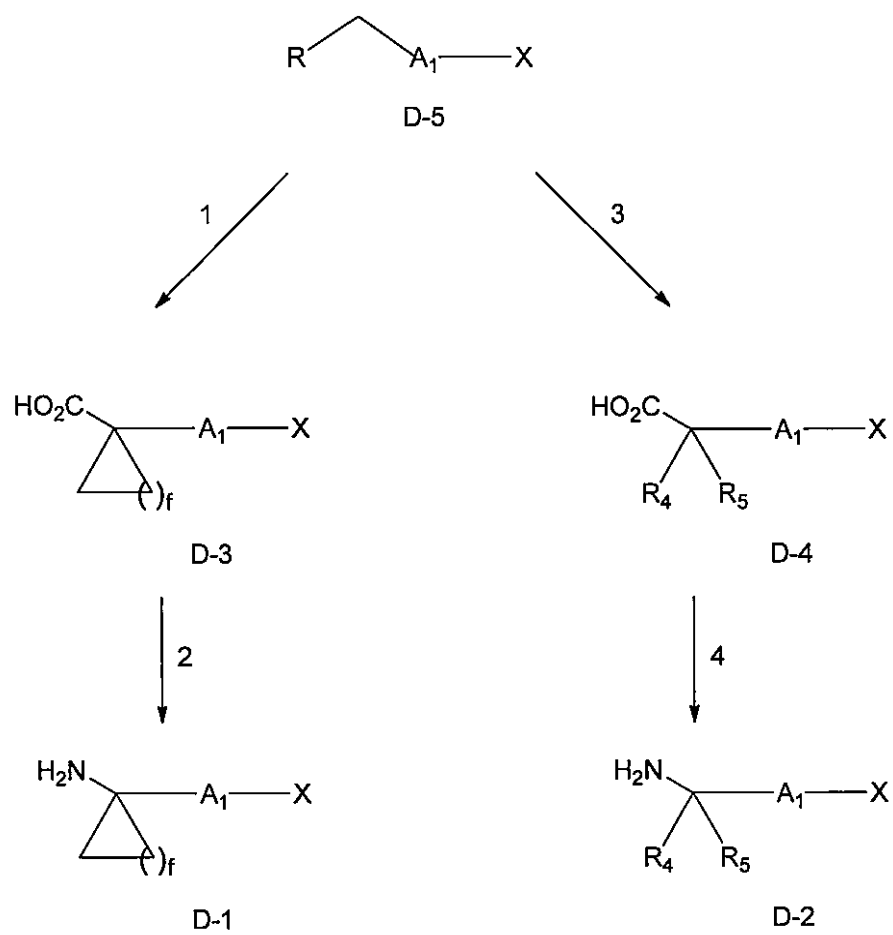


C-2

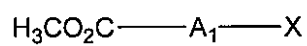
【 0 6 4 7 】



【化 1 9】

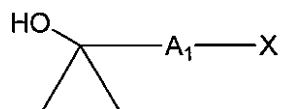
製造物 D

【化 2 0】

製造物 E

E-2

1



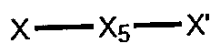
E-1

2

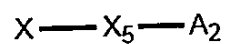
D-2

【 0 6 4 9】

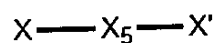
【化 2 1】

製造物 F

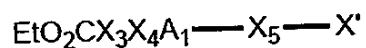
1



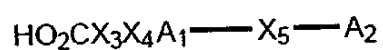
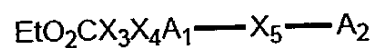
2



2



1



F-1

10

20

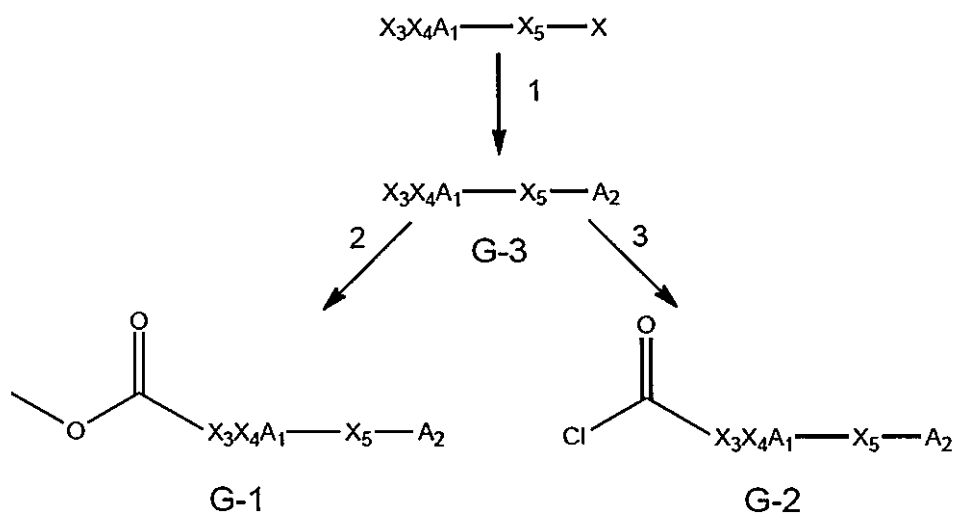
30

40

50

【0650】

【化22】

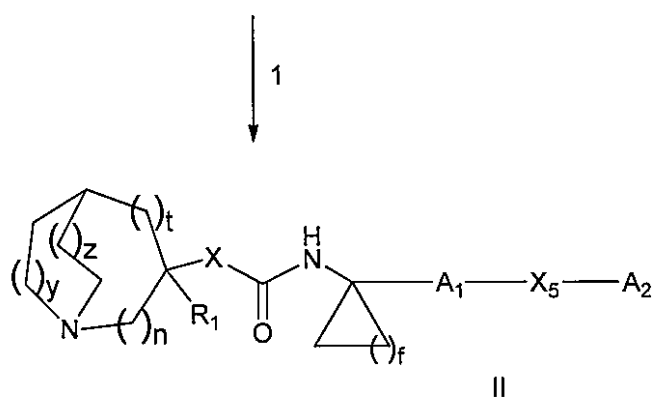
製造物 G

【0651】

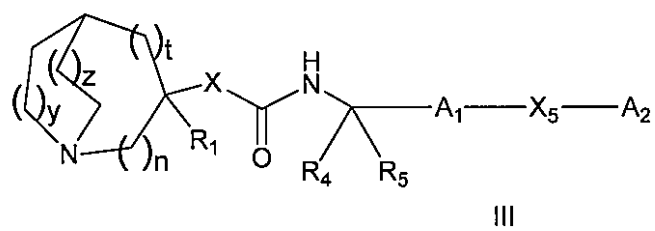
【化23】

スキーム 1

A-1 または A-2



または

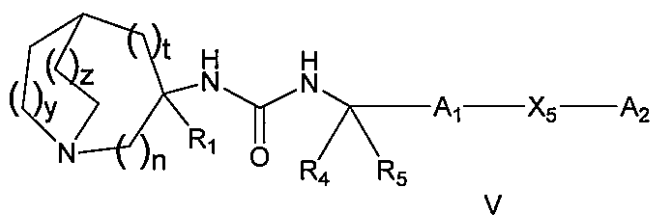
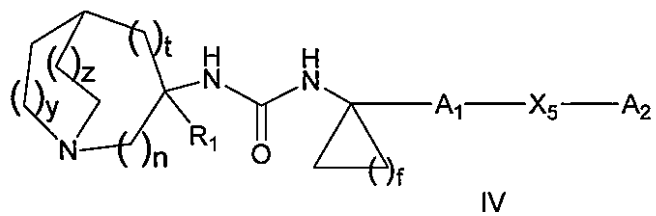
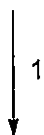


【0652】

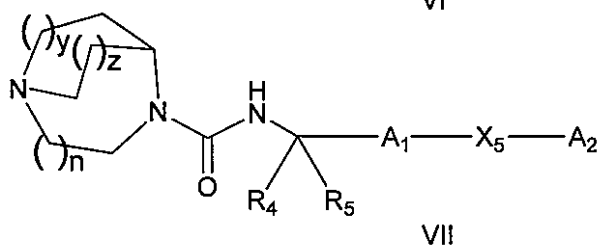
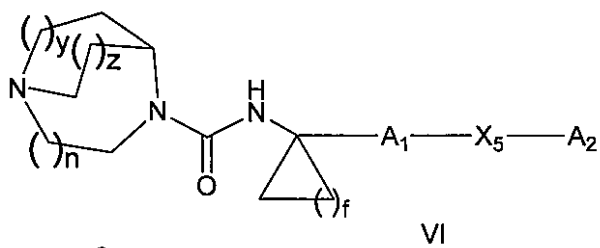
【化 2 4】

## スキーム 2

A-1 または A-2 または B-1



または

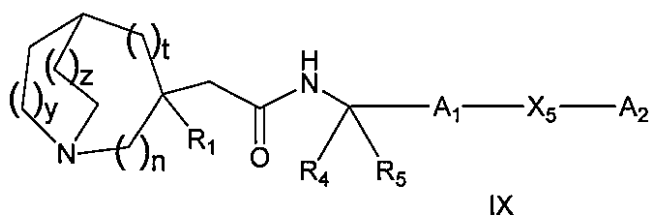
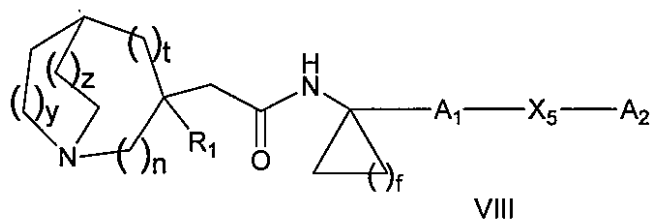
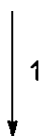


【 0 6 5 3 】

【化 2 5】

## スキーム 3

A-3



【0 6 5 4】

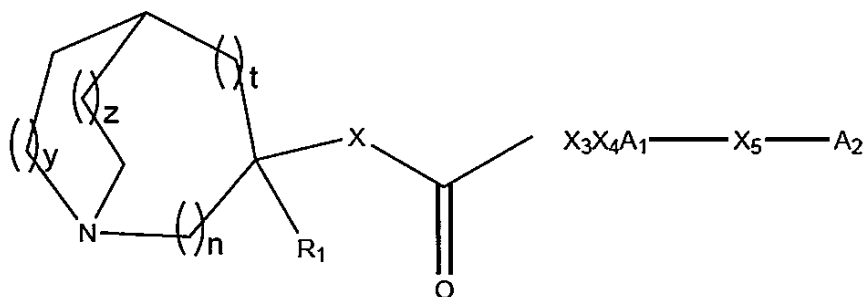
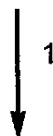
【化 2 6】

## スキーム 4

A-1

または

A-2



【0 6 5 5】

製造物 A の反応 1 では、式 A-7 の化合物を、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒中、還元剤、好ましくは水素化リチウムアルミニウムで還元することによって、対応

10

20

30

40

50

する式A-1の化合物(XはOHである)に変換する。反応物を、0℃～室温で約15分間～約2時間、好ましくは約30分間攪拌する。あるいは、式A-7の化合物を、水素約1気圧の下で、触媒、好ましくは白金酸化物およびメタノールまたはエタノールなどの極性溶媒が存在する状態で、2時間～6時間、好ましくは4時間かけて還元することによって、対応する式A-1の化合物(XはOHである)に変換する。あるいは、式A-7の化合物を、エタノール、メタノール、イソプロパノール、好ましくはイソプロパノールなどの極性溶媒中、ヒドロキシルアミン塩酸塩および酢酸ナトリウムと反応させることによって、対応する式A-1の化合物(XはNHである)に変換する。反応混合物を、50～80℃の温度で2時間～7時間、好ましくは3時間攪拌する。その後、先の通り形成された化合物を、エタノール、メタノール、プロパノール、好ましくはn-プロパノールなどの極性プロトン性溶媒中、還元剤、好ましくは金属ナトリウムを用いて式A-1の化合物に変換する。反応物を、50～80℃、好ましくは溶媒の還流温度で終夜攪拌する。

10

**【0656】**

製造物Aの反応2では、R1-臭化マグネシウムのエーテル溶液を、A-7のエーテルなどの非プロトン性溶媒溶液に、約-60℃～約-90℃、好ましくは約-78℃の温度で約1時間～約4時間、好ましくは約2時間かけて添加することによって、式A-7の化合物を、対応する式A-5の化合物(R1、nおよびzは、先に定義の通りである)に変換する。あるいは、式A-7の化合物をR1-リチウムと反応させて、式A-5の化合物を得ることもできる。

**【0657】**

20

製造物Aの反応3では、式A-5の化合物を、アセトニトリルが存在する状態で強酸、好ましくは硫酸で処理することによって、対応する式A-4の化合物(R1、nおよびzは、先に定義の通りである)に変換する。反応物を終夜室温で攪拌する。

**【0658】**

製造物Aの反応4では、式A-4の化合物を、酸、好ましくは塩酸で処理することによって、対応する式A-3の化合物(R1、nおよびzは、先に定義の通りである)に変換する。反応物を、18時間～72時間、好ましくは24時間かけて還流状態で攪拌し、水酸化ナトリウムなどの無機塩基水溶液で処理することによってpH=8の塩基性にする。

**【0659】**

製造物Aの反応5では、式A-7の化合物を、トリフェニルホスホニウムイリドと反応させることによって、対応する式A-6の化合物(R1、nおよびzは、先に定義の通りである)に変換して、対応する式A-6のアルケン化合物を得る。反応物を終夜室温で攪拌する。

30

**【0660】**

製造物Aの反応6では、式A-6の化合物を、水素約1気圧の下で、触媒、好ましくは炭素上パラジウム、およびメタノール、エタノールまたは酢酸エチルなどの極性溶媒が存在する状態で還元することによって、対応する式A-3の化合物(R1、nおよびzは、先に定義の通りである)に変換する。反応物を、室温で約2時間～約24時間、好ましくは約18時間攪拌する。その後、こうして形成された化合物を、テトラヒドロフラン、メタノールおよび水などの溶媒混合物中、塩基、好ましくは水酸化リチウムで処理して、A-3の化合物を得る。反応物を終夜室温で攪拌する。

40

**【0661】**

製造物Bの反応1では、式B-2の化合物を、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒中、還元剤、好ましくは水素化リチウムアルミニウムで還元することによって、対応する式B-1の化合物に変換する。反応物を、0℃～室温で約15分間～約2時間、好ましくは約30分間攪拌する。

**【0662】**

製造物Cの反応1では、C-4の化合物を、触媒、好ましくは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)-二塩化物および炭酸カリウムが存在する状態で、ボロン酸と反応させることによって、対応する式C-3の化合物(Xは、臭

50

素または塩素である)に変換する。反応物を、ジメトキシエタンおよび水の混合物中、約 130℃～約 170℃、好ましくは約 150℃の温度で約 15 分間～約 1 時間、好ましくは約 30 分間かけてマイクロ波処理する。あるいは、ジオキサンなどの溶媒を使用して反応を実施し、反応物を、100℃で従来通り加熱しながら終夜攪拌することができる。

#### 【0663】

製造物 C の反応 2 では、臭化エチルマグネシウムを、エーテル中 C-3 およびチタニソプロポキシドの混合物に滴下添加することによって、C-3 の化合物を、対応する式 C-1 の化合物 (f は、1～8 であり、A<sup>1</sup>、X<sup>5</sup> および A<sup>2</sup> は、先に定義の通りである)に変換する。反応物を、約 -50℃～約 -90℃、好ましくは約 -70℃の温度で攪拌する。得られた反応混合物を、約 20℃～約 30℃、好ましくは約 25℃に温め、さらに約 30 分間～約 2 時間、好ましくは約 1 時間攪拌する。次に、ボロントリフルオリドジエチルエーテルを、この混合物に約 20℃～約 30℃、好ましくは約 25℃の温度で滴下添加する。

10

#### 【0664】

製造物 C の反応 3 では、まず、塩化セリウム (I I I) の、テトラヒドロフラン (t e t r a h y r o f u r a n) などの非プロトン性溶媒懸濁液を、室温で約 30 分間～約 2 時間、好ましくは約 1 時間攪拌することによって、C-3 の化合物を、対応する式 C-2 の化合物 (A<sup>1</sup>、X<sup>5</sup> および A<sup>2</sup> は、先に定義の通りである)に変換する。得られた懸濁液を、約 -60℃～約 -90℃、好ましくは約 -78℃の温度に冷却し、有機リチウム剤、好ましくはメチルリチウムのエーテル溶液を添加する。生じる有機セリウム錯体を、約 30 分間～約 2 時間、好ましくは約 1 時間かけて形成させた後、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒中、C-3 を添加する。次に、得られた反応混合物を室温に温め、約 16 時間～約 20 時間、好ましくは約 18 時間攪拌する。

20

#### 【0665】

製造物 D の反応 1 では、D-5 の化合物 (R は、CO<sub>2</sub> E t または C N であり、X は、臭素または塩素である)を、1, 2-ジブロモエタンなどのジハロゲン化アルキルと反応させることによって、対応する式 D-3 の化合物に変換する。その後、こうして形成された化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、グリコールおよび水などの溶媒混合物中、水酸化リチウムまたは水酸化カリウムなどの無機塩基で処理して、D-3 の化合物 (f は、1～8 である)を得る。反応物を 25℃～130℃の温度で終夜攪拌する。あるいは、対応する式 D-3 の化合物 (X は、X<sup>5</sup>-A<sup>2</sup> である)を形成するためには、まず D-5 を、製造物 C の反応 1 で先に論じた手順に従って反応させなければならない。

30

#### 【0666】

製造物 D の反応 2 では、D-3 の化合物を、トルエンなどの非プロトン性溶媒中、トリエチルアミンおよびジフェニルホスホリルアジドなどの塩基と反応させることによって、対応する式 D-1 の化合物に変換する。反応物を、80℃～110℃、好ましくは 110℃の温度にして、15 分間～1 時間、好ましくは 30 分間加熱した。次に、こうして形成された中間体を、60～110℃、好ましくは 90℃において、終夜かけて t e r t -ブチルアルコールで処理する。その後、こうして形成されたカルバメートを、酸性媒体が存在する状態で、好ましくはジクロロメタン中トリフルオロ酢酸を使用して、室温で 30 分間～5 時間、好ましくは 2 時間かけて処理することによって、対応する式 D-1 の化合物 (f は、1～8 である)に変換する。

40

#### 【0667】

製造物 D の反応 3 では、D-5 の化合物 (R は、CO<sub>2</sub> E t または C N であり、X は、臭素または塩素である)を、M e l などのハロゲン化アルキルと反応させることによって、対応する式 D-4 の化合物に変換する。その後、こうして形成された化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、グリコールおよび水などの溶媒混合物中、水酸化リチウムまたは水酸化カリウムなどの無機塩基で処理して、D-4 の化合物を得る。反応物を 25℃～130℃の温度で終夜攪拌する。あるいは、対応する式 D-4 の化合物 (X は、X<sup>5</sup>-A<sup>2</sup> である)を形成するためには、まず D-5 を、製造物 C の反応 1 で先に論じた手順に

50

従って反応させなければならない。

#### 【0668】

製造物Dの反応4では、D-4の化合物を、トルエンなどの非プロトン性溶媒中、トリエチルアミンおよびジフェニルホスホリルアジドなどの塩基と反応させることによって、対応する式D-2の化合物に変換する。反応物を、80℃～110℃、好ましくは110℃の温度にして、15分間～1時間、好ましくは30分間加熱した。次に、こうして形成された中間体を、60～110℃、好ましくは90℃で終夜かけてtert-ブチルアルコールで処理する。その後、こうして形成されたカルバメートを、酸性媒体が存在する状態で、好ましくはジクロロメタン中トリフルオロ酢酸を使用して、室温で30分間～5時間、好ましくは2時間かけて処理することによって、対応する式D-1の化合物に変換する。

10

#### 【0669】

製造物Eの反応1では、式E-2の化合物(Xは、臭化物または塩化物である)を、エーテル中臭化メチルマグネシウムと、約-60℃～約-90℃、好ましくは約-78℃の温度で約30分間～約3時間、好ましくは約2時間反応させることによって、対応する式E-1の化合物に変換する。あるいは、対応する式E-1の化合物(Xは、X5-A2である)を形成するためには、まずE-2を、製造物Cの反応1で先に論じた手順に従って反応させなければならない。

#### 【0670】

製造物Eの反応2では、式E-1の化合物を、クロロアセトニトリルが存在する状態で、強酸、好ましくは硫酸で処理することによって、対応するD-2の化合物に変換する。反応物を終夜室温で攪拌する。その後、こうして形成された化合物を、エタノールなどの極性プロトン性溶媒中、チオ尿素で、80℃において終夜処理して、対応する式D-2の化合物を形成する。あるいは、E-1を、ジクロロメタンなどの非プロトン性溶媒中、ナトリウムアジドおよびトリフルオロ酢酸で、-10℃～室温、好ましくは0℃の温度で処理する。こうして形成された化合物を、テトラヒドロフランおよび水の溶液中、トリフェニルホスフィンが存在する状態で還元して、対応する式D-2の化合物を形成する。反応物を、25～80℃の温度、好ましくは室温で2時間～24時間、好ましくは18時間攪拌する。

20

#### 【0671】

製造Fの反応1では、アリールボロネートまたはアリールボロン酸成分、炭酸ナトリウムおよび[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などの触媒を、ハロゲン化アリール成分の5:1(v/v)ジオキサン/水(約0.15M)または5:1(v/v)N,N-ジメチルホルムアミド溶液に添加する。こうして形成された混合物を、約80℃～約100℃、好ましくは約90℃の温度にして、8時間～約16時間、好ましくは約14時間加熱する。

30

#### 【0672】

製造Fの反応2では、こうして形成された式X-X5-A2の化合物を、(1)遷移金属によって触媒されるカップリング、または(2)ハロゲン化アリールとアミンの間の求核性芳香族置換反応によって、対応する式EtO2CX3X3X4A1-X5-A2の化合物に変換する。

40

#### 【0673】

製造Fの反応3では、こうして形成された式X-X5-A2の化合物を、(1)遷移金属によって触媒されるカップリング、または(2)ハロゲン化アリールとアミンの間の求核性芳香族置換反応によって、対応する式EtO2CX3X3X4A1-X5-X'の化合物に変換する。

#### 【0674】

製造Fの反応4では、アリールボロネートまたはアリールボロン酸成分、炭酸ナトリウムおよび[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などの触媒を、ハロゲン化アリール成分の5:1(v/v)ジオキサン/水(約0

50



． 15 M) または 5 : 1 (v/v) N, N-ジメチルホルムアミド溶液に添加する。こうして形成された混合物を、約 80℃～約 100℃、好ましくは約 90℃の温度にして、8 時間～約 16 時間、好ましくは約 14 時間加熱する。

【0675】

製造 F の反応 5 では、こうして形成された式 EtO<sub>2</sub>CX<sub>3</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>A<sub>1</sub>-X<sub>5</sub>-A<sub>2</sub> の化合物を、エステル加水分解反応によって対応する式 F-1 の化合物に変換する。

【0676】

製造 G の反応 1 では、式 X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>A<sub>1</sub>-X<sub>5</sub>-X の化合物を、アリールボロネートまたはアリールボロン酸成分、炭酸ナトリウムおよび [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などの触媒を、ハロゲン化アリール成分の 5 : 1 (v/v) ジオキサン/水 (約 0.15 M) または 5 : 1 (v/v) N, N-ジメチルホルムアミド溶液に添加することによって、対応する式 G-3 の化合物に変換する。こうして形成された混合物を、約 80℃～約 100℃、好ましくは約 90℃の温度にして、8 時間～約 16 時間、好ましくは約 14 時間加熱する。

【0677】

製造 G の反応 2 では、式 G-3 の化合物を、第二級アミン成分およびトリエチルアミンの塩化メチレン溶液を冷却し (0℃)、クロロギ酸メチルを添加することによって、対応する G-1 の化合物に変換する。次に、反応物を室温に温め、約 4 時間～約 8 時間、好ましくは約 6 時間攪拌する。次に、反応溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮する。粗製メチルカルバメートを、精製なしに次の工程で使用する。この中間体のトルエン溶液に、活性化 4 Å 分子ふるい、アルコール成分および水素化ナトリウムを順に添加する。反応物を終夜加熱還流させ、濾過し、濃縮する。

【0678】

製造 G の反応 3 では、式 G-3 の化合物を、トルエン中トリホスゲンを実成分のクロロホルム溶液に添加することによって、対応する G-2 の化合物に変換する。反応物を、約 1 時間～約 4 時間、好ましくは 2 時間攪拌し、次に濃縮する。残留物をクロロホルムに溶解し、冷却する (0℃)。攪拌しながら、第二級アミン成分およびトリエチルアミン (2 当量) を順に添加する。反応物を終夜室温で攪拌し、次に濃縮する。

【0679】

スキーム 1 の反応 1 では、トリホスゲンを、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒中、C-1 または C-2 およびトリエチルアミンの懸濁液に添加することによって、式 A-1 または A-2 の化合物を、それぞれ対応する式 II の化合物 (f は、1～8 である) または式 III の化合物に変換する。反応物を、室温で約 5 分間～約 20 分間、好ましくは約 15 分間攪拌し、少量のエーテルを添加する。生成されたトリエチルアンモニウム塩を濾別する。別個に、水素化ナトリウムを、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒中、0℃または室温で A-1 または A-2 (X は、OH または NH である) の懸濁液に添加する。反応物を、室温で約 5 分間～約 20 分間、好ましくは約 15 分間攪拌し、先の通り形成されたイソシアネートのテトラヒドロフラン/エーテル溶液を滴下添加する。あるいは、製造物 D の反応 4 で先に論じた手順に記載の通り、トルエンなどの非プロトン性溶媒中、トリエチルアミンおよびジフェニルホスホリルアジドなどの塩基が存在する状態で、D-3 または D-4 の化合物を、A-1 および A-2 と反応させることによって、式 II および III の化合物を形成することができる。

【0680】

スキーム 2 の反応 1 では、トリホスゲンを、テトラヒドロフランまたはトルエンなどの非プロトン性溶媒中、C-1、C-2、D-1 または D-2 およびトリエチルアミンの懸濁液に添加することによって、式 A-1、A-2 または B-1 の化合物を、それぞれ対応する式 IV、V、VI および VII の化合物 (f は、1～8 である) に変換する。反応物を、室温で約 5 分間～約 20 分間、好ましくは約 15 分間攪拌し、少量のエーテルを添加した。その後、A-1 または A-2 (X は、NH である) を、先の通り形成されたイソシ

10

20

30

40

50

アネート溶液に添加し、反応物を、25～100℃の温度、好ましくは室温で約2時間～24時間、好ましくは18時間攪拌する。

【0681】

スキーム3の反応1では、式A-3の化合物を、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドおよび1-ヒドロキシーベンゾトリアゾールまたは2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩などのカルボジイミドカップリング剤を使用するペプチドカップリングによって、C1、C-2、D-1またはD-2と反応させることによって、それぞれ対応する式V I I Iの化合物(fは、1～8である)および式I Xの化合物に変換する。反応物を終夜室温で攪拌する。

10

【0682】

スキーム4の反応1では、式A-2の化合物を、アミドカップリングによって式A-2の化合物と式F-1の化合物を反応させることによって、対応する式X Iの化合物に変換する。具体的には、第一級アミン成分のクロロホルム溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(0.1当量)およびジ-tert-ブチルジカーボネートを添加した。混合物を1時間攪拌した後、第二級アミン成分を添加し、終夜加熱還流させた。

【0683】

スキーム4の反応1では、tert-ブトキシカルボニルで保護された式A-2の化合物を、縮合反応によって式A-2の化合物と式G-3の化合物を反応させることによって、対応する式X Iの化合物に変換する。具体的には、第一級アミン成分のクロロホルム溶液(濃度約0.1M)に、4-ジメチルアミノピリジンおよびジ-tert-ブチルジカーボネートを添加した。混合物を1時間攪拌した後、第二級アミン成分を添加し、終夜加熱還流させた。

20

【0684】

スキーム4の反応1では、式A-1の化合物を、アシル化反応によって式A-1の化合物と式G-1の化合物を反応させ、第二級アミン成分およびトリエチルアミンの塩化メチレン溶液を冷却し(0℃)、クロロギ酸メチルを添加することによって、対応する式X Iの化合物に変換する。次に、反応物を室温に温め、約4時間～約8時間、好ましくは約6時間攪拌する。次に、反応溶液を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮する。粗製メチルカルバメートを、精製なしに次の工程で使用する。この中間体のトルエン溶液に、活性化4 Å分子ふるい、アルコール成分および水素化ナトリウムを順に添加する。反応物を終夜加熱還流させ、濾過し、濃縮する。

30

【0685】

スキーム4の反応1では、式A-2の化合物を、アシル化反応によって式A-1の化合物と式G-2の化合物を反応させ、トルエン中トリホスゲンを実成分のクロロホルム溶液に添加することによって、対応する式X Iの化合物に変換する。反応物を、約1時間～約4時間、好ましくは2時間攪拌し、次に濃縮する。残留物をクロロホルムに溶解し、冷却する(0℃)。攪拌しながら、第二級アミン成分およびトリエチルアミン(2当量)を順に添加する。反応物を終夜室温で攪拌し、次に濃縮する。

40

【0686】

ここで、本開示の具体的な実施形態を、製造例およびスキームを参照して記載するが、このような実施形態はほんの一例であり、本開示の原則の適用を表し得る多くの可能な具体的な実施形態のうち、ほんの小数を単に例示するものであることを理解されたい。本開示の利益を考慮すると、当業者には、様々な変更形態および改変形態が明らかになり、これらは添付の特許請求の範囲においてさらに定義される通り、本開示の精神および範囲に含まれるとみなされる。

【0687】

別段定義されない限り、本明細書で使用されるあらゆる技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の技術者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。実施また

50

は試験において、他の化合物または方法を使用することもできるが、ここで、特定の好ましい方法を以下の製造例およびスキームの状況において記載する。

**【0688】**

本開示の化合物のあらゆる薬学的に許容される塩、プロドラッグ、互変異性体、水和物および溶媒和物も、本開示の範囲に含まれる。

**【0689】**

塩基性の性質である本開示の化合物は、一般に、様々な無機および／または有機酸と多種多様な異なる塩を形成することができる。このような塩は、動物およびヒトへの投与に一般に薬学的に許容されるものであるが、実際には、最初に化合物を薬学的に許容されない塩として反応混合物から単離し、次にアルカリ試薬を用いる処理によって、単にその塩を遊離塩基化合物に変換し、その後、遊離塩基を薬学的に許容される酸付加塩に変換することがしばしば望ましい。塩基化合物の酸付加塩は、従来技術を使用し、例えば、塩基化合物を、実質的に当量の選択された無機または有機酸により、水性溶媒媒体中または例えばメタノールもしくはエタノールなどの適切な有機溶媒中で処理することによって容易に製造することができる。溶媒を注意深く蒸発させると、所望の固体塩が得られる。

10

**【0690】**

塩基化合物の薬学的に許容される酸付加塩を製造するために使用できる酸は、非毒性の酸付加塩を形成することができるもの、すなわち薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩または重硫酸塩、リン酸塩または過リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩または過クエン酸塩、酒石酸塩または酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩およびパモ酸塩〔すなわち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)〕塩である。

20

**【0691】**

酸性の性質である、例えばCOOHまたはテトラゾール部分を含有する本開示の化合物は、一般に様々な無機および／または有機塩基と多種多様な異なる塩を形成することができる。このような塩は、動物およびヒトへの投与に一般に薬学的に許容されるものであるが、実際には、最初に化合物を薬学的に許容されない塩として反応混合物から単離し、次に酸性試薬を用いる処理によって、単にその塩を遊離酸化合物に変換し、その後、遊離酸を薬学的に許容される塩基付加塩に変換することがしばしば望ましい。これらの塩基付加塩は、従来技術を使用し、例えば、対応する酸性化合物を、所望の薬理学的に許容されるカチオンを含有する水溶液で処理し、次に、得られた溶液を好ましくは減圧下で蒸発乾燥させることによって容易に製造することができる。あるいは、塩基付加塩は、酸性化合物の低級アルカノール溶液と、所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次に得られた溶液を前述と同じ方法で蒸発乾燥させることによって製造することもできる。いずれにしても、反応を確実に終了させ、所望の固体塩を最大の生成収率で得るために、好ましくは化学量論的な量の試薬が用いられる。

30

**【0692】**

塩基化合物の薬学的に許容される塩基付加塩を製造するために使用できる塩基は、非毒性の塩基付加塩を形成することができるもの、すなわち薬理学的に許容されるカチオン、例えば、アルカリ金属カチオン（例えば、カリウムおよびナトリウム）、アルカリ土類金属カチオン（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）を含有する塩、アンモニウムまたは他の水溶性アミン付加塩、例えば、N-メチルグルカミン（メグルミン）、低級アルカノールアンモニウム、および有機アミンの他のこのような塩基である。

40

**【0693】**

同位体標識化合物も、本開示の範囲に含まれる。本明細書で使用される場合、「同位体標識化合物」は、1つまたはそれ以上の原子が、通常自然に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている、それぞれ本明細書に記載の本開示の化合物、ならびに医薬品用のその塩およびプロドラッグを指す。本開示の化合物に組み入れることができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素

50

、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ および $^{36}\text{Cl}$ が含まれる。

【0694】

本開示の化合物を同位体標識することによって、該化合物は、薬物および／または基質の組織分布アッセイにおいて有用になり得る。トリチウム（ $^3\text{H}$ ）および炭素-14（ $^{14}\text{C}$ ）標識化合物は、その製造を容易にし、検出可能にするのに特に好ましい。さらに、重水素（ $^2\text{H}$ ）などのより重い同位体による置換は、代謝安定性が高くなることによるいくつかの治療上の利点をもたらす、例えば、生体内半減期を延長し、または必要な投薬量を低減することができ、したがってある環境において好ましい場合がある。本開示の同位体標識化合物、ならびに医薬品用のその塩およびプロドラッグは、当技術分野で公知の任意の手段によって製造することができる。

10

【0695】

本開示の化合物の立体異性体（例えば、シスおよびトランス異性体）およびすべての光学異性体（例えば、RおよびS鏡像異性体）、ならびにこのような異性体のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物および他の混合物は、本開示の範囲に含まれる。

【0696】

本開示の化合物、塩、プロドラッグ、水和物および溶媒和物は、エノールおよびイミン形態、ならびにケトおよびエナミン形態、ならびに幾何異性体、ならびにその混合物を含むいくつかの互変異性体の形態で存在することができる。互変異性体は、溶液中、互変異性体の一組の混合物として存在する。固体形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体が記載され得る場合でも、すべての互変異性体は本開示の範囲に含まれる。

20

【0697】

アトロプ異性体も、本開示の範囲に含まれる。アトロプ異性体は、回転が制限された異性体に分離することができる化合物を指す。

【0698】

本開示はまた、少なくとも1つの本開示の化合物および少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。薬学的に許容される担体は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Co.、(A. R. Gennaro edit. 1985)に記載されているものを含む、当技術分野で公知の任意の担体であってよい。本開示の化合物の医薬組成物は、例えば、少なくとも1つの本開示の化合物を薬学的に許容される担体と混合することを含む、当技術分野で公知の従来の手段によって製造することができる。

30

【0699】

本開示の医薬組成物は、動物にもヒトにも使用することができる。したがって、本開示の化合物は、経口、頬側、非経口（例えば、静脈内、筋肉内または皮下）、局所、直腸もしくは鼻腔内投与のための医薬組成物として、または吸入もしくは吹送法による投与に適した形態に製剤化することができる。

【0700】

本開示の化合物は、当業者に周知の方法に従って、持続送達のために製剤化することもできる。このような製剤の例は、米国特許第3, 119, 742号、米国特許第3, 492, 397号、米国特許第3, 538, 214号、米国特許第4, 060, 598号および米国特許第4, 173, 626号に見出すことができる。

40

【0701】

経口投与では、医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤（複数可）、例えば結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸カルシウム）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、バレイショデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；および／または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を用いる従来の手段によって製造さ

50

れた、例えば錠剤またはカプセル剤の形態であってよい。錠剤は、当技術分野で周知の方法によってコーティングすることができる。経口投与用の液体製造物は、例えば、溶液、シロップもしくは懸濁液の形態であってよく、または使用前に水もしくは他の適切な媒体を用いて構成するための乾燥生成物として提示することもできる。このような液体製造物は、薬学的に許容される添加剤（複数可）、例えば、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性媒体（例えば、アーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール）；および／または保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸）を用いる従来の手段によって製造することができる。

#### 【0702】

頬側投与では、組成物は、従来の方式で製剤化された錠剤またはロゼンジ剤の形態であってよい。

#### 【0703】

本開示の化合物は、従来のカテーテル技術または注入の使用を含む、注射による非経口投与のために製剤化することができる。注射用の製剤は、例えば、添加される保存剤と共にアンプルまたは多用量容器に入れて、単位剤形で提示することができる。組成物は、油性または水性媒体中の懸濁液、溶液または乳濁液などの形態であってよく、当業者に認識される懸濁化剤、安定剤および／または分散剤などの製剤化剤を含有することができる。あるいは活性成分は、使用前に適切な媒体、例えば発熱物質を含まない滅菌水を用いて再構成するための粉末形態であってもよい。

#### 【0704】

局所投与では、本開示の化合物は、軟膏またはクリームとして製剤化することができる。

#### 【0705】

本開示の化合物はまた、例えば、カカオバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する坐剤または停留浣腸などの直腸用組成物として製剤化することができる。

#### 【0706】

鼻腔内投与または吸入による投与では、本開示の化合物は、好都合には、患者が圧搾するもしくはポンプで注入するポンプスプレー容器から、溶液もしくは懸濁液の形態で送達することができ、または適切な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素もしくは他の適切なガスを使用して、加圧容器もしくは噴霧器から提示されるエアロゾルスプレーとして送達することができる。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって、決定することができる。加圧容器または噴霧器は、本開示の化合物の溶液または懸濁液を含有することができる。吸入器または散布器で使用するためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンから製造される）は、本開示の化合物と、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の粉末ミックスを含有して製剤化することができる。

#### 【0707】

TPOに関係する病状の治療または予防のために平均的な成人に提案される、経口、非経口または頬側投与のための本開示の化合物の用量は、約0.1mg～約2000mgである。特定の実施形態では、提案される用量は、単位用量当たり活性成分が約0.1mg～約200mgである。提案される用量に関係なく、化合物の投与は、例えば1日1～4回行うことができる。

#### 【0708】

平均的な成人における前述の状態を治療または予防するためのエアロゾル製剤は、好ましくは、エアロゾルのそれぞれ計量された用量または「ひと吹き」が、本開示の化合物を約20mg～約10,000mg、好ましくは約20mg～約1000mg含有するように準備される。エアロゾルによる全体的な1日用量は、約100mg～約1000mgの範囲である。特定の実施形態では、エアロゾルによる全体的な1日用量は、一般に約100

10

20

30

40

50

mg～約10mgの範囲である。投与は、1日数回、例えば2回、3回、4回または8回行い、例えば各回1つ、2つまたは3つの用量を与えることができる。

#### 【0709】

平均的な成人における前述の状態を治療または予防するためのエアロゾル複合製剤は、好ましくは、エアロゾルのそれぞれ計量された用量または「ひと吹き」が、本開示の化合物を含む組合せを約0.01mg～約1000mg含有するように準備される。特定の実施形態では、エアロゾルのそれぞれ計量された用量または「ひと吹き」は、本開示の化合物を含む組合せを約0.01mg～約100mg含有する。特定の実施形態では、エアロゾルのそれぞれ計量された用量または「ひと吹き」は、本開示の化合物を含む組合せを約1mg～約10mg含有する。投与は、1日数回、例えば2回、3回、4回または8回行い、例えば各回1つ、2つまたは3つの用量を与えることができる。

10

#### 【0710】

少なくとも1つの本開示の化合物のプロドラッグの医薬組成物、および少なくとも1つの本開示の化合物のプロドラッグを投与する工程を含む治療方法または予防方法も、本開示の範囲に含まれる。

#### 【0711】

グルコシルセラミド合成酵素アッセイ

グルコシルセラミド合成酵素活性の阻害は、1つまたはそれ以上のアッセイによって測定することができる。第1のアッセイは、ミクロソームアッセイであり、このアッセイでは、セラミドからグルコシルセラミドへの変換をHPLCによって直接測定する。ミクロソームは、ミクロソームアッセイにおけるグルコシルセラミド合成酵素活性の供給源である。第2のアッセイは、細胞に基づく表現型アッセイであり、このアッセイでは、抗体によって媒介される免疫蛍光によって下流脂質GM3の細胞表面における発現をモニタする。特定のプロトコルを以下に提示する。

20

#### 【0712】

グルコシルセラミド合成酵素活性ミクロソームアッセイ：グルコシルセラミド合成酵素活性の供給源としてミクロソームを使用する酵素アッセイ。蛍光性セラミド基質を、アルブミンとの複合体として膜結合酵素に送達する。反応後に、セラミドとグルコシルセラミドを分離し、逆相HPLCによって蛍光検出を用いて定量化する。酵素活性を、蛍光標識した基質およびミクロソームをグルコシルセラミド合成酵素の供給源として使用して評価した。C<sub>6</sub>-NBD-セラミドを、ミクロソームに送達させるためにアルブミンと複合体化し、ミクロソームを下記の手順に従って単離した。原液におけるC<sub>6</sub>-NBD-セラミドの最終濃度は、0.5mMであり、BSAの最終濃度は、0.5mMであった。基質および生成物（グルコシルセラミド）の分離および定量化は、逆相HPLCによって蛍光検出を用いて達成した。

30

#### 【0713】

手順

A375ヒト黒色腫細胞からのミクロソームの製造：

ミクロソームを、A375ヒト黒色腫細胞から単離した。800～1000万個の細胞を、トリプシン処理によって収集し、氷冷PBSで洗浄した。細胞を、プロテアーゼ阻害剤を含有する氷冷溶解バッファーに再懸濁させた。細胞溶菌液を、プローブ超音波処理器を使用して、氷上で超音波処理した。超音波処理の後、細胞溶菌液を、4℃で10分間、10,000gで遠心分離することによって残骸から分離した。上清を、4℃で1時間、100,000gでさらに遠心分離することによって除去し、透明にした。次に、ペレットを溶解バッファーに再懸濁させ、等分し、-80℃で保存した後に使用した。

40

#### 【0714】

グルコシルセラミド合成酵素アッセイ

グルコシルセラミド合成酵素阻害を決定するために、Kmの2倍の基質（蛍光性セラミドおよびUDP-グルコース、それぞれ3μMおよび4μM）およびミクロソーム（1：50希釈）を1：1で組み合わせ、プレートシェーカー上で、暗室内で室温において1時

50

間インキュベートした。100  $\mu$ MのC<sub>8</sub>セラミド150  $\mu$ lを50%イソプロパノール水溶液に添加することによって反応を停止させ、最終的なミックス10  $\mu$ lをHPLC（蛍光検出器を用いる）で分析した。移動相を、81%メタノール、19%水中1%ギ酸において流速0.5 mL/分で実施した。蛍光を、 $\lambda_{ex} = 470$  nmおよび $\lambda_{em} = 530$  nmで検出した。これらの条件下で、NBD C<sub>6</sub> GluCerは、約1.7分の保持時間を有していた。NBD C<sub>6</sub> Cerは、約2.1分後にカラムから溶出する。両方のピークおよびベースラインを互いに分離し、HPLCソフトウェアによって自動的に積分した。生成物への基質の変換率(%)を、阻害剤検査のための読取り値として使用した。

#### 【0715】

GM3 蛍光結合免疫吸着法 (FLISA) : これは、化合物によって処理した後のGM3 発現とB16またはC32細胞の生存率の両方を測定する表現型アッセイである。細胞表面におけるGM3の発現を、抗体によって媒介される蛍光によって決定し、細胞生存率を、各ウェルにおいて評価した。

#### 【0716】

手順

化合物を媒体で希釈し、384ウェルプレート中DMSOに蒔いた。B16およびC32細胞を、1ウェル当たりそれぞれ細胞20,000個/mLおよび細胞62,500個の/mLの密度でアッセイした。各滴定曲線は10のポイントを含有しており、それらを各試験実施で2重にアッセイした。プレートを、37°C、5%CO<sub>2</sub>で48時間インキュベートし、次にTBSで1回洗浄した。抗GM3抗体を各ウェルに添加し、次にプレートを室温でさらに1時間インキュベートした。その後、プレートを2回洗浄し、標識二次抗体と共にさらに1時間インキュベートした。最後のインキュベーションの後、プレートを2回洗浄し、 $\lambda_{ex} = 464$  nm/20 nmおよび $\lambda_{em} = 657$  nmにおける蛍光を蛍光リーダーで検出した。GM3の蛍光が決定された後、細胞生存率を、ATP-liteアッセイ (Perkin Elmer) を使用して製造者の指示に従って評価した。

#### 【0717】

アッセイの結果:

これらのアッセイにおける特定の例示化合物の個々のアッセイの結果を、表1に提示する。マイクロソームアッセイの結果を、グルコシルセラミド合成酵素活性の50%阻害を引き起こす化合物の濃度を表す「GCSのIC50」と表す。細胞に基づくアッセイ (2種類の異なる細胞系、すなわちB16マウス黒色腫またはC32ヒト黒色腫細胞で実施した) の結果を、それぞれB16アッセイおよびC32アッセイについて「GM3 B16のIC50」または「GM3 C32のIC50」と表す。これらの値は、細胞表面上のGM3発現の50%阻害を引き起こす化合物の濃度を表す。

#### 【0718】

多発性嚢胞腎疾患モデルにおけるグルコシルセラミド合成酵素阻害

Nek8 jck変異にホモ接合性のマウスは、多発性嚢胞腎疾患を発症する (「jckマウス」)。組織学的検査によって、異型接合性の親からの数匹の3日齢の新生仔の腎臓に、立方上皮細胞に覆われた小型単離嚢胞があり、15日齢の新生仔には、扁平上皮に覆われた嚢胞があったことが明らかになる。疾患は進行性であるが、腎臓触診では少なくとも4~5週齢まで明らかにならない。ホモ接合体は、一般に、死亡直前まで活動的なままであり、通常は、20~25週齢で死亡する。ホモ接合体の雌性は繁殖性であるが、同腹仔を常に世話するわけではない。ホモ接合体の雄性は繁殖性であるが、15週齢後に繁殖性の低下が報告されている。肝臓、脾臓または膵臓に、組織学的異常は見出されない。(Atalara、1993年)。

#### 【0719】

多発性嚢胞腎疾患に対するGCS阻害剤の効果を評価するために、対象となる化合物を、1つまたはそれ以上の用量レベルでjckマウスの食餌に入れて投与することができる。化合物の投与は、出生後の任意の時点で開始することができ、例えば3~4週齢で投与

10

20

30

40

50

を開始し、所望に応じた期間、継続することができる。疾患表現型に対する化合物の効果を、生存相の間に体重、血液尿素窒素（「BUN」）および血清GL1を測定することによって評価することができる。腎臓／体重（K／BW）、嚢胞体積、BUN、腎臓GL1および血清GL1に対するさらなる効果を、研究の寿命末期の時点で測定することができる。

#### 【0720】

ファブリーマウスモデルにおけるグルコシルセラミド合成酵素阻害

本発明のタイプの化合物を使用する基質阻害（すなわち「基質低減療法」または「SRT」）が、貯蔵物質であるグロボトリアオシルセラミド（Gb3）およびリゾグロボトリアオシルセラミド（lyso-Gb3）の蓄積を低減し得るかどうかを評価するための研究を設計することができる。ファブリーマウスモデルを使用して、ファブリーマウスの血漿、腎臓および尿におけるGb3およびlyso-Gb3の両方のレベルの低減における、GCS阻害剤化合物を用いる基質低減療法（SRT）について評価することができる。近年、尿中lyso-Gb3が、ファブリー病に臨床的に関連する確実なバイオマーカーとなり得ることが提案されている（Aertsら、PNAS USA 105:2812～2817頁（2008年）；およびAuray-Blaisら、Clin Chim Acta 411:1906～1914頁（2010年））。lyso-Gb3の代謝源は知られていないが、おそらくは、Gb3の脱アシル化、またはグルコシルスフィンゴシンからのタンパク質同化物質の合成のいずれかによって導出され得る。

#### 【0721】

図1において、黒色矢印は、実証されている経路を示し、灰色矢印は、立証されていない経路である。α-ガラクトシダーゼを使用する酵素補充療法は、Gb3およびlyso-Gb3の両方を分解することが知られている。したがって、GCS阻害剤を使用するSRTは、lyso-Gb3が、主にGCS依存経路であるGb3の脱アシル化によって生じる場合に、lyso-Gb3の蓄積を制限するのに最も有効であると思われる。これらの実験を使用して、ファブリー病のマウスモデルにおいて、GCS阻害剤を使用するSRTによってGb3およびlyso-Gb3の両方が低減されることを実証することができ、したがって本発明の化合物は、ファブリー患者のための実行可能な治療選択肢として使用できることが支持される。

#### 【0722】

実験

LSDの治療のために、いくつかの手法が使用され、または購入されるが、その大部分は、疾患管理にのみ使用するための酵素補充療法に集中している。LSDを治療するために、承認されている数々の酵素補充療法が市販されている（例えば、ポンペ病のためのMyozyme（登録商標）、ムコ多糖症I型のためのAldurazyme（登録商標）、ゴーシェ病のためのCerezyme（登録商標）およびファブリー病のためのFabrazyme（登録商標））。さらに、本発明者らは、LSDの管理にのみ使用するためのいくつかの小分子を同定した。本明細書に記載の本発明の治療方法は、以下に詳説する通り、様々なリソソーム蓄積症の管理に従事する医師に治療選択肢を提供する。

#### 【0723】

本発明の特定の態様では、本発明の化合物は、リソソーム蓄積症（LSD）などの代謝性疾患を治療するために、単独で、または酵素補充療法との併用療法として使用することができる。本発明の他の態様では、本発明の化合物は、LSDなどの代謝性疾患を有すると診断された対象のGCS活性を阻害または低減するために、単独で、または酵素補充療法との併用療法として使用することができる。本発明の他の態様では、本発明の化合物は、LSDなどの代謝性疾患を有すると診断された対象において貯蔵される物質（例えば、リソソーム基質）の蓄積を低減および／または阻害するために使用できる。先の態様のいくつかの実施形態では、LSDは、ゴーシェ（1型、2型または3型）、ファブリー、GM<sub>1</sub>-ガングリオシドーシスまたはGM<sub>2</sub>-ガングリオシドーシス（例えば、GM2活性化因子欠損、テイーサックスおよびサンドホフ）である。表1は、数々のLSDの一覧であ



り、本発明の先の態様においてE R Tとして使用できる対応する欠損酵素を識別するものである。

#### 【0724】

他の状況では、脳内基質の低減が必要とされる状態にあり、したがってE R Tの全身投与では治療できない患者にS M Tを提供することが必要な場合がある。直接的な脳室内またはくも膜下腔内投与は、脳内の基質レベルを低減することができるが、E R Tの全身投与は、E R Tが血液脳関門(B B B)を通過できないことにより、中枢神経系(C N S)が関与するL S D患者には適しておらず、S M Tは、C N Sに残留酵素活性を有する患者に有益であると証明することができる。

#### 【0725】

本発明によれば、S M Tは、リソソーム蓄積症などの癌および／または代謝性疾患を治療するために患者に提供される。S M Tは、1つまたはそれ以上の小分子を含むことができる。S M Tは、患者に本発明の化合物を投与する工程を含む。特定の実施形態では、化合物は、(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートもしくはキヌクリジン-3-イル(2-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート、またはその組合せである。

#### 【0726】

特定の実施形態では、例えば、(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートおよびキヌクリジン-3-イル(2-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメートなどの本発明の化合物は、スフィンゴ糖脂質経路の欠陥から生じる実質的に任意の蓄積症(例えば、ゴーシェ(すなわち、1型、2型、3型)、ファブリ、G<sub>M1</sub>-ガングリオシドーシス、G<sub>M2</sub>-ガングリオシドーシス(例えば、G M 2 活性化因子欠損、テイーサックスおよびサンドホフ))を治療するために使用することができる。特に好ましい一実施形態では、(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート、または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグは、ファブリ病を有する患者におけるG b 3および／またはl y s o-G b 3の蓄積を阻害および／または低減するために、単独で、または酵素補充療法との併用療法として使用される(実施例を参照)。好ましい一実施形態では、酵素補充療法は、アルファーガラクトシダーゼAをファブリ患者に投与する工程を含む。実際、以下の実施例は、本発明のG C S阻害剤が、ファブリ病のマウスモデルにおけるG b 3およびl y s o-G b 3蓄積を有効に低減することを実証しており、したがってファブリ病の治療に実行可能な手法として使用できることを支持している。さらに、実施例で提供される生体内の併用療法データは、併用治療手法が、付加的かつ相補的であり得ることを強く示唆している。

#### 【0727】

特定の実施形態では、例えば、(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートおよびキヌクリジン-3-イル(2-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメートなどの本発明の化合物は、神経障害性ゴーシェ病を有すると診断された対象の脳におけるG l u C e rおよびG l u S p hレベルを低減するために、単独で、またはE R T(例えば、グルコセレブロシダーゼ投与)と組み合わせて使用することができる。

#### 【0728】

本発明の併用療法の小分子療法成分のための投薬レジメンは、一般に臨床医によって決定され、治療を受ける特定の蓄積症および特定の罹患した個体の臨床状態に応じて、相当著しく変わると予測される。任意の蓄積症を治療するために、本発明の所与のS M Tに合わせて投薬レジメンを決定するための一般原則は、当業者に周知である。投薬レジメンのガイドランスは、この主題により当技術分野で周知の多くの参考文献のいずれかから得るこ

10

20

30

40

50

とができる。さらなるガイドランスは、中でも本明細書に引用した特定の参考文献を再検討することによって得ることができる。特定の実施形態では、このような投薬量は、1日1～5回の腹腔内、経口またはそれと同等の投与では、約0.5mg/kg～約300mg/kg、好ましくは約5mg/kg～約60mg/kg（例えば、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kgおよび60mg/kg）の範囲であり得る。このような投薬量は、1日1～5回の経口、腹腔内またはそれと同等の投与では、約5mg/kg～約5g/kg、好ましくは約10mg/kg～約1g/kgの範囲であり得る。一実施形態では、用量は、約10mg/日～約500mg/日（例えば、10mg/日、20mg/日、30mg/日、40mg/日、50mg/日、60mg/日、70mg/日、80mg/日、90mg/日、100mg/日、110mg/日、120mg/日、130mg/日、140mg/日、150mg/日、160mg/日、170mg/日、180mg/日、190mg/日、200mg/日、210mg/日、220mg/日、230mg/日、240mg/日、250mg/日、260mg/日、270mg/日、280mg/日、290mg/日、300mg/日）の範囲である。特に好ましい経口用量範囲は、約50mg～約100mgであり、該用量は1日2回投与される。本化合物の特定の経口用量範囲は、約5mg/kg/日～約600mg/kg/日である。本化合物の特定の経口用量範囲は、約1mg/kg/日～約120mg/kg/日、例えば、1mg/kg/日、5mg/kg/日、10mg/kg/日、15mg/kg/日、20mg/kg/日、25mg/kg/日、30mg/kg/日、35mg/kg/日、40mg/kg/日、45mg/kg/日、50mg/kg/日、55mg/kg/日または60mg/kg/日、65mg/kg/日、70mg/kg/日、75mg/kg/日、80mg/kg/日、85mg/kg/日、90mg/kg/日、95mg/kg/日、100mg/kg/日、105mg/kg/日、110mg/kg/日、115mg/kg/日または120mg/kg/日である。

#### 【0729】

特定の実施形態では、本発明は、リソソーム蓄積症の治療のために、本発明の化合物を使用するSMTとERT療法の併用療法に関する。一般的な疾患名、貯蔵される物質および対応する酵素欠損を含めて、本発明に従って治療することができる公知のリソソーム蓄積症の部分的な一覧を、表1に記載する（Kolodnyら、1998、同文献の表38-4に出典）。

#### 【0730】

【表 1】

表 1

| リソソーム蓄積症                               |                                     |                                                 |
|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 疾患                                     | 貯蔵される物質                             | 酵素欠損                                            |
| <u>スフィンゴリピドーシス (Sphingolipidoses)</u>  |                                     |                                                 |
| ゴーシェ                                   | グルコセレブロシド,<br>グルコシルスフィンゴシン          | グルコセレブロシダーゼ                                     |
| ニーマン-ピック                               | スフィンゴミエリン                           | スフィンゴミエリナーゼ                                     |
| ニーマン-ピック B                             | スフィンゴミエリン                           | スフィンゴミエリナーゼ                                     |
| ファーパー                                  | セラミド                                | セラミダーゼ                                          |
| G <sub>M1</sub> -ガングリオシドーシス            | G <sub>M1</sub> -ガングリオシド,<br>糖タンパク質 | G <sub>M1</sub> -ガングリオシド- $\beta$ -<br>ガラクトシダーゼ |
| G <sub>M2</sub> -ガングリオシドーシス<br>(サンドホフ) | G <sub>M2</sub> -ガングリオシド,<br>グロボシド  | ヘキソサミニダーゼ A および B                               |
| テイ-サックス                                | G <sub>M2</sub> -ガングリオシド            | ヘキソサミニダーゼ A                                     |
| クラッペ                                   | ガラクトシルセラミド                          | $\beta$ -ガラクトセレブロシダーゼ                           |
| <u>ムコ多糖症</u>                           |                                     |                                                 |
| ハーラー-シャイエ (MPS I)                      | デルマタン硫酸,<br>ヘパラン (heparin) 硫酸       | $\alpha$ -L-イズロニダーゼ                             |
| ハンター (MPS II)                          | デルマタン硫酸,<br>ヘパラン硫酸                  | イズロン酸スルファターゼ                                    |
| <u>サンフィリポ (MPS III)</u>                |                                     |                                                 |
| A 型                                    | ヘパラン硫酸                              | ヘパラン-N-スルファターゼ                                  |
| B 型                                    | ヘパラン硫酸                              | N-アセチル- $\alpha$ -グルコサミニダーゼ                     |
| C 型                                    | ヘパラン硫酸                              | アセチル CoA: $\alpha$ -グルコサミニド<br>アセチル-トランスフェラーゼ   |

【表 2】

|                               |                               |                                             |    |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|----|
| D 型                           | ヘパラン硫酸                        | N-アセチル- $\alpha$ -グルコサミン-6-スルファターゼ          |    |
| <u>モルキオ (Marquio)(MPS IV)</u> |                               |                                             |    |
| A 型                           | ケラタン硫酸                        | ガラクトサミン-6-スルファターゼ                           |    |
| B 型                           | ケラタン硫酸                        | $\beta$ -ガラクトシダーゼ                           | 10 |
| マロトラーミー (MPS VI)              | デルマタン硫酸                       | ガラクトサミン-4-スルファターゼ (アリールスルファターゼ B)           |    |
| スライ (MPS VII)                 | デルマタン硫酸, ヘパラン硫酸               | $\beta$ -グルクロニダーゼ                           |    |
| ムコスルファチドーシス                   | スルファチド, ムコ多糖                  | アリールスルファターゼ A, B および C, 他のスルファターゼ           | 20 |
| <u>ムコリピドーシス</u>               |                               |                                             |    |
| シアリドーシス (Sialidoses)          | シアリルオリゴ糖, 糖タンパク質              | $\alpha$ -ノイラミニダーゼ                          |    |
| ムコリピドーシス II                   | シアリルオリゴ糖, 糖タンパク質, 糖脂質         | 高血清, 低線維芽細胞酵素; N-アセチル-グルコサミン-1-リン酸トランスフェラーゼ |    |
| ムコリピドーシス III                  | 糖タンパク質, 糖脂質                   | 上記と同じ                                       | 30 |
| ムコリピドーシス IV                   | 糖脂質, 糖タンパク質                   | Mcoln1 transmタンパク質                          |    |
| <u>複雑な炭水化物代謝による他の疾患</u>       |                               |                                             |    |
| ファブリ                          | グロボトリアオシルセラミド (Gb3), lyso-Gb3 | $\alpha$ -ガラクトシダーゼ A                        |    |
| シンドラー                         | O-連結グリコペプチド                   | $\alpha$ -N-アセチルガラクトサミニダーゼ                  | 40 |
| ポンペ                           | グリコーゲン                        | $\alpha$ -グルコシダーゼ                           |    |
| シアル酸蓄積症                       | 遊離シアル酸                        | 未知                                          |    |
| フコシドーシス                       | フコ糖脂質, フコシルオリゴ糖               | $\alpha$ -フコシダーゼ                            |    |

【表 3】

|                |                        |                   |
|----------------|------------------------|-------------------|
| マンノシドーシス       | マンノシルオリゴ糖              | $\alpha$ -マンノシダーゼ |
| アスパルチルグルコサミン尿症 | アスパルチルグルコサミン           | アスパルチルグルコサミンアミダーゼ |
| ウォルマン          | コレステリルエステル,<br>トリグリセリド | 酸性リパーゼ            |

**神経セロイドリポフスチン症 (Lipofuscinoses)(NCLs)\***

|             |                                                     |                                |    |
|-------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|----|
| 小児性NCL      | オスミウム酸親和性 (osmophilic) の顆粒沈着, サボシンAおよびD<br>チオエステラーゼ | パルミトイルタンパク質<br>チオエステラーゼ (PPT1) | 10 |
| 遅発型小児性      | 曲線プロファイル,<br>ATP 合成酵素サブユニットc                        | トリペプチジルプロテアーゼ1<br>(TPP1)       |    |
| フィンランドバリエント | フィンガープリント/直線プロファ<br>イル, ATP 合成酵素サブユニットc             | CLN5                           |    |
| バリエント       | フィンガープリント/直線プロファ<br>イル, ATP 合成酵素サブユニットc             | CLN6                           | 20 |
| 若年性         | フィンガープリントプロファイル,<br>ATP 合成酵素サブユニットc                 | CLN3                           |    |
| 成体          | 可変                                                  | 未知                             |    |
| 北部てんかん      | 直線プロファイル,<br>ATP 合成酵素サブユニットc                        | CLN8                           |    |
| トルコバリエント    | フィンガープリント/直線プロ<br>ファイル構成成分未知                        | 未知                             | 30 |

**コレステロール輸送および代謝によるリソソーム病**

|            |               |             |
|------------|---------------|-------------|
| ニーマン-ピックC型 | 非エステル化コレステロール | NPC1またはNPC2 |
|------------|---------------|-------------|

\* Davidson ら, The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Clinical Features and Molecular Basis of Disease. In Barranger JA and Cabrera-Salazar MA (Eds) Lysosomal Storage Disorders. 2007. 371-388 頁. Springer, New York, U.S.A.

**【0733】**

疾患状態および本発明の併用療法の有効性をモニタするために、当業者に公知の任意の方法を使用することができる。疾患状態の臨床的なモニタには、それに限定されるものではないが、臓器体積（例えば、肝臓、脾臓）、ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット、血小板減少症、悪液質（消耗）、および血漿キチナーゼレベル（例えば、キトトリオシダーゼ）が含まれ得る。キチナーゼファミリーの酵素であるキトトリオシダーゼは、リソソーム蓄積症を有する対象において高レベルのマクロファージによって産生されることが公知である（Guoら、1995、J. Inherit. Metab. Dis. 18、717～722頁；den Tandtら、1996、J. Inherit. Metab.

Dis. 19、344～350頁；Dodelson de Kremerら、1997、Medicina (Buenos Aires) 57、677～684頁；Czartoryskaら、2000、Clin. Biochem. 33、147～149頁；Czartoryskaら、1998、Clin. Biochem. 31、417～420頁；Mistryら、1997、Baillieres Clin. Haematol. 10、817～838頁；Youngら、1997、J. Inherit. Metab. Dis. 20、595～602頁；Hollakら、1994、J. Clin. Invest. 93、1288～1292頁参照）。キトトリオシダーゼは、ゴーシェ患者の治療に対する応答をモニタするために、好ましくは、アンギオテンシン変換酵素および酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼと組み合わせて測定される。

10

#### 【0734】

本発明の併用療法を投与するための方法および製剤には、当技術分野で周知のあらゆる方法および製剤が含まれる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、1980および次年度、第16編および後編、A. Oslo editor、Easton Pa.；Controlled Drug Delivery、1987、2nd rev.、Joseph R. Robinson&Vincent H. L. Lee編、Marcel Dekker、ISBN：0824775880；Encyclopedia of Controlled Drug Delivery、1999、Edith Mathiowitz、John Wiley&Sons、ISBN：0471148288；米国特許第6,066,626号およびそれに引用されている参考文献を参照；また、以下の節に引用する参考文献を参照）。

20

#### 【0735】

本発明に従って、以下の一般的な手法を、リソソーム蓄積症の治療における併用療法のために提供する。それぞれの一般的な手法は、臨床的な利益を最適化すると同時に、それぞれの療法を単独で使用することに関連する不利益を最小限に抑えるような方式で、酵素補充療法と小分子療法を組み合わせることを含む。

#### 【0736】

本発明の一実施形態では、酵素補充療法（単独または小分子療法との組合せ）は、治療を開始するため（すなわち、対象を減量させるため）に投与され、小分子療法は、頻繁にERTを静脈内注射する必要なしに、安定な長期治療効果を達成し、維持するために、減量相の後に投与される。例えば、酵素補充療法は、週1回、2週間ごとに1回、または2カ月ごとに1回、数週間もしくは数カ月間、またはそれより長期にわたり（例えば、脾臓または肝臓などの関与するインジケータ臓器が、サイズの減少を示すまで）、静脈内投与することができる（例えば、1～2時間かけて）。さらに、初期の減量治療のERT相は、単独で、または小分子療法と組み合わせて実施することができる。小分子が経口投与と適合性があり、したがって頻繁な静脈内介入によってさらなる軽減をもたらす場合には、小分子治療成分が特に好ましい。

30

#### 【0737】

必要に応じてERTおよびSMTを交互に行うか、またはSMTをERTで補うことによって、それぞれの強度を利用すると同時に、それぞれの療法を単独で使用する場合には、関連する欠点に対処する戦略が提供される。ERTの利点は、減量および／またはより長期ケアのために使用されようとなかろうと、医師の決定を伝えるのに役立つはるかに広範な臨床経験になるということである。さらに対象は、例えば尿もしくは他の身体試料における生化学的代謝産物をモニタすることによって、または罹患した臓器体積を測定することによって、減量相中にERTで有効に用量設定され得る。しかしERTの不利益は、基質の一定の再蓄積に起因して必要とされるその投与頻度であり、典型的に週1回または週2回の静脈内注射が必要となる。小分子療法を使用して、患者における基質の蓄積量を低減し、または基質の蓄積を阻害することによって、ERTの投与頻度を低減することができる。例えば、週2回の酵素補充療法の投与レジメンは、「ERTの休み」（例えばSMTを使用する）を提供することができ、その結果、頻繁な酵素注射による療法は必要なくな

40

50

る。さらに、リソソーム蓄積症を併用療法で治療することによって、相補的な治療手法を提供することができる。実際、以下の実施例で実証される通り、SMTとERTの併用療法は、治療プラットフォームいずれか単独を上回る著しい改善を提供することができる。これらのデータは、SMTとERTを使用する併用療法が、付加的かつ相補的であり得ることを示唆している。一実施形態では、ERTは、減量戦略（すなわち、治療を開始するための）として使用することができ、その後または同時に、本発明の化合物を使用するSMTで補うことができる。別の実施形態では、患者は、まず本発明の化合物を使用するSMTで治療を受け、その後または同時にERTで補われる。他の実施形態では、SMTは、リソソーム蓄積症の患者におけるさらなる基質の蓄積（またはERTによる減量後に使用される場合には、基質の再蓄積）を阻害または低減するために使用され、場合により任意のさらなる基質の蓄積を低減するために、必要に応じてERTが提供される。一実施形態では、本発明は、酵素補充療法の投与と小分子療法の投与を交互に行う工程を含む、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象の治療のための併用療法を提供する。別の実施形態では、本発明は、酵素補充療法および小分子療法を同時に投与する工程を含む、リソソーム蓄積症を有すると診断された対象の治療のための併用療法を提供する。本発明の様々な併用療法では、小分子療法の投与は、酵素補充療法の投与の前、それと同時、またはその後実施できることを理解されよう。同様に、酵素補充療法の投与は、小分子療法の投与の前、それと同時、またはその後実施することができる。

### 【0738】

本発明の実施形態のいずれかでは、リソソーム蓄積症は、ゴーシェ（1型、2型および3型）、ニーマンピーク、ファバー、 $G_{M1}$ -ガングリオシドーシス、 $G_{M2}$ -ガングリオシドーシス（例えば、 $GM2$ 活性化因子欠損、テューサックスおよびサンドホフ）、クラッペ、ハーラーシャイエ（MPS I）、ハンター（MPS II）、サンフィリポ（MPS III）A型、サンフィリポ（MPS III）B型、サンフィリポ（MPS III）C型、サンフィリポ（MPS III）D型、モルキオ（MPS IV）A型、モルキオ（MPS IV）B型、マロトラーミー（MPS VI）、スライ（MPS VII）、ムコスルファチドーシス、シアリドーシス、ムコリピドーシスII、ムコリピドーシスIII、ムコリピドーシスIV、ファブリ、シンドラー、ポンペ、シアル酸蓄積症、フコシドーシス、マンノシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症、ウォルマン、および神経セロイドリポフスチン症（*lipofuscinosis*）からなる群から選択される。

### 【0739】

さらに、ERTは、有効量の以下の酵素の少なくとも1つを提供する酵素；グルコセレブロシダーゼ、スフィンゴミエリナーゼ、セラミダーゼ、 $G_{M1}$ -ガングリオシド- $\beta$ -ガラクトシダーゼ、ヘキソサミニダーゼA、ヘキソサミニダーゼB、 $\beta$ -ガラクトセレブロシダーゼ、 $\alpha$ -L-イズロニダーゼ、イズロネートスルファターゼ、ヘパラン-N-スルファターゼ、N-アセチル- $\alpha$ -グルコサミニダーゼ、アセチルCoA： $\alpha$ -グルコサミニドアセチルトランスフェラーゼ、N-アセチル- $\alpha$ -グルコサミン-6-スルファターゼ、ガラクトサミン-6-スルファターゼ、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、ガラクトサミン-4-スルファターゼ（アリアルスルファターゼB）、 $\beta$ -グルクロニダーゼ、アリアルスルファターゼA、アリアルスルファターゼC、 $\alpha$ -ノイラミニダーゼ、N-アセチル-グルコサミン-1-ホスフェートトランスフェラーゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼA、 $\alpha$ -N-アセチルガラクトサミニダーゼ、 $\alpha$ -グルコシダーゼ、 $\alpha$ -フコシダーゼ、 $\alpha$ -マンノシダーゼ、アスパルチルグルコサミンアミダーゼ、酸性リパーゼ、パルミトイルタンパク質チオエステラーゼ（CLN-1）、PPT1、TPP1、CLN3、CLN5、CLN6、CLN8、NPC1またはNPC2。

### 【0740】

本発明によれば、SMTおよび／またはERTは、以下の貯蔵物質；グルコセレブロシド、スフィンゴミエリン、セラミド、 $G_{M1}$ -ガングリオシド、 $G_{M2}$ -ガングリオシド、グロボシド、ガラクトシルセラミド、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ケラタン硫酸、

スルファチド、ムコ多糖、シアリルオリゴ糖、糖タンパク質、シアリルオリゴ糖、糖脂質、グロボトリアオシルセラミド、O-連結グリコペプチド、グリコーゲン、遊離シアル酸、フコ糖脂質、フコシルオリゴ糖、マンノシルオリゴ糖、アスパルチルグルコサミン、コレステリルエステル、トリグリセリド、オスミウム酸親和性の顆粒沈着-サポシンAおよびD、ATP合成酵素サブユニットc、NPC1またはNPC2の少なくとも1つを低減する。

#### 【0741】

本発明の特定の実施形態では、小分子療法は、対象に、有効量の(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートを投与する工程を含む(図2Aを参照)。他の実施形態では、小分子療法は、対象に、有効量のキヌクリジン-3-イル(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメートを投与する工程を含む(図2Bを参照)。小分子療法は、対象に、1つまたはそれ以上の化合物を投与する工程を含むことができる。特定の実施形態では、化合物の少なくとも1つは、図2Aおよび/または2Bに示されるものなどの本発明の化合物である。

#### 【0742】

酵素補充療法は、望ましくない免疫応答を誘発する場合がある。したがって、本発明の併用療法の酵素補充療法の成分と一緒に、免疫抑制剤を使用することができる。このような薬剤は、小分子療法成分と共に使用することもできるが、ここではその介入が必要とされる可能性は一般に低い。当業者に公知の任意の免疫抑制剤を、本発明の併用療法と一緒に用いることができる。このような免疫抑制剤には、それに限定されるものではないが、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、CTLA4-Ig、およびエタネルセプトなどの抗TNF剤が含まれる(例えば、Moder、2000、Ann. Allergy

Asthma Immunol. 84、280~284頁; Nevins、2000、Curr. Opin. Pediatr. 12、146~150頁; Kurlbergら、2000、Scand. J. Immunol. 51、224~230頁; Ideguchiら、2000、Neuroscience 95、217~226頁; Potterら、1999、Ann. N. Y. Acad. Sci. 875、159~174頁; Slavikら、1999、Immunol. Res. 19、1~24頁; Gazievら、1999、Bone Marrow Transplant. 25、689~696頁; Henry、1999、Clin. Transplant. 13、209~220頁; Gummertら、1999、J. Am. Soc. Nephrol. 10、1366~1380頁; Qiら、2000、Transplantation 69、1275~1283頁参照)。抗IL2受容体(アルファサブユニット)抗体であるダクリズマブ(例えば、ゼナバックス(商標))は、移植患者において有効であることが既に実証されており、免疫抑制剤として使用することもできる(例えば、Wisemanら、1999、Drugs 58、1029~1042頁; Beniaminovitzら、2000、N. Engl. J. Med. 342、613~619頁; Ponticelliら、1999、Drugs R. D. 1、55~60頁; Berardら、1999、Pharmacotherapy 19、1127~1137頁; Eckhoffら、2000、Transplantation 69、1867~1872頁; Ekbergら、2000、Transpl. Int. 13、151~159頁参照)。追加の免疫抑制剤には、それに限定されるものではないが、抗CD2(Brancoら、1999、Transplantation 68、1588~1596頁; Przepiorkaら、1998、Blood 92、4066~4071頁)、抗CD4(Marinova-Mutafchievaら、2000、Arthritis Rheum. 43、638~644頁; Fishwildら、1999、Clin. Immunol. 92、138~152頁)および抗CD4オリガンドが含まれる(Hongら、2000、Semin. Nephrol. 20、108~125頁; Chirmuleら、2000、J. Virol. 74、3345~3352頁; Itoら、2000、J. Immunol. 164、1230~1

10

20

30

40

50



235頁)。

#### 【0743】

当業者に公知の免疫抑制剤の任意の組合せを、本発明の併用療法と一緒に使用することができる。特定の実用性がある免疫抑制剤の組合せの1つは、タクロリムス(FK506)とシロリムス(ラパマイシン)とダクリズマブである(抗IL2受容体アルファサブユニット抗体)。この組合せは、ステロイドおよびシクロスポリンの代替として、肝臓を特異的に標的とする場合に有効であることが証明されている。さらに、この組合せによって上手く膵島細胞を移植できることが、現在示されている。Denise Grady、The New York Times、Saturday、May 27、2000、A1およびA11頁参照。A. M. Shapiroら、Jul. 27、2000、「Islet Transplantation In Seven Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Using A Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen」、N. Engl. J. Med. 343、230~238頁; Ryanら、2001、Diabetes 50、710~719頁も参照。当技術分野で公知の任意の方法による血漿分離交換法(Plasmaphoresis)を使用して、併用療法の様々な成分に対して生じ得る抗体を除去し、または枯渇させることもができる。

#### 【0744】

本発明と併用される免疫状態のインジケータには、それに限定されるものではないが、当業者に公知の抗体およびサイトカインのいずれか、例えばインターロイキン、CSFおよびインターフェロンが含まれる(一般に、Leonardら、2000、J. Allergy Clin. Immunol. 105、877~888頁; Oberholzerら、2000、Crit. Care Med. 28(4 Suppl.)、N3~N12頁; Rubinsteinら、1998、Cytokine Growth Factor Rev. 9、175~181頁参照)。例えば、補充酵素と特異的に免疫反応性がある抗体をモニタして、対象の免疫状態を決定することができる。24余りの公知のインターロイキンの中でも、特に好ましい免疫状態のインジケータは、IL-1アルファ、IL-2、IL-4、IL-8およびIL-10である。コロニー刺激因子(CSF)の中でも、特に好ましい免疫状態のインジケータは、G-CSF、GM-CSFおよびM-CSFである。インターフェロンの中でも、1つまたはそれ以上のアルファ、ベータまたはガンインターフェロンが、免疫状態のインジケータとして好ましい。

#### 【0745】

以下の節では、8種類の特定のリソソーム蓄積症(すなわち、ゴーシェ(1型、2型および3型を含む)、ファブリ、ニーマン-ピックB、ハンター、モルキオ、マロトーラーミー、ポンペおよびハーラー-シャイエ)のために使用できる様々な成分を提供する。その後の節では、本発明の併用療法の酵素補充療法および小分子療法成分に関するさらなる可能な開示を提示する。

#### 【0746】

ゴーシェ

前述の通り、ゴーシェ病は、酵素グルコセレブロシダーゼ(ベーターD-グルコシル-N-アシルスフィンゴシグルコヒドロラーゼ、EC 3. 2. 1. 45)の欠損およびグルコセレブロシド(グルコシルセラミド)の蓄積によって引き起こされる。ゴーシェ病の治療のための本発明の併用療法の酵素補充療法成分のために、満足な投薬レジメンおよび治療に関する他の有用な情報を記載しているいくつかの参考文献が利用可能である(Morales、1996、Gaucher's Disease: A Review、The Annals of Pharmacotherapy 30、381~388頁; Rosenthalら、1995、Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease: Skeletal Response to Macrophage-targeted Glucocerebrosidase、Pediatrics 96、629~637頁; Bartonら、1991、

Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency—Macrophage-targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease, New England Journal of Medicine 324、1464～1470頁；Grabowskiら、1995、Enzyme Therapy in Type 1 Gaucher Disease: Comparative Efficacy of Mannose-terminated Glucocerebrosidase from Natural and Recombinant Sources, Annals of Internal Medicine 122、33～39頁；Pastoresら、1993、Enzyme Therapy in Gaucher Disease Type 1: Dosage Efficacy and Adverse Effects in 33 Patients treated for 6 to 24 Months, Blood 82、408～416頁）；およびWeinrebら、Am. J. Med. ；113（2）：112～9頁（2002）参照。

10

#### 【0747】

一実施形態では、1キログラム当たり2.5単位（U/kg）を週3回から60U/kgを2週間に1回までのERT投薬レジメンが提供され、この場合、酵素は、静脈内注入によって1～2時間かけて投与される。グルコセレブロシダーゼの1単位は、1分間で1マイクロモルの合成基質パラニトロフェニル-p-D-グルコピラノシドの加水分解を37℃で触媒する酵素の量と定義される。別の実施形態では、1U/kgを週3回から120U/kgを2週間に1回までの投薬レジメンが提供される。さらに別の実施形態では、0.25U/kgを毎日または週3回から600U/kgを2週間～6週間に1回までの投薬レジメンが提供される。

20

#### 【0748】

1991年以来、Genzyme Corporationからアルグルセラーゼ（Ceredase（登録商標））が利用可能になっている。アルグルセラーゼは、胎盤由来のグルコセレブロシダーゼ改変型である。1994には、イミグルセラーゼ（Cerezyme（登録商標））も、Genzyme Corporationから利用可能になった。イミグルセラーゼは、哺乳動物の細胞培養系（チャイニーズハムスター卵巣細胞）の組換え型DNAの発現に由来するグルコセレブロシダーゼ改変型である。イミグルセラーゼは、4つのN-連結グリコシル化部位を含有する497個のアミノ酸からなるモノマー性糖タンパク質である。イミグルセラーゼは、理論的に供給に制限がなく、胎盤由来のアルグルセラーゼ（aglucerase）と比較して生物学的汚染物質の発生を低減するという利点を有する。これらの酵素は、それらのグリコシル化部位で修飾されるとマンノース残基が曝露されるが、この手法は、マンノース-6-リン酸受容体を介するリソソーム標的化を改善するものである。イミグルセラーゼは、495位の1つのアミノ酸が、アルギニンからヒスチジンに置き換えられていることにより、胎盤性グルコセレブロシダーゼとは異なっている。これらの生成物のいくつかの投薬レジメンは、有効であることが公知である（Morales、1996、同文献；Rosenthalら、1995、同文献；Bartonら、1991、同文献；Grabowskiら、1995、同文献；Pastoresら、1993、同文献参照）。例えば、60U/kgを2週間に1回の投薬レジメンは、中程度から重症の疾患を有する対象において臨床的な利益をもたらす。これらの生成物に関して先に引用した参考文献および添付文書は、追加の投薬レジメンおよび投与情報のために、医師によって閲覧されるべきである。Genzyme Corporationに譲渡された米国特許第5,236,838号および米国特許第5,549,892号も参照。

30

40

#### 【0749】

前述の通り、ゴーシェ病は、リソソーム酵素グルコセレブロシダーゼ（GC）の欠損から生じる。ゴーシェ病（1型）の最も一般的な表現型では、病理は細網内皮系および骨格系に限定され、神経障害症状はない。Barranger、glucosylceram

50

ide lipidosis: Gaucher disease. In: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, editor. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill. 3635~3668頁(2001)参照。2型および3型ゴーシェ病に細分される神経障害性ゴーシェ病(nGD)では、グルコセレブロシダーゼ(GC)の欠損によって、グルコシルセラミド(GluCer; GL-1)およびグルコシルスフィンゴシン(GluSph)が脳内に蓄積し、神経機能障害が生じる。2型ゴーシェ病は、早発し、急速に進行し、内臓および中枢神経系において病理が広範に及び、通常2歳までに死亡することの特徴とする。亜急性nGDとしても公知の3型ゴーシェ病は、様々な年齢で発症し、様々な重症度および進行速度の中間表現型である。Goker-Altanら、The Journal of Pediatrics 143:273~276頁(2003)。最近の開発では、2型ゴーシェ病のK14lnl/lnlマウスモデル(以下、「K14マウス」)が生成されており;このマウスモデルは、ヒトの疾患を厳密に再現しており、運動失調、発作、痙縮を示し、わずか14日間まで生存期間の中央値が短縮している。Enquistら、PNAS 104:17483~17488頁(2007)。

#### 【0750】

nGDの患者と同じように、いくつかの疾患マウスモデルは、GC活性の欠損に起因して、脳内に高いレベルのGluCerおよびGluSphを有している。Liuら、PNAS 95:2503~2508頁(1998)およびNilsson、J. Neurochem 39:709~718頁(1982)。「K14」マウスは、神経障害性の表現型を示しており、これは、神経変性、アストログリオシス、ミクログリア増殖、ならびに特定の脳領域における高いレベルのGluCerおよびGluSphなどの多くの病理的特徴を、2型ゴーシェ病と共有している。Enquistら(2007)。

#### 【0751】

nGDを罹患している患者の臨床的な管理は、2型疾患の重症度、および現在の療法が血液脳関門(BBB)を通過できないことの両方が原因で、担当医にとって困難なものになっている。非nGDの現在の治療は、組換え型ヒトグルコセレブロシダーゼ(イミグルセラゼ; Cerezyme (商標))を静脈内送達して欠損酵素を補充するか、またはグルコシルセラミド合成酵素阻害剤を投与して基質(GL-1)生成を減弱するかに頼っている。しかし、これらの薬物は血液脳関門を通過せず、したがってnGD患者に治療上の利益をもたらすことは期待されない。診療所における現在の小分子グルコシルセラミド合成酵素阻害剤は、nGDの神経障害性の表現型に対処している可能性が低い。2型ゴーシェ病のK14マウスモデルにおける本発明の化合物であるキヌクリジン-3-イル(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート(以下、「Gz161」)の評価によって、本発明の化合物が脳内GluCerおよびGluSphを実際に低減し得ることが実証された(実施例122~125参照)。本発明の化合物はまた、脳神経病理を低減し、このモデルの生存期間を延長した。さらに、酵素の補充と小分子による基質低減の両方を使用する組合せの手法は、2型ゴーシェ病のための優れた療法となり得る。

#### 【0752】

ファブリ

既に記載の通り、ファブリ病は、リソソーム酵素アルファーガラクトシダーゼAの欠損によって引き起こされる。この酵素の欠陥は、アルファーガラクトシル末端部分を有するスフィンゴ糖脂質、主にグロボトリアシルセラミド(GL3またはGb3)の全身沈着をもたらす。それほどではないにしてもガラビオシルセラミドおよび血液型Bのスフィンゴ糖脂質の全身沈着をもたらす。

#### 【0753】

疾患の進行をモニタし、ある治療様式から別の治療様式にいつ切り替えるかを決定するのに、いくつかのアッセイが利用可能である。一実施形態では、組織試料におけるアルフ

10

20

30

40

50

ァーガラクトシダーゼAの比活性を決定するためのアッセイを使用することができる。別の実施形態では、G b 3の蓄積を決定するためのアッセイを使用することができる。別の実施形態では、医師は、体液における、ならびに血管の血管内皮、周皮細胞および平滑筋細胞のリソソームにおけるスフィンゴ糖脂質基質の沈着についてアッセイすることができる。疾患管理の有用なインジケーターとなり得る他の臨床徴候には、タンパク尿、または尿中の赤血球もしくは脂質小球などの腎機能障害の他の徴候、および赤血球沈降速度の上昇が含まれる。また、貧血、血清鉄濃度の低下、高濃度のベータートロンボグロブリン、および網状赤血球数の上昇または血小板凝集をモニタすることができる。実際、当業者に公知の、疾患の進行をモニタするための任意の手法を使用することができる（一般に、Desnick RJら、1995、*alpha-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease, In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*、Scriverら編、McGraw-Hill、N. Y.、第7編、2741~2784頁）。好ましい代理マーカーは、ファブリ病の管理をモニタするための疼痛である。他の好ましい方法には、体液または生検被験物からの酵素および／または基質の総クリアランスを測定することが含まれる。ファブリ病における酵素補充療法に好ましい投薬レジメンは、1日おきにi. v.により1~10mg/kgである。1日おきから1週間に1回または2週間に1回の頻度でi. v.により0.1~100mg/kgの投薬レジメンを使用することができる。

10

#### 【0754】

20

#### ニーマンピーク B

前述の通り、ニーマンピークB病は、リソソーム酵素である酸性スフィンゴミエリナーゼの活性の低下、および膜脂質、主にスフィンゴミエリンの蓄積によって引き起こされる。送達すべき補充用の酸性スフィンゴミエリナーゼの有効な投薬量は、1日おきから週1回、2週間に1回、または2カ月ごとに1回の頻度で体重1kg当たり約0.01mg~約10mgの範囲であってよい。他の実施形態では、有効な投薬量は、約0.03mg/kg~約1mg/kg；約0.03mg/kg~約0.1mg/kg；および／または約0.3mg/kg~約0.6mg/kgの範囲であってよい。特定の一実施形態では、患者には、以下：0.1mg/kg；0.3mg/kg；0.6mg/kg；および1.0mg/kgの逐次的用量の漸増用量レジメンで、酸性スフィンゴミエリナーゼが投与され、ただし酸性スフィンゴミエリナーゼの各用量は、少なくとも2回投与され、各用量は、2週間の間隔で投与され、患者は、毒性副作用についてモニタされた後に、次のレベルまで用量を増大される（米国特許出願第2011/0052559号参照）。

30

#### 【0755】

#### ハーラーシャイエ (MPS I)

ハーラー、シャイエおよびハーラーシャイエ病は、MPS Iとしても公知であり、アルファイズロニダーゼの不活化、ならびにデルマタン硫酸およびヘパラン硫酸の蓄積によって引き起こされる。MPS I疾患の進行をモニタするのに、いくつかのアッセイが利用可能である。例えば、アルファイズロニダーゼ酵素活性は、末梢血から得られた組織生検被験物または培養細胞においてモニタすることができる。さらに、MPS Iおよび他のムコ多糖症の疾患進行の好都合な尺度は、グリコサミノグリカンであるデルマタン硫酸およびヘパラン硫酸の尿中排出である（Neufeldら、1995、同文献参照）。特定の一実施形態では、アルファイズロニダーゼ酵素は、静脈内注入として週1回、体重1kg当たり0.58mgの投薬量で投与される。

40

#### 【0756】

#### ハンター (MPS II)

ハンター病（別名MPS II）は、イズロン酸スルファターゼの不活化、ならびにデルマタン硫酸およびヘパラン硫酸の蓄積によって引き起こされる。ハンター病は、臨床的には重症から穏やかな形態を呈する。2週間ごとに1.5mg/kgから毎週50mg/kgまでの治療用酵素の投薬レジメンが好ましい。

50

## 【0757】

モルキオ (MPS IV)

モルキオ症候群 (別名MPS IV) は、2種類の酵素のいずれかが不活化することによって起因して、ケラタン硫酸が蓄積することから生じる。MPS IVAでは、不活化酵素は、ガラクトサミン-6-スルファターゼであり、MPS IVBでは、不活化酵素は、ベーターガラクトシダーゼである。2週間ごとに1.5 mg/kgから毎週50 mg/kgまでの治療用酵素の投薬レジメンが好ましい。

## 【0758】

マロトラーミー (MPS VI)

マロトラーミー症候群 (別名MPS VI) は、ガラクトサミン (galactosamine)-4-スルファターゼ (アリールスルファターゼB) の不活化およびデルマタン硫酸の蓄積によって引き起こされる。2週間ごとに1.5 mg/kgから毎週50 mg/kgまでの投薬レジメンが、ERTによって提供される有効な治療用酵素の好ましい範囲である。最適には、用いられる投薬量は、週10 mg/kg以下である。MPS VI疾患の進行のための好ましい代理マーカーは、プロテオグリカンレベルである。

## 【0759】

ポンペ

ポンペ病は、酸性アルファグルコシダーゼ酵素の不活化およびグリコーゲンの蓄積によって引き起こされる。酸性アルファグルコシダーゼ遺伝子は、ヒトの第17染色体に位置し、GAAと指定されている。最初に、H. G. Hersが、この疾患の研究に基づいて先天的リソソーム病の概念を提唱し、この疾患をII型グリコーゲン蓄積症 (GSD II) と呼んだが、現在は酸性マルターゼ欠損 (AMD) とも呼ばれる (Hers, 1965, Gastroenterology 48, 625頁参照)。特定の一実施形態では、GAAは、静脈内注入として2週間ごとに体重1 kg当たり20 mgの投薬量で投与される。

## 【0760】

いくつかのアッセイは、ポンペ病の進行をモニタするのに利用可能である。当業者に公知の任意のアッセイを使用することができる。例えば、特に生検から得られた心筋、肝臓および骨格筋繊維において、グリコーゲン顆粒のリソソーム内蓄積についてアッセイすることができる。アルファグルコシダーゼ酵素活性はまた、末梢血から得られた生検被験物または培養細胞においてモニタすることができる。疾患進行の指標として、血清クレアチンキナーゼ (CK) の上昇をモニタすることができる。血清CKは、乳児発症型の患者では最大10倍上昇することがあり、通常、成人発症型の患者では、それほど度合いではないが上昇する。Hirschhorn R, 1995, Glycogen Storage Disease Type II: Acid alpha-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency, In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriverら編、McGraw-Hill, N. Y.、第7編、2443~2464頁参照。

## 【0761】

酵素補充療法

以下の節により、本発明の併用療法の酵素補充療法成分に利用可能な特定の開示および代替の実施形態を記載する。一般に、本発明の併用療法の酵素補充療法成分のための投薬レジメンは、一般に臨床医によって決定される。ゴーシェ病をグルコセレブロシダーゼで治療するための投薬レジメンのいくつかの例は、先に提示されている。任意のLSDを治療するために、本発明の併用療法の任意の所与のERT成分に合わせて投薬レジメンを決定するための一般原則は、公的に利用可能な情報から、例えばそれぞれ特定のLSDに関する節に引用した特定の参考文献を再検討するなどにより、当業者に明らかとなろう。ERTは、静脈内注入によって患者に投与することができる。脳室内および/または髄腔内注入を使用して (例えば、静脈内注入に加えて)、CNS徴候を有するリソソーム蓄積症

10

20

30

40

50

と診断された患者に E R T を投与することができる。

【0762】

本発明の併用療法の酵素補充療法成分において使用すべき酵素を製造するために、当技術分野で公知の任意の方法を使用することができる。多くのこのような方法は公知であり、それには、限定されるものではないが、Shire plcによって開発された遺伝子活性化技術が含まれる（米国特許第5,968,502号および米国特許第5,272,071号）。

【0763】

腎嚢胞は、50歳を超えるヒトの3分の1で生じる。腎臓嚢胞性疾患は、単純嚢胞が最も多いが、複数の病因を有する。嚢胞性疾患の広範な分類には、以下が含まれる：

10

先天性—先天性嚢胞性異形成；

遺伝性—常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患（ARPKD）、常染色体優性多発性嚢胞腎疾患（ADPKD）、複合ネフロン癆—髄質性嚢胞性腎疾患（NMCD）；

後天性—単純嚢胞、後天性嚢胞性疾患；

全身疾患に関連する嚢胞—フォンヒッペルーリンダウ症候群（VHL S）、結節性硬化症（TS）および

悪性腫瘍—腎細胞癌（RCC）。

【0764】

より大きい最も一般的な嚢胞は、後天性嚢胞、単純嚢胞、およびADPKDの嚢胞である。より小さい嚢胞は、ARPKD、NMCD、および海綿腎（MSK）に関連する。成人では、腎臓血管筋脂肪腫およびRCCも嚢胞性病変であることが実証され得る。

20

【0765】

多発性嚢胞腎疾患（PKD）

多発性嚢胞腎疾患（PKD）は、腎臓に流体充填嚢胞が形成されるいくつかの状態を説明するものである。嚢胞は、一般に、糸球体から尿を運ぶ尿細管の弱い部分で発症する。嚢胞の増殖は、健康な腎組織に取って代わる。腎臓は、嚢胞を収容するように拡大し、9 kg（20ポンド）もの重量になる場合がある。遺伝性形態および非遺伝性形態の両方の、PKDの多くの形態がある。

【0766】

常染色体優性PKD（ADPKD）は、最も一般的な遺伝性形態である。ADPKDの症状は、通常30～40歳で発症するが、より早期に、小児期にも発症する場合がある。すべてのPKDの症例の約90パーセントが、常染色体優性PKDである。ADPKDは、ポリシスチン-1をコードするPKD1遺伝子の変異（症例の85%）またはポリシスチン-1をコードするPKD2遺伝子の変異（症例の15%）から生じる。

30

【0767】

常染色体劣性PKD（ARPKD）は、希な遺伝性形態である。常染色体劣性PKDの症状は、出生後最初の数カ月に発症し、胎内でも発症する。

【0768】

後天性嚢胞性腎疾患（ACKD）は、特に腎不全を有する患者、および長時間透析状態にある患者の長期間の腎臓の問題に関連して発症する。したがって、ACKDは晩年に生じる傾向がある。ACKDは、PKDの遺伝性形態ではない。

40

【0769】

腎嚢胞性疾患には、後天性腎嚢胞性疾患（ARCD）、透析関連嚢胞性疾患、常染色体優性多発性嚢胞腎疾患（ADPKD）、常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患（ARPKD）、先天性多嚢胞腎（CMK）、多嚢胞性異形性腎、末期腎疾患（ESRD）、海綿腎（MSK）、複合ネフロン癆—髄質性嚢胞性腎疾患（NMCD）、複合ネフロン癆—尿毒症性髄質性嚢胞性疾患、若年性ネフロン癆、髄質性嚢胞性疾患、腎細胞癌（RCC）、結節性硬化症（TS）、フォンヒッペルーリンダウ症候群（VHL S）などの腎臓嚢胞性疾患が含まれるが、それらに限定されない。

【0770】

50

P K Dが腎臓を不全にする場合、通常は数年後に生じ、患者は透析または腎臓移植が必要になる。P K Dの主なタイプを有するヒトの約半分は、腎不全に進行する。P K Dは、肝臓において嚢胞を引き起こし、心臓および脳内血管などの他の器官に問題を引き起こすおそれがある。これらの合併症によって、P K Dは、しばしば晩年に腎臓に形成される、通常は無害な「単純」嚢胞と区別される。

#### 【0771】

米国では約600,000人、世界的には約1250万人がP K Dを有しており、P K Dは、腎不全の主な原因である。原因（後天性、遺伝性）、特徴（複雑、単純、複数、単一）、および位置（外側（皮質）または内側（髄質）腎組織）の3つの要因が、嚢胞の分類を決定付ける。

10

#### 【0772】

現時点で、P K Dは不治である。P K Dの治療には、疼痛を低減するための医薬および外科手術、感染から回復させるための抗生物質、不全腎臓の機能を置き換えるための透析、ならびに腎臓移植が含まれる。したがって、P K Dのより効率的な治療を開発することが必要である。

#### 【0773】

概要

本明細書の一実施形態では、複数の嚢胞性疾患を治療、回復または予防する方法を提供する。嚢胞性疾患には、後天性腎嚢胞性疾患（A R C D）、透析関連嚢胞性疾患、常染色体優性多発性嚢胞腎疾患（A D P K D）、常染色体劣性多発性嚢胞腎疾患（A R P K D）、先天性多嚢胞腎（C M K）、多嚢胞性異形性腎、末期腎疾患（E S R D）、海綿腎（M S K）、複合ネフロン癆－髄質性嚢胞性腎疾患（N M C D）、複合ネフロン癆－尿毒症性髄質性嚢胞性疾患、若年性ネフロン癆、髄質性嚢胞性疾患、腎細胞癌（R C C）、結節性硬化症（T S）、フォンヒッペル－リンドウ症候群（V H L S）などの腎臓嚢胞性疾患が含まれるが、それらに限定されない。本明細書の一実施形態では、多発性嚢胞腎疾患を治療、回復または予防する方法を提供する。

20

#### 【0774】

小分子療法

また以下の節により、本発明の併用療法の小分子療法成分に利用可能な特定の開示および代替の実施形態を記載する。本発明の併用療法の小分子療法成分のための投薬レジメンは、一般に臨床医によって決定され、治療を受ける特定の蓄積症および特定の罹患した個体の臨床状態に応じて、相当著しく変わると予測される。任意の蓄積症を治療するために、本発明の任意の併用療法の所与のS M T成分に合わせて投薬レジメンを決定するための一般原則は、当業者に周知である。投薬レジメンのガイダンスは、この主題により当技術分野で周知の多くの参考文献のいずれかから得ることができる。さらなるガイダンスは、中でも本明細書に引用した特定の参考文献を再検討することによって得ることができる。

30

#### 【0775】

一般に、例えば（S）－キヌクリジン－3－イル（2－（2－（4－フルオロフェニル）チアゾール－4－イル）プロパン－2－イル）カルバメートおよびキヌクリジン－3－イル（2－（4’－フルオロ－[1,1’－ビフェニル]－3－イル）プロパン－2－イル）カルバメートなどの本発明の化合物は、スフィンゴ糖脂質経路の病変から生じる実質的に任意の蓄積症（例えば、ゴーシェ、ファブリ、G<sub>M1</sub>－ガングリオシドーシスおよびG<sub>M2</sub>－ガングリオシドーシス（例えば、G M 2 活性化因子欠損、テイーサックスおよびサンドホフ））を治療するために、本発明の併用療法において使用することができる。同様に、アミノグリコシド（例えば、ゲンタマイシン、G 4 1 8）は、早計の終止コドン変異（すなわち、ナンセンス変異）を有する任意の蓄積症の個体のために、本発明の併用療法において使用することができる。このような変異は、特にハーラー症候群によく見られる。小分子は、一般に他の療法と比較して容易に血液脳関門を通過することができるので、本発明の併用療法の小分子療法成分は、治療を受ける蓄積症に中枢神経系の徴候がある場合（例えば、サンドホフ、テイーサックス、ニーマン－ピックA型、ならびにゴーシェ

40

50

2型および3型)に特に好ましい。

#### 【0776】

本発明の併用療法において使用される基質阻害剤の好ましい投薬量は、当業者によって容易に決定される。特定の実施形態では、このような投薬量は、1日1～5回の腹腔内、経口またはそれと同等の投与では、約0.5mg/kg～約300mg/kg、好ましくは約5mg/kg～約60mg/kg(例えば、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kgおよび60mg/kg)の範囲であり得る。このような投薬量は、1日1～5回の腹腔内、経口またはそれと同等の投与では、約5mg/kg～約5g/kg、好ましくは約10mg/kg～約1g/kgの範囲であり得る。一実施形態では、用量は、約10mg/日～約500mg/日(例えば、10mg/日、20mg/日、30mg/日、40mg/日、50mg/日、60mg/日、70mg/日、80mg/日、90mg/日、100mg/日、110mg/日、120mg/日、130mg/日、140mg/日、150mg/日、160mg/日、170mg/日、180mg/日、190mg/日、200mg/日、210mg/日、220mg/日、230mg/日、240mg/日、250mg/日、260mg/日、270mg/日、280mg/日、290mg/日、300mg/日)の範囲である。特に好ましい経口用量範囲は、約50mg～約100mgであり、該用量は1日2回投与される。本化合物の特定の経口用量範囲は、約5mg/kg/日～約600mg/kg/日である。本化合物の特定の経口用量範囲は、約1mg/kg/日～約100mg/kg/日、例えば1mg/kg/日、5mg/kg/日、10mg/kg/日、15mg/kg/日、20mg/kg/日、25mg/kg/日、30mg/kg/日、35mg/kg/日、40mg/kg/日、45mg/kg/日、50mg/kg/日、55mg/kg/日または60mg/kg/日、65mg/kg/日、70mg/kg/日、75mg/kg/日、80mg/kg/日、85mg/kg/日、90mg/kg/日、95mg/kg/日または100mg/kg/日である。

#### 【0777】

複数の治療プラットフォーム(すなわち、酵素補充および小分子療法)を交代で組み合わせることが好ましい。しかし対象は、必要に応じて臨床医によって決定される通り、両方の手法を重複させることによって治療することもできる。治療スケジュールの例には、それに限定されるものではないが：(1)SMT、次にERT；(2)ERT、次にSMT；ならびに(3)ERTおよびSMTがおよそ同時に提供されることが含まれ得る。既に記載の通り、所与の対象における所与の蓄積症の臨床経過により必要に応じて、時間的に重複した治療プラットフォームを実施することもできる。

#### 【0778】

様々な併用療法の治療間隔は広く変わり得、一般に、貯蔵生成物がどのように侵襲的に蓄積するかに応じて、異なる蓄積症ごとおよび異なる個体ごとに異なることがある。例えば、ファブリ貯蔵生成物の蓄積は、ポンペにおける急速な貯蔵生成物の蓄積と比較して緩慢なことがある。特定の個体における特定の蓄積症の用量設定は、疾患進行の臨床徴候および治療の成功をモニタすることによって、当業者によって行われる。

#### 【0779】

リソソーム蓄積症において蓄積する様々な巨大分子は、均一に分布しないが、それぞれの疾患の特定の好ましい解剖学的部位に沈着する。しかし、外因的に供給された酵素は、一般に細網内皮系の細胞によって取り込まれ、リソソーム区画に分別され、そこで蓄積した基質を加水分解するように作用する。さらに、細胞による治療用酵素の取込みは、リソソーム標的化を増大するいくつかの手技によって増強することができる(例えば、Genzyme Corporationに譲渡されたFriedmanら米国特許第5,549,892号参照。この文献は、取り込まれ、リソソームに輸送される細胞表面のマンス受容体によって認識されるリモデリングされたオリゴ糖側鎖により、改善された薬物動態を有する組換え型グルコセレブロシダーゼを記載している)。



## 【0780】

いくつかの治療様式は、他の治療様式よりも良好に、罹患した器官を標的にする。ファブリでは、例えば、ERTが満足な臨床成績をもたらすのに十分に腎臓に到達しない場合、SMTを使用して、腎臓における基質レベルを低減することができる。実施例112および図6Bで実証される通り、SMTは、ERTよりもかなり有効に、ファブリマウスモデルの尿中Gb3レベル（すなわち、ファブリ患者に蓄積される基質）を低減した。腎臓は、尿中Gb3の主な供給源であると思われる。それとは対照的に、図6Bは、ERTが、SMTよりもかなり有効に、血漿中のGb3レベルを低減したことを示している。これらの結果は、ERTおよびSMTの併用療法が、相補的な治療戦略を提供することを実証しており、この治療戦略は、それぞれの強度を利用し、それぞれの療法を単独で用いることに関連する欠点に対処する。SMTは、BBBを通過することができるので、ニーマンピックA型および神経障害性ゴーシェ病（nGD）などのCNS徴候を有するLSDを治療するためにERTと組み合わせられると、強力な手法を提供する。さらに、酵素補充と組み合わせたSMTによる基質の低減は、別個の明確に異なる介入点で貯蔵問題に対処し、それによって臨床成績を増進し得る。

10

## 【0781】

2種類以上の療法の同時または併用投与への言及は、それらの療法が同時に投与されることを必要とするものではなく、対象において同時に作用することを必要とするものであると理解されよう。

## 【0782】

20

一般手順A：N-tertブトキシカルボニル官能化第一級アミン成分を介する三置換尿素の形成

攪拌した第一級アミン成分（1当量）のクロロホルム溶液（濃度約0.1M）に、4-ジメチルアミノピリジン（0.1当量）およびジ-tert-ブチルジカーボネート（1当量）を添加した。混合物を1時間攪拌した後、第二級アミン成分（1当量）を添加し、終夜加熱還流させた。次に、反応物を濃縮し、残留物を分取HPLCによって精製した。

## 【0783】

一般手順B：トリホスゲンを用いる四置換尿素の形成

攪拌したトリホスゲン（0.7当量）のトルエン溶液（約0.7M）に、第一級アミン成分（1当量）のクロロホルム溶液（約0.5M）を添加した。反応物を2時間攪拌し、次に濃縮した。残留物をクロロホルム（約0.3M）に溶解し、冷却した（0℃）。攪拌しながら、第二級アミン成分（1.1当量）およびトリエチルアミン（2当量）を順に添加した。反応物を終夜室温で攪拌し、次に濃縮した。残留物を炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出した。混合抽出物を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮した。粗製物質を、分取HPLCまたはC<sub>18</sub>-逆相シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

## 【0784】

一般手順C：N-メトキシカルボニル官能化アミン成分を介する三置換カルバメートの形成

攪拌し、冷却した（0℃）第二級アミン成分（1当量）およびトリエチルアミン（4当量）の塩化メチレン溶液（約0.2M）に、クロロギ酸メチル（3当量）を添加した。反応物を室温に温め、6時間攪拌した。次に、反応溶液を、重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮した。粗製メチルカルバメートを、精製なしに次の工程で使用した。この中間体（1当量）のトルエン溶液（約0.2M）に、活性化4Å分子ふるい、アルコール成分（1.4当量）および水素化ナトリウム（鉱物油中60%分散液；0.25当量）を順に添加した。反応物を終夜加熱還流させ、濾過し、濃縮した。残留物を、C<sub>18</sub>-逆相シリカによりフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

40

## 【0785】

一般手順D：N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

50

を使用するアミドの形成

攪拌したカルボン酸成分（1当量）のN，N－ジメチルホルムアミド溶液（約0.1M）に、アミン成分（1.1当量）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（2.2当量）、N－（3－ジメチルアミノプロピル）－N’－エチルカルボジイミド塩酸塩（1.1当量）および1－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（1.1当量）を添加した。攪拌を終夜継続し、次に反応溶液を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製した。

【0786】

一般手順E：O－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを使用するアミドの形成

10

攪拌したカルボン酸成分（1.1当量）のN，N－ジメチルホルムアミド溶液（約0.25M）に、アミン成分（1当量）およびO－（7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－N，N，N’，N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（1.1当量）を添加した。混合物を冷却し（0℃）、トリエチルアミン（2.2当量）で滴下処理した。反応物を室温に温め、終夜攪拌し、次に濃縮した。残留物を炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮し、粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム／メタノール／アンモニア溶出液を使用して精製した。

【0787】

20

一般手順F：鈴木条件を使用するピアリールのカップリング

攪拌したハロゲン化アリール成分（1当量）の5：1（v／v）ジオキサン／水溶液（約0.15M）または5：1（v／v）N，N－ジメチルホルムアミド溶液（約0.15M）に、アリールボロネートまたはアリールボロン酸成分（1～1.5当量）、炭酸ナトリウム（2～3当量）および[1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（0.05当量）を添加した。混合物を終夜加熱し（90℃）、次にセライトプラグを介して濾過した。セライトを酢酸エチルですすぎ、混合濾液をブラインで洗浄し、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0788】

30

一般手順G：トリフルオロ酢酸を用いるt－ブトキシカルボニルアミノ基の脱保護

攪拌したt－ブトキシカルボニルアミノで保護された出発物質のジクロロメタン溶液（約0.15M）に、トリフルオロ酢酸（20～50当量）を添加した。TLCモニタリングによって反応の完了が示されるまで（一般に30～120分）、反応物を室温で攪拌した。反応物を濃縮し、残留物を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮して生成物を得、それを精製なしに使用し、または場合によりシリカによりフラッシュクロマトグラフィー処理することができた。

【0789】

一般手順H：混合無水物／クルチウス転位経路を介して生成されたイソシアネートを使用する尿素／カルバメートの形成

40

攪拌したカルボン酸成分（1当量）のテトラヒドロフラン溶液（約0.1M）に、トリエチルアミン（2当量）を添加した。反応物を冷却し（0℃）、クロロギ酸イソブチル（1.5当量）で処理した。0℃で1時間経過した後、ナトリウムアジド（2当量）の水溶液（約1M）を添加し、反応物を室温に温めた。終夜攪拌した後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を、重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮した。粗製アシルアジドを、トルエンと同時に蒸発させることによってさらに乾燥させ、次にトルエン（約0.1M）に溶解した。攪拌した溶液を、2～2.5時間還流させ、冷却し、アミン成分（1～1.5当量）またはアルコール成分（1.25～2当量）のいずれかで処理した。反応物を、終夜加熱還流させ、次に濃

50

縮した。残留物を酢酸エチルまたはクロロホルムのいずれかに溶解し、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム／メタノール（極性が低い方のカルバメート）またはクロロホルム／メタノール／アンモニア（極性が高い方のカルバメートおよび尿素）溶媒勾配を使用して精製した。

#### 【0790】

一般手順 I：ジフェニルホスホリルアジド／クルチウス転位経路を介して生成されたイソシアネートを使用する尿素／カルバメートの形成

攪拌したカルボン酸成分（1当量）のトルエン溶液（約 0.25 M）に、トリエチルアミン（2.5当量）およびジフェニルホスホリルアジド（1.25当量）を添加した。混合物を 30 分間加熱還流させ、次に室温に冷却した。アミンまたはアルコール成分（1.2～1.5当量）を添加し、反応物をさらに 3～18 時間（尿素については短時間で済み、カルバメートについては長時間かかる）加熱還流させた。その後、反応物を濃縮し、残留物を酢酸エチルと炭酸ナトリウム水溶液に分離した。有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、得られた粗製生成物を、逆相シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、水／アセトニトリル勾配を使用して精製した。

#### 【0791】

一般手順 J：ホスゲンを用いて生成したイソシアネートを使用する尿素／カルバメートの形成

攪拌したベンジルアミン成分（1当量）のトルエン溶液（約 0.2 M）に、1.9 M ホスゲンのトルエン（4当量）溶液を添加した。反応物を 4 時間加熱還流させ、次に濃縮した。尿素を標的とする場合には、粗製イソシアネートをクロロホルム（約 0.2 M）に溶解し、第二級アミン成分で処理し、終夜室温で攪拌した。カルバメートを標的とする場合には、粗製イソシアネートをトルエン（約 0.2 M）に溶解し、アルコール成分で処理し、終夜加熱還流させた。次に、尿素またはカルバメート反応溶液を濃縮し、炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムに分離した。有機溶液を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム／メタノール（極性が低い方のカルバメート）またはクロロホルム／メタノール／アンモニア（極性が高い方のカルバメートおよび尿素）溶媒勾配を使用して精製した。

#### 【0792】

### 製造 A

#### 中間体 1

##### 3-メチルキヌクリジン-3-アミン

十分に攪拌した 3.0 M メチルリチウムのジエチルエーテル（67.0 mL、201 mmol）溶液を、追加のジエチルエーテル（150 mL）で希釈し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、キヌクリジン-3-オン（12.5 g、100 mmol）のジエチルエーテル（100 mL）溶液で滴下処理した。得られた溶液を、 $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間維持し、次に室温に温めた。終夜攪拌した後、反応物を再冷却し ( $0^\circ\text{C}$ )、水（60 mL）で滴下処理した。混合物を濃縮し、得られた残留物を、中性酸化アルミニウムによるフラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム／メタノール勾配（0～20% メタノール）を使用して精製して、3-メチルキヌクリジン-3-オール（10.0 g、71%）を淡黄色固体として得た。攪拌したアセトニトリル（250 mL）に、 $0^\circ\text{C}$  で濃硫酸（100 mL）をゆっくり添加した。得られた溶液を、3-メチルキヌクリジン-3-オール（9.10 g、64.5 mmol）のアセトニトリル（250 mL）中混合物に  $0^\circ\text{C}$  で滴下添加した。反応混合物を室温で 60 時間攪拌し、冷却し ( $0^\circ\text{C}$ )、次に水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした（約 pH 10）。混合物を 5：1（v/v）クロロホルム／イソプロパノールで抽出した。混合有機層を濃縮し、残留物を 2 N 塩酸で希釈した。5：1（v/v）クロロホルム／イソプロパノールで洗浄した後、水層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、5：1（v/v）クロロホルム／イソプロパノールで抽出した。混合有機層を水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、N-（3-メチルキヌクリジン-3-イル）アセ

トアミドを淡黄色油として得た (9.50 g、82%)。先のアセトアミド中間体 (9.50 g、52.0 mmol) の濃塩酸 (100 mL) 溶液を、3日間還流させた。氷浴で冷却した後、反応物を十分な水酸化ナトリウム水溶液で処理して、pHを約1にした。混合物を5:1 (v/v) クロロホルム/イソプロパノールで洗浄した。次に、水層を2N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、5:1 (v/v) クロロホルム/イソプロパノールで抽出した。混合抽出物を水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、標題化合物を淡黄色の半固体として得た (5.00 g、69%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.72~2.39 (m, 6H)、2.01~1.96 (m, 1H)、1.67~1.61 (m, 1H)、1.43~1.36 (m, 2H)、1.23~1.17 (m, 1H)、1.09 (s, 3H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  65.3、48.3、46.6、46.4、34.2、30.0、24.8、22.8 ppm。

### 【0793】

#### 製造B

##### 中間体2

##### 3-エチルキヌクリジン-3-アミン

冷却し (0℃)、十分に攪拌した0.5Mエチルリチウムのベンゼン/シクロヘキサン (100 mL、50 mmol) 溶液を、テトラヒドロフラン (50 mL) で希釈し、キヌクリジン-3-オン (3.13 g、25.0 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液で約5分間かけて滴下処理した。2時間後、冷却浴を除去し、反応物を終夜攪拌した。反応物を、水 (10 mL) をゆっくり添加することによってクエンチした。得られた混合物をシリカ上で濃縮し、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム/メタノール/アンモニア溶出液を使用して精製して、3-エチルキヌクリジン-3-オールを蠟状の琥珀色の固体として得た (2.43 g、63%)。攪拌し、冷却した (0℃) この生成物 (2.31 g、14.9 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、約20分間かけて濃硫酸 (40 mL) を滴下添加した。混合物を終夜攪拌し、ゆっくり室温に温めた。次に、反応物をクラッシュアイス上に注いだ。攪拌しながら、濃水酸化アンモニウム (約110 mL) をゆっくり添加した (最終約pH10)。溶液を4:1 (v/v) クロロホルム/イソプロパノールで抽出し、混合抽出物を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、シリカ上で濃縮した。粗製生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム/メタノール/アンモニア勾配を使用して精製して、N-(3-エチルキヌクリジン-3-イル) アセトアミドを蠟状の琥珀色の固体として得た (2.16 g、74%)。この生成物 (5.48 g、28.0 mmol) の、水 (60 mL) および濃塩酸 (60 mL) 混合物中溶液を、3日間加熱還流させた。その後、溶液を濃縮して、標題化合物のジヒドロクロリドを得、それを精製なしに淡褐色の固体として使用した (4.75 g、75%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.65~3.55 (m, 2H)、3.52~3.27 (m, 4H)、2.51~2.45 (m, 1H)、2.27~2.00 (m, 6H)、1.06 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 3H) ppm。遊離塩基の遊離が必要な反応では、等モル量のトリエチルアミンを、ジヒドロクロリド塩と共に添加した。あるいは、生成物は、ジヒドロクロリド塩を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、4:1 (v/v) クロロホルム/イソプロパノールで抽出することによって、遊離塩基として単離することができた。乾燥させた後 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、混合抽出物を濃縮して、生成物を薄い琥珀色の油として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.94~2.84 (m, 1H)、2.83~2.55 (m, 5H)、2.05~1.94 (m, 1H)、1.83~1.73 (m, 1H)、1.73~1.60 (m, 2H)、0.91 (t,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 3H) ppm。

### 【0794】

#### 製造C

##### 中間体3

##### 1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-オール

攪拌し、冷却した（0℃）2.0Mトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン（43.9mL、87.9mmol）溶液を、3-キヌクリジノン（10.0g、79.9mmol）のTHF（80mL）溶液で滴下処理した。メタノール（44mL）を添加し、反応物を終夜攪拌し、室温に温めた。次に、反応物を酢酸（1.0mL）で処理した。数分経過した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液（40mL）を添加し、各層を分離した。有機層を、さらなる酢酸エチル抽出物と混合し、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮した。得られた黄色油を、中性アルミナによるフラッシュクロマトグラフィーによって、塩化メチレン／メタノール溶出液を使用して精製して、1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-オンを白色固体として得た（6.80g、61%）。攪拌し、冷却した（0℃）この生成物（6.80g、48.8mmol）のテトラヒドロフラン（100mL）溶液に、水素化リチウムアルミニウム（1.85g、48.8mmol）を少しずつ添加した。激しい水素ガスの放出が停止した後、反応物を室温に温め、次に1時間加熱還流させた。次に、溶液を冷却し（0℃）、水（1.8mL）、10%水酸化ナトリウム溶液（1.8mL）、および再び水（5.5mL）を連続的に滴下添加することによってクエンチした。無色沈殿物を、セライトを介して濾過によって除去し、それを次にテトラヒドロフランで洗浄した。混合濾液を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た（5.60g、81%）。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  3.90~3.86（m, 1H）、3.09~3.03（m, 1H）、2.96~2.91（dd,  $J$  = 9.2, 6.8Hz, 1H）、2.86~2.75（m, 3H）、2.71~2.64（m, 1H）、2.34~2.27（br s, 1H）、1.98~1.86（m, 3H）、1.71~1.59（m, 3H）、1.51~1.35（m, 1H）ppm。

【0795】

製造D

中間体4

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-アミン

攪拌した1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-オン（製造C）（10.0g、71.8mmol）のイソプロパノール（50mL）溶液に、酢酸ナトリウム（11.80g、143.7mmol）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（5.50g、79.1mmol）を添加した。混合物を3時間加熱還流させ、次に室温に冷却した。反応物を濾過し、濃縮して、オキシム中間体を得、それを次の工程で精製なしに白色固体として使用した（11.00g、99%）。攪拌したこの生成物（11.0g、71.3mmol）のn-プロパノール（120mL）溶液を、還流温度まで加熱した。ナトリウム金属（16.5g、718mmol）を30分間かけて少しずつ添加した。還流を終夜継続し、次に反応物を室温に冷却し、ブライン（20mL）で処理した。混合物をn-プロパノール（2×50mL）で抽出し、混合有機層を濃縮した。残留物をクロロホルムで希釈し、残りの固体を濾別した。濾液を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮して、標題化合物を淡黄色の半固体として得た（6.70g、74%）。 $^1\text{H}$  NMR（500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  3.17~3.13（m, 1H）、3.10~3.07（m, 1H）、3.05~3.01（m, 1H）、2.91~2.88（m, 3H）、2.77~2.70（m, 1H）、1.92~1.87（m, 1H）、1.83~1.80（m, 1H）、1.71~1.68（m, 3H）、1.59~1.48（m, 2H）、1.33（br s, 2H）ppm。

【0796】

製造E

中間体5

4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-アミン

標題化合物を、製造Aでキヌクリジン-3-オンを3-メチルキヌクリジン-3-アミンに変換するのに使用したのと同じ手順によって、1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-オン（製造C）から製造した。 $^1\text{H}$  NMR（500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  2.84~2.65（m, 6H）、2.01~1.97（m, 1H）、1.69~

1. 24 (m, 8H)、1. 09 (s, 3H) ppm。

【0797】

製造F

中間体6

1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン

攪拌した1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-オン (1. 00 g、7. 13 mmol) の1, 4-ジオキサン (7. 2 mL) 溶液に、室温で水素化リチウムアルミニウム [2. 0 M / THF] (4. 1 mL、8. 2 mmol) を添加した。次に、反応混合物を6時間加熱還流させた。室温に冷却した後、反応物を、水 (200  $\mu$ L)、15%を連続的に添加することによってクエンチした。混合物を、セライトを介して濾過し、その後それを酢酸エチルで洗浄した。混合濾液を濃縮して、標題化合物を淡褐色の固体として得 (0. 82 g、90%)、それを精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3. 28~3. 25 (m, 1H)、2. 99~2. 95 (m, 8H)、1. 86~1. 80 (m, 3H)、1. 69~1. 64 (m, 2H) ppm。

【0798】

製造G

中間体7

1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-オール

攪拌し、冷却した (0 °C) エチル 2-ヒドロキシアセテート (20. 0 g、19. 0 mmol) のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (7. 01 g、19. 0 mmol) および水素化ナトリウム (鉱物油中60%、7. 60 g、19. 0 mmol) を添加した。混合物を0 °Cで30分間攪拌した後、臭化ベンジル (32. 3 g、19. 0 mmol) を添加した。反応物を終夜攪拌し、室温に温めた。次に、混合物を冷却し (0 °C)、塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。混合有機層を、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル 2-(ベンジルオキシ) アセテートを黄色油として得た (14. 7 g、57%)。攪拌し、冷却した (0 °C) この生成物 (13. 6 g、70. 0 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、ジメチルメチルホスホネート (11. 3 g、91. 1 mmol) を添加した後、2. 0 M リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン/ヘプタン/エチルベンゼン (74. 0 mL、148 mmol) 溶液を添加した。反応物を0 °Cで3時間攪拌した後、十分な5. 0 M 塩酸水溶液でクエンチして、pHを約4にした。次に、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、ジメチル (3-(ベンジルオキシ)-2-オキソプロピル) ホスホネートを淡黄色油として得た (10. 1 g、54%)。攪拌し、冷却した (0 °C) この中間体 (9. 89 g、36. 4 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱物油中60%; 1. 60 g、40. 0 mmol) を添加した。混合物を0 °Cで30分間攪拌した後、tert-ブチル 4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート (5. 79 g、29. 1 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を滴下添加した。得られた混合物を0 °Cで2時間攪拌し、次に飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、tert-ブチル 4-(3-(ベンジルオキシ)-2-オキソプロピリデン) ピペリジン-1-カルボキシレートを淡黄色油として得た (6. 50 g、52%)。この物質 (6. 50 g、18. 8 mmol)、10% Pd/C (1. 00 g) および酢酸エチル (50 mL) を Parr 瓶に入れ、室温で5時間水素化した。混合物を、セライトを介して濾過し、濃縮して、tert-ブチル 4-(3-ヒドロキシ-2-オキソプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色油として

得た (4.80 g、99%)。攪拌したこの生成物 (4.80 g、18.7 mmol) の塩化メチレン (8 mL) 溶液に、四臭化炭素 (12.4 g、37.4 mmol) およびトリフェニルホスフィン (9.80 g、37.4 mmol) を添加した。3 時間後、反応物を濃縮し、残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、tert-ブチル 4-(3-ブロモ-2-オキソプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレート白色の固体として得た (3.30 g、56%)。攪拌し、冷却した (0°C) この生成物 (3.30 g、10.3 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (12.0 mL、145 mmol) を添加した。混合物を 0°C で 30 分間攪拌した後、濃縮して、粗製 1-ブロモ-3-(ピペリジン-4-イル) アセトトリフルオロアセテートを得、それを次の工程で精製なしに使用した。攪拌した還流状態のジイソプロピルエチルアミン (20 mL) のアセトニトリル (800 mL) 溶液に、粗製中間体のアセトニトリル (150 mL) 溶液を、4 時間かけて (シリンジポンプ) 滴下添加した。還流を終夜継続し、次に混合物を濃縮した。得られた残留物を、炭酸カリウム水溶液と 9:1 (v/v) クロロホルム/メタノールに分離した。有機層を、同じ溶媒混合物を使用して第 2 の抽出物と混合し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、95/4.5/0.5 (v/v) クロロホルム/メタノール/水酸化アンモニウム溶出液を使用して精製して、1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-オンを褐色固体として得た (770 mg、54%)。攪拌し、冷却した (0°C) この中間体 (770 mg、5.54 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (211 mg、5.54 mmol) を少しずつ添加した。激しい水素ガスの放出が停止した後、反応混合物を室温に温め、次に 1 時間加熱還流させた。溶液を 0°C に冷却し、水 (0.2 mL)、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL) および再び水 (0.6 mL) を連続的に滴下添加することによってクエンチした。無色沈殿物を、セライトを介して濾過によって除去し、それをその後テトラヒドロフランで洗浄した。混合濾液を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た (770 mg、99%)。

#### 【0799】

製造 H

中間体 8

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-アミン

標題化合物を、製造 D で 1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-オンを 1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-アミンに変換するのに使用したのと同じ手順によって、1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-オン (製造 G) から製造した。

#### 【0800】

製造 I

中間体 9、10

4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-アミンの鏡像異性体

ラセミン- (4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル) アセトアミド (製造 E) を、Thar SFC Prep 80 機器および以下の分離条件: CHIRALCEL OZ-H カラム (30×250 mm、粒径 5 μm) と二酸化炭素/アセトニトリル/イソプロパノール/ジエチルアミン (55/30/15/0.2) 移動相および流速 60 g/分を使用して、その成分である鏡像異性体に分解した。鏡像異性体は、6.34 分および 9.55 分に溶出した。製造 A に記載のアセトアミド加水分解条件を使用して、初期に溶出した異性体を脱アセチル化して、中間体 9 を生成し、後期に溶出した異性体を脱アセチル化して、中間体 10 を生成した。鏡像異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

#### 【0801】

製造 J

中間体 11、12

## 3-メチルキヌクリジン-3-アミンの鏡像異性体

ラセミン- (3-メチルキヌクリジン-3-イル) アセトアミド (製造A) を、Thar SFC Prep 80 機器および以下の分離条件: CHIRALCEL OZ-H カラム (30×250 mm、粒径 5 μm) と二酸化炭素/イソプロパノール/ジエチルアミン (50/50/0.1) 移動相および流速 60 g/分を使用して、その成分である鏡像異性体に分解した。鏡像異性体は、3.12 分および 8.17 分に溶出した。製造Aに記載のアセトアミド加水分解条件を使用して、初期に溶出した異性体を脱アセチル化して、中間体 11 を生成し、後期に溶出した異性体を脱アセチル化して、中間体 12 を生成した。次に、中間体 12 を (S) - (+) - 2-フェニルプロピオン酸にアミドカップリングさせて (一般手順 D)、(2S) - N- (3-メチルキヌクリジン-3-イル) - 2-フェニルプロパンアミドの単一鏡像異性体を生成した。この化合物の結晶が生成され、それを X 線結晶学的技法によって処理すると、アミドは (2'R, 3S) - 立体配置であることが明らかになった。したがって、中間体 11 は (S) - 3-メチルキヌクリジン-3-アミンであり、中間体 12 は (R) - 3-メチルキヌクリジン-3-アミンであることが決定付けられた。

10

## 【0802】

## 製造 K

## 中間体 13、14

## 3-エチルキヌクリジン-3-アミンの鏡像異性体

ラセミン- (3-エチルキヌクリジン-3-イル) アセトアミド (製造B) を、Thar SFC Prep 80 機器および以下の分離条件: CHIRALCEL OZ-H カラム (30×250 mm、粒径 5 μm) と二酸化炭素/エタノール/ジエチルアミン (60/40/0.2) 移動相および流速 80 g/分を使用して、その成分である鏡像異性体に分解した。鏡像異性体は、3.31 分および 4.70 分に溶出した。製造Aに記載のアセトアミド加水分解条件を使用して、初期に溶出した異性体を脱アセチル化して、中間体 13 を生成し、後期に溶出した異性体を脱アセチル化して、中間体 14 を生成した。鏡像異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

20

## 【0803】

## 製造 L

## 中間体 15、16

## 1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-オール の鏡像異性体

攪拌したラセミ 1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-オール (製造C; 23.0 g、16.3 mmol) の無水酢酸 (100 mL) 溶液を、1 時間加熱還流させた。混合物を濃縮し、残留物を重炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、5:1 (v/v) クロロホルム/イソプロパノールで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イルアセテートを得た。この物質を、Thar SFC Prep 80 機器および以下の分離条件: CHIRALCEL OZ-H カラム (30×250 mm、粒径 5 μm)、ジエチルアミン (55/30/15/0.2) 移動相および流速 60 g/分を使用して、その成分である鏡像異性体に分解した。鏡像異性体は、3.39 分 (収集量 10.5 g) および 6.54 分 (収集量 11.3 g) に溶出した。後期に溶出したアセテート鏡像異性体 (11.0 g、60.0 mmol) を、2 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。攪拌した混合物を 50 °C で 1 時間加熱した後、冷却し、5:1 (v/v) クロロホルム/イソプロパノールで抽出した。混合抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、中間体 16 を淡黄色固体として得た (8.00 g、94%)。初期に溶出したアセテート異性体を、同じ方式で脱保護して、中間体 15 を得た。鏡像異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

30

40

## 【0804】

## 製造 M

## 中間体 17

## 3-プロピルキヌクリジン-3-アミンジヒドロクロリド

50



攪拌し、冷却した（ $-78^{\circ}\text{C}$ ）2.0 Mプロピルマグネシウムクロリドのジエチルエーテル（100 mL、200 mmol）溶液を、テトラヒドロフラン（150 mL）で希釈し、キヌクリジン-3-オン（13.45 g、107.5 mmol）のテトラヒドロフラン（90 mL）溶液で約20分間かけて滴下処理した。冷却浴をゆっくり室温に温め、混合物を終夜攪拌した。次に、反応物を30分間加熱還流し、冷却し（ $0^{\circ}\text{C}$ ）、水（60 mL）をゆっくり添加することによってクエンチした。混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、塩化アンモニウム水溶液（250 mL）で希釈し、4:1（v/v）クロロホルム/イソプロパノールで抽出した。混合抽出物を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、シリカ上で濃縮した。シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム/メタノール/アンモニア勾配を使用して、3-プロピルキヌクリジン-3-オールを白色固体として得た（5.57 g、31%）。攪拌し、冷却した（ $0^{\circ}\text{C}$ ）この生成物（5.55 g、32.8 mmol）のアセトニトリル（30 mL）溶液に、濃硫酸（40 mL）を15分間かけて滴下添加した。冷却浴をゆっくり室温に温め、混合物を終夜攪拌した。次に、反応物をクラッシュアイス上に注いだ。得られた氷スラリーを攪拌し、濃縮水酸化アンモニウム溶液（100 mL）でゆっくり処理した。氷が完全に溶融した後、混合物を4:1（v/v）クロロホルム/イソプロパノールで抽出した。混合抽出物を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、シリカ上で濃縮した。シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム/メタノール/アンモニア勾配を使用して、N-（3-プロピルキヌクリジン-3-イル）アセトアミドを淡い琥珀色のガム状物質として得た（6.94 g、100%）。この生成物（6.94 g、32.8 mmol）の水（90 mL）および濃塩酸（90 mL）混合物中溶液を、4日間加熱還流させた。その後、溶液を濃縮して、標題化合物を白色固体として得（6.44 g、81%）、それを精製なしに使用した。遊離塩基の遊離が必要な反応では、等モル量のトリエチルアミンを、ジヒドロクロリド塩と共に添加した。1H NMR（400 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  11.27（br s, 1H）、8.91（br s, 3H）、3.52~3.30（m, 2H）、3.28~3.06（m, 4H）、2.35~2.24（m, 1H）、2.24~2.08（m, 1H）、1.97~1.71（m, 5H）、1.48~1.21（m, 2H）、0.89（t, J=7.1 Hz, 3H）ppm。

# **【0805】**

## **〔実施例1〕**

4-（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-N-（3-メチルキヌクリジン-3-イル）ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料（reaction input）1-（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）ピペラジンおよび中間体1を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  7.56（d, J=7.5 Hz, 2H）、7.54（d, J=8.0 Hz, 2H）、7.41（t, J=7.5 Hz, 2H）、7.27（t, J=7.5 Hz, 1H）、7.05（d, J=8.5 Hz, 2H）、5.99（s, 1H）、3.44（t, J=5.0 Hz, 4H）、3.15（t, J=5.0 Hz, 4H）、2.96~2.93（m, 1H）、2.67~2.57（m, 5H）、2.12~2.11（m, 1H）、1.75~1.64（m, 2H）、1.41~1.23（m, 5H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（125 MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  157.0、150.2、140.7、132.9、128.7、127.9、126.6、126.6、116.4、63.5、52.7、50.8、48.9、46.6、43.9、31.3、25.3、23.3、22.6 ppm。純度：>99%（214および254 nm）LCMS；保持時間：1.99分；（M+H<sup>+</sup>）405.3。

# **【0806】**

## **〔実施例2〕**

4-（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-N-（キヌクリジン-3-イル）ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）ピペラジ

ンおよびキヌクリジン-3-アミンを使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57~7.52 (m, 4H)、7.41 (t, J=8.0 Hz, 2H)、7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.00 (d, J=8.5 Hz, 2H)、4.61 (s, 1H)、3.88 (m, 1H)、3.57 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.41~3.36 (m, 1H)、3.26 (t, J=5.0 Hz, 4H)、2.90~2.80 (m, 4H)、2.53~2.50 (m, 1H)、1.95~1.94 (m, 1H)、1.74~1.66 (m, 3H)、1.49 (m, 1H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.4、150.2、140.7、133.0、128.7、127.9、126.6、126.5、116.5、56.6、48.9、47.9、47.4、46.7、43.7、26.1、25.9、20.2 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.44分；(M+H<sup>+</sup>) 391.2。

#### 【0807】

##### 〔実施例3〕

4-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジンおよび中間体4を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56~7.52 (m, 4H)、7.41 (t, J=8.0 Hz, 2H)、7.29 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.00~6.98 (d, J=9.0 Hz, 2H)、4.50 (d, J=7.0 Hz, 1H)、4.01~3.96 (m, 1H)、3.55 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.25 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.19~2.76 (m, 6H)、2.05~1.57 (m, 7H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.8、150.2、140.7、133.0、128.7、128.7、127.9、126.6、116.5、56.1、53.0、49.0、48.9、44.3、43.7、34.8、32.0、26.6、22.4 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.45分；(M+H<sup>+</sup>) 405.2。

#### 【0808】

##### 〔実施例4〕

4-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジンおよび中間体5を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56~7.52 (m, 4H)、7.41 (t, J=7.5 Hz, 2H)、7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.00~6.98 (d, J=8.5 Hz, 2H)、4.40 (s, 1H)、3.54~3.26 (m, 4H)、3.25~3.02 (m, 4H)、3.00~2.81 (m, 6H)、2.39~2.37 (m, 1H)、2.17 (m, 1H)、1.96~1.51 (m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0、150.2、140.7、132.9、128.7、127.9、126.6、126.6、116.4、59.1、53.2、48.9、47.6、46.4、43.9、39.8、36.5、25.8、24.5、24.2 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.29分；(M+H<sup>+</sup>) 419.2。

#### 【0809】

##### 〔実施例5〕

(4-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-イル)(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)メタノン

一般手順B、ならびに出発材料1-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジンおよび中間体6を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C

10

20

30

40

50

DCI<sub>3</sub>) δ 7.57~7.52 (m, 4H)、7.40 (t, J=8.0 Hz, 2H)、7.28 (t, J=7.2 Hz, 1H)、7.01~6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H)、4.12~4.11 (m, 1H)、3.52 (t, J=6.0 Hz, 2H)、3.38~3.36 (m, 4H)、3.25~3.23 (m, 4H)、3.07~2.96 (m, 6H)、2.07~2.00 (m, 2H)、1.80~1.72 (m, 2H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DCI<sub>3</sub>) δ 163.7、150.5、140.8、132.8、128.7、127.8、126.5、116.4、56.5、49.2、49.0、47.2、46.4、45.7、27.2 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.26分；(M+H<sup>+</sup>) 391.2。

**【0810】**

## 〔実施例6〕

キヌクリジン-3-イル4-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

一般手順C、ならびに出発材料1-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジンおよびキヌクリジン-3-オールを使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DCI<sub>3</sub>) δ 7.58~7.54 (m, 4H)、7.43 (t, J=7.5 Hz, 2H)、7.31 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.02 (d, J=8.0 Hz, 2H)、4.81 (m, 1H)、3.68 (t, J=4.5 Hz, 4H)、3.31~3.24 (m, 5H)、2.95~2.78 (m, 5H)、2.11~2.10 (m, 1H)、1.87~1.46 (m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DCI<sub>3</sub>) δ 155.0、150.4、140.7、133.1、128.7、127.8、126.6、126.5、116.7、72.1、55.7、49.2、47.4、46.4、43.6、25.5、24.5、19.7 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.32分；(M+H<sup>+</sup>) 392.2。

**【0811】**

## 〔実施例7〕

4-フェニル-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-フェニルピペラジンおよびキヌクリジン-3-アミンを使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DCI<sub>3</sub>) δ 7.31~7.28 (m, 2H)、6.95~6.89 (m, 3H)、4.74~4.72 (m, 1H)、3.91~3.89 (m, 1H)、3.56 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.38~3.37 (m, 1H)、3.21 (t, J=5.0 Hz, 4H)、2.87~2.82 (m, 4H)、2.60~2.59 (m, 1H)、1.97~1.96 (m, 1H)、1.72~1.25 (m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DCI<sub>3</sub>) δ 157.4、151.0、129.2、120.3、116.5、56.4、49.1、47.8、47.4、46.6、43.8、26.1、25.7、20.1 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.04分；(M+H<sup>+</sup>) 315.1。

**【0812】**

## 〔実施例8〕

N-(1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-フェニルピペラジンおよび中間体4を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DCI<sub>3</sub>) δ 7.31~7.28 (m, 2H)、6.95~6.90 (m, 3H)、4.58 (d, J=7.0 Hz, 1H)、4.04~3.99 (m, 1H)、3.55~3.53 (m, 4H)、3.28~3.19 (m, 5H)、3.11~3.05 (m, 1H)、2.99~2.96 (m, 3H)、2.87~2.81 (m, 1H)、2.09~1.59 (m, 7H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DCI<sub>3</sub>) δ 156.8、151.0、129.、120.3、116.4、56.0、53.0、49.1、49.0、44.4、43.7、

10

20

30

40

50

34.8、31.9、26.5、22.2 ppm。純度：>96% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.60分；(M+H<sup>+</sup>) 329.3。

【0813】

〔実施例9〕

N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)-4-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-フェニルピペラジンおよび中間体1を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30~7.27 (m, 2H)、6.94~6.88 (m, 3H)、4.41 (s, 1H)、3.51 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.19 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.01~2.92 (m, 2H)、2.84~2.79 (m, 4H)、2.07~2.06 (m, 1H)、1.86~1.78 (m, 2H)、1.56~1.44 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.1、151.0、129.2、120.3、116.4、63.5、52.6、49.1、46.5、46.4、43.9、31.3、25.3、23.3、22.6 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間1.63分；(M+H<sup>+</sup>) 329.3。

【0814】

〔実施例10〕

N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-フェニルピペラジンおよび中間体5を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31~7.26 (m, 2H)、6.95~6.89 (m, 3H)、4.42 (s, 1H)、3.54~3.51 (m, 4H)、3.22~3.20 (m, 4H)、3.07~2.96 (m, 4H)、2.90~2.84 (m, 2H)、2.42~2.40 (m, 1H)、1.97~1.92 (m, 1H)、1.88~1.82 (m, 2H)、1.73~1.50 (m, 6H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0、151.0、129.2、120.3、116.4、59.0、53.1、49.1、47.6、46.3、44.0、39.5、36.5、25.7、24.2、24.0 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.63分；(M+H<sup>+</sup>) 343.3。

【0815】

〔実施例11〕

1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(4-フェニルピペラジン-1-イル)メタノン

一般手順B、ならびに出発材料1-フェニルピペラジンおよび中間体6を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (t, J=8.0 Hz, 2H)、6.92 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.86 (t, J=7.5 Hz, 1H)、4.09 (m, 1H)、3.48 (t, J=5.5 Hz, 2H)、3.30~3.32 (m, 4H)、3.18~3.17 (m, 4H)、3.03~2.96 (m, 6H)、2.01 (m, 2H)、1.75~1.71 (m, 2H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.7、151.2、129.1、120.1、116.3、56.4、49.1、47.2、46.3、45.6、27.2 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.70分；(M+H<sup>+</sup>) 315.3。

【0816】

〔実施例12〕

キヌクリジン-3-イル4-フェニルピペラジン-1-カルボキシレート

一般手順C、ならびに出発材料1-フェニルピペラジンおよびキヌクリジン-3-オールを使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

10

20

30

40

50

7.31~7.28 (m, 2H)、6.96~6.90 (m, 3H)、4.79~4.78 (m, 1H)、3.66 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.28~3.25 (m, 1H)、3.17 (m, 4H)、2.93~2.74 (m, 5H)、2.08~2.07 (m, 1H)、1.85~1.44 (m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.0、151.2、129.2、120.5、116.7、72.1、55.8、49.4、47.4、46.5、43.7、25.5、24.5、19.7 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.11分；(M+H<sup>+</sup>) 316.1。

**【0817】**

## 〔実施例13〕

4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジンおよびキヌクリジン-3-アミンを使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, J=7.5 Hz, 2H)、7.45 (t, J=7.5 Hz, 2H)、7.37 (dd, J=8.5、1.0 Hz, 2H)、7.14~7.13 (m, 2H)、6.95~6.93 (m, 1H)、4.62 (d, J=6.0 Hz, 1H)、3.89~3.88 (m, 1H)、3.58 (m, J=5.5 Hz, 4H)、3.42~3.38 (m, 1H)、3.28 (t, J=5.5 Hz, 4H)、2.89~2.81 (m, 4H)、2.53~2.50 (m, 1H)、1.96~1.94 (m, 1H) 1.70~1.48 (m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.4、151.4、142.5、141.6、129.6、128.7、127.3、127.2、119.4、115.5、115.4、56.8、49.2、47.9、47.5、46.7、43.8、26.1、26.0、20.3 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.27分；(M+H<sup>+</sup>) 391.3。

**【0818】**

## 〔実施例14〕

4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジンおよび中間体4を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59~7.57 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.45 (t, J=7.5 Hz, 2H)、7.36 (t, J=8.0 Hz, 2H)、7.14~7.13 (m, 2H)、6.94~6.92 (m, 1H)、4.57~4.55 (d, J=7.0 Hz, 1H)、4.01~3.98 (m, 1H)、3.56 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.27 (t, J=5.0 Hz, 4H)、3.20~3.17 (m, 1H)、3.07~3.04 (m, 1H)、2.97~2.78 (m, 4H)、2.11~1.58 (m, 7H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.8、151.4、142.5、141.6、129.6、128.7、127.3、127.2、119.4、115.5、115.4、56.、53.0、49.2、49.0、44.4、43.7、34.7、31.9、26.4、22.2 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間1.27分；(M+H<sup>+</sup>) 405.2。

**【0819】**

## 〔実施例15〕

4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジンおよび中間体1を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59~7.58 (dd, J=7.5、1.5 Hz, 2H)、7.44

10

20

30

40

50

(t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.36 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.14~7.12 (m, 2H)、6.94 (m, 1H)、4.44 (s, 1H)、3.55 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H)、3.27 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H)、3.00~2.83 (m, 6H)、2.08 (m, 1H)、1.85~1.83 (m, 2H)、1.57~1.45 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.0、151.4、142.5、141.6、129.6、128.7、127.3、127.3、119.4、115.4、115.3、63.5、52.6、49.2、46.5、46.5、43.9、31.3、25.3、23.3、22.6 ppm. 純度： $>96\%$  (214および254nm) LCMS；保持時間：1.97分；(M+H<sup>+</sup>) 405.3。

10

## 【0820】

## 〔実施例16〕

4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジンおよび中間体5を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60~7.35 (m, 6H)、7.14~7.13 (m, 2H)、6.94~6.93 (m, 1H)、4.41 (s, 1H)、3.56~3.54 (m, 4H)、3.29~3.27 (m, 4H)、3.02~2.85 (m, 6H)、2.42~2.40 (m, 1H)、1.98~1.53 (m, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.0、151.4、142.4、141.6、129.6、128.7、127.3、127.2、119.3、115.4、115.3、55.0、53.2、49.2、47.5、46.3、44.0、39.7、36.5、25.7、24.4、24.2 ppm. 純度： $>99\%$  (214および254nm) LCMS；保持時間1.29分；(M+H<sup>+</sup>) 419.2。

20

## 【0821】

## 〔実施例17〕

(4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジン-1-イル)(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)メタノン

一般手順B、ならびに出発材料1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジンおよび中間体6を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60~7.58 (m, 2H)、7.46~7.43 (m, 2H)、7.36 (t,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H)、7.15~7.12 (m, 2H)、6.95~6.93 (m, 1H)、4.14~4.13 (m, 1H)、3.54~3.52 (m, 2H)、3.53 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H)、3.27 (t,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 4H)、3.09~3.01 (m, 6H)、2.06~2.04 (m, 2H)、1.80~1.76 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.7、155.5、151.6、142.4、141.6、129.5、128.7、128.5、127.3、119.3、115.4、56.4、50.8、49.3、49.1、47.3、46.4、45.6、27.1 ppm. 純度： $>99\%$  (214および254nm) LCMS；保持時間：2.01分；(M+H<sup>+</sup>) 391.3。

30

40

## 【0822】

## 〔実施例18〕

キヌクリジン-3-イル4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

一般手順C、ならびに出発材料1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジンおよびキヌクリジン-3-オールを使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H)、7.45 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.38~7.35 (m, 2H)、7.15~7.14 (m, 2H)、6.95~6.93 (m, 1H)、4.80~4.78 (m, 1H)、3.6

50

8 (t,  $J = 5.5$  Hz, 4H)、3.28~3.24 (m, 5H)、2.92~2.75 (m, 5H)、2.08~2.08 (m, 1H)、1.85~1.44 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.0、151.6、142.4、141.5、129.6、128.7、127.3、127.2、119.6、115.8、115.7、72.1、55.8、49.5、47.4、46.4、43.8、43.6、25.5、24.5、19.7 ppm. 純度： $>99\%$  (214および254 nm) LCMS; 保持時間：1.33分; ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 392.2。

**【0823】**

## 〔実施例19〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート 10

一般手順C、ならびに出発材料1- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ピペラジンおよび中間体3を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59~7.58 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、7.45 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、7.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、7.15~7.13 (m, 2H)、6.95~6.93 (m, 1H)、4.96 (m, 1H)、3.68~3.66 (m, 4H)、3.23~2.86 (m, 10H)、2.17~1.55 (m, 7H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.8、151.6、142.4、141.5、129.6、128.7、127.3、127.2、119.5、115.7、115.6、79.0、51.6、49.5、47.8、45.2、43.7、33.4、30.4、24.5、22.0 ppm. 純度： $>99\%$  (214および254 nm) LCMS; 保持時間1.16分; ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 406.2。 20

**【0824】**

## 〔実施例20〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート

一般手順C、ならびに出発材料1- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ピペラジンおよび中間体7を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H)、7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、7.37 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H)、7.15 (m, 2H)、6.95 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 1.5 Hz, 1H)、5.15 (m, 1H)、3.67 (m, 4H)、3.50 (m, 1H)、3.24~2.83 (m, 9H)、2.35 (m, 1H)、2.13 (m, 1H)、1.80~1.72 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.9、151.6、142.4、141.6、129.6、128.7、127.3、127.2、119.5、115.8、115.6、72.1、61.2、49.5、48.5、45.4、43.7、39.1、28.9、26.9、24.2 ppm. 純度： $>99\%$  (214および254 nm) LCMS; 保持時間1.40分; ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) 406.2。 30

**【0825】**

## 〔実施例21〕

4- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イル) -N- (3-エチルキヌクリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキサミド 40

一般手順A、ならびに出発材料1- ([1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ピペラジンおよび中間体2を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59~7.58 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、7.45 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、7.37~7.35 (m, 2H)、7.14~7.12 (m, 2H)、6.94~6.92 (m, 1H)、4.43 (s, 1H)、3.56~3.56 (m, 4H)、3.29~3.27 (m, 4H)、3.06~2.79 (m, 6H)、2.19~2.10 (m, 2H)、1.92~1.74 (m, 3H)、1.55~1.46 (m, 2H)、0.82 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz 50

z,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.8、151.4、142.4、141.6、129.6、128.7、127.3、127.2、119.4、115.4、115.3、63.2、55.1、50.5、49.3、46.9、46.7、44.0、28.4、28.1、22.9、22.5、8.2 ppm。純度： $>99\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間1.51分； $(\text{M}+\text{H}^+)$  419.3。

#### 【0826】

##### 〔実施例22〕

4-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順F、ならびに出発材料1-(3-ブロモフェニル)ピペラジンおよび4-フルオロフェニルボロン酸を使用して、1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジンを製造した。この化合物を、一般手順Aを使用して中間体5と反応させて、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H)、8.94 (s, 2H)、7.44 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H)、7.10~7.02 (m, 3H)、4.43 (s, 1H)、3.58~3.56 (m, 4H)、3.31~3.29 (m, 4H)、3.06~2.85 (m, 6H)、2.42 (m, 1H)、1.95~1.57 (m, 9H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5、156.9、154.9、151.7、135.4、134.7、130.3、118.7、116.6、114.6、59.1、53.2、48.8、47.5、46.3、43.9、39.7、36.5、25.7、24.4、24.2 ppm。純度： $>99\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.01分； $(\text{M}+\text{H}^+)$  421.3。

#### 【0827】

##### 〔実施例23〕

N-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-4-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順A、ならびに出発材料1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジン(実施例22に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54~7.52 (m, 2H)、7.35~7.33 (m, 1H)、7.14~7.06 (m, 4H)、6.93~6.91 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、4.39 (s, 1H)、3.55 (m, 4H)、3.28~3.26 (m, 4H)、2.99~2.83 (m, 6H)、2.18~2.08 (m, 2H)、1.89~1.73 (m, 3H)、1.52~1.46 (m, 2H)、0.81 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.5、161.4、156.9、151.4、141.4、137.1、129.6、128.8、128.7、119.1、115.7、115.6、115.4、115.4、63.2、55.2、49.2、46.9、46.7、44.0、28.4、23.1、23.0、22.6、8.2 ppm。純度： $>99\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.54分； $(\text{M}+\text{H}^+)$  437.3。

#### 【0828】

##### 〔実施例24〕

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル-4-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

一般手順C、ならびに出発材料1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジン(実施例22に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55~7.52 (m, 2H)、7.35 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.14~7.07 (m, 4H)、6.94~6.92 (m, 1H)、4.96 (m, 1H)、3.67 (t,  $J=5.0$  Hz, 4H)、3.23~2.80 (m, 10H)、2.16~1.53 (m, 7H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.5 (d,  $J=24$



5.0 Hz)、154.8、151.6、141.4、137.6 (d,  $J=2.5$  Hz)、129.6、128.7 (d,  $J=8.4$  Hz)、119.3、115.5 (d,  $J=21.9$  Hz)、79.1、51.8、49.5、47.9、45.3、43.7、33.5、30.6、24.7、22.2 ppm。純度： $>95\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.27分；(M+H<sup>+</sup>) 424.2。

**【0829】**

## 〔実施例25〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル4-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート

一般手順C、ならびに出発材料1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) ピペラジン (実施例22に記載の通り製造した) および中間体7を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.57~7.47 (m, 6H)、7.13 (t,  $J=8.5$  Hz, 2H)、5.11 (br s, 1H)、5.00 (m, 1H)、3.43~2.75 (m, 6H)、2.35~2.05 (m, 2H)、1.71~1.56 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.4、161.4、138.5、136.9、128.6、128.5、127.0、125.3、115.6、115.5、70.5、61.0、55.0、48.9、44.9、38.9、29.5、29.2、26.4、23.9 ppm。純度： $>93\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.42分；(M+H<sup>+</sup>) 397.2。

**【0830】**

## 〔実施例26〕

N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)-4-(3-(ピリミジン-2-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順F、ならびに出発材料2-クロロピリミジンおよびt-ブチル4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレートを使用して、t-ブチル4-(3-(ピリミジン-2-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレートを製造した。N-t-ブトキシカルボニル保護基を、一般手順Gを使用してこの化合物から除去して、2-(3-(ピペラジン-1-イル) フェニル) ピリミジンを得た。順に、この生成物を、一般手順Aを使用して中間体5と反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.82~8.81 (d,  $J=4.5$  Hz, 2H)、8.07~8.06 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H)、8.00~7.98 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、7.42 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H)、7.20 (t,  $J=4.5$  Hz, 1H)、7.08~7.06 (m, 1H)、4.40 (s, 1H)、3.56~3.54 (m, 4H)、3.33~3.31 (m, 4H)、3.00~2.86 (m, 6H)、2.39 (m, 1H)、1.97~1.54 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.8、157.2、156.9、151.3、138.5、129.5、120.1、119.1、118.8、115.8、59.0、53.3、49.1、47.6、46.4、44.0、39.8、36.5、25.7、24.5、24.3 ppm。純度： $>99\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.30分；(M+H<sup>+</sup>) 421.3。

**【0831】**

## 〔実施例27〕

N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)-4-(3-(ピリミジン-5-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順F、ならびに出発材料5-プロモピリミジンおよびt-ブチル4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレートを使用して、t-ブチル4-(3-(ピリミジン-5-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレートを製造した。t-ブトキシカルボニ

ル保護基を、一般手順Gを使用してこの化合物から除去して、5-(3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ピリミジンを得た。順に、この生成物を、一般手順Aを使用して中間体5と反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.20 (s, 1H)、8.93 (s, 2H)、7.39 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.07~7.02 (m, 3H)、5.41 (s, 1H)、3.83~3.81 (m, 2H)、3.01~2.81 (m, 8H)、2.39~2.24 (m, 2H)、1.96~1.51 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.0、157.4、154.9、152.1、135.2、134.9、130.2、118.0、116.9、114.8、59.5、53.1、49.1、49.1、47.6、46.1、43.8、39.2、36.1、28.9、28.6、25.1、24.2、24.1 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：0.90分；(M+H<sup>+</sup>) 420.2。

### 【0832】

#### 〔実施例28〕

4-(3-イソプロピルフェニル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

一般手順F、ならびに出発材料1-(3-ブロモフェニル)ピペラジンおよび4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを使用して、1-(3-(プロパー-1-エン-2-イル)フェニル)ピペラジンを製造した。攪拌したこの化合物(0.500 g、2.50 mmol)および10%パラジウム炭素(0.100 g)の酢酸エチル(50 mL)中懸濁液を、真空と窒素パージの間に数回循環させた。最後の排出の後、反応物に水素ガスを再充填した。混合物を終夜攪拌し、次にセライトを介して濾過した。濾液を、セライトの酢酸エチルすすぎ液と混合し、濃縮して、1-(3-イソプロピルフェニル)ピペラジンを黄色油として得た(0.360 g、72%)。この化合物を、一般手順Aを使用して中間体5と反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (t, J=8.0 Hz, 1H)、6.73~6.66 (m, 3H)、4.36 (s, 1H)、3.46~3.42 (m, 4H)、3.41~3.10 (m, 4H)、2.97~2.75 (m, 7H)、2.31~2.30 (m, 1H)、1.87~1.72 (m, 3H)、1.63~1.42 (m, 6H)、1.18~1.16 (d, J=7.0 Hz, 6H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0、151.1、150.1、129.1、118.6、115.0、113.8、59.0、53.3、49.4、47.6、46.3、44.1、39.8、36.5、34.5、25.8、24.5、24.2、24.1 ppm。純度：100% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.88分；(M+H<sup>+</sup>) 385.4。

### 【0833】

#### 〔実施例29〕

4-(3-シクロヘキシルフェニル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、実施例28に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (t, J=8.0 Hz, 1H)、6.79~6.73 (m, 3H)、4.40 (s, 1H)、3.53~3.47 (m, 4H)、3.19~3.18 (m, 4H)、3.06~2.83 (m, 6H)、2.48~2.39 (m, 2H)、1.95~1.23 (m, 19H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0、151.0、149.3、129.1、119.0、115.4、113.9、59.0、53.3、49.4、47.6、46.3、45.0、44.1、39.7、36.5、34.5、26.9、26.2、25.8、24.4、24.2 ppm。純度：>99

10

20

30

40

50

% (214および254 nm) LCMS; 保持時間: 1.57分; (M+H<sup>+</sup>) 425.4。

#### 【0834】

##### 〔実施例30〕

4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジーン-1-カルボキサミド

撈拌した3-ブロモビフェニル(0.70g、3.00mmol)のトルエン(10mL)溶液に、*t*-ブチル2-メチルピペラジーン-1-カルボキシレート(0.720g、3.60mmol)、カリウム*t*-ブトキシド(0.504g、4.50mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.090g、98.3mmol)およびトリ-*t*-ブチルホスフィン(0.018g、89.0mmol)を添加した。混合物を90℃で5時間加熱した。この時点で反応物を冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、*t*-ブチル4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メチルピペラジーン-1-カルボキシレート(0.750g、71%)を褐色油として得た。*t*-ブトキシカルボニル保護基を、一般手順Gを使用してこの化合物から除去して、1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-メチルピペラジーンを得た。順に、この中間体を、一般手順Aを使用して中間体5と反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H

NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60~7.34(m, 6H)、7.12~7.11(m, 2H)、6.92~6.90(m, 1H)、4.40~4.39(d, J=6.5Hz, 1H)、4.19~4.14(m, 1H)、3.87~3.33(m, 4H)、3.09~2.88(m, 8H)、2.46~2.43(m, 1H)、1.99~1.55(m, 9H)、1.38(t, J=7.0Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.7、156.7、151.9、142.5、141.6、129.5、128.7、127.3、127.2、119.1、115.4、115.4、115.3、115.3、59.0、54.3、54.3、53.2、53.3、49.1、49.1、47.9、47.8、47.7、47.7、46.1、46.0、39.8、39.5、39.1、39.0、36.7、36.4、25.9、25.8、25.4、24.3、24.3、24.1、24.0、15.8、15.7 ppm。純度:>99%(214および254 nm) LCMS; 保持時間: 1.29分; (M+H<sup>+</sup>) 433.3。

#### 【0835】

##### 〔実施例31〕

4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジーン-1-カルボキサミド

*t*-ブチル2-メチルピペラジーン-1-カルボキシレートを*t*-ブチル3-メチルピペラジーン-1-カルボキシレートと交換し、実施例30に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60~7.58(d, J=7.5Hz, 2H)、7.45(t, J=7.5Hz, 2H)、7.37~7.34(m, 2H)、7.12~7.11(m, 2H)、6.91~6.90(m, 1H)、4.39~4.37(d, J=9.0Hz, 1H)、3.93~2.85(m, 13H)、2.41(m, 1H)、1.98~1.55(m, 9H)、1.12~1.11(m, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.8、150.2、142.4、141.6、129.6、128.7、127.3、127.3、119.0、119.0、116.0、116.0、115.9、115.8、59.0、59.0、53.3、53.2、51.9、51.8、49.1、49.0、47.7、47.7、46.2、44.1、44.1、44.0、43.8、39.8、39.6、36.6、36.5、25.9、25.8、24.4、24.3、24.1、24.1、13.7、13.6 ppm。純度:>98%(214および254 nm) L

CMS；保持時間：1.47分；(M+H<sup>+</sup>) 433.4。

【0836】

〔実施例32〕

4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジーン-1-カルボキサミド

t-ブチル2-メチルピペラジーン-1-カルボキシレートと交換し、実施例30に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59~7.57 (d, J=7.5 Hz, 2H)、7.45 (t, J=7.5 Hz, 2H)、7.37~7.33 (m, 4H)、7.11~7.09 (m, 1H)、4.54 (s, 1H)、3.59~2.97 (m, 12H)、2.58 (m, 1H)、2.01~1.55 (m, 9H)、1.12 (s, 6H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.8、149.1、141.3、141.1、128.7、128.5、127.3、127.1、126.3、126.1、123.5、58.8、56.5、55.1、53.0、48.0、46.9、45.7、44.9、38.2、36.1、26.0、23.2、22.8、22.1、22.0 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.00分；(M+H<sup>+</sup>) 447.3。

【0837】

〔実施例33〕

1-(4'-フルオロー[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌したエチルピペリジン-4-カルボキシレート (1.60 g、10.0 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に、3-ブロモフェニルボロン酸 (4.10 g、20.4 mmol)、トリエチルアミン (5.00 g、49.4 mmol)、酢酸銅 (II) (2.70 g、1.49 mmol) および4 Å分子ふるい (2.00 g) を添加した。曝気しておいた混合物を、室温で24時間攪拌した。次に、反応物を塩化メチレンで希釈し、セライトプラグを介して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(3-ブロモフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレートを得た (0.930 g、30%)。一般手順Fおよびボロン酸成分である4-フルオロフェニルボロン酸 (0.420 g、3.00 mmol) を使用して、この中間体 (0.642 g、2.00 mmol) を鈴木カップリングさせて、エチル1-(4'-フルオロー[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを得た (0.589 g、90%)。攪拌したこの化合物 (0.589 g、1.80 mmol) の1:1 (v/v) メタノール/水溶液を、固体水酸化ナトリウム (0.360 g、9.00 mmol) で処理した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物を水に溶解し、1N塩酸を添加することによって酸性にし (約pH 6)、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、1-(4'-フルオロー[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た (0.520 g、96%)。一般手順Dおよび中間体1を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を白色固体として生成した (0.033 g、24%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54~7.52 (m, 2H)、7.32 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.13~6.92 (m, 5H)、5.55 (s, 1H)、3.81~3.79 (m, 2H)、3.01~2.78 (m, 8H)、2.25~2.20 (m, 2H)、1.97~1.77 (m, 6H)、1.59~1.51 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.3、163.4、161.4、151.9、141.3、137.9、137.9、129.5、128.8、128.7、118.6、115.5、115.4、115.4、63.3、52.9、49.5、46.6、46.4、43.7、30.2、29.0、28.8、24.4、22.9、22.4 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS

；保持時間 1. 10 分；(M+H<sup>+</sup>) 422. 2。

【0838】

〔実施例 34〕

1- (4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド

一般手順 A、ならびに出発材料、1- (4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 (実施例 33 に記載の通り製造した) および中間体 5 を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 53~7. 51 (m, 2H)、7. 31 (t, J=8. 0 Hz, 1H)、7. 12~7. 02 (m, 3H)、7. 02~7. 00 (d, J=7. 5 Hz, 1H)、6. 93~6. 91 (m, 1H)、5. 48 (s, 1H)、3. 80~3. 78 (m, 2H)、3. 05~2. 76 (m, 8H)、2. 40 (m, 1H)、2. 24~2. 20 (m, 1H)、1. 95~1. 50 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174. 2、163. 4、161. 4、151. 9、141. 3、137. 9、137. 9、129. 5、128. 8、128. 7、118. 6、115. 6、115. 5、115. 5、115. 4、59. 4、53. 1、49. 5、49. 5、47. 7、46. 0、44. 0、39. 0、36. 0、29. 1、28. 9、25. 2、24. 1、24. 0 ppm。純度：>99% (214 および 254 nm) LCMS；保持時間：1. 97 分；(M+H<sup>+</sup>) 436. 4。

【0839】

〔実施例 35〕

1- ([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸をフェニルボロン酸と交換し、実施例 33 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 59~7. 58 (d, J=7. 0 Hz, 2H)、7. 44 (t, J=7. 0 Hz, 2H)、7. 36~7. 31 (m, 2H)、7. 14 (s, 1H)、7. 09~7. 07 (d, J=7. 5 Hz, 1H)、6. 95~6. 93 (m, 1H)、5. 85 (br s, 1H)、3. 82~3. 79 (m, 2H)、3. 21~3. 18 (m, 1H)、3. 03~2. 79 (m, 7H)、2. 34~2. 29 (m, 2H)、1. 96~1. 82 (m, 6H)、1. 65~1. 47 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174. 4、151. 9、142. 3、141. 8、129. 4、128. 6、127. 2、127. 2、118. 7、115. 6、115. 6、63. 2、52. 9、49. 5、46. 6、46. 5、43. 7、30. 2、29. 0、24. 4、22. 9、22. 4 ppm。純度：>99% (214 および 254 nm) LCMS；保持時間：1. 08 分；(M+H<sup>+</sup>) 404. 2。

【0840】

〔実施例 36〕

1- ([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸をフェニルボロン酸と交換し、中間体 1 を中間体 5 と交換し、実施例 33 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 60~7. 58 (d, J=8. 0 Hz, 2H)、7. 44 (t, J=7. 6 Hz, 2H)、7. 37~7. 32 (m, 2H)、7. 15 (s, 1H)、7. 10~7. 08 (d, J=7. 2 Hz, 1H)、6. 96~6. 94 (d, J=8. 0 Hz, 1H)、5. 46 (s, 1H)、3. 83~3. 80 (m, 2H)、3. 08~2. 78 (m, 8H)、2. 41 (m, 1H)、2. 24~2. 21 (m, 1H)、2. 01~1. 52 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174. 2、151. 9、142. 3、141. 8、129. 4、128. 6、127. 2、127. 2、118. 8、115. 7、115. 6、59. 4

4、53.1、49.6、49.5、47.7、46.1、44.0、39.1、36.1、29.1、289、25.1、24.2、24.1 ppm。純度：>95% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.38分；(M+H<sup>+</sup>) 418.3。

**【0841】**

## 〔実施例37〕

1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸をフェニルボロン酸と交換し、3-ブロモフェニルボロン酸を4-ブロモフェニルボロン酸と交換し、実施例33に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57~7.51 (m, 4H)、7.41 (t, J=7.5 Hz, 2H)、7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.02~7.00 (d, J=8.5 Hz, 2H)、5.75 (br s, 1H)、3.81~3.79 (m, 2H)、3.14~2.78 (m, 8H)、2.29~2.25 (m, 2H)、1.99~1.80 (m, 6H)、1.63~1.50 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.5、150.7、140.9、132.1、128.7、127.7、126.5、126.4、116.6、62.7、52.8、49.2、46.6、46.3、43.6、29.9、28.9、28.8、24.3、22.6、22.2 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間1.97分；(M+H<sup>+</sup>) 404.4。

**【0842】**

## 〔実施例38〕

1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸をフェニルボロン酸と交換し、3-ブロモフェニルボロン酸を4-ブロモフェニルボロン酸と交換し、中間体1を中間体5と交換し、実施例33に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60~7.56 (m, 4H)、7.45 (t, J=7.5 Hz, 2H)、7.35 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.30~7.29 (d, J=8.0 Hz, 2H)、4.43 (s, 1H)、4.10~4.05 (m, 2H)、3.08~2.85 (m, 8H)、2.76~2.71 (m, 1H)、2.44~2.42 (m, 1H)、1.97~1.53 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0、144.6、140.9、139.4、128.7、127.3、127.1、127.0、58.9、53.2、47.7、46.2、45.0、44.9、42.3、39.7、36.5、33.1、33.1、25.9、24.4、24.1 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.99分；(M+H<sup>+</sup>) 418.4。

**【0843】**

## 〔実施例39〕

N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-1-(3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌したエチル1-(3-ブロモフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(実施例33に記載の通り製造した；0.800 g、2.68 mmol)のジオキサン(10 mL)溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.817 g、3.22 mmol)、酢酸カリウム(0.790 g、8.04 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.060 g、73.5 mmol)を添加した。混合物を90℃で終夜加熱した。冷却した後、反応物を、セライトを介して濾過し、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレートを黄色固体として得た(0.84 g、91%)。一般手順Fおよびハロゲン

化アリール成分である2-クロロピリミジン(0.137g、1.20mmol)を使用して、この中間体(0.430g、1.20mmol)を鈴木カップリングさせて、エチル1-(3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレートが無色油として得た(0.200g、54%)。攪拌したこの生成物(0.200g、0.642mmol)の1:1メタノール/水(4mL)溶液に、固体水酸化ナトリウム(0.128g、3.20mmol)を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物を水に溶解し、1N塩酸を添加することによって酸性にし(約pH6)、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、1-(3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た(0.150g、82%)。一般手順Dおよび中間体5を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を白色固体として得た(0.060g、27%)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80~8.79(d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H)、8.06(s, 1H)、7.94~7.92(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)、7.38(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)、7.18(t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H)、7.09~7.07(dd,  $J=8.0\text{Hz}$ および $2.0\text{Hz}$ , 1H)、5.49(s, 1H)、3.87~3.85(m, 2H)、3.05~2.79(m, 8H)、2.41~2.23(m, 2H)、1.98~1.51(m, 13H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.3、164.9、157.1、151.8、138.3、129.3、119.6、119.2、119.0、116.0、59.3、53.0、49.5、49.4、47.6、46.0、44.0、38.9、36.0、29.1、28.9、25.1、24.9、23.9 ppm。純度:>96%(214および254nm) LCMS; 保持時間:1.23分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 420.3。

#### 【0844】

##### 〔実施例40〕

N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-1-(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2-クロロピリミジンを5-プロモピリミジンと交換し、実施例39に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20(s, 1H)、8.93(s, 2H)、7.39(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)、7.07~7.02(m, 3H)、5.41(s, 1H)、3.83~3.81(m, 2H)、3.01~2.81(m, 8H)、2.39~2.24(m, 2H)、1.96~1.51(m, 13H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.0、157.4、154.9、152.1、135.2、134.9、130.2、118.0、116.9、114.8、59.5、53.1、49.1、49.1、47.6、46.1、43.8、39.2、36.1、28.9、28.6、25.1、24.2、24.1 ppm。純度:>99%(214および254nm) LCMS; 保持時間:0.90分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 420.2。

#### 【0845】

##### 〔実施例41〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した2,4-ジクロロピリミジン(3.00g、20.1mmol)のトルエン(25mL)溶液に、4-フルオロフェニル硼酸(2.82g、20.1mmol)、炭酸カリウム(8.32g、60.3mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.630g、0.545mmol)および1:1(v/v)エタノール/水(36mL)を添加した。混合物を55℃で12時間加熱し、次に濃縮した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジンを黄色固体として得た(2.50g、61%)。攪拌したこ

の化合物 (1.27 g、6.09 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、エチルピペリジン-4-カルボキシレート (0.959 g、6.10 mmol) および炭酸セシウム (2.10 g、6.44 mmol) を添加した。混合物を 100 °C で 12 時間加熱し、次に濃縮した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル 1-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (1.60 g、80%) を得た。攪拌したこの中間体 (1.60 g、4.80 mmol) の 1:1 (v/v) メタノール/水 (20 mL) 溶液に、固体水酸化ナトリウム (0.968 g、24.2 mmol) を添加した。2 時間後、反応物を濃縮した。残留物を水に溶解し、1 N 塩酸を添加することによって酸性にし (約 pH 6)、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、1-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た (1.40 g、97%)。一般手順 D および中間体 5 を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を白色固体として生成した (0.118 g、27%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、8.07~8.04 (m, 2H)、7.15 (t, J = 9.0 Hz, 2H)、6.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H)、5.38 (s, 1H)、4.97~4.95 (m, 2H)、3.02~2.83 (m, 8H)、2.39~2.37 (m, 2H)、1.96~1.51 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1、165.3、163.3、163.2、161.7、158.4、133.8、129.0、128.9、115.7、115.5、105.2、59.4、53.1、47.6、46.1、44.6、43.5、39.3、36.1、28.9、28.7、25.1、24.3、24.2 ppm。純度: >96% (214 および 254 nm) LCMS; 保持時間: 1.44 分; (M+H<sup>+</sup>) 438.3。

#### 【0846】

##### 〔実施例 42〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (単一鏡像異性体 A)

一般手順 D、ならびに出発材料 1-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (実施例 41 に記載の通り製造した) および中間体 9 を使用して、標題化合物を、未知の絶対立体化学の単一鏡像異性体として生成した。NMR データは、実施例 41 の生成物の NMR データと一致した。純度: 96.9%、97.2% (210 & 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.78 分; (M+H<sup>+</sup>) 438.3。

#### 【0847】

##### 〔実施例 43〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (単一鏡像異性体 B)

一般手順 D、ならびに出発材料 1-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (実施例 41 に記載の通り製造した) および中間体 10 を使用して、標題化合物を、未知の絶対立体化学の単一鏡像異性体として生成した。NMR データは、実施例 41 の生成物の NMR データと一致した。純度: 100%、99.4% (210 & 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.78 分; (M+H<sup>+</sup>) 438.3。

#### 【0848】

##### 〔実施例 44〕



1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド

一般手順D、ならびに出発材料1-(4'-フルオロー[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ペペリジン-4-カルボン酸(実施例41に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30(d, J=4.5Hz, 1H)、8.07~8.04(m, 2H)、7.16(t, J=8.5Hz, 2H)、6.89(d, J=5.0Hz, 1H)、5.57(s, 1H)、4.97~4.94(m, 2H)、3.04~2.84(m, 8H)、2.40~2.21(m, 2H)、1.97~1.51(m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.3、165.3、163.3、163.2、161.7、158.4、133.8、129.0、128.9、115.7、115.5、105.2、63.2、52.9、46.6、46.4、44.3、43.5、30.2、28.8、28.7、24.3、22.9、22.4 ppm。純度:>99%(214および254nm) LCMS; 保持時間:1.27分;(M+H<sup>+</sup>) 424.2。

【0849】

〔実施例45〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(キヌクリジン-3-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド

一般手順E、ならびに出発材料1-(4'-フルオロー[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ペペリジン-4-カルボン酸(実施例41に記載の通り製造した)およびキヌクリジン-3-アミンを使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.43(d, J=5.0Hz, 1H)、8.26~8.13(m, 2H)、7.86(d, J=7.1Hz, 2H)、7.38~7.29(m, 2H)、7.17(d, J=5.1Hz, 1H)、4.89~4.72(m, 2H)、3.75~3.62(m, 1H)、3.09~2.87(m, 3H)、2.85~2.72(m, 1H)、2.72~2.36(m, 5H)、1.84~1.64(m, 4H)、1.64~1.40(m, 4H)、1.35~1.19(m, 1H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 174.1、163.7(d, J=248.3Hz)、162.1、161.3、158.9、133.4(d, J=2.9Hz)、129.1(d, J=8.7Hz)、115.6(d, J=21.7Hz)、105.0、54.4、46.9、46.3、45.9、43.1、43.1、42.1、28.4、28.1、25.6、25.6、19.8 ppm。純度:95.2%、99.6%(210および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.73分;(M+H<sup>+</sup>) 410.3。

【0850】

〔実施例46〕

1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した2,6-ジクロロピラジン(5.00g、33.6mmol)の1,4-ジオキサン(150mL)溶液に、エチルペペリジン-4-カルボキシレート(5.54g、35.2mmol)およびトリエチルアミン(5.2mL、37mmol)を添加した。混合物を終夜加熱還流させ、次に濃縮した。残留物を重炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(6-クロロピラジン-2-イル)ペペリジン-4-カルボキシレートを黄色油として得た(8.50g、94%)。攪拌したこの化合物(1.00g、3.71mmol)の10:1(v/v)1,4-ジオキサン/水(11mL)溶液に、4-フルオロフェニル硼酸(0.622g、4.44mmol)、炭酸ナトリウム(0.785g、7.41mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.136g、0.185mmol)を添

10

20

30

40

50

加した。混合物を終夜加熱還流させた。冷却した後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル 1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを得た (1.20 g、98%)。攪拌したこの生成物の 1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン／メタノール／水溶液に、固体水酸化ナトリウム (0.730 g、18.3 mmol) を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物を水に溶解し、1 N 塩酸を添加することによって酸性にし (約 pH 6)、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸を得た (0.600 g、54%)。一般手順 D および中間体 5 を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を白色固体として生成した (0.100 g、34%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.98~7.95 (m, 2H)、7.13 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H)、5.54 (s, 1H)、4.50~4.47 (m, 2H)、3.05~2.83 (m, 8H)、2.38~2.34 (m, 2H)、1.96~1.48 (m, 13H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9、164.6、162.7、153.9、148.3、133.2、129.0、128.6、115.7、115.6、59.5、53.1、47.6、46.0、44.2、44.1、44.0、39.0、36.0、28.5、28.2、25.1、24.1、24.0 ppm。純度： $>99\%$  (214 および 254 nm) LCM S；保持時間：1.23 分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 438.0。

**【0851】**

## 〔実施例 47〕

1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (単一鏡像異性体 A)

一般手順 D、ならびに出発材料 1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (実施例 46 に記載の通り製造した) および中間体 9 を使用して、標題化合物を、未知の絶対立体化学の単一鏡像異性体として生成した。NMR データは、実施例 46 の生成物の NMR データと一致した。純度：100%、98.6% (214 & 254 nm) UPLCMS；保持時間：0.79 分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 438.4。

**【0852】**

## 〔実施例 48〕

1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (単一鏡像異性体 B)

一般手順 D、ならびに出発材料 1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (実施例 46 に記載の通り製造した) および中間体 10 を使用して、標題化合物を、未知の絶対立体化学の単一鏡像異性体として生成した。NMR データは、実施例 46 の生成物の NMR データと一致した。純度：100%、100% (214 & 254 nm) UPLCMS；保持時間：0.79 分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 438.4。

**【0853】**

## 〔実施例 49〕

1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

一般手順 E、ならびに出発材料 1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (実施例 46 に記載の通り製造した) および中間体 1 を

使用して、標題化合物を淡褐色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 1H)、8.29 (m, 1H)、8.16~8.08 (m, 2H)、7.47 (br s, 1H)、7.36~7.28 (m, 2H)、4.54~4.41 (m, 2H)、3.02~2.85 (m, 3H)、2.73~2.41 (m, 6H)、2.16~2.08 (m, 1H)、1.84~1.51 (m, 6H)、1.45~1.20 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173.9、162.9 (d, J=246.8 Hz)、153.6、146.9、133.1 (d, J=2.9 Hz)、129.8、128.6 (d, J=8.7 Hz)、128.3、115.6 (d, J=21.6 Hz)、62.1、51.8、46.2、45.9、43.8、43.7、42.1、29.1、27.9、27.7、24.2、22.7、22.3 ppm。純度：100%、97.7% (210および254 nm) UPLC MS；保持時間：0.77分；(M+H<sup>+</sup>) 424.2。

**【0854】**

## 〔実施例50〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2,6-ジクロロピラジンを2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジンと交換し、実施例46に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H)、8.43~8.40 (m, 2H)、7.12 (t, J=8.5 Hz, 2H)、5.43 (s, 1H)、5.02~4.88 (m, 2H)、3.04~2.82 (m, 8H)、2.40~2.36 (m, 2H)、1.95~1.48 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6、169.6、166.4、166.1、164.4、163.7、132.5、132.4、130.8、130.7、115.5、115.3、59.5、53.0、47.5、46.1、44.0、42.8、42.6、39.1、36.0、28.8、28.6、25.0、24.2、24.1 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.20分；(M+H<sup>+</sup>) 439.0。

**【0855】**

## 〔実施例51〕

1-(2-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した2,4-ジクロロピリミジン (2.00 g、13.4 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に、エチルピペリジン-4-カルボキシレート (1.73 g、12.1 mmol) およびトリエチルアミン (1.49 g、14.8 mmol) を添加した。混合物を65℃で終夜加熱した。冷却した後、反応物を濾過して固体を除去し、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを黄色油として得た (2.50 g、69%)。攪拌したこの生成物のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) および水 (8 mL) 混合物中溶液に、4-フルオロフェニルボロン酸 (0.780 g、5.60 mmol)、炭酸ナトリウム (2.37 g、22.4 mmol) および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.204 g、0.279 mmol) を添加した。混合物を90℃で6時間加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、塩化メチレン/メタノール溶出液を使用して精製して、エチル1-(2-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを白色固体として得た (0.500 g、27%)。攪拌したこの中間体の1:1 (v/v) メタノール/水 (20 mL) 溶液に、固体水酸化ナトリウム (0.303 g、7.58 mmol) を添加した。3時間後、反応物を濃縮した。残留物を水に溶解し、1N塩酸を添加することによって酸性にし (約pH 6)、酢酸エチルで抽出した。混合有機層

をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、1-(2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た (0.430 g、94%)。一般手順Dおよび中間体5を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を白色固体として生成した (0.096 g、22%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H)、8.07~8.04 (m, 2H)、7.15 (t,  $J=9.0$  Hz, 2H)、6.89 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H)、5.38 (s, 1H)、4.97~4.95 (m, 2H)、3.02~2.83 (m, 8H)、2.39~2.37 (m, 2H)、1.96~1.51 (m, 13H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.1、165.3、163.3、163.2、161.7、158.4、133.8、129.0、128.9、115.7、115.5、105.2、59.4、53.1、47.6、46.1、44.6、43.5、39.3、36.1、28.9、28.7、25.1、24.3、24.2 ppm。純度：>96% (214および254 nm) LCMS; 保持時間：1.44分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 438.3。

# 【0856】

## 〔実施例52〕

4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

攪拌したtert-ブチル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)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (1.05 g、3.40 mmol) の5:1 (v/v) 1, 4-ジオキサン/水 (30 mL) 溶液に、3-ブロモビフェニル (0.660 g、2.80 mmol)、炭酸カリウム (1.16 g、8.39 mmol) および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.102 g、0.139 mmol) を添加した。混合物を80℃で終夜加熱した。冷却した後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物を、中性アルミナによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、tert-ブチル4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを淡黄色油として得た (0.900 g、64%)。攪拌したこの化合物 (0.900 g、2.50 mmol) および10%パラジウム炭素 (50%水; 0.180 g) の酢酸エチル (30 mL) 中懸濁液を、真空と窒素の間に数回循環させた。最後の排出の後、反応物に水素ガスを再充填した。混合物を終夜攪拌し、次にセライトを介して濾過した。濾液を、セライトの酢酸エチルすすぎ液と混合し、濃縮して、tert-ブチル4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを黄色油として得た (0.898 g、90%)。攪拌したこの生成物 (0.898 g、2.66 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.5 mL) を添加した。混合物を終夜攪拌し、次に濃縮した。残留物を炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、塩化メチレンで抽出した。混合抽出物を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、4-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジンを淡黄色油として得た (0.569 g、90%)。この化合物を、一般手順Aを使用して中間体5と反応させて、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60~7.58 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H)、7.47~7.35 (m, 6H)、7.21~7.20 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、4.45 (s, 1H)、4.11~4.05 (m, 2H)、3.06~2.98 (m, 4H)、2.94~2.88 (m, 4H)、2.76~1.75 (m, 1H)、2.45 (m, 1H)、1.96~1.87 (m, 5H)、1.78~1.55 (m, 8H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.1、146.0、141.5、141.2、129.0、128.7、127.3、127.2、125.7、125.7、125.3、58.8、53.1、47.7、46.0、45.0、45.0、42.7、39.0、36.3、33.2、25.9、23.9、23.6 ppm。純度：>99% (214

および 254 nm) LCMS ; 保持時間 : 1.99 分 ; (M+H<sup>+</sup>) 418.4。

【0857】

〔実施例 53〕

4-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

4-ブロモビフェニルを 3-ブロモビフェニルと交換し、実施例 52 に概説したものと  
同じ反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60~7.56 (m, 4H)、7.45 (t, J=7.5 Hz, 2H)、7.35 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.30~7.289 (d, J=8.0 Hz, 2H)、4.43 (s, 1H)、4.10~4.05 (m, 2H)、3.08~2.85 (m, 8H)、2.76~2.71 (m, 1H)、2.44~2.42 (m, 1H)、1.97~1.53 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.0、144.6、140.9、139.4、128.7、127.3、127.1、127.0、58.9、53.2、47.7、46.2、45.0、44.9、42.3、39.7、36.5、33.1、33.1、25.9、24.4、24.1 ppm。純度 : >99% (214 および 254 nm) LCMS ; 保持時間 : 1.99 分 ; (M+H<sup>+</sup>) 418.4。

【0858】

〔実施例 54〕

1-(5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2, 4-ジクロロピリミジンを 2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、  
中間体 5 を中間体 1 と交換し、実施例 41 に概説したものと同一反応順を使用して、標題  
化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, J=3.5 Hz, 1H)、8.14~8.11 (m, 2H)、7.20~7.16 (m, 2H)、5.41 (br s, 1H)、4.84~4.81 (m, 2H)、3.02~2.78 (m, 8H)、2.38~2.33 (m, 1H)、2.18~2.16 (m, 1H)、1.95~1.92 (m, 2H)、1.80~1.70 (m, 4H)、1.56~1.46 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.2、165.1、163.1、158.3、158.2、150.5、150.2、150.1、148.5、146.8、146.6、131.12、131.05、131.0、130.3、130.25、130.23、130.21、115.6、115.4、63.4、52.9、46.6、46.4、44.14、44.09、30.3、28.7、28.6、24.4、23.1、22.5 ppm。純度 : >99% LCMS (214 nm および 254 nm) ; 保持時間 1.50 分 ; (M+H<sup>+</sup>) 442.2。

【0859】

〔実施例 55〕

1-(5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2, 4-ジクロロピリミジンを 2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、  
実施例 41 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, J=3.0 Hz, 1H)、8.14~8.11 (m, 2H)、7.18 (t, J=8.5 Hz, 2H)、5.36 (s, 1H)、4.85~4.82 (m, 2H)、3.04~2.83 (m, 8H)、2.39~2.34 (m, 2H)、1.96~1.92 (m, 3H)、1.82~1.53 (m, 10H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.0、165.1、163.1、158.27、158.25、150.5、150.23、150.16、148.5、146.8、146.6、131.1、131.04、130.99、130.3、130.25、130.23、130.20、115.6、115.4、59

5、53.1、47.6、46.1、44.4、44.12、44.09、39.3、36.1、28.8、28.5、25.1、24.3、24.2 ppm。純度：>99%  
LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1.52分 ; (M+H<sup>+</sup>) 456.2。

**【0860】**

## 〔実施例56〕

1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、4-フルオロフェニルボロン酸を(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (d, J=4.0 Hz, 1H)、8.10 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.03 (dd, J=7.0 Hzおよび2.0 Hz, 2H)、5.37 (s, 1H)、4.85~4.82 (m, 2H)、4.21 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.80 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.49 (s, 3H)、3.06~2.83 (m, 8H)、2.38~2.31 (m, 2H)、1.95~1.92 (m, 3H)、1.77~1.51 (m, 10H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1、160.7、158.3、150.9、150.8、150.7、148.5、146.3、146.1、130.6、130.5、126.8、114.5、70.9、67.3、59.4、59.2、53.1、47.6、46.1、44.5、44.2、44.1、39.3、36.1、28.9、28.6、25.1、24.3、24.2 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1.33分 ; (M+H<sup>+</sup>) 512.3。

**【0861】**

## 〔実施例57〕

1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、4-フルオロフェニルボロン酸を(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸と交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.53 (dd, J=8.8 Hzおよび1.6 Hz, 2H)、7.02 (dd, J=7.2 Hzおよび2.0 Hz, 2H)、6.68 (d, J=5.2 Hz, 1H)、5.61 (br s, 1H)、4.30~4.17 (m, 4H)、3.80~3.78 (m, 2H)、3.48 (s, 3H)、3.07~2.83 (m, 8H)、2.32~2.18 (m, 2H)、1.94~1.50 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.3、159.3、156.7、152.2、137.8、137.6、135.5、135.3、130.0、126.8、114.7、107.4、70.9、67.4、63.0、59.2、52.9、46.6、46.4、46.0、43.9、30.9、30.1、28.5、28.4、24.3、22.8、22.3 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1.27分 ; (M+H<sup>+</sup>) 497.3。

**【0862】**

## 〔実施例58〕

1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニ

ル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、実施例 41 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, J=3.6 Hz, 1H)、8.06 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H)、5.49 (s, 1H)、4.87~4.77 (m, 2H)、4.64 (s, 2H)、3.67~3.62 (m, 2H)、3.62~3.57 (m, 2H)、3.41 (s, 3H)、3.10~2.80 (m, 8H)、2.44~2.30 (m, 2H)、1.97~1.45 (m, 13H) ppm。純度: 99.1% (214 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.89 分; (M+H<sup>+</sup>) 526.4。

**【0863】**

〔実施例 59〕

1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2, 4-ジクロロピリミジンを 2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、4-フルオロフェニルボロン酸を 2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、中間体 5 を中間体 1 と交換し、実施例 41 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, J=3.6 Hz, 1H)、8.06 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H)、5.43 (s, 1H)、4.86~4.78 (m, 2H)、4.64 (s, 2H)、3.67~3.62 (m, 2H)、3.62~3.57 (m, 2H)、3.41 (s, 3H)、3.00~2.88 (m, 4H)、2.88~2.71 (m, 4H)、2.38~2.28 (m, 1H)、2.16~2.11 (m, 1H)、1.96~1.86 (m, 2H)、1.82~1.66 (m, 2H)、1.57~1.38 (m, 5H) ppm。純度: >99.9% (214 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.87 分; (M+H<sup>+</sup>) 512.4。

**【0864】**

〔実施例 60〕

1-(5-フルオロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2, 4-ジクロロピリミジンを 2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、4-フルオロフェニルボロン酸を 2-(4-(メトキシメチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、実施例 41 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (d, J=3.5 Hz, 1H)、8.09 (d, J=7.5 Hz, 2H)、7.48 (d, J=8.5 Hz, 2H)、5.44 (s, 1H)、4.86~4.83 (m, 2H)、4.55 (s, 2H)、3.44 (s, 3H)、3.09~2.83 (m, 8H)、2.42~2.18 (m, 2H)、1.98~1.93 (m, 3H)、1.83~1.51 (m, 10H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1、158.4、151.2、151.1、150.9、148.4、146.7、146.4、140.9、133.5、133.4、129.0、127.5、74.2、59.4、58.2、53.1、47.7、46.0、44.5、44.1、39.0、36.0、30.9、28.8、28.6、25.1、24.1、23.9 ppm。純度: >99% LCMS (214 nm および 254 nm); 保持時間 1.40 分; (M+H<sup>+</sup>) 482.2。

**【0865】**

〔実施例 61〕

1-(5-フルオロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)

－N－（3－メチルキヌクリジン－3－イル）ピペリジン－4－カルボキサミド

2, 4－ジクロロピリミジンを2, 4－ジクロロ－5－フルオロピリミジンと交換し、4－フルオロフェニルボロン酸を2－（4－（メトキシメチル）フェニル）－4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロランと交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H

NMR（500MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.26（d, J=3.5Hz, 1H）、8.09（d, J=8.0Hz, 2H）、7.47（d, J=8.5Hz, 2H）、5.58（br s, 1H）、4.86～4.83（m, 2H）、4.55（s, 2H）、3.44（s, 3H）、3.01～2.84（m, 8H）、2.40～2.22（m, 2H）、1.94～1.92（m, 2H）、1.80～1.48（m, 9H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（100MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 174.3、158.3、151.2、151.1、150.9、148.4、146.7、146.4、140.9、133.4、129.0、128.9、127.5、74.2、63.2、58.2、52.9、46.6、46.4、44.2、44.1、30.9、30.1、28.7、28.6、24.3、22.9、22.4ppm。純度：>99% LCMS（214nmおよび254nm）；保持時間1.38分；（M+H<sup>+</sup>）468.3。

【0866】

〔実施例62〕

1－（5－フルオロ－4－（4－（3－メトキシプロポキシ）フェニル）ピリミジン－2－イル）－N－（4－メチル－1－アザビシクロ[3.2.2]ノナン－4－イル）ピペリジン－4－カルボキサミド

2, 4－ジクロロピリミジンを2, 4－ジクロロ－5－フルオロピリミジンと交換し、4－フルオロフェニルボロン酸を2－（4－（3－メトキシプロポキシ）フェニル）－4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロランと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.17（d, J=3.8Hz, 1H）、8.06（d, J=9.0Hz, 2H）、6.97（d, J=9.0Hz, 2H）、5.65（s, 1H）、4.85～4.75（m, 2H）、4.12（t, J=6.3Hz, 2H）、3.57（t, J=6.3Hz, 2H）、3.36（s, 3H）、3.18～2.89（m, 8H）、2.52～2.46（m, 1H）、2.45～2.35（m, 1H）、2.12～2.01（m, 2H）、2.01～1.53（m, 10H）、1.47（s, 3H）ppm。純度：>99.9%（214および254nm）UPLCMS；保持時間：0.96分；（M+H<sup>+</sup>）526.3。

【0867】

〔実施例63〕

1－（5－フルオロ－4－（4－（3－メトキシプロポキシ）フェニル）ピリミジン－2－イル）－N－（3－メチルキヌクリジン－3－イル）ピペリジン－4－カルボキサミド

2, 4－ジクロロピリミジンを2, 4－ジクロロ－5－フルオロピリミジンと交換し、4－フルオロフェニルボロン酸を2－（4－（3－メトキシプロポキシ）フェニル）－4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロランと交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.19（d, J=3.8Hz, 1H）、8.07（d, J=8.9Hz, 2H）、6.98（d, J=8.9Hz, 2H）、5.38（s, 1H）、4.85～4.77（m, 2H）、4.13（t, J=6.3Hz, 2H）、3.57（t, J=6.3Hz, 2H）、3.36（s, 3H）、3.00～2.88（m, 4H）、2.88～2.71（m, 4H）、2.37～2.27（m, 1H）、2.16～2.04（m, 3H）、1.96～1.86（m, 2H）、1.82～1.65（m, 4H）、1.56～1.38（m, 5H）ppm。純度：>99.9%（214および254nm）UPLCMS；保持時間：0.95分；（M+H<sup>+</sup>）512.3。



## 【0868】

## 〔実施例64〕

1-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド  
4-フルオロフェニルボロン酸を3,4-ジフルオロフェニルボロン酸と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, J=5.0 Hz, 1H)、7.94~7.93 (m, 1H)、7.78~7.77 (m, 1H)、7.27~7.24 (m, 1H)、6.87 (d, J=5.0 Hz, 1H)、5.44 (br, 1H)、4.96~4.93 (m, 2H)、3.06~2.87 (m, 8H)、2.41~2.39 (m, 2H)、1.97~1.52 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1、162.1、161.7、158.9、152.9、152.8、151.6、151.5、150.9、150.8、149.7、149.6、134.9、123.2、123.1、117.4、117.3、117.1、116.2、116.0、105.0、59.4、53.0、47.6、46.0、44.5、43.7、43.5、39.0、36.0、28.9、28.7、25.1、24.1、23.9 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.23分；(M+H<sup>+</sup>) 456.2。

10

## 【0869】

## 〔実施例65〕

1-(4-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド  
4-フルオロフェニルボロン酸を3,5-ジフルオロフェニルボロン酸と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, J=5.5 Hz, 1H)、7.60~7.57 (m, 2H)、6.95~6.90 (m, 1H)、6.87 (d, J=5.5 Hz, 1H)、5.49 (s, 1H)、4.96~4.93 (m, 2H)、3.06~2.87 (m, 8H)、2.44~2.37 (m, 2H)、1.99~1.93 (m, 3H)、1.94~1.52 (m, 10H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1、164.3、164.2、162.3、162.2、161.8、161.7、158.9、141.3、141.2、109.9、109.7、105.7、105.5、105.3、59.4、53.0、47.6、46.0、44.4、43.5、39.0、36.0、28.9、28.6、25.1、24.1、23.9 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間2.00分；(M+H<sup>+</sup>) 456.3。

20

30

## 【0870】

## 〔実施例66〕

1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

40

4-フルオロフェニルボロン酸を(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33~8.32 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.02 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.01 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.88 (d, J=5.0 Hz, 1H)、5.37 (s, 1H)、4.98~4.95 (m, 2H)、4.20 (t, J=5.0 Hz, 2H)、3.79 (t, J=5.0 Hz, 2H)、3.48 (s, 3H)、3.01~2.83 (m, 8H)、2.38~2.36 (m, 2H)、1.96~1.93 (m, 3H)、1.78~1.50 (m, 10H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1、163.8、161.8、160.8、158.0、130.3、128.4、114.6、10

50

4. 9、70. 9、67. 4、59. 4、59. 2、53. 1、47. 6、46. 1、44. 7、43. 5、39. 3、36. 1、28. 9、28. 7、25. 1、24. 3、24. 2 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1. 13分; (M+H<sup>+</sup>) 494. 3。

**【0871】**

## 〔実施例67〕

1-(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 34 (d, J=5. 0 Hz, 1H)、8. 03 (d, J=9. 0 Hz, 2H)、7. 00 (d, J=9. 0 Hz, 2H)、6. 89 (d, J=5. 0 Hz, 1H)、5. 38 (s, 1H)、4. 99~4. 96 (m, 2H)、4. 14 (t, J=6. 0 Hz, 2H)、3. 60 (t, J=5. 0 Hz, 2H)、3. 39 (s, 3H)、3. 02~2. 83 (m, 8H)、2. 39~2. 36 (m, 2H)、2. 11~2. 08 (m, 2H)、1. 98~1. 52 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174. 1、163. 9、161. 8、161. 0、158. 0、130. 1、128. 5、114. 5、104. 9、69. 1、65. 0、59. 4、58. 7、53. 1、47. 6、46. 1、44. 7、43. 5、39. 2、36. 1、29. 6、29. 0、28. 8、25. 1、24. 3、24. 1 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1. 28分; (M+H<sup>+</sup>) 508. 3。

**【0872】**

## 〔実施例68〕

1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸と交換し、中間体1を中間体5と交換し、実施例33に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 52 (d, J=8. 5 Hz, 2H)、7. 31 (t, J=8. 0 Hz, 1H)、7. 12 (t, J=2. 0 Hz, 1H)、7. 05 (d, J=7. 5 Hz, 1H)、7. 01 (d, J=8. 5 Hz, 2H)、6. 92 (dd, J=8. 0 Hzおよび2. 0 Hz, 1H)、5. 38 (s, 1H)、4. 20~4. 17 (m, 2H)、3. 81~3. 79 (m, 4H)、3. 49 (s, 3H)、3. 01~2. 79 (m, 8H)、2. 40 (m, 1H)、2. 25~2. 20 (m, 1H)、1. 97~1. 53 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174. 2、158. 3、151. 9、141. 8、134. 5、129. 4、128. 2、118. 5、115. 3、115. 1、114. 8、71. 1、67. 4、59. 4、59. 2、53. 1、49. 6、49. 5、47. 6、46. 1、44. 1、39. 2、36. 1、29. 1、28. 9、25. 1、24. 3、24. 2 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1. 19分; (M+H<sup>+</sup>) 492. 3。

**【0873】**

## 〔実施例69〕

1-(4'-(2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェ

ニル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、中間体1を中間体5と交換し、実施例33に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, J=5.5 Hz, 1H)、8.04 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.95 (d, J=5.5 Hz, 1H)、5.46 (s, 1H)、4.99~4.96 (m, 2H)、4.66 (s, 2H)、3.66~3.60 (m, 4H)、3.43 (s, 3H)、3.05~2.84 (m, 8H)、2.42~2.37 (m, 2H)、1.97~1.95 (m, 3H)、1.94~1.51 (m, 10H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.2、164.1、161.8、158.3、140.7、137.1、127.9、127.1、105.5、72.9、72.0、69.4、59.4、59.1、53.1、47.7、46.0、44.6、43.5、38.9、36.0、31.0、29.0、28.7、25.1、24.0、23.9 ppm。純度:>98% LCMS (214 nmおよび254 nm); 保持時間1.29分; (M+H<sup>+</sup>) 508.3。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60~7.58 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.44 (t, J=7.6 Hz, 2H)、7.37~7.32 (m, 2H)、7.15 (s, 1H)、7.10~7.08 (d, J=7.2 Hz, 1H)、6.96~6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H)、5.46 (s, 1H)、3.83~3.80 (m, 2H)、3.08~2.78 (m, 8H)、2.41 (m, 1H)、2.24~2.21 (m, 1H)、2.01~1.52 (m, 13H) ppm。純度:>95% (214および254 nm) LCMS; 保持時間: 1.38分; (M+H<sup>+</sup>) 418.3。

【0874】

〔実施例70〕

1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(メトキシメチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.04 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.44 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.94 (d, J=5.0 Hz, 1H)、5.39 (s, 1H)、4.99~4.96 (m, 2H)、4.54 (s, 2H)、3.43 (s, 3H)、3.02~2.85 (m, 8H)、2.39~2.37 (m, 2H)、1.96~1.51 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1、164.1、161.8、158.3、140.7、137.1、127.7、127.0、105.5、74.2、59.4、58.2、53.1、47.6、46.1、44.6、43.5、39.2、36.1、29.0、28.7、25.1、24.2、24.1 ppm。純度:>99% LCMS (214 nmおよび254 nm); 保持時間1.82分; (M+H<sup>+</sup>) 464.4。

【0875】

〔実施例71〕

1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.04 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.89 (d, J=5.5 Hz, 1H)、5.36 (s, 1H)、4.98~4.95 (m, 2H)、4.86~4.

10

20

30

40

50

7.4 (dt,  $J=4.8$  Hz および 4.0 Hz, 1H)、4.33~4.26 (dt,  $J=2.7$  Hz および 4.0 Hz, 1H)、3.03~2.83 (m, 8H)、2.39~2.36 (m, 2H)、1.97~1.51 (m, 13H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.1、163.7、161.8、160.4、158.1、130.8、128.5、114.6、104.9、82.5、81.1、67.2、67.1、59.4、53.1、47.6、46.1、44.7、43.5、39.3、36.1、29.0、28.7、25.1、24.3、24.2 ppm。純度： $>99\%$  LCMS (214 nm および 254 nm)；保持時間 1.47 分； $(\text{M}+\text{H}^+)$  482.2。

**【0876】**

10

## 〔実施例 72〕

1-(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を 2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、中間体 5 をキヌクリジン-3-アミンと交換し、実施例 41 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H)、8.03 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H)、7.00 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H)、6.89 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H)、6.14 (br s, 1H)、4.99 (d,  $J=13.0$  Hz, 2H)、4.16 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H)、4.07 (m, 1H)、3.61 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H)、3.40~3.37 (m, 4H)、3.08~2.71 (m, 7H)、2.50~2.46 (m, 1H)、2.11~1.56 (m, 11H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.8、163.8、161.7、161.1、158.0、130.0、128.4、114.5、104.8、69.1、64.9、58.7、55.3、47.3、46.6、46.0、43.8、43.5、30.9、29.6、28.9、28.6、25.4、25.1、19.7 ppm。純度： $>99\%$  LCMS (214 nm および 254 nm)；保持時間 1.26 分； $(\text{M}+\text{H}^+)$  480.3。

20

**【0877】**

## 〔実施例 73〕

30

1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を 2-(4-(メトキシメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、中間体 5 を中間体 1 と交換し、実施例 41 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36~8.34 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H)、8.02 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)、7.43 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)、6.92 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H)、5.45 (s, 1H)、4.95 (d,  $J=13.2$  Hz, 2H)、4.52 (s, 2H)、3.41 (s, 3H)、3.00~2.76 (m, 8H)、2.40~2.35 (m, 1H)、2.15~2.13 (m, 1H)、1.95~1.47 (m, 11H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.3、164.1、161.8、158.3、140.7、137.1、127.8、127.1、105.5、74.3、63.4、58.2、52.9、46.6、46.4、44.4、43.5、30.3、28.8、28.7、24.4、23.1、22.5 ppm。純度： $>96\%$  LCMS (214 nm および 254 nm)；保持時間 1.25 分； $(\text{M}+\text{H}^+)$  450.3。

40

**【0878】**

## 〔実施例 74〕

1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン

50

## - 4 - カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, J=5.5 Hz, 1H)、8.04 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.95 (d, J=5.5 Hz, 1H)、5.46 (s, 1H)、4.99~4.96 (m, 2H)、4.66 (s, 2H)、3.66~3.60 (m, 4H)、3.43 (s, 3H)、3.05~2.84 (m, 8H)、2.42~2.37 (m, 2H)、1.97~1.95 (m, 3H)、1.94~1.51 (m, 10H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.2、164.1、161.8、158.3、140.7、137.1、127.9、127.1、105.5、72.9、72.0、69.4、59.4、59.1、53.1、47.7、46.0、44.6、43.5、38.9、36.0、31.0、29.0、28.7、25.1、24.0、23.9 ppm。純度:>98% LCMS (214 nmおよび254 nm); 保持時間1.29分; (M+H<sup>+</sup>) 508.3。

## 【0879】

## 〔実施例75〕

4-フルオロ-1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(メトキシメチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, J=5.6 Hz, 1H)、8.01 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.94 (d, J=5.6 Hz, 1H)、6.35 (m, 1H)、4.89~4.85 (m, 2H)、4.51 (s, 2H)、3.40 (s, 3H)、3.31~3.25 (m, 2H)、3.04~2.83 (m, 6H)、2.34~2.21 (m, 4H)、1.95~1.61 (m, 10H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1、170.9、164.1、161.7、158.3、140.7、140.0、127.8、127.1、105.8、96.2 (d, J=185.6 Hz)、74.2、59.3、58.2、53.1、47.6、46.0、39.2、39.0、36.2、32.2、32.0、31.7、25.0、24.3、24.1 ppm。純度:>97% LCMS (214 nmおよび254 nm); 保持時間1.37分; (M+H<sup>+</sup>) 482.2。

## 【0880】

## 〔実施例76〕

4-フルオロ-1-(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J=5.2 Hz, 1H)、8.01 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.98 (d, J=9.2 Hz, 2H)、6.91 (d, J=5.2 Hz, 1H)、6.39 (d, J=6.4 Hz, 1H)、4.89~4.85 (m, 2H)、4.13 (t, J=6.4 Hz, 2H)、3.59 (t, J=6.4 Hz, 2H)、3.38 (s, 3H)、3.

0.1~3.26 (m, 2H)、3.05~2.82 (m, 6H)、2.31~2.05 (m, 6H)、1.86~1.51 (m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.4、171.2、163.9、161.7、161.1、158.0、130.0、128.5、114.5、105.2、97.1、69.1、64.9、63.0、58.7、52.7、46.5、46.4、39.3、32.1、32.0、31.9、31.8、30.1、29.6、24.2、22.8、22.3 ppm。純度：>96% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.54分；(M+H<sup>+</sup>) 512.3。

**【0881】**

〔実施例77〕

4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, J=3.6 Hz, 1H)、8.05 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H)、6.34 (d, J=7.2 Hz, 1H)、4.75~4.72 (m, 2H)、4.65 (s, 2H)、3.66~3.58 (m, 4H)、3.41 (s, 3H)、3.31~3.24 (m, 2H)、3.05~2.85 (m, 6H)、2.35~2.17 (m, 3H)、1.96~1.50 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1、170.9、158.2、151.3、146.8、140.9、133.3、129.0、127.6、97.0、72.8、72.0、69.5、59.3、59.1、53.0、47.6、46.0、39.9、38.8、36.2、35.1、31.8、31.7、25.0、24.2、24.0 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.57分；(M+H<sup>+</sup>) 544.3。

**【0882】**

〔実施例78〕

4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (単一鏡像異性体A)

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、中間体5を中間体9と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, J=3.5 Hz, 1H)、8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.46 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.34 (d, J=7.3 Hz, 1H)、4.78~4.70 (m, 2H)、4.65 (s, 2H)、3.67~3.63 (m, 2H)、3.62~3.57 (m, 2H)、3.41 (s, 3H)、3.33~3.22 (m, 2H)、3.09~2.78 (m, 6H)、2.36~2.10 (m, 3H)、2.00~1.70 (m, 6H)、1.67~1.46 (m, 5H) ppm。純度：>99.9% (214および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.92分；(M+H<sup>+</sup>) 544.5。

**【0883】**

## 〔実施例 79〕

4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(単一鏡像異性体B)

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、中間体5を中間体10と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24(d, J=3.5Hz, 1H)、8.05(d, J=8.4Hz, 2H)、7.46(d, J=8.4Hz, 2H)、6.34(d, J=7.3Hz, 1H)、4.78~4.70(m, 2H)、4.65(s, 2H)、3.67~3.63(m, 2H)、3.62~3.57(m, 2H)、3.41(s, 3H)、3.33~3.22(m, 2H)、3.09~2.78(m, 6H)、2.36~2.10(m, 3H)、2.00~1.70(m, 6H)、1.67~1.46(m, 5H) ppm。純度:>99.9%(214および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.92分;(M+H<sup>+</sup>) 544.5。

10

## 【0884】

## 〔実施例 80〕

20

4-フルオロ-1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(メトキシメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40(d, J=5.5Hz, 1H)、8.05(d, J=8.0Hz, 2H)、7.45(d, J=8.0Hz, 2H)、6.98(d, J=4.5Hz, 1H)、6.44(d, J=7.0Hz, 1H)、4.90(d, J=13.5Hz, 2H)、4.55(s, 2H)、3.44(s, 3H)、3.31(t, J=13.0Hz, 2H)、3.08~2.88(m, 6H)、2.34~2.20(m, 5H)、1.91~1.53(m, 7H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.4、171.3、166.4、161.7、158.4、140.7、137.0、127.8、127.1、105.9、96.9、95.4、74.2、62.6、58.2、52.7、46.4、46.2、39.3、32.1、31.9、31.8、31.0、30.1、24.2、22.6、22.0 ppm。純度:>97% LCMS(214nmおよび254nm); 保持時間1.50分;(M+H<sup>+</sup>) 468.3。

30

## 【0885】

## 〔実施例 81〕

40

(S)-4-フルオロ-1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(メトキシメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体11と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39(d, J=5.5Hz, 1H)、8.04(d, J=8.5Hz, 2H)、7.45(d, J=8.5Hz, 2H)、6.97(d, J=5.5Hz, 1H)、6.40(d, J=6.5Hz, 1H)、4.90~4.87(m, 2H)、4.54(s, 2H)、3.4

50

3 (s, 3H)、3.34~3.28 (m, 2H)、3.02~2.82 (m, 6H)、2.34~2.20 (m, 5H)、1.91~1.51 (m, 7H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3、171.2、164.2、161.7、158.3、140.7、137.0、127.8、127.1、105.9、96.9、95.4、74.2、63.2、58.2、52.8、46.6、46.4、39.3、32.1、32.0、31.9、31.8、30.1、24.2、23.0、22.4 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.38分；(M+H<sup>+</sup>) 468.2。

# 【0886】

## 〔実施例82〕

4-フルオロ-1-(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J=5.2 Hz, 1H)、8.01 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.98 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.91 (d, J=5.2 Hz, 1H)、6.36 (d, J=7.6 Hz, 1H)、4.89~4.86 (m, 2H)、4.13 (t, J=6.4 Hz, 2H)、3.59 (t, J=6.4 Hz, 2H)、3.38 (s, 3H)、3.32~3.26 (m, 2H)、3.05~2.91 (m, 6H)、2.41~1.59 (m, 16H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3、171.1、163.9、161.7、161.1、158.0、129.9、128.5、114.5、105.2、97.2、69.1、64.9、59.2、58.7、52.8、47.5、45.9、39.3、38.2、36.0、32.2、32.0、31.9、31.7、29.6、25.0、23.6、23.4、23.3 ppm。純度：>96% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.57分；(M+H<sup>+</sup>) 526.4。

# 【0887】

## 〔実施例83〕

4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, J=5.5 Hz, 1H)、8.04 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.97 (d, J=5.0 Hz, 1H)、6.39 (d, J=7.5 Hz, 1H)、4.89 (d, J=13.0 Hz, 2H)、4.66 (s, 2H)、3.67~3.60 (m, 4H)、3.43 (s, 3H)、3.30 (t, J=12.0 Hz, 2H)、2.97~2.83 (m, 6H)、2.35~2.19 (m, 3H)、1.91~1.51 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3、171.2、164.2、161.7、158.4、140.7、137.0、127.9、127.1、105.9、96.9、95.4、72.9、72.0、69.4、63.2、59.1、52.8、46.5、46.4、39.3、32.1、32.0、31.9、31.8、31.0、30.1、24.2、23.0、22.4 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；



保持時間 1. 34 分; ( $M+H^+$ ) 512. 3。

【0888】

〔実施例 84〕

(S)-4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を 2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル 4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体 5 を中間体 11 と交換し、実施例 41 に概説したものと  
10  
同じ反応順を使用して、標題化合物を生成した。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8. 38 (d,  $J=5. 0$  Hz, 1H)、8. 03 (d,  $J=8. 0$  Hz, 2H)、7. 46 (d,  $J=8. 0$  Hz, 2H)、6. 96 (d,  $J=5. 5$  Hz, 1H)、6. 41 (d,  $J=7. 0$  Hz, 1H)、4. 88 (m, 2H)、4. 65 (s, 2H)、3. 67~3. 59 (m, 4H)、3. 42 (s, 3H)、3. 33~3. 27 (m, 2H)、3. 03~2. 81 (m, 6H)、2. 33~2. 20 (m, 4H)、1. 92~1. 85 (m, 3H)、1. 59~1. 49 (m, 5H) ppm。 $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171. 4、171. 2、164. 2、161. 7、158. 3、140. 8、137. 0、127. 8、127. 1、105. 9、96. 9、95. 4、72. 9、72. 0、69. 4、63. 1、59. 1、52. 8、46. 5、46. 4、39. 3、32. 1、32. 0、31. 9、31. 8、30. 1、24. 2、22. 9、22. 3 ppm。純度： $>99\%$  LCMS (214 nm および 254 nm); 保持時間 1. 34 分; ( $M+H^+$ ) 512. 3。

【0889】

〔実施例 85〕

4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を (4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸と交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル 4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体 5 を中間体 1 と交換し、実施例 41 に概説  
30  
したものと 同じ反応順を使用して、標題化合物を生成した。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8. 35 (d,  $J=5. 0$  Hz, 1H)、8. 03 (d,  $J=9. 0$  Hz, 2H)、7. 02 (d,  $J=9. 0$  Hz, 2H)、6. 92 (d,  $J=5. 5$  Hz, 1H)、6. 58 (d,  $J=6. 5$  Hz, 1H)、4. 89~4. 86 (m, 2H)、4. 21 (t,  $J=5. 0$  Hz, 2H)、3. 81 (t,  $J=5. 0$  Hz, 2H)、3. 49 (s, 3H)、3. 35~3. 27 (m, 2H)、3. 07~2. 98 (m, 6H)、2. 38~2. 20 (m, 3H)、1. 94~1. 56 (m, 9H) ppm。 $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171. 7、171. 5、163. 9、161. 7、160. 8、158. 1、130. 2、128. 5、114. 6、105. 3、96. 9、95. 4、70. 9、67. 3、61. 4、59. 3、54. 8、52. 5、46. 2、45. 9、39. 2、32. 1、31. 9、31. 8、31. 7、30. 9、29. 8、24. 2、24. 1、21. 8、21. 3 ppm。純度： $>99\%$  LCMS (214 nm および 254 nm); 保持時間 1. 32 分; ( $M+H^+$ ) 497. 9。

【0890】

〔実施例 86〕

(S)-4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を (4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸と交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル 4-フルオロピペリジン-  
50

4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体11と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, J=4.5 Hz, 1H)、8.02 (dd, J=11.0 Hzおよび2.5 Hz, 2H)、7.02 (dd, J=11.0 Hzおよび2.5 Hz, 2H)、6.91 (d, J=5.5 Hz, 1H)、6.38 (d, J=7.0 Hz, 1H)、4.89~4.86 (m, 2H)、4.20 (t, J=5.0 Hz, 2H)、3.80 (t, J=5.0 Hz, 2H)、3.48 (s, 3H)、3.32~3.26 (m, 2H)、2.95~2.74 (m, 6H)、2.33~2.18 (m, 3H)、1.92~1.75 (m, 4H)、1.58~1.43 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3、171.2、163.9、161.7、160.8、158.1、130.3、128.5、114.6、105.2、96.9、95.4、70.9、67.3、63.3、59.2、52.8、46.5、46.4、39.3、32.1、32.0、31.9、31.8、30.1、24.2、23.0、22.4 ppm。純度:>99% LCMS (214 nmおよび254 nm); 保持時間1.35分; (M+H<sup>+</sup>) 498.2。

#### 【0891】

##### 〔実施例87〕

4-フルオロ-1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5をキヌクリジン-3-アミンと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, J=4.5 Hz, 1H)、8.05 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.03 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.93 (d, J=5.5 Hz, 1H)、6.85 (m, 1H)、4.91~4.76 (m, 4H)、4.32~4.06 (dt, J=19.5 Hzおよび4.5 Hz, 2H)、4.07~4.06 (m, 1H)、3.47~3.30 (m, 3H)、3.12~2.80 (m, 5H)、2.32~1.62 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9、171.7、163.8、161.6、160.4、158.2、130.7、128.6、114.6、105.2、96.8、82.5、81.1、67.2、67.0、55.1、47.1、46.5、45.8、39.2、32.2、32.1、31.9、25.4、24.9、19.5 ppm。純度:>95% LCMS (214 nmおよび254 nm); 保持時間1.31分; (M+H<sup>+</sup>) 472.0。

#### 【0892】

##### 〔実施例88〕

(S)-4-フルオロ-1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を(S)-キヌクリジン-3-アミンと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, J=5.5 Hz, 1H)、8.04 (dd, J=7.0 Hzおよび2.0 Hz, 2H)、7.03 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.93 (d, J=5.0 Hz, 1H)、6.65 (t, J=6.5 Hz, 1H)、4.91~4.86 (m, 3H)、4.77 (t, J=4.0 Hz, 1H)、4.34~4.26 (m, 2H)、4.00 (m, 1H)、3.45~3.34 (m, 1H)、3.35~3.30 (m, 2H)、2.89~2.83 (m, 4H)、2.61~2.58 (m, 1H)、2

. 35~2.20 (m, 2H)、2.00~1.87 (m, 3H)、1.75~1.70 (m, 3H)、1.58~1.55 (m, 1H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.8、171.6、163.8、161.6、160.4、158.2、130.6、128.6、114.6、105.2、97.1、95.2、82.7、81.0、67.2、67.0、55.7、47.3、46.6、46.0、39.2、32.2、32.1、32.0、31.9、25.5、25.4、19.8 ppm。純度：>95% LCMS (214nmおよび254nm)；保持時間1.35分；(M+H<sup>+</sup>) 472.2。

**【0893】**

〔実施例89〕

4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, J=5.5Hz, 1H)、8.04 (d, J=8.5Hz, 2H)、7.47 (d, J=8.0Hz, 2H)、6.95 (d, J=5.0Hz, 1H)、6.67 (d, J=7.5Hz, 1H)、4.90~4.87 (m, 2H)、4.66 (s, 2H)、3.67~3.61 (m, 4H)、3.43 (s, 3H)、3.33~3.27 (m, 2H)、3.04~2.87 (m, 6H)、2.38~2.24 (m, 3H)、1.89~1.52 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1、171.0、164.2、161.7、158.4、140.7、137.0、127.9、127.1、124.8、105.9、96.9、95.5、72.9、72.0、69.4、59.3、59.1、53.0、47.5、46.0、39.3、38.9、36.2、32.2、32.0、31.9、31.7、31.0、25.0、24.2、24.0 ppm。純度：>99% LCMS (214nmおよび254nm)；保持時間1.36分；(M+H<sup>+</sup>) 526.3。

**【0894】**

〔実施例90〕

4-フルオロ-1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, J=5.5Hz, 1H)、8.04 (d, J=9.0Hz, 2H)、7.03 (d, J=8.5Hz, 2H)、6.93 (d, J=5.0Hz, 1H)、6.38 (d, J=7.0Hz, 1H)、4.90~4.76 (m, 4H)、4.34~4.27 (m, 2H)、3.33~3.27 (m, 2H)、3.11~2.88 (m, 6H)、2.40~2.21 (m, 3H)、2.04~1.53 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2、171.1、163.8、161.7、160.4、158.2、130.7、128.6、114.6、105.3、97.0、95.5、82.5、81.1、67.2、67.1、59.2、52.8、47.5、45.9、39.3、38.4、36.1、32.2、32.0、31.9、31.7、25.0、23.8、23.6 ppm。純度：>96% LCMS (214nmおよび254nm)；保持時間1.33

10

20

30

40

50

分；(M+H<sup>+</sup>) 500.0。

【0895】

〔実施例91〕

4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸と交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22(d, J=3.5Hz, 1H)、8.10(d, J=9.0Hz, 2H)、7.03(d, J=8.0Hz, 2H)、6.37(d, J=7.5Hz, 1H)、4.75(m, 2H)、4.21(t, J=4.5Hz, 2H)、3.80(t, J=4.5Hz, 2H)、3.49(s, 3H)、3.31~3.26(m, 2H)、3.10~2.91(m, 6H)、2.41~2.22(m, 3H)、2.01~1.53(m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.4、171.2、160.8、158.1、151.0、150.9、150.7、148.7、146.4、146.2、130.6、130.5、126.7、114.5、96.8、95.3、70.9、67.3、63.7、59.3、59.1、52.2、47.1、45.4、39.9、37.3、35.7、32.0、31.8、31.7、31.5、25.0、22.8、22.6 ppm。純度：>99% LCMS(214nmおよび254nm)；保持時間1.44分；(M+H<sup>+</sup>) 530.2。

【0896】

〔実施例92〕

4-フルオロ-1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35(d, J=5.2Hz, 1H)、8.04(d, J=8.8Hz, 2H)、7.02(d, J=8.4Hz, 2H)、6.92(d, J=5.6Hz, 1H)、6.41(d, J=6.8Hz, 1H)、4.88~4.74(m, 4H)、4.35~4.26(m, 2H)、3.31~3.29(m, 2H)、3.00~2.85(m, 6H)、2.41~2.19(m, 3H)、1.96~1.52(m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.4、171.2、163.8、161.7、160.4、158.1、130.7、128.6、114.6、105.3、97.1、95.2、82.6、80.9、67.3、67.1、63.0、52.8、46.5、46.3、39.3、32.1、32.0、31.9、31.8、30.9、30.1、24.2、22.8、22.3 ppm。純度：>99% LCMS(214nmおよび254nm)；保持時間1.32分；(M+H<sup>+</sup>) 486.0。

【0897】

〔実施例93〕

4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸と交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-

4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.03 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.92 (d, J=5.5 Hz, 1H)、6.37 (d, J=7.0 Hz, 1H)、4.88 (m, 2H)、4.21 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.81 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.49 (s, 3H)、3.32~3.27 (m, 2H)、3.09~2.89 (m, 6H)、2.40~2.21 (m, 3H)、2.01~1.53 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2、171.0、163.9、161.7、160.8、158.1、130.3、128.5、114.6、105.2、97.2、95.3、70.9、67.3、59.3、53.0、47.5、46.0、39.3、38.7、36.2、32.2、32.0、31.9、31.7、25.0、24.1、23.8 ppm。純度:>99% LCMS (214 nmおよび254 nm); 保持時間1.33分; (M+H<sup>+</sup>) 512.0。

**【0898】**

## 〔実施例94〕

4-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

エチルピペリジン-4-カルボキシレートとエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, J=5.2 Hz, 1H)、8.07~7.96 (m, 2H)、7.14 (t, J=8.7 Hz, 2H)、6.89 (d, J=5.2 Hz, 1H)、6.35 (d, J=7.2 Hz, 1H)、4.92~4.76 (m, 2H)、3.36~3.19 (m, 2H)、3.10~2.73 (m, 6H)、2.38~2.12 (m, 3H)、2.02~1.68 (m, 6H)、1.67~1.40 (m, 5H) ppm。純度:99.7% (214および254 nm) UPLCMS; 保持時間:0.87分; (M+H<sup>+</sup>) 456.5。

**【0899】**

## 〔実施例95〕

4-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

エチルピペリジン-4-カルボキシレートとエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.07~7.97 (m, 2H)、7.18~7.06 (m, 2H)、6.89 (d, J=5.1 Hz, 1H)、6.37 (d, J=6.9 Hz, 1H)、4.93~4.75 (m, 2H)、3.37~3.18 (m, 2H)、2.99~2.67 (m, 6H)、2.37~2.09 (m, 3H)、1.95~1.67 (m, 4H)、1.60~1.34 (m, 5H) ppm。純度:99.7% (214および254 nm) UPLCMS; 保持時間:0.92分; (M+H<sup>+</sup>) 442.5。

**【0900】**

## 〔実施例96〕

1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(メトキシメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチル4-ピペリジン-4-カルボキシレートとエチル4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と

10

20

30

40

50

交換し、実施例 41 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、6.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、5.48 (s, 1H)、4.52 (s, 2H)、4.27~4.16 (m, 2H)、3.75~3.64 (m, 2H)、3.41 (s, 3H)、3.09~2.74 (m, 6H)、2.44~2.32 (m, 1H)、2.11~2.01 (m, 2H)、2.00~1.89 (m, 1H)、1.87~1.45 (m, 10H)、1.27 (s, 3H) ppm。純度：>99.9% (214 および 254 nm) UPLCMS；保持時間：0.83 分；(M+H<sup>+</sup>) 478.4。

**【0901】**

## 〔実施例 97〕

1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を 2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチル 4-ピペリジン-4-カルボキシレートをエチル 4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、実施例 41 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36~8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、5.50 (s, 1H)、4.64 (s, 2H)、4.23~4.19 (m, 2H)、3.72~3.58 (m, 6H)、3.41 (s, 3H)、3.08~2.84 (m, 6H)、2.42 (m, 1H)、2.07~1.50 (m, 13H)、1.27 (s, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.9、164.0、161.8、158.3、140.7、137.0、127.8、127.0、105.4、72.9、72.0、69.4、59.3、59.1、53.2、47.8、45.9、41.9、40.9、39.2、36.2、34.9、25.8、25.1、24.3、24.2 ppm。純度：>95% LCMS (214 nm および 254 nm)；保持時間 1.35 分；(M+H<sup>+</sup>) 522.3。

**【0902】**

## 〔実施例 98〕

1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メチル-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を 2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチル 4-ピペリジン-4-カルボキシレートをエチル 4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体 5 を中間体 1 と交換し、実施例 41 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、6.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、5.62 (s, 1H)、4.66 (s, 2H)、4.26~4.23 (m, 2H)、3.71~3.60 (m, 6H)、3.43 (s, 3H)、3.04~2.82 (m, 6H)、2.20 (m, 1H)、2.10~2.07 (m, 2H)、1.82~1.49 (m, 9H)、1.29 (s, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.0、164.0、161.8、158.3、140.7、137.1、127.8、127.1、105.4、72.9、72.0、69.4、63.2、59.1、52.8、48.8、46.6、46.5、41.8、41.0、34.9、30.6、25.8、24.2、23.0、22.6 ppm。純度：>99% LCMS (214 nm

および 254 nm) ; 保持時間 1.33 分 ; (M+H<sup>+</sup>) 508.3。

【0903】

〔実施例 99〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した 2,4-ジクロロピリミジン (3.00 g、20.1 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液に、4-フルオロフェニルボロン酸 (2.82 g、20.1 mmol)、炭酸カリウム (8.32 g、60.3 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.630 g、0.545 mmol) および 1:1 (v/v) エタノール/水 (36 mL) を添加した。混合物を 55℃ で 12 時間加熱し、次に濃縮した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸を黄色固体として得た (2.50 g、61%)。攪拌したこの化合物 (1.04 g、5.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸 (0.910 g、5.00 mmol) および炭酸セシウム (3.43 g、10.5 mmol) を添加した。混合物を 100℃ で終夜加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸を黄色固体として得た (1.02 g、64%)。一般手順 D および中間体 5 を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を白色固体として生成した (0.071 g、39%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.07~8.04 (m, 2H)、7.15 (t, J=8.5 Hz, 2H)、6.89 (d, J=5.0 Hz, 1H)、6.74 (s, 1H)、4.82 (d, J=12.5 Hz, 2H)、3.99 (br s, 1H)、3.34~3.30 (m, 2H)、3.01~2.84 (m, 6H)、2.39 (m, 1H)、2.17~2.14 (m, 2H)、1.95~1.49 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.3、165.3、163.3、163.2、161.7、158.4、133.8、129.0、128.9、115.7、115.5、105.2、73.5、59.0、53.0、47.8、45.8、39.5、38.7、36.1、34.3、34.1、25.1、24.1、23.9 ppm。純度:>98% LCMS (214 nm および 254 nm) ; 保持時間 1.52 分 ; (M+H<sup>+</sup>) 454.3。

【0904】

〔実施例 100〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した 2,4-ジクロロピリミジン (3.00 g、20.1 mmol) のトルエン (25 mL) 溶液に、4-フルオロフェニルボロン酸 (2.82 g、20.1 mmol)、炭酸カリウム (8.32 g、60.3 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.630 g、0.545 mmol) および 1:1 (v/v) エタノール/水 (36 mL) を添加した。混合物を 55℃ で 12 時間加熱し、次に濃縮した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸を黄色固体として得た (2.50 g、61%)。攪拌し、冷却したこの化合物 (0.317 g、1.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鈹物油中 60% 分散液; 0.120 g、3.0

0 mmol) を添加した。混合物を 30 分間攪拌した後、ヨードメタン (0.187 mL、3.00 mmol) を添加し、次にゆっくり室温に温め、終夜攪拌した。反応物を濃縮し、残留物を水と酢酸エチルに分離した。有機層をさらなる酢酸エチル抽出物と混合し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、メチル 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メトキシピペリジン-4-カルボキシレートを黄色油として得た (0.210 g、61%)。攪拌したこの化合物 (0.165 g、0.500 mmol) のメタノール (3 mL) および水 (1 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.100 g、2.50 mmol) を添加した。終夜攪拌した後、溶液を 2.0 M 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メトキシピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た (0.157 g、95%)。一般手順 D および中間体 5 を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を白色固体として生成した (0.061 g、44%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H)、8.07~8.05 (m, 2H)、7.16 (t,  $J=8.5$  Hz, 2H)、6.90 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H)、6.46 (s, 1H)、4.70~4.67 (m, 2H)、3.36~3.29 (m, 5H)、3.08~2.87 (m, 6H)、2.39 (m, 1H)、2.13~1.51 (m, 13H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5、165.6、163.2、163.1、161.8、158.4、133.9、133.8、129.0、128.9、115.7、115.5、105.2、79.3、59.0、53.1、51.7、47.6、46.1、39.6、38.8、36.4、31.4、30.4、25.0、24.1、24.0 ppm。純度： $>98\%$  LCMS (214 nm および 254 nm)；保持時間 1.38 分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 468.3。

#### 【0905】

##### 〔実施例 101〕

4-メトキシ-1-(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を 2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、実施例 100 に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H)、8.02 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H)、6.99 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H)、6.89 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H)、6.46 (s, 1H)、4.69 (s, 2H)、4.14 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H)、3.60 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H)、3.39~3.31 (m, 8H)、3.12~2.91 (m, 6H)、2.43 (m, 1H)、2.12~1.52 (m, 15H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7、163.9、161.8、161.0、158.0、130.1、128.5、114.5、104.9、79.4、69.1、64.9、58.9、58.8、53.0、51.8、47.6、46.0、39.6、38.3、36.2、31.5、30.4、29.6、25.0、23.7、23.6 ppm。純度： $>96\%$  LCMS (214 nm および 254 nm)；保持時間 1.36 分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 538.3。

#### 【0906】

##### 〔実施例 102〕

1-(5-フルオロ-4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を 2-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、2,4-ジクロ



ロピリミジンを2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、実施例100に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (d, J=4.0 Hz, 1H)、8.11 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.03 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.45 (s, 1H)、4.87~4.75 (dt, J=47.5 Hzおよび4.0 Hz, 2H)、4.58~4.56 (m, 2H)、4.33~4.27 (dt, J=27.5 Hzおよび4.0 Hz, 2H)、3.34 (s, 3H)、3.31~3.27 (m, 2H)、3.03~2.87 (m, 6H)、2.37 (m, 1H)、2.09~1.50 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.5、160.3、158.3、150.8、150.7、150.5、148.5、146.4、146.2、130.7、130.6、127.3、127.2、114.4、82.5、81.1、79.2、67.2、67.0、59.0、53.2、51.7、47.6、46.1、40.2、39.0、36.4、31.3、30.3、25.0、24.3、24.1 ppm。純度:>97% LCMS (214 nmおよび254 nm); 保持時間1.49分; (M+H<sup>+</sup>) 530.3。

#### 【0907】

##### 〔実施例103〕

1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、実施例100に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.03 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.01 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.88 (d, J=4.5 Hz, 1H)、6.44 (s, 1H)、4.85~4.73 (dt, J=47.5 Hzおよび4.0 Hz, 2H)、4.68~4.66 (m, 2H)、4.32~4.24 (dt, J=27.5 Hzおよび4.0 Hz, 2H)、3.33~3.27 (m, 5H)、3.07~2.84 (m, 6H)、2.37 (s, 1H)、2.12~1.49 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6、163.7、161.8、160.4、158.1、130.8、128.6、114.6、105.0、82.5、81.2、79.4、67.2、67.1、59.0、53.2、51.8、47.6、46.1、39.6、38.8、36.4、31.5、30.4、25.0、24.1、24.0 ppm。純度:>96% LCMS (214 nmおよび254 nm); 保持時間1.35分; (M+H<sup>+</sup>) 512.3。

#### 【0908】

##### 〔実施例104〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2, 4-ジクロロピリミジンを2, 4-ジクロロ-5-メトキシピリミジンと交換し、実施例41に概説した反応順序の第1の2つの工程を使用して、中間体であるエチル1-(4-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを生じた。攪拌し、冷却した(-70℃)この化合物(2.20 g、6.13 mmol)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、4.0 M三臭化ホウ素のジクロロメタン(6.13 mL、24.5 mmol)溶液を添加した。反応物を-70℃で1時間攪拌し、0℃に温め、次にさらに2時間攪拌した。メタノールを添加してクエンチした後、反応混合物を水とジクロロメタンに分離した。水相をジクロロメタンで再度抽出し、混合有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール溶出液を使用して精製し

て、エチル 1- (4- (4-フルオロフェニル) -5-ヒドロキシピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレートを褐色油として得た (1. 50 g、71%)。攪拌したこの化合物 (0. 900 g、2. 61 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、1-ブロモ-2-メトキシエタン (0. 725 g、5. 22 mmol) および炭酸セシウム (2. 55 g、7. 83 mmol) を添加した。反応物を 60℃で 4 時間攪拌した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層を、水および塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル 1- (4- (4-フルオロフェニル) -5- (2-メトキシエトキシ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレートを褐色油として得た (0. 550 g、52%)。攪拌したこのエステル (0. 550 g、1. 36 mmol) の 1:1:1 テトラヒドロフラン/水/メタノール (9 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (0. 273 g、6. 82 mmol) を添加した。3 時間後、反応物を濃縮し、残留物を水に溶解した。溶液を、1. 0 N 塩酸を添加することによって酸性にし (約 pH 3)、次に酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、1- (4- (4-フルオロフェニル) -5- (2-メトキシエトキシ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸を淡黄色固体として得た (0. 450 g、88%)。一般手順 D および中間体 5 を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を淡黄色固体として生成した (0. 090 g、44%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 22~8. 19 (m, 3H)、7. 15~7. 11 (m, 2H)、5. 37 (s, 1H)、4. 82 (d, J=13. 5 Hz, 2H)、4. 03 (t, J=4. 5 Hz, 2H)、3. 66 (t, J=5. 0 Hz, 2H)、3. 41 (s, 3H)、3. 07~2. 81 (m, 8H)、2. 38~2. 30 (m, 2H)、1. 97~1. 51 (m, 13H) ppm。 <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174. 2、164. 7、162. 7、157. 7、154. 1、148. 0、143. 2、132. 2、131. 6、131. 5、115. 1、114. 9、71. 1、71. 0、59. 4、59. 1、53. 1、47. 6、46. 1、44. 6、44. 1、39. 3、36. 1、28. 9、28. 6、25. 1、24. 3、24. 2 ppm。純度:>98% LCMS (214 nm および 254 nm) ; 保持時間 1. 55 分; (M+H<sup>+</sup>) 512. 3。

#### 【0909】

##### 〔実施例 105〕

1- (4- (4-フルオロフェニル) -6- (2-メトキシエトキシ) ピリミジン-2-イル) -N- (4-メチル-1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド

2, 4-ジクロロピリミジンを 2, 4, 6-トリクロロピリミジンと交換し、実施例 41 に概説した反応順序の第 1 の工程を使用して、中間体である 2, 4-ジクロロ-6- (4-フルオロフェニル) ピリミジンを生成した。攪拌したこの化合物 (0. 800 g、3. 30 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、炭酸セシウム (3. 23 g、9. 90 mmol) を添加した。懸濁液を 0℃で 30 分間攪拌した後、2-メトキシエタノール (0. 201 g、2. 64 mmol) を 2~3 分間かけて滴下添加した。混合物をゆっくり室温に温め、さらに 2 時間攪拌し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-クロロ-4- (4-フルオロフェニル) -6- (2-メトキシエトキシ) ピリミジンを無色油として得た (0. 470 g、51%)。攪拌したこの化合物 (0. 300 g、1. 06 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0. 081 mL、1. 06 mmol) およびエチルピペリジン-4-カルボキシレート (0. 200 g、1. 28 mmol) を添加した。反応物を終夜 80℃で加熱し、冷却し、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル 1- (4- (4-フルオロフェニル) -6- (2-メトキシエトキシ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレートを無色油として得た

(0.400 g、94%)。攪拌したこの中間体(0.400 g、0.990 mmol)のメタノール(2 mL)、テトラヒドロフラン(1 mL)および水(1 mL)溶液に、水酸化ナトリウム(0.199 g、4.96 mmol)を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物を水に溶解し、溶液を、1.0 N塩酸で酸性にした(約pH 3)。得られた懸濁液を、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、1-(4-(4-フルオロフェニル))-6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た(0.320 g、86%)。一般手順Dおよび中間体5を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を白色固体として生成した(0.100 g、49%)。 $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02~7.98 (m, 2H)、7.15~7.11 (m, 2H)、6.44 (s, 1H)、5.37 (s, 1H)、4.95 (d,  $J=12.5$  Hz, 2H)、4.52 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H)、3.77 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H)、3.47 (s, 3H)、3.07~2.94 (m, 6H)、2.88~2.84 (m, 2H)、2.40~2.33 (m, 2H)、1.95~1.51 (m, 13H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.1、170.6、165.0、164.2、163.1、161.4、134.2、134.1、128.8、115.5、115.3、92.0、70.8、64.8、59.4、59.1、53.1、47.7、46.1、44.7、43.6、39.2、36.1、30.9、28.9、28.7、25.1、24.3、24.1 ppm。純度： $>97\%$  LCMS(214 nmおよび254 nm)；保持時間1.40分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 512.4。

#### 【0910】

##### 〔実施例106〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した4-ブromo-2-フルオロピリジン(1.76 g、10.0 mmol)のアセトニトリル(10 mL)溶液に、エチルピペリジン-4-カルボキシレート(2.36 g、15.0 mmol)および炭酸カリウム(2.76 g、20.0 mmol)を添加した。反応物を終夜60℃で加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(4-ブromoピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを無色油として得た(2.40 g、76%)。攪拌したこの化合物の10:1の1,4-ジオキサン/水(20 mL)溶液に、4-フルオロフェニル硼酸(0.536 g、3.83 mmol)、炭酸カリウム(1.10 g、7.98 mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.117 g、0.160 mmol)を添加した。反応物を終夜95℃で加熱した。水で希釈した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを白色固体として得た(1.00 g、95%)。実施例41に記載の最後の2つの工程を使用し、この中間体を使用して標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H)、7.60~7.55 (m, 2H)、7.18~7.14 (m, 2H)、6.80~6.78 (m, 2H)、5.37 (s, 1H)、4.45~4.42 (m, 2H)、3.07~2.80 (m, 8H)、2.39~2.30 (m, 2H)、1.98~1.50 (m, 13H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.0、164.1、162.2、159.9、149.1、148.4、135.7、128.7、115.9、115.7、111.7、105.1、59.5、53.1、47.6、46.1、45.2、44.4、39.2、36.1、28.7、28.4、25.1、24.3、24.2 ppm。純度： $>99\%$  LCMS(214 nmおよび254 nm)；保持時間1.04分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 437.2。

## 【0911】

## 〔実施例107〕

1-(5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

撹拌した3, 5-ジブロモピリジン(0.500 g、2.11 mmol)、エチルピペリジン-4-カルボキシレート(1.60 g、10.2 mmol)および炭酸セシウム(0.729 g、2.24 mmol)の混合物を、マイクロ波反応器内で150℃において1時間加熱した。反応物を冷却し、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを黄色油として得た(0.078 g、12%)。実施例106に記載の最後の3つの工程を使用し、この中間体を使用して標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30(d, J=2.0 Hz, 1H)、8.27(s, 1H)、7.55~7.52(m, 2H)、7.30(s, 1H)、7.16(t, J=8.5 Hz, 2H)、5.43(s, 1H)、3.85~3.82(m, 2H)、3.06~2.85(m, 8H)、2.40~2.23(m, 2H)、1.99~1.54(m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8、163.8、161.8、146.9、139.0、137.6、135.8、134.5、128.9、121.1、116.0、115.8、59.5、53.1、48.6、47.6、46.1、43.7、39.2、36.1、28.8、28.5、25.1、24.3、24.2 ppm。純度:>99% LCMS(214 nmおよび254 nm); 保持時間1.19分;(M+H<sup>+</sup>) 437.3。

10

20

## 【0912】

## 〔実施例108〕

1-(2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

撹拌した2, 4-ジクロロピリジン(4.00 g、27.0 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(50 mL)および水(25 mL)混合物中溶液に、4-フルオロフェニル硼酸(3.78 g、27.0 mmol)、重炭酸ナトリウム(2.27 g、27.03 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.948 g、1.35 mmol)を添加した。反応物を終夜80℃で加熱し、次に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水および塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピリジンを無色固体として得た(2.21 g、39%)。この中間体(2.18 g、10.5 mmol)を、封止マイクロ波反応器内で、エチルピペリジン-4-カルボキシレート(3.30 g、21.0 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(4.4 mL、25 mmol)およびアセトニトリル(12 mL)と混合した。撹拌しながら、混合物をマイクロ波反応器内で180℃において5時間加熱した。次に、反応物を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで逆抽出し、混合有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを薄い琥珀色の油として得た(2.88 g、84%)。実施例41に記載の最後の2つの工程を使用し、この中間体を使用して標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22(d, J=6.0 Hz, 1H)、8.15~8.09(m, 2H)、7.42(s, 1H)、7.33~7.22(m, 3H)、6.79(dd, J=6.0、2.5 Hz, 1H)、4.15~4.05(m, 2H)、3.03~2.69(m, 8H)、2.55~2.43(m, 1H)、2.34~2.27(m, 1H)、1.82~1.44(m, 9H)、1.41~1.2

30

40

50

7 (m, 4H) ppm. 純度: 95% (214および254nm) UPLCMS; 保持時間: 0.46分; (M+H<sup>+</sup>) 437.4。

【0913】

〔実施例109〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

一般手順D、ならびに出発材料1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(実施例41に記載の通り製造した)およびN-メチルキヌクリジン-3-アミンを使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, J=5.5 Hz, 1H)、8.08~8.05 (m, 2H)、7.17 (t, J=8.5 Hz, 2H)、6.90 (d, J=5.0 Hz, 1H)、4.99~4.96 (m, 2H)、4.58~4.54 (m, 1H)、3.33~2.83 (m, 12H)、2.08~1.55 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.6、165.3、163.3、163.2、161.8、158.4、133.9、129.0、128.9、115.7、115.5、105.2、51.1、47.5、46.8、43.5、28.4、21.8 ppm。純度: >96% LCMS (214nmおよび254nm); 保持時間1.24分; (M+H<sup>+</sup>) 424.2。

【0914】

〔実施例110〕

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート

攪拌したエチル1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(実施例41に記載の通り製造した; 0.200g、0.607mmol)および中間体3(0.094g、0.666mmol)のトルエン(10mL)溶液に、水素化ナトリウムの鉱物油中60%分散液(0.097g、2.43mmol)および4Å分子ふるいを添加した。混合物を二晩加熱還流させた後、固体を濾別し、濃縮した。残留物を逆相分取HPLCによって精製して、標題化合物を黄色油として得た(0.066g、27%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.09~8.05 (m, 2H)、7.17 (t, J=8.5 Hz, 2H)、6.90 (d, J=5.0 Hz, 1H)、5.05~5.00 (m, 1H)、4.83~4.80 (m, 2H)、3.22~2.85 (m, 8H)、2.66~2.59 (m, 1H)、2.06~1.56 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.0、165.3、163.3、163.2、161.7、158.4、133.8、129.0、128.9、115.7、115.5、105.1、78.1、51.8、47.9、45.2、43.2、41.8、33.4、30.3、28.0、24.9、22.3 ppm。純度: >98% LCMS (214nmおよび254nm); 保持時間1.47分; (M+H<sup>+</sup>) 425.2。

【0915】

〔実施例111〕

1-(5-フルオロ-4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをメチルアゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩と交換し、2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, J=4.5 Hz, 1H)、8.10 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.00 (d, J=9.0 Hz, 2H)、5.55 (s

, 1H)、4.33~4.30 (m, 4H)、4.15 (t, J=6.0 Hz, 2H)、3.59 (t, J=6.0 Hz, 2H)、3.39~3.36 (m, 4H)、3.07~2.99 (m, 4H)、2.89~2.86 (m, 2H)、2.43 (s, 1H)、2.12~2.07 (m, 2H)、1.99~1.54 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.5、161.1、160.0、151.5、151.4、149.5、146.4、146.2、130.7、130.6、126.1、114.4、69.1、64.9、59.9、58.8、53.3、53.0、47.2、46.4、39.0、36.1、35.2、30.9、29.5、24.9、24.0 ppm。純度：>98% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1.41分 ; (M+H<sup>+</sup>) 498.3。

10

## 【0916】

## 〔実施例112〕

1-(5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド

エチルピペリジン-4-カルボキシレートとメチルアゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩と交換し、2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, J=3.0 Hz, 1H)、8.12~8.09 (m, 2H)、7.17~7.13 (m, 2H)、5.42 (s, 1H)、4.32~4.27 (m, 4H)、3.36~3.33 (m, 1H)、3.01~2.80 (m, 6H)、2.38 (m, 1H)、1.97~1.52 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3、165.3、163.3、160.0、159.9、151.4、150.7、149.4、146.9、146.7、131.2、131.1、129.9、129.8、115.7、115.5、59.9、53.2、53.0、47.1、46.5、39.2、36.2、35.1、24.8、24.2、24.1 ppm。純度：>98% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1.34分 ; (M+H<sup>+</sup>) 428.2。

20

## 【0917】

## 〔実施例113〕

1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド

エチルピペリジン-4-カルボキシレートとメチルアゼチジン-3-カルボキシレートと交換し、実施例41に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, J=5.5 Hz, 1H)、8.06~8.03 (m, 2H)、7.14 (t, J=8.5 Hz, 2H)、6.96 (d, J=4.5 Hz, 1H)、5.44 (s, 1H)、4.35~4.33 (m, 4H)、3.38~3.35 (m, 1H)、3.00~2.81 (m, 6H)、2.38 (m, 1H)、1.97~1.52 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2、163.5、163.4、163.2、158.4、133.5、129.1、115.8、115.6、106.3、60.0、53.0、52.9、52.8、47.2、46.5、39.2、36.2、35.4、24.9、24.2、24.1 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1.26分 ; (M+H<sup>+</sup>) 410.2。

30

40

## 【0918】

## 〔実施例114〕

1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド

エチルピペリジン-4-カルボキシレートとメチルアゼチジン-3-カルボキシレートと交換し、実施例33に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。

50

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55~7.52 (m, 2H)、7.30 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H)、7.12 (t,  $J=8.5$  Hz, 2H)、6.96 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、6.63 (s, 1H)、6.50 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、5.75 (s, 1H)、4.12~4.02 (m, 4H)、3.39~3.35 (m, 1H)、3.03~2.84 (m, 6H)、2.40 (s, 1H)、1.98~1.55 (m, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.6、163.4、161.4、151.9、141.2、137.7、129.4、128.8、128.7、117.2、115.5、115.4、110.8、110.4、59.8、55.1、55.0、53.1、47.3、46.4、39.1、36.3、36.2、24.9、24.2 ppm. 純度： $>98\%$  LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.42分； $(\text{M}+\text{H}^+)$  408.3。

# 【0919】

## 〔実施例115〕

1-(4-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した4-フルオロフェノール (0.448 g、4.00 mmol) のテトラヒドロフラン (35 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (0.493 g、4.40 mmol) を添加した。30分後、2,4-ジクロロピリミジン (0.596 g、4.00 mmol) を添加し、反応物をさらに6時間攪拌した。この時点で反応物を濾過して、懸濁した固体を除去し、濾液を濃縮して、粗製2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジンを白色固体として得た (0.827 g、92%)。精製なしに使用するのに十分清浄なこの中間体 (0.548 g、2.40 mmol) を、エタノール (10 mL) においてエチルピペリジン-4-カルボキシレート (0.452 g、2.88 mmol) およびトリエチルアミン (1.0 mL、7.2 mL) と混合した。攪拌した混合物を終夜80℃で加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(4-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを淡黄色油として得た (0.639 g、76%)。攪拌したこの中間体 (0.330 g、0.960 mmol) の1:1 (v/v) メタノール/水 (4 mL) 溶液に、固体水酸化ナトリウム (0.192 g、4.80 mmol) を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物を水に溶解し、1 N塩酸を添加することによって酸性にし (約pH 3)、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、1-(4-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た (0.288 g、95%)。一般手順Dおよび中間体5を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を白色固体として生成した (0.019 g、7%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H)、7.12~7.05 (m, 4H)、5.99 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H)、5.28 (s, 1H)、4.62~4.60 (m, 2H)、3.01~2.80 (m, 8H)、2.34~2.26 (m, 2H)、1.91~1.47 (m, 13H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.9、169.9、161.5、160.9、159.5、158.9、148.5、123.2、116.1、115.9、95.5、59.5、53.2、47.6、46.2、44.5、43.4、39.4、36.1、28.8、28.5、25.1、24.4、24.2 ppm. 純度： $>99\%$  LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.32分； $(\text{M}+\text{H}^+)$  454.3。

# 【0920】

## 〔実施例116〕

4-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、実施例115に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.15~7.02 (m, 4H)、6.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、6.03 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、4.62~4.41 (m, 2H)、3.22~2.76 (m, 8H)、2.36~2.28 (m, 1H)、2.26~2.02 (m, 2H)、2.00~1.89 (m, 1H)、1.87~1.67 (m, 5H)、1.67~1.42 (m, 5H) ppm。純度：>99.9% (214および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.82分；(M+H<sup>+</sup>) 472.4。

## 【0921】

10

## 〔実施例117〕

4-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2,4-ジクロロピリミジンと2,4-ジクロロトリアジンとを交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、実施例115に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (s, 1H)、7.20~7.03 (m, 4H)、6.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、4.85~4.72 (m, 1H)、4.60~4.47 (m, 1H)、3.34~3.11 (m, 2H)、3.10~2.74 (m, 6H)、2.37~2.05 (m, 3H)、2.02~1.43 (m, 11H) ppm。純度：>99.9% (214および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.74分；(M+H<sup>+</sup>) 473.5。

20

## 【0922】

## 〔実施例118〕

4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェノキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェノールを4-(2-メトキシエトキシ)フェノールと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例115に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H)、7.11~7.08 (m, 2H)、6.96~6.93 (m, 2H)、6.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、4.34~4.32 (m, 2H)、4.14 (t, J = 4.5 Hz, 2H)、3.79 (t, J = 4.5 Hz, 2H)、3.49 (s, 3H)、3.09~2.75 (m, 8H)、2.18~2.02 (m, 3H)、1.87~1.27 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2、171.0、157.8、157.7、156.8、156.1、145.6、144.7、144.5、140.8、138.3、122.5、114.9、96.7、94.8、71.0、67.6、63.2、59.3、52.8、46.5、46.3、39.6、31.7、31.6、31.5、31.4、30.1、24.1、23.0、22.4 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.44分；(M+H<sup>+</sup>) 532.2。

30

40

## 【0923】

## 〔実施例119〕

1-(4-(4-シアノフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェノールを4-シアノフェノールと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例115に概説したものと同一反応順を使用して、

50



標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, J = 6.5 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、6.35 (d, J = 6.5 Hz, 1H)、6.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、4.52~4.46 (m, 2H)、3.14~3.12 (m, 2H)、2.93~2.77 (m, 6H)、2.18~2.02 (m, 3H)、1.79~1.47 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1、168.8、161.1、160.1、156.2、133.5、122.7、118.5、108.7、96.5、63.2、52.9、46.5、46.4、39.2、31.9、31.8、31.7、31.6、30.1、24.1、23.0、22.4 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.39分；(M+H<sup>+</sup>) 465.2。

10

## 【0924】

## 〔実施例120〕

1-(4-(4-シアノフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェノールを4-シアノフェノールと交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートとエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレートと交換し、実施例115に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、6.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、4.47 (m, 2H)、3.15~2.82 (m, 8H)、2.34~2.31 (m, 1H)、2.17~1.49 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9、170.7、168.8、161.1、160.1、156.2、133.5、122.7、118.5、108.7、96.8、96.4、94.9、59.4、53.0、47.5、45.9、39.2、38.8、36.2、32.0、31.7、31.5、24.9、24.2、24.0 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.43分；(M+H<sup>+</sup>) 478.9。

20

## 【0925】

30

## 〔実施例121〕

1-(4-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例115に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.17~7.07 (m, 4H)、5.36 (s, 1H)、4.41 (d, J = 13.0 Hz, 2H)、2.90~2.74 (m, 8H)、2.27~2.13 (m, 2H)、1.79~1.71 (m, 3H)、1.64~1.42 (m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.0、160.9、160.0、157.3、157.3、156.9、147.8、145.0、144.9、140.3、138.3、123.2、123.1、115.9、115.7、63.4、52.9、46.6、46.4、44.0、43.8、30.3、28.4、28.3、24.4、23.0、22.5 ppm。純度：>97% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.40分；(M+H<sup>+</sup>) 458.0。

40

## 【0926】

## 〔実施例122〕

1-(5-シアノ-4-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-シアノピリミジンと交換し、エ

50

チルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレートと交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例115に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (s, 1H)、7.15~7.08 (m, 4H)、6.34 (d, J=6.5 Hz, 1H)、4.80 (d, J=12.5 Hz, 1H)、4.18 (d, J=12.0 Hz, 1H)、3.25 (t, J=12.5 Hz, 1H)、3.07 (t, J=12.5 Hz, 1H)、2.94~2.79 (m, 6H)、2.18~1.72 (m, 7H)、1.58~1.49 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6、170.4、169.0、163.3、161.4、160.5、159.0、147.3、123.3、123.2、116.1、115.8、115.0、96.1、94.3、83.3、63.0、52.9、46.5、46.3、39.5、39.3、32.1、32.0、31.9、31.8、31.7、30.1、24.1、22.9、22.3 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.89分；(M+H<sup>+</sup>) 483.1。

#### 【0927】

##### 〔実施例123〕

4-フルオロ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌し、冷却した(0℃)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(1.12 g、11.0 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液に、水素化ナトリウムの鉱物油中60%分散液(660 mg、16.5 mmol)を添加した。混合物を0℃で20分間攪拌した後、2,4-ジクロロピリミジン(1.98 g、13.2 mmol)を一度に添加した。次に、反応物をゆっくり室温に温め、終夜攪拌した。その後、反応を水(約80 mL)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-クロロ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリミジンを淡黄色油として得た(1.13 g、53%)。2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジンを本発明の中間体と交換し、実施例41の最後の3つの工程を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, J=6.0 Hz, 1H)、6.35 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.00 (d, J=5.5 Hz, 1H)、5.25~5.20 (m, 1H)、4.68~4.65 (m, 2H)、4.00~3.96 (m, 2H)、3.63~3.59 (m, 2H)、3.25~3.20 (m, 2H)、3.00~2.81 (m, 6H)、2.40~2.39 (m, 1H)、2.25~2.14 (m, 2H)、2.07~1.51 (m, 15H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1、170.9、168.8、161.3、158.2、97.4、97.0、95.2、69.6、65.3、59.3、52.8、47.5、45.9、39.3、38.4、36.1、32.0、31.8、31.7、31.6、25.0、23.9、23.6 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.13分；(M+H<sup>+</sup>) 462.0。

#### 【0928】

##### 〔実施例124〕

4-フルオロ-1-(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

テトラヒドロ-4-ピラノールを4-フルオロベンジルアルコールと交換し、実施例123に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (d, J=5.6 Hz, 1H)、7.42~7.34 (m, 2H)、7.09~7.01 (m, 2H)、6.33 (d, J=7.4 Hz,

10

20

30

40

50

1 H)、6.03 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H)、5.29 (s, 2 H)、4.73~4.63 (m, 2 H)、3.28~3.16 (m, 2 H)、3.09~2.78 (m, 6 H)、2.37~2.30 (m, 1 H)、2.30~2.08 (m, 2 H)、2.01~1.90 (m, 1 H)、1.89~1.69 (m, 5 H)、1.67~1.45 (m, 5 H) ppm。純度： $>99.9\%$  (214および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.75分；(M+H<sup>+</sup>) 486.3。

#### 【0929】

〔実施例125〕

4-フルオロ-1-(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド

テトラヒドロ-4-ピラノールを4-フルオロベンジルアルコールと交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例123に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.07 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H)、7.42~7.35 (m, 2 H)、7.09~7.01 (m, 2 H)、6.34 (d,  $J=6.8$  Hz, 1 H)、6.03 (d,  $J=5.6$  Hz, 1 H)、5.29 (s, 2 H)、4.73~4.63 (m, 2 H)、3.27~3.17 (m, 2 H)、2.93 (s, 2 H)、3.09~2.78 (m, 4 H)、2.30~2.07 (m, 3 H)、1.89~1.68 (m, 4 H)、1.59~1.40 (m, 5 H) ppm。純度： $>99.9\%$  (214および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.73分；(M+H<sup>+</sup>) 472.3。

#### 【0930】

〔実施例126〕

4-フルオロ-1-(6-(4-フルオロフェノキシ)ピラジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した2,6-ジクロロピラジン (4.44 g、29.8 mmol) および4-フルオロフェノール (3.00 g、26.8 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に、カリウムtert-ブトキシド (6.01 g、53.6) を約5分間かけて少しずつ添加した。反応物を90℃で終夜加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-クロロ-6-(4-フルオロフェノキシ)ピラジンを白色固体として得た (5.70 g、95%)。攪拌したこの生成物 (0.850 g、3.78 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、エチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート (0.960 g、4.54 mmol) および炭酸セシウム (2.46 g、7.55 mmol) を添加した。混合物を60℃で終夜加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル4-フルオロ-1-(6-(4-フルオロフェノキシ)ピラジン-2-イル)ペペリジン-4-カルボキシレートを黄色固体として得た (0.190 g、14%)。攪拌したこの中間体 (0.300 g、0.826 mmol) の2:1:1メタノール/テトラヒドロフラン/水 (8 mL) 溶液に、固体水酸化ナトリウム (0.165 g、4.13 mmol) を添加した。混合物を終夜攪拌し、次に濃縮した。残留物を水に溶解し、1N塩酸を添加することによって酸性にし (約pH 3)、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、4-フルオロ-1-(6-(4-フルオロフェノキシ)ピラジン-2-イル)ペペリジン-4-カルボン酸を黄色固体として得た (0.176 g、64%)。エチル1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)ペペリジン-4-カルボキシレートを本発明の中間体と交換し、実施例41の最後の2つの工程を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.85 (s, 1 H)、7.58 (s, 1 H)、7.14~7.07 (m, 4 H)、6.32 (d,  $J=7.0$  Hz, 1 H)、4.12 (d,  $J=13.5$  Hz, 2 H)、3.19 (t,  $J=11.0$  Hz, 2 H)、3.

1.7~2.83 (m, 6H)、2.35 (m, 1H)、2.24~1.97 (m, 3H)、1.85~1.51 (m, 10H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7、170.5、160.6、158.7、158.3、152.6、149.2、123.5、122.8、122.7、120.5、116.1、115.9、96.3、94.8、59.4、53.0、47.5、46.0、40.1、38.8、36.2、31.6、31.4、31.2、24.9、24.2、24.0 ppm. 純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.36分；(M+H<sup>+</sup>) 472.0。

**【0931】**

〔実施例127〕

4-フルオロ-1-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌し、冷却した(0℃)水素化ナトリウムの鉱物油中60%分散液(1.30 g、32.5 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中懸濁液に、4-フルオロフェノール(2.00 g、17.8 mmol)を添加した。0℃において1時間経過した後、3,5-ジブロモピリジン(4.00 g、16.9 mmol)を添加した。混合物を90℃で終夜加熱し、次に水(100 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、3-ブromo-5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジンを淡黄色油として得た(0.660 g、13%)。攪拌したこの中間体(600 mg、2.24 mmol)およびエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩(0.566 g、2.68 mmol)のトルエン(15 mL)中混合物に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.204 g、0.223 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(0.278 g、0.446 mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(0.860 g、4.48 mmol)を添加した。反応物を90℃で終夜加熱し、冷却し、セライトを介して濾過した。濾液を濃縮して残留物を得、それを2.0 N塩酸(40 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、4-フルオロ-1-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(触媒によるアミノ化反応/後処理の過程で加水分解された、期待したエステル生成物)を白色固体として得た(420 mg、57%)。一般手順Eおよび中間体5を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を褐色固体として生成した(0.031 g、16%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.81 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.10~7.02 (m, 4H)、6.82~6.81 (m, 1H)、6.34 (d, J=7.5 Hz, 1H)、3.64~3.62 (m, 2H)、3.16~2.82 (m, 8H)、2.40~2.32 (m, 3H)、1.99~1.52 (m, 11H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8、170.6、160.0、158.1、154.6、152.2、147.5、133.4、131.0、120.5、120.4、116.6、116.4、112.1、95.8、94.3、59.4、53.1、47.5、46.0、44.1、38.9、36.3、31.8、31.6、31.5、31.4、25.0、24.3、24.1 ppm. 純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.22分；(M+H<sup>+</sup>) 471.3。

**【0932】**

〔実施例128〕

4-フルオロ-1-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した2, 4-ジクロロ-1, 3, 5-トリアジン(1.00g、6.71mmol)の1, 4-ジオキサソ(10mL)溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(2.50mL、14.4mmol)およびエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩(1.14g、5.37mmol)を添加した。反応物を55℃で1時間攪拌し、次に濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(4-クロロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレートを無色油として得た(1.40g、72%)。攪拌し、冷却した(0℃)(4-フルオロフェニル)メタノール(0.131g、1.04mmol)の無水テトラヒドロフラン(1mL)溶液に、水素化ナトリウムの鉱物油中60%分散液(0.046g、1.15mmol)を添加した。同じ温度で1時間経過した後、工程1の生成物(0.300g、1.04mmol)を一度に添加した。次に、反応物を室温で2時間攪拌した後、水(10mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、粗製生成物を得、それをC-18シリカによる逆相フラッシュクロマトグラフィーによって、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸溶出液を使用して精製して、エチル4-フルオロ-1-(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(0.120g、30%)を無色油として得た。エチル1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを本発明の中間体と交換し、実施例41の最後の2つの工程を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38(s, 1H)、7.45~7.42(m, 2H)、7.07(t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H)、6.35(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H)、5.37(s, 2H)、4.81~4.73(m, 2H)、3.30~2.94(m, 8H)、2.47(m, 1H)、2.24~2.03(m, 6H)、1.87~1.53(m, 7H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5、170.0、167.5、165.2、131.8、130.2、130.1、129.5、115.5、115.3、68.1、59.3、52.5、47.3、45.9、39.0、38.5、37.6、35.8、32.1、24.9、23.1、22.9 ppm。純度:>99% LCMS(214nmおよび254nm); 保持時間1.36分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 487.2。

**【0933】**

〔実施例129〕

4-フルオロ-1-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した2-クロロピリミジン-5-オール(1.50g、11.6mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、4-フルオロフェニルボロン酸(3.30g、23.2mmol)、酢酸銅(II)(2.49g、13.9mmol)およびトリエチルアミン(8.0mL、57mmol)を添加した。混合物を曝気し、終夜攪拌した。次に、懸濁液を、セライトパッドを介して濾過し、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-クロロ-5-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジンを淡黄色固体として得た(0.400g、17%)。2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジンをこの中間体と交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートをエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例41の最後の3つの工程を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20(s, 2H)、7.09~6.99(m, 4H)、4.70~4.66(m, 2H)、3.33~3.16(m, 3H)、2.90~2.83(m, 5H)、2.30~2.01(m, 3H)、1.92~1.89(m, 4H)、1.70~1.50(m, 5H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  172.4、172.2、159.8、158.5、157.4、154.4、150.0、143.3、118.2、118.1、116.1、115.8、95.7、93.8、60.7、52

. 8、45. 6、45. 5、39. 6、31. 5、31. 4、31. 3、31. 2、29. 3、23. 0、21. 8、21. 3 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1. 39分; (M+H<sup>+</sup>) 458. 0。

# 【0934】

## 〔実施例130〕

1-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジンを2-クロロ-5-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン(実施例129に記載の通り製造した)と交換し、実施例41の最後の3つの工程を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 14 (s, 2H)、7. 02~6. 98 (m, 2H)、6. 91~6. 88 (m, 2H)、5. 44 (s, 1H)、4. 76~4. 73 (m, 2H)、3. 06~2. 84 (m, 8H)、2. 41~2. 34 (m, 2H)、1. 95~1. 49 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174. 1、159. 4、158. 8、157. 5、154. 3、150. 3、142. 6、118. 0、117. 9、116. 4、116. 2、59. 4、53. 1、47. 6、46. 1、44. 4、44. 0、39. 2、36. 1、31. 0、28. 8、28. 5、25. 1、24. 2、24. 1 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1. 38分; (M+H<sup>+</sup>) 454. 2。

# 【0935】

## 〔実施例131〕

4-フルオロ-1-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェノキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

4-フルオロフェニルボロン酸を(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸と交換し、実施例129の第1の工程を使用して、2-クロロ-5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェノキシ)ピリミジンを製造した。2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジンをこの中間体と交換し、エチルピペリジン-4-カルボキシレートとエチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩と交換し、中間体5を中間体1と交換し、実施例41の最後の3つの工程を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 16 (s, 2H)、6. 91 (m, 4H)、6. 38 (d, J=7. 0 Hz, 1H)、4. 67 (d, J=13. 5 Hz, 1H)、4. 11 (t, J=5. 0 Hz, 2H)、3. 76 (t, J=4. 5 Hz, 2H)、3. 48 (s, 3H)、3. 25 (t, J=13. 5 Hz, 2H)、3. 01~2. 83 (m, 6H)、2. 31~2. 20 (m, 3H)、1. 87~1. 80 (m, 5H)、1. 61~1. 52 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171. 3、171. 1、158. 4、154. 7、151. 9、149. 8、143. 6、118. 2、115. 8、96. 9、95. 0、71. 1、67. 8、63. 1、59. 2、52. 8、46. 5、46. 4、39. 8、31. 9、31. 8、31. 7、31. 6、30. 1、24. 2、23. 0、22. 3 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1. 39分; (M+H<sup>+</sup>) 514. 0。

# 【0936】

## 〔実施例132〕

4-フルオロ-1-(5-(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した5-ブロモ-2-クロロピリミジン(2. 00 g、10. 3 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)溶液に、エチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩(2. 63 g、12. 4 mmol)および炭酸セシウム(3. 37 g、10. 3 mmol)を添加した。懸濁液を終夜50℃で加熱し、次に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で数回洗浄した。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮

した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル 1-（5-ブロモピリミジン-2-イル）-4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート白色固体として得た（2.93 g、85%）。攪拌したこの中間体（2.89 g、8.70 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド（32 mL）溶液に、ビス（ピナコラト）ジボロン（2.65 g、10.4 mmol）、酢酸カリウム（4.27 g、43.5 mmol）および [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）（318 mg、435 μmol）を添加した。混合物を終夜 90℃ で加熱し、次に冷却し、濃縮した。残留物を水および酢酸エチルに溶解し、分解していない乳濁液を得た。セライトプラグを介して混合物を吸引濾過した後、有機層を分離し、水でさらに数回洗浄した。次に、溶液を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮して、エチル 4-フルオロ-1-（5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート暗褐色の固体として得た（3.32 g、101%）。粗製生成物を、精製なしに次の工程で使用した。攪拌したボロネート（3.31 g、8.73 mmol）の 1:1 テトラヒドロフラン／水（80 mL）溶液に、過ホウ酸塩ナトリウム一水和物（2.21 g、21.0 mmol）を添加した。反応物を終夜攪拌し、次に塩化アンモニウム水溶液（約 100 mL）で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出した。次に、混合抽出物を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、酢酸エチル／クロロホルム溶出液を使用して精製して、エチル 4-フルオロ-1-（5-ヒドロキシピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレートを灰緑色の固体として得た（1.64 g、70%）。攪拌したこの中間体（0.828 g、3.07 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド（15 mL）溶液に、1-（ブロモメチル）-4-フルオロベンゼン（0.639 g、3.38 mmol）および炭酸セシウム（2.00 g、6.15 mmol）を添加した。混合物を終夜 40℃ で加熱し、次に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で数回洗浄した。次に、有機層を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル 4-フルオロ-1-（5-（（4-フルオロベンジル）オキシ）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレートを白色固体として得た（0.909 g、78%）。攪拌したこのエステル（880 mg、2.33 mmol）の 1:1:1 テトラヒドロフラン／エタノール／水（21 mL）溶液に、水酸化リチウム一水和物（0.294 g、7.01 mmol）を添加した。反応物を終夜攪拌し、次に濃縮した。残留物を水に溶解した。得られた懸濁液を、1.0 N の HCl 水溶液（7.0 mL）で処理し、次にクロロホルムで抽出した。混合抽出物を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮して、4-フルオロ-1-（5-（（4-フルオロベンジル）オキシ）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た（0.736 g、90%）。一般手順 E および中間体 5 を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を黄色固体として生成した（0.395 g、81%）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.09（s, 2H）、7.42~7.33（m, 2H）、7.11~7.03（m, 2H）、6.33（d, J=7.2 Hz, 1H）、4.98（s, 2H）、4.63~4.53（m, 2H）、3.25~3.15（m, 2H）、3.08~2.90（m, 4H）、2.89~2.78（m, 2H）、2.36~2.30（m, 1H）、2.30~2.09（m, 1H）、2.00~1.89（m, 1H）、1.88~1.68（m, 5H）、1.67~1.44（m, 5H）ppm。純度：>99.9% UPLCMS（214 nm および 254 nm）；保持時間 0.73 分；（M+H<sup>+</sup>）472.3。

## 【0937】

## 〔実施例 133〕

4-フルオロ-1-（5-（4-フルオロフェノキシ）ピラジン-2-イル）-N-（3-メチルキヌクリジン-3-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド

10

20

30

40

50

攪拌した2, 5-ジブロモピラジン (0.500 g, 2.10 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、エチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート (0.444 g, 2.10 mmol) および炭酸セシウム (1.37 g, 4.20 mmol) を添加した。混合物を終夜60℃で加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(5-ブロモピラジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレートを黄色固体として得た (0.330 g, 47%)。この中間体 (0.400 g, 1.20 mmol) を、封止マイクロ波反応容器内で、4-フルオロフェノール (0.175 g, 1.56 mmol)、酸化銅 (0.052 g, 0.363 mmol)、イミダゾール-4-カルボン酸 (0.081 g, 0.723 mmol)、炭酸セシウム (1.17 g, 3.59 mmol) およびアセトニトリル (12 mL) と混合した。攪拌した混合物を、マイクロ波反応器内で120℃において6時間加熱した。次に、反応物を冷却し、濾過して、固体を除去した。濾液を濃縮し、残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル4-フルオロ-1-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを黄色油として得た (0.120 g, 28%)。攪拌したこの中間体 (0.120 g, 0.330 mmol) の1:1 (v/v) メタノール/水 (4 mL) 溶液に、固体水酸化ナトリウム (0.066 g, 1.65 mmol) を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物を水に溶解し、1 N塩酸を添加することによって酸性にし (約pH 3)、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、4-フルオロ-1-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た (0.090 g, 81%)。一般手順Eおよび中間体5を使用して、このカルボン酸をアミドカップリングさせて、標題化合物を黄色固体として生成した (0.019 g, 36%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.07~7.06 (m, 4H)、6.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H)、4.17~4.15 (m, 2H)、3.27~3.20 (m, 2H)、2.88~2.83 (m, 6H)、2.37~2.20 (m, 3H)、1.90~1.52 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.0、152.6、152.0、151.1、148.0、131.9、126.6、121.2、121.1、116.3、116.1、96.4、94.6、63.1、52.9、46.5、46.4、41.2、31.5、31.4、31.3、31.2、30.1、24.2、22.9、22.3 ppm。純度: >98% LCMS (214 nmおよび254 nm); 保持時間1.41分; (M+H<sup>+</sup>) 458.2。

# **【0938】**

## **〔実施例134〕**

4-フルオロ-1-(6-(4-フルオロフェノキシ)ピリダジン-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した3, 6-ジクロロピリダジン (0.400 g, 2.68 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、エチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート (0.567 g, 2.68 mmol) および炭酸セシウム (2.62 g, 8.04 mmol) を添加した。混合物を終夜60℃で加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル1-(6-クロロピリダジン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレートを白色固体として得た (0.400 g, 52%)。この中間体 (0.400 g, 1.39 mmol) を、封止マイクロ波反応容器内で、4-フルオロフェノール (0.203 g, 1.81 mmol)、ヨウ化銅 (0.026 g, 0.137 mmol)、N, N-ジメチルグリシン (0.029 g, 0.281 mmol)、炭酸カリウム (0.576 g, 4.17 mmol) および1-メチル-2-ピロリジノン (8 mL



）と混合した。攪拌した混合物を、マイクロ波反応器内で160℃において6時間加熱した。次に、反応物を冷却し、濾過して、固体を除去した。濾液を濃縮し、残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル4-フルオロ-1-（6-（4-フルオロフェノキシ）ピリダジン-3-イル）ピペリジン-4-カルボキシレートを白色固体として得た（0.120g、24%）。エチル4-フルオロ-1-（6-（4-フルオロフェノキシ）ピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレートを本発明の中間体と交換し、実施例133の最後の2つの工程を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR（500MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.17~7.05（m, 6H）、6.36（d, J=7.5Hz, 1H）、4.21~4.18（m, 2H）、3.31~3.26（m, 2H）、3.10~3.03（m, 4H）、2.94~2.90（m, 2H）、2.41~2.22（m, 3H）、1.99~1.51（m, 11H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（125MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 171.0、170.8、160.5、160.4、158.6、157.7、149.9、122.4、119.7、118.5、116.2、116.0、96.4、94.9、59.3、52.7、47.4、45.9、41.6、38.1、36.0、31.6、31.5、31.4、31.2、31.2、25.0、23.5、23.3ppm。純度：>96% LCMS（214nmおよび254nm）；保持時間1.84分；（M+H<sup>+</sup>）472.2。

# 【0939】

## 〔実施例135〕

4-フルオロ-1-（4-（（4-フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン-2-イル）-N-（3-メチルキヌクリジン-3-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド

攪拌した（2-クロロピリミジン-4-イル）メタノール（0.600g、4.14mmol）のジクロロメタン（10mL）溶液に、塩化チオニル（0.488g、4.14mmol）を添加した。混合物を終夜室温で攪拌し、次に濃縮して、2-クロロ-4-（クロロメチル）ピリミジン（0.500g、74%）を黄色油として得た。攪拌したこの中間体（0.500g、3.07mmol）および4-フルオロフェノール（0.378g、3.37mmol）のアセトニトリル（10mL）溶液に、炭酸カリウム（0.847g、6.14mmol）を添加した。反応物を1.5時間加熱還流させ、次に濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-クロロ-4-（（4-フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン（0.300g、41%）を白色固体として得た。攪拌したこの化合物（0.490g、2.06mmol）のアセトニトリル（15mL）溶液に、エチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩（0.480g、2.26mmol）および炭酸カリウム（0.569g、4.12mmol）を添加した。反応物を終夜加熱還流させ、水（20mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル4-フルオロ-1-（4-（（4-フルオロフェノキシ）メチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレートを白色固体として得た（0.400g、53%）。エチル1-（4-（4-フルオロフェニル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレートを本発明の中間体と交換し、実施例41の最後の2つの工程を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.30（d, J=4.8Hz, 1H）、7.01~6.97（m, 2H）、6.90~6.87（m, 2H）、6.69（d, J=4.8Hz, 1H）、6.38（d, J=6.8Hz, 1H）、4.93（s, 2H）、4.75（d, J=12.8Hz, 2H）、3.26~3.20（m, 2H）、3.00~2.80（m, 6H）、2.32~2.12（m, 3H）、1.88~1.77（m, 4H）、1.59~1.50（m, 5H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（100MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 171.3、171.1、166.7、161.1、158.6、158.4、156.3、154.3、154.3、116.0、11

5. 8、115. 7、115. 6、106. 5、96. 9、95. 1、70. 3、63. 0、52. 8、46. 5、46. 3、39. 1、32. 0、31. 9、31. 8、31. 7、30. 1、24. 2、22. 9、22. 3 ppm。純度：>95% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1. 42分; (M+H<sup>+</sup>) 472. 2。

【0940】

〔実施例136〕

4-フルオロ-1-(5-(4-フルオロベンジル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10 攪拌した4-ヒドロキシベンズアルデヒド(6. 00 g、49. 1 mmol)のアセトニトリル(200 mL)溶液に、炭酸セシウム(40. 0 g、123 mmol)および1-クロロ-2-メトキシエタン(6. 90 g、73. 7 mmol)を添加した。溶液を終夜加熱還流させ、次に水(100 mL)で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、混合有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、4-(2-メトキシエトキシ)ベンズアルデヒドを淡黄色油として得た(6. 00 g、67%)。攪拌したこの化合物(2. 70 g、15. 0 mmol)の1, 4-ジオキサン(50 mL)溶液に、4-メチルベンゼンスルホヒドラジド(2. 79 g、15. 0 mmol)を添加した。溶液を90℃で1時間加熱し、次に濃縮して、粗製N'-(4-(2-メトキシエトキシ)ベンジリデン)-4-メチルベンゼンスルホヒ  
20 ドラジドを黄色固体として得た(5. 22 g、99%)。この物質を、精製なしに次の工程で使用した。攪拌したヒドラゾン(5. 22 g、15. 0 mmol)の1, 4-ジオキサン(50 mL)溶液に、炭酸カリウム(6. 20 g、44. 9 mmol)および2-クロロピリミジン-5-イルボロン酸(2. 37 g、15. 0 mmol)を添加した。混合物を90℃で3時間加熱し、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-クロロ-5-(4-(2-メトキシエトキシ)ベンジル)ピリミ  
30 ジンを淡黄色油として得た(0. 700 g、17%)。攪拌したこの中間体(0. 700 g、2. 52 mmol)のアセトニトリル(15 mL)溶液に、エチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩(0. 453 g、2. 59 mmol)および炭酸セシウム(2. 46 g、7. 55 mmol)を添加した。混合物を80℃で終夜加熱し、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール溶出液を使用して精製して、エチル4-フル  
40 オロ-1-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)ベンジル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを淡黄色固体として得た(0. 667 g、74%)。エチル1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートを本発明の中間体と交換し、実施例41の最後の2つの工程を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 16(s, 2H)、7. 08(d, J=8. 8 Hz, 2H)、6. 87(d, J=8. 8 Hz, 2H)、6. 37(d, J=7. 2 Hz, 1H)、4. 70~4. 66(m, 2H)、4. 11(t, J=4. 4 Hz, 2H)、3. 76~3. 74(m, 4H)、3. 46(s, 3H)、3. 26~3. 19(m, 2H)、2. 96~2. 79(m, 6H)、2. 28~2. 15(m, 3H)、1. 87~1. 77(m, 4H)、1. 58~1. 50(m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171. 3、171. 1、160. 5、157. 9、157. 4、132. 4、129. 5、122. 4、114. 8、97. 0、95. 1、71. 0、67. 3、63. 0、59. 2、52. 8、46. 5、46. 3、39. 3、34. 7、31. 9、31. 8、31. 7、31. 6、30. 1、24. 2、22. 9、22. 3 ppm。純度：>93% LCMS(214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1. 36分; (M+H<sup>+</sup>) 512. 3。

10

20

30

40

50

## 【0941】

## 〔実施例137〕

(3R)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (単一鏡像異性体B)

攪拌した2,4-ジクロロピリミジン(3.00g、20.1mmol)のトルエン(25mL)溶液に、フェニルボロン酸(2.47g、20.3mmol)、炭酸カリウム(8.40g、60.9mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.26g、1.02mmol)および1:1(v/v)エタノール/水(36mL)を添加した。混合物を終夜55℃で加熱し、次に濃縮した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-クロロ-4-フェニルピリミジンを黄色固体として得た(3.20g、83%)。攪拌したこの中間体(1.10g、5.77mmol)のブチロニトリル(20mL)溶液に、(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(2.31g、11.5mmol)および炭酸カリウム(2.07g、15.0mmol)を添加した。混合物を48時間加熱還流させ、次に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで逆抽出し、混合有機層を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、メタノール/ジクロロメタン溶出液を使用して精製して、(R)-tert-ブチル3-メチル-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを琥珀色の固体として得た(1.72g、84%)。tert-ブチルカルボニル保護基を、一般手順Gを使用してこの化合物から除去して、(R)-2-(2-メチルピペラジン-1-イル)-4-フェニルピリミジンを得た。順に、中間体を、一般手順Aを使用して中間体10と反応させて、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.46(d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H)、8.18~8.10(m, 2H)、7.57~7.48(m, 3H)、7.22(d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H)、5.72(s, 1H)、4.93~4.82(m, 1H)、4.54~4.42(m, 1H)、4.13~4.02(m, 1H)、3.94~3.84(m, 1H)、3.27~3.06(m, 2H)、2.98~2.64(m, 7H)、2.43~2.33(m, 1H)、1.83~1.63(m, 4H)、1.57~1.24(m, 5H)、1.16(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H) ppm。純度:99.7%(214および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.82分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 435.5。

## 【0942】

## 〔実施例138〕

(3R)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド (単一鏡像異性体A)

中間体10を中間体9と交換し、実施例137に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.46(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H)、8.19~8.09(m, 2H)、7.58~7.47(m, 3H)、7.22(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H)、5.70(s, 1H)、4.91~4.80(m, 1H)、4.54~4.42(m, 1H)、4.07~3.88(m, 2H)、3.27~3.14(m, 1H)、3.14~3.04(m, 1H)、3.00~2.67(m, 7H)、2.40~2.31(m, 1H)、1.87~1.64(m, 4H)、1.57~1.43(m, 1H)、1.42~1.26(m, 4H)、1.15(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H) ppm。純度:99.4%(214および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.83分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 435.5。

## 【0943】

## 〔実施例139〕

(3S)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド  
(単一鏡像異性体B)

(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートと交換し、実施例137に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (d, J=5.2 Hz, 1H)、8.18~8.09 (m, 2H)、7.57~7.47 (m, 3H)、7.22 (d, J=5.2 Hz, 1H)、5.70 (s, 1H)、4.91~4.80 (m, 1H)、4.53~4.42 (m, 1H)、4.05~3.87 (m, 2H)、3.26~3.14 (m, 1H)、3.09 (dd, J=13.4、3.8 Hz, 1H)、2.99~2.67 (m, 7H)、2.40~2.31 (m, 1H)、1.87~1.63 (m, 4H)、1.56~1.43 (m, 1H)、1.42~1.26 (m, 4H)、1.15 (d, J=6.6 Hz, 3H) ppm。純度：>99.9% (214および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.83分；(M+H<sup>+</sup>) 435.5。

#### 【0944】

##### 〔実施例140〕

(3S)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド  
(単一鏡像異性体A)

(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートと交換し、中間体10を中間体9と交換し、実施例137に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (d, J=5.2 Hz, 1H)、8.18~8.10 (m, 2H)、7.56~7.48 (m, 3H)、7.22 (d, J=5.2 Hz, 1H)、5.73 (s, 1H)、4.93~4.81 (m, 1H)、4.54~4.43 (m, 1H)、4.12~4.02 (m, 1H)、3.94~3.84 (m, 1H)、3.26~3.07 (m, 1H)、3.00~2.69 (m, 7H)、2.43~2.35 (m, 1H)、1.84~1.64 (m, 4H)、1.57~1.44 (m, 1H)、1.43~1.26 (m, 4H)、1.16 (d, J=6.5 Hz, 3H) ppm。純度：99.6% (214および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.82分；(M+H<sup>+</sup>) 435.5。

#### 【0945】

##### 〔実施例141〕

3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートと交換し、中間体10を中間体5と交換し、実施例137に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (d, J=5.5 Hz, 1H)、8.08~8.06 (m, 2H)、7.50~7.49 (m, 3H)、7.00 (d, J=5.5 Hz, 1H)、5.06~4.98 (m, 1H)、4.66~4.58 (m, 1H)、4.37~4.35 (m, 1H)、4.00~3.89 (m, 1H)、3.78~3.66 (m, 1H)、3.50~3.37 (m, 2H)、3.116~3.01 (m, 5H)、2.85~2.82 (m, 2H)、2.47~2.39 (m, 1H)、2.00~1.96 (m, 3H)、1.75~1.52 (m, 6H)、1.31 (d, J=6.5 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3、161.4、158.3、157.2、137.5、130.5、128.7、127.0、105.9、59.0、53.24、53.21、47.9、47.7、47.6、47.4、47.2、46.22、46.18、43.9、43.6、39.8、

39.6、38.4、36.7、36.5、25.9、25.8、24.44、24.42、24.2、24.1、15.2、15.1 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.32分；(M+H<sup>+</sup>) 435.3。

**【0946】**

〔実施例142〕

3-エチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートとtert-ブチル3-エチルピペラジン-1-カルボキシレートと交換し、中間体10を中間体5と交換し、実施例137に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60~7.58 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.44 (t, J=7.6 Hz, 2H)、7.37~7.32 (m, 2H)、7.15 (s, 1H)、7.10~7.08 (d, J=7.2 Hz, 1H)、6.96~6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H)、5.46 (s, 1H)、3.83~3.80 (m, 2H)、3.08~2.78 (m, 8H)、2.41 (m, 1H)、2.24~2.21 (m, 1H)、2.01~1.52 (m, 13H) ppm。純度：97.7% (214 nmおよび254 nm) UPLCMS；保持時間：0.89分；(M+H<sup>+</sup>) 449.5。

**【0947】**

〔実施例143〕

3-エチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートとラセmitert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートと交換し、中間体10を中間体5と交換し、実施例137に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (d, J=3.5 Hz, 1H)、8.12~8.09 (m, 2H)、7.53~7.50 (m, 3H)、4.91~4.87 (m, 1H)、4.53~4.48 (m, 1H)、4.36~4.34 (m, 1H)、4.00~3.90 (m, 1H)、3.75~3.66 (m, 1H)、3.45~3.35 (m, 2H)、3.15~2.84 (m, 7H)、2.44~2.39 (m, 1H)、1.99~1.85 (m, 3H)、1.74~1.52 (m, 6H)、1.29 (dd, J=6.5 Hzおよび2.0 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.8、157.1、151.5、151.4、150.9、148.9、146.8、146.6、134.0、130.6、128.9、128.5、59.0、53.3、47.9、47.7、47.6、46.3、46.2、43.8、43.6、39.9、39.7、38.9、36.7、36.5、25.9、25.8、24.5、24.3、24.2、15.0、14.9 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.37分；(M+H<sup>+</sup>) 453.3。

**【0948】**

〔実施例144〕

3-(メトキシメチル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

2-クロロ-4-フェニルピリミジン(実施例137に記載の通り製造した；0.332 g、1.74 mmol)、tert-ブチル3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.400 g、1.74 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.61 mL、3.49 mmol)およびアセトニトリル(8 mL)を、封止マイクロ波反応バイアルに入れた。混合物を、攪拌しながらマイクロ波反応器内で140℃において36時間加熱した。次に、反応物を濃縮し、残留物を水と酢酸エチルに分離した

10

20

30

40

50

。有機層を第2の酢酸エチル抽出物と混合し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール溶出液を使用して精製して、tert-ブチル3-(メトキシメチル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートをガラス状の淡い琥珀色の固体として得た (0.397 g、60%)。tert-ブトキシカルボニル保護基を、一般手順Gを使用してこの化合物から除去して、2-(2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)-4-フェニルピリミジンを得た。順に、中間体を、一般手順Aを使用して中間体5と反応させて、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 1H)、8.18~8.09 (m, 2H)、7.57~7.47 (m, 3H)、7.24 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 1H)、5.65 (s, 0.5H)、5.61 (s, 0.5H)、4.99~4.84 (m, 1H)、4.58~4.42 (m, 1H)、4.13~3.93 (m, 2H)、3.56~3.35 (m, 2H)、3.29 (s, 1.5H)、3.28 (s, 1.5H)、3.25~3.03 (m, 2H)、3.01~2.65 (m, 7H)、2.37~2.28 (m, 1H)、1.86~1.61 (m, 4H)、1.55~1.21 (m, 5H) ppm。純度：99.4% (214および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.83分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 465.4。

#### 【0949】

〔実施例145〕

4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

2-クロロ-4-フェニルピリミジンを2-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジンと交換し、(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートをラセミtert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートと交換し、中間体10を中間体5と交換し、実施例137の最後の3つの工程を使用して、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H)、8.06~8.03 (m, 2H)、7.15 (t,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H)、6.92 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H)、4.99~4.96 (m, 1H)、4.60~4.56 (m, 1H)、4.34 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H)、3.98~3.88 (m, 1H)、3.73~3.64 (m, 1H)、3.45~3.34 (m, 2H)、3.13~2.84 (m, 7H)、2.40~2.37 (m, 1H)、1.96~1.53 (m, 9H)、1.29 (dd,  $J=7.0\text{ Hz}$  および  $2.5\text{ Hz}$ , 3H) ppm。

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.4、163.4、163.2、161.3、158.4、157.2、133.7、139.0、128.9、115.7、115.6、105.5、59.1、53.3、47.9、47.7、47.6、47.4、47.2、46.3、43.9、43.6、40.0、39.8、38.4、36.8、36.6、25.9、25.8、24.5、24.3、24.2、15.3。

15.1 ppm。純度：>97% LCMS (214 nm および 254 nm)；保持時間 1.37分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 453.3。

#### 【0950】

〔実施例146〕

4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

フェニルボロン酸を(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ボロン酸と交換し、2,4-ジクロロピリミジンを2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートをラセミtert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートと交換し、中間体10を中間体5と交換し、実施例137に概説したものと同一反応順を使用して、標題化合物を生成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J=3.8\text{ Hz}$ , 1H)、8.09 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 2H)、7.02 (d,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 2H)、4.91~4.81 (m, 1H)、4.50~4.36 (m, 2H)、4.22~4.16 (m, 2H)、4.01~3.87 (m, 1H)、3.82~3.63 (m, 3H)、3.47 (s, 3H)、3.43~3.30 (m, 2H)、3.14~2.80 (m, 7H)、2.47~2.38 (m, 1H)、1.99~1.78 (m, 3H)、1.78~1.48 (m, 6H)、1.26 (d,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 1.5H)、1.25 (d,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 1.5H) ppm。純度：98.7% (214および254 nm) UPLC MS；保持時間：0.91分；(M+H<sup>+</sup>) 527.5。

【0951】

10

〔実施例147〕

cis-3, 5-ジメチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

攪拌した2-クロロ-4-フェニルピリミジン(実施例137に記載の通り製造した；0.190 g、0.999 mmol)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンおよびtert-ブチルcis-3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレートの混合物を、140℃で48時間加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、tert-ブチルcis-3, 5-ジメチル-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色固体として得た(0.094 g、26%)。攪拌し、冷却した(0℃)この中間体(0.185 g、0.500 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(4 mL)を添加した。反応物を室温に温め、さらに2時間攪拌した。この時点で、混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液(溶液を塩基性にするのに十分な)で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。混合抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-(cis-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フェニルピリミジンを黄色油として得た(0.136 g、100%)。一般手順Aおよび中間体5を使用して、この中間体を使用して標題化合物を白色固体として生成した(0.068 g、31%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 1H)、8.09~8.06 (m, 2H)、7.51~7.49 (m, 3H)、7.01 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H)、4.98~4.96 (m, 2H)、4.44 (s, 1H)、3.97 (d,  $J=12.0\text{ Hz}$ , 1H)、3.78 (d,  $J=12.0\text{ Hz}$ , 1H)、3.28~2.90 (m, 8H)、2.48 (m, 1H)、1.98~1.57 (m, 9H)、1.38 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 6H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.2、160.8、158.3、157.2、137.7、130.5、128.7、126.9、105.7、59.0、53.3、48.8、48.2、48.0、46.4、46.3、46.0、39.6、36.6、26.0、24.3、24.0、19.4 ppm。純度：>95% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.99分；(M+H<sup>+</sup>) 449.4。

20

30

【0952】

40

〔実施例148〕

4-(5-フルオロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

2, 4-ジクロロピリミジンを2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンと交換し、フェニルボロン酸を2-(4-(メトキシメチル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランと交換し、実施例137の第1の工程を使用して、2-クロロ-5-フルオロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジンを製造した。攪拌したこの中間体(0.400 g、1.58 mmol)のトルエン(8 mL)溶液に、tert-ブチル3-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート(0.43

50

4 g、1.90 mmol)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(0.081 g、0.158 mmol)、トリメチルヘキサデシルアンモニウムクロリド(0.101 g、0.316 mmol)および50%水酸化ナトリウム水溶液(0.25 mL、4.73 mmol)を添加した。混合物を終夜100℃で加熱し、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、部分的に精製されたtert-ブチル4-(5-フルオロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-3-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレートを得た(0.500 g)。この物質をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、攪拌し、トリフルオロ酢酸(3.0 mL)で処理した。3時間後、反応物を濃縮し、残留物を、C18シリカによる逆相フラッシュクロマトグラフィーによって、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸溶出液を使用して精製した。5-フルオロ-2-(2-イソプロピルピペラジン-1-イル)-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジンを淡黄色油として得た(2つの工程で0.200 g、36%)。一般手順Aおよび中間体5を使用して、この中間体を使用して標題化合物を白色固体として得た(0.105 g、63%)。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24(d, J=3.5 Hz, 1H)、8.08(d, J=8.0 Hz, 2H)、7.48(d, J=8.5 Hz, 2H)、4.75~4.72(m, 1H)、4.59~4.55(m, 3H)、4.33~4.31(m, 1H)、3.94~3.86(m, 2H)、3.45(s, 3H)、3.28~3.19(m, 2H)、3.07~2.85(m, 7H)、2.43~2.40(m, 1H)、2.26~2.19(m, 1H)、1.94~1.50(m, 9H)、1.13(t, J=7.5 Hz, 3H)、0.87(d, J=7.5 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.4、157.0、151.1、151.0、150.4、148.4、146.7、146.4、140.9、133.4、129.0、128.9、127.5、74.2、59.0、58.3、57.5、57.3、53.2、47.8、47.6、46.4、46.1、44.0、43.9、43.5、43.3、39.9、39.7、39.1、36.7、36.4、27.1、27.0、25.9、25.7、24.4、24.1、20.4、20.2、19.1、19.0 ppm。純度:>99% LCMS(214 nmおよび254 nm); 保持時間1.54分; (M+H<sup>+</sup>) 525.3。

### 【0953】

#### 〔実施例149〕

4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキサミド

フェニルボロン酸を2-(4-(メトキシメチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランと交換し、実施例137の第1の工程を使用して、2-クロロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジンを製造した。攪拌したこの中間体(880 mg、3.75 mmol)のトルエン(30 mL)溶液に、tert-ブチル3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.10 g、4.33 mmol)、炭酸セシウム(6.11 g、18.75 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(700 mg、1.12 mmol)および酢酸パラジウム(II)(0.168 g、0.748 mmol)を添加した。混合物を終夜加熱還流させ、冷却し、水(約100 mL)で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、混合有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、tert-ブチル4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを無色ガム状物質として得た(0.179 g、11%)。tert-ブトキシカルボニル保護基を、一般手順Gを使用してこの化合物から除去して、4-(4-(メトキシメチル)フェニル)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジンを得た。順に、



この中間体を、一般手順Aを使用して中間体5と反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H)、8.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.27 (s, 1H)、7.09 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H)、5.72~5.58 (m, 1H)、4.93~4.79 (m, 1H)、4.53 (s, 1H)、4.43~4.36 (m, 1H)、4.26~4.18 (m, 0.5H)、4.16~4.08 (m, 0.5H)、4.05~3.89 (m, 1H)、3.59~3.40 (m, 5H)、3.15~2.75 (m, 7H)、2.44~2.35 (m, 1H)、1.98~1.41 (m, 9H) ppm。純度：>99.9% (214および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.90分；(M+H<sup>+</sup>) 533.3。

10

## 【0954】

## 〔実施例150〕

3-(ジフルオロメチル)-4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

tert-ブチル3-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレートとtert-ブチル3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートと交換し、実施例148の最後の3つの工程を使用して、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.476 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、6.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、5.14~5.10 (m, 1H)、4.79 (m, 1H)、4.55 (s, 2H)、4.41~4.39 (m, 1H)、4.05~3.95 (m, 2H)、3.58~3.45 (m, 5H)、3.18~2.84 (m, 7H)、2.41~2.38 (m, 1H)、1.95~1.50 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3、161.5、158.4、156.4、141.2、136.4、132.1、131.9、128.5、128.4、114.7 (td, J = 24.6 Hzおよび7.4 Hz)、107.0、74.2、59.1、58.3、53.2、52.9、52.6、52.4、52.1、47.7、47.5、46.3、46.1、43.4、43.2、39.7、39.6、39.5、39.4、36.7、36.5、30.9、25.8、25.6、24.4、24.0 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.29分；(M+H<sup>+</sup>) 515.3。

20

30

## 【0955】

## 〔実施例151〕

3-イソプロピル-4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

攪拌し、冷却した(0℃)2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジン(0.800 g、5.33 mmol)および炭酸カリウム(1.47 g、10.7 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)中懸濁液に、tert-ブチル3-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート(1.22 mg、5.33 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液を30分間かけて滴下添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、次に終夜室温で攪拌した。次に、反応物を濃縮し、残留物を、中性アルミナによるカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、tert-ブチル4-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-3-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート白色固体として得た(1.10 g、60%)。攪拌したこの中間体(0.450 g、1.32 mmol)の1,4-ジオキサソラン溶液に、2-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.391 g、1.58 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.119 g、0.130 mmol)、2-ジシクロヘキシル

40

50

ホスフィノー $2'$ ,  $4'$ ,  $6'$ -トリイソプロピルピフェニル (0.124 g、0.260 mmol) および炭酸セシウム (1.08 g、3.31 mmol) を添加した。混合物を終夜  $140^{\circ}\text{C}$  で16時間加熱し、セライトを介して濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン/メタノール溶液を使用して精製して、tert-ブチル3-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート (4-(4-(メトキシメチル)フェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを白色固体として得た (200 mg、35%)。攪拌し、冷却した ( $0^{\circ}\text{C}$ ) この中間体 (200 mg、0.470 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加した。反応物を  $0^{\circ}\text{C}$  でさらに3時間攪拌した後、2.0 N炭酸カリウム水溶液 (混合物を塩基性にするのに十分な) で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。混合有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-(2-イソプロピルピペラジン-1-イル)-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)-1,3,5-トリアジンを白色固体として得た (150 mg、粗製)。一般手順Aおよび中間体5を使用し、この中間体を使用して標題化合物を淡黄色固体として生成した (0.040 g、15%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J=3.0\text{ Hz}$ , 1H)、8.41~8.37 (m, 2H)、7.47~7.45 (m, 2H)、4.99 (m, 0.5H)、4.80 (m, 1H)、4.63 (m, 0.5H)、4.56 (s, 2H)、4.35 (d,  $J=12.5\text{ Hz}$ , 1H)、4.08~3.89 (m, 2H)、3.44 (s, 3H)、3.19~2.84 (m, 9H)、2.42~2.40 (m, 1H)、2.24 (m, 1H)、1.98~1.56 (m, 9H)、1.19~1.13 (m, 3H)、0.89~0.85 (m, 3H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5、170.2、166.2、166.0、164.5、156.8、142.5、135.6、135.5、128.6、128.5、127.5、74.2、59.2、59.1、58.3、56.8、56.7、56.6、53.1、47.6、47.5、46.4、46.2、44.5、44.1、44.0、43.6、43.5、43.4、43.3、39.8、39.6、38.6、38.4、36.6、36.4、27.0、26.6、26.5、25.8、25.6、24.3、24.0、20.5、20.4、20.3、20.2、19.0、18.7 ppm。純度： $>95\%$  LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.90分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 508.3。

# 【0956】

## 〔実施例152〕

(3R)-4-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

2-クロロ-5-フルオロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジンを2-クロロ-5-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン (実施例129に記載の通り製造した) と交換し、tert-ブチル3-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレートを(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートと交換し、実施例148の最後の3つの工程を使用して、標題化合物を生成した。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (s, 2H)、7.02~6.99 (m, 2H)、6.92~6.89 (m, 2H)、4.85~4.73 (m, 1H)、4.45~4.32 (m, 2H)、3.97~3.88 (m, 1H)、3.73~3.62 (m, 1H)、3.37~3.32 (m, 2H)、3.10~2.79 (m, 7H)、2.43~2.38 (m, 1H)、1.99~1.48 (m, 9H)、1.25~1.23 (m, 3H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  160.2、159.3、158.5、158.4、157.8、155.7、152.0、143.5、119.4、119.3、117.8、117.6、59.6、54.4、54.3、49.4、49.0、48.7、48.5、48.4、48.2、46.8、46.5、44.7、44.4、39.9、39.8、37.1、36.9、27.3、27.1、25.8、25

. 7、25. 4、25. 3、15. 5、15. 4 ppm. 純度：>96% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1. 37分; (M+H<sup>+</sup>) 469. 2。

【0957】

〔実施例153〕

3-エチニル-4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

攪拌した2-クロロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン(実施例149に記載の通り製造した; 0. 936 g、4. 00 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に、tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1. 73 g、8. 00 mmol)を添加した。反応物を90℃で5日間加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色固体として得た(1. 066 g、65%)。攪拌したこの中間体(0. 543 g、1. 32 mmol)の酢酸エチル(10 mL)溶液に、2-ヨードキシ安息香酸(1. 10 g、3. 93 mmol)を添加した。反応物を80℃で3時間加熱し、次に濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、tert-ブチル3-エチニル-4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色油として得た(0. 480 g、89%)。tert-ブトキシカルボニル保護基を、一般手順Gを使用してこの化合物から除去して、2-(2-エチニルピペラジン-1-イル)-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジンを得た。順に、この中間体を、一般手順Aを使用して中間体5と反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 46(d, J=5. 5 Hz, 1H)、8. 07(d, J=8. 0 Hz, 2H)、7. 47(d, J=8. 0 Hz, 2H)、7. 10(d, J=5. 0 Hz, 1H)、5. 78(s, 1H)、4. 67~4. 50(m, 4H)、4. 29~3. 99(m, 2H)、3. 44(s, 3H)、3. 42~3. 30(m, 2H)、3. 09~2. 84(m, 7H)、2. 47~2. 41(m, 1H)、2. 23~2. 22(m, 1H)、1. 99~1. 55(m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164. 3、161. 3、158. 5、156. 8、156. 7、141. 1、136. 5、127. 8、127. 2、107. 2、81. 2、81. 1、74. 2、71. 8、71. 7、59. 1、59. 0、53. 3、53. 2、48. 9、48. 5、47. 9、47. 8、46. 2、46. 1、44. 0、39. 7、39. 6、36. 7、36. 6、25. 8、24. 4、24. 1 ppm. 純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm) ; 保持時間1. 35分; (M+H<sup>+</sup>) 489. 3。

【0958】

〔実施例154〕

1-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-イル3-メチル-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートをラセミtert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートと交換し、実施例137の第1の3つの工程を使用して、2-(2-メチルピペラジン-1-イル)-4-フェニルピリミジンを製造した。順に、中間体を、一般手順Cを使用して中間体3と反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 40(d, J=5. 5 Hz, 1H)、8. 07~8. 04(m, 2H)、7. 49~7. 47(m, 3H)、6. 99(d, J=5. 5 Hz, 1H)、5. 08(m, 1H)、4. 98(m, 1H)、4. 67(m, 1H)、4. 25~4. 02(m, 2H)、3. 30~2. 82(m, 9H)、2. 36~1. 57(m, 7H)、1. 26(d, J=7. 0 Hz, 3H)

) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.3、161.5、158.4、155.4、137.6、130.5、128.7、126.9、105.9、79.2、79.1、51.8、48.3、48.0、47.9、47.6、46.6、46.3、45.4、45.3、43.8、43.6、38.2、33.5、30.8、30.7、24.8、22.4、22.3、14.5、14.2 ppm。純度：>99% LCMS (214 nmおよび254 nm)；保持時間1.48分；(M+H<sup>+</sup>) 422.2。

#### 【0959】

##### 〔実施例155〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

10

一般手順F、ならびに出発材料エチル2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートおよび4-(2-メトキシエトキシ)フェニルボロン酸を使用して、エチル2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパノエートをオフホワイト色の固体として製造した。攪拌したこの化合物(3.01 g、8.78 mmol)の1:1:1(v/v/v)テトラヒドロフラン/エタノール/水(45 mL)溶液に、水酸化リチウム一水和物(1.47 g、61.4 mmol)を添加した。混合物を終夜加熱還流させ、次に濃縮した。残留物を水に溶解し、1 N塩酸(65 mL)で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を白色固体として得た(2.75 g、100%)。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を無色のガラス状固体として生成した(23%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.62~7.29 (m, 7H)、7.01 (d, J=8.9 Hz, 2H)、4.47~4.37 (m, 1H)、4.17~4.08 (m, 2H)、3.72~3.62 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、3.09~2.25 (m, 6H)、2.05~1.18 (m, 11H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  157.9、154.5、146.7、137.4、132.5、127.5、125.7、125.2、114.8、70.4、70.0、66.9、58.2、55.4、54.2、46.9、45.9、29.4、25.3、24.2、19.2 ppm。純度：100%、99.1% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.87分；(M+H<sup>+</sup>) 439.0。

20

30

#### 【0960】

##### 〔実施例156〕

(S)-キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例1に記載の通り製造した)および(S)-キヌクリジン-3-オールを使用して、標題化合物を無色のガラス状固体として製造した。NMRデータは、実施例1のNMRデータと一致した。純度：100%、100% (210 & 254 nm) UPLCMS；保持時間：0.87分；(M+H<sup>+</sup>) 439.5。

40

#### 【0961】

##### 〔実施例157〕

(R)-1-(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例155に記載の通り製造した)および中間体12を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.57 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.51

50

(d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H)、7.38 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H)、7.01 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H)、6.15 (s, 1H)、5.76 (s, 1H)、4.15~4.08 (m, 2H)、3.74~3.64 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、2.74~2.44 (m, 6H)、1.93~1.85 (m, 1H)、1.85~1.73 (m, 1H)、1.67~1.56 (m, 1H)、1.53 (d,  $J=11.9\text{ Hz}$ , 6H)、1.42~1.31 (m, 1H)、1.29 (s, 2H)、1.29~1.20 (m, 1H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.9、156.9、147.8、137.2、132.5、127.5、125.6、125.3、114.8、70.4、66.9、63.6、58.2、53.8、50.7、46.2、46.1、30.4、30.3、29.9、25.1、23.0、22.3 ppm。純度：100%、99.9% (210および254nm) UPLCMS；保持時間：0.97分；(M+H<sup>+</sup>) 452.4。

10

## 【0962】

〔実施例158〕

(S)-1-(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例155に記載の通り製造した)および中間体11を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。NMRデータは、実施例3のNMRデータと一致した。純度：100%、99.9% (210&254nm) UPLCMS；保持時間：0.97分；(M+H<sup>+</sup>) 452.4。

20

## 【0963】

〔実施例159〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例155に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H)、7.50 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.39 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.01 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H)、6.18 (s, 1H)、5.73 (s, 1H)、4.32~3.96 (m, 2H)、3.87~3.63 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、2.75~2.45 (m, 6H)、1.93~1.58 (m, 4H)、1.53 (d,  $J=16.2\text{ Hz}$ , 7H)、1.42~1.13 (m, 2H)、0.75 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.9、156.8、147.8、137.2、132.5、127.5、125.6、125.3、114.8、70.4、66.9、62.9、58.1、53.7、53.2、46.5、46.3、30.4、29.8、27.8、27.7、22.6、22.3、8.0 ppm。純度：100%、99.9% (210および254nm) UPLCMS；保持時間：1.00分；(M+H<sup>+</sup>) 466.4。

30

40

## 【0964】

〔実施例160〕

1-(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例155に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H)、7.50 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.39 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.01 (d,

50

$J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H)、6.22 (br s, 1H)、5.72 (br s, 1H)、4.20~4.07 (m, 2H)、3.85~3.60 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、2.93~2.66 (m, 6H)、2.11~2.05 (m, 1H)、1.83~1.36 (m, 10H)、1.33~1.19 (m, 4H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.9、156.8、147.8、137.2、132.5、127.5、125.6、125.3、114.8、70.4、66.9、58.2、57.2、53.7、52.8、48.1、45.0、36.2、30.4、29.8、26.2、24.4、23.9 ppm。純度：100%、99.0% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.98分；(M+H<sup>+</sup>) 466.4。

# 【0965】

10

## 〔実施例161〕

N-(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例155に記載の通り製造した)および中間体6を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H)、7.49 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H)、7.36 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H)、7.01 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H)、6.12 (s, 1H)、4.19 (s, 1H)、4.12 (d,  $J = 5.4, 3.8 \text{ Hz}$ , 2H)、3.75~3.62 (m, 2H)、3.48 (t,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 2H)、3.32 (s, 3H)、2.96~2.70 (m, 6H)、1.93~1.83 (m, 2H)、1.68~1.40 (m, 8H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.8、155.4、148.1、136.9、132.7、127.5、125.5、125.2、114.8、70.4、66.9、58.1、57.5、54.5、46.6、46.0、41.4、30.2、27.0 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.85分；(M+H<sup>+</sup>) 438.5。

20

# 【0966】

## 〔実施例162〕

30

1-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(キヌクリジン-3-イル)尿素

エチル2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートをエチル1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボキシレートと交換し、実施例155に概説した反応順序を使用して、1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-アミンを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を白色固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H)、7.50 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H)、7.18 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H)、7.01 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H)、6.68 (br s, 1H)、5.99 (br s, 1H)、4.15~4.09 (m, 2H)、3.75~3.63 (m, 2H)、3.61~3.50 (m, 1H)、3.32 (s, 3H)、3.06 (dd,  $J = 13.6, 9.5 \text{ Hz}$ , 1H)、2.73~2.54 (m, 4H)、2.35~2.22 (m, 1H)、1.71~1.40 (m, 4H)、1.36~1.24 (m, 1H)、1.21~1.08 (m, 4H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.9、157.5、143.4、136.9、132.4、127.5、125.7、125.0、114.8、70.4、66.9、58.2、56.1、46.9、46.3、46.1、33.9、26.1、25.6、19.8、18.6 ppm。純度：100%、99.9% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.82分；(M+H<sup>+</sup>) 436.3。

40

50

## 【0967】

## 〔実施例163〕

1-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例162に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.56 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.18 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.00 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.63 (s, 1H)、5.61 (s, 1H)、4.17~4.06 (m, 2H)、3.80~3.61 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、2.82~2.52 (m, 6H)、1.99~1.82 (m, 1H)、1.78~1.54 (m, 2H)、1.46~1.30 (m, 4H)、1.29~1.19 (m, 1H)、1.19~1.11 (m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.9、157.3、143.5、136.9、132.4、127.5、125.7、124.8、114.8、70.4、66.9、63.4、58.2、50.9、46.2、46.0、33.8、30.4、25.0、23.0、22.3、18.8 ppm。純度:100%、99.9%(210および254 nm) UPLCMS; 保持時間:0.85分;(M+H<sup>+</sup>) 450.4。

10

## 【0968】

## 〔実施例164〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例162に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.56 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.19 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.00 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.65 (s, 1H)、5.57 (s, 1H)、4.17~4.03 (m, 2H)、3.77~3.61 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、2.77~2.51 (m, 6H)、1.97~1.83 (m, 2H)、1.78~1.49 (m, 3H)、1.43~1.30 (m, 1H)、1.30~1.20 (m, 1H)、1.20~1.04 (m, 4H)、0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.9、157.1、143.4、136.9、132.4、127.5、125.7、124.7、114.8、70.4、66.9、62.8、58.2、53.4、46.4、46.3、33.8、27.8、27.7、22.6、22.3、18.9、7.9 ppm。純度:99.9%、99.5%(210および254 nm) UPLCMS; 保持時間:0.89分;(M+H<sup>+</sup>) 464.4。

30

## 【0969】

## 〔実施例165〕

1-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例162に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.55 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.50 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.20 (d, J=8.1 Hz, 2H)、7.00 (d, J=8.6 Hz, 2H)、6.70 (s, 1H)、5.56 (s, 1H)、4.20~

40

50

4.05 (m, 2H)、3.72~3.62 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、2.94~2.54 (m, 6H)、2.18~2.06 (m, 1H)、1.83~1.57 (m, 3H)、1.57~1.00 (m, 10H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.9、157.2、143.5、136.9、132.4、127.5、125.7、124.8、114.8、70.4、66.9、58.2、57.4、52.7、47.9、45.0、39.1、36.4、33.8、26.1、24.4、24.0、18.9、18.7 ppm。純度：100%、99.3% (210および254nm) UPLCMS；保持時間：0.85分；(M+H<sup>+</sup>) 464.4。

#### 【0970】

##### 〔実施例166〕

キヌクリジン-3-イル (1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) シクロプロピル) カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) シクロプロパンカルボン酸 (実施例162に記載の通り製造した) およびキヌクリジン-3-オールを使用して、標題化合物をガラス状の紫色の固体として製造した。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (br s, 1H)、7.60~7.46 (m, 4H)、7.29~7.13 (m, 2H)、7.01 (d, J=8.7Hz, 2H)、4.58~4.46 (m, 1H)、4.17~4.07 (m, 2H)、3.72~3.61 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、3.13~2.89 (m, 1H)、2.83~2.24 (m, 5H)、1.84~1.01 (m, 9H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.9、156.0、142.4、137.1、132.4、127.5、125.8、125.1、114.8、70.4、70.4、66.9、58.1、55.5、46.9、46.0、34.3、25.3、24.2、19.2、18.1 ppm。純度：100%、99.9% (210および254nm) UPLCMS；保持時間：0.83分；(M+H<sup>+</sup>) 437.0。

#### 【0971】

##### 〔実施例167〕

キヌクリジン-3-イル (2-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) プロパン-2-イル) カルバメート

4-(2-メトキシエトキシ) フェニルボロン酸を3-(2-メトキシエトキシ) フェニルボロン酸と交換し、実施例155に概説した反応順序を使用して、2-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をガラス状の無色固体として生成した。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63~7.31 (m, 6H)、7.24~7.10 (m, 2H)、6.92 (dd, J=8.2、1.9Hz, 1H)、4.51~4.34 (m, 1H)、4.21~4.08 (m, 2H)、3.72~3.64 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、3.09~2.26 (m, 5H)、2.04~1.22 (m, 9H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.9、154.6、147.6、141.5、137.6、129.9、126.3、125.2、118.9、113.2、112.5、70.4、70.0、66.9、58.2、55.4、54.2、46.9、45.9、29.4、25.3、24.2、19.2 ppm。純度：100%、100% (210および254nm) UPLCMS；保持時間：0.91分；(M+H<sup>+</sup>) 439.4。

#### 【0972】

##### 〔実施例168〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル (2-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル) プロパン-2-イル) カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料2-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-

10

20

30

40

50



ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 (実施例 167 に記載の通り製造した) および中間体 3 を使用して、標題化合物をガラス状の琥珀色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.53 ~ 7.31 (m, 4H)、7.24 ~ 7.12 (m, 2H)、6.92 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H)、4.65 ~ 4.55 (m, 1H)、4.26 ~ 4.08 (m, 2H)、3.83 ~ 3.60 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、3.00 ~ 2.45 (m, 6H)、1.97 ~ 1.34 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.9、154.2、147.7、141.5、137.6、129.9、126.3、125.2、118.9、113.2、112.5、77.1、70.4、66.8、58.2、54.1、51.4、47.7、44.6、33.5、30.6、29.6、24.7、22.2 ppm。純度: 100%、100% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.92 分; (M+H<sup>+</sup>) 453.4。

#### 【0973】

##### 〔実施例 169〕

N - (2 - (3' - (2 - メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)プロパン - 2 - イル) - 1, 4 - ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン - 4 - カルボキサミド

一般手順 H、ならびに出発材料 2 - (3' - (2 - メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 (実施例 167 に記載の通り製造した) および中間体 6 を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.44 ~ 7.28 (m, 3H)、7.25 ~ 7.09 (m, 2H)、6.14 (br s, 1H)、4.22 ~ 4.12 (m, 3H)、3.70 ~ 3.65 (m, 2H)、3.52 ~ 3.45 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、2.95 ~ 2.75 (m, 6H)、1.93 ~ 1.82 (m, 2H)、1.64 ~ 1.52 (m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.9、155.4、149.0、141.7、137.1、129.9、126.1、125.2、118.9、113.1、112.5、70.4、66.8、58.2、57.5、54.5、46.6、46.0、41.5、30.2、27.0 ppm。純度: 100%、100% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.86 分; (M+H<sup>+</sup>) 438.4。

#### 【0974】

##### 〔実施例 170〕

キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4' - (2 - メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル)プロパン - 2 - イル)カルバメート

エチル 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパノエートをエチル 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパノエートと交換し、実施例 155 に概説した反応順序を使用して、2 - (4' - (2 - メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2 - メチルプロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン - 3 - オールを、一般手順 H に従って反応させて、標題化合物を黄色固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62 ~ 7.20 (m, 7H)、7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、4.48 ~ 4.35 (m, 2H)、4.18 ~ 4.08 (m, 2H)、3.72 ~ 3.62 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、3.10 ~ 2.19 (m, 6H)、2.10 ~ 1.10 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.0、154.6、148.8、139.5、133.1、128.5、127.7、123.8、123.2、122.7、114.8、70.4、69.9、67.0、58.2、55.3、54.5、47.0、45.9、29.4、25.3、24.2、19.2 ppm。純度: 97.4%、94.6% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.88 分; (M+H<sup>+</sup>) 439.3。

#### 【0975】

## 〔実施例 171〕

1-アザビシクロ〔3, 2, 2〕ノナン-4-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例170に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物を黄褐色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.60~7.19(m, 7H)、7.03(d, J=8.8 Hz, 2H)、4.66~4.55(m, 1H)、4.17~4.09(m, 2H)、3.72~3.63(m, 2H)、3.32(s, 3H)、3.02~2.40(m, 5H)、1.98~1.30(m, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.0、154.3、148.9、139.4、133.1、128.5、127.7、123.8、123.2、122.7、114.8、77.0、70.4、67.0、58.2、54.5、51.4、47.6、44.7、30.6、29.9、24.7、22.1、18.6 ppm。純度: 97.0%、93.9%(210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.89分; (M+H<sup>+</sup>) 453.3。

10

## 【0976】

## 〔実施例 172〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

20

攪拌した4-ヨードフェノール(10.05 g、45.68 mmol)のアセトニトリル(100 mL)溶液に、炭酸カリウム(6.95 g、50.2 mmol)および1-クロロ-3-メトキシプロパン(6.4 mL、57.1 mmol)を添加した。混合物を終夜加熱還流させ、次に濃縮した。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、1-ヨード-4-(3-メトキシプロポキシ)ベンゼンを無色油として得た(4.39 g、33%)。この中間体およびエチル2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートを、一般手順Fに従って反応させて、エチル2-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパノエートを生成した。攪拌したこの化合物(0.693 g、1.94 mmol)の1:1:1(v/v/v)テトラヒドロフラン/エタノール/水(10 mL)溶液に、水酸化リチウム-水和物(0.326 g、7.77 mmol)を添加した。混合物を終夜加熱還流させ、次に濃縮した。残留物を水に溶解し、1 N塩酸(10 mL)で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を蠟状のオフホワイト色の固体として得た(0.630 g、99%)。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をガラス状の無色固体として生成した(62%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.61~7.29(m, 7H)、7.00(d, J=8.8 Hz, 2H)、4.47~4.36(m, 1H)、4.05(t, J=6.4 Hz, 2H)、3.48(t, J=6.3 Hz, 2H)、3.26(s, 3H)、3.10~2.25(m, 6H)、2.04~1.74(m, 4H)、1.65~1.23(m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.0、154.5、146.7、137.4、132.4、127.5、125.7、125.2、114.8、69.9、68.5、64.6、57.9、55.4、54.2、46.9、46.0、29.4、29.0、25.2、24.1、19.2 ppm。純度: 97.7%、98.2%(210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.96分; (M+H<sup>+</sup>) 453.5。

30

40

## 【0977】

50

## 〔実施例 173〕

1-(2-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例172に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.56(d, J=8.8 Hz, 2H)、7.51(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.38(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.00(d, J=8.8 Hz, 2H)、6.17(br s, 1H)、5.79(br s, 1H)、4.05(t, J=6.4 Hz, 2H)、3.48(t, J=6.3 Hz, 2H)、3.26(s, 3H)、2.74~2.51(m, 6H)、2.01~1.74(m, 4H)、1.68~1.45(m, 7H)、1.44~1.21(m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.0、156.9、147.7、137.2、132.4、127.5、125.6、125.3、114.8、68.5、64.6、63.4、57.9、53.8、50.7、46.1、46.0、30.3、29.9、29.0、25.1、22.8、22.2 ppm。純度:98.0%、98.1%(210および254 nm) UPLCMS; 保持時間:0.94分;(M+H<sup>+</sup>) 466.5。

10

## 【0978】

## 〔実施例 174〕

20

N-(2-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例172に記載の通り製造した)および中間体6を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.56(d, J=8.8 Hz, 2H)、7.49(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.36(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.00(d, J=8.8 Hz, 2H)、6.11(s, 1H)、4.22~4.16(m, 1H)、4.05(t, J=6.4 Hz, 2H)、3.52~3.44(m, 6H)、3.26(s, 3H)、2.96~2.73(m, 6H)、2.01~1.81(m, 4H)、1.65~1.48(d, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.9、155.4、148.1、136.9、132.6、127.5、125.5、125.2、114.8、68.5、64.6、57.9、57.5、54.5、46.6、46.0、41.5、30.2、29.0、27.0 ppm。純度:100%、100%(210および254 nm) UPLCMS; 保持時間:0.88分;(M+H<sup>+</sup>) 452.5。

30

## 【0979】

## 〔実施例 175〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

40

エチル2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートをエチル1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパンカルボキシレートと交換し、実施例18に概説した反応順序を使用して、1-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をガラス状の無色固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR(7:3回転異性体混合物)(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01(br s, 0.7H)、7.77(br s, 0.3H)、7.59~7.47(m, 4H)、7.28~7.16(m, 2H)、6.99(d, J=8.8 Hz, 2H)、4.57~4.47(m, 1H)、4.05(t, J=6.4 Hz, 2H)、3.

50

4.8 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H)、3.25 (s, 3H)、3.18~2.89 (m, 1H)、2.81~2.25 (m, 6H)、2.00~1.03 (m, 7H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (主回転異性体) (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.0、156.0、142.4、137.2、132.3、127.5、125.8、125.1、114.8、70.4、68.5、64.6、57.9、55.4、46.9、45.9、34.3、28.9、25.3、24.2、19.2、18.0 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.91分; (M+H<sup>+</sup>) 451.6。

#### 【0980】

〔実施例176〕

1-(1-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例175に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H)、7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H)、7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H)、6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H)、6.63 (br s, 1H)、5.62 (br s, 1H)、4.05 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H)、3.48 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H)、3.25 (s, 3H)、2.77~2.52 (m, 6H)、2.00~1.88 (m, 3H)、1.76~1.55 (m, 2H)、1.43~1.07 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.0、157.3、143.5、136.9、132.3、127.4、125.7、124.8、114.8、68.5、64.6、63.4、57.9、50.9、46.2、46.0、33.8、30.4、29.0、25.0、22.9、22.3、18.8 ppm。純度：97.6%、98.2% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.87分; (M+H<sup>+</sup>) 464.6。

#### 【0981】

〔実施例177〕

1-(1-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例175に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H)、7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H)、7.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H)、6.99 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H)、6.69 (br s, 1H)、5.56 (br s, 1H)、4.05 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H)、3.48 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H)、3.25 (s, 3H)、2.87~2.52 (m, 6H)、2.16~2.09 (m, 1H)、2.0~1.91 (m, 2H)、1.80~1.60 (m, 3H)、1.55~1.88 (m, 10H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.0、157.2、143.4、136.9、132.3、127.5、125.7、124.8、114.8、68.5、64.6、57.9、57.4、52.8、47.8、45.0、36.3、33.9、29.0、26.1、24.4、23.9、18.9、18.7 ppm。純度：98.0%、98.3% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.87分; (M+H<sup>+</sup>) 478.6。

#### 【0982】

〔実施例178〕

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(1-(4'-(3-メトキシプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素

10

20

30

40

50

キシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) シクロプロピル) カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料1 - (4' - (3 - メトキシプロポキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) シクロプロパンカルボン酸 (実施例175に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物をガラス状の無色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (3:1回転異性体混合物) (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.96 (br s, 0.75H)、7.71 (br s, 0.25H)、7.27~7.15 (m, 2H)、6.99 (d, J=8.4Hz, 1H)、4.75~4.68 (m, 1H)、4.05 (t, J=6.3Hz, 2H)、3.48 (t, J=6.3Hz, 2H)、3.25 (s, 3H)、3.00~2.58 (m, 6H)、2.01~1.39 (m, 9H)、1.20~1.08 (m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (主回転異性体) (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.0、155.6、142.4、137.2、132.3、127.5、125.8、125.2、114.8、77.4、68.5、64.6、57.9、51.4、47.7、44.5、34.3、33.5、30.5、28.9、24.6、22.0、18.0 ppm。純度: 100%、100% (210および254nm) UPLCMS; 保持時間: 0.92分; (M+H<sup>+</sup>) 465.6。

### 【0983】

#### 〔実施例179〕

キヌクリジン - 3 - イル (2 - (4' - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) エトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバメート

一般手順F、ならびに出発材料エチル2 - メチル - 2 - (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) フェニル) プロパノエートおよび1 - (2 - (4 - ブロモフェノキシ) エチル) ピラゾールを使用して、エチル2 - (4' - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) エトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパノエートを黄色油として製造した。攪拌したこの化合物 (3.09g、8.16mmol) の1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン/エタノール/水 (40mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (1.37g、57.1mmol) を添加した。混合物を6日間静置し、次に濃縮した。残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。次に、水層を1N塩酸 (57mL) で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルと研和して、2 - (4' - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) エトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸を黄褐色固体として得た (1.18g、41%)。この中間体およびキヌクリジン - 3 - オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を白色固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (d, J=2.1Hz, 1H)、7.62~7.27 (m, 8H)、6.98 (d, J=8.7Hz, 2H)、6.25 (t, J=2.1Hz, 1H)、4.51 (t, J=5.3Hz, 2H)、4.46~4.31 (m, 3H)、3.10~2.20 (m, 6H)、2.14~1.11 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.5、154.5、146.8、138.8、137.3、132.8、130.5、127.6、125.7、125.2、115.0、105.1、70.0、66.6、55.4、54.2、50.6、46.9、45.9、29.4、25.2、24.2、19.2 ppm。純度: 100%、99.5% (210および254nm) UPLCMS; 保持時間: 1.00分; (M+H<sup>+</sup>) 475.4。

### 【0984】

#### 〔実施例180〕

1 - (2 - (4' - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) エトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - メチルキヌクリジン - 3 - イル) 尿素

一般手順H、ならびに出発材料2 - (4' - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) エトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 (実施例17

9に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (dd, J=2.2、0.5 Hz, 1H)、7.55 (d, J=8.9 Hz, 2H)、7.50 (d, J=8.6 Hz, 2H)、7.38 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.98 (d, J=8.9 Hz, 2H)、6.25 (t, J=2.2 Hz, 1H)、6.15 (s, 1H)、5.76 (s, 1H)、4.51 (t, J=5.3 Hz, 2H)、4.37 (t, J=5.3 Hz, 2H)、2.71~2.46 (m, 6H)、1.91~1.84 (m, 1H)、1.84~1.72 (m, 1H)、1.65~1.45 (m, 7H)、1.43~1.19 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.5、156.9、147.8、138.8、137.1、132.8、130.5、127.5、125.6、125.3、115.0、105.1、66.6、63.5、53.8、50.7、50.6、46.2、46.1、30.4、30.3、29.9、25.1、23.0、22.3 ppm。純度:100%、99.9% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間:0.99分; (M+H<sup>+</sup>) 488.4。

#### 【0985】

##### 〔実施例181〕

1-(2-(4'-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例179に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (dd, J=2.2、0.5 Hz, 1H)、7.58~7.33 (m, 6H)、6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.25 (t, J=2.2 Hz, 1H)、6.21 (s, 1H)、5.72 (br s, 1H)、4.51 (t, J=5.3 Hz, 2H)、4.37 (t, J=5.3 Hz, 2H)、2.91~2.58 (m, 6H)、2.11~2.01 (s, 1H)、1.83~1.14 (m, 15H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.5、156.8、147.9、138.8、137.1、132.9、130.5、127.6、125.6、125.3、115.0、105.1、66.6、57.2、53.7、52.8、50.6、48.1、45.0、36.2、30.4、29.7、26.2、24.5、24.0 ppm。純度:100%、98.8% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間:0.99分; (M+H<sup>+</sup>) 502.4。

#### 【0986】

##### 〔実施例182〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

攪拌し、冷却した(0℃)2-(4-ブロモフェノキシ)エタノール(10.60 g、48.8 mmol)およびトリエチルアミン(10.2 mL、73.2 mmol)の塩化メチレン(100 mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(5.7 mL、73.2 mmol)を滴下添加した。混合物を室温に温め、次に終夜攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、粗製2-(4-ブロモフェノキシ)エチルメタンスルホネートを黄色固体として得た。攪拌したこの物質のジメチルスルホキシド(50 mL)溶液に、ナトリウムアジド(3.81 g、58.6 mmol)を添加した。混合物を3日間静置し、次に水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、次に濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、1-(2-アジドエトキシ)-4-ブロ

10

20

30

40

50

モベンゼンを無色油として得た（全体で 8.66 g、73%）。この中間体（2.24 g、9.25 mmol）を、エチニルトリメチルシラン（6.4 mL、46 mmol）、硫酸銅（II）五水和物（0.232 g、0.929 mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（0.735 g、3.71 mmol）、N, N-ジメチルホルムアミド（30 mL）および水（3 mL）と混合した。混合物をマイクロ波反応器（110℃）内で攪拌しながら 90 分間加熱した。反応物を、セライトプラグを介して濾過し、それをその後酢酸エチルで洗浄した。混合濾液を水、重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、次に乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル溶出液を使用して精製して、1-（2-（4-ブロモフェノキシ）エチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾールおよび 1-（2-（4-ブロモフェノキシ）エチル）-4-（トリメチルシリル）-1H-1, 2, 3-トリアゾールの混合物（約 70/30 比）を得た。この物質をテトラヒドロフラン（25 mL）に溶解し、1 M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン（3.1 mL）溶液で処理した。反応物を終夜攪拌し、濃縮し、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル溶出液を使用して精製して、清浄な 1-（2-（4-ブロモフェノキシ）エチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾールを白色固体として得た（全体で 1.81 g、73%）。この生成物およびエチル 2-メチル-2-（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）フェニル）プロパノエートを、一般手順 F に従って反応させて、エチル 2-（4'-（2-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）エトキシ）-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-2-メチルプロパノエートを生成した。攪拌したこの化合物（1.83 g、4.83 mmol）の 1:1:1（v/v/v）テトラヒドロフラン／エタノール／水（20 mL）溶液に、水酸化リチウム（0.809 g、33.8 mmol）を添加した。終夜加熱還流させた後、反応物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄し、1 N 塩酸（33 mL）で処理した。次に、混合物を 5:1（v/v）クロロホルム／イソプロパノールで抽出し、混合有機層を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルと研和して、2-（4'-（2-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）エトキシ）-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-2-メチルプロパン酸をオフホワイト色の固体として得た（1.16 g、69%）。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順 H に従って反応させて、標題化合物を白色固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  8.21（d,  $J=0.9$  Hz, 1H）、7.75（d,  $J=0.8$  Hz, 1H）、7.63~7.26（m, 7H）、7.00（d,  $J=8.8$  Hz, 2H）、4.81（t,  $J=5.1$  Hz, 2H）、4.49~4.35（m, 3H）、3.31（s, 3H）、3.10~2.19（m, 6H）、2.10~1.12（m, 11H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  157.3、154.5、146.8、137.3、133.3、133.0、127.6、125.8、125.3、125.2、115.0、69.9、66.3、55.4、54.2、48.8、46.9、45.9、29.4、25.3、24.2、19.2 ppm。純度：100%、98.9%（210 および 254 nm）UPLCMS；保持時間：0.97 分；（ $M+H^+$ ）476.4。

#### 【0987】

##### 〔実施例 183〕

1-（2-（4'-（2-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）エトキシ）-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン-2-イル）-3-（3-メチルキヌクリジン-3-イル）尿素

一般手順 H、ならびに出発材料 2-（4'-（2-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）エトキシ）-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-2-メチルプロパン酸（実施例 182 に記載の通り製造した）および中間体 1 を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  8.21（d,  $J=0.9$  Hz, 1H）、7.75（d,  $J=0.8$  Hz, 1H）、7.56（d,  $J$

10

20

30

40

50

= 8.8 Hz, 2H)、7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.38 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.00 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.16 (br s, 1H)、5.77 (br s, 1H)、4.80 (t, J=5.1 Hz, 2H)、4.45 (t, J=5.2 Hz, 2H)、2.72~2.47 (m, 6H)、1.91~1.73 (m, 2H)、1.66~1.44 (m, 7H)、1.43~1.20 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.3、156.9、147.9、137.0、133.3、133.0、127.6、125.6、125.3、115.0、66.3、63.5、53.8、50.7、48.8、46.2、46.0、30.4、30.3、29.9、25.1、22.9、22.2 ppm。純度：100%、99.9% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.95分；(M+H<sup>+</sup>) 489.4。

# 【0988】

## 〔実施例184〕

1-(2-(4'-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例182に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (d, J=0.8 Hz, 1H)、7.75 (d, J=0.7 Hz, 1H)、7.56 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.00 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.19 (br s, 1H)、5.73 (br s, 1H)、4.81 (t, J=5.1 Hz, 2H)、4.45 (t, J=5.1 Hz, 2H)、2.83~2.42 (m, 6H)、1.91~1.41 (m, 11H)、1.41~1.20 (m, 2H)、0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.3、156.8、147.9、137.1、133.3、133.0、127.6、125.6、125.3、115.0、66.3、62.8、53.7、53.2、48.8、46.4、46.3、30.4、29.8、27.8、27.7、22.6、22.3、8.0 ppm。純度：100%、99.9% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.99分；(M+H<sup>+</sup>) 503.4。

# 【0989】

## 〔実施例185〕

1-(2-(4'-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザピシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例182に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (d, J=0.9 Hz, 1H)、7.75 (d, J=0.9 Hz, 1H)、7.56 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.49 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.00 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.23 (br s, 1H)、5.74 (br s, 1H)、4.80 (t, J=5.1 Hz, 2H)、4.45 (t, J=5.2 Hz, 2H)、2.90~2.61 (m, 6H)、2.11~2.03 (s, 1H)、1.83~1.35 (m, 11H)、1.33~1.16 (m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.3、156.8、147.9、137.1、133.3、133.1、127.6、125.6、125.4、125.3、115.0、66.3、57.2、53.7、52.8、48.8、48

10

20

30

40

50



． 1、45． 0、36． 2、30． 4、29． 8、26． 2、24． 5、24． 0 p p m。  
純度：100％、99． 9％（210および254 nm）U P L C M S；保持時間：  
0． 96分；（M+H<sup>+</sup>）503． 4。

# 【0990】

## 〔実施例186〕

キヌクリジン-3-イル（2-（4'-（2-メトキシエトキシ）-〔1，1'-ビフェニル〕-3-イル）プロパン-2-イル）カルバメート

3-（4-ブロモフェノキシ）プロパン-1-オールを2-（4-ブロモフェノキシ）エタノールと交換し、実施例182に概説した反応順序を使用して、2-（4'-（3-（1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）プロポキシ）-〔1，1'-ビフェニル〕-4-イル）-2-メチルプロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をガラス状の無色固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8． 17（s，1H）、7． 73（s，1H）、7． 64～7． 24（m，7H）、6． 99（d，J=8． 7 Hz，2H）、4． 57（t，J=7． 0 Hz，2H）、4． 48～4． 32（m，1H）、4． 01（t，J=6． 0 Hz，2H）、3． 12～2． 19（m，8H）、2． 08～1． 13（m，11H） p p m。<sup>13</sup>C NMR（100 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 157． 8、137． 4、133． 2、132． 6、127． 6、125． 7、125． 2、124． 8、114． 9、70． 0、64． 5、55． 4、54． 2、46． 9、46． 3、45． 9、29． 5、29． 4、25． 2、24． 2、19． 2 p p m。純度：98． 5％、100％（210および254 nm）U P L C M S；保持時間：0． 81分；（M+H<sup>+</sup>）490． 5。

# 【0991】

## 〔実施例187〕

1-アザビシクロ〔3． 2． 2〕ノナン-4-イル（2-（4'-（3-（1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）プロポキシ）-〔1，1'-ビフェニル〕-4-イル）プロパン-2-イル）カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料2-（4'-（3-（1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）プロポキシ）-〔1，1'-ビフェニル〕-4-イル）-2-メチルプロパン酸（実施例186に記載の通り製造した）および中間体3を使用して、標題化合物を薄い黄色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8． 17（s，1H）、7． 74（s，1H）、7． 64～7． 26（m，7H）、6． 99（d，J=8． 6 Hz，2H）、4． 67～4． 50（m，3H）、4． 01（t，J=6． 0 Hz，2H）、3． 03～2． 18（m，8H）、2． 00～1． 28（m，13H） p p m。<sup>13</sup>C NMR（100 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 157． 8、154． 2、146． 8、137． 4、133． 2、132． 6、127． 6、125． 7、125． 2、124． 8、114． 9、77． 1、64． 5、54． 1、51． 5、47． 7、46． 3、44． 6、33． 5、30． 6、29． 6、29． 5、24． 7、22． 2 p p m。純度：100％、100％（210および254 nm）U P L C M S；保持時間：0． 82分；（M+H<sup>+</sup>）504． 5。

# 【0992】

## 〔実施例188〕

N-（2-（4'-（3-（1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）プロポキシ）-〔1，1'-ビフェニル〕-4-イル）プロパン-2-イル）-1，4-ジアザビシクロ〔3． 2． 2〕ノナン-4-カルボキサミド

一般手順H、ならびに出発材料2-（4'-（3-（1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）プロポキシ）-〔1，1'-ビフェニル〕-4-イル）-2-メチルプロパン酸（実施例186に記載の通り製造した）および中間体6を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8． 17（d，J=0． 9 Hz，1H）、7． 73（d，J=0． 9 Hz，1H）、7． 56（d，

$J = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $7.49$  (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $7.36$  (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $6.99$  (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $6.11$  (s,  $1 \text{ H}$ )、 $4.57$  (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $4.22 \sim 4.16$  (m,  $1 \text{ H}$ )、 $4.01$  (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $3.48$  (t,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $3.02 \sim 2.71$  (m,  $6 \text{ H}$ )、 $2.30$  (五重線,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $1.94 \sim 1.82$  (m,  $2 \text{ H}$ )、 $1.64 \sim 1.50$  (m,  $8 \text{ H}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $100 \text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$   $157.7$ 、 $155.4$ 、 $148.1$ 、 $136.8$ 、 $133.2$ 、 $132.8$ 、 $127.5$ 、 $125.5$ 、 $125.2$ 、 $124.8$ 、 $114.9$ 、 $64.5$ 、 $57.5$ 、 $54.5$ 、 $46.6$ 、 $46.3$ 、 $46.0$ 、 $41.4$ 、 $30.2$ 、 $29.5$ 、 $27.0$  ppm. 純度:  $97.4\%$ 、 $99.3\%$  ( $210$  および  $254 \text{ nm}$ ) UPLCMS; 保持時間:  $0.75$  分;  $(\text{M} + \text{H}^+)$   $489.5$ .

10

## 【0993】

## 〔実施例189〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(3-シアノプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

攪拌した4-ブロモフェノール( $17.1 \text{ g}$ 、 $98.8 \text{ mmol}$ )のアセトニトリル( $150 \text{ mL}$ )溶液に、1-ブロモブチルニトリル( $12.3 \text{ mL}$ 、 $124 \text{ mmol}$ )および炭酸カリウム( $15.0 \text{ g}$ 、 $109 \text{ mmol}$ )を添加した。混合物を終夜加熱還流させ、冷却し、濃縮した。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、4-(4-ブロモフェノキシ)ブタンニトリルを白色固体として得た( $20.8 \text{ g}$ 、 $88\%$ )。攪拌したこの生成物のN,N-ジメチルホルムアミド( $100 \text{ mL}$ )溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン( $4.60 \text{ g}$ 、 $18.1 \text{ mmol}$ )、酢酸カリウム( $7.41 \text{ g}$ 、 $75.5 \text{ mmol}$ )およびジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)複合体( $0.616 \text{ g}$ 、 $1.04 \text{ mmol}$ )を添加した。混合物を終夜加熱還流させ、次に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、4-(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)フェノキシ)ブタンニトリルを白色固体として得た( $3.43 \text{ g}$ 、 $79\%$ )。この生成物およびキヌクリジン-3-イル(2-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-イル)カルバメート(一般手順Hを使用して、キヌクリジン-3-オールおよび2-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-アミンを反応させることによって製造した)を、一般手順Fに従って反応させて、標題化合物を白色固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$   $7.67 \sim 7.26$  (m,  $7 \text{ H}$ )、 $7.02$  (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $4.50 \sim 4.33$  (m,  $1 \text{ H}$ )、 $4.08$  (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $3.14 \sim 2.18$  (m,  $8 \text{ H}$ )、 $2.04$  (五重線,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )、 $1.94 \sim 1.70$  (m,  $11 \text{ H}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $100 \text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$   $157.7$ 、 $154.5$ 、 $146.8$ 、 $137.4$ 、 $132.7$ 、 $127.6$ 、 $125.7$ 、 $125.2$ 、 $120.2$ 、 $114.9$ 、 $70.0$ 、 $65.8$ 、 $55.4$ 、 $54.2$ 、 $46.9$ 、 $45.9$ 、 $29.4$ 、 $25.3$ 、 $24.7$ 、 $24.2$ 、 $19.2$ 、 $13.4$  ppm. 純度:  $100\%$ 、 $98.9\%$  ( $210$  および  $254 \text{ nm}$ ) UPLCMS; 保持時間:  $0.88$  分;  $(\text{M} + \text{H}^+)$   $448.6$ .

20

30

40

## 【0994】

## 〔実施例190〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(シアノメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順F、ならびに出発材料キヌクリジン-3-イル(2-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-イル)カルバメート(一般手順Hを使用して、キヌクリジン-3-オール

50

および 2- (4-ブロモフェニル) プロパン-2-アミンを反応させることによって製造した) および 4- (シアノメトキシ) フェニルボロン酸を使用して、標題化合物を薄い琥珀色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.65 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.60~7.31 (m, 5H)、7.15 (d, J=8.9 Hz, 2H)、5.21 (s, 2H)、4.53~4.30 (m, 1H)、3.18~2.19 (m, 6H)、2.05~1.18 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.8、154.6、147.2、137.2、134.4、127.8、126.0、125.3、116.7、115.3、70.0、55.4、54.2、53.5、46.9、45.9、29.4、25.2、24.2、19.2 ppm。純度：100%、100% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.85 分; (M+H<sup>+</sup>) 420.3。

# 【0995】

## 〔実施例 191〕

キヌクリジン-3-イル (2- (4'- ( (3-メチルオキシタン-3-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) プロパン-2-イル) カルバメート

攪拌した 4-ブロモフェノール (3.61 g、20.8 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉍物油中 60% 分散液; 0.917 g、22.9 mmol) を添加した。30 分後、3- (クロロメチル) -3-メチルオキシタンを添加した。反応物を 80℃ にして終夜加熱し、次に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、3- ( (4-ブロモフェノキシ) メチル) -3-メチルオキシタンを無色油として得た (4.64 g、87%)。この生成物およびエチル 2-メチル-2- (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) フェニル) プロパノエートを、一般手順 F に従って反応させて、エチル 2-メチル-2- (4'- ( (3-メチルオキシタン-3-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) プロパノエートを生成した。攪拌したこの化合物 (1.37 g、3.72 mmol) の 1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン/エタノール/水 (20 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (0.780 g、18.6 mmol) を添加した。終夜加熱還流させた後、反応物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄し、1 N 塩酸 (20 mL) で処理した。次に、混合物を酢酸エチルで抽出し、混合有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-メチル-2- (4'- ( (3-メチルオキシタン-3-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) プロパン酸をオフホワイト色の固体として得た (1.20 g、95%)。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順 H に従って反応させて、標題化合物を白色固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.64~7.29 (m, 7H)、7.06 (d, J=8.9 Hz, 2H)、4.51 (d, J=5.7 Hz, 2H)、4.46~4.35 (m, 1H)、4.32 (d, J=5.8 Hz, 2H)、4.09 (s, 2H)、3.15~2.35 (m, 6H)、2.06~1.21 (s, 14H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.3、154.6、146.6、137.4、132.6、127.5、125.7、125.2、115.0、78.6、72.6、70.0、55.4、54.2、46.9、45.9、39.0、29.4、25.3、24.2、21.0、19.2 ppm。純度：100%、100% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.93 分; (M+H<sup>+</sup>) 465.4。

# 【0996】

## 〔実施例 192〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル (2- (4'- ( (3-メチルオキシタン-3-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) プロパン-2-イル) カルバメート

一般手順 H、ならびに出発材料 2-メチル-2- (4'- ( (3-メチルオキシタン-

3-イル)メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル)プロパン酸 (実施例 191 に記載の通り製造した) および中間体 3 を使用して、標題化合物を薄い琥珀色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.47 (br s, 1H)、7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、4.66~4.54 (m, 1H)、4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、4.09 (s, 2H)、3.09~2.55 (m, 6H)、1.98~1.28 (m, 16H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.3、154.1、146.8、137.3、132.7、127.5、125.7、125.2、115.0、78.6、77.1、72.6、54.1、51.4、47.7、44.6、39.0、33.5、30.6、29.6、24.7、22.2、21.0 ppm。純度: 100%、100% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.94 分; (M+H<sup>+</sup>) 479.4。

#### 【0997】

##### 〔実施例 193〕

N-(2-(4'-(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1, 4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド

一般手順 H、ならびに出発材料 2-メチル-2-(4'-(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸 (実施例 191 に記載の通り製造した) および中間体 6 を使用して、標題化合物を薄い琥珀色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、6.12 (s, 1H)、4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、4.23~4.15 (m, 1H)、4.08 (s, 2H)、3.49 (t, J = 5.5 Hz, 2H)、3.01~2.60 (m, 6H)、1.94~1.80 (m, 2H)、1.66~1.47 (m, 8H)、1.38 (s, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.2、155.4、148.1、136.8、132.8、127.5、125.5、125.2、115.0、78.6、72.6、57.5、54.5、46.6、46.0、41.5、39.0、30.2、27.0、21.0 ppm。純度: 100%、100% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.88 分; (M+H<sup>+</sup>) 464.4。

#### 【0998】

##### 〔実施例 194〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-(オキシタン-3-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

攪拌した 2-(オキシタン-3-イル)エタノール (4.07 g、39.9 mmol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液に、トリエチルアミン (5.8 mL、41.6 mmol) および p-トルエンスルホニルクロリド (8.36 g、43.8 mmol) を添加した。反応物を終夜攪拌し、次に 0.2 N 塩酸および重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、得られた粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-(オキシタン-3-イル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネートを無色油として得た (全体で 6.65 g、65%)。攪拌したこの生成物 (3.00 g、11.7 mmol) のアセトン (45 mL) 溶液に、4-ブロモフェノール (1.69 g、9.77 mmol) および炭酸カリウム (1.69 g、12.2 mmol) を添加した。反応物を終夜加熱還流させ、冷却し、濾過した。濾液をシリカ上で濃縮し、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して処理して、3-(2-(4-ブロモフェノキシ)エチル)オキシタンを白色固体として得た (2.43 g、97%

)。この生成物およびエチル 2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートを、一般手順 F に従って反応させて、エチル 2-メチル-2-(4'-(2-(オキセタン-3-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパノエートを生成した。攪拌したこの化合物 (1.32 g, 3.58 mmol) の 1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン/エタノール/水 (25 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (0.752 g, 17.9 mmol) を添加した。室温で終夜攪拌した後、反応物を 4 時間加熱還流させた。この時点で混合物を濃縮し、残留物を水に溶解した。溶液をジエチルエーテルで洗浄し、次に 1 N 塩酸 (20 mL) で処理した。混合物を酢酸エチルで抽出し、混合有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-メチル-2-(4'-(2-(オキセタン-3-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸をオフホワイト色の固体として得た (1.18 g, 97%)。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順 H に従って反応させて、標題化合物を薄い琥珀色の固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.63~7.28 (m, 7H)、6.97 (d, J=8.9 Hz, 2H)、4.67 (dd, J=7.9、5.9 Hz, 2H)、4.47~4.32 (m, 3H)、3.97 (t, J=6.3 Hz, 2H)、3.21~3.07 (m, 1H)、3.07~2.18 (m, 6H)、2.15~1.12 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.9、154.5、146.7、137.4、132.4、127.5、125.7、125.2、114.8、76.2、70.0、65.9、55.4、54.2、46.9、45.9、32.6、32.4、29.4、25.3、24.2、19.2 ppm。純度: 100%、99.6% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.93 分; (M+H<sup>+</sup>) 465。

#### 【0999】

##### 〔実施例 195〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル (2-(4'-(2-(オキセタン-3-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順 H、ならびに出発材料 2-メチル-2-(4'-(2-(オキセタン-3-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸 (実施例 194 に記載の通り製造した) および中間体 3 を使用して、標題化合物を薄い琥珀色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.61~7.26 (m, 7H)、6.97 (d, J=8.7 Hz, 2H)、4.67 (dd, J=7.9、5.9 Hz, 2H)、4.64~4.56 (m, 1H)、4.37 (t, J=6.1 Hz, 2H)、3.98 (t, J=6.2 Hz, 2H)、3.21~3.07 (m, 1H)、3.03~2.33 (m, 6H)、2.13~2.03 (m, 2H)、2.00~1.31 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.9、154.2、146.8、137.4、132.4、127.5、125.7、125.2、114.8、77.1、76.2、65.9、54.1、51.5、47.7、44.6、33.5、32.5、32.4、30.6、29.6、24.7、22.2 ppm。純度: 100%、100% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.94 分; (M+H<sup>+</sup>) 479。

#### 【1000】

##### 〔実施例 196〕

N-(2-(4'-(2-(オキセタン-3-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1, 4-ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-カルボキサミド

一般手順 H、ならびに出発材料 2-メチル-2-(4'-(2-(オキセタン-3-イル)エトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸 (実施例 194 に記載の通り製造した) および中間体 6 を使用して、標題化合物を黄褐色固体として製造した

。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H)、7.48 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H)、7.36 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H)、6.97 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H)、6.12 (s, 1H)、4.67 (dd,  $J=7.8, 5.9$  Hz, 2H)、4.36 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H)、4.24~4.14 (m, 1H)、3.97 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H)、3.56~3.40 (m, 2H)、3.21~3.06 (m, 1H)、2.98~2.71 (m, 6H)、2.14~2.02 (m, 2H)、1.95~1.81 (m, 2H)、1.66~1.50 (m, 8H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.8、155.4、148.1、136.9、132.6、127.5、125.5、125.2、114.8、76.2、65.8、57.5、54.5、46.6、46.0、41.4、32.6、32.4、30.2、27.0 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.87分；(M+H<sup>+</sup>) 464。

#### 【1001】

##### 〔実施例197〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

攪拌した2-メトキシエタノール(2.60 mL、32.9 mmol)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱物油中60%分散液；1.50 g、36.2 mmol)を添加した。混合物を30分間攪拌した後、4-ブロモベンジルブロミド(8.64 g、34.6 mmol)を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。得られた黄色油を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、1-ブロモ-4-((2-メトキシエトキシ)メチル)ベンゼンを無色油として得た(6.43 g、80%)。この生成物およびエチル2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートを、一般手順Fに従って反応させて、エチル2-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパノエートを生成した。攪拌したこの化合物(0.759 g、2.13 mmol)の1:1:1(v/v/v)テトラヒドロフラン/エタノール/水(25 mL)溶液に、水酸化リチウム(0.255 g、10.6 mmol)を添加した。終夜加熱還流させた後、反応物を濃縮し、残留物を水に溶解した。溶液をジエチルエーテルで洗浄し、次に1N塩酸(20 mL)で処理した。混合物を酢酸エチルで抽出し、混合有機層を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸をオフホワイト色の固体として得た(0.657 g、93%)。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を軟質の薄いベージュ色の固体として生成した。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.68~7.52 (m, 5H)、7.48~7.34 (m, 4H)、4.52 (s, 1H)、4.46~4.37 (m, 1H)、3.63~3.53 (m, 2H)、3.53~3.48 (m, 2H)、3.27 (s, 3H)、3.08~2.29 (m, 6H)、2.03~1.20 (m, 11H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154.4、147.4、139.1、137.5、132.4、128.1、126.3、126.2、125.3、71.7、71.3、69.2、69.0、58.1、54.9、54.2、46.7、45.7、29.4、25.0、23.3、18.7 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.91分；(M+H<sup>+</sup>) 453.5。

#### 【1002】

##### 〔実施例198〕

1-(2-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例197に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.63(d, J=8.2Hz, 2H)、7.57(d, J=8.5Hz, 2H)、7.40(dd, J=10.3、8.4Hz, 4H)、6.17(s, 1H)、5.77(s, 1H)、4.52(s, 2H)、3.61~3.55(m, 2H)、3.53~2.48(m, 2H)、3.27(s, 3H)、2.71~2.48(m, 6H)、1.91~1.85(m, 1H)、1.84~1.73(m, 1H)、1.66~1.46(m, 7H)、1.43~1.20(m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.9、148.5、139.2、137.4、137.2、128.0、126.3、126.0、125.4、71.7、71.3、69.0、63.5、58.1、53.8、50.7、46.2、46.1、30.4、30.3、29.9、25.1、23.0、22.3 ppm。純度:100%、99.5%(210および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.89分; (M+H<sup>+</sup>) 466.6。

#### 【1003】

[実施例199]

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例197に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62(d, J=8.2Hz, 2H)、7.56(d, J=8.5Hz, 2H)、7.42(d, J=8.5Hz, 2H)、7.39(d, J=8.2Hz, 2H)、6.20(s, 1H)、5.73(s, 1H)、4.52(s, 2H)、3.64~3.55(m, 2H)、3.55~3.45(m, 2H)、3.27(s, 3H)、2.78~2.52(m, 6H)、1.90~1.71(m, 3H)、1.71~1.45(m, 8H)、1.39~1.21(m, 2H)、0.75(t, J=7.3Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.7、148.5、139.2、137.4、137.3、128.0、126.3、126.0、125.4、71.7、71.3、69.0、62.9、58.1、53.8、53.2、46.5、46.3、30.4、29.8、27.8、27.7、22.6、22.3、8.0 ppm。純度:100%、100%(210および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.88分; (M+H<sup>+</sup>) 480.6。

#### 【1004】

[実施例200]

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例197に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物を軟質の琥珀色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62(d, J=8.0Hz, 2H)、7.57(d, J=8.4Hz, 2H)、7.49(br s, 1H)、7.45~7.35(m, 4H)、4.65~4.56(m, 1H)、4.52(s, 2H)、3.61~3.55(m, 2H)、3.53~3.47(m, 2H)、3.27(s, 3H)、2.99~2.45(m, 6H)、1.96~1.34(m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 154.2、139.1、137.5、137.4、128.0、126.3、126.1、125.3、77.1、71.7、71.3、69.0、58.1、54.1、51.4、47.6、44.6、33

. 5、30. 6、29. 6、24. 7、22. 2 ppm。純度：100%、100%（210および254 nm）UPLCMS；保持時間：0. 87分；（M+H<sup>+</sup>）467. 6。

# 【1005】

## 〔実施例201〕

1-（2-（4'-（（2-メトキシエトキシ）メチル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-4-イル）プロパン-2-イル）-3-（4-メチル-1-アザビシクロ〔3. 2. 2〕ノナン-4-イル）尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-（4'-（（2-メトキシエトキシ）メチル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-4-イル）-2-メチルプロパン酸（実施例197に記載の通り製造した）および中間体5を使用して、標題化合物をガラス状の無色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7. 62（d, J=8. 2 Hz, 2H）、7. 56（d, J=8. 4 Hz, 2H）、7. 43（d, J=8. 6 Hz, 2H）、7. 39（d, J=8. 0 Hz, 2H）、6. 24（br s, 1H）、5. 74（br s, 1H）、4. 52（s, 2H）、3. 65~3. 55（m, 2H）、3. 55~3. 47（m, 2H）、3. 27（s, 3H）、2. 93~2. 62（m, 6H）、2. 12~2. 04（m, 1H）、1. 84~1. 35（m, 11H）、1. 35~1. 17（m, 4H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 156. 8、148. 6、139. 2、137. 4、137. 3、128. 0、126. 3、126. 0、125. 4、71. 7、71. 3、69. 0、58. 1、57. 2、53. 7、52. 8、48. 1、45. 0、36. 2、30. 4、29. 8、26. 2、24. 4、23. 9 ppm。純度：100%、100%（210および254 nm）UPLCMS；保持時間：0. 86分；（M+H<sup>+</sup>）480. 6。

# 【1006】

## 〔実施例202〕

N-（2-（4'-（（2-メトキシエトキシ）メチル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-4-イル）プロパン-2-イル）-1, 4-ジアザビシクロ〔3. 2. 2〕ノナン-4-カルボキサミド

一般手順H、ならびに出発材料2-（4'-（（2-メトキシエトキシ）メチル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-4-イル）-2-メチルプロパン酸（実施例197に記載の通り製造した）および中間体6を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7. 62（d, J=8. 2 Hz, 2H）、7. 55（d, J=8. 4 Hz, 2H）、7. 39（d, J=8. 3 Hz, 4H）、6. 14（s, 1H）、4. 52（s, 2H）、4. 22~4. 16（m, 1H）、3. 65~3. 54（m, 2H）、3. 54~3. 44（m, 4H）、3. 27（s, 3H）、3. 00~2. 67（m, 6H）、1. 94~1. 82（m, 2H）、1. 65~1. 50（m, 8H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 155. 4、148. 9、139. 3、137. 3、136. 9、128. 0、126. 3、125. 9、125. 3、71. 7、71. 3、69. 0、58. 1、57. 5、54. 5、46. 6、46. 0、41. 4、30. 2、27. 0 ppm。純度：90. 8%、91. 5%（210および254 nm）UPLCMS；保持時間：0. 80分；（M+H<sup>+</sup>）452. 5。

# 【1007】

## 〔実施例203〕

キヌクリジン-3-イル（2-（4'-（（2-メトキシエトキシ）メチル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）プロパン-2-イル）カルバメート

エチル2-メチル-2-（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）フェニル）-プロパノエートをエチル1-（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）フェニル）-シクロプロパンカルボキシレートと交換し、実施例197に概説した反応順序を使用して、1-（4



’-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をガラス状の無色固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (7:3回転異性体混合物) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03 (br s, 0.7H)、7.79 (br s, 0.3H)、7.68~7.49 (m, 4H)、7.39 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.34~7.15 (m, 2H)、7.32~7.08 (m, 2H)、4.52 (br s, 3H)、3.62~3.54 (m, 2H)、3.54~3.45 (m, 2H)、3.26 (s, 3H)、3.14~2.87 (m, 1H)、2.83~2.24 (m, 6H)、1.95~1.00 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR 主回転異性体 (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.9、154.5、146.8、137.4、132.5、127.5、125.7、125.2、114.8、70.4、69.9、66.9、58.1、55.4、54.2、46.9、45.9、29.4、25.3、24.2、19.2 ppm。純度: 100%、99.0% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.83分; (M+H<sup>+</sup>) 451.6。

#### 【1008】

##### 〔実施例204〕

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例203に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物をガラス状の無色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (7:3回転異性体混合物) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.97 (br s, 0.7H)、7.72 (br s, 0.3H)、7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.57 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.39 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.30~7.18 (m, 2H)、4.75~4.67 (m, 1H)、4.52 (s, 2H)、3.64~3.54 (m, 2H)、3.54~3.43 (m, 2H)、3.26 (s, 3H)、3.02~2.55 (m, 6H)、1.99~1.37 (m, 7H)、1.25~1.09 (m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (主回転異性体) (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 155.7、143.3、139.0、137.4、137.2、128.0、126.3、126.2、125.2、77.5、71.7、71.3、69.0、58.1、51.4、47.7、44.5、34.3、33.5、30.6、24.7、22.2、18.1 ppm。純度: 100%、100% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.84分; (M+H<sup>+</sup>) 465.5。

#### 【1009】

##### 〔実施例205〕

1-(1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例203に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.56 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.38 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.21 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.64 (br s, 1H)、5.63 (br s, 1H)、4.51 (s, 2H)、3.66~3.54 (m, 2H)、3.54~3.45 (m, 2H)、3.26 (s, 3H)、2.80~2.53 (m, 6H)、1.95~1.89 (m, 1H)、1.76~1.56 (m, 2H)、1.44~1.08 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.3、144.3、139.0、137.4、136.9、128.0、126.2、126.1、

124.8、71.7、71.3、68.9、63.4、58.1、50.9、46.2、46.0、33.9、30.4、25.0、22.9、22.3、19.0 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.80分；(M+H<sup>+</sup>) 464.6。

**【1010】****〔実施例206〕**

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例203に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.38 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.22 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.66 (br s, 1H)、5.58 (br s, 1H)、4.51 (s, 2H)、3.66~3.54 (m, 2H)、3.54~3.46 (m, 2H)、3.26 (s, 3H)、2.83~2.53 (m, 6H)、1.97~1.84 (m, 2H)、1.77~1.50 (m, 3H)、1.40~1.05 (m, 6H)、0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.1、144.3、139.0、137.4、136.9、128.0、126.2、126.1、124.8、71.7、71.3、68.9、62.8、58.1、53.5、46.4、46.2、33.9、27.8、27.7、22.6、22.2、19.0、7.9 ppm。純度：100%、99.6% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.83分；(M+H<sup>+</sup>) 478.6。

**【1011】****〔実施例207〕**

1-(1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例203に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物をガラス状の無色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.38 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H)、6.70 (br s, 1H)、5.57 (br s, 1H)、4.51 (s, 2H)、3.62~3.55 (m, 2H)、3.55~3.44 (m, 2H)、3.26 (s, 3H)、2.95~2.56 (m, 6H)、2.17~2.08 (m, 1H)、1.81~1.60 (m, 3H)、1.55~1.38 (m, 2H)、1.38~1.07 (m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.2、144.5、139.0、137.4、137.0、128.0、126.2、126.1、124.9、71.7、71.3、68.9、58.1、57.4、52.8、47.9、45.1、39.2、36.4、33.9、26.1、24.4、24.0、19.0、18.8 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.79分；(M+H<sup>+</sup>) 478.6 (M+1)。

**【1012】****〔実施例208〕**

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素(単一鏡像異性体A)

10

20

30

40

50

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例203に記載の通り製造した)および中間体13を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。NMRデータは、実施例52のNMRデータと一致した。純度:100%、100%(210&254nm)UPLCMS;保持時間:0.84分;(M+H<sup>+</sup>)478.4。

### 【1013】

[実施例209]

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素(単一鏡像異性体B)

10

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例203に記載の通り製造した)および中間体14を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。NMRデータは、実施例52のNMRデータと一致した。純度:100%、99.7%(210&254nm)UPLCMS;保持時間:0.84分;(M+H<sup>+</sup>)478.4。

### 【1014】

[実施例210]

(S)-1-(1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

20

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例203に記載の通り製造した)および中間体11を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。NMRデータは、実施例51のNMRデータと一致した。純度:100%、99.4%(210&254nm)UPLCMS;保持時間:0.79分;(M+H<sup>+</sup>)464.4。

### 【1015】

[実施例211]

(R)-1-(1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

30

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((2-メトキシエトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例203に記載の通り製造した)および中間体12を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。NMRデータは、実施例51のNMRデータと一致した。純度:100%、100%(210&254nm)UPLCMS;保持時間:0.79分;(M+H<sup>+</sup>)464.3。

### 【1016】

[実施例212]

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(1-(4'-((3-メトキシプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート

40

一般手順F、ならびに出発材料エチル1-(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)フェニル)-シクロプロパンカルボキシレートおよび1-ブromo-4-(3-メトキシプロピル)ベンゼンを使用して、エチル1-(4'-((3-メトキシプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボキシレート)を薄い黄色油として製造した。攪拌したこの化合物(1.99g、5.88mmol)の1:1:1(v/v/v)テトラヒドロフラン/エタノール/水(30mL)溶液に、水酸化リチウム(0.704g、29.4mmol)を添加した。混合物を終夜加熱還流させ、次に濃縮した。残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。次に、水層を1N塩酸(30mL)で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合有機層を乾

50

乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、1-(4'-(3-メトキシプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸を白色固体として得た (1.53 g、84%)。この中間体および中間体3を、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を白色固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR (7:3回転異性体混合物) (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.96 (br s, 0.75H)、7.72 (br s, 0.25H)、7.54 (d,  $J=8.2\text{ Hz}$ , 4H)、7.26 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 2H)、7.20 (d,  $J=8.2\text{ Hz}$ , 2H)、4.76~4.67 (m, 1H)、3.34 (t,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 3H)、3.24 (s, 3H)、3.00~2.56 (m, 8H)、1.99~1.39 (m, 9H)、1.27~1.08 (m, 4H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (主回転異性体) (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  155.6、143.0、140.8、137.4、128.8、126.3、126.1、125.2、77.5、71.1、57.8、51.4、47.7、44.5、34.3、33.5、31.3、30.7、30.5、24.6、22.1、18.1 ppm。純度: 97.5%、98.0% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.95分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 449.5。

#### 【1017】

##### 〔実施例213〕

1-(1-(4'-(3-メトキシプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-(3-メトキシプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸 (実施例212に記載の通り製造した) および中間体5を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.54 (dd,  $J=8.2, 2.5\text{ Hz}$ , 4H)、7.26 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H)、7.22 (d,  $J=8.2\text{ Hz}$ , 2H)、6.71 (br s, 1H)、5.57 (br s, 1H)、3.33 (t,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 3H)、3.24 (s, 3H)、2.89~2.48 (m, 8H)、2.18~2.08 (m, 1H)、1.88~1.58 (m, 5H)、1.56~1.04 (m, 10H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  157.2、144.0、140.7、137.4、137.2、128.8、126.3、126.0、124.8、71.1、57.8、57.4、52.8、47.9、45.0、39.2、36.4、33.9、31.3、30.8、26.1、24.5、24.1、19.0、18.8 ppm。純度: 100%、99.5% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.90分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 462.6。

#### 【1018】

##### 〔実施例214〕

1-(1-(4'-(3-メトキシプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-(3-メトキシプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸 (実施例212に記載の通り製造した) および中間体1を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.54 (dd,  $J=8.4, 2.2\text{ Hz}$ , 4H)、7.26 (d,  $J=8.2\text{ Hz}$ , 2H)、7.20 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H)、6.64 (br s, 1H)、5.63 (br s, 1H)、3.34 (t,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 3H)、3.24 (s, 3H)、2.77~2.52 (m, 8H)、1.95~1.89 (m, 1H)、1.86~1.76 (m, 2H)、1.76~1.56 (m, 2H)、1.44~1.08 (m, 9H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  157.3、144.0、140.7、137.4、137.1、128.8、126.3、126.0、124.8、71.1、63.4、57.8、50.9、46.2、46.0、33.9、31.3、30.8、30.4、25.0、22.9、2

2. 2、18. 9 ppm。純度：LCMS 100%、99. 6% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0. 91分；(M+H<sup>+</sup>) 448. 6。

# 【1019】

## 〔実施例215〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-((3-メトキシプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((3-メトキシプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例212に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7. 58~7. 50 (m, 4H)、7. 26 (d, J=8. 2 Hz, 2H)、7. 21 (d, J=8. 4 Hz, 2H)、6. 66 (br s, 1H)、5. 58 (br s, 1H)、3. 34 (t, J=6. 4 Hz, 3H)、3. 24 (s, 3H)、2. 72~2. 52 (m, 8H)、1. 98~1. 49 (m, 7H)、1. 41~1. 07 (m, 6H)、0. 73 (t, J=7. 2 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157. 1、144. 0、140. 7、137. 4、137. 1、128. 8、126. 3、126. 0、124. 7、71. 1、62. 8、57. 8、53. 4、46. 4、46. 2、33. 8、31. 3、30. 8、27. 8、27. 7、22. 6、22. 2、18. 9、7. 9 ppm。純度：100%、99. 9% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0. 95分；(M+H<sup>+</sup>) 462. 6。

# 【1020】

## 〔実施例216〕

キヌクリジン-3-イル(1-(4'-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート

攪拌した3-ピリジンメタノール(2. 00 g、18. 3 mmol)のテトラヒドロフラン(80 mL)溶液に、水素化ナトリウム(60%分散液；0. 806 g、20. 2 mmol)を添加した。2時間後、4-ブロモベンジルブロミド(4. 80 g、19. 2 mmol)を添加し、混合物を終夜攪拌した。次に、反応物を濃縮し、水と酢酸エチルに分離した。有機層を第2の酢酸エチル抽出物と混合し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、3-((4-ブロモベンジル)オキシ)メチル)ピリジンを琥珀色の油として得た(3. 67 g、72%)。この生成物およびエチル1-(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)フェニル)-シクロプロパンカルボキシレートを、一般手順Fに従って反応させて、エチル1-(4'-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボキシレートを生成した。攪拌したこの化合物(1. 81 g、4. 67 mmol)の1:1:1(v/v/v)テトラヒドロフラン/エタノール/水(30 mL)溶液に、水酸化リチウム一水和物(0. 980 g、23. 4 mmol)を添加した。終夜室温で攪拌した後、反応物を濃縮し、残留物を水に溶解した。溶液をジエチルエーテルで洗浄し、次に1 N塩酸(23. 4 mL)で処理した。混合物を4:1(v/v)クロロホルム/イソプロパノールで抽出し、混合有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、1-(4'-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸をベージュ色の固体として得た(1. 68 g、100%)。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をオフホワイト色の固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 59 (br s, 1H)、8. 54~8. 49 (m, 1H)、8. 05 (br s, 1H)、7. 84~7. 74 (m, 1H)、7. 68~7. 52 (m, 4H)、7. 48~7. 35 (m, 3H)、7. 34~7. 17 (m, 2H)、4. 64~4. 47 (m, 5H)、3. 14~2. 89 (m, 1H)、2. 82~2. 24 (m, 5H)、1. 94~1. 67 (m, 2H)、1. 65~1. 04 (m,

7 H) p p m.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.0、148.9、148.8、143.3、139.2、137.2、137.1、135.4、133.8、128.2、126.4、126.3、125.2、123.5、71.4、70.4、69.0、55.5、46.9、46.0、34.3、25.3、24.3、19.3、18.2 p p m. 純度：100%、100% (210 nm および 254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.65 分; (M+H<sup>+</sup>) 484。

# 【1021】

## 〔実施例 217〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例216に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を薄い琥珀色の固体として製造した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62~8.56 (m, 1H)、8.54~8.49 (m, 1H)、7.82~7.75 (m, 1H)、7.64 (d, J=8.1 Hz, 2H)、7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H)、7.39 (dd, J=7.8、4.8 Hz, 1H)、7.23 (d, J=8.4 Hz, 2H)、4.59 (br s, 4H)、2.80~2.50 (m, 6H)、1.98~1.84 (m, 2H)、1.79~1.48 (m, 3H)、1.41~1.07 (m, 6H)、0.74 (t, J=7.0 Hz, 3H) p p m.  $^{13}\text{C}$

NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.1、148.9、148.8、139.2、137.0、136.9、135.4、133.8、128.2、126.3、126.1、124.8、123.5、71.4、69.0、62.8、53.5、46.4、46.3、33.9、27.8、27.7、22.3、19.0、8.0 p p m. 純度：100%、99.6% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.66 分; (M+H<sup>+</sup>) 511。

# 【1022】

## 〔実施例 218〕

1-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例216に記載の通り製造した)および中間体17を使用して、標題化合物を薄い琥珀色の固体として製造した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.52 (dd, J=4.8、1.6 Hz, 1H)、7.81~7.76 (m, 1H)、7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.55 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.43 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.41~7.37 (m, 1H)、7.22 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.67 (br s, 1H)、5.61 (br s, 1H)、4.59 (s, 4H)、2.81~2.70 (m, 1H)、2.70~2.51 (m, 5H)、1.95~1.78 (m, 2H)、1.77~1.49 (m, 3H)、1.41~1.06 (m, 8H)、0.87 (t, J=7.2 Hz, 3H) p p m.  $^{13}\text{C}$

NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.2、148.8、148.8、139.2、137.1、136.9、135.4、133.8、128.2、126.1、124.8、123.5、71.4、69.0、63.1、53.4、46.4、46.3、37.8、33.9、28.2、22.7、22.3、19.0、18.9、16.7、14.5 p p m. 純度：100%、100% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.70 分; (M+H<sup>+</sup>) 525。

# 【1023】

## 〔実施例 219〕

キヌクリジン-3-イル(1-(4'-(ピリミジン-5-イルメトキシ)メチル)-

[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート

3-ピリジンメタノールを5-ピリミジンメタノールと交換し、実施例216に概説した反応順序を使用して、1-(4'-((ピリミジン-5-イルメトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸を製造した。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をオフホワイトの固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.14 (s, 1H)、8.82 (s, 2H)、8.05 (br s, 1H)、7.64 (d, J=8.1 Hz, 2H)、7.58 (d, J=7.9 Hz, 2H)、7.45 (d, J=8.1 Hz, 2H)、7.33~7.17 (m, 2H)、4.63 (s, 2H)、4.62 (s, 2H)、4.58~4.48 (m, 1H)、3.15~2.89 (m, 1H)、2.81~2.25 (m, 5H)、1.95~1.02 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.7、156.2、156.0、143.3、139.2、137.1、136.9、131.8、128.2、126.4、126.3、125.2、71.7、70.4、66.8、55.5、46.9、46.0、34.3、25.3、24.2、19.2、18.2 ppm。純度：100%、99.3% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.78分；(M+H<sup>+</sup>) 485。

#### 【1024】

〔実施例220〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-((ピリミジン-5-イルメトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素  
一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((ピリミジン-5-イルメトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例219に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.14 (s, 1H)、8.82 (s, 2H)、7.64 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.57 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.44 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.23 (d, J=8.4 Hz, 2H)、6.68 (br s, 1H)、5.60 (br s, 1H)、6.63 (s, 2H)、4.62 (s, 2H)、2.79~2.51 (m, 6H)、1.97~1.84 (m, 2H)、1.78~1.50 (m, 3H)、1.41~1.07 (m, 6H)、0.74 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.7、157.1、156.2、144.3、139.2、136.9、136.8、131.8、128.2、126.4、126.1、124.8、71.7、66.8、62.8、53.5、46.4、46.2、33.9、27.8、27.7、22.6、22.2、19.0 ppm。純度：100%、98.7% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.78分；(M+H<sup>+</sup>) 512。

#### 【1025】

〔実施例221〕

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(1-(4'-((ピリミジン-5-イルメトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料1-(4'-((ピリミジン-5-イルメトキシ)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(実施例219に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.14 (s, 1H)、8.82 (s, 2H)、7.99 (br s, 1H)、7.64 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.58 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.45 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.31~7.17 (m, 2H)、4.77~4.68 (m, 1H)、4.63 (s, 2H)、4.62 (s, 2H)、3.00~2.55 (m, 6H)、2.00~1.35 (m, 7H)、1.17 (br s, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 M

Hz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  157.7、156.2、155.7、143.3、139.2、137.1、136.9、131.8、128.2、126.4、126.2、125.2、77.5、71.7、66.8、51.4、47.7、44.5、34.4、33.5、30.6、24.7、22.2、18.2 ppm。純度：100%、99.2% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.79分；(M+H<sup>+</sup>) 499。

# 【1026】

## 〔実施例222〕

1-(2-(4'-(3-メトキシプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

エチル1-(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)フェニル)-シクロプロパンカルボキシレートとエチル2-メチル-2-(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)フェニル)-プロパノエートと交換し、実施例212に概説した反応順序を使用して、2-(4'-(3-メトキシプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を製造した。この化合物および中間体1を、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を白色固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63~7.47 (m, 4H)、7.41 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.27 (d, J=8.2 Hz, 2H)、6.18 (br s, 1H)、5.79 (br s, 1H)、3.34 (t, J=6.4 Hz, 2H)、3.24 (s, 3H)、2.74~2.52 (m, 8H)、1.91~1.74 (m, 4H)、1.67~1.47 (m, 7H)、1.44~1.20 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.9、148.2、140.7、137.6、137.5、128.8、126.4、125.9、125.3、71.2、63.4、57.8、53.8、50.7、46.1、46.0、31.3、30.8、30.3、29.9、25.1、22.9、22.2 ppm。純度：99.9%、98.1% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.97分；(M+H<sup>+</sup>) 450.5。

# 【1027】

## 〔実施例223〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順F、ならびに出発材料エチル2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートおよび4-ホルミルフェニルボロン酸を使用して、エチル2-(4'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパノエートを薄い琥珀色の固体として製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、キヌクリジン-3-イル(2-(4'-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメートを泡沫状の黄色固体として生成した。攪拌したこの物質(0.755 g、1.92 mmol)の2:1 (v/v) テトラヒドロフラン/エタノール(15 mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.073 g、1.93 mmol)を添加した。45分後、反応物を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。混合抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、シリカ上で濃縮した。シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム/メタノール/アンモニア溶出液を使用して、標題化合物を白色固体として得た(0.323 g、43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.66~7.29 (m, 9H)、5.18 (t, J=5.7 Hz, 1H)、4.53 (d, J=5.7 Hz, 2H)、4.46~4.37 (m, 1H)、3.11~2.19 (m, 6H)、2.11~1.10 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154.7、147.3、141.5、138.4、137.7、127.0、126.2、126.1、125.3、70.0、62.6、55.4、54.2、46.9、45.9、29.4、25.3、24.2、19.2 ppm。純度：97.5%、99.1% (210および254 nm) UP



LCMS；保持時間：0.73分；(M+H<sup>+</sup>) 395。

【1028】

〔実施例224〕

1-(2-(4'-(2-ヒドロキシエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順F、ならびに出発材料1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-4-ブロモベンゼンおよびエチル2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートを使用して、エチル2-(4'-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパノエートを無色ガム状物質として製造した。攪拌したこの化合物(1.34g、3.33mmol)の1:1:1(v/v/v)テトラヒドロフラン/エタノール/水(18mL)溶液に、水酸化リチウム一水和物(0.698g、16.6mmol)を添加した。終夜加熱還流させた後、反応物を濃縮し、水とジエチルエーテルに分離した。得られた乳濁液を、0.2N水酸化ナトリウム水溶液(5×50mL)を用いて繰り返し抽出した。毎回、水層の透明部分を除去した。次に、混合水層を1.0N塩酸(80mL)で処理し、得られた白色固体の懸濁液を、酢酸エチルで抽出した。混合有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-(4'-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を白色固体として得た(1.20g、96%)。この化合物および中間体17を、一般手順Hに従って反応させて、1-(2-(4'-(2-(ベンジルオキシ)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素を泡沫状の無色固体として生成した。攪拌したこの物質(0.435g、0.806mmol)のメタノール溶液に、1.0N塩酸(1mL)および10%パラジウム炭素(50%水；0.087g)を添加した。混合物を、真空と窒素パージの間に数回循環させ、最後の排出の後、水素を再充填した。1.25時間後、反応物を、セライトを介して濾過し、濃縮した。残留物を炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、4:1(v/v)クロロホルム/イソプロパノールで抽出した。混合抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、シリカ上で濃縮した。シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム/メタノール/アンモニア勾配を使用して、精製された標題化合物を泡沫状の無色固体として得た(0.296g、82%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.56~7.47(m, 4H)、7.44~7.37(m, 2H)、7.33~7.26(m, 2H)、6.19(s, 1H)、5.74(s, 1H)、4.65(br s, 1H)、3.63(t, J=7.0Hz, 2H)、2.79~2.46(m, 8H)、1.89~1.82(m, 1H)、1.82~1.68(m, 2H)、1.67~1.42(m, 8H)、1.40~1.14(m, 4H)、0.86(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.8、148.3、138.5、137.8、137.5、129.4、126.2、125.9、125.3、63.1、62.1、53.7、53.1、46.4、46.3、38.6、37.8、30.6、29.6、28.2、22.6、22.2、16.7、14.5 ppm。純度：100%、99.0%(210および254nm) UPLCMS；保持時間：0.83分；(M+H<sup>+</sup>) 450。

【1029】

〔実施例225〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(2-ヒドロキシエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素

中間体17を中間体2と交換し、実施例224に概説した反応順序を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62~7.36(m, 6H)、7.34~7.21(m, 2H)、6.22(br s, 1H)、5.78(br s, 1H)、4.66(br s, 1H)、3.63(t, J=7.0Hz, 2H)、2.83~2.43(m, 8H)、1.93~1

． 18 (m, 13H)、0.75 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.8、148.2、138.5、137.7、137.5、129.4、126.2、125.9、125.3、62.7、62.1、53.8、53.2、46.4、46.2、38.6、30.4、29.8、27.7、22.4、22.1、8.0 ppm。純度：100%、98.0% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.79分；(M+H<sup>+</sup>) 436。

#### 【1030】

##### 〔実施例226〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-ヒドロキシエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

中間体17をキヌクリジン-3-オールと交換し、実施例224に概説した反応順序を使用して、標題化合物を無色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.85~7.63 (m, 1H)、7.63~7.19 (m, 8H)、4.78~4.62 (m, 2H)、3.71~2.78 (m, 8H)、2.76 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H)、2.26~1.96 (m, 2H)、1.96~1.40 (m, 9H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  153.8、146.8、138.7、137.9、137.6、129.4、126.3、126.1、125.3、66.2、62.1、54.4、52.8、45.4、44.5、38.6、29.5、29.2、24.0、19.9、16.6 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.75分；(M+H<sup>+</sup>) 409。

#### 【1031】

##### 〔実施例227〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

攪拌した1-ブロモ-4-(ブタ-3-イン-1-イル)ベンゼン(1.73 g、8.27 mmol)のtert-ブタノール(76 mL)および水(24 mL)混合物中溶液に、ベンジルアジド(1.14 g、9.13 mmol)、L-アスコルビン酸ナトリウム(0.164 g、0.828 mmol)および硫酸銅(II)五水和物(0.103 g、0.413 mmol)を添加した。2日後、さらなるベンジルアジドを添加し(0.25 mL、2.00 mmol)、反応物さらに一晩攪拌した。次に、反応物を濃縮し、残留物を重炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、シリカ上で濃縮した。シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して、1-ベンジル-4-(4-ブロモフェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾールを白色固体として得た(1.17 g、41%)。この化合物およびエチル2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートを、一般手順Fに従って反応させて、エチル2-(4'-(2-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパノエートを白色固体として生成した。攪拌したこの化合物(1.22 g、2.69 mmol)の2:3:3(v/v/v)水/テトラヒドロフラン/エタノール(32 mL)溶液に、水酸化リチウム-水和物(0.564 g、13.4 mmol)を添加した。終夜加熱還流させた後、反応物を濃縮し、残留物を水に溶解した。溶液をジエチルエーテルで洗浄し、次に1N塩酸(13.4 mL)で処理した。得られた乳状懸濁液を酢酸エチルで抽出し、混合有機層を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-(4'-(2-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を白色固体として得た(1.16 g、100%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)

カルバメートを泡沫状の無色固体として生成した。攪拌したこの中間体（0.450 g、0.819 mmol）のメタノール（20 mL）溶液に、1.0 N 塩酸（1 mL）および 10% パラジウム炭素（50% 水；0.225 g）を添加した。混合物を、真空と窒素パージの間に数回循環させ、最後の排出の後、水素を再充填した。7 時間後、反応物を、セライトを介して濾過し、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、クロロホルム／メタノール／アンモニア勾配を使用して精製して、標題化合物を泡沫状の無色固体として得た（0.332 g、88%）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.63~7.25（m, 10H）、4.48~4.35（m, 1H）、3.09~2.19（m, 10H）、2.10~1.02（m, 11H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 154.5、147.2、144.0、140.1、137.7、137.6、129.3、128.9、126.4、126.1、125.3、70.0、55.4、54.2、46.9、45.9、34.2、29.4、26.0、25.3、24.2、19.2 ppm。純度：100%、100%（210 および 254 nm）UPLCMS；保持時間：0.83 分；（M+H<sup>+</sup>）460。

### 【1032】

#### 〔実施例 228〕

1-アザビシクロ〔3.2.2〕ノナン-4-イル（2-（4'-（2-（1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）エチル）-〔1,1'-ビフェニル〕-4-イル）プロパン-2-イル）カルバメート

キヌクリジン-3-オールを中間体 3 と交換し、実施例 227 に概説した反応順序を使用して、標題化合物を無色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 14.69（br s, 1H）、7.59（s, 1H）、7.55（d, J=8.4 Hz, 4H）、7.48（br s, 1H）、7.39（d, J=8.1 Hz, 2H）、7.30（d, J=8.3 Hz, 2H）、4.65~4.55（m, 1H）、3.04~2.42（m, 10H）、2.01~1.31（m, 13H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 154.2、147.3、144.1、140.1、137.8、137.6、129.3、128.9、126.4、126.0、125.3、77.0、54.1、51.4、47.7、44.6、34.2、33.4、30.5、26.0、24.5、22.0 ppm。純度：100%、100%（210 および 254 nm）UPLCMS；保持時間：0.83 分；（M+H<sup>+</sup>）474。

### 【1033】

#### 〔実施例 229〕

キヌクリジン-3-イル（2-（4'-（モルホリノメチル）-〔1,1'-ビフェニル〕-4-イル）プロパン-2-イル）カルバメート

一般手順 F、ならびに出発材料エチル 2-（4-ブロモフェニル）-2-メチルプロパノエートおよび 4-（4-モルホリノメチル）フェニルボロン酸を使用して、エチル 2-メチル-2-（4'-（モルホリノメチル）-〔1,1'-ビフェニル〕-4-イル）プロパノエートを琥珀色の油として製造した。攪拌したこの化合物（2.86 g、7.79 mmol）の 1:1:1（v/v/v）テトラヒドロフラン／エタノール／水（40 mL）溶液に、水酸化リチウム（1.31 g、54.5 mmol）を添加した。終夜加熱還流させた後、反応物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1.0 N 塩酸（56 mL）で処理し、4:1（v/v）クロロホルム／イソプロパノールで抽出した。混合抽出物を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮した。残留物をジエチルエーテルと研和して、2-メチル-2-（4'-（モルホリノメチル）-〔1,1'-ビフェニル〕-4-イル）プロパン酸を黄褐色固体として得た（2.50 g、95%）。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順 H に従って反応させて、標題化合物をオフホワイト色の固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.67~7.26（m, 9H）、4.50~4.34（m, 1H）、3.58（t, J=4.6 Hz, 4H）、3.49（s, 2H）、3.10~2.22（m, 8H）、2.07~1.1

8 (m, 11H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154.6, 147.4, 138.7, 137.6, 136.8, 129.4, 126.3, 126.1, 125.3, 70.0, 66.2, 62.1, 55.4, 54.2, 53.2, 46.9, 46.0, 29.4, 25.2, 24.2, 19.2 ppm. 純度: 96.5%, 98.9% (210および254nm) UPLCMS; 保持時間: 0.50分; ( $(\text{M}+\text{H}^+)/2$ ) 232.9.

#### 【1034】

##### 〔実施例230〕

N-(2-(4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1, 4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド

一般手順H、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(モルホリノメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例229に記載の通り製造した)および中間体6を使用して、標題化合物を無色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.44~7.32 (m, 4H), 6.16 (br s, 1H), 4.24~4.16 (m, 1H), 3.62~3.54 (m, 2H), 3.54~3.43 (m, 4H), 3.00~2.72 (m, 6H), 2.44~2.29 (m, 4H), 1.95~1.82 (m, 2H), 1.66~1.49 (m, 8H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155.4, 148.7, 138.9, 137.0, 136.7, 129.4, 126.3, 125.9, 125.3, 66.2, 62.1, 57.4, 54.6, 53.2, 46.5, 45.9, 41.2, 30.2, 26.8 ppm. 純度: 97.2%, 99.9% (210および254nm) UPLCMS; 保持時間: 0.44分; ( $(\text{M}+1)/2$ ) 232.4.

#### 【1035】

##### 〔実施例231〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-モルホリノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順F、ならびに出発材料エチル2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートおよび4-(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)フェニル)-モルホリンを使用して、エチル2-メチル-2-(4'-モルホリノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパノエートを白色固体として製造した。攪拌したこの化合物(3.32g, 9.39mmol)の1:1:1(v/v/v)テトラヒドロフラン/エタノール/水(50mL)溶液に、水酸化リチウム(1.57g, 65.6mmol)を添加した。3時間加熱還流させた後、反応物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1.0N塩酸で約pH5の酸性にし、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を濾過して固体を除去し、濃縮して、2-メチル-2-(4'-モルホリノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸を得た(2.62g, 86%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をオフホワイト色の固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.56~7.40 (m, 6H), 6.96 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 5.19 (br s, 1H), 4.70~4.54 (m, 1H), 3.92~3.83 (m, 4H), 3.27~2.41 (m, 10H), 2.09~1.28 (m, 11H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155.2, 151.0, 147.1, 138.3, 131.3, 127.6, 126.1, 125.9, 116.0, 70.6, 66.8, 56.0, 54.7, 48.9, 46.6, 30.1, 30.0, 25.9, 24.8, 19.8 ppm. 純度: 100%, 100% (210および254nm) UPLCMS; 保持時間: 1.02分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 450.4.

#### 【1036】

##### 〔実施例232〕

1-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-モルホリノ-[1, 1

’-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-メチル-2-(4’-モルホリノー[1, 1’-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例231に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57~7.40(m, 6H)、6.96(d, J=8.8Hz, 2H)、5.19(br s, 1H)、4.71~4.53(m, 1H)、3.93~3.82(m, 4H)、3.27~2.11(m, 10H)、2.09~1.25(m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.9、150.2、147.4、137.4、130.7、126.9、125.3、115.3、66.1、63.6、53.8、50.7、48.3、46.2、46.1、30.4、30.3、29.9、25.1、23.0、22.3 ppm。純度:100%、99.9%(210および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.82分; 463.1(M+1)

10

#### 【1037】

[実施例233]

1-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-3-(2-(4’-モルホリノー[1, 1’-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-メチル-2-(4’-モルホリノー[1, 1’-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例231に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.58~7.44(m, 4H)、7.38(d, J=8.4Hz, 2H)、7.01(d, J=8.6Hz, 2H)、6.21(br s, 1H)、5.72(br s, 1H)、3.85~3.63(m, 4H)、3.23~3.02(m, 4H)、2.94~2.63(m, 6H)、2.12~2.03(m, 1H)、1.84~1.35(m, 11H)、1.35~1.17(m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.8、150.2、147.5、137.4、130.7、126.9、125.3、125.3、115.3、66.1、57.2、53.7、52.8、48.3、48.1、45.0、36.2、30.4、29.8、26.2、24.5、24.0 ppm。純度:100%、98.8%(210および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.83分; (M+H<sup>+</sup>) 477.1。

20

30

#### 【1038】

[実施例234]

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4’-モルホリノー[1, 1’-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-メチル-2-(4’-モルホリノー[1, 1’-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例231に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を泡沫状の無色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.52(d, J=8.9Hz, 2H)、7.49(d, J=8.5Hz, 2H)、7.38(d, J=8.5Hz, 2H)、7.01(d, J=8.9Hz, 2H)、6.17(br s, 1H)、5.71(br s, 1H)、3.80~3.69(m, 4H)、3.20~3.08(m, 4H)、2.84~2.53(m, 6H)、1.92~1.41(m, 11H)、1.41~1.19(m, 2H)、0.74(t, J=7.3Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.8、150.2、147.4、137.4、130.7、126.9、125.3、115.3、66.1、62.9、53.7、53.2、48.3、46.5、46.3、30.4、29.8、27.8、27.7、22.6、22.3、8.0 ppm。純度:100%、99.9%(210および254nm) UPLCMS; 保持時間:1.03分; (M+H<sup>+</sup>) 477.4。

40

#### 【1039】

[実施例235]

50

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順F、ならびに出発材料エチル2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートおよび4-ブロモフェニルメチルスルホンを使用して、エチル2-メチル-2-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパノエートを、白色固体として製造した。攪拌したこの化合物(1.03g、2.97mmol)の1:1:1(v/v/v)テトラヒドロフラン/エタノール/水(18mL)溶液に、水酸化リチウム-水和物(0.624g、14.9mmol)を添加した。終夜室温で攪拌した後、反応物を3時間加熱還流させ、冷却し、濃縮した。残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗10  
浄した。水層を1.0N塩酸(20mL)で処理し、4:1(v/v)クロロホルム/イソプロパノールで抽出した。混合抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-メチル-2-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸をオフホワイト色の固体として得た(0.954g、100%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をオフホワイト色の固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.02~7.96(m, 2H)、7.96~7.87(m, 2H)、7.73~7.42(m, 5H)、4.56~4.46(m, 1H)、3.30~3.10(m, 1H)、3.25(s, 3H)、3.00~2.52(m, 5H)、2.03~1.80(m, 2H)、1.76~1.33(m, 9H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  154.3、148.7、144.9、139.4、136.0、127.6、127.3、126.8、125.6、68.8、54.6、54.3、46.5、45.5、43.6、29.3、24.8、22.8、18.4 ppm。純度:100%、100%(210および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.74分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 443。

#### 【1040】

##### 〔実施例236〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例235に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.01~7.96(m, 2H)、7.96~7.90(m, 2H)、7.70~7.63(m, 2H)、7.52~7.45(m, 2H)、6.30(br s, 1H)、5.86(br s, 1H)、3.25(s, 3H)、2.80~2.52(m, 6H)、1.93~1.74(m, 3H)、1.71~1.44(m, 8H)、1.43~1.25(m, 2H)、0.76(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  156.8、150.0、145.0、139.3、135.7、127.6、127.3、126.6、125.6、62.5、53.8、53.2、46.3、46.1、43.6、30.4、29.8、27.7、27.7、22.3、22.0、8.0 ppm。純度:100%、100%(210および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.76分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 470。

#### 【1041】

##### 〔実施例237〕

1-(2-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例235に記載の通り製造した)および中間体17を使用して、標題化合物をオフホワイト色の固体として製造した。 $^1\text{H}$  50

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02~7.96 (m, 2H)、7.95~7.88 (m, 2H)、7.68~7.61 (m, 2H)、7.51~7.44 (m, 2H)、6.24 (br s, 1H)、5.76 (br s, 1H)、3.25 (s, 3H)、2.73~2.45 (m, 6H)、1.89~1.83 (m, 1H)、1.83~1.68 (m, 2H)、1.68~1.45 (m, 2H)、1.41~1.14 (m, 4H)、0.86 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.8、150.0、145.0、139.3、135.7、127.6、127.3、126.6、125.6、63.1、53.8、53.2、46.5、46.3、43.6、37.8、30.6、29.6、28.2、22.7、22.3、16.7、14.6 ppm. 純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.81分; (M+H<sup>+</sup>) 484.

10

## 【1042】

## 〔実施例238〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(シクロプロピルメチル)スルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順F、ならびに出発材料エチル2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートおよび1-ブロモ-4-(シクロプロピルメチル)スルホニル)ベンゼンを使用して、エチル2-(4'-(シクロプロピルメチル)スルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパノエートを琥珀色のガム状物質として製造した。攪拌したこの化合物(1.93 g、4.99 mmol)の1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン/エタノール/水(36 mL)溶液に、水酸化リチウム一水和物(1.05 g、25.0 mmol)を添加した。終夜室温で攪拌した後、反応物を2時間加熱還流させ、冷却し、濃縮した。残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1.0 N塩酸(27 mL)で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-(4'-(シクロプロピルメチル)スルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸をオフホワイト色の固体として得た(1.81 g、100%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をオフホワイト色の固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01~7.85 (m, 4H)、7.71 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H)、7.65~7.33 (m, 3H)、4.49~4.36 (m, 1H)、3.29 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H)、3.11~2.24 (m, 6H)、2.10~1.15 (m, 11H)、0.97~0.78 (m, 1H)、0.53~0.41 (m, 2H)、0.20~0.08 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154.5、148.9、144.9、137.9、135.9、128.6、127.1、126.8、125.5、70.1、59.4、55.4、54.2、46.9、45.9、29.3、25.2、24.1、19.2、4.6、3.8 ppm. 純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.85分; (M+H<sup>+</sup>) 483.

20

30

## 【1043】

## 〔実施例239〕

1-(2-(4'-(シクロプロピルメチル)スルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(シクロプロピルメチル)スルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例238に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99~7.89 (m, 4H)、7.68 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H)、7.48 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)、6.26 (s, 1H)、5.79 (s, 1H)、3.29 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H)、2.74~2.48 (m, 6H)、1.92~1.73 (m, 3H)、1.71~1.47 (

40

50

m, 8H)、1.41~1.21 (m, 2H)、0.93~0.81 (m, 1H)、0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H)、0.51~0.42 (m, 2H)、0.18~0.10 (m, 2H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.7、150.1、144.9、137.8、135.6、128.6、127.1、126.6、125.6、62.7、59.4、53.8、53.2、46.4、46.2、30.4、27.8、27.7、22.5、22.2、8.0、4.6、3.8 ppm。純度：100%、98.8% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.87分; (M+H<sup>+</sup>) 510。

#### 【1044】

##### 〔実施例240〕

1-(2-(4'-(シクロプロピルメチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(シクロプロピルメチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例238に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.98~7.90 (m, 4H)、7.69 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.48 (d, J=8.2 Hz, 2H)、6.24 (s, 1H)、5.82 (s, 1H)、3.29 (d, J=7.1 Hz, 2H)、2.74~2.51 (m, 6H)、1.92~1.74 (m, 2H)、1.67~1.47 (m, 7H)、1.44~1.20 (m, 5H)、0.93~0.82 (m, 1H)、0.51~0.42 (m, 2H)、0.18~0.10 (m, 2H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.9、150.0、144.9、137.8、135.6、128.6、127.1、126.6、125.6、63.4、59.4、53.9、50.7、46.1、46.0、30.4、30.3、29.9、25.1、22.9、22.2、4.6、3.8 ppm。純度：100%、98.7% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.84分; (M+H<sup>+</sup>) 496。

#### 【1045】

##### 〔実施例241〕

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(4'-(シクロプロピルメチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-(シクロプロピルメチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例238に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物をベージュ色の固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00~7.87 (m, 4H)、7.70 (d, J=8.1 Hz, 2H)、7.53 (br s, 1H)、7.46 (d, J=7.9 Hz, 2H)、4.65~4.56 (m, 1H)、3.29 (d, J=7.1 Hz, 2H)、3.01~2.41 (m, 6H)、1.99~1.31 (m, 13H)、0.94~0.80 (m, 1H)、0.51~0.41 (m, 2H)、0.17~0.10 (m, 2H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 154.2、149.0、144.9、137.8、135.9、128.6、127.1、126.7、125.6、77.1、59.3、54.2、47.7、44.6、40.1、33.5、30.6、29.5、24.7、22.1、4.6、3.8 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0.86分; (M+H<sup>+</sup>) 497。

#### 【1046】

##### 〔実施例242〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(3-メトキシプロピル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順F、ならびに出発材料エチル2-メチル-2-(4-(4,4,5,5-テト

10

20

30

40

50



ラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパノエートおよび 1-ブロモ-4-((3-メトキシプロピル) スルホニル) ベンゼンを使用して、エチル 2-(4'-(3-メトキシプロピル) スルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパノエートを黄色油として製造した。攪拌したこの化合物(1.43 g、3.54 mmol)の1:1:1(v/v/v)テトラヒドロフラン/エタノール/水(20 mL)溶液に、水酸化リチウム(0.302 g、12.6 mmol)を添加した。50℃で終夜攪拌した後、反応物を冷却し、濃縮した。残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1.0 N塩酸(20 mL)で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-(4'-(3-メトキシプロピル) スルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を白色固体として得た(1.12 g、84%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を白色固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.01~7.85(m, 4H)、7.77(m, 5H)、4.50~4.36(m, 1H)、3.42~3.25(m, 4H)、3.17(s, 3H)、3.11~2.25(m, 6H)、2.11~1.70(m, 4H)、1.70~1.16(m, 9H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  154.5、148.9、145.1、137.4、135.9、128.3、127.4、126.8、125.6、69.9、69.4、57.8、55.3、54.2、52.0、46.9、45.9、29.3、25.2、24.1、22.8、19.1 ppm。純度: LCMS 99.9%、99.9%(210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.81分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 501.5。

## 【1047】

## 〔実施例243〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(3-メトキシプロピル) スルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素 一般手順H、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(メチルスルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例242に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.07~7.81(m, 4H)、7.68(d,  $J=8.5$  Hz, 2H)、7.49(d,  $J=8.5$  Hz, 2H)、6.27(s, 1H)、5.81(s, 1H)、3.43~3.24(m, 4H)、3.17(s, 3H)、2.83~2.54(m, 6H)、1.92~1.74(m, 5H)、1.71~1.47(m, 8H)、1.42~1.24(m, 2H)、0.76(t,  $J=7.3$  Hz, 3H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  156.7、150.1、145.1、137.3、135.6、128.3、127.3、126.6、125.6、69.4、62.6、57.8、53.8、53.2、52.1、46.4、46.2、30.4、29.8、27.7、27.7、22.8、22.4、22.1、8.0 ppm。純度: 99.9%、99.9%(210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.83分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 528.6。

## 【1048】

## 〔実施例244〕

1-(2-(4'-(3-メトキシプロピル) スルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(メチルスルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例242に記載の通り製造した)および中間体17を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.12~7.86(m, 4H)、7.66(d,  $J=8.1$  Hz, 2H)、7.48(d,  $J=8.3$  Hz, 2H)、6.53(br s, 1H)、6.33(br s, 1H)、3.40~3.27(m, 4H)、3.17(s,

3 H)、3.10~2.66 (m, 6 H)、2.03~1.90 (m, 2 H)、1.90~1.36 (m, 13 H)、1.32~1.13 (m, 2 H)、0.87 (t, J=7.2 Hz, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.9、150.0、145.2、137.3、135.6、128.4、127.3、126.6、125.6、69.4、60.6、57.8、53.9、52.8、52.0、45.7、45.4、37.5、30.8、29.3、27.4、22.8、20.6、20.3、16.5、14.4 ppm. 純度: 99.9%、99.9% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.87分; (M+H<sup>+</sup>) 542.6.

# 【1049】

〔実施例245〕

キヌクリジン-3-イル (2-(4'-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

攪拌した4-ブロモチオフェノール (6.36 g、33.6 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (70 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱物油中60%分散液; 1.48 g、37.0 mmol) を添加した。40分後、1-クロロ-3,3-ジメチルブタン (5.6 mL、40.3 mmol) を添加し、混合物を終夜攪拌した。次に、反応物を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。溶液を水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、(4-ブロモフェニル)(3,3-ジメチルブチル)スルファンを無色油として得た (8.71 g、95%)。攪拌したこの化合物 (8.69 g、31.8 mmol) の塩化メチレン (130 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (77%; 14.97 g、66.80 mmol) を20分間かけて少しずつ添加した。得られた懸濁液を、終夜室温で攪拌し、次に0.5 N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、1-ブロモ-4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)ベンゼンを得、それを精製なしに白色固体として使用した (9.82 g、100%)。この化合物およびエチル2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートを、一般手順Fに従って反応させて、エチル2-(4'-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパノエートを生成した。攪拌したこの中間体 (2.17 g、5.21 mmol) の1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン/エタノール/水 (36 mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (1.09 g、26.0 mmol) を添加した。終夜室温で攪拌した後、反応物を2.5時間加熱還流させ、冷却し、濃縮した。残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1.0 N塩酸 (30 mL) で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-(4'-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を白色固体として得た (1.94 g、96%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を白色固体として生成した。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00 (m, 4 H)、7.71 (d, J=8.3 Hz, 2 H)、7.63~7.39 (m, 3 H)、4.46~4.39 (m, 1 H)、3.33~3.24 (m, 2 H)、3.10~2.31 (m, 6 H)、2.05~1.72 (m, 2 H)、1.67~1.24 (m, 11 H)、0.84 (s, 9 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154.5、149.0、144.9、137.6、135.9、128.3、127.3、126.8、125.6、70.0、55.4、54.2、51.5、46.9、45.9、35.3、29.8、29.3、28.7、25.3、24.2、19.2 ppm. 純度: 100%、100% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 1.02分; (M+H<sup>+</sup>) 513.

# 【1050】

〔実施例246〕

1-(2-(4'-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

10

20

30

40

50

ル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - メチルキヌクリジン - 3 - イル) 尿素

一般手順H、ならびに出発材料2 - (4' - ((3, 3 - ジメチルブチル) スルホニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 (実施例245に記載の通り製造した) および中間体1を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00~7.91 (m, 4H)、7.69 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H)、7.48 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H)、6.23 (s, 1H)、5.81 (s, 1H)、3.32~3.24 (m, 2H)、2.72~2.52 (m, 6H)、1.91~1.74 (m, 2H)、1.43~1.44 (m, 9H)、1.43~1.22 (m, 5H)、0.84 (s, 9H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.9、150.1、145.0、137.5、135.6、128.3、127.2、126.6、125.6、63.5、53.9、51.5、50.7、46.2、46.0、35.3、30.4、30.3、29.9、29.8、28.7、25.1、22.9、22.3 ppm。純度: 100%、100% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 1.00分; (M+H<sup>+</sup>) 526。

#### 【1051】

[実施例247]

1 - (2 - (4' - ((3, 3 - ジメチルブチル) スルホニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - エチルキヌクリジン - 3 - イル) 尿素

一般手順H、ならびに出発材料2 - (4' - ((3, 3 - ジメチルブチル) スルホニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 (実施例245に記載の通り製造した) および中間体2を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.00~7.90 (m, 4H)、7.68 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H)、7.48 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H)、6.25 (s, 1H)、5.78 (s, 1H)、3.33~3.24 (m, 2H)、2.75~2.50 (m, 6H)、1.92~1.73 (m, 3H)、1.71~1.42 (m, 10H)、1.42~1.20 (m, 2H)、0.84 (s, 9H)、0.76 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.7、150.1、145.0、137.5、135.6、128.3、127.2、126.6、125.6、62.8、53.8、53.2、51.5、46.4、46.2、35.3、30.4、29.8、29.8、28.7、27.8、27.7、22.5、22.2、8.0 ppm。純度: 100%、98.6% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 1.03分; (M+H<sup>+</sup>) 540。

#### 【1052】

[実施例248]

1 - (2 - (4' - ((3, 3 - ジメチルブチル) スルホニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 3 - (4 - メチル - 1 - アザビシクロ [3.2.2] ノナン - 4 - イル) 尿素

一般手順H、ならびに出発材料2 - (4' - ((3, 3 - ジメチルブチル) スルホニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 (実施例245に記載の通り製造した) および中間体5を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99~7.90 (m, 4H)、7.68 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H)、7.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H)、6.31 (s, 1H)、5.79 (s, 1H)、3.33~3.23 (m, 2H)、2.93~2.65 (m, 6H)、2.12~2.05 (m, 1H)、1.85~1.35 (m, 13H)、1.34~1.19 (m, 4H)、0.85 (s, 9H) ppm。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.8、150.1、145.0、137.5、135.6、128.3、127.4、126.6、125.7、57.2、5

10

20

30

40

50

3. 8、52. 7、51. 5、48. 0、45. 0、39. 1、36. 2、35. 3、30. 4、29. 8、29. 7、28. 7、26. 2、24. 3、23. 8 ppm。純度：100%、100%（210および254 nm）UPLCMS；保持時間：1. 01分； $(M+H^+)$  540。

# 【1053】

## 〔実施例249〕

キヌクリジン-3-イル（2-（4'-（（1-（メトキシメチル）シクロプロピル）メチル）スルホニル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-4-イル）プロパン-2-イル）カルバメート

10 攪拌し、冷却した（0℃）（1-（メトキシメチル）シクロプロピル）メタノール（3. 65 g、31. 4 mmol）およびトリエチルアミン（5. 5 mL、39. 5 mmol）の塩化メチレン（100 mL）溶液に、塩化メタンスルホニル（2. 7 mL、34. 7 mmol）を滴下添加した。2時間後、反応溶液を重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を、水層の塩化メチレン逆抽出物と混合し、乾燥させ（ $Na_2SO_4$ ）、濃縮した。粗製（1-（メトキシメチル）シクロプロピル）メチルメタンスルホネートを、薄い琥珀色の油として得（6. 15 g、100%）、精製なしに使用した。攪拌した4-プロモチオフェノール（4. 98 g、26. 3 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（60 mL）溶液に、水素化ナトリウム（鉱物油中60%分散液；1. 21 g、31. 6 mmol）を添加した。1時間後、メシレート中間体のN, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液を添加し、混合物を室温で3日間攪拌した。次に、反応物を濃縮し、残留物を
 20 酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、乾燥させ（ $Na_2SO_4$ ）、濃縮した。得られた淡い琥珀色の油を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル勾配を使用して精製して、（4-プロモフェニル）（（1-（メトキシメチル）シクロプロピル）メチル）スルファンを無色油として得た（6. 98 g、92%）。攪拌したこの物質（6. 97 g、24. 3 mmol）の塩化メチレン（100 mL）溶液に、3-クロロ過安息香酸（77%；11. 42 g、50. 96 mmol）を少しずつ添加した。得られた懸濁液を、終夜室温で攪拌し、次に0. 5 N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ（ $Na_2SO_4$ ）、濃縮して、1-ブロモ-4-（（1-（メトキシメチル）シクロプロピル）メチル）スルホニル）ベンゼンを得、それを精製なしに白色
 30 固体として使用した（9. 82 g、100%）。この化合物およびエチル2-メチル-2-（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）フェニル）プロパノエートを、一般手順Fに従って反応させて、エチル2-（4'-（（1-（メトキシメチル）シクロプロピル）メチル）スルホニル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-4-イル）-2-メチルプロパノエートを生成した。攪拌したこの中間体（3. 54 g、9. 11 mmol）の1:1:1（v/v/v）テトラヒドロフラン／エタノール／水（60 mL）溶液に、水酸化リチウム一水和物（1. 34 g、31. 9 mmol）を添加した。終夜加熱還流させた後、反応物を冷却し、濃縮した。残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1. 0 N塩酸（40 mL）で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ（ $Na_2SO_4$ ）、濃縮して、2-（4'-（（1-（メトキシメチル）シクロプロピル）メチル）スルホニル）-〔1, 1'-ビフェニル〕
 40 -4-イル）-2-メチルプロパン酸を白色固体として得た（3. 21 g、88%）。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をオフホワイト色の固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8. 02~7. 85（m, 4H）、7. 71（d, J=8. 0 Hz, 2H）、7. 65~7. 38（m, 3H）、4. 50~4. 36（m, 1H）、3. 40（s, 2H）、3. 18（s, 2H）、3. 13（s, 3H）、3. 13~2. 24（m, 6H）、2. 09~1. 20（m, 11H）、0. 53~0. 37（m, 4H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 154. 5、149. 0、145. 0、138. 7、135. 8、128. 4、127. 2、126. 8、125. 6、75. 3、69. 9、58. 8、57. 8、55. 3、54. 2、46. 9、45. 9、29. 3、
 50

25.2、24.1、19.1、15.8、9.5 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.85分；(M+H<sup>+</sup>) 527。

【1054】

〔実施例250〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)メチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)メチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例249に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.98~7.90(m, 4H)、7.68(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.48(d, J=8.4 Hz, 2H)、6.25(s, 1H)、5.77(s, 1H)、3.39(s, 2H)、3.18(s, 2H)、3.13(s, 3H)、2.73~2.47(m, 6H)、1.92~1.72(m, 3H)、1.71~1.46(m, 8H)、1.41~1.20(m, 2H)、0.76(t, J=7.2 Hz, 3H)、0.51~0.39(m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.7、150.1、145.0、138.7、135.5、128.4、127.2、126.6、125.6、75.3、62.8、58.9、57.8、53.8、53.3、46.5、46.3、30.4、29.8、27.8、27.7、22.6、22.3、15.8、9.5、8.0 ppm。純度：97.6%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.86分；(M+H<sup>+</sup>) 554。

【1055】

〔実施例251〕

1-(2-(4'-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)メチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順H、ならびに出発材料2-(4'-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)メチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例249に記載の通り製造した)および中間体17を使用して、標題化合物を白色固体として製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.98~7.89(m, 4H)、7.66(d, J=8.4 Hz, 2H)、7.48(d, J=8.4 Hz, 2H)、6.24(s, 1H)、5.76(s, 1H)、3.39(s, 2H)、3.17(s, 2H)、3.13(s, 3H)、2.74~2.46(m, 6H)、1.90~1.83(m, 1H)、1.83~1.68(m, 2H)、1.68~1.43(m, 8H)、1.40~1.13(m, 4H)、0.85(t, J=7.1 Hz, 3H)、0.52~0.38(m, 4H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.8、150.1、145.1、138.7、135.6、128.4、127.2、126.6、125.6、75.3、63.1、58.9、57.8、53.8、53.2、46.4、46.3、37.8、30.6、29.6、28.2、22.7、22.3、16.7、15.8、14.5、9.5 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.90分；(M+H<sup>+</sup>) 568。

【1056】

〔実施例252〕

キヌクリジン-3-イル(2-(4'-((メチルカルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

攪拌した4-ブロモ安息香酸(6.00 g、29.8 mmol)の塩化メチレン(80 mL)溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(6.30 g、32.9 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(7.70 g、

10

20

30

40

50

63.0 mmol) およびメチルアミン塩酸塩 (2.23 g, 33.0 mmol) を添加した。混合物を終夜攪拌し、次に1.0 N塩酸で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、4-ブロモ-N-メチルベンズアミドを白色固体として得た (5.80 g, 90%)。攪拌したこの化合物 (4.00 g, 18.9 mmol) の1, 4-ジオキサン (10 mL) 溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (11.9 g, 46.8 mmol)、酢酸カリウム (5.50 g, 56.1 mmol) および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) (0.410 g, 0.560 mmol) を添加した。混合物を終夜90℃で加熱し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、N-メチル-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) ベンズアミドを白色固体として得た (4.50 g, 91%)。この化合物およびエチル2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートを、一般手順Fに従って反応させて、エチル2-メチル-2-(4'-(メチルカルバモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) プロパノエートをオフホワイト色の固体として生成した。攪拌したこの中間体 (1.00 g, 3.07 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL)、メタノール (8 mL) および水 (3 mL) 混合物中溶液に、固体水酸化ナトリウム (0.640 g, 16.0 mmol) を添加した。終夜室温で攪拌した後、反応物を濃縮し、水に溶解した。溶液を1 N塩酸で酸性にし (約 pH 6)、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-メチル-2-(4'-(メチルカルバモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) プロパン酸を白色固体として得た (0.950 g, 100%)。この化合物を精製なしに使用し、一般手順Iに従ってキヌクリジン-3-オールと反応させて、標題化合物をオフホワイト色の固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.47 (q,  $J=4.5$  Hz, 1H)、7.91 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H)、7.74 (d,  $J=6.5$  Hz, 2H)、7.67~7.65 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.44 (d,  $J=6.5$  Hz, 2H)、4.43 (m, 1H)、3.76 (m, 1H)、2.81~2.63 (m, 7H)、2.47~2.36 (m, 1H)、1.85 (m, 2H)、1.56~1.34 (m, 9H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  170.4、156.9、149.1、145.3、139.2、134.1、128.8、127.9、126.7、71.4、56.1、55.9、48.0、47.0、30.0、29.9、27.0、26.5、24.6、20.0 ppm。純度: 100% (214および254 nm) LCMS; 保持時間: 1.72分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 422.3。

#### 【1057】

##### 〔実施例253〕

N-メチル-4'-(2-(3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル) ウレイド) プロパン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(メチルカルバモイル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) プロパン酸 (実施例252に記載の通り製造した) および中間体1を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.47 (q,  $J=4.5$  Hz, 1H)、7.90 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H)、7.74 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H)、7.64 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)、7.44 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H)、6.20 (s, 1H)、5.79 (s, 1H)、2.80 (d,  $J=4.5$  Hz, 3H)、2.67~2.52 (m, 6H)、1.88~1.78 (m, 2H)、1.61~1.25 (m, 12H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  166.3、156.9、149.2、142.4、136.5、133.0、127.7、126.3、126.2、125.4、63.5、53.8、50.7、46.2、46.1、30.4、29.9、26.3、25.1、223.0、22.3 ppm。純度: >95% (214および254 nm)

LCMS；保持時間：1.32分；(M+H<sup>+</sup>) 435.3。

【1058】

〔実施例254〕

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(4'-(メチルカルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(メチルカルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例252に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83~7.81(d, J=8.5Hz, 2H)、7.64~7.62(d, J=8.5Hz, 2H)、7.58~7.56(d, J=8.0Hz, 2H)、7.50~7.48(d, J=8.0Hz, 2H)、6.22(s, 1H)、5.15(s, 1H)、4.78~4.77(m, 1H)、3.16~2.62(m, 9H)、2.07~1.55(m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.0、154.2、147.0、143.7、138.2、133.2、127.4、127.1、127.0、125.4、78.1、55.0、51.6、48.0、46.3、33.6、30.4、29.6、26.9、26.4、24.6、22.0 ppm。純度：>97%(214および254nm) LCMS；保持時間：1.70分；(M+H<sup>+</sup>) 436.3。

10

【1059】

〔実施例255〕

N-メチル-4'-(2-(3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(メチルカルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例252に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.48~8.47(q, J=4.5Hz, 1H)、7.91~7.90(d, J=8.5Hz, 2H)、7.75~7.73(d, J=8.5Hz, 2H)、7.64~7.62(d, J=8.5Hz, 2H)、7.46~7.44(d, J=9.0Hz, 2H)、6.26(s, 1H)、5.75(s, 1H)、2.87~2.69(m, 9H)、2.07(m, 1H)、1.79~1.25(m, 15H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.0、156.8、146.3、143.2、139.2、133.5、127.7、127.3、127.1、126.2、58.7、54.6、52.6、48.3、45.2、39.5、36.5、31.2、29.6、26.9、26.1、24.3、23.8 ppm。純度：96.8%、95.1%(214nmおよび254nm) UPLCMS；保持時間：1.17分；(M+H<sup>+</sup>) 449.3。

20

30

【1060】

〔実施例256〕

N-(2-(4'-(メチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(メチルカルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例252に記載の通り製造した)および中間体6を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81~7.80(d, J=8.5Hz, 2H)、7.63~7.62(d, J=8.0Hz, 2H)、7.58~7.55(d, J=8.0Hz, 2H)、7.48~7.46(d, J=8.5Hz, 2H)、6.28~6.27(q, J=5.0Hz, 1H)、4.78(s, 1H)、4.02(m, 1H)、3.63(t, J=5.5Hz, 2H)、3.14~3.08(m, 2H)、3.03~2.98(m, 7H)、2.07~2.01(m, 2H)、1.80~1.70(m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1、155.6、148.1、143.9

40

50

、137.9、133.1、127.3、127.1、127.0、125.3、57.6、55.3、48.1、46.2、41.3、30.2、27.4、26.9 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.13分；(M+H<sup>+</sup>) 421.1。

# 【1061】

## 〔実施例257〕

キヌクリジン-3-イル2-(4'- (ジメチルカルバモイル) ビフェニル-4-イル) プロパン-2-イルカルバメート

メチルアミン塩酸塩をジメチルアミン塩酸塩と交換し、実施例252に概説した反応順序を使用して、2-(4'- (ジメチルカルバモイル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -2-メチルプロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Iに従って反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.70 (d, J=7.0 Hz, 2H)、7.63 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.59 (s, 1H)、7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.44 (d, J=7.0 Hz, 2H)、4.42 (m, 1H)、3.00~2.96 (m, 7H)、2.72~2.55 (m, 3H)、2.46~1.98 (m, 2H)、1.84~1.75 (m, 2H)、1.56~1.24 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.5、154.5、146.6、142.0、138.6、135.0、127.7、127.1、126.9、125.4、71.0、55.5、55.1、47.3、46.4、39.7、35.4、29.3、25.3、24.5、19.4 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.79分；(M+H<sup>+</sup>) 436.3。

# 【1062】

## 〔実施例258〕

N, N-ジメチル-4'- (2- (3- (3-メチルキヌクリジン-3-イル) ウレイド) プロパン-2-イル) ビフェニル-4-カルボキサミド

一般手順I、ならびに出発材料2-(4'- (ジメチルカルバモイル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -2-メチルプロパン酸 (実施例257に記載の通り製造した) および中間体1を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60~7.59 (m, 6H)、7.50~7.49 (d, J=8.5 Hz, 2H)、4.88 (br s, 1H)、4.33 (br s, 1H)、3.14 (s, 3H)、3.04 (s, 3H)、2.73~2.66 (m, 5H)、2.17 (m, 1H)、1.92~1.64 (m, 8H)、1.45~1.22 (m, 6H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.6、157.1、146.7、141.9、138.9、135.0、127.6、127.4、127.0、125.9、63.5、54.5、52.0、46.5、46.2、39.7、35.5、30.6、30.3、25.0、23.0、22.2 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.38分；(M+H<sup>+</sup>) 449.3。

# 【1063】

## 〔実施例259〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル2-(4'- (ジメチルカルバモイル) ビフェニル-4-イル) プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-(4'- (ジメチルカルバモイル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -2-メチルプロパン酸 (実施例257に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61~7.59 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.56~7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.49~7.47 (m, 4H)、5.20 (s, 1H)、4.78~4.77 (m, 1H)、3.13~2.72 (m, 12H)、2.28 (m, 1H)、2.05~1.18 (m, 12H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.5、154.3、146.8、142.1、138.5、1



35.0、127.7、127.1、126.8、125.4、78.1、55.0、51.7、48.3、45.0、39.6、35.4、33.7、31.0、30.7、29.7、24.9、22.3 ppm。純度：100% (214および254 nm) UPLC；保持時間：1.39分；(M+H<sup>+</sup>) 450.3。

**【1064】**

## 〔実施例260〕

N-(2-(4'-(ジメチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド

一般手順I、ならびに出発材料2-(4'-(ジメチルカルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例257に記載の通り製造した)および中間体6を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61~7.60 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.56~7.55 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.48~7.46 (m, 4H)、4.78 (s, 1H)、4.04 (m, 1H)、3.64 (t, J=6.0 Hz, 2H)、3.15~2.99 (m, 12H)、2.08~2.03 (m, 2H)、1.81~1.73 (m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.6、155.6、147.9、142.2、138.1、134.8、127.6、127.1、126.9、125.3、57.6、55.3、48.0、46.2、41.3、39.7、35.4、30.2、27.4 ppm。純度：100% (214および254 nm) UPLC；保持時間：1.35分；(M+H<sup>+</sup>) 435.4。

**【1065】**

## 〔実施例261〕

N,N-ジメチル-4'-(2-(3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド

一般手順I、ならびに出発材料2-(4'-(ジメチルカルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例257に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62~7.58 (m, 6H)、7.51~7.49 (d, J=8.4 Hz, 2H)、4.74 (s, 1H)、4.07 (s, 1H)、3.14 (s, 3H)、3.05 (s, 3H)、2.91~2.70 (m, 4H)、2.51~2.28 (m, 2H)、2.17~2.17 (m, 1H)、1.84~1.50 (m, 10H)、1.47~1.15 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.5、157.0、146.4、141.8、139.2、135.2、127.7、127.5、127.0、126.1、58.6、54.5、52.7、48.2、45.2、39.7、39.5、36.5、35.4、31.1、29.8、26.1、24.3、23.8 ppm。純度：>95% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.35分；(M+H<sup>+</sup>) 463.3。

**【1066】**

## 〔実施例262〕

キヌクリジン-3-イル-2-(4'-(ピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート

メチルアミン塩酸塩をピペリジンと交換し、実施例252に概説した反応順序を使用して、2-メチル-2-(4'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Iに従って反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52~7.51 (d, J=7.5 Hz, 2H)、7.48~7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.42~7.37 (m, 4H)、5.26 (s, 1H)、4.55 (m, 1H)、3.65 (m, 2H)、3.33 (m, 2H)、3.09~2.33 (m, 6H)、2.19~1.77 (m, 2H)、1.63~1.32 (m, 15H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2、15

4. 6、146. 6、141. 9、138. 6、135. 1、127. 4、127. 1、126. 9、125. 4、71. 0、55. 6、55. 0、48. 9、47. 4、46. 4、43. 2、29. 7、26. 6、25. 6、25. 4、24. 6、19. 5 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1. 11分；(M+H<sup>+</sup>) 476. 3。

# 【1067】

## 〔実施例263〕

1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-イル2-(4'-(ピペリジン-1-カルボニル) ビフェニル-4-イル) プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) プロパン酸 (実施例262に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 60~7. 58 (d, J=8. 0 Hz, 2H)、7. 56~7. 54 (d, J=8. 0 Hz, 2H)、7. 49~7. 45 (m, 4H)、5. 20 (s, 1H)、4. 78 (m, 1H)、3. 73 (m, 2H)、3. 41 (m, 2H)、3. 10~2. 49 (m, 7H)、2. 05~1. 36 (m, 18H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170. 2、154. 2、146. 7、141. 9、138. 6、135. 1、127. 4、127. 1、127. 0、125. 4、78. 2、55. 0、51. 6、48. 9、48. 2、44. 9、43. 2、33. 6、30. 6、29. 6、26. 6、25. 7、24. 6、22. 1 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1. 34分；(M+H<sup>+</sup>) 490. 2。

# 【1068】

## 〔実施例264〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(ピペリジン-1-カルボニル) ビフェニル-4-イル) プロパン-2-イル) 尿素

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) プロパン酸 (実施例262に記載の通り製造した) および中間体2を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 50~7. 45 (m, 6H)、7. 38~7. 37 (d, J=7. 5 Hz, 2H)、5. 12 (s, 1H)、4. 26 (s, 1H)、3. 66~4. 34 (m, 4H)、2. 61~2. 37 (m, 6H)、1. 88~1. 10 (m, 19H)、0. 59 (t, J=7. 5 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167. 2、155. 7、145. 4、140. 7、138. 1、134. 2、126. 5、126. 4、126. 0、125. 0、62. 1、53. 8、53. 4、45. 6、29. 7、29. 2、27. 1、27. 0、23. 6、21. 8、21. 4、7. 0 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1. 13分；(M+H<sup>+</sup>) 503. 4。

# 【1069】

## 〔実施例265〕

キヌクリジン-3-イル2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル) ビフェニル-4-イル) プロパン-2-イルカルバメート

メチルアミン塩酸塩をモルホリンと交換し、実施例252に概説した反応順序を使用して、2-メチル-2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) プロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Iに従って反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 62~7. 60 (d, J=7. 5 Hz, 2H)、7. 56~7. 54 (d, J=8. 5 Hz, 2H)、7. 50~7. 46 (m, 4H)、5. 29 (s, 1H)、4. 63 (m, 1H)、3. 73~3. 54 (m, 8H)、3. 17~2. 53 (m, 6H)、2. 28~2. 17 (m, 2H)、1. 98~1. 40 (m, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170. 3、154. 5、146

. 7、142.4、138.4、133.9、127.7、127.1、125.4、71.0、66.9、55.5、55.0、48.4、47.3、46.2、42.7、29.4、25.3、24.5、19.5 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.21分；(M+H<sup>+</sup>) 478.3。

**【1070】**

〔実施例266〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル-2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸 (実施例265に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62~7.61 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.55~7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.49~7.47 (m, 4H)、5.20 (s, 1H)、4.78~4.77 (m, 1H)、3.76~3.54 (m, 8H)、3.09~2.72 (m, 6H)、2.27~1.53 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3、154.3、146.9、142.5、138.4、133.9、127.7、127.1、126.9、125.4、78.3、66.9、55.0、51.7、48.2、44.9、42.5、33.7、30.6、29.5、28.7、24.8、22.2 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.22分；(M+H<sup>+</sup>) 492.3。

**【1071】**

〔実施例267〕

1-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸 (実施例265に記載の通り製造した) および中間体1を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61~7.53 (m, 6H)、7.48~7.47 (d, J=7.5 Hz, 2H)、5.14 (s, 1H)、4.42 (s, 1H)、3.77~3.53 (m, 8H)、2.73~2.43 (m, 6H)、1.86 (m, 1H)、1.64~1.63 (m, 7H)、1.38~1.18 (m, 6H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.5、157.0、146.4、141.8、139.2、135.2、127.7、127.0、126.1、125.1、58.6、54.5、52.7、48.2、45.2、39.7、39.5、36.5、35.4、31.1、29.8、26.1、24.3、23.8 ppm。純度：100% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.32分；(M+H<sup>+</sup>) 491.3。

**【1072】**

〔実施例268〕

1-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)-3-(2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸 (実施例265に記載の通り製造した) および中間体5を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64~7.60 (m, 6H)、7.49~7.48 (d, J=8.5 Hz, 2H)、4.76 (s, 1H)、4.07 (s, 1H)、3.75~3.54 (m, 8H)、2.89~2.70 (m, 4H)、2.47~2.18 (m, 3H)、1.70~1.63 (m, 8H)、1.54~1.15 (m, 7H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2、156.9、146.2、142.0、139.3、134.2、127.8、127.6、127.2、126.2、66

. 9、58. 7、54. 6、52. 5、48. 3、45. 0、39. 3、36. 4、31. 4、29. 5、26. 1、24. 0、23. 7 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1. 34分；(M+H<sup>+</sup>) 505. 2。

# 【1073】

## 〔実施例269〕

N-(2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)-1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-カルボキサミド

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(実施例265に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 62~7. 61 (d, J=8. 0 Hz, 2H)、7. 55~7. 54 (d, J=8. 5 Hz, 2H)、7. 48~7. 46 (m, 4H)、4. 77 (s, 1H)、4. 04 (m, 1H)、3. 74~3. 48 (m, 10H)、3. 15~3. 09 (m, 2H)、3. 04~2. 99 (m, 4H)、2. 17~3. 03 (m, 2H)、1. 78~1. 63 (m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170. 4、155. 5、148. 0、142. 7、137. 9、133. 7、127. 7、127. 1、127. 1、125. 3、66. 9、57. 6、55. 3、48. 0、46. 2、41. 3、30. 2、27. 4 ppm。純度：>96% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1. 34分；(M+H<sup>+</sup>) 477. 3。

# 【1074】

## 〔実施例270〕

キヌクリジン-3-イル-2-(4'-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート

メチルアミン塩酸塩を4, 4-ジフルオロピペリジンと交換し、実施例252に概説した反応順序を使用して、2-(4'-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Iに従って反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 63~7. 61 (d, J=8. 5 Hz, 2H)、7. 57~7. 55 (d, J=8. 5 Hz, 2H)、7. 51~7. 47 (m, 4H)、5. 21 (s, 1H)、4. 63 (m, 1H)、3. 86~3. 65 (m, 4H)、3. 17~2. 67 (m, 5H)、2. 17~2. 00 (m, 6H)、1. 84~1. 36 (m, 10H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170. 5、154. 5、146. 8、142. 7、138. 4、133. 8、127. 5、127. 2、127. 1、125. 4、121. 6 (t, J=241 Hz)、71. 0、55. 6、55. 1、47. 4、46. 3、34. 4、29. 5、25. 4、24. 5、19. 5 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1. 47分；(M+H<sup>+</sup>) 512. 2。

# 【1075】

## 〔実施例271〕

1-アザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-イル-2-(4'-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-(4'-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例270に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 63~7. 61 (d, J=8. 0 Hz, 2H)、7. 56~7. 54 (d, J=8. 5 Hz, 2H)、7. 50~7. 47 (m, 4H)、5. 19 (s, 1H)、4. 79~4. 77 (m, 1H)、3. 84~3. 66 (m, 4H)、3. 09~2. 72 (m, 6H)、2. 41~2. 32 (m, 1H)、2. 17~1. 54 (m, 16H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170. , 154. 2、146. 9、142. 7、138. 3、133. 8、127. 50

5、127.2、127.1、125.4、121.5 (t, J=241 Hz)、78.2、55.0、51.7、48.2、45.0、39.4、34.2、33.7、30.6、29.6、24.8、22.2 ppm。純度：>97% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.14分；(M+H<sup>+</sup>) 526.3。

# 【1076】

## 〔実施例272〕

1-(2-(4'-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順I、ならびに出発材料2-(4'-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例270に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62~7.57 (m, 6H)、7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H)、5.06 (s, 1H)、4.15 (s, 1H)、3.88~3.42 (m, 4H)、2.71~2.39 (m, 6H)、2.04~1.57 (m, 14H)、1.37~1.15 (m, 3H)、0.66 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.5、156.6、146.3、142.4、139.1、134.1、127.6、127.5、127.2、126.1、121.5 (t, J=241 Hz)、63.1、54.9、54.5、46.6、30.8、30.1、28.0、28.0、22.7、22.3、7.9 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.13分；(M+H<sup>+</sup>) 539.3。

# 【1077】

## 〔実施例273〕

キヌクリジン-3-イル2-(4'-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート

メチルアミン塩酸塩を3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩と交換し、実施例252に概説した反応順序を使用して、2-(4'-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Iに従って反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72~7.71 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.66~7.64 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.59~7.51 (m, 4H)、5.21 (s, 1H)、4.64~4.56 (m, 5H)、3.19~2.27 (m, 6H)、2.12~1.99 (m, 3H)、1.86~1.41 (m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6 (t, J=3.0 Hz)、154.5、147.9、147.2、144.2、138.1、130.6、128.5、127.2、125.5、115.4 (t, J=272 Hz)、71.0、55.6、55.0、47.3、46.4、29.6、29.5、25.4、24.5、19.5 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.29分；(M+H<sup>+</sup>) 484.2。

# 【1078】

## 〔実施例274〕

1-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル2-(4'-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-(4'-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例273に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73~7.71 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.66~7.65 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.59~7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.52~7.50 (d, J=8.0 Hz, 2H)、5.14 (s, 1H)、4.82~4.78 (m, 1H)、4.59 (t, J=12.0 Hz, 4H

)、3.13~2.76 (m, 6H)、2.08~1.55 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6、154.2、147.2、144.3、138.0、130.6、128.5、127.1、125.5、115.4 (t, J=340 Hz)、78.1、55.0、51.6、48.1、44.9、33.6、30.4、29.6、24.6、22.0 ppm。純度:>99% (214および254 nm) LCMS; 保持時間:1.46分; (M+H<sup>+</sup>) 498.3。

#### 【1079】

##### 〔実施例275〕

1-(2-(4'-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順I、ならびに出発材料2-(4'-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例273に記載の通り製造した)および中間体2を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73~7.61 (m, 8H)、4.89 (s, 1H)、4.58 (t, J=12.0 Hz, 4H)、4.04 (s, 1H)、2.71~2.18 (m, 6H)、1.97~1.20 (m, 13H)、0.66 (t, J=7.5 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6 (t, J=3.0 Hz)、156.4、146.4、143.9、138.9、130.9、128.6、127.7、127.2、126.2、115.3 (t, J=272 Hz)、62.9、55.0、54.5、50.6、46.5、30.7、28.0、28.0、22.6、22.6、7.9 ppm。純度:>99% (214および254 nm) LCMS; 保持時間:1.46分; (M+H<sup>+</sup>) 511.3。

#### 【1080】

##### 〔実施例276〕

1-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-3-(2-(3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イル)尿素

攪拌した3-ヒドロキシ安息香酸(8.28 g、59.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(150 mL)溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(6.30 g、32.9 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(17.0 g、132 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(8.80 g、66.0 mmol)およびモルホリン(5.75 g、66.0 mmol)を添加した。混合物を終夜攪拌し、次に水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、(3-ヒドロキシフェニル)(モルホリノ)メタノン白色固体として得た(5.80 g、47%)。攪拌したこの化合物(5.00 g、24.1 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)溶液に、エチル2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエート(8.00 g、31.1 mmol)、炭酸セシウム(15.7 g、48.2 mmol)、ヨウ化銅(I)(1.40 g、7.35 mmol)および2-(ジメチルアミノ)酢酸塩酸塩(2.10 g、14.5 mmol)を添加した。混合物を120℃で終夜加熱した。冷却した後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル2-メチル-2-(3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパノエートを粘性の無色油として得た(4.40 g、46%)。攪拌したこの中間体(4.40 g、11.5 mmol)の1:1(v/v)メタノール/水(40 mL)溶液に、固体水酸化ナトリウム(2.30 g、57.5 mmol)を添加した。6時間攪拌した後、反応物を濃縮し、水に溶解した。溶液を1N塩酸で酸性にし(約pH 6)、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

)、濃縮して、2-メチル-2-(3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸を白色固体として得た(3.60g, 85%)。この化合物を精製なしに使用し、一般手順Iに従って中間体5と反応させて、標題化合物をオフホワイト色の固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39~7.34(m, 2H)、7.29~7.23(m, 2H)、7.13~7.12(d, J=7.5Hz, 1H)、7.06~7.022(m, 2H)、6.92~6.90(m, 1H)、4.78(s, 1H)、4.17(s, 1H)、3.76~3.47(m, 8H)、2.94~2.44(m, 6H)、2.18(m, 1H)、1.71~1.48(m, 10H)、1.36~1.21(m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.5、157.3、157.0、156.7、149.4、137.0、130.3、130.1、121.7、120.7、119.8、117.6、117.3、116.7、66.8、58.7、54.7、52.8、48.2、45.3、42.6、39.5、36.5、31.0、29.7、26.0、24.4、23.9 ppm。純度:>97%(214および254nm) LCMS; 保持時間:1.78分; (M+H<sup>+</sup>) 521.3。

#### 【1081】

##### 〔実施例277〕

1-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸(実施例276に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39~7.34(m, 2H)、7.28~7.27(m, 2H)、7.13~7.12(d, J=7.5Hz, 1H)、7.06~7.02(m, 2H)、6.92~6.91(m, 1H)、4.73(s, 1H)、4.14(s, 1H)、3.77~3.46(m, 8H)、2.75~2.49(m, 6H)、1.95~1.60(m, 8H)、1.42~1.26(m, 6H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.6、157.4、156.9、156.7、149.4、137.0、130.2、130.2、121.6、120.7、119.7、117.7、117.2、116.7、66.8、63.6、54.7、52.2、46.5、46.3、30.7、30.5、30.1、24.9、23.1、22.4 ppm。純度:>99%(214および254nm) LCMS; 保持時間:1.76分; (M+H<sup>+</sup>) 507.3。

#### 【1082】

##### 〔実施例278〕

1-アザ-ビスクロ[3.2.2]ノナン-4-イル2-(3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸(実施例276に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35~7.28(m, 2H)、7.19~7.04(m, 5H)、6.87~6.87(m, 1H)、5.10(s, 1H)、4.77(m, 1H)、3.76~3.45(m, 8H)、3.09~2.46(m, 6H)、2.18~1.31(m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.6、157.7、156.3、154.1、149.7、137.0、130.0、129.7、121.4、120.4、119.5、117.3、117.0、116.4、78.0、66.8、55.0、51.5、48.0、44.9、42.5、33.4、30.3、30.2、29.3、29.4、24.6、21.9 ppm。純度:>99%(214および254nm) LCMS; 保持時間:1.40分; (M+H<sup>+</sup>) 508.3。

#### 【1083】

##### 〔実施例279〕

10

20

30

40

50

キヌクリジン-3-イル-2-(3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

一般手順 I、ならびに出発材料 2-メチル-2-(3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸(実施例 276 に記載の通り製造した)およびキヌクリジン-3-オールを使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37~7.28 (m, 2H)、7.20~7.03 (m, 5H)、6.86~6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H)、5.19 (s, 1H)、4.61 (m, 1H)、3.75~3.16 (m, 8H)、2.83~2.37 (m, 6H)、1.95~1.12 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.6、157.6、156.3、154.4、149.7、137.0、130.1、129.7、121.431、120.4、119.5、117.2、117.0、116.3、70.9、66.8、55.5、55.0、48.1、47.2、46.4、42.5、30.5、29.5、29.3、25.3、24.5、19.5 ppm。純度:>97% (214 および 254 nm) LCMS; 保持時間: 1.39 分; (M+H<sup>+</sup>) 494.2。

#### 【1084】

〔実施例 280〕

1-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イル)尿素

エチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートをエチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートと交換し、3-ヒドロキシ安息香酸を 4-ヒドロキシ安息香酸と交換し、実施例 276 に概説した反応順序を使用して、2-メチル-2-(4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順 I に従って反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51~7.49 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.42~7.40 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.05~7.00 (m, 4H)、4.82 (s, 1H)、4.21 (s, 1H)、3.72~3.48 (m, 8H)、2.78~2.51 (m, 6H)、1.86~1.89 (m, 1H)、1.72~1.65 (m, 1H)、1.64~1.62 (d, J=8.0 Hz, 6H)、1.49~1.40 (m, 2H)、1.37 (s, 3H)、1.31~1.25 (m, 1H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.0、158.7、156.9、155.2、142.4、129.8、129.2、127.0、119.5、118.2、66.8、63.4、54.4、52.1、46.5、46.2、30.7、30.4、24.9、22.9、22.2 ppm。純度:>100% LCMS (214 および 254 nm) LCMS; 保持時間: 1.73 分; (M+H<sup>+</sup>) 507.3。

#### 【1085】

〔実施例 281〕

1-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-3-(2-(4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イル)尿素

一般手順 I、ならびに出発材料 2-メチル-2-(4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸(実施例 280 に記載の通り製造した)および中間体 5 を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52~7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.42~7.41 (d, J=7.5 Hz, 2H)、7.04~7.01 (m, 4H)、4.90 (s, 1H)、4.29 (s, 1H)、3.72~3.57 (m, 8H)、2.97~2.56 (m, 6H)、2.23 (m, 1H)、1.75~1.55 (m, 10H)、1.42~1.24 (m, 5H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.0、158.7、156.951、155.2、142.7、129.8、129.2、127.0



0、119.4、118.3、66.8、58.4、54.4、52.8、48.4、45.2、39.0、36.3、31.0、30.0、26.1、24.0、23.5 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.72分；(M+H<sup>+</sup>) 521.3。

**【1086】**

〔実施例282〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル2-(4-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4-(4-(モルホリン-4-カルボニル) フェノキシ) フェニル) プロパン酸 (実施例280に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42~7.38 (m, 4H)、7.03~6.98 (m, 4H)、5.15 (s, 1H)、4.83 (m, 1H)、3.72~3.49 (m, 8H)、3.12~2.97 (m, 6H)、2.24~1.68 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3、158.8、154.9、153.7、142.5、129.7、129.2、126.4、119.1、118.2、66.9、55.0、51.0、47.3、45.3、32.5、30.6、29.4、28.7、22.9、20.0 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.72分；(M+H<sup>+</sup>) 508.3。

**【1087】**

〔実施例283〕

キヌクリジン-3-イル2-(4-(4-(ジメチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イルカルバメート

エチル2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートをエチル2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートと交換し、3-ヒドロキシ安息香酸を4-ヒドロキシ安息香酸と交換し、モルホリンをジメチルアミン塩酸塩と交換し、実施例276に概説した反応順序を使用して、2-(4-(4-(ジメチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Iに従って反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42~7.37 (m, 4H)、6.99~6.96 (m, 4H)、5.24 (s, 1H)、4.65~4.62 (m, 1H)、3.17~3.02 (m, 7H)、2.88~2.61 (m, 5H)、1.99~1.39 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2、158.5、154.9、154.5、142.6、130.8、129.1、126.3、119.1、117.9、70.8、55.5、54.9、47.3、46.3、39.7、35.5、29.6、25.3、24.4、19.4 ppm。純度：>97% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.89分；(M+H<sup>+</sup>) 452.3。

**【1088】**

〔実施例284〕

N,N-ジメチル-4-(4-(2-(3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル) ウレイド) プロパン-2-イル) フェノキシ) ベンズアミド

一般手順I、ならびに出発材料2-(4-(4-(ジメチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸 (実施例283に記載の通り製造した) および中間体1を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.02~6.99 (m, 4H)、5.00 (s, 1H)、4.48 (s, 1H)、3.11~3.04 (m, 6H)、2.78~2.62 (m, 6H)、1.72 (m, 1H)、1.72~1.68 (m, 1H)、1.62~1.60 (m, 6H)、1.49~1.46 (m, 2H)、1.38 (s, 3H)、1.32~1.25 (m, 1H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2、158.4、157.0、1

55.3、142.4、130.9、129.1、127.0、119.4、118.1、63.1、54.4、52.0、46.5、46.2、39.8、35.5、30.6、30.6、30.4、24.9、22.8、22.1 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.22分；(M+H<sup>+</sup>) 465.2。

**【1089】**

## 〔実施例285〕

N, N-ジメチル-4-(4-(2-(3-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル) ウレイド) プロパン-2-イル) フェノキシ) ベンズアミド

一般手順I、ならびに出発材料2-(4-(4-(ジメチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸 (実施例283に記載の通り製造した) および中間体5を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.43~7.41 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.38~7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.97~6.94 (m, 4H)、5.35 (s, 1H)、4.79 (s, 1H)、3.07~2.68 (m, 12H)、2.21 (m, 1H)、1.68~1.28 (m, 15H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2、158.5、157.1、155.1、143.0、130.7、129.03、126.9、119.243、118.078、58.253、54.305、52.771、48.292、45.203、39.738、38.770、36.243、35.5、30.8、30.2、26.1、23.9、23.3 ppm。純度：>96% LCMS (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.23分；(M+H<sup>+</sup>) 479.3。

**【1090】**

## 〔実施例286〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル-2-(4-(4-(ジメチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-(4-(4-(ジメチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸 (実施例283に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.43~7.38 (m, 4H)、7.02~6.98 (m, 4H)、5.08 (s, 1H)、4.82~4.78 (m, 1H)、3.11~2.75 (m, 12H)、2.09~1.55 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2、158.5、154.9、154.1、142.7、130.8、129.1、126.4、119.0、118.1、77.9、54.8、51.6、48.1、45.0、39.7、35.5、33.5、30.3、29.6、24.5、21.9 ppm。純度：>98% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.73分；(M+H<sup>+</sup>) 466.3。

**【1091】**

## 〔実施例287〕

キヌクリジン-3-イル-2-(4-(4-(ジメチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イルカルバメート

モルホリンをジメチルアミン塩酸塩と交換し、実施例276に概説した反応順序を使用して、2-(3-(3-(ジメチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Iに従って反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.34 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.21 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.18~7.17 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.13~7.10 (m, 2H)、7.04~7.00 (m, 2H)、6.86 (m, 1H)、5.20 (s, 1H)、4.62 (m, 1H)、3.16~2.33 (m, 12H)、1.96~1.36 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.8、157.4、156.6、154.4、149.6、138.0、129.9、130.0、121.

5、120.2、119.4、117.2、117.1、116.2、71.0、55.5、55.1、47.3、46.4、39.5、35.3、29.5、25.3、24.5、19.5 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.82分；(M+H<sup>+</sup>) 452.3。

**【1092】**

〔実施例288〕

1-アザービシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル2-(3-(3-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-(3-(3-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (実施例287に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34~7.28 (m, 2H)、7.18~7.10 (m, 3H)、7.04~7.02 (m, 2H)、6.87~6.85 (m, 1H)、5.11 (s, 1H)、4.78~4.75 (m, 1H)、3.09~2.63 (m, 12H)、2.03~1.18 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.8、157.4、156.5、154.106、149.7、138.0、129.8、129.7、124.8、121.5、120.2、119.3、117.2、116.2、78.1、55.0、51.6、48.1、45.0、39.5、35.3、33.5、30.4、30.2、29.5、29.4、24.6、21.9 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間；1.39分；(M+H<sup>+</sup>) 466.3。

**【1093】**

〔実施例289〕

N,N-ジメチル-3-(3-(2-(3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)フェノキシ)ベンズアミド

一般手順I、ならびに出発材料2-(3-(3-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (実施例287に記載の通り製造した) および中間体1を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38~7.33 (m, 2H)、7.28~7.21 (m, 2H)、7.15~7.13 (d, J=7.5 Hz, 1H)、7.04~7.03 (m, 2H)、6.93~6.91 (m, 1H)、4.82 (br s, 1H)、4.30 (br s, 1H)、3.10 (s, 3H)、2.99 (s, 3H)、2.72~2.47 (m, 6H)、1.83~1.60 (m, 8H)、1.46~1.23 (m, 6H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.8、157.2、157.0、156.8、149.5、138.0、130.2、130.0、121.6、120.6、119.6、117.6、117.1、116.5、63.4、54.7、52.1、46.5、46.3、39.5、35.3、30.7、30.5、30.0、24.9、23.0、22.2 ppm。純度：>97% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.83分；(M+H<sup>+</sup>) 465.4。

**【1094】**

〔実施例290〕

N,N-ジメチル-4-(4-(2-(3-(4-メチル-1-アザービシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)フェノキシ)ベンズアミド

一般手順I、ならびに出発材料2-(3-(3-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (実施例287に記載の通り製造した) および中間体5を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37~7.31 (m, 2H)、7.28~7.25 (m, 1H)、7.21 (t, J=2.0 Hz, 1H)、7.14~7.12 (d, J=7.5 Hz, 1H)、7.04~7.01 (m, 2H)、6.91~6.89 (m, 1H)、4.91 (s, 1H)、4.32 (s, 1H)、3.08 (s, 3H)、2.98 (s, 3H)、2.90~2.74 (m, 4H)、2.59~2.44 (m, 2H)、2.18~2.17 (m, 1H)、

1.69~1.21 (m, 15H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8、157.1、157.1、156.8、149.5、138.0、130.2、130.0、121.7、120.6、119.6、117.5、117.2、116.5、58.6、54.7、52.8、48.1、45.3、39.5、39.4、36.4、35.3、30.8、29.8、26.0、24.3、23.8 ppm. 純度：>99% (214および254nm) LCMS; 保持時間：1.77分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 479.4。

#### 【1095】

##### 〔実施例291〕

キヌクリジン-3-イル2-(4-(4-(メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

10

エチル2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートをエチル2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートと交換し、3-ヒドロキシ安息香酸を4-ヒドロキシ安息香酸と交換し、モルホリンをメチルアミン塩酸塩と交換し、実施例276に概説した反応順序を使用して、2-メチル-2-(4-(4-(メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Iに従って反応させて、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H)、7.42 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H)、7.02~6.99 (m, 4H)、6.15 (s, 1H)、5.13 (s, 1H)、4.67~4.64 (m, 1H)、3.19~2.70 (m, 9H)、1.97~1.38 (m, 11H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6、160.2、154.6、154.4、142.8、129.1、128.8、126.4、119.3、117.8、71.0、55.5、54.9、47.2、46.3、30.9、29.6、26.8、25.3、24.4、19.5 ppm. 純度：>99% (214および254nm) LCMS; 保持時間：1.75分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 438.3。

20

#### 【1096】

##### 〔実施例292〕

1-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル2-(4-(4-(メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

30

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4-(4-(メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸(実施例291に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75~7.73 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H)、7.41~7.40 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H)、7.00~6.98 (m, 4H)、6.17 (br s, 1H)、5.09 (s, 1H)、4.81~4.77 (m, 1H)、3.11~2.73 (m, 9H)、2.10~1.521 (m, 13H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6、160.2、154.5、143.0、129.1、128.7、126.4、119.3、117.8、78.2、54.8、51.7、48.2、45.0、33.6、30.6、29.7、26.8、24.8、22.2 ppm. 純度：>99% (214および254nm) LCMS; 保持時間：1.19分; ( $\text{M}+1$ ) 452.2。

40

#### 【1097】

##### 〔実施例293〕

N-メチル-4-(4-(2-(3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)フェノキシ)ベンズアミド

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4-(4-(メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸(実施例291に記載の通り製造した)および中間体1を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77~7.75 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H)、7.53~7.51 (d,  $J=8.5$

50

5 Hz, 2H)、7.06~7.00 (m, 4H)、6.15 (br s, 1H)、4.73 (br s, 1H)、4.12 (br s, 1H)、3.03~3.02 (d, J=5.0 Hz, 3H)、2.79~2.52 (m, 6H)、1.86~1.64 (m, 8H)、1.49~1.22 (m, 6H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5、159.9、156.8、155.3、142.1、129.4、128.8、127.2、119.7、118.0、63.6、54.5、52.2、46.5、46.3、30.8、30.7、30.3、26.9、24.9、23.0、22.3 ppm. 純度：>99% (214および254 nm) LCMS; 保持時間：1.18分; (M+1) 451.2。

#### 【1098】

##### 〔実施例294〕

N-メチル-4-(4-(2-(3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)フェノキシ)ベンズアミド

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(4-(4-(メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸(実施例291に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77~7.75 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.55~7.53 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.07~7.05 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.03~7.01 (d, J=9.0 Hz, 2H)、6.17 (m, 1H)、4.67 (s, 1H)、4.03 (s, 1H)、3.03~3.02 (d, J=4.5 Hz, 3H)、2.95~2.83 (m, 4H)、2.58~2.38 (m, 2H)、2.19 (m, 1H)、1.75~1.51 (m, 10H)、1.42~1.19 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5、159.8、156.8、155.5、142.0、129.5、128.8、127.2、119.7、118.1、58.7、54.4、52.8、48.2、45.4、39.5、36.5、31.3、29.8、26.9、26.0、24.3、23.8 ppm. 純度：>96% (214および254 nm) LCMS; 保持時間：1.19分; (M+1) 465.2。

#### 【1099】

##### 〔実施例295〕

2-(3-(3-(メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

モルホリンをメチルアミン塩酸塩と交換し、実施例276に概説した反応順序を使用して、2-メチル-2-(3-(3-(メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン酸を製造した。この中間体およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Iに従って反応させて、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H)、7.60~7.59 (d, J=7.5 Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.47~7.44 (m, 2H)、7.33 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.15~7.09 (m, 2H)、6.98~6.83 (m, 2H)、4.40 (m, 1H)、2.98~2.37 (m, 9H)、1.76~1.24 (m, 11H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9、157.8、156.2、154.6、149.1、136.6、129.9、121.8、121.2、120.6、117.7、116.4、115.7、115.5、71.0、55.3、47.2、46.4、29.7、26.8、25.3、24.4、19.4 ppm. 純度：>99% (214および254 nm) LCMS; 保持時間：1.20分; (M+H<sup>+</sup>) 438.2。

#### 【1100】

##### 〔実施例296〕

N-メチル-3-(3-(2-(3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)フェノキシ)ベンズアミド

一般手順I、ならびに出発材料2-メチル-2-(3-(3-(メチルカルバモイル)

フェノキシ) フェニル) プロパン酸 (実施例 295 に記載の通り製造した) および中間体 1 を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60~7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.36 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.26~7.13 (m, 5H)、6.90~6.88 (d, J=7.5 Hz, 1H)、4.78 (br s, 1H)、4.23 (br s, 1H)、2.95~2.94 (d, J=4.5 Hz, 3H)、2.69~2.32 (m, 6H)、1.95 (m, 2H)、1.64 (s, 3H)、1.60 (s, 3H)、1.45~1.41 (m, 2H)、1.33 (s, 3H)、1.24~1.18 (m, 1H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8、157.2、156.9、156.9、149.4、136.7、130.2、130.0、122.4、121.8、120.9、117.4、116.6、116.2、63.7、54.8、52.0、46.7、46.1、30.8、30.3、29.8、26.9、24.7、22.9、22.2 ppm。純度:>99% (214 および 254 nm) LCMS; 保持時間: 1.79 分; (M+H<sup>+</sup>) 451.3。

**【1101】**

## 〔実施例 297〕

N-メチル-3-(3-(2-(3-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル) ウレイド) プロパン-2-イル) フェノキシ) ベンズアミド

一般手順 I、ならびに出発材料 2-メチル-2-(3-(3-(メチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) プロパン酸 (実施例 295 に記載の通り製造した) および中間体 5 を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69~7.67 (m, 2H)、7.44 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.37~7.33 (m, 2H)、7.24~7.21 (m, 3H)、6.90~6.88 (dd, J=8.0 および 2.0 Hz, 1H)、4.82 (s, 1H)、4.31 (s, 1H)、2.91~2.81 (m, 7H)、2.48~2.18 (m, 2H)、1.76~1.49 (m, 9H)、1.37~1.22 (m, 7H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7、157.2、156.9、156.6、149.3、136.5、130.3、130.2、122.9、122.0、120.5、117.0、117.0、115.7、58.4、54.8、52.8、49.0、44.7、39.3、36.4、32.1、28.7、27.0、26.4、24.5、23.8 ppm。純度:>98% (214 および 254 nm) LCMS; 保持時間: 1.74 分; (M+H<sup>+</sup>) 465.4。

**【1102】**

## 〔実施例 298〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル 2-(3-(3-(メチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イルカルバメート

一般手順 I、ならびに出発材料 2-メチル-2-(3-(3-(メチルカルバモイル) フェノキシ) フェニル) プロパン酸 (実施例 295 に記載の通り製造した) および中間体 3 を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55~7.54 (m, 1H)、7.41~7.35 (m, 2H)、7.19~6.78 (m, 6H)、5.10 (s, 1H)、4.65 (m, 1H)、3.04~2.70 (m, 9H)、1.96~1.43 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7、158.0、156.0、154.3、149.1、136.4、129.9、121.7、121.1、120.7、117.8、116.8、115.2、78.2、55.2、51.5、47.9、44.9、33.4、30.4、29.8、29.7、26.8、24.6、21.9 ppm。純度:>97% (214 および 254 nm) LCMS; 保持時間: 1.77 分; (M+H<sup>+</sup>) 452.3。

**【1103】**

## 〔実施例 299〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル 2-(4-(4-(ピペリジン-1

10

20

30

40

50

ーカルボニル) フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イルカルバメート

エチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートをエチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートと交換し、3-ヒドロキシ安息香酸を4-ヒドロキシ安息香酸と交換し、モルホリンをピペリジンと交換し、実施例 276 に概説した反応順序を使用して、2-メチル-2-(4-(4-(ピペリジン-1-カルボニル) フェノキシ) フェニル) プロパン酸を製造した。この化合物および中間体 3 を、一般手順 I に従って反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39~7.37 (m, 4H)、7.00~6.97 (m, 4H)、5.11 (s, 1H)、4.80~4.76 (m, 1H)、3.70~3.41 (m, 4H)、3.09~2.72 (m, 6H)、2.16 (m, 1H)、2.04~1.55 (m, 18H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9、158.4、154.9、154.2、142.7、131.0、128.8、126.4、119.0、118.1、78.4、54.8、51.7、49.0、48.1、45.0、43.3、33.6、30.6、29.6、26.3、25.9、24.8、24.6、22.1 ppm。純度:>96% (214 および 254 nm) LCMS; 保持時間: 1.49 分; (M+H<sup>+</sup>) 506.3。

【1104】

〔実施例 300〕

1-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)-3-(2-(4-(4-(ピペリジン-1-カルボニル) フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イル) 尿素

一般手順 I、ならびに出発材料 2-メチル-2-(4-(4-(ピペリジン-1-カルボニル) フェノキシ) フェニル) プロパン酸 (実施例 299 に記載の通り製造した) および中間体 5 を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48~7.47 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.39~7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.02~6.99 (m, 4H)、4.94 (s, 1H)、4.29 (s, 1H)、3.69~3.39 (m, 4H)、2.93~2.43 (m, 6H)、2.17 (m, 1H)、1.70~1.35 (m, 21H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9、158.2、156.9、155.6、142.2、131.2、128.8、127.0、119.3、118.3、58.6、54.4、52.8、48.9、48.2、45.4、43.0、39.4、36.5、31.0、30.0、26.2、26.0、24.5、24.3、23.8 ppm。純度:>97% (214 および 254 nm) LCMS; 保持時間: 1.34 分; (M+H<sup>+</sup>) 519.3。

【1105】

〔実施例 301〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル 2-(4-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イルカルバメート

エチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートをエチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートと交換し、3-ヒドロキシ安息香酸を4-ヒドロキシ安息香酸と交換し、モルホリンを 4,4-ジフルオロピペリジンと交換し、実施例 276 に概説した反応順序を使用して、2-(4-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル) フェノキシ) フェニル)-2-メチルプロパン酸を製造した。この化合物および中間体 3 を、一般手順 I に従って反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40~7.38 (m, 4H)、7.02~6.91 (m, 4H)、5.19 (s, 1H)、4.80~4.78 (m, 1H)、3.84~3.73 (m, 4H)、3.22~2.75 (m, 6H)、2.17~1.47 (m, 17H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.2、159.1、154.6、153.9、142.8、129.5、129.0、126

. 4、121.5 (t,  $J=241\text{ Hz}$ )、119.2、118.1、78.0、54.9、51.2、47.7、45.1、34.4、33.0、29.5、23.7、20.9 ppm。純度： $>98\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.92分； $(M+H^+)$  542.4。

**【1106】**

## 〔実施例302〕

1-(2-(4-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素

一般手順I、ならびに出発材料2-(4-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェノキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸(実施例301に記載の通り製造した)および中間体5を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49~7.47 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.40~7.38 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.01~6.99 (m, 4H)、5.09 (s, 1H)、4.44 (s, 1H)、3.82~3.71 (m, 4H)、2.95~2.52 (m, 6H)、2.20~1.97 (m, 5H)、1.74~1.23 (m, 15H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2、158.9、156.9、155.2、142.6、129.7、129.0、127.1、121.4 (t,  $J=241\text{ Hz}$ )、119.5、118.3、58.5、54.4、52.8、48.3、45.2、39.1、36.4、34.2、31.0、30.0、26.1、24.1、23.6 ppm。純度： $>99\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.84分； $(M+H^+)$  555.4。

**【1107】**

## 〔実施例303〕

1-(2-(4-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素

エチル2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートをエチル2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエートと交換し、3-ヒドロキシ安息香酸を4-ヒドロキシ安息香酸と交換し、モルホリンを3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩と交換し、実施例276に概説した反応順序を使用して、2-(4-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェノキシ)フェニル)-2-メチルプロパン酸を製造した。この化合物および中間体5を、一般手順Iに従って反応させて、標題化合物を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66~7.63 (m, 2H)、7.55~7.53 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 2H)、7.06~7.01 (m, 4H)、4.56 (t,  $J=12.0\text{ Hz}$ , 4H)、3.08~2.76 (m, 5H)、2.31 (m, 1H)、1.79~1.61 (m, 11H)、1.44~1.27 (m, 6H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.9、170.2、160.4、156.7、154.9、130.1、127.2、126.6、119.9、117.9、115.3、71.6、58.4、54.4、52.9、48.6、45.0、36.2、31.1、30.0、26.1、23.0 ppm。純度： $>98\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.30分； $(M+H^+)$  527.3。

**【1108】**

## 〔実施例304〕

キヌクリジン-3-イル2-(4-(4-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

攪拌した2-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-アミン(1.00 g、4.67 mmol)の塩化メチレン(10 mL)溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(6.10 g、27.9 mmol)およびトリエチルアミン(1.3 mL、9.3 mmol)を添加した。混合物を終夜攪拌し、次に濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュク



ロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル勾配を使用して精製して、tert-ブチル（2-（4-ブロモフェニル）プロパン-2-イル）カルバメートを淡黄色固体として得た（1.25 g、85%）。攪拌し、冷却した（-78℃）この化合物（1.80 g、5.75 mmol）のテトラヒドロフラン（320 mL）溶液に、1.6 Mのn-ブチルリチウムのヘキサン（5.4 mL、8.6 mmol）溶液を添加した。-78℃で1時間攪拌した後、二酸化炭素ガスを、反応物中に1.5時間かけてゆっくり発泡させた。次に、混合物を-10℃に温め、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルと水に分離した。水相を、1 N塩酸を添加することによって酸性にし、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮して、4-（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン-2-イル）安息香酸を白色固体として得た（1.20 g、75%）。攪拌したこの中間体（1.20 g、4.30 mmol）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に、カルボニルジイミダゾール（1.05 g、6.44 mmol）を添加し、1時間後、1-フェニルピペラジン（1.05 g、6.44 mmol）を添加した。反応物をさらに2時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、順に、クエン酸水溶液、水および炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン／酢酸エチル勾配を使用して精製して、tert-ブチル（2-（4-（4-フェニルピペラジン-1-カルボニル）フェニル）プロパン-2-イル）カルバメートを白色固体として得た（1.23 g、68%）。攪拌したこの化合物（1.20 g、2.84 mmol）の塩化メチレン（8 mL）溶液に、トリフルオロ酢酸（5 mL）を添加した。2時間後、反応物を濃縮し、4 N水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルに分離した。有機層をさらなる酢酸エチル抽出物と混合し、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮して、（4-（2-アミノプロパン-2-イル）フェニル）（4-フェニルピペラジン-1-イル）メタノンを白色固体として得た（0.850 g、93%）。攪拌したこの中間体（0.200 g、0.618 mmol）の水（3 mL）および濃塩酸（0.3 mL）中懸濁液に、トルエン（3 mL）を添加した。混合物を冷却し（0℃）、同時にトリホスゲン（0.275 g、0.928 mmol）のトルエン（3 mL）溶液および飽和重炭酸ナトリウム水溶液（5 mL）で1時間かけて処理した。添加した後、反応物をさらに30分間攪拌し、その後上層のトルエン層を除去し、乾燥させた（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）。同時に、攪拌したキヌクリジン-3-オール（0.200 g、0.573 mmol）のテトラヒドロフラン（2 mL）溶液を、水素化ナトリウム（鈹物油中60%分散液；0.046 g、1.15 mmol）で処理した。この混合物を1時間攪拌し、次に粗製イソシアネートのトルエン溶液に添加した。反応物を終夜攪拌し、塩化アンモニウム水溶液（10 mL）を添加することによってクエンチし、4：1（v/v）クロロホルム／イソプロパノールで抽出した。混合抽出物を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮した。残留物を、逆相シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た（0.110 g、37%）。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.48~7.42（m, 4H）、7.32~7.28（m, 2H）、6.96~6.91（m, 3H）、5.18（s, 1H）、4.65~4.63（m, 1H）、3.94~3.64（m, 4H）、3.20~2.71（m, 9H）、2.32~1.86（m, 3H）、1.68~1.42（m, 9H）ppm。<sup>13</sup>C NMR（125 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 170.3、154.5、150.9、148.9、133.8、129.2、127.3、125.0、120.6、116.7、71.1、55.6、55.2、49.7、47.3、46.4、42.2、29.6、25.4、24.5、19.5 ppm。純度：>99%（214および254 nm）LCMS；保持時間：1.25分；（M+1）477.2。

# 【1109】

## 〔実施例305〕

N-（2-（4-（4-（メチルカルバモイル）フェノキシ）フェニル）プロパン-2-イル）-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド

キヌクリジン-3-オールを中間体3と交換し、実施例304に概説した反応順序を使

用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47~7.46 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H)、7.43~7.41 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H)、7.32~7.29 (m, 2H)、6.96~6.91 (m, 3H)、5.11 (s, 1H)、4.80~4.77 (m, 1H)、3.94~3.65 (m, 4H)、3.25~2.76 (m, 10H)、2.07~1.55 (m, 13H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4、154.1、150.9、149.0、133.7、129.3、127.3、125.0、120.6、116.7、78.4、55.1、51.7、50.0、48.2、45.0、42.2、33.6、30.6、29.7、29.5、24.8、22.1 ppm。純度： $>98\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.25分； $(\text{M}+\text{H}^+)$  491.2。

10

## 【1110】

## 〔実施例306〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4-(4-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)プロパン-2-イル)尿素

キヌクリジン-3-オールを中間体2と交換し、実施例304に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52~7.50 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H)、7.43~7.42 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.32~7.29 (m, 2H)、6.96~6.92 (m, 3H)、5.11 (s, 1H)、4.54 (br s, 1H)、3.94~3.63 (m, 4H)、3.27~3.13 (m, 4H)、2.77~2.69 (m, 6H)、2.03~1.80 (m, 3H)、1.69~1.30 (m, 10H)、0.73 (t,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 3H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2、156.6、150.8、149.4、133.9、129.3、127.4、125.6、120.7、116.8、62.9、54.7、49.7、47.7、46.7、46.6、42.2、30.5、28.1、22.6、22.3、8.0 ppm。純度： $>99\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.16分； $(\text{M}+\text{H}^+)$  504.3。

20

## 【1111】

## 〔実施例307〕

キヌクリジン-3-イル2-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

30

攪拌した5-ブロモピリジン-2-オール (3.00 g、17.2 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、1-クロロ-2-メトキシエタン (2.45 g、26.0 mmol) および炭酸カリウム (4.80 g、34.7 mmol) を添加した。反応物を終夜90℃で8時間加熱し、室温に冷却し、水で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、5-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジンを淡黄色固体として得た (1.70 g、43%)。この化合物およびエチル2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートを、一般手順Fに従って反応させて、エチル2-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパノエートを生成した。攪拌したこの中間体 (0.800 g、2.43 mmol) の1:1 (v/v) 水/メタノール (10 mL) 溶液に、固体水酸化ナトリウム (0.300 g、7.50 mmol) を添加した。88℃で2時間加熱した後、反応物を濃縮し、水に溶解した。溶液を1N塩酸で酸性にし (約pH6)、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸を黄色固体として得た (0.600 g、78%)。この化合物を精製なしに使用し、一般手順Iに従ってキヌクリジン-3-オールと反応させて、標題化合物を黄色固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63~7.61 (dd,  $J=9.0\text{ Hz}$  および  $2.0\text{ Hz}$

40

50

, 1H)、7.57~7.57 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.47~7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.39~7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H)、6.66~6.64 (d, J=9.0 Hz, 1H)、5.20 (s, 1H)、4.64~4.63 (m, 1H)、4.19 (t, J=5.0 Hz, 1H)、3.71 (t, J=5.0 Hz, 1H)、3.34 (s, 1H)、3.17~2.62 (m, 6H)、2.18~1.40 (m, 11H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.9、154.4、146.0、139.4、136.3、134.9、125.8、125.5、120.5、119.2、71.0、70.4、59.0、55.6、55.0、50.0、47.4、46.4、30.9、29.6、25.4、24.6、19.5 ppm. 純度: >96% (214および254 nm) LCMS; 保持時間: 1.66分; (M+H<sup>+</sup>) 440.3.

### 【1112】

#### 〔実施例308〕

キヌクリジン-3-イル2-(4-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

攪拌した6-クロロピリジン-3-オール (3.00 g、23.0 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、1-クロロ-2-メトキシエタン (3.30 g、34.5 mmol)、炭酸カリウム (6.40 g、46.0 mmol) およびヨウ化カリウム (0.200 g、1.20 mmol) を添加した。反応物を100℃で終夜加熱し、室温に冷却し、水で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、2-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)ピリジンを黄色油として得た (3.80 g、88%)。この化合物 (0.570 g、3.00 mmol)、エチル2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエート (1.10 g、3.60 mmol)、炭酸カリウム (1.20 g、8.68 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.110 g、0.150 mmol) および5:1 (v/v) 1, 4-ジオキササン/水 (3 mL) をマイクロ波反応容器に入れた。反応物を攪拌し、マイクロ波照射の下で2時間加熱した (130℃)。冷却した後、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル溶出液を使用して精製して、エチル2-(4-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパノエートを黄色固体として得た (0.520 g、52%)。攪拌したこの中間体 (0.520 g、1.58 mmol) の水 (3 mL)、メタノール (4 mL) およびテトラヒドロフラン (4 mL) 混合物中溶液に、固体水酸化ナトリウム (0.253 g、6.32 mmol) を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮し、水に溶解した。溶液を1 N塩酸で酸性にし (約pH 6)、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-(4-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸を白色固体として得た (0.500 g、100%)。この化合物を精製なしに使用し、一般手順Iに従ってキヌクリジン-3-オールと反応させて、標題化合物を黄色固体として生成した。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33~8.32 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.82~7.80 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.57~7.55 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.41~7.40 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.22~7.20 (m, 1H)、5.24 (s, 1H)、4.55 (m, 1H)、4.13 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.71 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.39 (s, 3H)、3.09~1.97 (m, 7H)、1.90~0.99 (m, 10H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.5、154.0、150.0、147.1、137.5、137.4、126.4、125.1、122.1

10

20

30

40

50

、120.6、70.9、67.8、59.3、55.6、55.1、47.4、46.4、29.7、29.5、29.2、25.4、24.5、19.5 ppm。純度：>96% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.09分；(M+H<sup>+</sup>) 440.2。

### 【1113】

#### 〔実施例309〕

キヌクリジン-3-イル2-(3-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

エチル2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートをエチル2-メチル-2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパノエートと交換し、実施例304に概説した反応順序を使用して、2-(3-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸を製造した。この化合物を、一般手順Iに従ってキヌクリジン-3-オールと反応させて、標題化合物を生成した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41~8.41 (d, J=3.0 Hz, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.75~7.74 (d, J=11.5 Hz, 1H)、7.65~7.63 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.43~7.39 (m, 2H)、7.31~7.29 (dd, J=9.0 Hzおよび3.0 Hz, 1H)、5.20 (s, 1H)、4.62 (s, 1H)、4.21 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.79 (t, J=4.5 Hz, 2H)、3.48 (s, 3H)、3.17~2.45 (m, 6H)、2.03~0.99 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1、150.4、148.3、147.5、139.2、137.5、128.7、124.8、123.0、122.2、121.0、70.9、67.8、59.3、55.6、55.4、47.4、46.4、46.3、29.5、29.3、25.4、24.6、19.5 ppm。純度：>99% (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.89分；(M+H<sup>+</sup>) 440.3。

### 【1114】

#### 〔実施例310〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル2-(4-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-(4-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸(実施例308に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40~8.40 (d, J=2.8 Hz, 1H)、7.89~7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.64~7.62 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.48~7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.30~7.27 (m, 1H)、5.20 (s, 1H)、4.79~4.76 (m, 1H)、4.20 (t, J=4.4 Hz, 2H)、3.78 (t, J=4.4 Hz, 2H)、3.46 (s, 3H)、3.07~2.71 (m, 6H)、2.37 (m, 1H)、2.03~1.52 (m, 12H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.3、154.0、150.1、147.2、137.5、137.4、126.3、125.2、122.2、120.6、78.2、70.9、67.8、59.3、55.0、51.7、48.2、45.1、33.6、30.6、29.4、24.8、22.2 ppm。純度：>99% LCMS (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.10分；(M+H<sup>+</sup>) 454.2。

### 【1115】

#### 〔実施例311〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル2-(3-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート

一般手順I、ならびに出発材料2-(3-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-

2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸(実施例309に記載の通り製造した)および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41~8.41(d, J=3.0Hz, 1H)、8.00(s, 1H)、7.75~7.74(m, 1H)、7.65~7.63(d, J=8.5Hz, 1H)、7.41~7.40(m, 2H)、7.31~7.29(m, 1H)、5.16(s, 1H)、4.77(m, 1H)、4.22(t, J=4.5Hz, 2H)、3.80(t, J=4.5Hz, 2H)、3.48(s, 3H)、3.10~2.62(m, 6H)、2.16~1.53(m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.3、154.1、150.4、147.6、146.5、139.1、137.5、128.7、124.774、123.056、122.156、120.914、77.938、70.896、67.819、59.309、55.355、51.605、50.7、48.1、45.1、33.5、30.4、29.4、24.6、22.0 ppm。純度:>96%(214および254nm) LCMS; 保持時間:0.94分;(M+H<sup>+</sup>) 454.3。

#### 【1116】

##### 〔実施例312〕

キヌクリジン-3-イル(2-(3-(6-(3-メトキシプロポキシ)ピリダジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-イル)カルバメート

撈拌した3-メトキシ-1-プロパノール(5.0mL、52mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(300mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉍物油中60%分散液; 3.14g、78.4mmol)を添加した。2時間後、3,6-ジクロロピリダジン(7.79g、52.3mmol)を添加した。反応物を終夜室温で撈拌し、濃縮し、クロロホルムと水に分離した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、3-クロロ-6-(3-メトキシプロポキシ)ピリダジンを薄い黄色油として得た(8.05g、76%)。撈拌したこの化合物(1.77g、5.58mmol)、エチル2-メチル-2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパノエート(1.77g、5.58mmol)および炭酸カリウム(4.90g、35.5mmol)の4:1(v/v)N,N-ジメチルホルムアミド/水(75mL)中懸濁液を、その混合物に窒素を数分間発泡させることによって脱酸素した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.089g、0.127mmol)を添加し、反応物を100℃で6時間加熱した。この時点で反応物を濃縮し、酢酸エチルと水に分離した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、エチル2-(3-(6-(3-メトキシプロポキシ)ピリダジン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパノエートを無色油として得た(1.58g、87%)。撈拌したこの化合物(1.58g、4.41mmol)の1:1:1(v/v/v)テトラヒドロフラン/エタノール/水(30mL)溶液に、水酸化リチウム-水和物(0.925g、22.0mmol)を添加した。終夜加熱還流させた後、反応物を冷却し、濃縮した。残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1.0N塩酸(22mL)で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-(3-(6-(3-メトキシプロポキシ)ピリダジン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸を無色固体として得た(1.41g、97%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を薄い黄褐色の固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20~7.99(m, 2H)、7.91~7.76(m, 1H)、7.67~7.34(m, 3H)、7.30(d, J=9.2Hz, 1H)、4.53(t, J=6.4Hz, 2H)、4.47~4.34(m, 1H)、3.51(t, J=6.2Hz, 2H)、3.27(s, 3H)、3.11~2.15(m, 6

10

20

30

40

50

H)、2.13~1.10 (m, 13H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  163.9、154.8、154.6、149.0、135.6、128.6、127.8、125.8、124.0、122.8、117.6、70.0、68.5、64.1、57.9、55.3、54.5、46.9、45.9、29.4、28.6、25.2、24.2、19.2 ppm. 純度: 97.8%、98.7% (210および254nm) UPLCMS; 保持時間: 0.76分; (M+H<sup>+</sup>) 455.3。

#### 【1117】

##### 〔実施例313〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル (2-(3-(6-(3-メトキシプロポキシ) ピリダジン-3-イル) フェニル) プロパン-2-イル) カルバメート

10

一般手順H、ならびに出発材料2-(3-(6-(3-メトキシプロポキシ) ピリダジン-3-イル) フェニル)-2-メチルプロパン酸 (実施例312に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (d, J=9.3Hz, 1H)、8.06 (br s, 1H)、7.98~7.74 (m, 1H)、7.53 (br s, 1H)、7.46~7.35 (m, 2H)、7.30 (d, J=9.3Hz, 1H)、4.64~4.48 (m, 3H)、3.51 (t, J=6.3Hz, 2H)、3.27 (s, 3H)、3.01~2.36 (m, 6H)、2.04 (五重線, J=6.4Hz, 2H)、1.97~1.28 (m, 13H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  163.9、154.8、154.3、149.0、135.6、128.5、127.7、125.8、124.0、122.8、117.6、77.1、68.5、64.1、57.9、54.4、51.4、47.7、44.6、33.4、30.6、29.6、28.6、24.7、22.2 ppm. 純度: >99.9%、99.5% (210および254nm) UPLCMS; 保持時間: 0.76分; (M+H<sup>+</sup>) 469.4。

20

#### 【1118】

##### 〔実施例314〕

N-(2-(3-(6-(3-メトキシプロポキシ) ピリダジン-3-イル) フェニル) プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-カルボキサミド

30

一般手順H、ならびに出発材料2-(3-(6-(3-メトキシプロポキシ) ピリダジン-3-イル) フェニル)-2-メチルプロパン酸 (実施例312に記載の通り製造した) および中間体6を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.09 (d, J=9.3Hz, 1H)、8.07~8.03 (m, 1H)、7.82~7.71 (m, 1H)、7.48~7.34 (m, 2H)、7.29 (d, J=9.3Hz, 1H)、6.21 (br s, 1H)、4.53 (t, J=6.5Hz, 2H)、4.22~4.14 (m, 1H)、3.61~3.44 (m, 4H)、3.27 (s, 3H)、2.96~2.67 (m, 6H)、2.04 (五重線, J=6.4Hz, 2H)、1.95~1.81 (m, 2H)、1.66~1.49 (m, 8H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  163.9、155.4、155.0、150.4、135.3、128.3、127.7、125.9、123.5、122.8、117.6、68.5、64.1、57.9、57.5、54.8、46.6、45.9、41.5、30.2、28.6、27.0 ppm. 純度: >99.9%、99.1% (210および254nm) UPLCMS; 保持時間: 0.70分; (M+H<sup>+</sup>) 454.4。

40

#### 【1119】

##### 〔実施例315〕

キヌクリジン-3-イル (2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ) ピラジン-2-イル) フェニル) プロパン-2-イル) カルバメート

攪拌した3-メトキシ-1-プロパノール (3.2mL、34mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (200mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉍物油中60%分散液;

50

2.02 g、50.6 mmol) を添加した。30分後、2,5-ジクロロピラジン (5.03 g、33.7 mmol) を添加した。反応物を終夜室温で攪拌し、濃縮し、酢酸エチルと水に分離した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、2-クロロ-5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジンを無色油として得た (4.47 g、65%)。攪拌したこの化合物 (1.00 g、4.94 mmol)、エチル2-メチル-2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパノエート (1.73 g、5.43 mmol) および炭酸カリウム (4.78 g、34.6 mmol) の4:1 (v/v) N, N-ジメチルホルムアミド/水 (75 mL) 中懸濁液を、その混合物に窒素を数分間発泡させることによって脱酸素した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.087 g、0.124 mmol) を添加し、反応物を100℃で6時間加熱した。この時点で反応物を濃縮し、酢酸エチルと水に分離した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。粗製物質を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、エチル2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパノエートを無色油として得た (1.37 g、77%)。攪拌したこの化合物 (1.37 g、3.81 mmol) の1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン/エタノール/水 (25 mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0.800 g、19.1 mmol) を添加した。終夜加熱還流させた後、反応物を冷却し、濃縮した。残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1.0 N塩酸 (19 mL) で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸を無色固体として得た (1.20 g、95%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を薄い琥珀色の固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H)、8.36 (br s, 1H)、8.03 (br s, 1H)、7.86~7.77 (m, 1H)、7.57 (br s, 1H)、7.49~7.32 (m, 2H)、4.44~4.35 (m, 3H)、3.49 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H)、3.26 (s, 3H)、3.06~2.23 (m, 6H)、2.00 (五重線,  $J=6.4$  Hz, 2H)、1.95~1.19 (m, 10H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  158.9、154.6、149.1、144.4、137.5、135.5、134.2、128.5、125.2、123.3、122.3、70.1、68.5、63.5、57.9、55.4、54.5、46.9、45.9、29.5、28.6、25.2、24.2、19.2 ppm。純度:>99.9%、98.7% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間:0.84分; ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 455.4。

#### 【1120】

##### 〔実施例316〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル (2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸 (実施例315に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.73 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H)、8.40~8.33 (m, 1H)、8.00 (br s, 1H)、7.85~7.76 (m, 1H)、7.52 (br s, 1H)、7.46~7.33 (m, 2H)、4.64~4.53 (s, 1H)、4.40 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H)、3.49 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H)、3.26 (s, 3H)、3.00~2.33 (m, 6H)、2.00 (五重線,  $J=6.5$  Hz, 2H)、1.95~1.26 (m, 13H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.8、154.2、149.0、144.5、137.5、135.5、134.2、128.5、125.2、123.3、122.4、77.1、68.5、63.5、57.9、54.4、51.4、47.9、44.7、33.5、30.6、29.7、29.5、28.6、24.7、22.2 ppm。純度：>99.9%、>99.9% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.85分；(M+H<sup>+</sup>) 469.4。

#### 【1121】

##### 〔実施例317〕

N-(2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド

10

一般手順H、ならびに出発材料2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸(実施例315に記載の通り製造した)および中間体6を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72(d, J=1.4 Hz, 1H)、8.35(d, J=1.4 Hz, 1H)、7.98(s, 1H)、7.80~7.74(m, 1H)、7.37(d, J=4.8 Hz, 2H)、6.19(br s, 1H)、4.39(t, J=6.5 Hz, 2H)、4.18(s, 1H)、3.49(t, J=6.2 Hz, 4H)、3.26(s, 3H)、3.04~2.66(m, 6H)、2.00(五重線, J=6.4 Hz, 2H)、1.95~1.82(m, 2H)、1.66~1.49(m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.8、155.4、150.4、144.7、137.4、135.3、134.1、128.3、125.2、122.9、122.4、68.5、63.5、57.9、57.6、54.8、46.7、45.9、41.5、30.2、28.6、27.0 ppm。純度：95.4%、97.7% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.78分；(M+H<sup>+</sup>) 454.4。

20

#### 【1122】

##### 〔実施例318〕

キヌクリジン-3-イル(2-(3-(6-エトキシピリダジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-イル)カルバメート

30

3-メトキシ-1-プロパノールをエタノールと交換し、実施例312に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17~8.02(m, 2H)、7.87~7.80(m, 1H)、7.65~7.34(m, 3H)、7.28(d, J=9.3 Hz, 1H)、4.54(q, J=7.0 Hz, 2H)、4.45~4.33(m, 1H)、3.12~2.18(m, 6H)、2.05~1.10(m, 14H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.9、154.7、154.6、149.0、135.6、128.6、127.7、125.8、124.0、122.7、117.6、70.1、62.7、55.3、54.5、46.9、45.9、29.4、25.2、24.2、19.2、14.4 ppm。純度：>99.9%、99.5% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.78分；(M+H<sup>+</sup>) 411.3。

40

#### 【1123】

##### 〔実施例319〕

1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(3-(6-エトキシピリダジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-イル)カルバメート

3-メトキシ-1-プロパノールをエタノールと交換し、キヌクリジン-3-イルを中間体3と交換し、実施例312に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10(d, J=9.3 Hz, 1H)、8.07(br s, 1H)、7.86~7.79(m, 1H)、7.60~7.37(m, 3H)、7.28(d, J=9.3 Hz, 1H)、4.64~4.55(m

50



, 1 H)、4. 54 (q, J=7. 0 Hz, 2 H)、3. 01~2. 34 (m, 6 H)、1. 98~1. 21 (m, 3 H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163. 9、154. 7、154. 2、149. 1、135. 6、128. 5、127. 7、125. 8、123. 9、122. 8、117. 5、77. 1、62. 7、54. 4、51. 4、47. 6、44. 7、33. 4、30. 6、29. 6、24. 7、22. 1、14. 4 ppm。純度：>99. 9%、99. 4% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0. 79分; (M+H<sup>+</sup>) 425. 3。

#### 【1124】

##### 〔実施例320〕

キヌクリジン-3-イル (2- (4- (5- (3-メトキシプロポキシ) ピラジン-2-イル) フェニル) プロパン-2-イル) カルバメート 10

エチル2-メチル-2- (3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパノエートをエチル2-メチル-2- (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) フェニル) プロパノエートと交換し、実施例315に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 74 (d, J=1. 2 Hz, 1 H)、8. 35 (d, J=1. 3 Hz, 1 H)、7. 93 (d, J=7. 9 Hz, 2 H)、7. 56 (br s, 1 H)、7. 45 (d, J=7. 5 Hz, 2 H)、4. 55~4. 30 (m, 3 H)、3. 49 (t, J=6. 3 Hz, 2 H)、3. 26 (s, 3 H)、3. 08~2. 24 (m, 6 H)、2. 00 (五重線, J=6. 4 Hz, 2 H)、1. 92~1. 19 (m, 11 H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158. 8、154. 5、148. 9、144. 2、137. 3、134. 2、133. 7、125. 5、125. 2、70. 0、68. 5、63. 4、57. 9、55. 4、54. 3、46. 9、45. 9、29. 3、28. 6、25. 2、24. 2、19. 2 ppm。純度：>99. 9%、>99. 9% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0. 86分; (M+H<sup>+</sup>) 455. 4。 20

#### 【1125】

##### 〔実施例321〕

1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-イル (2- (4- (5- (3-メトキシプロポキシ) ピラジン-2-イル) フェニル) プロパン-2-イル) カルバメート 30

エチル2-メチル-2- (3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパノエートをエチル2-メチル-2- (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) フェニル) プロパノエートと交換し、キヌクリジン-3-オールを中間体3と交換し、実施例315に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 74 (d, J=1. 2 Hz, 1 H)、8. 35 (d, J=1. 3 Hz, 1 H)、7. 92 (d, J=8. 4 Hz, 2 H)、7. 51 (br s, 1 H)、7. 43 (d, J=8. 2 Hz, 2 H)、4. 65~4. 55 (m, 1 H)、4. 39 (t, J=6. 5 Hz, 2 H)、3. 49 (t, J=6. 3 Hz, 2 H)、3. 26 (s, 3 H)、3. 01~2. 41 (m, 6 H)、2. 00 (五重線, J=6. 4 Hz, 2 H)、1. 95~1. 30 (m, 13 H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158. 8、154. 2、148. 9、144. 2、137. 3、134. 2、133. 6、125. 4、125. 3、77. 1、68. 5、63. 4、57. 9、54. 2、51. 4、47. 7、44. 6、33. 4、30. 6、29. 5、28. 6、24. 7、22. 2 ppm。純度：98. 8%、>99. 9% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間：0. 87分; (M+H<sup>+</sup>) 469. 4。 40

#### 【1126】

##### 〔実施例322〕

N- (2- (4- (5- (3-メトキシプロポキシ) ピラジン-2-イル) フェニル) プロパン-2-イル) -1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-4-カルボキサミ 50

ド

エチル 2-メチル-2-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパノエートをエチル 2-メチル-2-(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)フェニル)プロパノエートと交換し、キヌクリジン-3-オールを中間体 6 と交換し、実施例 315 に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73 (d, J=1.4 Hz, 1H)、8.35 (d, J=1.4 Hz, 1H)、7.89 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.17 (s, 1H)、4.39 (t, J=6.5 Hz, 2H)、4.22~4.16 (m, 1H)、3.49 (t, J=6.2 Hz, 4H)、3.26 (s, 3H)、3.09~2.70 (m, 6H)、2.00 (五重線, J=6.4 Hz, 2H)、1.94~1.82 (m, 2H)、1.65~1.49 (m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.7、155.4、150.3、144.4、137.2、134.2、133.1、125.3、125.2、68.5、63.4、57.9、57.5、54.6、46.6、46.0、41.5、30.1、28.6、27.0 ppm。純度:>99.9%、>99.9% (210 および 254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.80 分; (M+H<sup>+</sup>) 454.4。

## 【1127】

## 〔実施例 323〕

キヌクリジン-3-イル (2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)カルバメート

攪拌した 2-クロロピリミジン-5-オール (5.04 g、38.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に、1-ブロモ-3-メトキシプロパン (10.8 mL、96.5 mmol) および炭酸カリウム (12.26 g、88.74 mmol) を添加した。混合物を終夜 60℃ で加熱し、濃縮し、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液に分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、2-クロロ-5-(3-メトキシプロポキシ)ピリミジンを白色固体として得た (4.90 g、63%)。この化合物およびエチル 2-メチル-2-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパノエートを、一般手順 F に従って反応させて、エチル 2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパノエートを得た。攪拌したこの中間体 (1.93 g、5.38 mmol) の 1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン/エタノール/水 (36 mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (1.13 g、26.9 mmol) を添加した。終夜加熱還流させた後、反応物を冷却し、濃縮した。残留物を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1.0 N 塩酸 (27 mL) で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸を無色固体として得た (1.49 g、84%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順 H に従って反応させて、標題化合物をオフホワイト色の固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (br s, 2H)、8.36 (br s, 1H)、8.15~8.09 (m, 1H)、7.61 (br s, 1H)、7.50~7.37 (m, 2H)、4.44~4.35 (m, 1H)、4.24 (t, J=6.4 Hz, 2H)、3.50 (t, J=6.3 Hz, 2H)、3.26 (s, 3H)、3.07~2.23 (m, 6H)、2.00 (五重線, J=6.4 Hz, 2H)、1.93~1.21 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.4、154.6、151.4、148.7、144.0、136.7、128.3、126.3、124.7、123.5、70.0、68.2、65.8、58.0、55.4、54.4、47.0、45.9、29.5、28.8、25.2、24.2、19.2 ppm。純度: 96.8%、97

． 9 % ( 2 1 0 および 2 5 4 n m ) U P L C M S ; 保持時間 : 0 . 7 9 分 ; ( M + H <sup>+</sup> ) 4 5 5 . 4 .

# 【 1 1 2 8 】

## 〔実施例 3 2 4〕

1 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 4 - イル ( 2 - ( 3 - ( 5 - ( 3 - メトキシプロポキシ ) ピリミジン - 2 - イル ) フェニル ) プロパン - 2 - イル ) カルバメート

一般手順 H、ならびに出発材料 2 - ( 3 - ( 5 - ( 3 - メトキシプロポキシ ) ピリミジン - 2 - イル ) フェニル ) - 2 - メチルプロパン酸 ( 実施例 3 2 3 に記載の通り製造した ) および中間体 3 を使用して、標題化合物を製造した。 <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) δ 8 . 6 3 ( s , 2 H ) 、 8 . 3 4 ( b r s , 1 H ) 、 8 . 1 5 ~ 8 . 0 9 ( m , 1 H ) 、 7 . 5 0 ( b r s , 1 H ) 、 7 . 4 6 ~ 7 . 3 6 ( m , 2 H ) 、 4 . 6 3 ~ 4 . 5 3 ( m , 1 H ) 、 4 . 2 4 ( t , J = 6 . 4 H z , 2 H ) 、 3 . 5 0 ( t , J = 6 . 3 H z , 2 H ) 、 3 . 2 6 ( s , 3 H ) 、 2 . 9 9 ~ 2 . 3 2 ( m , 6 H ) 、 2 . 0 1 ( 五重線 , J = 6 . 6 H z , 2 H ) 、 1 . 9 6 ~ 1 . 2 9 ( m , 1 1 H ) p p m 。 <sup>1</sup> <sup>3</sup> C NMR ( 1 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) δ 1 5 6 . 5 、 1 5 4 . 2 、 1 5 1 . 4 、 1 4 8 . 7 、 1 4 4 . 0 、 1 3 6 . 7 、 1 2 8 . 2 、 1 2 6 . 3 、 1 2 4 . 6 、 1 2 3 . 6 、 7 7 . 1 、 6 8 . 2 、 6 5 . 8 、 5 8 . 0 、 5 4 . 3 、 5 1 . 5 、 4 7 . 7 、 4 4 . 6 、 3 3 . 4 、 3 0 . 6 、 2 9 . 7 、 2 9 . 4 、 2 8 . 8 、 2 4 . 7 、 2 2 . 2 p p m 。 純度 : 9 6 . 8 % 、 9 8 . 2 % ( 2 1 0 および 2 5 4 n m ) U P L C M S ; 保持時間 : 0 . 8 0 分 ; ( M + H <sup>+</sup> ) 4 6 9 . 4 .

# 【 1 1 2 9 】

## 〔実施例 3 2 5〕

1 - ( 3 - エチルキヌクリジン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) フェニル ) - 2 - メチルブター 3 - イン - 2 - イル ) 尿素

攪拌した 1 - ブロモ - 4 - ( 2 - メトキシエチル ) ベンゼン ( 2 . 0 9 g 、 9 . 7 3 m m o l ) のジイソプロピルアミン ( 1 0 m L ) 溶液に、ヨウ化銅 ( I ) ( 0 . 1 8 5 g 、 0 . 9 7 3 m m o l ) および t e r t - ブチル ( 2 - メチルブター 3 - イン - 2 - イル ) カルバメート ( 2 . 1 4 g 、 1 1 . 7 m m o l ) を添加した。その混合物に窒素を数分間発泡させ、次にビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ジクロリド ( 0 . 3 4 2 g 、 0 . 4 8 7 m m o l ) を添加した。反応物を終夜加熱還流させ、酢酸エチルおよび水で希釈し、セライトプラグを介して濾過した。濾液の有機層を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン / 酢酸エチル勾配を使用して精製して、t e r t - ブチル ( 4 - ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) フェニル ) - 2 - メチルブター 3 - イン - 2 - イル ) カルバメートを橙色油として得た ( 2 . 2 2 g 、 7 2 % ) 。攪拌したこの化合物 ( 2 . 2 2 g 、 6 . 9 9 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) 溶液に、4 M 塩化水素の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) 溶液を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮し、1 N 塩酸とジエチルエーテルに分離した。水層を、濃水酸化アンモニウムを添加することによって塩基性にし ( 約 p H 1 0 ) 、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濃縮して、4 - ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) フェニル ) - 2 - メチルブター 3 - イン - 2 - アミンを黄色油として得た ( 1 . 0 7 g 、 7 0 % ) 。この化合物および中間体 2 を、一般手順 J に従って反応させて、標題化合物を白色固体として生成した。 <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) δ 7 . 2 8 ~ 7 . 1 6 ( m , 4 H ) 、 5 . 9 9 ( b r s , 1 H ) 、 5 . 7 5 ( b r s , 1 H ) 、 3 . 5 2 ( t , J = 6 . 7 H z , 2 H ) 、 3 . 2 3 ( s , 3 H ) 、 2 . 8 0 ( t , J = 6 . 7 H z , 2 H ) 、 2 . 7 7 ~ 2 . 5 0 ( m , 6 H ) 、 2 . 0 0 ~ 1 . 8 6 ( m , 2 H ) 、 1 . 8 6 ~ 1 . 6 6 ( m , 2 H ) 、 1 . 6 6 ~ 1 . 4 7 ( m , 7 H ) 、 1 . 4 4 ~ 1 . 2 0 ( m , 2 H ) 、 0 . 7 3 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) p p m 。 <sup>1</sup> <sup>3</sup> C NMR ( 1 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) δ 1 5 6 . 8 、 1 3 9 . 3 、 1 3 1 . 0 、 1 2 9 . 0 、 1 2 0 . 5 、 9 4 . 8 、 7 9 . 3 、 7 2 . 4 、 6 2 . 7 、 5 7 . 8 、 5 3 . 4 、 4 6 . 6 、 4

6. 4、46. 3、35. 1、29. 8、29. 8、27. 8、27. 7、22. 5、22. 2、8. 0 ppm。純度：>99. 9%、>99. 9% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0. 86分；(M+H<sup>+</sup>) 398. 5。

# 【1130】

## 〔実施例326〕

1-(4-(4-(2-メトキシエチル)フェニル)-2-メチルブター3-イン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素

一般手順J、ならびに出発材料4-(4-(2-メトキシエチル)フェニル)-2-メチルブター3-イン-2-アミン(実施例325に記載の通り製造した)および中間体17を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7. 27~7. 16(m, 4H)、5. 95(br s, 1H)、5. 73(br s, 1H)、3. 51(t, J=6. 8Hz, 2H)、3. 22(s, 3H)、2. 79(t, J=6. 8Hz, 2H)、2. 76~2. 50(m, 6H)、1. 96~1. 91(m, 1H)、1. 91~1. 66(m, 2H)、1. 66~1. 46(m, 7H)、1. 43~1. 09(m, 2H)、0. 83(t, J=7. 3Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156. 8、139. 3、131. 0、128. 9、120. 5、94. 8、79. 3、72. 4、63. 1、57. 8、53. 3、46. 6、46. 4、46. 3、37. 9、35. 1、29. 8、29. 7、28. 2、22. 6、22. 3、16. 7、14. 6 ppm。純度：>99. 9%、>99. 9% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0. 91分；(M+H<sup>+</sup>) 412. 6。

# 【1131】

## 〔実施例327〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)-2-メチルブター3-イン-2-イル)尿素

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを1-ブロモ-4-(メトキシメチル)ベンゼンと交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7. 49~7. 15(m, 4H)、5. 99(br s, 1H)、5. 74(br s, 1H)、4. 40(s, 2H)、3. 28(s, 3H)、2. 84~2. 55(m, 6H)、2. 02~1. 85(m, 2H)、1. 85~1. 63(m, 2H)、1. 63~1. 46(m, 7H)、1. 45~1. 19(m, 2H)、0. 73(t, J=7. 3Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156. 8、138. 3、131. 0、127. 5、121. 9、95. 2、79. 2、73. 1、62. 8、57. 6、53. 4、46. 6、46. 4、46. 3、29. 8、29. 7、27. 8、27. 7、22. 6、22. 2、8. 0 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0. 82分；(M+H<sup>+</sup>) 384. 5。

# 【1132】

## 〔実施例328〕

1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)-2-メチルブター3-イン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを1-ブロモ-4-(メトキシメチル)ベンゼンと交換し、中間体2を中間体17と交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7. 40~7. 19(m, 4H)、5. 96(br s, 1H)、5. 72(br s, 1H)、4. 40(s, 2H)、3. 28(s, 3H)、2. 80~2. 52(m, 6H)、1. 97~1. 92(m, 1H)、1. 92~1. 79(m, 1H)、1. 79~1. 64(m, 2H)、1. 64~1. 44(m, 7H)、1. 42~1. 31(m, 1H)、1. 31~1. 09(m, 3H)、0. 82(t, J=7. 3Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156. 8、138. 3、1

31.0、127.5、121.9、95.2、79.2、73.1、63.1、57.5、53.3、46.6、46.4、46.3、37.9、29.8、29.7、28.2、22.6、22.3、16.7、14.6 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.88分；(M+H<sup>+</sup>) 398.5。

【1133】

〔実施例329〕

キヌクリジン-3-イル(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)カルバメート

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを1-ブロモ-4-(2-メトキシエトキシ)ベンゼンと交換し、中間体2をキヌクリジン-3-オールと交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.35 (br s, 1H)、7.26 (d, J=8.8 Hz, 2H)、6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H)、4.63~4.51 (s, 1H)、4.13~4.05 (m, 2H)、3.68~3.60 (m, 2H)、3.30 (s, 3H)、3.13~3.03 (m, 1H)、2.77~2.41 (m, 5H)、1.92~1.71 (m, 2H)、1.64~1.40 (m, 8H)、1.36~1.24 (m, 1H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.2、148.8、132.7、129.9、114.7、114.6、92.7、79.4、70.2、67.0、58.1、55.5、46.9、46.8、46.0、29.4、25.3、24.2、19.3 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.76分；(M+H<sup>+</sup>) 387.5。

【1134】

〔実施例330〕

1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを1-ブロモ-4-(2-メトキシエトキシ)ベンゼンと交換し、中間体2を中間体17と交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.24 (d, J=8.6 Hz, 2H)、6.91 (d, J=8.6 Hz, 2H)、5.93 (br s, 1H)、5.71 (br s, 1H)、4.19~3.97 (m, 2H)、3.80~3.58 (m, 2H)、3.30 (s, 3H)、2.83~2.50 (m, 6H)、1.99~1.45 (m, 11H)、1.45~1.07 (m, 4H)、0.83 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.2、156.8、132.6、114.9、114.6、93.7、79.2、70.3、67.0、63.0、58.1、53.3、46.6、46.4、46.3、37.8、29.9、29.8、28.2、22.6、22.2、16.7、14.6 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.79分；(M+H<sup>+</sup>) 478.6。

【1135】

〔実施例331〕

キヌクリジン-3-イル(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)カルバメート

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを1-ブロモ-4-(3-メトキシプロポキシ)ベンゼンと交換し、中間体2をキヌクリジン-3-オールと交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.35 (s, 1H)、7.29~7.18 (m, 2H)、6.95~6.76 (m, 2H)、4.57 (s, 1H)、4.01 (t, J=6.4 Hz, 2H)、3.45 (t, J=6.3 Hz, 2H)、3.24 (s, 3H)、3.1~2.99 (m, 1H)、2.76~2.43 (m, 5H)、1.97~1.72 (m, 4H)、1.63~1.40 (m, 8H)、1.35~1.25 (m, 1H) ppm。<sup>13</sup>

C NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158.3、158.3、132.7、132.6、114.6、114.6、92.7、79.4、68.4、64.7、57.9、55.5、46.9、46.8、45.9、29.5、28.8、25.3、24.2、19.3 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.85分；(M+H<sup>+</sup>) 401.5。

### 【1136】

#### 〔実施例332〕

1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-メチル-4-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)フェニル)ブター-3-イン-2-イル)尿素

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを3-(4-ブロモベンジル)オキシ)メチル)ピリジン(実施例215に記載の通り製造した)と交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.72~8.36 (m, 2H)、7.89~7.65 (m, 1H)、7.59~7.07 (m, 5H)、6.08 (br s, 1H)、5.89 (br s, 1H)、4.56 (br s, 4H)、2.94~2.37 (m, 6H)、2.15~1.12 (m, 13H)、0.74 (br s, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.8、148.9、148.8、138.1、135.4、133.7、131.1、127.6、123.5、122.0、95.3、79.2、71.2、69.1、62.1、53.4、46.6、46.2、46.0、29.8、29.7、27.7、27.5、22.0、21.7、7.9 ppm。純度：99.9%、99.6% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.61分；((M+2H<sup>+</sup>)/2) 231.4。

### 【1137】

#### 〔実施例333〕

1-(2-メチル-4-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)フェニル)ブター-3-イン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを3-(4-ブロモベンジル)オキシ)メチル)ピリジン(実施例215に記載の通り製造した)と交換し、中間体2を中間体17と交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79~8.38 (m, 2H)、7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H)、7.53~7.10 (m, 5H)、6.04 (br s, 1H)、5.84 (br s, 1H)、4.56 (br s, 4H)、2.94~2.47 (m, 6H)、2.06~1.00 (m, 15H)、0.83 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.9、148.9、148.8、138.1、135.4、133.6、131.1、127.5、123.5、122.0、95.3、79.2、71.2、69.1、62.7、53.2、46.6、46.3、46.2、37.8、29.8、29.7、28.1、22.3、22.0、16.6、14.5 ppm。純度：99.9%、99.9% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.67分；(M+H<sup>+</sup>) 475.5。

### 【1138】

#### 〔実施例334〕

キヌクリジン-3-イル(4-(4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)フェニル)-

2-メチルブター-3-イン-2-イル)カルバメート

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを1-ブロモ-4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)ベンゼン(実施例245に記載の通り製造した)と交換し、中間体2をキヌクリジン-3-オールと交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.60 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.51

(b r s, 1H)、4.64~4.57 (m, 1H)、3.30~3.21 (m, 2H)、2.80~2.50 (m, 5H)、1.95~1.87 (m, 1H)、1.86~1.74 (m, 1H)、1.65~1.43 (m, 8H)、1.43~1.27 (m, 3H)、0.81 (s, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 154.5、138.0、132.0、128.0、128.0、98.1、78.4、70.3、55.3、51.3、46.8、46.8、45.9、35.4、29.8、29.1、28.6、25.2、24.0、19.1 ppm。純度：90.0%、99.6% (210および254nm) UPLCMS；保持時間：0.95分；(M+1) 461。

# 【1139】

10

## 〔実施例335〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル (4-(4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)カルバメート

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを1-ブロモ-4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)ベンゼン(実施例245に記載の通り製造した)と交換し、中間体2を中間体3と交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88 (d, J=8.5Hz, 2H)、7.60 (d, J=8.5Hz, 2H)、7.44 (b r s, 1H)、4.80~4.72 (m, 1H)、3.30~3.22 (m, 2H)、2.98~2.62 (m, 6H)、2.01~1.50 (m, 12H)、1.47~1.33 (m, 3H)、0.81 (s, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 154.2、138.0、132.0、128.0、128.0、98.2、78.4、77.6、51.4、51.3、47.7、46.7、44.6、35.5、33.4、30.6、29.8、29.2、28.6、24.6、22.1 ppm。純度：100%、100% (210および254nm) UPLCMS；保持時間：0.96分；(M+1) 475。

20

# 【1140】

## 〔実施例336〕

1-(4-(4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル)尿素

30

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを1-ブロモ-4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)ベンゼン(実施例245に記載の通り製造した)と交換し、中間体2を中間体5と交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88 (d, J=8.5Hz, 2H)、7.57 (d, J=8.5Hz, 2H)、6.15 (s, 1H)、5.79 (s, 1H)、3.30~3.20 (m, 2H)、2.90~2.70 (m, 6H)、2.23~2.17 (m, 1H)、1.88~1.64 (m, 3H)、1.62~1.42 (m, 8H)、1.42~1.25 (m, 6H)、0.81 (s, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.7、137.8、131.9、128.3、128.0、99.5、78.1、57.3、52.7、51.3、48.0、46.4、44.9、38.9、36.2、35.4、29.8、29.7、29.5、28.6、26.1、24.1、23.7 ppm。純度：100%、100% (210および254nm) UPLCMS；保持時間：0.94分；(M+1) 488。

40

# 【1141】

## 〔実施例337〕

1-(4-(4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを1-ブロモ-4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)ベンゼン(実施例245に記載の通り製造した)と交換し、

50

中間体2を中間体1と交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.58 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.04 (s, 1H)、5.77 (s, 1H)、3.29~3.21 (m, 2H)、2.75~2.56 (m, 6H)、1.96~1.91 (m, 1H)、1.81~1.51 (m, 8H)、1.45~1.33 (m, 7H)、0.81 (s, 9H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.7、137.9、131.9、128.3、128.0、99.4、78.1、63.4、51.3、50.9、46.5、46.2、46.0、35.4、30.4、29.6、29.5、28.6、25.0、22.9、22.2 ppm。純度：97.8%、99.2% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.93分；(M+1) 474。

#### 【1142】

##### 〔実施例338〕

1-(4-(4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)フェニル)-2-メチルブター-3-イン-2-イル)-3-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)尿素

1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンを1-ブロモ-4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)ベンゼン(実施例245に記載の通り製造した)と交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.57 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.04 (s, 1H)、5.74 (s, 1H)、3.29~3.21 (m, 2H)、2.76~2.53 (m, 6H)、1.98~1.87 (m, 2H)、1.80~1.67 (m, 2H)、1.65~1.49 (m, 7H)、1.42~1.20 (m, 4H)、0.81 (s, 9H)、0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.7、137.9、131.9、128.2、128.0、99.4、78.1、62.8、53.5、51.3、46.5、46.4、46.3、35.4、29.8、29.6、29.5、28.6、27.8、27.7、22.6、22.3、8.0 ppm。純度：97.5%、98.3% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.96分；(M+1) 488。

#### 【1143】

##### 〔実施例339〕

1-(4-(4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-メチルブター-3-イン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素

攪拌し、冷却した(0℃)水素化リチウムアルミニウム(1.81 g、47.7 mmol)のテトラヒドロフラン(100 mL)中懸濁液に、エチル2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエート(11.25 g、41.47 mmol)のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液を15分間かけて滴下添加した。反応物を攪拌し、1時間かけて冷却した後、酢酸エチル(約15 mL)をゆっくり添加することによってクエンチした。さらに30分経過した後、反応物を1 N塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を1 N塩酸およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン-1-オールを白色固体として得た(9.50 g、100%)。攪拌した粗製アルコール(1.92 g、8.38 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(17 mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱物油中60%分散液；0.402 g、10.1 mmol)を添加した。20分後、ヨードメタン(0.70 mL、10.9 mmol)をシリンジによって滴下添加した。反応物を終夜攪拌し、濃縮し、酢酸エチルと水に分離した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、1-ブロモ-4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンゼンを無色油として得た(1.26 g、62%)。1-ブロモ-4-(2-メトキシエチル)ベンゼンをこの中間体と交換し

10

20

30

40

50



、中間体2を中間体1と交換し、実施例325に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、5.99 (s, 1H)、5.80 (s, 1H)、3.34 (s, 2H)、3.19 (s, 3H)、2.82~2.57 (m, 6H)、1.96~1.90 (m, 1H)、1.83~1.73 (m, 1H)、1.71~1.60 (m, 1H)、1.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、1.47~1.18 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 156.7、147.6、130.7、126.2、120.2、94.7、81.6、79.3、63.2、58.6、50.8、46.6、46.1、45.9、38.8、30.4、29.8、29.8、25.8、25.0、22.7、22.1 ppm。純度：100%、99.5% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.94分；(M+H<sup>+</sup>) 412.5。

**【1144】****〔実施例340〕**

キヌクリジン-3-イル (2- (2- (4- (3-メトキシプロポキシ) フェニル) チアゾール-4-イル) -プロパン-2-イル) カルバメート

攪拌した4-メトキシチオベンズアミド (9.99 g、59.7 mmol) のエタノール (75 mL) 中懸濁液に、エチル4-クロロアセトアセテート (8.1 mL、60 mmol) を添加した。混合物を4時間加熱還流させた後、冷却し、追加のエチル4-クロロアセトアセテート (0.81 mL、6.0 mmol) を添加し、再び還流させた。さらに4時間加熱した後、反応物を濃縮し、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液に分離した。有機層をさらなる酢酸エチル抽出物と混合し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製生成物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、エチル2- (2- (4-メトキシフェニル) チアゾール-4-イル) アセテートを薄い琥珀色の油として得た (14.51 g、87%)。攪拌したこの化合物 (14.48 g、52.2 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (125 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉍物油中60%分散液；6.27 g、157 mmol) を15分間かけて少しずつ添加した。得られた赤色懸濁液を冷却し (0℃)、ヨードメタン (9.80 mL、157 mmol) で10分間かけて滴下処理した。冷却浴を除去し、反応物を4時間攪拌した後、濃縮し、残留物を酢酸エチルと水に分離した。有機層を水でさらに2回洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、エチル2- (2- (4-メトキシフェニル) チアゾール-4-イル) -2-メチルプロパノエートを薄い琥珀色の油として得た (14.12 g、89%)。攪拌したこの中間体 (14.12 g、46.24 mmol) の塩化メチレン (250 mL) 溶液に、三臭化ホウ素 (11.0 mL、116 mmol) を5分間かけて滴下添加した。終夜攪拌した後、反応物を、メタノール (約20 mL) をゆっくり添加することによってクエンチし、次に濃縮した。残留物をメタノール (250 mL) および濃硫酸 (7.0 mL) に溶解した。攪拌した溶液を2時間加熱還流させ、濃縮し、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液に分離した。有機層を水層の第2の酢酸エチル抽出物と混合し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、メチル2- (2- (4-ヒドロキシフェニル) チアゾール-4-イル) -2-メチルプロパノエートを白色固体として得た (12.56 g、98%)。攪拌した1-ブromo-3-メトキシプロパン (1.66 g、10.8 mmol) のアセトン (30 mL) 溶液に、フェノール中間体 (2.00 g、7.21 mmol) および炭酸カリウム (1.25 g、9.04 mmol) を添加した。混合物を終夜加熱還流させ、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、メチル2- (2- (4- (3-メトキシプロポキシ) フェニル) チアゾール-4-イル) -2-メチルプロパノエートを淡い琥珀色のガム状物質として得た (2.47 g、98%)。攪拌したこの化合物 (2.45 g、7.01 mmol) の1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン/エタノール/水 (45 mL) 溶液に、水

10

20

30

40

50

酸化リチウム一水和物 (1.47 g、35.0 mmol) を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮し、水とジエチルエーテルに分離した。水層を1.0 N塩酸 (40 mL) で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン酸を白色固体として得た (2.19 g、93%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を軟質の淡い琥珀色の固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H)、7.36 (br s, 1H)、7.24 (br s, 1H)、7.03 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H)、4.49~4.41 (m, 1H)、4.07 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H)、3.48 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H)、3.26 (s, 3H)、3.09~2.26 (m, 6H)、2.02~1.91 (m, 2H)、1.91~1.03 (m, 11H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.8、162.4、160.0、154.6、127.5、126.1、114.9、112.1、70.1、68.4、64.8、57.9、55.4、53.5、46.9、45.9、28.9、28.3、25.2、24.2、19.2 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.87分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 460。

**【1145】**

## 〔実施例341〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル (2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン酸 (実施例340に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H)、7.29 (br s, 1H)、7.21 (s, 1H)、7.03 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H)、4.68~4.60 (m, 1H)、4.07 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H)、3.48 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H)、3.26 (s, 3H)、3.00~2.51 (m, 6H)、2.03~1.30 (m, 15H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.7、163.0、160.0、154.3、127.5、126.2、114.9、112.1、77.1、68.4、64.8、57.9、53.4、51.4、47.7、44.7、33.4、30.6、28.9、28.3、24.7、22.1 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.88分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 474。

**【1146】**

## 〔実施例342〕

N-(2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-カルボキサミド

一般手順H、ならびに出発材料2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン酸 (実施例340に記載の通り製造した) および中間体6を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H)、7.19 (s, 1H)、7.03 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H)、6.08 (s, 1H)、4.16~4.11 (m, 1H)、4.08 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H)、3.54~3.44 (m, 4H)、3.26 (s, 3H)、2.95~2.74 (m, 6H)、2.01~1.88 (m, 4H)、1.69~1.53 (m, 8H) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.4、164.2、160.0、155.6、127.4、126.2、114.9、111.6、68.4、64.8、57.9、57.5、54.0、46.9、45.9、41.3、28.9、28.8、26.9 ppm。純度：100%

、100% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.82分; (M+H<sup>+</sup>) 459。

【1147】

〔実施例343〕

キヌクリジン-3-イル (2- (2- (4- (2-メトキシエトキシ) フェニル) チアゾール-4-イル) プロパン-2-イル) カルバメート

攪拌した2-ブロモエチルメチルエーテル (1.88 g、13.5 mmol) のアセトン溶液に、メチル2- (2- (4-ヒドロキシフェニル) チアゾール-4-イル) -2-メチルプロパノエート (実施例185に記載の通り製造した; 2.00 g、7.21 mmol) および炭酸カリウム (1.56 g、11.3 mmol) を添加した。終夜加熱還流させた後、混合物を追加の2-ブロモエチルメチルエーテル (1.88 g、13.5 mmol) および炭酸カリウム (1.56 g、11.3 mmol) で処理した。反応物を二晩加熱還流させ、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン/酢酸エチル勾配を使用して精製して、メチル2- (2- (4- (2-メトキシエトキシ) フェニル) チアゾール-4-イル) -2-メチルプロパノエートを白色固体として得た (2.71 g、90%)。攪拌したこの化合物 (2.71 g、8.08 mmol) の1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン/エタノール/水 (50 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (1.70 g、40.5 mmol) を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮し、水とジエチルエーテルに分離した。水層を1.0 N塩酸 (41 mL) で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して、2- (2- (4- (2-メトキシエトキシ) フェニル) チアゾール-4-イル) -2-メチルプロパン酸を白色固体として得た (2.57 g、99%)。この化合物およびキヌクリジン-3-オールを、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物を薄い琥珀色の固体として生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.36 (br s, 1H)、7.24 (br s, 1H)、7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H)、4.49~4.41 (m, 1H)、4.19~4.12 (m, 2H)、3.71~3.65 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、3.11~2.87 (m, 1H)、2.86~2.19 (m, 5H)、1.92~1.16 (m, 11H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 165.7、162.9、159.9、154.6、127.5、126.2、114.9、112.2、70.3、70.1、67.1、58.2、55.4、53.5、46.9、45.9、28.3、25.2、24.3、19.2 ppm。純度: 100%、100% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.85分; (M+H<sup>+</sup>) 446。

【1148】

〔実施例344〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル (2- (2- (4- (2-メトキシエトキシ) フェニル) チアゾール-4-イル) プロパン-2-イル) カルバメート

一般手順H、ならびに出発材料2- (2- (4- (2-メトキシエトキシ) フェニル) チアゾール-4-イル) -2-メチルプロパン酸 (実施例343に記載の通り製造した) および中間体3を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.81 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.29 (br s, 1H)、7.21 (br s, 1H)、7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H)、4.67~4.60 (m, 1H)、4.18~4.12 (m, 2H)、3.71~3.65 (m, 2H)、3.32 (s, 3H)、3.00~2.50 (m, 6H)、1.99~1.25 (m, 13H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 165.7、163.0、159.9、154.3、127.5、126.2、114.9、112.1、77.1、70.3、67.1、58.2、53.4、51.4、47.6、44.7、33.4、30.6、28.3、24.7、22.1 ppm。純度: 100%、100% (210および254 nm) UPLCMS; 保持時間: 0.86分; (M+H<sup>+</sup>) 4

60。

【1149】

〔実施例345〕

N-(2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド

一般手順H、ならびに出発材料2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン酸(実施例343に記載の通り製造した)および中間体6を使用して、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82(d, J=8.8Hz, 2H)、7.20(s, 1H)、7.05(d, J=8.8Hz, 2H)、6.09(s, 1H)、4.20~4.10(m, 3H)、3.71~3.65(m, 2H)、3.54~3.47(m, 2H)、3.32(s, 3H)、2.96~2.73(m, 6H)、2.00~1.88(m, 2H)、1.70~1.53(m, 8H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 165.4、164.2、159.9、155.6、127.4、126.3、114.9、111.7、70.3、67.1、58.2、57.5、54.0、46.9、45.9、41.2、28.8、26.8 ppm。純度:100%、100%(210および254nm) UPLCMS; 保持時間:0.79分;(M+H<sup>+</sup>) 445。

【1150】

〔実施例346〕

キヌクリジン-3-イル2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イルカルバメート

一般手順F、ならびに出発材料5-プロモピコリノニトリルおよび2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用して、5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピコリノニトリルを製造した。三塩化セリウム(8.05、21.6mmol)をフラスコに入れ、真空下で3時間加熱(170℃)することによって乾燥させた。固体をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、30分間激しく攪拌した。懸濁液を-78℃に冷却し、3.0Mメチルリチウムのジエチルエーテル(7.2mL、21.6mmol)溶液で滴下処理した。添加した後、反応物を-78℃で1時間攪拌し、その後先のアリールボレート(1.83g、7.20mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を添加した。混合物を-78℃で2時間維持し、次に室温に温めた。この時点で、反応物を、水酸化アンモニウム水溶液(10mL)を添加することによってクエンチし、セライトプラグを介して濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、混合抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって、酢酸エチル溶出液を使用して精製して、2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-アミンを黄色固体として得た(0.800g、39%)。攪拌したこの中間体(0.500g、1.75mmol)の水(10mL)および濃塩酸(0.44mL)中懸濁液に、トルエン(10mL)を添加した。混合物を冷却し(0℃)、トリホスゲン(0.776g、2.62mmol)のトルエン(10mL)溶液および重炭酸ナトリウム(2.2g、26mmol)の水(20mL)溶液で1時間かけて同時に処理した。添加した後、反応物をさらに30分間攪拌し、その後上層のトルエン層を除去し、乾燥させた(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。同時に、攪拌したキヌクリジン-3-オール(0.445g、3.64mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を、水素化ナトリウム(鉍物油中60%分散液; 0.154g、3.85mmol)で処理した。この混合物を5分間攪拌し、次に粗製イソシアネートのトルエン溶液に添加した。反応物を10分間攪拌し、ブライン(5mL)を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を、逆相シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た(0.100g、13%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.7

0～8.70 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H)、7.83～7.81 (m, 1H)、7.49～7.47 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H)、7.45～7.43 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、7.03～7.01 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H)、6.63 (br s, 1H)、4.68～4.66 (m, 1H)、4.16 (t,  $J=5.0$  Hz, 2H)、3.77 (t,  $J=5.0$  Hz, 2H)、3.45 (s, 3H)、3.19～2.70 (m, 6H)、2.15～1.89 (m, 2H)、1.76 (s, 6H)、1.73～1.36 (m, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.7、158.9、154.9、145.9、134.8、134.3、130.1、128.1、119.2、115.2、71.0、70.8、67.4、59.2、55.9、55.7、47.4、46.5、46.4、27.9、25.4、24.6、19.5 ppm。純度： $>99\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.32分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 440.2。

#### 【1151】

##### 〔実施例347〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イルカルバメート

キヌクリジン-3-オールを中間体3と交換し、実施例346に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H)、7.85～7.83 (m, 1H)、7.50 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H)、7.45 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.04 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H)、6.54 (s, 1H)、4.85～4.82 (m, 1H)、4.18 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H)、3.79 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H)、3.46 (s, 3H)、3.12～2.76 (m, 6H)、2.35～1.43 (m, 13H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.7、158.9、154.6、145.9、134.9、134.3、130.1、128.1、119.2、115.2、77.9、71.0、67.4、59.2、56.0、51.6、48.1、45.0、33.5、30.4、29.7、28.0、24.7、22.0 ppm。純度： $>97\%$  (214および254 nm) LCMS；保持時間：1.02分；( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 454.2。

#### 【1152】

##### 〔実施例348〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イルカルバメート (単一鏡像異性体A)

一般手順F、ならびに出発材料メチル2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-メチルプロパノエート (Org. Lett. 2005年、7(21)、4585～4588頁) および4-(2-メトキシエトキシ)フェニルボロン酸を使用して、メチル2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-メチルプロパノエートを製造した。攪拌したこの化合物 (7.00 g, 21.3 mmol) の1:1:1 (v/v/v) テトラヒドロフラン/エタノール/水 (135 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (2.68 g, 63.9 mmol) を添加した。終夜攪拌した後、反応物を濃縮し、水とジエチルエーテルに分離した。水層を1.04 N塩酸 (61.4 mL) で処理し、酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して、2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-メチルプロパン酸をオフホワイト色の固体として得た (5.90 g, 88%)。この化合物および中間体15を、一般手順Hに従って反応させて、標題化合物をオフホワイト色の固体として生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H)、7.96 (dd,  $J=8.3$ 、2.4 Hz, 1H)、7.63 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H)、7.51 (br s, 1H)、7.44 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H)、7.06 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H)、4.69～4.57 (m, 1H)、4.17～4.11 (m, 2H)、3.71～3.65 (m, 2H)、3.32 (s,

10

20

30

40

50

3 H)、3.00~2.42 (m, 6 H)、1.98~1.33 (m, 13 H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.9、158.5、154.2、145.4、134.0、132.8、129.4、127.8、119.0、115.1、77.2、70.4、67.0、58.2、56.1、51.4、47.8、44.6、33.5、30.6、28.2、24.7、22.2 ppm。純度：100%、100% (210および254 nm) UPLCMS；保持時間：0.65分；(M+H<sup>+</sup>) 454.4。

#### 【1153】

〔実施例349〕

1-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-4-イル2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イルカルバメート (単一鏡像異性体B)

10

中間体15を中間体16と交換し、実施例348に概説した反応順序を使用して、標題化合物を製造した。NMRデータは、実施例348のNMRデータと一致した。純度：100%、99.4% (210&254 nm) UPLCMS；保持時間：0.65分；(M+H<sup>+</sup>) 454.4。

#### 【1154】

〔実施例350〕

本発明の特定の化合物に関するグルコシルセラミド合成酵素活性の阻害を、1)セラミドからグルコシルセラミドへの変換をHPLCによって直接測定するマイクロソームアッセイ、および2)抗体によって媒介される免疫蛍光によって下流脂質GM3の細胞表面における発現をモニタする、細胞に基づく第2の表現型アッセイを用いて測定した。細胞に基づくアッセイを、2種類の異なる細胞型、B16およびC32で実施した。細胞生存率も、細胞に基づく第2のアッセイで評価した。

20

#### 【1155】

これらのアッセイの結果を、以下の表1に記載する。表中の「化合物番号」は、同じ番号の実施例で開示されている化合物に相当する。マイクロソームアッセイの結果を、グルコシルセラミド合成酵素活性の50%阻害を引き起こす化合物の濃度を表す「GCSのIC50」と表す。細胞に基づくアッセイ (2種類の異なる細胞系、すなわちB16マウス黒色腫またはC32ヒト黒色腫細胞で実施した) の結果を、それぞれB16アッセイおよびC32アッセイについて「GM3 B16のIC50」または「GM3 C32のIC50」と表す。これらの値は、細胞表面上のGM3発現の50%阻害を引き起こす化合物の濃度を表す。生存率アッセイの結果を、それぞれ「生存率、B16のIC50」または「生存率、C32のIC50」と表す。これらの値は、50%細胞死を引き起こす化合物の濃度を表す。10を超える値は、細胞死の欠如を表す。

30

#### 【1156】

【表 4】

| 化合物<br>番号 | 化合物名                                                                   | 実施例<br>番号 | GCS<br>IC50<br>( $\mu$ M) | GM3<br>B16<br>IC50<br>( $\mu$ M) | GM3<br>C32<br>IC50<br>( $\mu$ M) | 生存率、<br>B16 の<br>IC50<br>( $\mu$ M) | 生存率、<br>C32 の<br>IC50<br>( $\mu$ M) |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1         | 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド              | 1         | 0.719                     | 1.26                             | 0.109                            | 7.16                                | 10.                                 |
| 2         | 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                   | 2         | 6.93                      | 1.6                              | 0.667                            | 5.28                                | 7.58                                |
| 3         | 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド       | 3         | 10.9                      | 6.84                             | 1.0                              | 4.18                                | 2.51                                |
| 4         | 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 4         | 1.0                       | 1.38                             | 0.0625                           | 6.16                                | 6.31                                |
| 5         | (4-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-イル)(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)メタノン      | 5         | 30.                       | 2.0                              | 2.0                              | 2.0                                 | 2.0                                 |
| 6         | キヌクリジン-3-イル<br>4-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート                   | 6         | 5.6                       | 3.52                             | 1.0                              | 5.21                                | 4.12                                |
| 7         | 4-フェニル-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                                  | 7         | 12.2                      | >10                              | 7.08                             | 10.                                 | 10.                                 |
| 8         | N-(1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド                      | 8         | 3.31                      | >10                              | 0.518                            | 10.                                 | 10.                                 |
| 9         | N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)-4-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド                             | 9         | 12.2                      | >10                              | 7.59                             | 10.                                 | 10.                                 |
| 10        | N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド                | 10        | 14.7                      | >10                              | 4.24                             | 10.                                 | 10.                                 |

【1157】

【表 5】

|    |                                                                                        |    |        |       |        |      |      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|-------|--------|------|------|
| 11 | 1,4-ジアザビシクロ<br>[3.2.2]ノナン-4-イル(4-<br>フェニルピペラジン-1-イ<br>ル)メタノン                           | 11 | 20.8   | >10   | >10    | 10.  | 10.  |
| 12 | キヌクリジン-3-イル-4-<br>フェニルピペラジン-1-<br>カルボキシレート                                             | 12 | 12.2   | >10   | >10    | 10.  | 10.  |
| 13 | 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イ<br>ル)-N-(キヌクリジン-3-<br>イル)ピペラジン-1-カル<br>ボキサミド                       | 13 | 2.47   | 6.8   | 0.697  | 8.59 | 10.  |
| 14 | 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イ<br>ル)-N-(1-アザビシクロ<br>[3.2.2]ノナン-4-イル)ピ<br>ペラジン-1-カルボキサ<br>ミド       | 14 | 0.705  | 3.39  | 0.108  | 6.79 | 10.  |
| 15 | 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イ<br>ル)-N-(3-メチルキヌクリ<br>ジン-3-イル)ピペラジン<br>-1-カルボキサミド                  | 15 | 0.839  | 0.368 | 0.172  | 10.  | 10.  |
| 16 | 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イ<br>ル)-N-(4-メチル-1-アザビ<br>シクロ[3.2.2]ノナン-4-イ<br>ル)ピペラジン-1-カルボ<br>キサミド | 16 | 0.0495 | 0.181 | 0.0124 | 6.76 | 1.0  |
| 17 | 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イ<br>ル)ピペラジン-1-イ<br>ル)(1,4-ジアザビシクロ<br>[3.2.2]ノナン-4-イル)メ<br>タノン       | 17 | 12.2   | 6.31  | 6.36   | 10.  | 10.  |
| 18 | キヌクリジン-3-イル<br>4-([1,1'-ビフェニル]-3-イ<br>ル)ピペラジン-1-カルボ<br>キシレート                           | 18 | 0.551  | 2.04  | 0.563  | 8.36 | 10.  |
| 19 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル-4-([1,1'-ビフ<br>ェニル]-3-イル)ピペラジ<br>ン-1-カルボキシレート              | 19 | 2.67   | 1.48  | 0.456  | 7.09 | 9.09 |
| 20 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-3-イル-4-([1,1'-ビフ<br>ェニル]-3-イル)ピペラジ<br>ン-1-カルボキシレート              | 20 | 16.6   | 4.47  | 10.7   | 7.71 | 15.1 |
| 21 | 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イ<br>ル)-N-(3-エチルキヌクリ<br>ジン-3-イル)ピペラジン<br>-1-カルボキサミド                  | 21 | 0.288  | 0.168 | 0.0252 | 7.23 | 3.16 |



【表 6】

|    |                                                                                |    |       |       |        |      |      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-------|--------|------|------|
| 22 | 4-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 22 | 0.613 | 0.629 | 0.0411 | 7.06 | 1.0  |
| 23 | N-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-4-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド              | 23 | 1.58  | 0.351 | 0.0909 | 7.07 | 3.16 |
| 24 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル 4-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート          | 24 | 9.52  | 1.68  | 1.08   | 3.61 | 3.98 |
| 25 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル 4-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート          | 25 | 3.48  | 4.86  | 9.38   | 5.39 | 5.41 |
| 26 | N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド        | 26 | 6.9   | >10   | 0.36   | 10.  | 10.  |
| 27 | N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド        | 27 | 16.5  | >10   | 0.798  | 10.  | 10.  |
| 28 | 4-(3-イソプロピルフェニル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド              | 28 | 1.59  | 1.44  | 0.0866 | 10.  | 3.16 |
| 29 | 4-(3-シクロヘキシルフェニル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド             | 29 | 0.309 | 2.66  | 0.0382 | 7.81 | 1.0  |
| 30 | 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド   | 30 | 0.376 | 0.864 | 0.0639 | 7.64 | 1.0  |

【 1 1 5 9 】

【表 7】

|    |                                                                                |    |         |        |          |        |       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|----|---------|--------|----------|--------|-------|
| 31 | 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド   | 31 | 0.00406 | 0.0707 | 0.00151  | 7.62   | 1.0   |
| 32 | 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド   | 32 | 0.544   | 0.462  | 0.0465   | 7.29   | 3.16  |
| 33 | 1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド              | 33 | 0.0221  | 0.237  | 0.00502  | 6.91   | 1.0   |
| 34 | 1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド | 34 | 0.00478 | 0.079  | 0.000872 | 4.72   | 0.316 |
| 35 | 1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                      | 35 | 0.0496  | 0.149  | 0.00711  | 7.31   | 1.0   |
| 36 | 1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド         | 36 | 0.0103  | 0.136  | 0.0025   | 7.57   | 1.0   |
| 37 | 1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                      | 37 | 1.55    | 1.8    | 0.131    | 7.05   | 6.9   |
| 38 | 1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド         | 38 | 1.05    | 2.6    | 0.0894   | 6.62   | 6.74  |
| 39 | N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-1-(3-(ピリミジン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド        | 39 | 1.8     | 7.24   | 0.126    | 10.    | 3.16  |
| 40 | N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-1-(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド        | 40 | 0.291   | 5.5    | 0.0152   | 0.0713 | 1.0   |

【1160】

【表 8】

|    |                                                                                          |    |         |         |           |      |         |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|---------|-----------|------|---------|
| 41 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド            | 41 | 0.00114 | 0.0097  | 0.000124  | 6.44 | 0.020   |
| 42 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(単一鏡像異性体 A) | 42 | 0.0941  | 0.918   | 0.00982   | 7.66 | 4.64    |
| 43 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(単一鏡像異性体 B) | 43 | 0.00125 | 0.00654 | 0.0000655 | 7.14 | 8.92    |
| 44 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                         | 44 | 0.00124 | 0.0499  | 0.000205  | 9.27 | 0.316   |
| 45 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                              | 45 | 0.00267 | 0.125   | 0.000457  | 10.  | 1.0     |
| 46 | 1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド             | 46 | 0.00279 | 0.0766  | 0.000425  | 7.31 | 0.316   |
| 47 | 1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(単一鏡像異性体 A)  | 47 | 0.258   | 2.19    | 0.050     | 7.83 | 3.16    |
| 48 | 1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(単一鏡像異性体 B)  | 48 | 0.00161 | 0.0477  | 0.000096  | 7.76 | 0.00517 |

【表 9】

|    |                                                                                              |    |          |        |           |      |      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------|--------|-----------|------|------|
| 49 | 1-(6-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                              | 49 | 0.0041   | 0.145  | 0.000822  | 8.16 | 1.0  |
| 50 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド         | 50 | 0.0325   | 0.162  | 0.000708  | 10.  | 3.16 |
| 51 | 1-(2-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                | 51 | 0.0466   | 0.335  | 0.00388   | 8.26 | 3.16 |
| 52 | 4-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド                       | 52 | 0.503    | 1.06   | 0.337     | 7.36 | 8.64 |
| 53 | 4-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド                       | 53 | 2.21     | 1.24   | 0.175     | 6.74 | 6.29 |
| 54 | 1-(5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                      | 54 | 0.000734 | 0.106  | 0.0000902 | 5.13 | 8.04 |
| 55 | 1-(5-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド         | 55 | 0.000736 | 0.0475 | 0.0000479 | 3.74 | 0.10 |
| 56 | 1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド | 56 | 0.00463  | 0.0209 | 0.000173  | 6.76 | 7.42 |
| 57 | 1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド              | 57 | 0.00241  | 0.0693 | 0.000169  | 10.  | 1.0  |

【表 10】

|    |                                                                                                  |    |          |        |           |      |        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------|--------|-----------|------|--------|
| 58 | 1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド | 58 | 0.00339  | 0.0405 | 0.00017   | 10.  | 1.0    |
| 59 | 1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド              | 59 | 0.00918  | 0.152  | 0.000339  | 10.  | 0.464  |
| 60 | 1-(5-フルオロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド        | 60 | 0.00168  | 0.0155 | 0.0001    | 3.5  | 0.0464 |
| 61 | 1-(5-フルオロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                     | 61 | 0.00141  | 0.0524 | 0.00013   | 8.54 | 0.0464 |
| 62 | 1-(5-フルオロ-4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド    | 62 | 0.000931 | 0.0105 | 0.000109  | 2.39 | 0.10   |
| 63 | 1-(5-フルオロ-4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                 | 63 | 0.000586 | 0.0408 | 0.0000988 | 3.52 | 0.10   |
| 64 | 1-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                 | 64 | 0.0017   | 0.0329 | 0.000062  | 3.42 | 5.53   |
| 65 | 1-(4-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                 | 65 | 0.00131  | 0.0561 | 0.0000934 | 4.14 | 0.215  |

【表 1 1】

|    |                                                                                           |    |         |         |           |      |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|---------|-----------|------|-------|
| 66 | 1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド     | 66 | 0.00317 | 0.0693  | 0.000329  | 8.2  | 0.215 |
| 67 | 1-(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド    | 67 | 0.00188 | 0.00724 | 0.000114  | 4.95 | 1.0   |
| 68 | 1-(4-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド     | 68 | 0.0213  | 0.132   | 0.00353   | 7.12 | 3.16  |
| 69 | 1-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド | 69 | 0.0362  | 0.303   | 0.00464   | 4.64 | 1.0   |
| 70 | 1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド        | 70 | 0.00396 | 0.0156  | 0.0000905 | 1.0  | 1.0   |
| 71 | 1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド     | 71 | 0.00248 | 0.00429 | 0.000126  | 2.15 | 0.010 |
| 72 | 1-(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                      | 72 | 0.00116 | 0.0795  | 0.00026   | 8.63 | 0.464 |
| 73 | 1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                     | 73 | 0.00346 | 0.0474  | 0.00025   | 4.64 | 0.631 |

【 1 1 6 4 】

【表 1 2】

|    |                                                                                                                     |    |         |        |          |      |       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|--------|----------|------|-------|
| 74 | 1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2]ノナン-4-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド                          | 74 | 0.0128  | 0.0325 | 0.00071  | 10.  | 0.215 |
| 75 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2]ノナン-4-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド                          | 75 | 0.00283 | 0.0489 | 0.000383 | 5.27 | 0.316 |
| 76 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド                                    | 76 | 0.00134 | 0.0587 | 0.000141 | 3.87 | 1.0   |
| 77 | 4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2]ノナン-4-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド            | 77 | 0.00167 | 0.0863 | 0.000316 | 3.76 | 0.316 |
| 78 | 4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2]ノナン-4-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド(単一鏡像異性体 A) | 78 | 0.0647  | 3.12   | 0.00487  | 3.54 | 1.0   |
| 79 | 4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ [3.2.2]ノナン-4-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド(単一鏡像異性体 B) | 79 | 0.0018  | 0.109  | 0.000191 | 4.28 | 0.215 |
| 80 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ペペリジン-4-カルボキサミド                                        | 80 | 0.0040  | 0.0685 | 0.000525 | 10.  | 0.215 |

【表 1 3】

|    |                                                                                               |    |         |        |          |      |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|--------|----------|------|-------|
| 81 | (S)-4-フルオロ-1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド              | 81 | 0.0023  | 0.0481 | 0.000222 | 10.  | 0.316 |
| 82 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド | 82 | 0.00126 | 0.0421 | 0.000128 | 2.79 | 1.0   |
| 83 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド           | 83 | 0.0134  | 0.119  | 0.00113  | 10.  | 1.0   |
| 84 | (S)-4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド       | 84 | 0.00535 | 0.0903 | 0.000621 | 10.  | 1.0   |
| 85 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド               | 85 | 0.0105  | 0.0799 | 0.000389 | 10.  | 0.316 |
| 86 | (S)-4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド           | 86 | 0.00346 | 0.048  | 0.000241 | 10.  | 1.0   |
| 87 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                    | 87 | 0.00191 | 0.0643 | 0.000177 | 8.91 | 0.215 |
| 88 | (S)-4-フルオロ-1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                | 88 | 0.00168 | 0.0568 | 0.000252 | 10.  | 1.0   |

10

20

30

40



【表 1 4】

|    |                                                                                                     |    |          |        |           |      |        |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------|--------|-----------|------|--------|
| 89 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド    | 89 | 0.00823  | 0.109  | 0.00117   | 9.47 | 0.316  |
| 90 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド        | 90 | 0.00226  | 0.0134 | 0.0000953 | 3.06 | 0.215  |
| 91 | 4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド | 91 | 0.00204  | 0.0714 | 0.000117  | 2.66 | 0.10   |
| 92 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                     | 92 | 0.00146  | 0.029  | 0.000106  | 6.83 | 0.10   |
| 93 | 4-フルオロ-1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド        | 93 | 0.00396  | 0.0439 | 0.000261  | 3.96 | 0.316  |
| 94 | 4-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                | 94 | 0.000736 | 0.0144 | 0.0000964 | 2.1  | 0.0464 |
| 95 | 4-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                             | 95 | 0.000585 | 0.020  | 0.0000836 | 4.69 | 0.0316 |
| 96 | 1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド            | 96 | 0.0070   | 0.145  | 0.000804  | 3.39 | 1.0    |

【表 15】

|     |                                                                                                     |     |         |        |           |      |        |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------|-----------|------|--------|
| 97  | 1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド     | 97  | 0.0134  | 0.285  | 0.00136   | 10.  | 1.0    |
| 98  | 1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)メチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メチル-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                  | 98  | 0.0769  | 1.91   | 0.00813   | 8.19 | 1.0    |
| 99  | 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド               | 99  | 0.00223 | 0.012  | 0.0000552 | 3.78 | 0.0464 |
| 100 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                | 100 | 0.00368 | 0.0265 | 0.000109  | 1.9  | 1.0    |
| 101 | 4-メトキシ-1-(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド       | 101 | 0.00338 | 0.0785 | 0.000436  | 2.03 | 1.0    |
| 102 | 1-(5-フルオロ-4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド | 102 | 0.00103 | 0.0929 | 0.000258  | 2.85 | 0.10   |
| 103 | 1-(4-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド        | 103 | 0.00365 | 0.0738 | 0.00029   | 3.11 | 0.316  |

【 1 1 6 8 】

【表 1 6】

|     |                                                                                               |     |          |        |          |      |        |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|--------|----------|------|--------|
| 104 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド  | 104 | 0.0251   | 0.0513 | 0.0030   | 10.  | 1.0    |
| 105 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド  | 105 | 0.0105   | 0.272  | 0.0020   | 3.66 | 1.0    |
| 106 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                  | 106 | 0.000858 | 0.0153 | 0.000095 | 6.97 | 9.02   |
| 107 | 1-(5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                  | 107 | 0.00476  | 0.299  | 0.000935 | 10.  | 0.0785 |
| 108 | 1-(2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                  | 108 | 0.0808   | 1.08   | 0.0541   | 5.65 | 3.16   |
| 109 | 1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-N-メチル-N-(キヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                             | 109 | 0.0401   | 2.23   | 0.00899  | 9.53 | 3.16   |
| 110 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル-1-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート                          | 110 | 0.00122  | 0.528  | 0.00239  | 3.81 | 1.0    |
| 111 | 1-(5-フルオロ-4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド | 111 | 0.0020   | 0.119  | 0.00019  | 3.65 | 1.0    |

【 1 1 6 9 】

【表 17】

|     |                                                                                                                      |     |         |         |          |      |        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|---------|----------|------|--------|
| 112 | 1-(5-フルオロ-4-(4-フル<br>オロフェニル)ピリミジ<br>ン-2-イル)-N-(4-メチル<br>-1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル)アゼチジン<br>-3-カルボキサミド             | 112 | 0.00737 | 0.122   | 0.000238 | 7.24 | 0.316  |
| 113 | 1-(4-(4-フルオロフェニ<br>ル)ピリミジン-2-イ<br>ル)-N-(4-メチル-1-アザビ<br>シクロ[3.2.2]ノナン-4-イ<br>ル)アゼチジン-3-カルボ<br>キサミド                    | 113 | 0.00831 | 0.546   | 0.000884 | 10.  | 0.316  |
| 114 | 1-(4-フルオロ-[1,1'-ビフ<br>ェニル]-3-イル)-N-(4-メ<br>チル-1-アザビシクロ<br>[3.2.2]ノナン-4-イル)ア<br>ゼチジン-3-カルボキサ<br>ミド                    | 114 | 0.051   | 0.272   | 0.0111   | 3.46 | 1.0    |
| 115 | 1-(4-(4-フルオロフェノ<br>キシ)ピリミジン-2-イ<br>ル)-N-(4-メチル-1-アザビ<br>シクロ[3.2.2]ノナン-4-イ<br>ル)ピペリジン-4-カルボ<br>キサミド                   | 115 | 0.00245 | 0.00894 | 0.00014  | 9.3  | 0.0464 |
| 116 | 4-フルオロ-1-(4-(4-フル<br>オロフェノキシ)ピリミ<br>ジン-2-イル)-N-(4-メチル<br>-1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル)ピペリジン<br>-4-カルボキサミド            | 116 | 0.00143 | 0.0159  | 0.000155 | 5.72 | 0.10   |
| 117 | 4-フルオロ-1-(4-(4-フル<br>オロフェノキシ)-1,3,5-ト<br>リアジン-2-イル)-N-(4-メ<br>チル-1-アザビシクロ<br>[3.2.2]ノナン-4-イル)ピ<br>ペリジン-4-カルボキサ<br>ミド | 117 | 0.168   | 0.0884  | 0.00905  | 10.  | 1.0    |
| 118 | 4-フルオロ-1-(4-(4-フル<br>オロフェノキシ)-1,3,5-ト<br>リアジン-2-イル)-N-(4-メ<br>チル-1-アザビシクロ<br>[3.2.2]ノナン-4-イル)ピ<br>ペリジン-4-カルボキサ<br>ミド | 118 | 0.00254 | 0.0634  | 0.00116  | 4.64 | 1.0    |
| 119 | 1-(4-(4-シアノフェノキ<br>シ)ピリミジン-2-イル)-4-<br>フルオロ-N-(3-メチルキ<br>ヌクリジン-3-イル)ピペ<br>リジン-4-カルボキサミ<br>ド                          | 119 | 0.00671 | 0.0544  | 0.000476 | 10.  | 0.316  |

【表 18】

|     |                                                                                                   |     |          |        |           |      |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|--------|-----------|------|-------|
| 120 | 1-(4-(4-シアノフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド              | 120 | 0.00412  | 0.0188 | 0.000332  | 10.  | 0.316 |
| 121 | 1-(4-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                                 | 121 | 0.00133  | 0.0263 | 0.000093  | 7.65 | 0.10  |
| 122 | 1-(5-シアノ-4-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                    | 122 | 0.00441  | 0.112  | 0.000639  | 10.  | 0.316 |
| 123 | 4-フルオロ-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド | 123 | 0.0423   | 0.226  | 0.00226   | 10.  | 1.0   |
| 124 | 4-フルオロ-1-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド         | 124 | 0.000553 | 0.0178 | 0.0000849 | 3.42 | 0.10  |
| 125 | 4-フルオロ-1-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド                      | 125 | 0.000643 | 0.0177 | 0.0000509 | 4.29 | 0.158 |
| 126 | 4-フルオロ-1-(6-(4-フルオロフェノキシ)ピラジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド              | 126 | 0.00157  | 0.036  | 0.000726  | 6.26 | 1.0   |
| 127 | 4-フルオロ-1-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド              | 127 | 0.00227  | 0.106  | 0.000569  | 6.98 | 0.316 |

【表 19】

|     |                                                                                                                          |     |          |        |          |      |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|--------|----------|------|--------|
| 128 | 4-フルオロ-1-(4-((4-フル<br>オロベンジル)オキ<br>シ)-1,3,5-トリアジン-2-<br>イル)-N-(4-メチル-1-アザ<br>ビスクロ[3.2.2]ノナン-4-<br>イル)ピペリジン-4-カル<br>ボキサミド | 128 | 0.0198   | 0.654  | 0.0034   | 10.  | 1.0    |
| 129 | 4-フルオロ-1-(5-(4-フル<br>オロフェノキシ)ピリミ<br>ジン-2-イル)-N-(3-メチル<br>キヌクリジン-3-イル)ピ<br>ペリジン-4-カルボキサ<br>ミド                             | 129 | 0.00427  | 0.0978 | 0.00038  | 8.26 | 0.316  |
| 130 | 1-(5-(4-フルオロフェノ<br>キシ)ピリミジン-2-イ<br>ル)-N-(4-メチル-1-アザビ<br>シクロ[3.2.2]ノナン-4-イ<br>ル)ピペリジン-4-カルボ<br>キサミド                       | 130 | 0.000889 | 0.0169 | 0.000156 | 5.67 | 0.316  |
| 131 | 4-フルオロ-1-(5-(4-(2-メ<br>トキシエトキシ)フェノ<br>キシ)ピリミジン-2-イ<br>ル)-N-(3-メチルキヌクリ<br>ジン-3-イル)ピペリジン<br>-4-カルボキサミド                     | 131 | 0.00681  | 0.0527 | 0.000858 | 10.  | 1.0    |
| 132 | 4-フルオロ-1-(5-(4-フル<br>オロベンジル)オキシ)ピ<br>リミジン-2-イル)-N-(4-メ<br>チル-1-アザビスクロ<br>[3.2.2]ノナン-4-イル)ピ<br>ペリジン-4-カルボキサ<br>ミド         | 132 | 0.0107   | 0.115  | 0.00265  | 4.59 | 1.0    |
| 133 | 4-フルオロ-1-(5-(4-フル<br>オロフェノキシ)ピラジ<br>ン-2-イル)-N-(3-メチルキ<br>ヌクリジン-3-イル)ピペ<br>リジン-4-カルボキサミ<br>ド                              | 133 | 0.0459   | 0.467  | 0.00483  | 10.  | 1.0    |
| 134 | 4-フルオロ-1-(6-(4-フル<br>オロフェノキシ)ピリダ<br>ジン-3-イル)-N-(4-メチル<br>-1-アザビスクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル)ピペリジン<br>-4-カルボキサミド                | 134 | 0.0145   | 0.343  | 0.00283  | 10.  | 1.0    |
| 135 | 4-フルオロ-1-(4-((4-フル<br>オロフェノキシ)メチル)<br>ピリミジン-2-イル)-N-(3-<br>メチルキヌクリジン-3-<br>イル)ピペリジン-4-カル<br>ボキサミド                        | 135 | 0.00138  | 0.0317 | 0.000132 | 8.25 | 0.0464 |

【表 20】

|     |                                                                                                                    |     |         |        |          |      |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------|----------|------|-------|
| 136 | 4-フルオロ-1-(5-(4-フル<br>オロベンジル)ピリミジ<br>ン-2-イル)-N-(3-メチルキ<br>ヌクリジン-3-イル)ピペ<br>ラジン-4-カルボキサミ<br>ド                        | 136 | 0.0079  | 0.0249 | 0.000716 | 10.  | 1.0   |
| 137 | (3R)-3-メチル-N-(4-メチ<br>ル-1-アザピシクロ[3.2.2]<br>ノナン-4-イル)-4-(4-フェ<br>ニルピリミジン-2-イル)<br>ピペラジン-1-カルボキ<br>サミド(単一鏡像異性体<br>B) | 137 | 0.0032  | 0.0501 | 0.000198 | 5.72 | 1.0   |
| 138 | (3R)-3-メチル-N-(4-メチ<br>ル-1-アザピシクロ[3.2.2]<br>ノナン-4-イル)-4-(4-フェ<br>ニルピリミジン-2-イル)<br>ピペラジン-1-カルボキ<br>サミド(単一鏡像異性体<br>A) | 138 | 0.902   | >10    | 0.0636   | 9.31 | 3.16  |
| 139 | (3S)-3-メチル-N-(4-メチ<br>ル-1-アザピシクロ[3.2.2]<br>ノナン-4-イル)-4-(4-フェ<br>ニルピリミジン-2-イル)<br>ピペラジン-1-カルボキ<br>サミド(単一鏡像異性体<br>B) | 139 | 0.0173  | 0.067  | 0.00137  | 5.25 | 3.16  |
| 140 | (3S)-3-メチル-N-(4-メチ<br>ル-1-アザピシクロ[3.2.2]<br>ノナン-4-イル)-4-(4-フェ<br>ニルピリミジン-2-イル)<br>ピペラジン-1-カルボキ<br>サミド(単一鏡像異性体<br>A) | 140 | 0.0469  | 9.08   | 0.574    | 6.49 | 3.16  |
| 141 | 3-メチル-N-(4-メチル-1-<br>アザピシクロ[3.2.2]ノナ<br>ン-4-イル)-4-(4-フェニル<br>ピリミジン-2-イル)ピペ<br>ラジン-1-カルボキサミ<br>ド                    | 141 | 0.00596 | 0.209  | 0.000888 | 4.67 | 0.316 |
| 142 | 3-エチル-N-(4-メチル-1-<br>アザピシクロ[3.2.2]ノナ<br>ン-4-イル)-4-(4-フェニル<br>ピリミジン-2-イル)ピペ<br>ラジン-1-カルボキサミ<br>ド                    | 142 | 0.00769 | 0.10   | 0.000861 | 5.34 | 9.21  |
| 143 | 3-エチル-N-(4-メチル-1-<br>アザピシクロ[3.2.2]ノナ<br>ン-4-イル)-4-(4-フェニル<br>ピリミジン-2-イル)ピペ<br>ラジン-1-カルボキサミ<br>ド                    | 143 | 0.00179 | 0.0523 | 0.000304 | 3.11 | 3.16  |

【表 2 1】

|     |                                                                                                    |     |         |        |          |      |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------|----------|------|-------|
| 144 | 3-(メトキシメチル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                  | 144 | 0.0673  | 0.529  | 0.00633  | 10.  | 1.0   |
| 145 | 4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                | 145 | 0.00801 | 0.0763 | 0.000507 | 6.98 | 0.316 |
| 146 | 4-(4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)-3-メチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                | 146 | 0.0166  | 0.11   | 0.000559 | 6.37 | 1.0   |
| 147 | cis-3,5-ジメチル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                 | 147 | 0.00545 | 0.096  | 0.0010   | 3.51 | 1.0   |
| 148 | 4-(5-フルオロ-4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 148 | 0.0174  | 0.39   | 0.00859  | 3.46 | 1.0   |
| 149 | 4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキサミド   | 149 | 0.0109  | 0.279  | 0.0015   | 4.31 | 1.0   |
| 150 | 3-(ジフルオロメチル)-4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド    | 150 | 0.023   | 0.195  | 0.00106  | 5.44 | 1.0   |
| 151 | 3-イソプロピル-4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 151 | 0.324   | 1.82   | 0.0956   | 9.84 | 1.0   |



【表 2 2】

|     |                                                                                                             |     |         |         |          |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|---------|----------|-------|-------|
| 152 | (3 <i>R</i> )-4-(5-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル)-3-メチル- <i>N</i> -(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 152 | 0.00288 | 0.0763  | 0.000439 | 6.77  | 0.316 |
| 153 | 3-エチニル-4-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)ピリミジン-2-イル)- <i>N</i> -(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド          | 153 | 0.0534  | 2.64    | 0.0117   | 10.   | 1.0   |
| 154 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル-3-メチル-4-(4-フェニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート                                          | 154 | 0.057   | 1.93    | 0.0165   | 2.84  | 1.0   |
| 155 | キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                                           | 155 | 0.00348 | 0.0386  | 0.000657 | 1.0   | 0.215 |
| 156 | ( <i>S</i> )-キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                              | 156 | 0.00414 | 0.0437  | 0.00131  | 4.74  | 0.763 |
| 157 | ( <i>R</i> )-1-(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素                      | 157 | 0.228   | 0.538   | 0.042    | 3.16  | 3.16  |
| 158 | ( <i>S</i> )-1-(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素                      | 158 | 0.00285 | 0.00762 | 0.000529 | 0.631 | 0.631 |
| 159 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素                                   | 159 | 0.0056  | 0.00446 | 0.000636 | 1.0   | 1.0   |
| 160 | 1-(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素                      | 160 | 0.00391 | 0.0019  | 0.000544 | 1.0   | 1.0   |

【表 2 3】

|     |                                                                                      |     |         |          |          |       |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|----------|----------|-------|--------|
| 161 | N-(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド   | 161 | 0.25    | 0.311    | 0.0327   | 3.16  | 3.16   |
| 162 | 1-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(キヌクリジン-3-イル)尿素                   | 162 | 0.0281  | 0.0727   | 0.00221  | 3.54  | 1.0    |
| 163 | 1-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素              | 163 | 0.00849 | 0.00657  | 0.000539 | 1.0   | 0.173  |
| 164 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素              | 164 | 0.00616 | 0.00251  | 0.000205 | 1.0   | 0.173  |
| 165 | 1-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素 | 165 | 0.00415 | 0.000516 | 0.00024  | 0.316 | 0.0316 |
| 166 | キヌクリジン-3-イル(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート                      | 166 | 0.00569 | 0.0219   | 0.00181  | 0.316 | 0.215  |
| 167 | キヌクリジン-3-イル(2-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                    | 167 | 0.0104  | 0.109    | 0.00531  | 10.   | 1.0    |
| 168 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート        | 168 | 0.00556 | 0.0793   | 0.00334  | 10.   | 1.0    |
| 169 | N-(2-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド   | 169 | 0.257   | 0.283    | 0.018    | 10.   | 1.0    |

【表 2 4】

|     |                                                                                                          |     |         |         |          |        |      |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|---------|----------|--------|------|
| 170 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(2-メトキシエトキ<br>シ)-[1,1'-ビフェニル]-3-<br>イル)プロパン-2-イル)カ<br>ルバメート                        | 170 | 0.0267  | 0.0295  | 0.00494  | 10.    | 10.  |
| 171 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン4-イル(2-(4'-(2-メト<br>キシエトキシ)-[1,1'-ビフ<br>ェニル]-3-イル)プロパン<br>-2-イル)カルバメート             | 171 | 0.0325  | 0.0119  | 0.00145  | 0.0746 | 3.98 |
| 172 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(3-メトキシプロポ<br>キシ)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)プロパン-2-イ<br>ル)カルバメート                       | 172 | 0.00241 | 0.0666  | 0.00156  | 8.29   | 10.  |
| 173 | 1-(2-(4'-(3-メトキシプロ<br>ポキシ)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)プロパン-2-イ<br>ル)-3-(3-メチルキヌクリ<br>ジン-3-イル)尿素               | 173 | 0.00198 | 0.0203  | 0.000766 | 10.    | 10.  |
| 174 | N-(2-(4'-(3-メトキシプロ<br>ポキシ)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)プロパン-2-イ<br>ル)-1,4-ジアザビシクロ<br>[3.2.2]ノナン4-カルボキ<br>サミド   | 174 | 0.134   | 0.386   | 0.0225   | 10.    | 1.0  |
| 175 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(2-メトキシエトキ<br>シ)-[1,1'-ビフェニル]-3-<br>イル)プロパン-2-イル)カ<br>ルバメート                        | 175 | 0.0025  | 0.0713  | 0.00187  | 10.    | 9.0  |
| 176 | 1-(1-(4'-(3-メトキシプロ<br>ポキシ)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)シクロプロピ<br>ル)-3-(3-メチルキヌクリ<br>ジン-3-イル)尿素                 | 176 | 0.0041  | 0.022   | 0.00147  | 10.    | 10.  |
| 177 | 1-(1-(4'-(3-メトキシプロ<br>ポキシ)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)シクロプロピ<br>ル)-3-(4-メチル-1-アザビ<br>シクロ[3.2.2]ノナン4-イ<br>ル)尿素 | 177 | 0.00159 | 0.00175 | 0.000497 | 10.    | 10.  |
| 178 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン4-イル(1-(4'-(3-メト<br>キシプロポキシ)-[1,1'-ビ<br>フェニル]-4-イル)シクロ<br>プロピル)カルバメート              | 178 | 0.00354 | 0.0679  | 0.00261  | 10.    | 7.1  |

【 1 1 7 7 】

【表 2 5】

|     |                                                                                                                       |     |         |         |          |      |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|---------|----------|------|------|
| 179 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(2-(1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エトキシ)-[1,1'-<br>ビフェニル]-4-イル)プロ<br>パン-2-イル)カルバメー<br>ト                 | 179 | 0.00673 | 0.0952  | 0.00499  | 8.73 | 3.16 |
| 180 | 1-(2-(4'-(2-(1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エトキシ)-[1,1'-<br>ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素                     | 180 | 0.0053  | 0.0463  | 0.00181  | 3.16 | 3.16 |
| 181 | 1-(2-(4'-(2-(1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エトキシ)-[1,1'-<br>ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素        | 181 | 0.00233 | 0.00515 | 0.000587 | 1.0  | 1.0  |
| 182 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-[1,1'-<br>ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                  | 182 | 0.0431  | 0.388   | 0.0131   | 3.16 | 1.0  |
| 183 | 1-(2-(4'-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-[1,1'-<br>ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素              | 183 | 0.0316  | 0.969   | 0.0102   | 5.62 | 2.51 |
| 184 | 1-(2-(4'-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-[1,1'-<br>ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)尿素              | 184 | 0.0211  | 0.188   | 0.00346  | 3.16 | 1.0  |
| 185 | 1-(2-(4'-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-[1,1'-<br>ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素 | 185 | 0.0129  | 0.0999  | 0.00387  | 3.16 | 1.0  |
| 186 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-<br>ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                                             | 186 | 0.045   | 0.157   | 0.0107   | 10.  | 1.0  |

【表 2 6】

|     |                                                                                                                        |     |         |        |          |      |      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------|----------|------|------|
| 187 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル<br>(2-(4'-(3-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート          | 187 | 0.0202  | 0.106  | 0.00774  | 10.  | 1.0  |
| 188 | <i>N</i> -(2-(4'-(3-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド | 188 | 0.597   | 0.365  | 0.0774   | 10.  | 1.0  |
| 189 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(3-シアノプロポキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                                                  | 189 | 0.00957 | 0.0865 | 0.00322  | 10.  | 8.47 |
| 190 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(シアノメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                                                     | 190 | 0.00259 | 0.0477 | 0.000775 | 10.  | 1.0  |
| 191 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(3-メチルオキシエタン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                                       | 191 | 0.0072  | 0.0718 | 0.00324  | 5.25 | 1.0  |
| 192 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(4'-(3-メチルオキシエタン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                               | 192 | 0.00569 | 0.0816 | 0.00186  | 5.84 | 1.0  |
| 193 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(4'-(3-メチルオキシエタン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                               | 193 | 0.297   | 0.318  | 0.0447   | 10.  | 10.  |
| 194 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(2-(オキシエタン-3-イル)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                                         | 194 | 0.0105  | 0.115  | 0.00406  | 9.93 | 1.0  |

【表 27】

|     |                                                                                             |     |         |        |         |      |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------|---------|------|-------|
| 195 | 1-アザビスクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(4'-(2-(オキセタン-3-イル)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート       | 195 | 0.00567 | 0.0948 | 0.00101 | 8.03 | 0.10  |
| 196 | N-(2-(4'-(2-(オキセタン-3-イル)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビスクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド  | 196 | 0.538   | 0.274  | 0.0283  | 10.  | 1.0   |
| 197 | キヌクリジン-3-イル(2-(4'-(2-(メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                      | 197 | 0.0322  | 0.309  | 0.00967 | 10.  | 10.   |
| 198 | 1-(2-(4'-(2-(メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素              | 198 | 0.0252  | 0.118  | 0.00324 | 10.  | 10.   |
| 199 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(2-(メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素              | 199 | 0.0147  | 0.0317 | 0.0018  | 1.0  | 1.0   |
| 200 | 1-アザビスクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(4'-(2-(メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート          | 200 | 0.024   | 0.22   | 0.00616 | 10.  | 1.0   |
| 201 | 1-(2-(4'-(2-(メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビスクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素 | 201 | 0.0139  | 0.023  | 0.00076 | 10.  | 0.316 |
| 202 | N-(2-(4'-(2-(メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビスクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド     | 202 | 2.35    | 0.933  | 0.154   | 10.  | 10.   |

【1180】

【表 28】

|     |                                                                                          |     |        |        |         |     |      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|--------|---------|-----|------|
| 203 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                | 203 | 0.0296 | 0.0963 | 0.00653 | 10. | 1.78 |
| 204 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)カルバメート          | 204 | 0.0433 | 0.0993 | 0.00826 | 10. | 1.47 |
| 205 | 1-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素              | 205 | 0.0515 | 0.156  | 0.00531 | 10. | 1.78 |
| 206 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素              | 206 | 0.0278 | 0.0596 | 0.00266 | 10. | 1.78 |
| 207 | 1-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素 | 207 | 0.0123 | 0.0313 | 0.00139 | 10. | 1.78 |
| 208 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素(単一鏡像異性体 A)   | 208 | 2.71   | 0.988  | 0.0739  | 10. | 10.  |
| 209 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)尿素(単一鏡像異性体 B)   | 209 | 0.0174 | 0.0392 | 0.00105 | 10. | 1.78 |
| 210 | (S)-1-(1-(4'-(2-メトキシエトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素          | 210 | 0.0502 | 0.087  | 0.00334 | 10. | 10.  |

【1181】

【表 29】

|     |                                                                                                        |     |         |        |          |      |      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------|----------|------|------|
| 211 | (R)-1-(1-(4'-(2-メトキシ<br>エトキシ)メチル)-[1,1'-<br>ビフェニル]4-イル)シク<br>ロプロピル)-3-(3-メチル<br>キヌクリジン-3-イル)尿<br>素     | 211 | 0.938   | 0.683  | 0.072    | 10.  | 3.16 |
| 212 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン4-イル(1-(4'-(3-メト<br>キシプロピル)-[1,1'-ビフ<br>ェニル]4-イル)シクロプ<br>ロピル)カルバメート              | 212 | 0.00385 | 0.0479 | 0.00253  | 6.36 | 10.  |
| 213 | 1-(1-(4'-(3-メトキシプロ<br>ピル)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]4-イル)シクロプロピ<br>ル)-3-(4-メチル-1-アザビ<br>シクロ[3.2.2]ノナン4-イ<br>ル)尿素 | 213 | 0.00112 | 0.0059 | 0.00035  | 9.22 | 10.  |
| 214 | 1-(1-(4'-(3-メトキシプロ<br>ピル)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]4-イル)シクロプロピ<br>ル)-3-(3-メチルキヌクリ<br>ジン-3-イル)尿素                 | 214 | 0.00329 | 0.0329 | 0.00126  | 10.  | 10.  |
| 215 | 1-(3-エチルキヌクリジ<br>ン-3-イル)-3-(1-(4'-(3-メ<br>トキシプロピル)-[1,1'-ビ<br>フェニル]4-イル)シクロ<br>プロピル)尿素                 | 215 | 0.00248 | 0.0162 | 0.000542 | 7.55 | 10.  |
| 216 | キヌクリジン-3-イル<br>(1-(4'-(ピリジン-3-イル<br>メトキシ)メチル)-[1,1'-<br>ビフェニル]4-イル)シク<br>ロプロピル)カルバメー<br>ト              | 216 | 0.00933 | 0.201  | 0.0111   | 7.94 | 10.  |
| 217 | 1-(3-エチルキヌクリジ<br>ン-3-イル)-3-(1-(4'-(ピリ<br>ジン-3-イルメトキシ)メ<br>チル)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]4-イル)シクロプロピ<br>ル)尿素      | 217 | 0.0133  | 0.168  | 0.00402  | 10.  | 10.  |
| 218 | 1-(3-プロピルキヌクリ<br>ジン-3-イル)-3-(1-(4'-(ピ<br>リジン-3-イルメトキシ)<br>メチル)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]4-イル)シクロプロピ<br>ル)尿素     | 218 | 0.011   | 0.0809 | 0.00297  | 7.95 | 10.  |

10

20

30

40



【表 30】

|     |                                                                                                                 |     |        |        |          |     |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|--------|----------|-----|------|
| 219 | キヌクリジン-3-イル<br>(1-(4'-(ピリミジン-5-イル<br>メトキシ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-<br>イル)シクロプロピル)カ<br>ルバメート                         | 219 | 0.0466 | 0.118  | 0.0209   | 10. | 10.  |
| 220 | 1-(3-エチルキヌクリジ<br>ン-3-イル)-3-(1-(4'-(ピリ<br>ミジン-5-イルメトキシ)<br>メチル)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)シクロプロピ<br>ル)尿素             | 220 | 0.0516 | 0.114  | 0.00606  | 10. | 3.16 |
| 221 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル(1-(4'-(ピリ<br>ミジン-5-イルメトキシ)<br>メチル)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)シクロプロピ<br>ル)カルバメート         | 221 | 0.0521 | 0.0992 | 0.0211   | 10. | 10.  |
| 222 | 1-(2-(4'-(3-メトキシプロ<br>ピル)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)プロパン-2-イ<br>ル)-3-(3-メチルキヌクリ<br>ジン-3-イル)尿素                       | 222 | 0.0017 | 0.0307 | 0.000758 | 10. | 10.  |
| 223 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(ヒドロキシメチ<br>ル)-[1,1'-ビフェニル]-4-<br>イル)プロパン-2-イル)カ<br>ルバメート                                 | 223 | 0.454  | 0.881  | 0.0216   | 10. | 10.  |
| 224 | 1-(2-(4'-(2-ヒドロキシエ<br>チル)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)プロパン-2-イ<br>ル)-3-(3-プロピルキヌク<br>リジン-3-イル)尿素                      | 224 | 0.0202 | 0.0643 | 0.0016   | 10. | 10.  |
| 225 | 1-(3-エチルキヌクリジ<br>ン-3-イル)-3-(2-(4'-(2-ヒ<br>ドロキシエチル)-[1,1'-ビ<br>フェニル]-4-イル)プロパ<br>ン-2-イル)尿素                       | 225 | 0.0294 | 0.229  | 0.00192  | 10. | 10.  |
| 226 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(2-ヒドロキシエチ<br>ル)-[1,1'-ビフェニル]-4-<br>イル)プロパン-2-イル)カ<br>ルバメート                               | 226 | 0.148  | 0.656  | 0.0223   | 10. | 10.  |
| 227 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリア<br>ゾール-4-イル)エチ<br>ル)-[1,1'-ビフェニル]-4-<br>イル)プロパン-2-イル)カ<br>ルバメート | 227 | 0.027  | 0.122  | 0.0104   | 10. | 1.0  |

【表 3 1】

|     |                                                                                                             |     |         |         |          |      |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|---------|----------|------|------|
| 228 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル<br>(2-(4'-(2-(1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート | 228 | 0.0182  | 0.0808  | 0.00608  | 7.65 | 3.16 |
| 229 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                                         | 229 | 0.158   | 0.524   | 0.0532   | 10.  | 10.  |
| 230 | <i>N</i> -(2-(4'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド                    | 230 | 2.28    | 1.79    | 0.417    | 10.  | 10.  |
| 231 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(モルホリノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                                             | 231 | 0.071   | 0.23    | 0.015    | 2.0  | 2.0  |
| 232 | 1-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(モルホリノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素                                         | 232 | 0.0309  | 0.0642  | 0.00717  | 1.0  | 1.0  |
| 233 | 1-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-3-(2-(4'-(モルホリノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素                            | 233 | 0.00568 | 0.00551 | 0.000726 | 1.0  | 1.0  |
| 234 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(モルホリノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素                                         | 234 | 0.0146  | 0.0326  | 0.00181  | 1.0  | 1.0  |
| 235 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                                         | 235 | 0.111   | 0.118   | 0.0199   | 10.  | 10.  |
| 236 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素                                     | 236 | 0.0538  | 0.0744  | 0.00946  | 10.  | 10.  |
| 237 | 1-(2-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素                                    | 237 | 0.0354  | 0.0329  | 0.00671  | 10.  | 10.  |

【表 3 2】

|     |                                                                                                          |     |         |        |          |      |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------|----------|------|-------|
| 238 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-((シクロプロピル<br>メチル)スルホニ<br>ル)-[1,1'-ビフェニル]-4-<br>イル)プロパン-2-イル)カル<br>バメート             | 238 | 0.0154  | 0.0501 | 0.00445  | 10.  | 1.0   |
| 239 | 1-(2-(4'-((シクロプロピル<br>メチル)スルホニ<br>ル)-[1,1'-ビフェニル]-4-<br>イル)プロパン-2-イ<br>ル)-3-(3-エチルキヌクリ<br>ジン-3-イル)尿素     | 239 | 0.00987 | 0.0285 | 0.00321  | 10.  | 1.0   |
| 240 | 1-(2-(4'-((シクロプロピル<br>メチル)スルホニ<br>ル)-[1,1'-ビフェニル]-4-<br>イル)プロパン-2-イ<br>ル)-3-(3-メチルキヌクリ<br>ジン-3-イル)尿素     | 240 | 0.0133  | 0.0865 | 0.00597  | 10.  | 1.0   |
| 241 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル(2-(4'-((シク<br>ロプロピルメチル)スル<br>ホニル)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)プロパン-2-イ<br>ル)カルバメート | 241 | 0.00423 | 0.0122 | 0.00144  | 10.  | 3.16  |
| 242 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-((3-メトキシプロピ<br>ル)スルホニル)-[1,1'-ビ<br>フェニル]-4-イル)プロパ<br>ン-2-イル)カルバメート                 | 242 | 0.0325  | 0.0825 | 0.0102   | 10.  | 3.16  |
| 243 | 1-(3-エチルキヌクリジ<br>ン-3-イル)-3-(2-(4'-((3-メ<br>トキシプロピル)スルホ<br>ニル)-[1,1'-ビフェニ<br>ル]-4-イル)プロパン-2-イ<br>ル)尿素     | 243 | 0.0328  | 0.0573 | 0.00749  | 10.  | 3.16  |
| 244 | 1-(2-(4'-((3-メトキシプロ<br>ピル)スルホニル)-[1,1'-<br>ビフェニル]-4-イル)プロ<br>パン-2-イル)-3-(3-プロピ<br>ルキヌクリジン-3-イル)<br>尿素    | 244 | 0.0371  | 0.0341 | 0.00699  | 10.  | 3.16  |
| 245 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(4'-((3,3-ジメチルブチ<br>ル)スルホニル)-[1,1'-ビ<br>フェニル]-4-イル)プロパ<br>ン-2-イル)カルバメート                | 245 | 0.00185 | 0.0663 | 0.000716 | 6.74 | 0.316 |
| 246 | 1-(2-(4'-((3,3-ジメチルブ<br>チル)スルホニル)-[1,1'-<br>ビフェニル]-4-イル)プロ<br>パン-2-イル)-3-(3-メチル<br>キヌクリジン-3-イル)尿<br>素    | 246 | 0.0017  | 0.0114 | 0.000624 | 10.  | 1.0   |

【表 3 3】

|     |                                                                                                |     |          |         |          |      |      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|---------|----------|------|------|
| 247 | 1-(2-(4'-((3,3-ジメチルブチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)尿素              | 247 | 0.00166  | 0.00428 | 0.000396 | 6.64 | 1.0  |
| 248 | 1-(2-(4'-((3,3-ジメチルブチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素 | 248 | 0.000804 | 0.00684 | 0.000315 | 7.73 | 1.0  |
| 249 | キヌクリジン-3-イル(2-(4'-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)メチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート           | 249 | 0.0535   | 0.247   | 0.00582  | 10.  | 2.15 |
| 250 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)メチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)尿素   | 250 | 0.0201   | 0.0845  | 0.00441  | 10.  | 1.0  |
| 251 | 1-(2-(4'-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)メチル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素  | 251 | 0.021    | 0.0475  | 0.00501  | 10.  | 1.0  |
| 252 | キヌクリジン-3-イル(2-(4'-((メチルカルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                              | 252 | 1.84     | 1.5     | 0.22     | 10.  | 10.  |
| 253 | N-メチル-4'-(2-(3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ウレイト)プロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド                        | 253 | 0.751    | 2.0     | 0.201    | 2.0  | 2.0  |
| 254 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(4'-((メチルカルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン-2-イル)カルバメート                  | 254 | 0.60     | 0.65    | 0.0638   | 10.  | 10.  |

10

20

30

40

【表 3 4】

|     |                                                                                 |     |        |       |         |      |      |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|---------|------|------|
| 255 | N-メチル-4'-(2-(3-(4-メチル-1-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ウレイト)プロパン-2-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド   | 255 | 0.0469 | 3.42  | 0.0201  | 6.79 | 1.0  |
| 256 | N-(2-(4-(メチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド        | 256 | 12.3   | 4.44  | 0.729   | 10.  | 10.  |
| 257 | キヌクリジン-3-イル-2-(4-(ジメチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート                         | 257 | 0.365  | 0.786 | 0.0772  | 10.  | 10.  |
| 258 | N,N-ジメチル-4'-(2-(3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ウレイト)プロパン-2-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド              | 258 | 0.281  | 2.34  | 0.049   | 10.  | 10.  |
| 259 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル-2-(4-(ジメチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート             | 259 | 0.134  | 0.179 | 0.0205  | 10.  | 10.  |
| 260 | N-(2-(4-(ジメチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド       | 260 | 8.55   | 1.64  | 0.302   | 10.  | 10.  |
| 261 | N,N-ジメチル-4'-(2-(3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ウレイト)プロパン-2-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド | 261 | 0.0608 | 0.354 | 0.0141  | 10.  | 3.16 |
| 262 | キヌクリジン-3-イル-2-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート                      | 262 | 0.0196 | 0.112 | 0.0035  | 10.  | 1.0  |
| 263 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル-2-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート          | 263 | 0.0145 | 0.075 | 0.00301 | 10.  | 1.0  |

【表 3 5】

|     |                                                                                   |     |         |        |         |       |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------|---------|-------|-------|
| 264 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(ピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)尿素              | 264 | 0.0137  | 0.0674 | 0.00213 | 10.   | 1.0   |
| 265 | キヌクリジン-3-イル 2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート                       | 265 | 0.48    | 0.454  | 0.0399  | 10.   | 2.15  |
| 266 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル 2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート           | 266 | 0.399   | 0.284  | 0.0227  | 10.   | 1.0   |
| 267 | 1-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)尿素              | 267 | 0.363   | 2.77   | 0.119   | 0.565 | 10.   |
| 268 | 1-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-3-(2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)尿素 | 268 | 0.166   | 0.648  | 0.0315  | 10.   | 1.0   |
| 269 | N-(2-(4'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド     | 269 | 23.     | 2.16   | 0.518   | 10.   | 10.   |
| 270 | キヌクリジン-3-イル 2-(4'-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート              | 270 | 0.025   | 0.067  | 0.00356 | 10.   | 1.0   |
| 271 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル 2-(4'-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イルカルバメート  | 271 | 0.00942 | 0.0607 | 0.00264 | 10.   | 0.316 |
| 272 | 1-(2-(4'-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ビフェニル-4-イル)プロパン-2-イル)-3-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)尿素     | 272 | 0.0164  | 0.0249 | 0.00215 | 10.   | 1.0   |

【表 3 6】

|     |                                                                                                         |     |        |        |         |     |      |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|--------|---------|-----|------|
| 273 | キヌクリジン-3-イル<br>2-(4'-(3,3-ジフルオロア<br>ゼチジン-1-カルボニル)<br>ビフェニル-4-イル)プロ<br>パン-2-イルカルバメー<br>ト                 | 273 | 0.108  | 0.074  | 0.0106  | 10. | 3.16 |
| 274 | 1-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル 2-(4'-(3,3-ジ<br>フルオロアゼチジン-1-<br>カルボニル)ビフェニル<br>-4-イル)プロパン-2-イル<br>カルバメート   | 274 | 0.0304 | 0.0673 | 0.00478 | 10. | 1.0  |
| 275 | 1-(2-(4'-(3,3-ジフルオロ<br>アゼチジン-1-カルボニ<br>ル)ビフェニル-4-イル)プ<br>ロパン-2-イル)-3-(3-エチ<br>ルキヌクリジン-3-イル)<br>尿素       | 275 | 0.0756 | 0.0554 | 0.00292 | 10. | 1.0  |
| 276 | 1-(4-メチル-1-アザビシ<br>クロ[3.2.2]ノナン-4-イ<br>ル)-3-(2-(3-(3-(モルホリ<br>ン-4-カルボニル)フェノ<br>キシ)フェニル)プロパン<br>-2-イル)尿素 | 276 | 0.020  | 1.53   | 0.0296  | 10. | 3.16 |
| 277 | 1-(3-メチルキヌクリジ<br>ン-3-イル)-3-(2-(3-(3-(モ<br>ルホリン-4-カルボニル)<br>フェノキシ)フェニル)プ<br>ロパン-2-イル)尿素                  | 277 | 0.0917 | 2.03   | 0.0801  | 10. | 10.  |
| 278 | 1-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル 2-(3-(3-(モル<br>ホリン-4-カルボニル)フ<br>ェノキシ)フェニル)プロ<br>パン-2-イルカルバメー<br>ト          | 278 | 0.593  | 1.44   | 0.053   | 10. | 10.  |
| 279 | キヌクリジン-3-イル<br>2-(3-(3-(モルホリン-4-カ<br>ルボニル)フェノキシ)フ<br>ェニル)プロパン-2-イル<br>カルバメート                            | 279 | 4.33   | 3.92   | 0.217   | 10. | 3.16 |
| 280 | 1-(3-メチルキヌクリジ<br>ン-3-イル)-3-(2-(4-(4-(モ<br>ルホリン-4-カルボニル)<br>フェノキシ)フェニル)プ<br>ロパン-2-イル)尿素                  | 280 | 0.164  | 1.94   | 0.0491  | 10. | 1.0  |
| 281 | 1-(4-メチル-1-アザビシ<br>クロ[3.2.2]ノナン-4-イ<br>ル)-3-(2-(4-(4-(モルホリ<br>ン-4-カルボニル)フェノ<br>キシ)フェニル)プロパン<br>-2-イル)尿素 | 281 | 0.0316 | 0.44   | 0.00779 | 10. | 1.0  |

10

20

30

40

【表 3 7】

|     |                                                                                        |     |        |       |         |      |      |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|---------|------|------|
| 282 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル 2-(4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート              | 282 | 0.479  | 0.66  | 0.0404  | 10.  | 3.16 |
| 283 | キヌクリジン-3-イル 2-(4-(4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート                             | 283 | 0.606  | 1.03  | 0.114   | 10.  | 10.  |
| 284 | <i>N,N</i> -ジメチル-4-(4-(2-(3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)フェノキシ)ベンズアミド              | 284 | 0.201  | 3.78  | 0.0607  | 10.  | 10.  |
| 285 | <i>N,N</i> -ジメチル-4-(4-(2-(3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)フェノキシ)ベンズアミド | 285 | 0.0163 | 0.725 | 0.00648 | 10.  | 1.0  |
| 286 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル 2-(4-(4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート                 | 286 | 0.437  | 0.793 | 0.0316  | 10.  | 10.  |
| 287 | キヌクリジン-3-イル 2-(4-(4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート                             | 287 | 1.33   | 2.2   | 0.229   | 10.  | 3.16 |
| 288 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル 2-(3-(3-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート                 | 288 | 0.203  | 1.18  | 0.0502  | 10.  | 10.  |
| 289 | <i>N,N</i> -ジメチル-3-(3-(2-(3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)フェノキシ)ベンズアミド              | 289 | 0.104  | 1.41  | 0.0917  | 9.26 | 10.  |
| 290 | <i>N,N</i> -ジメチル-4-(4-(2-(3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)ウレイド)プロパン-2-イル)フェノキシ)ベンズアミド | 290 | 0.0191 | 2.58  | 0.0268  | 10.  | 3.16 |



【表 3 8】

|     |                                                                                                  |     |        |       |         |     |      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|---------|-----|------|
| 291 | キヌクリジン-3-イル<br>2-(4-(4-(メチルカルバモ<br>イル)フェノキシ)フェニ<br>ル)プロパン-2-イルカル<br>バメート                         | 291 | 1.91   | 2.31  | 0.0902  | 10. | 3.16 |
| 292 | 1-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル 2-(4-(4-(メチ<br>ルカルバモイル)フェノ<br>キシ)フェニル)プロパン<br>-2-イルカルバメート           | 292 | 0.207  | 1.22  | 0.0412  | 10. | 10.  |
| 293 | N-メチル-4-(4-(2-(3-(3-メ<br>チルキヌクリジン-3-イ<br>ル)ウレイト)プロパン-2-<br>イル)フェノキシ)ベンズ<br>アミド                   | 293 | 0.186  | 5.37  | 0.046   | 10. | 1.0  |
| 294 | N-メチル-4-(4-(2-(3-(4-メ<br>チル-1-アザ-ビシクロ<br>[3.2.2]ノナン-4-イル)ウ<br>レイト)プロパン-2-イル)<br>フェノキシ)ベンズアミ<br>ド | 294 | 0.0124 | 0.843 | 0.00706 | 10. | 1.0  |
| 295 | 2-(3-(3-(メチルカルバモ<br>イル)フェノキシ)フェニ<br>ル)プロパン-2-イルカル<br>バメート                                        | 295 | 1.02   | 1.75  | 0.147   | 10. | 10.  |
| 296 | N-メチル-3-(3-(2-(3-(3-メ<br>チルキヌクリジン-3-イ<br>ル)ウレイト)プロパン-2-<br>イル)フェノキシ)ベンズ<br>アミド                   | 296 | 0.20   | 5.47  | 0.155   | 10. | 10.  |
| 297 | N-メチル-3-(3-(2-(3-(4-メ<br>チル-1-アザ-ビシクロ<br>[3.2.2]ノナン-4-イル)ウ<br>レイト)プロパン-2-イル)<br>フェノキシ)ベンズアミ<br>ド | 297 | 0.0102 | 1.37  | 0.0132  | 10. | 1.0  |
| 298 | 1-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル 2-(3-(3-(メチ<br>ルカルバモイル)フェノ<br>キシ)フェニル)プロパン<br>-2-イルカルバメート           | 298 | 0.138  | 1.1   | 0.0308  | 10. | 3.16 |
| 299 | 1-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル 2-(4-(4-(ピペ<br>リジン-1-カルボニル)フ<br>ェノキシ)フェニル)プロ<br>パン-2-イルカルバメー<br>ト   | 299 | 0.0154 | 0.192 | 0.00367 | 10. | 1.0  |

【1191】

【表 3 9】

|     |                                                                                              |     |         |        |         |     |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------|---------|-----|-------|
| 300 | 1-(4-メチル-1-アザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)-3-(2-(4-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イル)尿素         | 300 | 0.00685 | 0.0876 | 0.00154 | 10. | 0.316 |
| 301 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル-2-(4-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート           | 301 | 0.0172  | 0.0494 | 0.00339 | 10. | 1.0   |
| 302 | 1-(2-(4-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素 | 302 | 0.00422 | 0.0317 | 0.00147 | 10. | 1.0   |
| 303 | 1-(2-(4-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素 | 303 | 0.00763 | 0.0389 | 0.00124 | 10. | 0.316 |
| 304 | キヌクリジン-3-イル-2-(4-(4-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート                                   | 304 | 1.73    | 0.355  | 0.0959  | 10. | 10.   |
| 305 | N-(2-(4-(4-(メチルカルバモイル)フェノキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド                 | 305 | 0.399   | 0.299  | 0.0195  | 10. | 1.0   |
| 306 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-(4-(4-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)プロパン-2-イル)尿素                          | 306 | 0.0951  | 0.257  | 0.032   | 10. | 3.16  |
| 307 | キヌクリジン-3-イル-2-(4-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート                               | 307 | 0.735   | 4.34   | 0.0972  | 10. | 10.   |

【表 4 0】

|     |                                                                                                        |     |        |       |         |       |      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|---------|-------|------|
| 309 | キヌクリジン-3-イル<br>2-(4-(6-(2-メトキシエト<br>キシ)ピリジン-3-イル)フ<br>ェニル)プロパン-2-イル<br>カルバメート                          | 309 | 0.106  | 0.188 | 0.014   | 10.   | 3.16 |
| 308 | キヌクリジン-3-イル<br>2-(4-(5-(2-メトキシエト<br>キシ)ピリジン-2-イル)フ<br>ェニル)プロパン-2-イル<br>カルバメート                          | 308 | 0.254  | 0.314 | 0.0358  | 7.77  | 1.0  |
| 312 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(3-(6-(3-メトキシプロ<br>ポキシ)ピリダジン-3-イ<br>ル)フェニル)プロパン-2-<br>イル)カルバメート                      | 312 | 1.66   | 1.34  | 0.103   | 10.   | 1.0  |
| 313 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル(2-(3-(6-(3-メ<br>トキシプロポキシ)ピリ<br>ダジン-3-イル)フェニル)<br>プロパン-2-イル)カルバ<br>メート      | 313 | 0.0889 | 0.47  | 0.0107  | 10.   | 10.  |
| 314 | N-(2-(3-(6-(3-メトキシプ<br>ロポキシ)ピリダジン-3-<br>イル)フェニル)プロパン<br>-2-イル)-1,4-ジアザビシ<br>クロ[3.2.2]ノナン-4-カル<br>ボキサミド | 314 | 2.63   | 4.91  | 0.118   | 10.   | 10.  |
| 315 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(3-(5-(3-メトキシプロ<br>ポキシ)ピラジン-2-イル)<br>フェニル)プロパン-2-イ<br>ル)カルバメート                       | 315 | 0.197  | 0.435 | 0.0259  | 10.   | 1.0  |
| 316 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノ<br>ナン-4-イル(2-(3-(5-(3-メ<br>トキシプロポキシ)ピラ<br>ジン-2-イル)フェニル)プ<br>ロパン-2-イル)カルバメ<br>ート       | 316 | 0.028  | 0.152 | 0.00439 | 10.   | 10.  |
| 317 | N-(2-(3-(5-(3-メトキシプ<br>ロポキシ)ピラジン-2-イ<br>ル)フェニル)プロパン-2-<br>イル)-1,4-ジアザビシク<br>ロ[3.2.2]ノナン-4-カルボ<br>キサミド  | 317 | 0.295  | 0.656 | 0.0291  | 10.   | 1.0  |
| 318 | キヌクリジン-3-イル<br>(2-(3-(6-エトキシピリダ<br>ジン-3-イル)フェニル)プ<br>ロパン-2-イル)カルバメ<br>ート                               | 318 | 1.46   | 0.635 | 0.0699  | #NUM! | 1.0  |

【表 4 1】

|     |                                                                                   |     |        |       |         |     |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|---------|-----|------|
| 319 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(3-(6-エトキシピリダジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-イル)カルバメート              | 319 | 0.075  | 0.121 | 0.00804 | 10. | 10.  |
| 310 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル-2-(4-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート        | 310 | 0.123  | 0.145 | 0.0121  | 10. | 3.16 |
| 320 | キヌクリジン-3-イル(2-(4-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)カルバメート                  | 320 | 0.131  | 0.201 | 0.0112  | 10. | 1.0  |
| 321 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(4-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)カルバメート      | 321 | 0.0461 | 0.108 | 0.00639 | 10. | 1.0  |
| 322 | N-(2-(4-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド | 322 | 1.07   | 1.44  | 0.0999  | 10. | 1.0  |
| 311 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル-2-(3-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イルカルバメート        | 311 | 0.076  | 0.103 | 0.0085  | 10. | 3.16 |
| 323 | キヌクリジン-3-イル(2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)カルバメート                 | 323 | 1.16   | 0.508 | 0.0488  | 10. | 1.0  |
| 324 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(3-(5-(3-メトキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)カルバメート     | 324 | 0.0969 | 0.157 | 0.00849 | 10. | 1.0  |
| 325 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(4-(4-(2-メトキシエチル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)尿素                | 325 | 0.092  | 0.399 | 0.00794 | 10. | 10.  |

【表 4 2】

|     |                                                                                 |     |        |       |         |      |      |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|---------|------|------|
| 326 | 1-(4-(4-(2-メトキシエチル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素             | 326 | 0.0266 | 0.123 | 0.00429 | 3.16 | 3.16 |
| 327 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)尿素                | 327 | 0.0962 | 0.343 | 0.0147  | 10.  | 10.  |
| 328 | 1-(4-(4-(メトキシメチル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素               | 328 | 0.0251 | 0.115 | 0.00332 | 3.16 | 3.16 |
| 329 | キヌクリジン-3-イル<br>(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)カルバメート                 | 329 | 3.14   | 2.7   | 0.284   | 10.  | 10.  |
| 330 | 1-(4-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素            | 330 | 0.104  | 0.203 | 0.00641 | 10.  | 3.16 |
| 331 | キヌクリジン-3-イル<br>(4-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)カルバメート                | 331 | 1.33   | 1.76  | 0.118   | 10.  | 10.  |
| 332 | 1-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)-3-(2-メチル-4-(4-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)フェニル)ブタ-3-イン-2-イル)尿素     | 332 | 0.0494 | 0.945 | 0.0155  | 10.  | 10.  |
| 333 | 1-(2-メチル-4-(4-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)フェニル)ブタ-3-イン-2-イル)-3-(3-プロピルキヌクリジン-3-イル)尿素    | 333 | 0.0161 | 0.413 | 0.00618 | 10.  | 3.16 |
| 334 | キヌクリジン-3-イル<br>(4-(4-((3,3-ジメチルブチル)スルホニル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)カルバメート         | 334 | 0.0802 | 0.317 | 0.0118  | 3.28 | 10.  |
| 335 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(4-(4-((3,3-ジメチルブチル)スルホニル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)カルバメート | 335 | 0.0146 | 0.193 | 0.00432 | 2.15 | 1.0  |

【表 4 3】

|     |                                                                                         |     |         |        |          |      |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--------|----------|------|-----|
| 336 | 1-(4-(4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-3-(4-メチル-1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル)尿素 | 336 | 0.0012  | 0.0388 | 0.000902 | 10.  | 10. |
| 337 | 1-(4-(4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素              | 337 | 0.0145  | 0.0941 | 0.00254  | 2.15 | 1.0 |
| 338 | 1-(4-(4-(3,3-ジメチルブチル)スルホニル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-3-(3-エチルキヌクリジン-3-イル)尿素              | 338 | 0.00445 | 0.0721 | 0.000984 | 2.15 | 1.0 |
| 339 | 1-(4-(4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-3-(3-メチルキヌクリジン-3-イル)尿素          | 339 | 0.136   | 0.72   | 0.0257   | 10.  | 10. |
| 340 | キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-プロパン-2-イル)カルバメート                      | 340 | 0.17    | 0.197  | 0.0426   | 10.  | 10. |
| 341 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-プロパン-2-イル)カルバメート          | 341 | 0.0193  | 0.0904 | 0.00719  | 10.  | 10. |
| 342 | N-(2-(2-(4-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド     | 342 | 0.666   | 0.393  | 0.0851   | 10.  | 10. |
| 343 | キヌクリジン-3-イル(2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-プロパン-2-イル)カルバメート                       | 343 | 0.36    | 0.106  | 0.0198   | 10.  | 1.0 |
| 344 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル(2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)-プロパン-2-イル)カルバメート           | 344 | 0.0658  | 0.0564 | 0.00876  | 10.  | 1.0 |

【表 4 4】

|     |                                                                                       |     |        |        |         |     |      |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|--------|---------|-----|------|
| 345 | N-(2-(2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-カルボキサミド     | 345 | 2.54   | 0.369  | 0.091   | 10. | 3.16 |
| 346 | キヌクリジン-3-イル 2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イルカルバメート                        | 346 | 0.0507 | 0.266  | 0.0111  | 10. | 3.16 |
| 347 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル 2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イルカルバメート            | 347 | 0.0368 | 0.15   | 0.00582 | 10. | 1.41 |
| 348 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル 2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イルカルバメート(単一鏡像異性体 A) | 348 | 0.0278 | 0.0872 | 0.00352 | 10. | 1.0  |
| 349 | 1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-4-イル 2-(5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イルカルバメート(単一鏡像異性体 B) | 349 | 0.25   | 0.233  | 0.0144  | 10. | 1.0  |

【1197】

〔実施例 351〕

多発性嚢胞腎疾患モデルにおけるグルコシルセラミド合成酵素阻害

Nek8 j c k 変異にホモ接合性のマウスは、多発性嚢胞腎疾患を発症する（「j c k マウス」）。組織学的検査によって、異型接合性の親からの数匹の3日齢の新生仔の腎臓に、立方上皮細胞に覆われた小型単離嚢胞があり、15日齢の新生仔には、扁平上皮に覆われた嚢胞があったことが明らかになる。疾患は進行性であるが、腎臓触診では少なくとも4～5週齢まで明らかにならない。ホモ接合体は、一般に、死亡直前まで活動的なままであり、通常は、20から25週齢の間で死亡する。ホモ接合体の雌性は繁殖性であるが、同腹仔を常に世話するわけではない。ホモ接合体の雄性は繁殖性であるが、15週齢後に繁殖性の低下が報告されている。肝臓、脾臓または膵臓に、組織学的異常は見出されない。（Atal aら、1993年）。

【1198】

多発性嚢胞腎疾患に対するGCS阻害剤の効果を評価するために、化合物156である（S）-キヌクリジン-3-イル（2-（4'-（2-メトキシエトキシ）-[1,1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン-2-イル）カルバメートを、15、30および50mg/kgの用量でj c kマウスの食餌に入れて投与した。第2の化合物であるキヌクリジン-3-イル（2-（4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）プロパン-2-イル）カルバメート（以下「GZ161」）を、60mg/kgの用量でj c kマウスの食餌に入れて投与した。

【1199】

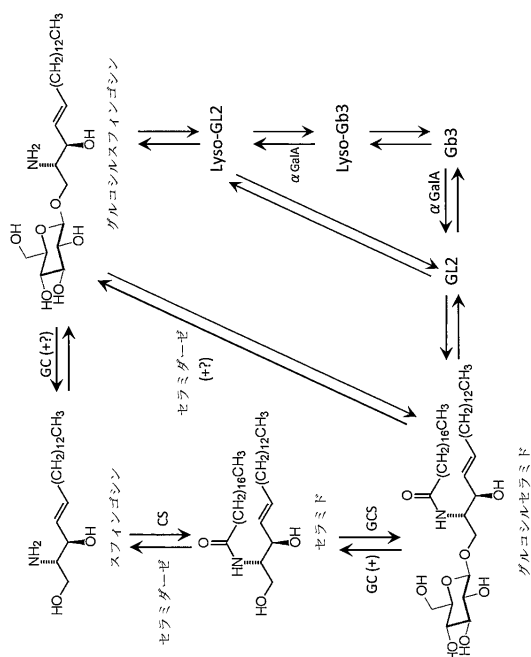
化合物の投与を3から4週齢の間で開始し、マウスを9週齢で屠殺するまで継続した。疾患表現型に対する化合物の効果を、体重、血液尿素窒素（「BUN」）および血清GL1を測定することによって評価した。腎臓／体重（K／BW）、嚢胞体積、BUN、腎臓GL1および血清GL1に対するさらなる効果も、研究の寿命末期の時点で測定した。

【 1 2 0 0 】

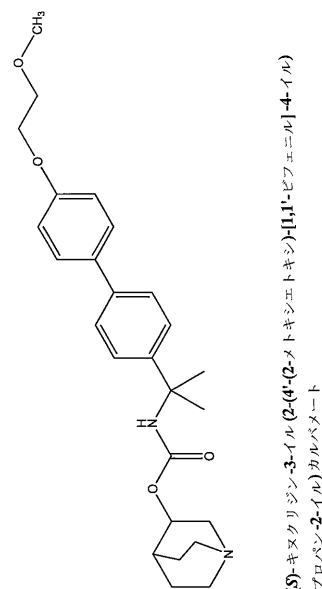
図3で実証されている通り、化合物156によってGL1の用量依存性阻害が引き起こされた。この阻害は囊胞の増殖の低下および腎機能の保存に関連している。用量依存性低減は、図表ならびに数値によって提示され、表されるパーセンテージは、ビヒクル対照群と比較したGL1レベルの低減率(%)である。図3は、ビヒクル対照群と、試験した3つの用量の化合物156群と、GZ161群の間の体重測定値を実証しており、30mg/kgおよび50mg/kgの用量の化合物156が、ビヒクル対照群とは統計的に異なっている。また図3は、ビヒクル対照群と、試験した3つの用量の化合物156群と、GZ161群の間の体重測定値に対する腎臓の値を実証しており、化合物156群およびGZ161群のすべてが、ビヒクル対照群とは統計的に異なっている。また図3は、ビヒクル対照群と、試験した3つの用量の化合物156群と、GZ161群の間の囊胞体積およびBUN測定値を実証しており、GZ406群および化合物156群のすべてが、ビヒクル対照群とは統計的に異なっている。

10

【図 1】



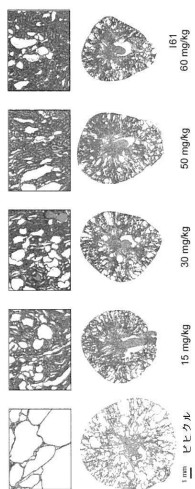
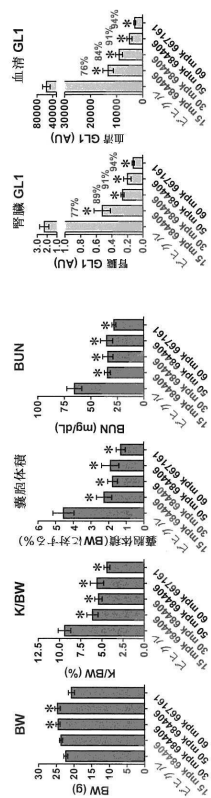
【図 2】



フクロパン-2-イル)カルバマート  
 (S)-キヌクレジジン-3-イル(2-(4'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)



【図 3】



フロントページの続き

|             |         |           |                      |
|-------------|---------|-----------|----------------------|
| (51)Int.Cl. |         | F I       |                      |
| A 6 1 K     | 31/497  | (2006.01) | A 6 1 K 31/497       |
| A 6 1 K     | 31/439  | (2006.01) | A 6 1 K 31/439       |
| A 6 1 K     | 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K 31/5377      |
| A 6 1 K     | 31/501  | (2006.01) | A 6 1 K 31/501       |
| C 0 7 D     | 453/02  | (2006.01) | C 0 7 D 453/02 C S P |
| C 0 7 D     | 471/08  | (2006.01) | C 0 7 D 471/08       |
| A 6 1 P     | 3/00    | (2006.01) | A 6 1 P 3/00         |
| A 6 1 P     | 9/10    | (2006.01) | A 6 1 P 9/10         |
| A 6 1 P     | 13/12   | (2006.01) | A 6 1 P 13/12        |
| A 6 1 P     | 43/00   | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1  |
| A 6 1 P     | 35/00   | (2006.01) | A 6 1 P 35/00        |
| A 6 1 P     | 25/00   | (2006.01) | A 6 1 P 25/00        |
| A 6 1 P     | 25/16   | (2006.01) | A 6 1 P 25/16        |
| A 6 1 P     | 25/28   | (2006.01) | A 6 1 P 25/28        |

- (72)発明者 マリオ・エー・カブレラーサラザール  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807,ブリッジウォーター,コーポレートドライブ55  
. メールストップ:55エー505エー,サノフィ
- (72)発明者 カッサンドラ・セラツカ  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01012,チェスターフィールド,ドンエマーソンロード2  
3
- (72)発明者 スオン・エイチ・チュヨン  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807,ブリッジウォーター,コーポレートドライブ55  
. メールストップ:55エー505エー,サノフィ
- (72)発明者 ブラッドフォード・ハース  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807,ブリッジウォーター,コーポレートドライブ55  
. メールストップ:55エー505エー,サノフィ
- (72)発明者 アンドリュー・グッド  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807,ブリッジウォーター,コーポレートドライブ55  
. メールストップ:55エー505エー,サノフィ
- (72)発明者 キャサリン・ジャンクシックス  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01887,ウィルミントン,ホプキンズ32
- (72)発明者 ジョン・マーシャル  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807,ブリッジウォーター,コーポレートドライブ55  
. メールストップ:55エー505エー,サノフィ
- (72)発明者 マルクス・メッツ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807,ブリッジウォーター,コーポレートドライブ55  
. メールストップ:55エー505エー,サノフィ
- (72)発明者 ロナルド・ケイ・シュール  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807,ブリッジウォーター,コーポレート55,メール  
ストップ:55エー505エー,サノフィ
- (72)発明者 レナート・スカーリャ  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02465,ニュートン,クロッカーサークル13
- (72)発明者 イービン・シアーン  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01720,アクトン,マーシャルパス24,マーシャルパス  
24
- (72)発明者 ジョーン・ジャオ

- アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.コーポレートドライブ55  
.メールストップ:55エー-505エー.サノフィ
- (72)発明者 ジョン・レナード  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.コーポレートドライブ55  
.メールストップ:55エー-505エー.サノフィ
- (72)発明者 トーマス・ナトリ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.コーポレートドライブ55  
.メールストップ:55エー-505エー.サノフィ
- (72)発明者 エリナ・マキノ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.コーポレートドライブ55  
.メールストップ:55エー-505エー.サノフィ
- (72)発明者 ハーヴ・ハッソン  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.コーポレートドライブ55  
.メールストップ:55エー-505エー.サノフィ
- (72)発明者 オクサナ・ベスクロヴナヤ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.コーポレートドライブ55  
.メールストップ:55エー-505エー.サノフィ

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 国際公開第2010/091104 (WO, A1)  
国際公開第2010/091164 (WO, A1)  
特表2003-532731 (JP, A)  
特表2009-509964 (JP, A)  
特表2009-523845 (JP, A)  
国際公開第2002/015662 (WO, A2)  
特表2005-524675 (JP, A)  
国際公開第2002/016356 (WO, A2)  
特表2010-530419 (JP, A)  
特開2002-302490 (JP, A)  
特表2007-515479 (JP, A)  
特開平08-198751 (JP, A)  
国際公開第1995/021820 (WO, A1)  
国際公開第2007/100430 (WO, A2)  
国際公開第2008/096870 (WO, A1)  
特表2004-501916 (JP, A)  
特表2011-530489 (JP, A)  
特表2006-511570 (JP, A)  
国際公開第2011/006074 (WO, A1)  
国際公開第2010/121963 (WO, A1)  
特開昭60-228477 (JP, A)  
特表2008-545776 (JP, A)  
特開平05-070457 (JP, A)  
特表2000-515881 (JP, A)  
国際公開第2004/052365 (WO, A2)  
国際公開第2000/026186 (WO, A1)  
特表2000-500139 (JP, A)  
特表2006-507241 (JP, A)  
NAITO, R. et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1998年, Vol. 46, No. 8, pp. 1286-1294

MAZUROV, A. et al., 2-(ARYLMETHYL)-3-SUBSTITUTED QUINUCLIDINES 以下省略, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, PERGAMON, 2005年 4月15日, Vol. 15, No. 8, p. 2073-2077

KLOE, G. E. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2010年, Vol. 53, pp. 7192-7201

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K

A61P

C07D

Caplus/REGISTRY (STN)